



<http://portaildoc.univ-lyon1.fr>

Creative commons : Paternité - Pas d'Utilisation Commerciale -  
Pas de Modification 2.0 France (CC BY-NC-ND 2.0)



<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/2.0/fr>

UNIVERSITE CLAUDE BERNARD - LYON 1 FACULTE DE PHARMACIE  
INSTITUT DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES ET BIOLOGIQUES

THESE n° 129

**THESE**

pour le DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

présentée et soutenue publiquement le 9 Décembre 2016 par

M. BOIRON Louis

Né le 29 septembre 1990

A Suresnes

\*\*\*\*\*

**ÉTUDE COUT-UTILITÉ D'UN VACCIN NONVALENT CONTRE LES  
PAPILLOMAVIRUS HUMAINS EN AUTRICHE**

\*\*\*\*\*

**JURY**

Mme FERDJAOUI MOUMJID Nora, Maître de Conférence,

Mme LARGERON Nathalie, Docteur en Pharmacie,

M. SPÄTH Hans-Martin, Maître de Conférence,

M. UHART Mathieu, Docteur en Pharmacie.

**BOIRON Louis**

**Étude coût-utilité d'un vaccin nonavalent contre les papillomavirus humains en Autriche.**

Th. D. Pharm., Lyon 1, 2016, 88 p.

### **RESUME**

La présente analyse coût-utilité a pour objectif d'estimer l'impact de santé publique et le ratio coût-efficacité incrémental d'un programme de vaccination universelle avec un vaccin nonavalent contre les papillomavirus humains comparé à l'actuel programme de vaccination avec un vaccin quadrivalent en Autriche. Un modèle de transmission dynamique analysant les effets de santé et les conséquences économiques des maladies liées à l'utérus, à l'anus, à la vulve, au vagin et aux verrues génitales, a été calibré au contexte autrichien. L'impact clinique du aux cinq nouveaux types a été pris en compte pour les maladies du col de l'utérus et de l'anus uniquement.

Les analyses ont montré que le vaccin nonavalent pourrait avoir un fort impact sur le fardeau des maladies liées aux papillomavirus humains. Au bout de 100 ans, la stratégie avec le nouveau vaccin permettrait une réduction additionnelle de 18% de l'incidence du cancer du col de l'utérus, par rapport à la stratégie avec l'actuel vaccin. Ce bénéfice incrémental correspond à 2.544 cas de cancers du col de l'utérus et 1.124 décès évités, en plus de ceux déjà évités grâce au vaccin quadrivalent. Une réduction additionnelle des lésions précancéreuses du col de l'utérus de 22% est également estimée, soit 23.174 cas évités, au bout de 100 ans. L'analyse coût-utilité a également montré qu'avec un seuil d'efficience fixé à 30.000 € par année de vie gagnée pondérée par la qualité de vie, la nouvelle stratégie de vaccination était coût-efficace si la différence entre le prix du vaccin nonavalent et celui du quadrivalent n'excède pas 43 € et dominante jusqu'à un prix additionnel de 3 €.

Cette analyse pourra être reconduite à travers de nouvelles méthodologies en économie de la santé, toujours à l'étude, comme les analyses de décision multicritères.

### **MOTS CLES**

Coût-utilité  
HPV  
Vaccin  
Nonavalent

### **JURY**

Mme FERDJAOUI MOUMJID Nora, Maître de Conférence

Mme LARGERON Nathalie, Docteur en Pharmacie

M. SPÄTH Hans-Martin, Maître de Conférence

M. UHART Mathieu, Docteur en Pharmacie

### **DATE DE SOUTENANCE**

Vendredi 9 Décembre 2016

### **ADRESSE DE L'AUTEUR**

49 chemin du Pivolet 69630 Chaponost

## UNIVERSITE CLAUDE BERNARD LYON 1

- |   |                       |
|---|-----------------------|
| • Président de l'Université                                 | M. Frédéric FLEURY    |
| • Présidence du Conseil Académique                          | M. Hamda BEN HADID    |
| • Vice-Président du Conseil d'Administration                | M. Didier REVEL       |
| • Vice-Président de la Commission Recherche                 | M. Fabrice VALLEE     |
| • Vice-Président de la Formation et de la Vie Universitaire | M. Philippe CHEVALIER |

## Composantes de l'Université Claude Bernard Lyon 1

### SANTE

- |   |  |
|---|--|
| • UFR de Médecine Lyon Est  | Directeur : M. Jérôme ETIENNE          |
| • UFR de Médecine Lyon Sud Charles Mérieux                            | Directeur : Mme Carole BURILLON        |
| • Institut des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques                | Directrice : Mme Christine VINCIGUERRA |
| • UFR d'Odontologie   | Directeur : M. Denis BOURGEOIS         |
| • Institut des Techniques de Réadaptation                             | Directeur : M. Yves MATILLON           |
| • Département de formation et centre de recherche en Biologie Humaine | Directeur : Anne-Marie SCHOTT          |

### SCIENCES ET TECHNOLOGIES

- |  |                                  |
|--|----------------------------------|
| • Faculté des Sciences et Technologies                                       | Directeur : M. Fabien DE MARCHI  |
| • UFR de Sciences et Techniques des Activités Physiques et Sportives (STAPS) | Directeur : M. Yannick VANPOULLE |
| • Ecole Polytechnique Universitaire de Lyon (ex ISTIL)                       | Directeur : M. Pascal FOURNIER   |
| • I.U.T. LYON 1  | Directeur : M. Christophe VITON  |
| • Institut des Sciences Financières et d'Assurance (ISFA)                    | Directeur : M. Nicolas LEBOISNE  |
| • ESPE   | Directeur : M. Alain MOUGNIOTTE  |

**ISPB – Faculté de Pharmacie Lyon**  
**LISTE DES DEPARTEMENTS PEDAGOGIQUES**

**DEPARTEMENT PEDAGOGIQUE DE SCIENCES PHYSICO-CHIMIQUE ET PHARMACIE GALENIQUE**

- **CHIMIE ANALYTIQUE, GENERALE, PHYSIQUE ET MINERALE**

Monsieur Raphaël TERREUX (Pr)  
Monsieur Pierre TOULHOAT (Pr - PAST)  
Madame Julie-Anne CHEMELLE (MCU)  
Monsieur Lars-Petter JORDHEIM (MCU-HDR)  
Madame Christelle MACHON (AHU)

- **PHARMACIE GALENIQUE -COSMETOLOGIE**

Madame Marie-Alexandrine BOLZINGER (Pr)  
Madame Stéphanie BRIANCON (Pr)  
Madame Françoise FALSON (Pr)  
Monsieur Hatem FESSI (Pr)  
Monsieur Fabrice PIROT (PU - PH)  
Monsieur Eyad AL MOUAZEN (MCU)  
Madame Sandrine BOURGEOIS (MCU)  
Madame Ghania HAMDY-DEGOBERT (MCU-HDR)  
Monsieur Plamen KIRILOV (MCU)  
Monsieur Damien SALMON (AHU)

- **BIOPHYSIQUE**

Monsieur Richard COHEN (PU – PH)  
Madame Laurence HEINRICH (MCU)  
Monsieur David KRYZA (MCU – PH - HDR)  
Madame Sophie LANCELOT (MCU - PH)  
Monsieur Cyril PAILLER-MATTEI (MCU-HDR)  
Madame Elise LEVIGOUREUX (AHU)

**DEPARTEMENT PEDAGOGIQUE PHARMACEUTIQUE DE SANTE PUBLIQUE**

- **DROIT DE LA SANTE**

Monsieur François LOCHER (PU – PH)  
Madame Valérie SIRANYAN (MCU - HDR)

- **ECONOMIE DE LA SANTE**

Madame Nora FERDJAOUI MOUMJID (MCU - HDR)  
  
Madame Carole SIANI (MCU – HDR)  
Monsieur Hans-Martin SPÄTH (MCU)

- **INFORMATION ET DOCUMENTATION**

Monsieur Pascal BADOR (MCU - HDR)

- **HYGIENE, NUTRITION, HYDROLOGIE ET ENVIRONNEMENT**

Madame Joëlle GOUDABLE (PU – PH)

- **INGENIERIE APPLIQUEE A LA SANTE ET DISPOSITIFS MEDICAUX**

Monsieur Gilles AULAGNER (PU – PH)  
Monsieur Daniel HARTMANN (Pr)

- **QUALITOLOGIE – MANAGEMENT DE LA QUALITE**

Madame Alexandra CLAYER-MONTEBAULT (MCU)  
Monsieur Vincent GROS (MCU-PAST)  
Madame Audrey JANOLY-DUMENIL (MCU-PH)  
Madame Pascale PREYNAT (MCU PAST)

- **MATHEMATIQUES – STATISTIQUES**  
Madame Claire BARDEL-DANJEAN (MCU-PH)  
Madame Marie-Aimée DRONNE (MCU)  
Madame Marie-Paule PAULTRE (MCU - HDR)

#### **DEPARTEMENT PEDAGOGIQUE SCIENCES DU MEDICAMENT**

- **CHIMIE ORGANIQUE** Monsieur  
Pascal NEBOIS (Pr) Madame Nadia  
WALCHSHOFER (Pr)  
Monsieur Zouhair BOUAZIZ (MCU - HDR)  
Madame Christelle MARMINON (MCU)  
Madame Sylvie RADIX (MCU -HDR)  
Monsieur Luc ROCHEBLAVE (MCU - HDR)
- **CHIMIE THERAPEUTIQUE**  
Monsieur Roland BARRET (Pr)  
Monsieur Marc LEBORGNE (Pr)  
Monsieur Laurent ETTOUATI (MCU - HDR)  
Monsieur Thierry LOMBERGET (MCU - HDR)  
Madame Marie-Emmanuelle MILLION (MCU)
- **BOTANIQUE ET PHARMACOGNOSIE**  
Madame Marie-Geneviève DIJOUX-FRANCA (Pr)  
Madame Marie-Emmanuelle HAY DE BETTIGNIES (MCU)  
Madame Isabelle KERZAON (MCU)  
Monsieur Serge MICHALET (MCU)
- **PHARMACIE CLINIQUE, PHARMACOCINETIQUE ET EVALUATION DU MEDICAMENT**  
Madame Roselyne BOULIEU (PU – PH)  
Madame Magali BOLON-LARGER (MCU - PH)  
Madame Christelle CHAUDRAY-MOUCHOUX (MCU-PH)  
Madame Céline PRUNET-SPANNO (MCU)  
Madame Catherine RIOUFOL (MCU- PH-HDR)

#### **DEPARTEMENT PEDAGOGIQUE DE PHARMACOLOGIE, PHYSIOLOGIE ET TOXICOLOGIE**

- **TOXICOLOGIE**  
Monsieur Jérôme GUITTON (PU – PH)  
Madame Léa PAYEN (PU-PH)  
Monsieur Bruno FOUILLET (MCU)  
Monsieur Sylvain GOUTELLE (MCU-PH)
- **PHYSIOLOGIE**  
Monsieur Christian BARRES (Pr)  
Monsieur Daniel BENZONI (Pr)  
Madame Kiao Ling LIU (MCU)  
Monsieur Ming LO (MCU - HDR)
- **PHARMACOLOGIE**  
Monsieur Michel TOD (PU – PH)  
Monsieur Luc ZIMMER (PU – PH)  
Monsieur Roger BESANCON (MCU)  
Monsieur Laurent BOURGUIGNON (MCU-PH)  
Madame Evelyne CHANUT (MCU)  
Monsieur Nicola KUCZEWSKI (MCU)  
Madame Dominique MARCEL CHATELAIN (MCU-HDR)
- **COMMUNICATION**  
Monsieur Ronald GUILLOUX (MCU)

- **ENSEIGNANTS ASSOCIES TEMPORAIRES**

Monsieur Olivier CATALA (Pr-PAST)  
Madame Corinne FEUTRIER (MCU-PAST)  
Madame Mélanie THUDEROZ (MCU-PAST)

## **DEPARTEMENT PEDAGOGIQUE DES SCIENCES BIOMEDICALES A**

- **IMMUNOLOGIE**

Monsieur Jacques BIENVENU (PU – PH)  
Monsieur Guillaume MONNERET (PU-PH)  
Madame Cécile BALTER-VEYSSEYRE (MCU - HDR)  
Monsieur Sébastien VIEL (AHU)

- **HEMATOLOGIE ET CYTOLOGIE**

Madame Christine VINCIGUERRA (PU - PH)  
Madame Brigitte DURAND (MCU - PH)  
Monsieur Yohann JOURDY (AHU)

- **MICROBIOLOGIE ET MYCOLOGIE FONDAMENTALE ET APPLIQUEE AUX BIOTECHNOLOGIE INDUSTRIELLES**

Monsieur Patrick BOIRON (Pr)  
Monsieur Jean FRENEY (PU – PH)  
Monsieur Frédéric LAURENT (PU-PH-HDR)  
Madame Florence MORFIN (PU – PH)  
Monsieur Didier BLAHA (MCU)  
Madame Ghislaine DESCOURS (MCU-PH)  
Madame Anne DOLEANS JORDHEIM (MCU-PH)  
Madame Emilie FROBERT (MCU - PH)  
Madame Véronica RODRIGUEZ-NAVA (MCU-HDR)

- **PARASITOLOGIE, MYCOLOGIE MEDICALE**

Monsieur Philippe LAWTON (Pr)  
Madame Nathalie ALLIOLI (MCU)  
Madame Samira AZZOUZ-MAACHE (MCU - HDR)

## **DEPARTEMENT PEDAGOGIQUE DES SCIENCES BIOMEDICALES B**

- **BIOCHIMIE – BIOLOGIE MOLECULAIRE - BIOTECHNOLOGIE**

Madame Pascale COHEN (Pr)  
Monsieur Alain PUISIEUX (PU - PH)  
Madame Emilie BLOND (MCU-PH)  
Monsieur Karim CHIKH (MCU - PH)  
Madame Carole FERRARO-PEYRET (MCU - PH-HDR)  
Monsieur Boyan GRIGOROV (MCU)  
Monsieur Hubert LINCET (MCU-HDR)  
Monsieur Olivier MEURETTE (MCU)  
Madame Caroline MOYRET-LALLE (MCU – HDR)  
Madame Angélique MULARONI (MCU)  
Madame Stéphanie SENTIS (MCU)  
Monsieur Anthony FOURIER (AHU)

- **BIOLOGIE CELLULAIRE**

Madame Bénédicte COUPAT-GOUTALAND (MCU)  
Monsieur Michel PELANDAKIS (MCU - HDR)

- **INSTITUT DE PHARMACIE INDUSTRIELLE DE LYON**

Madame Marie-Alexandrine BOLZINGER  
(Pr) Monsieur Daniel HARTMANN (Pr)

Monsieur Philippe LAWTON (Pr)  
Madame Sandrine BOURGEOIS (MCU)  
Madame Marie-Emmanuelle MILLION  
(MCU) Madame Alexandra  
MONTEBAULT (MCU)

Madame Angélique MULARONI  
(MCU) Madame Valérie VOIRON  
(MCU - PAST)

- **Assistants hospitalo-universitaires sur plusieurs départements pédagogiques**

Madame Florence RANCHON

- **Attachés Temporaires d'Enseignement et de Recherche (ATER)**

Madame Charlotte BOUARD (86<sup>ème</sup> section)  
Madame Laure-Estelle CASSAGNES(85<sup>ème</sup>  
section) Monsieur Karim MILADI (85<sup>ème</sup> section)  
Madame Laurence PAGES (87<sup>ème</sup> section)

**Pr** : Professeur

**PU-PH** : Professeur des Universités, Praticien Hospitalier

**MCU** : Maître de Conférences des Universités

**MCU-PH** : Maître de Conférences des Universités, Praticien Hospitalier

**HDR** : Habilitation à Diriger des

Recherches **AHU** : Assistant Hospitalier

Universitaire **PAST** : Personnel Associé

Temps Partiel



## REMERCIEMENTS

*Je suis très sensible à l'honneur que m'ont fait Madame Nora Ferdjaoui Moumjid et Monsieur Hans-Martin Späth en acceptant de participer à ce jury. Je vous exprime toute ma reconnaissance pour l'intérêt porté à ce travail.*

*J'exprime toute ma gratitude à Madame Nathalie Largeron pour m'avoir accueilli au sein de son équipe d'économie de la santé pendant 2 ans, pour avoir accepté d'examiner ce travail et de faire partie de mon jury de thèse. Je te prie d'accepter l'expression de ma respectueuse considération.*

*Je remercie tout particulièrement Monsieur Mathieu Uhart pour ses nombreux conseils, la façon amicale avec laquelle il m'a partagé son expérience et ses compétences. Un grand merci pour avoir suivi ce travail et avoir accepté de faire partie de ce jury.*

*Je remercie également toute l'équipe de Sanofi Pasteur MSD pour m'avoir accueilli et tant appris, Vanessa, Murielle, Marjorie, Marion, Thalia, Mélanie, Christelle, Christel, Emmanuelle, Florence, Ivy, Audrey et Ebtissemme.*

*A mes parents, ma sœur et mon frère pour leur amour et leur éternel soutien.*

*A tous mes amis, Matthieu, Clément, Quentin, Juliette, Alexandre, Charly, Etienne, Robin, Pauline, Sara, Maud, Fatima, Alexandra, Charlotte, Gino, Lionel, Manu, Oscair, Adri, Stan, Yass, Marianne, Momo, Antoine, Max, Sam et Jack.*

*A mes filleuls, Lou et Oscar.*



## SOMMAIRE

SOMMAIRE .....	10
LISTE DES FIGURES HORS DE L'ARTICLE PUBLIÉ .....	12
LISTE DES FIGURES DE L'ARTICLE PUBLIÉ .....	12
LISTE DES TABLEAUX HORS DE L'ARTICLE PUBLIÉ .....	13
LISTE DES ANNEXES.....	14
LISTE DES ABRÉVIATIONS .....	15
INTRODUCTION.....	18
1. Rappels d'économie de la santé.....	20
1.1. Origine .....	20
1.2. Méthodes.....	21
1.2.1. L'évaluation économique globale .....	21
1.2.2. Perspective, coûts, horizon temporel et actualisation .....	22
1.2.3. Modélisation .....	25
1.2.4. Les différentes études pharmaco-économiques .....	28
1.3. Interprétation des résultats .....	32
1.4. Utilisation de l'économie de la santé en Europe.....	35
1.4.1. En France .....	35
1.4.2. Au Royaume-Uni.....	36
1.4.3. En Autriche .....	37
2. Contexte de l'étude du vaccin nonavalent contre les Papillomavirus humains en Autriche .....	37
2.1. Contexte autrichien.....	37
2.1.1. Le système de santé autrichien .....	37
2.1.2. Recommandation et remboursement du vaccin .....	38
2.2. Un nouveau vaccin contre les infections à papillomavirus .....	39
2.2.1. Les infections à papillomavirus .....	39
2.2.2. Les moyens de prévention .....	39
2.3. Gardasil 9 <sup>®</sup> en Europe de l'Ouest .....	41
2.4. Les études coût-utilité de Gardasil 9 <sup>®</sup> .....	41
2.4.1. Etat des lieux des études disponibles .....	41
2.4.2. La publication autrichienne .....	50
3. Etude coût-utilité d'une vaccination universelle avec Gardasil 9 <sup>®</sup> en Autriche publiée dans BMC Infectious Diseases .....	50

4. Discussion.....	67
5. Conclusions .....	75
BIBLIOGRAPHIE.....	78
ANNEXES .....	84

## **LISTE DES FIGURES HORS DE L'ARTICLE PUBLIÉ**

Figure 1 Classification des coûts .....	24
Figure 2 Place de la modélisation dans l'analyse économique .....	26
Figure 3 Typologie des modèles.....	27
Figure 4 QALYs gagnées grâce à une intervention .....	31
Figure 5 Représentation schématique des résultats d'une analyse coût-utilité comparant 2 stratégies ..	34
Figure 6 Evolution de l'utilisation des MCDA dans le domaine de la santé .....	74

## **LISTE DES FIGURES DE L'ARTICLE PUBLIÉ**

Fig. 1 Calibration of cervical cancer HPV incidence related to types 16, 18, 6, 11, 31, 33, 45, 52, and 58 .....	59
Fig. 2 Estimated cervical cancer incidence (related to types 16, 18, 6, 11, 31, 33, 45, 52, and 58) over 100 years .....	59
Fig. 3 Estimated CIN2/3 incidences (related to types 16, 18, 6, 11, 31, 33, 45, 52, and 58) over 100 years .....	60
Fig. 4 Price sensitivity.....	61
Fig. 5 Tornado diagram of the univariate sensitivity analysis.....	62

## **LISTE DES TABLEAUX HORS DE L'ARTICLE PUBLIÉ**

Tableau 1 Typologie de l'évaluation.....	22
Tableau 2 Méthode de mesure des préférences .....	29
Tableau 3 Coûts et résultats de deux stratégies A et B .....	33
Tableau 4 Caractéristiques méthodologiques des différentes études .....	44
Tableau 5 Etudes pharmaco-économiques du vaccin HPV nonavalent dans le monde .....	48

## **LISTE DES TABLEAUX DE L'ARTICLE PUBLIÉ**

Table 1 Summary table on vaccine efficacy.....	55
Table 2 Summary table on costs and utilities for HPV-related disease .....	56
Table 3 Proportions of cancers and genital warts attributable to HPV infection.....	57
Table 4 Overall incidence of cancers, mortality and genital warts.....	58
Table 5 Comparison of overall incidence (/100,000) between target and calibration .....	58
Table 6 Incidence reduction with quadrivalent and nonavalent vaccination at steady-state .....	61
Table 7 Costs and QALY of the quadrivalent and nonavalent vaccination strategies .....	62

## **LISTE DES ANNEXES**

Annexe 1 Annual cancer-associated mortality by site, age and stage.....	84
Annexe 2 Vaccine unit cost and administration cost .....	85
Annexe 3 Cost information   Costs of diagnosing and treating diseases caused by HPV infection.....	85
Annexe 4 Screening and diagnostic tests for cervical and vaginal cancers.....	86
Annexe 5 Age-specific utilities in healthy population .....	86
Annexe 6 Utilities in population with HPV-related diseases .....	86
Annexe 7 Comparison of overall incidence between target and calibration .....	87
Annexe 8 Comparison of overall mortality between target and calibration .....	87

## LISTE DES ABRÉVIATIONS

ACE : Analyse Coût-Efficacité  
ACIP : Advisory Committee On Immunization Practices  
ACU : Analyse Coût-Utilité  
ACV : Analyse Coût-Bénéfice  
AMC : Analyse de Minimisation des Coûts  
AMM : Autorisation de Mise sur le Marché  
ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé  
ASMR : Amélioration du Service Médical Rendu  
BMC : BioMed Central  
Can\$ : Dollar canadien  
CEESP : Commission d'Évaluation Économique et de Santé Publique  
CEPS : Comité Économique des Produits de Santé  
CES : Collège des Économistes de la Santé  
COPERMO : Comité interministériel de la Performance et de la Modernisation de l'offre de soins hospitaliers.  
CT : Commission de Transparence  
CTV : Comité Technique des Vaccinations  
EMA : Agence Européenne du Médicament  
FDA : Food and Drug Administration  
HAS : Haute Autorité de Santé  
HCSP : Haut Conseil de la Santé Publique  
HPV : Human Pappillomavirus  
HTA : Health Technology Assessment  
HTAi : Health Technology Assessment international  
ICER : Incremental Cost-Effectiveness Ratio  
InVS : Institut de Veille Sanitaire  
ISPOR : International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research  
JCVI : Joint Committee on Vaccination and Immunisation  
JO : Journal Officiel  
MCDA : Multicriteria Decision Analysis  
MSD : Merck Sharp and Dohme  
NHS : National Health Service  
NICE : National Institute for Health and Care Excellence  
OCDE : Organisation de Coopération et de Développement Economique  
OSH : Oberster Sanitätsrat  
Pap : Papanicolaou  
PHE : Public Health England  
PIB : Produit Intérieur Brut  
QALYs : Quality Adjusted Life Years  
SED : Simulation à Évènements Discrets  
SMR : Service Médical Rendu  
STIKO : Ständige Impfkommission







## **INTRODUCTION**

La vaccination est l'une des interventions de santé publique la plus importante du siècle dernier. Chaque année, elle sauve plus de trois millions de personnes dans le monde et évite à des millions de personnes de souffrir de maladie et d'incapacité permanente (1). Elle a permis l'éradication de la variole, une réduction d'incidence de 99% de la poliomyélite (entre 1988 et 2003) et de 40% de la rougeole (entre 1999 et 2003). Si le taux de couverture vaccinale est assez élevé, en plus de protéger les personnes vaccinées, la vaccination protège les non-vaccinées grâce à l'immunité de cohorte : les personnes non-vaccinées sont protégées par les vaccinées grâce à la réduction de circulation du virus (2). Bien que la vaccination ait toujours fait l'objet de controverses depuis le début de son utilisation, ces controverses sont de plus en plus nombreuses. Ces dernières entraînent des questionnements et une certaine méfiance vis-à-vis des vaccins, ayant pour conséquence le refus de certains patients de se faire vacciner et/ou de vacciner leurs enfants. Cette diminution de couverture vaccinale peut provoquer une recrudescence de cas de maladies infectieuses, mais également la réapparition d'une maladie précédemment éradiquée grâce à la vaccination. En France par exemple, des polémiques autour de la vaccination contre les papillomavirus humain, et en particulier avec le vaccin Gardasil<sup>®</sup>, ont pour conséquence une très faible couverture vaccinale alors que des études récentes affirment que le rapport bénéfice/risque est en faveur de la vaccination (3). Il est important de rappeler certaines différences fondamentales entre les médicaments et les vaccins. Les médicaments curatifs sont donnés à des patients malades, exprimant de ce fait une forte demande pour un traitement. La perception du rapport bénéfice/risque est donc très élevée et les effets indésirables du traitement sont peu visibles. En revanche, les vaccins préventifs sont destinés à des personnes saines, souvent très jeunes, et les effets du vaccin sont le plus souvent imperceptibles à l'échelle individuelle du fait de leur action préventive. De ce fait, les effets indésirables sont très visibles, entraînant alors une perception du rapport bénéfice/risque très faible.

Aujourd'hui, la vaccination permet de prévenir plus de 26 maladies infectieuses, et dans les années à venir, de nouveaux vaccins élargiront encore le champ de la prévention. Les maladies infectieuses à prévention vaccinale tuent cependant encore chaque année trois millions de personnes dans le monde et induisent des dépenses importantes pour les systèmes de santé (1).

La vaccination a par conséquent une valeur de santé publique mais également économique importante. Elle induit des économies directes en réduisant les dépenses de santé, en diminuant par exemple le nombre de personnes à prendre en charge (médicaments, examens médicaux...) et indirectes en évitant aux parents de garder leurs enfants malades. La vaccination a également une valeur économique beaucoup plus large, de moyen à long terme, sur la société. Elle permet de réduire les pertes de productivité en diminuant les arrêts de travail et plus globalement de gagner en productivité en diminuant la mortalité et la morbidité des maladies infectieuses (4). Par ailleurs, il a été estimé que vacciner un citoyen d'Europe de l'Ouest durant toute sa vie contre 17 maladies coûtait entre 443 € et 3.395 €, frais d'admission inclus (5).

Malgré l'intérêt de santé publique et économique de la vaccination, le budget alloué à la vaccination n'est pourtant que de 0,3% du budget total de santé en France (6). La crise économique et financière de l'Europe qui a commencé en 2008 a en plus mis une énorme pression sur les budgets nationaux, entraînant des coupes budgétaires responsables de conséquences sans précédents pour les systèmes de santé : la moitié des pays de l'Organisation de Coopération et de Développement Economique (OCDE) ont indiqué en 2013 que le secteur de la santé serait affecté par des plans d'assainissement des finances publiques (7). La traditionnelle opposition en économie de la santé, consistant à une demande de soins infinie avec des ressources limitées, devient de plus en plus grave et problématique dans cette période d'austérité pour les décideurs et acteurs des soins de santé. C'est pourquoi, l'évaluation économique des interventions de santé et tout particulièrement des vaccins est plus que jamais fondamentale.

L'objectif de ce travail est de présenter une étude coût-utilité d'un vaccin HPV nonavalent en Autriche qui a été réalisée lors de mon apprentissage au sein de l'entreprise Sanofi Pasteur MSD. Cette étude a été publiée dans le journal *BMC Infectious Diseases*. Cette thèse est donc une "thèse-article", présentant l'article lui-même sous sa forme publiée, accompagné du contexte de l'étude, d'une revue de la littérature ainsi qu'une discussion.

La première partie de ce travail introduit l'économie de la santé, la deuxième partie définit le contexte de l'étude, la troisième reprend l'article sous sa forme publiée dans le journal *BMC Infectious Diseases*, et enfin, la dernière partie est consacrée à la discussion.

## 1. Rappels d'économie de la santé

### 1.1. Origine

Le secteur de la santé représente une part très importante des richesses : en 2014, 12 % du produit intérieur brut français était consacré au financement des dépenses de santé, soit 256,9 milliards d'euros (8). Ces dépenses de santé augmentent de façon régulière, du fait du progrès technique, de la croissance, du vieillissement des populations, de l'émergence de nouvelles pathologies, mais également de l'importance de la valeur que les populations accordent à la santé (9). Les institutions de santé font donc face à des besoins de santé, de prévention, toujours de plus en plus importants alors que leurs budgets sont limités. De plus, deux logiques décisionnelles s'opposent : le choix "collectif", c'est-à-dire la répartition optimale et équitable des ressources disponibles et le choix "individuel", c'est-à-dire que "la santé n'a pas de prix", tout ce qui est disponible dans l'état actuel de l'art doit être appliqué à l'individu. Il convient donc de s'interroger sur le choix de financement d'une stratégie de santé plutôt qu'une autre, afin d'allouer au mieux les ressources de santé (10).

Alors que les calculs économiques dans le secteur des transports étaient déjà utilisés au XVII<sup>e</sup> siècle, les calculs économiques appliqués au domaine de la santé sont très récents. L'article "*Uncertainty and the Welfare Economics of Medical Care*", publié en 1963 par le prix Nobel d'économie Kenneth J. Arrow semble être l'acte de naissance de l'économie de la santé (9;11). L'économie de la santé est une discipline transversale qui a pour but d'optimiser l'aide à la décision en réponse au problème économique qui se pose naturellement en santé : l'allocation de ressources économiques finies dans un contexte d'attentes infinies en termes de soins. C'est donc un outil d'aide à la décision permettant de comparer différentes alternatives sur la base de leurs coûts et de leurs effets, grâce à différentes analyses. En d'autres termes, on compare le coût de différents programmes : non pas le montant du programme mais plutôt les résultats de santé qui auraient été obtenus si on avait utilisé un autre programme et donc si on avait affecté les ressources disponibles à l'autre programme plutôt que le programme initial (10).

Les calculs économiques appliqués à la santé ont commencé à se développer à la fin des années 60 dans les pays anglo-saxons. En plus de l'efficacité, l'innocuité et la qualité d'un médicament, les différents acteurs se soucient désormais de l'efficience, c'est-à-dire la capacité d'un médicament à apporter un bénéfice thérapeutique en pratique médicale courante pour un coût

acceptable. On cherchera alors à maximiser les résultats pour un coût donné ou minimiser le coût pour un résultat recherché. L'industrie pharmaceutique y a recours depuis les années 1980 pour affiner les stratégies de recherche et développement de l'entreprise, répondre aux demandes de plus en plus explicites des pouvoirs publics concernant la justification de la valeur économique du produit de santé mais également en vue de communiquer aux prescripteurs la dimension économique du produit (12;13).

## 1.2. Méthodes

### 1.2.1. L'évaluation économique globale

" Appliquée au domaine de la santé, l'évaluation économique met en regard les résultats attendus d'une intervention de santé avec les ressources consommées pour la produire. Cela suppose que les interventions de santé soumises à la décision publique soient comparées, sur la base de leurs résultats et de leurs coûts respectifs. L'objectif de l'évaluation économique est de hiérarchiser les différentes options envisageables en fonction de leur capacité à engendrer les meilleurs résultats possibles à partir des ressources à mobiliser, au service des décideurs en vue d'une allocation optimale des ressources. On parle à ce propos de recherche de l'efficiency" (14).

L'analyse économique concerne à la fois les coûts et les conséquences des activités et cherche à identifier et à expliciter un ensemble de critères qui peuvent permettre de faire des choix parmi les différentes utilisations possibles de ressources rares. Une évaluation économique compare donc au moins deux stratégies, comme par exemple l'implémentation d'un vaccin versus la situation actuelle, qui peut être de ne pas vacciner. Pour savoir quelle stratégie choisir, on va comparer les coûts et les résultats des deux stratégies pour savoir si les bénéfices additionnels de la nouvelle stratégie justifient les coûts additionnels. La pharmaco-économie évalue les conséquences médico-économiques de l'utilisation d'un médicament alors que la médico-économie est plus générique que la pharmaco-économie puisqu'elle englobe tout ce qui est lié à la santé (15).

Nous nous intéresserons aux différentes évaluations économiques globales, c'est-à-dire celles dont les coûts et les conséquences sont étudiées et dans lesquelles deux options ou plus sont comparées. Elles seront décrites dans le paragraphe 1.2.4. Contrairement à l'évaluation partielle

qui étudie indépendamment coûts et conséquences, l'évaluation économique globale répond à la question de l'efficacité. Ces différentes évaluations sont présentées dans le Tableau 1.

**Tableau 1 Typologie de l'évaluation (10)**

		<i>Etudie-t-on à la fois les coûts et les conséquences ?</i>		
		<b>Non</b>	<b>Oui</b>	
<i>Compare-t-on deux options ou plus ?</i>		Examen des conséquences seules	Examen des coûts seuls	
	<b>Non</b>	<i>Evaluation partielle</i>		
		Description des résultats	Description des coûts	Description coût-résultat
	<b>Oui</b>	<i>Evaluation partielle</i>		<i>Evaluation économique globale</i>
		Evaluation de l'efficacité pratique ou de l'efficacité théorique	Analyse des coûts	Analyse de minimisation des coûts Analyse coût-efficacité Analyse coût-utilité Analyse coût-bénéfice

### 1.2.2. Perspective, coûts, horizon temporel et actualisation

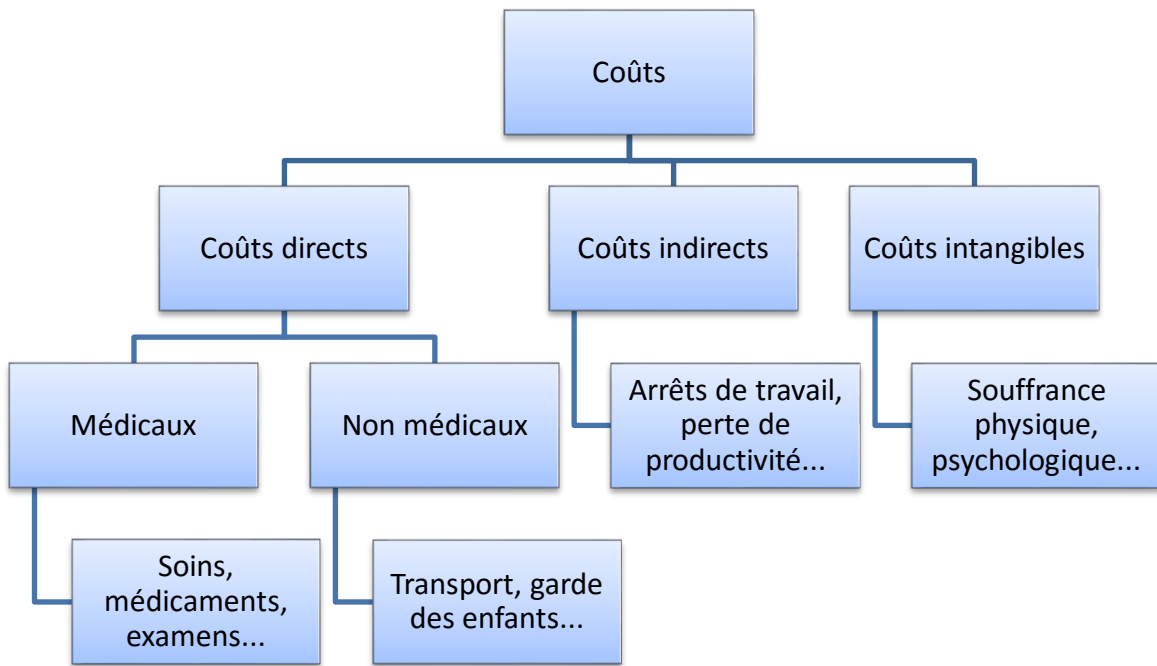
Dans cette sous-partie, nous définirons quelques notions importantes pour la compréhension de l'étude : les notions de perspective, de coûts, d'horizon temporel, et d'actualisation.

La première étape importante de l'évaluation pharmaco-économique est la valorisation des coûts. Cette mesure des coûts se fait en fonction de la perspective choisie de l'étude, également appelée "point de vue du payeur". Les différentes perspectives adoptées sont celles du patient, des prestataires de soins (hôpital, clinique, médecins), du payeur (assurance-maladie, collectivités locales) ou de la société. Du point de vue du patient, les coûts à prendre en compte sont les dépenses médicales qui sont à sa charge ("ticket modérateur" et dépassement d'honoraires, en absence de mutuelle). Le point de vue des prestataires de soins, comme par exemple celui de l'hôpital, ne prend en compte que les coûts hospitaliers. Dans la perspective du payeur, comme l'assurance maladie, on mesure ce qu'elle verse aux hôpitaux et/ou aux patients. Enfin, la vision la plus large est celle de la société : on prend alors les ressources utilisées pour le traitement d'un patient, mais également la perte de productivité, soit un manque à gagner, exprimé en terme de journées de travail perdues (16).

Les coûts à considérer sont donc ceux liés à l'utilisation de ressources du système de soins, à des activités ou à des consommations des patients et de leurs familles, ou encore à l'utilisation de ressources relevant d'un autre secteur que celui de la santé. Il existe trois types de coûts. Les coûts directs médicaux sont ceux liés à l'utilisation de ressources du système de soin et les coûts directs non médicaux sont assez souvent à la charge des patients. Les coûts indirects correspondent à la perte de la productivité que subie l'économie nationale. Enfin, les coûts intangibles représentent les pertes de bien-être et de qualité de vie. Ils sont très rarement évalués dans les études du fait qu'il est très difficile de les quantifier et très coûteux de les évaluer.

Les coûts à prendre en compte dépendront donc du choix de la perspective de l'étude. Les différents types de coûts sont présentés dans la Figure 1.





**Figure 1 Classification des coûts**

Par exemple, une étude médico-économique d'une campagne de vaccination avec comme perspective celle de la sécurité sociale prendra en compte uniquement les coûts directs (médicaux et non médicaux) alors que selon le point de vue de la société, les coûts directs et indirects seront pris en compte.

Lorsque l'on fait une étude médico-économique, on mesure les coûts et les effets de santé de plusieurs stratégies. Il faut donc définir la durée pendant laquelle les coûts et les conséquences sont mesurés : on parle d'horizon temporel. Il doit être défini de manière à ne pas biaiser l'analyse en faveur de l'une ou l'autre des alternatives ; c'est-à-dire qu'il doit être suffisamment long pour intégrer l'ensemble des résultats. Une étude médico-économique d'une stratégie vaccinale qui protégerait la survenue de cancers doit donc avoir un horizon temporel suffisamment long pour pouvoir mesurer ces effets de santé.

Du fait que l'on mesure les coûts et les conséquences futurs pendant une durée plus ou moins longue, ces coûts et conséquences doivent être actualisés ; c'est-à-dire ajustés en fonction du temps : on parle de *préférence de temps*. En effet, la valeur des coûts et des conséquences de la stratégie que l'on compare ne sera pas la même à la fin de l'horizon temporel qu'aujourd'hui. Ceci s'explique par le fait que les individus peuvent avoir une vision à court terme, supposer

que le futur est incertain et préférer être en bonne santé maintenant que plus tard. Ceci s'explique également par la présence de taux d'intérêt et donc du principe d'actualisation et de capitalisation : un euro aujourd'hui a plus de valeur qu'un euro dans 100 ans car il existe des marchés financiers nous permettant de nous enrichir. De même, un euro obtenu dans 100 ans a moins de valeur qu'un euro obtenu aujourd'hui. L'actualisation permet donc de déterminer la valeur actuelle des coûts et des bénéfices futurs (15-20). La formule du calcul de l'actualisation est décrite ci-dessous.

$$P = \sum_{k=0}^n F_n(1+r)^{-n}$$

### Équation 1 Valeur actualisée (21)

P = la valeur actualisée

F<sub>n</sub> = le coût (ou conséquence) de l'année n

r = le taux annuel d'actualisation

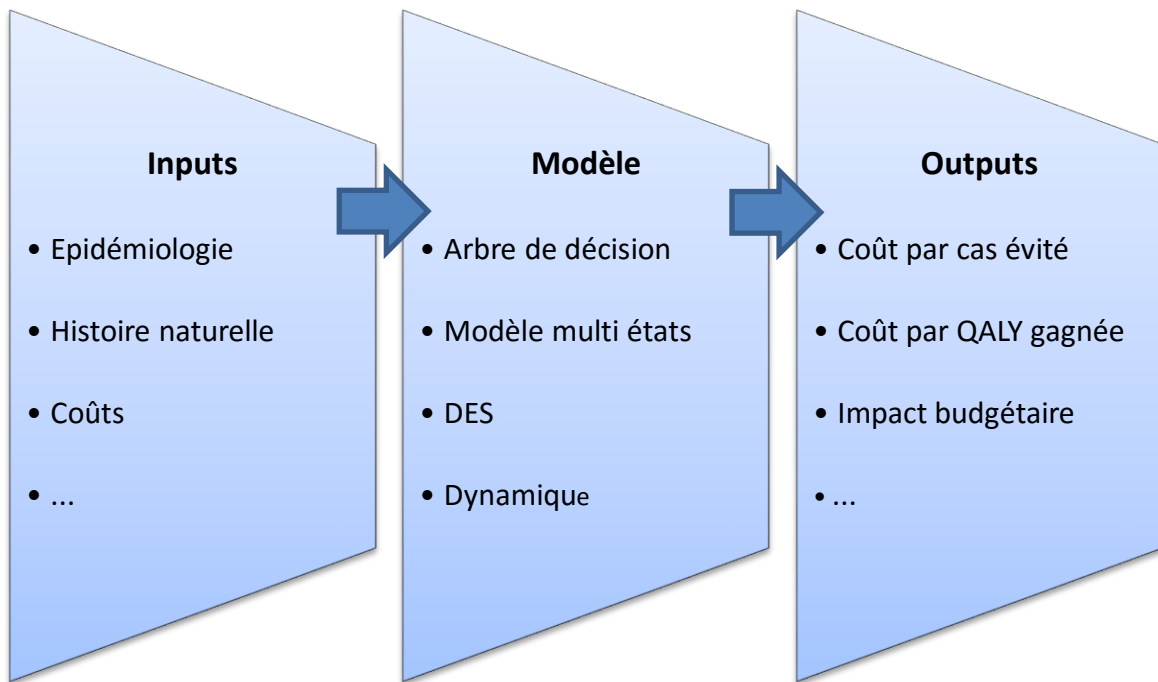
n = l'année

Les taux d'actualisation pour les coûts et les conséquences peuvent être semblables ou différents. Ces taux peuvent être conseillés pour certains types d'études par les autorités de santé des pays mais en l'absence de taux affichés, on se réfère à la littérature existante. En France, la Haute Autorité de Santé (HAS) recommande un taux d'actualisation de 4% pour des horizons temporels inférieurs à 30 ans, puis jusqu'à 2% au-delà (22).

#### 1.2.3. Modélisation

Un modèle est une représentation simplifiée de la réalité, sous forme d'équations ou plus simplement de diagramme. Le recours à la modélisation est intéressant en économie de la santé car elle permet de structurer les connaissances et de synthétiser les données disponibles. De plus, elle permet de dépasser une situation d'information imparfaite ou de simuler la variation de différents paramètres. La modélisation n'est pas propre à l'évaluation pharmaco-économique mais est parfaitement adaptée à cette dernière car il faut intégrer des informations de nature

différente provenant de sources multiples. Le modèle permet d'estimer les coûts et les conséquences des interventions étudiées. La place de la modélisation dans l'analyse économique est présentée dans la Figure 2.



**Figure 2 Place de la modélisation dans l'analyse économique**

La validité du modèle, c'est-à-dire sa capacité à produire des résultats cohérents et adaptés à la réalité est testée. La validation interne explore la cohérence intrinsèque du modèle et la validation externe s'assure que les résultats produits soient cohérents avec la maladie et les effets des interventions évaluée (calibration, face-validity, cross-validity). La robustesse du modèle est appréciée par l'identification des sources d'incertitudes et par la réalisation d'une analyse de sensibilité. L'analyse de sensibilité permet de mesurer l'impact de l'incertitude des paramètres sur le résultat final. Cependant, il faut garder à l'esprit qu'un modèle est une représentation simplifiée et ne peut par conséquent représenter parfaitement la réalité. Georges Box, statisticien, déclarait : "All the models are wrong, but some of them are useful" ("tous les modèles sont faux, mais certains sont utiles").

Le choix d'un modèle parmi les nombreux existants est justifié par la spécificité de l'évaluation que l'on souhaite mener. Quatre caractéristiques sont à prendre en compte lors du choix du modèle : comment le modèle intègre-t-il le temps (discret ou continu), prend-il en compte l'incertitude sur les paramètres (déterministe ou stochastique), y a-t-il des interactions entre individus (statique ou dynamique) et enfin s'intéresse-t-on à un groupe d'individu ou bien à des individus singuliers (agrégé ou individu-centré). La classification de ces différents modèles par la Haute Autorité de Santé est présentée dans la Figure 3.

			Modèles de cohorte / agrégés		Modèles individus-centrés	
			Déterministes	Stochastiques	Stochastiques	
Prise en compte du temps	Implicite	Discret	Sans interactions	Arbre de décision	Arbre de décision (simulation Monte Carlo 2 <sup>nd</sup> ordre)	Arbre de décision (simulation Monte Carlo 1 <sup>er</sup> et 2 <sup>nd</sup> ordres)
				Modèle de Markov	Modèle de Markov (simulation Monte Carlo 2 <sup>nd</sup> ordre)	Modèle de Markov (simulation Monte Carlo 1 <sup>er</sup> et 2 <sup>nd</sup> ordres)
	Explicite	Continu	Avec interactions	Modèles dynamiques (systèmes d'équations différentielles)	Chaîne de Markov à temps discret (CMTD)	Micro simulations
					Chaîne de Markov à temps continu (CMTC)	Modèles à événements discrets

**Figure 3 Typologie des modèles (22)**

Les modèles les plus retrouvés dans l'évaluation économique sont les arbres de décision et les modèles de Markov. Il existe également les modèles à simulation à événements discrets (SED) et les modèles dynamiques. Les arbres de décision sont une représentation graphique de la succession de décisions ou d'évènements. Ils représentent les modèles les plus simples et les plus utilisés et sont à privilégier pour les épisodes aigus ou pour des maladies de courte durée. Les modèles multi états sont une construction graphique similaire à celle des arbres de décision mais ils incorporent la notion de temps. On s'intéresse aux différents états de santé de la maladie. Un patient passe d'un état à un autre en fonction de probabilités de transition. Le modèle multi états le plus utilisé est le modèle de Markov. Ils sont utilisés pour modéliser les maladies

chroniques ou quand plusieurs états de santé peuvent apparaître de façon répétée. Les modèles SED simulent un très grand nombre de fois des parcours individuels afin d'obtenir la meilleure estimation. Trois composantes sont essentielles pour définir ce type de modèle : les entités, les événements et le temps. Les modèles SED sont plus flexibles que les modèles de Markov et permettent de prendre en compte ce qui s'est passé antérieurement. Les modèles de transmission dynamiques sont des modèles spécifiques qui étendent les SED. Les interactions entre individus et donc l'immunité de groupe (ou immunité de cohorte) sont pris en compte. En effet, le fait qu'une population atteigne un certain taux de couverture protège d'autres personnes non vaccinées : la vaccination a un effet individuel mais également collectif. Le bénéfice global de la vaccination est supérieur à la somme des effets individuels. Ils sont très utilisés pour étudier les maladies transmissibles (15;21-23). Cette description des différents modèles est synthétique, mais le lecteur intéressé peut trouver des informations complémentaires dans le rapport de la Haute Autorité de Santé (22) et dans le rapport de l'ISPOR (24).

#### 1.2.4. Les différentes études pharmaco-économiques

##### 1.2.4.1. Analyse de minimisation des coûts (AMC)

L'analyse de minimisation des coûts (parfois appelée "coût-coût") est une méthode qui compare plusieurs stratégies ayant des conséquences supposées équivalentes. Parmi les études bi-critères (coût et avantage), cette étude est le cas le plus simple car les avantages étant équivalents, on ne compare que les coûts. On peut par exemple comparer deux ou plusieurs médicaments de même efficacité thérapeutique et d'innocuité égales pour déterminer quel est le moins cher. Cette méthode est souvent utilisée par les pharmacies des hôpitaux (10;20).

##### 1.2.4.2. Analyse coût-efficacité (ACE)

L'analyse coût-efficacité est une forme d'évaluation économique qui prend en compte à la fois les coûts et les conséquences des programmes de santé. Les conséquences peuvent être exprimées en différentes unités comme, par exemple, des années de vie gagnées, le nombre de patients guéris, la réduction du cholestérol sérique en pourcentage. Le rapport de la différence des coûts des différentes stratégies sur la différence d'efficacité correspond au sacrifice financier qu'il faut consentir pour gagner une unité de santé (10;16;18-22;25).

##### 1.2.4.3. Analyse coût-utilité (ACU)

L'analyse coût-utilité présente de nombreuses similitudes avec l'analyse coût-efficacité mais s'intéresse tout particulièrement à la qualité de vie des effets sur la santé induits par les

programmes. Les résultats ne sont alors plus exprimés en coût par unité d'effet mais en années de vie pondérées par la qualité (QALYs = Quality Adjusted Life Years). Contrairement à l'ACE qui ne prend en compte qu'un seul effet, l'ACU peut prendre en compte de multiples effets pour être ensuite converti en un résultat uni-dimensionnel, incorporant ainsi des jugements de valeur (10;16;18-22;25).

#### 1.2.4.3.1. Utilité, valeur et préférence

Quand on parle de préférence, on parle du concept global, c'est-à-dire à la fois des utilités et des valeurs. Il existe deux types de méthodes pour mesurer les préférences : les mesures de préférences directes et les mesures de préférences indirectes. Les utilités et les valeurs sont des pondérations attribuées à chaque état de santé possible en fonction de la désirabilité relative de ces différents états. Cependant, en fonction du type de processus de mesure et du type de réponse de l'individu, le terme à employer diffère. On pose donc des questions de préférence sur des résultats de santé (plusieurs états du moment présent jusqu'à la mort) à un individu. Lorsque la question est posée en situation d'incertitude, comme c'est le cas avec le pari standard, le comportement de l'individu face au risque est à prendre en compte. Les mesures de préférences directes sont classées dans le tableau ci-dessous.

**Tableau 2 Méthode de mesure des préférences**

Mode de réponse	Type de question	
	Certitude (valeurs)	Incertain (utilités)
Echelle	Echelle graduée Echelle catégorielle Echelle visuelle analogique Echelle de ratio	
Choix	Préférence de temps Comparaison avec appariement Equivalence Arbitrage inter-individuel	Pari standard

Les mesures de préférences indirectes prennent beaucoup moins de temps et sont très utilisées : les systèmes de classification des états de santé multi-attribut. Ils permettent d'éviter le travail de mesure en utilisant l'un des systèmes qui sont préscorés. Le Quality of Well-Being (QWB),

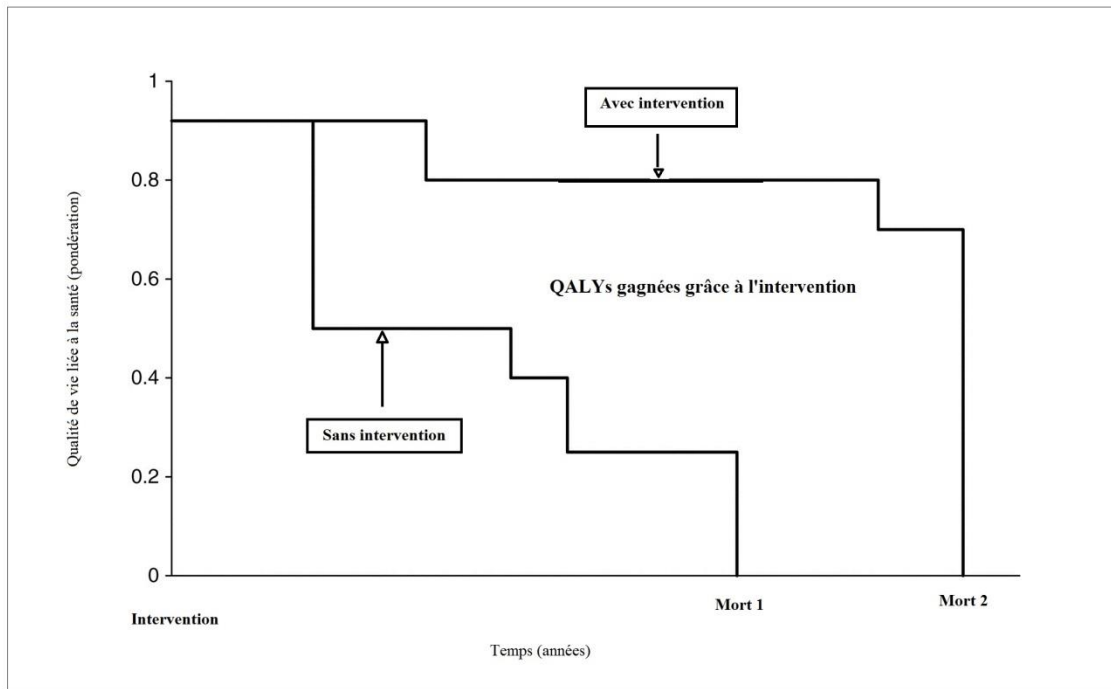
les Health Utilities Index (HUI), et l'EuroQol (EQ-5D) sont les trois principaux. Ces systèmes sont basés sur trois types d'hypothèse d'indépendance : l'indépendance en terme d'utilité du premier ordre (aucune interaction n'existe entre les préférences sur les niveaux d'un attribut quelconque et les niveaux fixés pour les autres attributs), l'hypothèse en terme d'utilité mutuelle (aucune interaction entre les préférences sur les niveaux de certains attributs et les niveaux fixés pour les autres attributs), et l'indépendance en terme d'utilité additive (aucune interaction entre les préférences sur les attributs). (10;19;20).

La description de ces différentes méthodes est très synthétique mais le lecteur intéressé pourra trouver des informations complémentaires dans la thèse de Julie Chevalier (26).

#### 1.2.4.3.2. Années de vie pondérées par la qualité (QALY)

Contrairement à l'ACE, le concept de QALY permet de prendre à la fois les bénéfices résultant de la réduction de la morbidité (qualitatifs) et ceux résultant de la réduction de la mortalité (quantitatifs), et de les agréger en une mesure unique.

Grâce aux résultats des préférences obtenus par les méthodes classiques (pari standard...) ou par les systèmes de classification d'états de santé multi-attribut (QWB, EuroQol, HUI), on effectue un "scoring" afin de déterminer les coefficients de pondération pour chaque état de santé (ordonnée de la figure ci-dessous). Ces coefficients sont donc basés sur les préférences, ancrés sur la parfaite santé et sur la mort et sont mesurés sur une échelle d'intervalle. On utilise 0 comme valeur pour représenter la mort et 1 pour un état de parfaite santé. Sur la figure ci-dessous, l'aire entre les deux courbes représente la somme des aires associées à chaque état de santé. Elle représente la durée en années multipliée par le coefficient de qualité de cet état, ce qui représente les QALYs gagnés.



**Figure 4 QALYs gagnées grâce à une intervention**

Prenons l'exemple d'un patient qui "sans intervention" verrait son profil de santé se dégrader pour ensuite mourir au temps "mort 1". Cependant, si ce dernier subit une opération chirurgicale par exemple ("avec intervention"), son état de santé va certes toujours se dégrader, mais plus lentement, pour mourir au temps "mort 2". L'aire entre la courbe avec et sans intervention représente les années de vie pondérées par la qualité (QALYs) gagnées. Jusqu'au temps "mort 1" cette aire correspond aux QALYs gagnées du fait de l'amélioration de la qualité (gain de qualité de vie liée à la santé) et l'aire entre le temps "mort 1" et "mort 2" correspond aux QALYs gagnées du fait de l'amélioration en quantité ; pondérée toutefois pas sa qualité (10).

#### 1.2.4.4. Analyse coût-bénéfice (ACB)

L'analyse coût-bénéfice est une évaluation économique dans laquelle les coûts et les résultats sont exprimés tous les deux en unités monétaires. Il faut donc évaluer les conséquences des programmes de santé pour que tous les différents types de résultats (gains en survie, en qualité de vie...) soient exprimés en termes monétaires. Il existe trois approches : celle du capital humain, celle des préférences révélées et celles des préférences déclarées de la disposition à payer. L'intérêt d'une telle analyse est donc de savoir si les bénéfices de la stratégie excèdent



ses coûts. L'ACB permet de répondre à des questions portant sur l'allocation des ressources alors que l'ACE et l'ACU permettent de répondre à des questions portant sur l'efficience (10;16;18-22;25).

### 1.3. Interprétation des résultats

Les programmes de santé sont de manière générale comparés en fonction de leur ratio coût-efficacité ; c'est-à-dire le coût par cas évité (ou toute autre conséquence) ou le coût par QALY gagnée (ECE ou ECU). On calcule donc le ratio coût-efficacité incrémental (ICER), dont la formule est présentée ci-dessous. Le numérateur correspond alors à la différence de coût entre les stratégies comparées et le dénominateur à la différence des résultats.

$$ICER = \frac{\Delta \text{coûts}}{\Delta \text{résultats}}$$

#### **Équation 2 : Le ratio coût-efficacité incrémental**

ICER = Ratio coût-efficacité incrémental (Incremental cost-effectiveness ratio)

$\Delta$  coûts = différence des coûts des stratégies comparées

$\Delta$  résultats = différence des résultats des stratégies comparées

Les interventions étudiées sont représentées dans un repère coût-résultat (Figure 5). Si l'ICER se trouve dans la zone 1 de la figure ci-dessous, l'intervention est moins efficace et plus coûteuse que la stratégie de comparaison. Dans la zone 2, l'intervention est plus efficace et plus coûteuse, plus efficace et moins coûteuse dans la zone 3 et enfin moins efficace et moins coûteuse dans la zone 4. Si l'ICER se trouve dans la zone 3, la nouvelle stratégie est plus efficace et moins coûteuse que la stratégie de référence : la nouvelle stratégie domine le comparateur ; cette stratégie est alors sélectionnée. Dans la zone 1, c'est le contraire ; on dit que la nouvelle stratégie est dominée. Dans les autres quadrants, l'acceptation de la nouvelle stratégie dépend du maximum qu'on est disposé à payer : on parle de seuil (ou threshold en anglais).

Ce seuil peut être défini par des autorités de santé, comme en Angleterre, ou bien calculé en fonction du produit intérieur brut (PIB) par capita. En effet, en absence d'indication, l'Organisation Mondiale de la Santé précise qu'une stratégie dont l'ICER est inférieur à trois fois le PIB par capita est considérée comme coût-efficace (donc acceptable), et très coût-efficace si l'ICER est inférieur au PIB par capita (27).

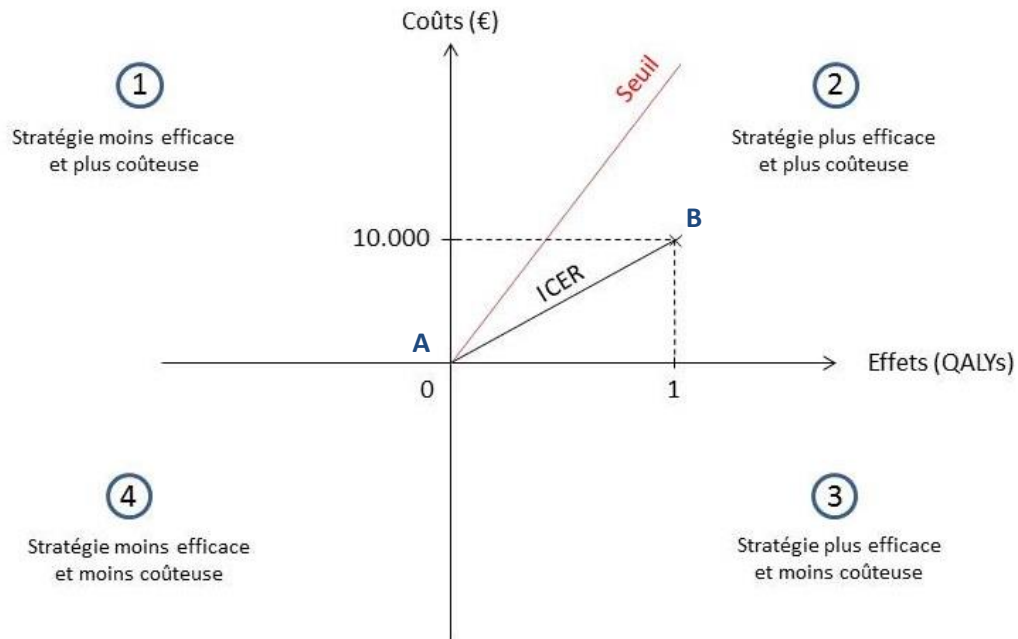
Soit l'exemple présenté dans le Tableau 3 : une étude coût-utilité est menée afin de déterminer si la stratégie de vaccination d'un certain vaccin est coût-efficace par rapport à la stratégie de ne pas vacciner ; c'est-à-dire si les bénéfices additionnels de la vaccination justifient les coûts supplémentaires.

**Tableau 3 Coûts et résultats de deux stratégies A et B**

Stratégie	Coûts (€)	QALYs (années)	ICER (€/QALY gagnée)
<i>Pas de vaccination</i> (A)	5.000 €	0,5	
<i>Vaccination</i> (B)	15.000 €	1,5	10.000

Le rapport de la différence de coûts sur la différence d'effets produit un ICER de 10.000 €/QALY gagnée, que l'on compare au seuil théorique de 30.000 €/QALY gagnée. L'ICER se trouve donc dans la zone 2 de la figure ci-dessous, l'intervention est donc plus efficace et plus

coûteuse et est inférieure au seuil, soit le maximum que l'on est prêt à payer. Les différents scénarios possibles en fonctions des résultats sont présentés ci-dessous.



**Figure 5 Représentation schématique des résultats d'une analyse coût-utilité comparant 2 stratégies**

La stratégie de vaccination (B) par rapport à celle de ne pas vacciner (A) est coût-efficace. La robustesse de la conclusion de l'évaluation économique est argumentée et discutée. Il est important de définir les conditions sous lesquelles la conclusion serait modifiée. On effectue donc une analyse critique des méthodes et des données. Dans notre exemple, l'ICER de la stratégie est inférieur au seuil : la stratégie est donc coût-efficace et pourra donc être acceptée (10;16;19;20).

## 1.4. Utilisation de l'économie de la santé en Europe

La soumission des données médico-économiques se fait aux autorités de santé : à la fois aux autorités de prix et de remboursement et auprès des comités évaluant les technologies de santé (ou HTA pour Health Technology Assessment), pour lesquels elles vont constituer un outil d'aide à la décision. Nous nous intéresserons à trois pays en Europe : la France, l'Angleterre et l'Autriche, pays dans lequel la présente étude a été réalisée.

### 1.4.1. En France

En France, l'évaluation médico-économique des vaccins a été introduite en 1997.

Après avoir obtenu son Autorisation de Mise sur le Marché (AMM), délivrée par l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM) ou par l'Agence Européenne du Médicament (EMA) en fonction de la procédure choisie, une étape de recommandation est nécessaire.

Le Comité Technique des Vaccination (CTV) assure l'étape de recommandation. Le CTV est rattaché au Haut Conseil de la Santé Publique (HCSP). Le CTV élabore, entre autre, la stratégie vaccinale en fonction des données épidémiologiques, d'études bénéfice-risque, et d'études médico-économiques (28). Le CTV commandite lui-même des études médico-économiques et a recours à l'expertise de l'Institut de Veille Sanitaire (InVS). Depuis l'arrêté du 7 juin 2016, paru au Journal Officiel du 15 juin 2016, le CTV a été supprimé, et les compétences ont été transférées à la Haute Autorité de Santé (HAS). L'objectif est de regrouper au sein d'une même instance les différentes expertises de recommandations et d'évaluations.

Après l'étape de recommandation, la HAS doit émettre un avis quant à la prise en charge de ce vaccin par la sécurité sociale. Pour ce faire, la Commission de la Transparence (CT) de la HAS va apprécier le Service Médical Rendu (SMR) et l'Amélioration du Service Médical Rendu (ASMR) du vaccin. La CT a une expertise médicale. La Commission d'Évaluation Économique et de Santé Publique (CEESP) a quant à elle une expertise médico-économique. C'est elle qui va apprécier les résultats des études médico-économiques afin d'évaluer l'efficacité du vaccin (29).

Puis, le Comité Économique des Produits de Santé (CEPS), organisme sous l'autorité des ministres chargés de la santé, de la sécurité sociale, et de l'économie, est chargé de fixer le prix

du vaccin. A ce niveau-là, les résultats des évaluations médico-économique interviennent lors de la négociation du prix des produits de santé, entre le CEPS et l'industriel.

Cependant, en France, l'évaluation médico-économique a pour objectif d'informer le décideur mais ne détermine pas automatiquement ses choix. En effet, tous les avis sur l'efficacité émis par le CTV, la HAS ou le comité interministériel de la performance et de la modernisation de l'offre de soins hospitaliers (COPERMO) sont consultatifs. Depuis 2013, une évaluation médico-économique est obligatoire pour les produits revendiquant une Amélioration du Service Médical Rendu de niveau I, II ou III. Le décideur reste libre de prendre en compte d'autres paramètres. Le collège des économistes de la santé (CES) a mis à disposition en 2003 un guide méthodologique pour l'évaluation économique des stratégies de santé (30).

Enfin, le Ministère de la Santé inscrit le vaccin dans le calendrier vaccinal et publie la décision finale de remboursement du vaccin au Journal Officiel (JO).

#### 1.4.2. Au Royaume-Uni

Comme pour la France, en fonction de la procédure choisie, l'AMM est délivrée soit par l'EMA, soit par le National Health Service (NHS) qui est un système de santé public. L'évaluation médico-économique existe depuis les années 1990 en Angleterre. Même si elle n'intervient que marginalement et indirectement dans la négociation du prix, elle est en revanche primordiale pour la gestion du panier de soins pris en charge par le NHS. Pour les médicaments, le National Institute for Health and Care Excellence (NICE), organisme public non ministériel, a introduit l'analyse coût-utilité dans toutes les recommandations de pratique clinique et de santé publique. Son expertise est, contrairement à celle de la France, externalisée : des équipes académiques sont tout le temps impliquées ; les contributeurs extérieurs du NICE sont quatre fois plus nombreux que ses effectifs.

Patients et sociétés savantes sont également impliquées à toutes les étapes de l'évaluation, leur permettant ainsi de débattre et d'émettre des suggestions. Contrairement à la France, l'avis du NICE détermine réellement le panier de soins pris en charge par le NHS. Un seuil monétaire a été établi en 2004 sous la forme d'un intervalle de 20.000 à 30.000 £ par QALY, correspondant à l'efficacité thérapeutique additionnelle du produit au supplément de coût induit (30).

Concernant les vaccins, c'est le Joint Committee on Vaccination and Immunisation (JCVI), comité consultatif d'expertise indépendant, qui informe et conseille les départements de la santé

du Royaume-Uni sur les questions liées aux maladies infectieuses et évitables grâce à la vaccination. Grâce à l'expertise du Public Health England (PHE) en modélisation et en analyse médico-économique, le JCVI émet des recommandations en se servant des lignes directrices établies par le NICE. Suite à ces recommandations, le calendrier vaccinal national est publié dans le rapport *Immunisation against Infectious Disease* du Ministère de la Santé.

#### 1.4.3. En Autriche

En Autriche, il n'y a pas de cadre formel au niveau national sur l'utilisation des évaluations des technologies de santé. Bien que les résultats médico-économiques sont de plus en plus demandés par les payeurs, ils ne sont pas tout le temps pris en compte dans la prise de décision (31). C'est pourquoi en 2010, un groupe de travail sur les évaluations de technologies de santé a publié une stratégie nationale sur ces évaluations pour le compte du ministère de la santé. Ces HTA sont un outil qui sert à documenter les bénéfices additionnels d'une nouvelle technologie de santé, justifiant ainsi – ou non - son utilisation. Cette stratégie nationale permet d'assurer et d'améliorer les décisions en santé. Elle a pour objectifs d'améliorer l'efficacité, l'efficience et la transparence dans le système de soin autrichien.

Il existe d'autres parties prenantes comme le Ludwig Boltzmann Institut for Health Technology Assessment. Fondée en 2006, il fournit un support scientifique pour la prise de décision dans le système de santé. Le Ministère Fédéral de la Santé peut en effet demander des informations afin de savoir si le remboursement de nouvelles interventions médicales est approprié. L'Institut publie également une newsletter qui résume les résultats internationaux d'évaluation des technologies de santé (32). Cet Institut joue un rôle important dans le HTA grâce à leurs publications, comme d'autres institutions : le département de médecine basé sur des preuves et d'épidémiologie clinique de l'université du Danube, l'association principale des organismes de sécurité sociale, l'institut de santé publique, prise de décision médicale et évaluation des technologies de santé et l'institut national pour la recherche et la planification de système de santé (33).

## 2. Contexte de l'étude du vaccin nonavalent contre les Papillomavirus humains en Autriche

### 2.1. Contexte autrichien

#### 2.1.1. Le système de santé autrichien

En Autriche, les compétences de soins de santé sont partagées entre le niveau fédéral et le niveau régional. Dans chaque état se trouve un Fonds Régional pour la Santé qui reçoit des

financements des différents niveaux et également des institutions de sécurité sociale. Cet organisme est chargé d'appliquer les directives fédérales au niveau local. Le Ministère Fédéral de la Santé règlemente l'assurance maladie, les organes professionnels et supervise le respect des lois de santé. De nombreux comités consultatifs existent et sont à la disposition du Ministère, comme notamment le Gesundheit Österreich GmbH (institut national pour la recherche et la planification du système de santé), à l'origine des directives de l'HTA publié en 2010. Les autorités locales et des Länder sont fondamentales dans l'établissement, l'implémentation et la contrôle des différentes préoccupations du système de santé publique (31). En Autriche, la vaccination est un acte volontaire et ce sont les parents qui décident quand et contre quelles maladies ils veulent faire vacciner leurs enfants (34).

### 2.1.2. Recommandation et remboursement du vaccin

Le Oberster Sanitätsrat (OSR) ou Conseil Supérieur de la Santé est un comité médico-scientifique qui donne des conseils au Ministère de la Santé pour les questions médicales. Cette institution fédérale, constituée de 32 membres volontaires, d'horizons variés, produit également des rapports sur l'état actuel de la science médicale (31). Pour les questions médicales liées aux vaccins, c'est le Conseil National de la Vaccination qui émet des avis au Ministère.

La première étape du processus de recommandation et de remboursement de mise sur le marché d'un vaccin se fait au niveau de ce Conseil National de la Vaccination. Grâce à son expertise médicale et scientifique, il émet un avis quant à la recommandation d'un vaccin au Ministère de la Santé (34). Cet avis n'est pas contraignant et n'oblige donc pas le Ministère à suivre ces recommandations. Si le Ministère de la Santé recommande une vaccination, il va ensuite prendre une décision sur le remboursement de la vaccination.

La vaccination peut être financée publiquement (par appel d'offres, pour une vaccination chez les adolescents de moins de 15 ans) ou bien financée de manière privée, c'est-à-dire à la charge du patient. Si le ministère émet un avis positif pour une prise en charge publique du financement de la vaccination, il faut obligatoirement qu'il y ait deux concurrents cherchant à obtenir un remboursement public pour leur vaccination. Un appel d'offre est alors lancé par l'Agence Fédérale des Marchés Publics (Bundesbeschaffungsagentur), au nom du Ministère de la Santé. L'appel d'offres est basé sur un seul critère : le meilleur prix. Actuellement en Autriche, il y a 12 vaccins pour les adolescents jusqu'à 15 ans qui sont pris en charge publiquement (2/3 par le gouvernement fédéral, 1/6 par les états, et 1/6 par les organismes de sécurité sociale) (34).

### 2.1.3. La vaccination contre les HPV en Autriche

Depuis 2008, de nombreux pays européens ont mis en place des programmes de vaccination contre les Papillomavirus Humains pour les filles. L'Autriche a été le premier pays européen à introduire un programme de vaccination à la fois pour les filles et pour les garçons. A l'époque, les frais de vaccination étaient à la charge du patient (35). Depuis février 2014, le Ministère Fédéral de la Santé a inclus la vaccination contre les HPV dans le programme national de vaccination des enfants, leur permettant de se faire vacciner gratuitement, jusqu'à l'âge de 12 ans (36). En Autriche, d'après le rapport de l'ICO de 2016, chaque année 363 nouveaux cas de cancer du col de l'utérus et 178 cas de décès dus à ce cancer sont recensés.

## 2.2. Un nouveau vaccin contre les infections à papillomavirus

### 2.2.1. Les infections à papillomavirus

Les infections à papillomavirus humains sont très fréquentes et peuvent être à l'origine de maladies bénignes (comme par exemple les verrues génitales), mais également de maladies sévères telles que le cancer du col de l'utérus et une proportion significative d'autres cancers génitaux (de la vulve, du vagin, du pénis), anaux ou oropharyngés. Ces infections peuvent toucher à la fois les femmes et les hommes. Il existe plus de 200 génotypes différents et une quarantaine de types peuvent infecter les muqueuses génitales (37). Ils sont classés en fonction de leur pouvoir oncogène. Les types dits à "bas risques" (ex : HPV 6 et 11) sont non oncogènes, ils ne sont pas mis en évidence dans les lésions précancéreuses, mais sont des agents de proliférations bénignes comme les condylomes acuminés (ou verrues génitales). Les types à "hauts risques" (ex : HPV 16, 18...), potentiellement oncogènes, sont associés au développement des lésions précancéreuses et des cancers du col de l'utérus mais aussi à une proportion importante de carcinomes du vagin, de la vulve, du pénis, du canal anal et de l'oropharynx (37). Les HPV à haut risque ont été dans 99,7% des cas de cancer du col de l'utérus, la majorité étant les types 16 et 18 (38). Les traitements varient en fonction de la maladie, des patients, de l'existence d'autres pathologies, de l'âge... Par exemple, un cancer du col de l'utérus peut être traité par chirurgie (hystérectomie, conisation, ou colpohystérectomie), la radiothérapie ou la chimiothérapie, réalisés isolément ou combinés.

### 2.2.2. Les moyens de prévention

#### 2.2.2.1. Prévention secondaire



La prévention secondaire du cancer du col de l'utérus est basée sur un dépistage des lésions précurseurs du cancer du col afin de permettre une prise en charge adéquate des patients qui en présenteraient afin d'éviter l'évolution vers un stade cancéreux. Depuis leur mise en place il y a une trentaine d'années en Europe, le dépistage du cancer du col de l'utérus a permis la réduction de l'incidence et de la mortalité de 50 à 70% dans les pays développés (39). Il existe deux méthodes de dépistage des lésions par frottis basés sur la cytologie : la technique de Papanicolaou (ou Pap smear) et la technique en milieu liquide (ou en couche mince). Il existe également un test HPV qui détecte la présence par biologie moléculaire de l'ADN viral du virus. Le test ADN est de plus en plus utilisé dans les pays développés du fait de sa meilleure sensibilité et fiabilité pour détecter les lésions précancéreuses comparé à la cytologie (40). Comme présenté dans la publication, en Autriche, 47% des femmes ont reçu au moins un dépistage du col de l'utérus dans les 3 ans et 90% de celles dont le test est anormal reçoivent un test de dépistage de suivi.

#### 2.2.2.2. Prévention primaire

La prévention primaire repose sur la vaccination prophylactique. Elle est intéressante car le cancer du col de l'utérus est dû à 99,7% à l'infection à HPV. Trois vaccins contre les papillomavirus humains existent actuellement : Gardasil<sup>®</sup>, Cervarix<sup>®</sup>, et Gardasil 9<sup>®</sup>.

Gardasil<sup>®</sup> est le premier vaccin contre les maladies à HPV à avoir eu une autorisation de mise sur le marché en Europe par l'Agence Européenne du Médicament (EMA) en septembre 2006. Gardasil<sup>®</sup> est un vaccin quadrivalent, contenant des protéines purifiées de quatre souches des papillomavirus humains (souches de types 6, 11, 16 et 18). Il est recommandé chez les garçons et chez les filles de plus de 9 ans afin de les protéger contre les lésions précancéreuses de l'utérus, de la vulve ou du vagin et de l'anus, des cancers du col de l'utérus et de l'anus ainsi que les verrues génitales (41). Un an après, en septembre 2007, Cervarix<sup>®</sup> reçoit à son tour son autorisation de mise sur le marché par l'EMA. Contrairement à Gardasil<sup>®</sup>, Cervarix<sup>®</sup> est un vaccin bivalent, c'est-à-dire qu'il ne contient seulement des protéines purifiées de deux types d'HPV (types 16 et 18). Il est recommandé chez les filles à partir de 9 ans pour les protéger du cancer du col de l'utérus et des lésions précancéreuses de l'utérus, de la vulve ou du vagin, causés par certains types d'HPV (42). Enfin, en juin 2015, Gardasil 9<sup>®</sup> a reçu son autorisation de mise sur le marché de la part de l'EMA pour une administration en 3 doses, puis un schéma en 2 doses en avril 2016. Gardasil 9<sup>®</sup> est un vaccin nonavalent, protégeant contre les affections causées par neuf types d'HPV (types 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 et 58). Ces 9 types sont

responsables de 89% des cancers du col de l'utérus. Ce vaccin nonavalent est recommandé chez les filles et garçons après 9 ans pour les protéger des lésions précancéreuses et cancers du col de l'utérus, de la vulve ou du vagin et de l'anus, ainsi que des verrues génitales (43).

### 2.3. Gardasil 9<sup>®</sup> en Europe de l'Ouest

Au moment de la rédaction de l'article de l'étude coût-utilité de ce vaccin, aucun pays d'Europe de l'Ouest n'avait encore recommandé et mis en place la vaccination avec Gardasil 9<sup>®</sup>. En avril 2016, l'Allemagne a été le premier pays d'Europe de l'Ouest à lancer Gardasil 9<sup>®</sup> pour la vaccination des jeunes filles âgées de 9 à 17 ans inclus (44). Le comité en charge des recommandations vaccinales en Allemagne (STIKO) recommande aujourd'hui la vaccination avec Gardasil 9<sup>®</sup> pour réduire le fardeau des cancers du col de l'utérus liés aux HPV "de manière générale" ; la restriction aux cancers liés aux types 16 et 18 a été retirée. En Autriche Gardasil 9<sup>®</sup> a été choisi pour le programme national de vaccination chez les filles et les garçons âgés de 9 à 12 ans. En Juin 2016, le Portugal a également recommandé exclusivement Gardasil 9<sup>®</sup> dans son programme national de vaccination HPV à compter de Janvier 2017, pour les filles âgées de 10 ans.

### 2.4. Les études coût-utilité de Gardasil 9<sup>®</sup>

#### 2.4.1. Etat des lieux des études disponibles

Une revue de la littérature concernant les études médico-économiques du vaccin HPV nonavalent a été menée avant et après la rédaction de l'article. Le sujet de notre recherche était limité aux études médico-économiques (coût-utilité ou coût-efficacité) du vaccin HPV nonavalent, comparé à d'autres stratégies (autre vaccin ou dépistage uniquement). Nous avons donc exclu les publications concernant uniquement l'efficacité du vaccin et celles qui ne s'intéressaient uniquement à l'impact du nombre de doses de ce vaccin. Deux bases de données ont été utilisées : PubMed et Google Scholar.

Avant l'étude autrichienne à laquelle nous allons nous intéresser, 4 études pharmaco-économique du vaccin HPV nonavalent ont été publiées : trois aux Etats-Unis et une au Canada :

- Drolet et al. (2014) au Canada,
- Weiss et al. (2014) aux États-Unis. Cette étude n'a pas été publiée mais a été présentée à la Conférence Internationale des Papillomavirus à Seattle. Cette présentation est importante puisque l'étude autrichienne utilise le même modèle que celui présenté,
- Brisson et al. (2015) aux États-Unis,
- Chesson et al. (2016) aux États-Unis.

Depuis la publication de l'étude autrichienne, deux autres études ont été publiées :

- Durham et al. (2016) aux États-Unis,
- LARGERON et al. (2016) en Allemagne.

Afin de pouvoir interpréter au mieux les résultats des différentes études, certains paramètres ont été identifiés dans le tableau ci-dessous : la perspective de l'étude, l'horizon temporel, le nombre de doses de vaccin utilisées, la couverture vaccinale, la compliance, le prix des différents vaccins, et l'année de référence pour les coûts.

Le taux d'actualisation pour les coûts et les effets de santé n'a pas été indiqué dans le tableau car il est le même pour toutes les études et est de 3%.

Les différentes perspectives utilisées sont celles du payeur ou de la société. Du point de vue du payeur, seuls les coûts directs médicaux sont pris en compte alors que du point de vue de la société, les coûts directs mais également indirects sont pris en compte. Weiss et al. (2014) ne mentionne cependant pas la perspective utilisée. Brisson et al. (2015) indique utiliser une perspective sociétale mais précise que seuls les coûts directs médicaux sont inclus ; il en est de même pour Chesson et al. (2016). Durham et al. (2016) indique utiliser une perspective sociétale mais ne précise pas si effectivement les coûts directs et indirects sont pris en compte.

L'horizon temporel est de 70 à 100 ans mais Durham et al. (2016) analyse les effets de la vaccination entre 2015 et 2050, soit un horizon temporel de 35 ans. Parmi les études présentées dans le tableau ci-dessous, Largeron et al. (2016) est la seule à utiliser un programme à 2 doses. Le taux de compliance, c'est-à-dire la proportion de patients recevant toutes les doses, n'est pas mentionné dans toutes les études. Ces paramètres devront être pris en considération lors de la comparaison des résultats des différentes études.

**Tableau 4 Caractéristiques méthodologiques des différentes études**

Pays et Référence	Perspective	Horizon temporel	Schéma vaccinal (nombre de doses)	Couverture vaccinale	Compliance	Prix par dose	Année de référence pour les coûts
Allemagne Largeron <i>et al.</i> (2016)	Payeur	100 ans	2	9-10 : 16,3% 11-12 : 37,7% 13-14 : 45,6% 15-17 : 55,6%	90%	HPV 4 : 140 € HPV 9 : 146,5 € (coûts d'administration en plus de 9 €)	2014
Etats-Unis Durham <i>et al.</i> (2016)	Sociétale	35 ans	3	Dépend de l'état : - de 20% à 57% chez les filles - de 9% à 43% chez les garçons	100%	HPV 2 : 129 \$ HPV 4 : 135 \$ HPV 9 : 148 \$ (coûts d'administration inclus)	2015
Etats-Unis Chesson <i>et al.</i> (2016)	Sociétale	100 ans	3	12-26 : 45,5% chez les filles et 28,6% chez les garçons (atteints dès la 8 <sup>ème</sup> année, puis constants)	100%	HPV 4 : 130 \$ HPV 9 : 143 \$ (coûts d'administration en plus de 15 \$)	2013
Etats-Unis Brisson <i>et al.</i> (2015)	Sociétale	70 ans	3	13-17 : 46% chez les filles et 25% chez les garçons	-	HPV 4 : 145 \$ HPV 9 : 158 \$ (coûts d'administration inclus)	2010

Etats-Unis Weiss <i>et al.</i> (2014)	-	100 ans	3	47% chez les filles à 26 ans, 29% chez les garçons à 21 ans	-	HPV 4 : 130 \$ HPV 9 : 143 \$ (coûts d'administration en plus de 15 \$)	2013
Canada Drolet <i>et al.</i> (2014)	Payeur	70 ans	3	80%	-	HPV 4 : 95 \$ HPV 9 : 95 \$ (coûts d'administration inclus)	2010

Le fardeau économique des maladies HPV induites est substantiel et la plupart des pays développés ont introduit des programmes de dépistage et de vaccination pour lutter contre ce fardeau. Plusieurs analyses médico-économiques ont évalué l'efficacité d'un vaccin HPV nonavalent en comparaison aux stratégies de vaccination actuelles.

Toutes les analyses ont démontré que les programmes de vaccination avec le vaccin nonavalent était coût-efficace (en se basant sur les seuils standard d'efficacité) ou dominante en comparaison avec les programmes de vaccination nationaux en place utilisant les vaccins HPV bi- ou quadri-valents. Les études utilisaient des modèles de transmission dynamiques nécessitant de renseigner les paramètres relatifs à l'incidence des maladies, au dépistage, à la vaccination, aux coûts de traitement, aux scores de qualité de vie ainsi qu'aux données d'efficacité. Tous les modèles étaient calibrés aux données épidémiologiques locales.

Les modèles prenaient en compte les maladies HPV-induites du col de l'utérus uniquement, ou incluaient également les maladies anogénitales, verrues génitales et cancers oropharyngés.

En Allemagne, le passage de la stratégie actuelle de vaccination des filles avec le vaccin quadrivalent à la vaccination par le vaccin nonavalent serait hautement coût-efficace avec un ratio de coût-efficacité incrémental de 329€ par QALY gagné (prise en compte d'un seuil d'efficacité de 40.000 € par QALY gagné). L'extension de la vaccination aux garçons du même âge avec le vaccin nonavalent était également coût-efficace en comparaison à la pratique actuelle de vaccination des filles uniquement avec un coût incrémental par QALY gagné de 22.987€.

Dans deux études américaines, le passage du vaccin HPV quadrivalent au nonavalent pour les garçons et les filles était coût-efficace que la protection croisée du vaccin quadrivalent soit prise en compte ou non. En effet, il était montré que le passage au vaccin nonavalent était une stratégie dominante si le coût additionnel par dose ne dépassait pas 13 US\$ (année 2010). La présentation Weiss et al. (2015) mettait en avant des résultats cohérents avec ces deux études puisque la vaccination universelle avec HPV9 par rapport à celle avec HPV4 était également une stratégie dominante.

Dans l'analyse Canadienne évaluant la vaccination des filles en comparaison à une stratégie sans vaccination, le vaccin nonavalent était plus coût-efficace que le vaccin HPV quadrivalent si le prix additionnel par dose était inférieur à 11 Can\$ et resterait coût-efficace (en considérant

un seuil d'efficience de 40.000 Can\$ par QALY gagné) jusqu'à un incrément de prix de 24 Can\$.

Les analyses de sensibilité ont démontré que les résultats étaient robustes aux variations d'hypothèses incluant de nombreux paramètres comme la couverture vaccinale, l'efficacité vaccinale, la durée de protection, les coûts de santé...

Le tableau ci-dessous synthétise ces différentes informations.



**Tableau 5 Etudes pharmaco-économiques du vaccin HPV nonavalent dans le monde**

Pays et Référence	Type d'étude	Stratégies comparées	Résultats	Paramètres testés en analyse de sensibilité	Commentaires
Allemagne Largeron <i>et al.</i> (2016)	Modèle de type coût-utilité, transmission dynamique basé au niveau de la population	<ul style="list-style-type: none"> <li>Vaccination chez les filles avec HPV9 vs vaccination chez les filles avec HPV4</li> <li>Vaccination universelle avec HPV9 vs vaccination chez les filles avec HPV4</li> </ul>	La vaccination avec HPV9 filles vs HPV4 filles produit un ICER de 329 €/QALY gagné et 22.987 €/QALY gagné pour HPV9 universel vs HPV4 filles.	<ul style="list-style-type: none"> <li>Durée de protection</li> <li>Taux d'actualisation</li> <li>Couverture vaccinale</li> <li>Valeurs des utilités</li> <li>Prise en compte de toutes les maladies</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Sous-estimation des bénéfices de HPV9 sur les CIN</li> <li>Sous-estimation due à la perspective (coûts indirects non pris en compte)</li> </ul>
Etats-Unis Durham <i>et al.</i> (2016)	Modèle de type coût-utilité, transmission dynamique, basé au niveau de la population	<ul style="list-style-type: none"> <li>Vaccination universelle avec HPV9 vs vaccination avec HPV4 chez les garçons et HPV2 et HPV4 chez les filles</li> </ul>	Changer pour HPV9 est coût-efficace pour chacune des couvertures vaccinales testées et évite plus de cancer du col de l'utérus et de décès que la vaccination avec HPV2/HPV4	<ul style="list-style-type: none"> <li>Une série de paramètres de consentement à payer par QALY gagné</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Peu d'information sur la nature des coûts pris en compte</li> </ul>
Etats-Unis Chesson <i>et al.</i> (2016)	Modèle de type coût-utilité, transmission dynamique simplifié, basé au niveau de la population	<ul style="list-style-type: none"> <li>Vaccination universelle avec HPV9 vs vaccination universelle avec HPV4</li> <li>Vaccination des filles avec HPV9 et des garçons avec HPV4 vs vaccination universelle avec HPV4</li> </ul>	La stratégie de vaccination des garçons et des filles avec HPV9 ou des filles avec HPV9 et des garçons avec HPV4 par rapport à la vaccination universelle avec HPV4 est dominante (ICER<0)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Prix du vaccin</li> <li>Horizon temporel</li> <li>Efficacité du vaccin</li> <li>Paramètres économiques</li> <li>Nombre de QALYs perdus</li> <li>Taux d'incidence des maladies en absence de vaccination</li> <li>Taux d'attribution des maladies aux HPV</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Modèle simplifié</li> <li>Pas de prise en compte de l'évolution possible des méthodes de dépistage</li> <li>Fort impact de la variation de l'horizon temporel</li> </ul>

<p>Etats-Unis Brisson <i>et al.</i> (2015)</p>	<p>Modèle de type coût-utilité, transmission dynamique, basé au niveau de l'individu</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Vaccination des filles avec HPV9 et des garçons avec HPV4 vs vaccination universelle avec HPV4</li> <li>• Vaccination universelle avec HPV9 vs vaccination universelle avec HPV4</li> <li>• Vaccination universelle avec HPV9 vs vaccination avec HPV9 pour les filles et HPV4 pour les garçons</li> </ul>	<p>Les stratégies sont dominantes jusqu'à un prix additionnel de 13 \$ pour HPV9 par rapport à HPV4</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Protection croisée</li> <li>- Durée de protection</li> <li>- Couverture vaccinale</li> <li>- Type de dépistage</li> <li>- Maladies prises en compte</li> <li>- Paramètres économiques</li> <li>- Horizon temporel</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Le prix du vaccin HPV9 peut être de 13 \$ plus cher que celui d'HPV4 pour que la nouvelle stratégie permette de faire des économies</li> <li>- Le modèle ne prend pas en compte l'évolution possible des méthodes de dépistage</li> </ul>
<p>Etats-Unis Weiss <i>et al.</i> (2014)</p>	<p>Modèle de type coût-utilité, transmission dynamique, basé au niveau de la population</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Vaccination universelle avec HPV9 vs vaccination universelle avec HPV4</li> </ul>	<p>La stratégie de vaccination universelle avec HPV9 par rapport à la vaccination universelle avec HPV4 est dominante</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Prise en compte d'autres maladies</li> <li>- Couverture vaccinale</li> <li>- Efficacité avec les 2 doses</li> <li>- Durée de protection</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Les bénéfices liés à HPV9 sont limités au cancer du col de l'utérus et au cancer anal</li> <li>- Pas de protection croisée</li> </ul>
<p>Canada Drolet <i>et al.</i> (2014)</p>	<p>Modèle de type coût-utilité, transmission dynamique basé au niveau de l'individu</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Vaccination des filles avec HPV9 (après avoir vacciné pendant 5 ans avec HPV4) vs vaccination des filles avec HPV4</li> <li>• Vaccination des filles avec HPV4 vs pas de vaccination</li> </ul>	<p>Les 2 stratégies de vaccination étaient coût-efficace : 15.528\$/QALY avec HPV4 vs pas de vaccination et 12.203\$/QALY avec HPV9 vs HPV4. Vacciner avec HPV9 reste coût-efficace jusqu'à un prix additionnel de 24 \$ pour HPV9 par rapport à HPV4</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Durée de protection</li> <li>- Efficacité du vaccin</li> <li>- Couverture vaccinale</li> <li>- Fardeau de la maladie</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- La protection croisée est prise en compte pour le vaccin HPV4</li> <li>- HPV9 peut être jusqu'à 29 \$ plus cher qu'HPV4 pour rester coût-efficace</li> </ul>

HPV 4: Vaccin HPV quadrivalent; HPV 9: Vaccine HPV nonavalent

#### 2.4.2. La publication autrichienne

Gardasil 9<sup>®</sup> a été approuvé par la Food and Drug Administration (FDA) aux Etats-Unis en décembre 2014. Lors de la réunion du Comité consultatif sur les pratiques d'immunisation (ACIP) de février 2015, les résultats des études coût-utilité de la vaccination avec Gardasil 9<sup>®</sup> ont été présentés. Trois modèles américains ont été identifiés : US HPV-ADVISE (modèle développé par Brisson et al. (45)), le modèle de Merck, développé par Weiss et al. (46), et un modèle simplifié, développé par Chesson et al. (47). Ces études ont toutes démontré que la vaccination universelle avec Gardasil 9<sup>®</sup> aux Etats-Unis était coût—efficace, voire permettait de faire des économies, comparé à la stratégie actuelle qui est une vaccination universelle avec Gardasil<sup>®</sup>.

Comme vu précédemment, l'économie de la santé est utilisée dans l'évaluation des technologies de santé. Une étude coût-utilité d'un vaccin et particulièrement de Gardasil 9<sup>®</sup> nécessite de nombreuses données locales ; c'est-à-dire propres au contexte de l'étude. Par exemple, les taux de mortalité par âge, le comportement sexuel, les coûts des différents traitements doivent se rapprocher au mieux de ceux du pays de l'étude pour que les résultats produits soient les plus robustes possibles. Certaines de ces données sont présentées en annexes afin d'apporter aux lecteurs intéressés des informations complémentaires quant aux données utilisées dans le modèle. L'Annexe 1 est un exemple de données épidémiologiques requises, l'Annexe 2 à l'Annexe 4 représentent les paramètres économiques, l'Annexe 5 et l'Annexe 6 les utilités des différents états de santé, et enfin les Annexe 7 et Annexe 8 les résultats de calibration du modèle.

L'objectif de l'étude coût-utilité de Gardasil 9<sup>®</sup> en Autriche, présentée à travers cette thèse, était donc de mesurer l'impact de la vaccination universelle avec Gardasil 9<sup>®</sup> en Autriche, mais également de fournir la première étude médico-économique de la vaccination universelle avec ce nouveau vaccin en Europe. Elle complète les quelques études déjà publiées (46;48-50).

### 3. Etude coût-utilité d'une vaccination universelle avec Gardasil 9<sup>®</sup> en Autriche publiée dans *BMC Infectious Diseases*

Comme vu précédemment, à l'époque de la soumission de l'étude au journal BMC Infectious Diseases (51), seules des références états-uniennes et canadienne étaient disponibles, et le vaccin Gardasil 9<sup>®</sup> n'était pas commercialisé en Europe de l'Ouest. L'adaptation du modèle coût-efficacité à l'Autriche est une première étape dans la commercialisation du nouveau vaccin en Europe. En effet, cette publication serait la première à confirmer les excellents résultats de ce

vaccin HPV nonavalent publiés aux Etats-Unis et au Canada, et ce dans un pays européen. Ces résultats référencés pourront servir aux équipes autrichiennes de mise sur le marché du vaccin dans un processus de négociation avec les autorités de santé autrichiennes mais également aux autres pays européens qui pourront à leur tour soit adapter le modèle à leur propre contexte et se servir de la publication autrichienne pour conforter leurs résultats, soit utiliser directement cette publication.

La publication *Boiron L, Joura E, Langeron N, Prager B, Uhart M. Estimating the cost-effectiveness profile of a universal vaccination programme with a nine-valent HPV vaccine in Austria. BMC infectious diseases 2016;16(1):1* a été acceptée pour publication en mars 2016 et publiée en avril 2016. L'article publié est inséré ci-dessous.

RESEARCH ARTICLE

Open Access



# Estimating the cost-effectiveness profile of a universal vaccination programme with a nine-valent HPV vaccine in Austria

L. Boiron<sup>1</sup>, E. Joura<sup>2</sup>, N. Langeron<sup>1</sup>, B. Prager<sup>3</sup> and M. Uhart<sup>1\*</sup>

## Abstract

**Background:** HPV is a major cancer-causing factor in both sexes in the cervix, vulva, vagina, anus, penis, oropharynx as well as the causal factor in other diseases such as genital warts and recurrent respiratory papillomatosis. In the context of the arrival of a nonavalent HPV vaccine (6/11/16/18/31/33/45/52/58), this analysis aims to estimate the public health impact and the incremental cost-effectiveness of a universal (girls and boys) vaccination program with a nonavalent HPV vaccine as compared to the current universal vaccination program with a quadrivalent HPV vaccine (6/11/16/18), in Austria.

**Method:** A dynamic transmission model including a wide range of health and cost outcomes related to cervical, anal, vulvar, vaginal diseases and genital warts was calibrated to Austrian epidemiological data. The clinical impact due to the 5 new types was included for cervical and anal diseases outcomes only. In the base case, a two-dose schedule, lifelong vaccine type-specific protection and a vaccination coverage rate of 60 % and 40 % for girls and boys respectively for the 9-year old cohorts were assumed. A cost-effectiveness threshold of €30,000/QALY-gained was considered.

**Results:** Universal vaccination with the nonavalent vaccine was shown to reduce the incidence of HPV16/18/31/33/45/52/58 -related cervical cancer by 92 %, the related CIN2/3 cases by 96 % and anal cancer by 83 % and 76 % respectively in females and males after 100 years, relative to 75 %, 76 %, 80 % and 74 % with the quadrivalent vaccine, respectively. Furthermore, the nonavalent vaccine was projected to prevent an additional 14,893 cases of CIN2/3 and 2544 cases of cervical cancer, over 100 years. Depending on the vaccine price, the strategy was shown to be from cost-saving to cost-effective.

**Conclusion:** The present evaluation showed that vaccinating 60 % of girls and 40 % of boys aged 9 in Austria with a 9-valent vaccine will substantially reduce the incidence of cervical cancer, CIN and anal cancer compared to the existing strategy. The vaccination strategies performed with the 9-valent vaccine in the current study were all found to be cost-effective compared to the current quadrivalent vaccination strategy by considering a cost-effectiveness threshold of 30,000€/QALY gained.

**Keywords:** Cost-effectiveness, Austria, HPV, Cervical cancer, Vaccination

\* Correspondence: [muhart@spmsd.com](mailto:muhart@spmsd.com)

<sup>1</sup>Sanofi Pasteur MSD, 162 avenue Jean Jaurès CS 50712 69367, Lyon Cedex 07, France

Full list of author information is available at the end of the article



© 2016 Boiron et al. **Open Access** This article is distributed under the terms of the Creative Commons Attribution 4.0 International License (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons license, and indicate if changes were made. The Creative Commons Public Domain Dedication waiver (<http://creativecommons.org/publicdomain/zero/1.0/>) applies to the data made available in this article, unless otherwise stated.

## Background

The Human Papillomavirus (HPV) is a virus that infects squamous epithelia [1]. HPV is the most common sexually transmitted infection and can be passed on through genital contact or by skin-to-skin contact [2, 3]. HPV infections are most of the time transient and cleared up within a few months after acquisition. However, in some cases, HPV infection can persist and progress to non-cancerous or cancerous lesions [4]. HPV is recognized as a major cancer causing factor in both sexes: in the cervix, vulva, vagina for females, in the penis for males and in the anus and oropharynx in both sexes, as well as the causal factor of other diseases such as genital warts and recurrent respiratory papillomatosis (mainly due to HPV 6 and 11). The HPV-related burden is substantial for individuals, healthcare systems and society as a whole. Cervical cancer is the second most common female cancer in women aged 15 to 44 in the European Union, and nearly all cases can be attributed to HPV infection [5, 6]. In Europe, it is estimated that about 34 thousands new cervical cancer cases are diagnosed and 13 thousands new cervical cancer deaths occurred in 2012 [4]. Two preventative strategies are used in combination to avert cervical cancer: the screening (secondary prevention) and the HPV vaccination (primary prevention). The screening allows to detect – and then treat – precancerous lesions before they evolve into cancer. The screening is very effective but is only implemented for cervical cancer prevention. No screening exists for other HPV cancers. In Austria, the cytology screening is opportunistic: Participation depends on the individual decision.

There are currently two commercially available vaccines in Europe: the quadrivalent (HPV 6, 11, 16, 18) vaccine Gardasil® and the bivalent (HPV 16, 18) vaccine Cervarix®. A new generation of vaccine, the nona-valent vaccine, has been recently approved by the EMA [7, 8]. This new vaccine will expand coverage against 5 more oncogenic types (HPV 31, 33, 45, 52, 58) in addition to the 4 original types included in Gardasil®. Indeed, the nonavalent vaccine has the potential to prevent approximately 90 % of cervical, vulvar, vaginal and anal cancers and 80 % of precancerous lesions [9, 10].

Since 2008, HPV vaccine programmes have been implemented in most EU countries in girls. Austria is the first country in Europe having implemented a HPV vaccination programme for girls and boys in 2014. Outside Europe, a universal vaccination programme is implemented in the US, some Canadian provinces, in Australia and in Israel. Economic and social considerations associated with male vaccination have been widely discussed [11–15]. Overall, extension of the vaccination program to males is mainly justified by (i) epidemiological reasons: the burden of HPV related diseases in boys and men is substantial, (ii) equity reasons: men who have sex with men do not benefit

from the herd immunity conferred by girls' vaccination, and (iii) efficiency reasons: herd protection can only be achieved if the vaccination program has a sufficiently coverage rate. Vaccinating boys and girls is a way to improve the coverage and to stop the spread of the associated diseases [16, 17].

In the context of the recent availability of the nonavalent HPV vaccine, and considering the heavy HPV-related economic burden imposed on healthcare systems and society, it is important to inform policy and decision makers on the expected public health impact and cost-effectiveness of the new vaccine compared to existing preventive strategies.

In Austria as well as other countries in Europe, numerous are the published studies assessing the cost-effectiveness of HPV vaccines [18–21]. So far, however, there has not been any analysis assessing the cost-effectiveness of the nonavalent vaccine in Europe. On the contrary, the cost-effectiveness of nonavalent HPV vaccination was assessed in the United States, through 3 models which were presented during the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) meeting in February 2015 [22–25]. Results were consistent across the three different models: universal vaccination with the nonavalent vaccine priced moderately was estimated to be cost-saving compared to universal vaccination with Gardasil®, or at least very cost-effective at higher prices.

The present analysis aimed to assess the incremental public health impact and to provide realistic cost-effectiveness estimates of a girls and boys (universal) vaccination program with the nonavalent HPV vaccine compared to the current universal quadrivalent HPV vaccine, in Austria, both performed in conjunction with the current screening strategy.

## Methods

### Mathematical model

A previously published US model, simulating the natural history of genotypes 6, 11, 16, 18 HPV-infections and estimating the cost associated with HPV-related diseases, has been extended to account for infections and diseases attributable to HPV genotypes 31, 33, 45, 52, 58 and adapted to Austria in order to estimate the cost-effectiveness of a 9-valent vaccine against Human Papillomavirus [26–29].

The model consists of three connected modules: (1) a demographic model that defines the demographic characteristics of the population and describes how persons enter, age within, and exit the model; (2) an epidemiologic module that simulates HPV transmission and the occurrence of HPV-related diseases; (3) an economic model that estimates costs and quality of life associated with the screening, vaccination and management of the

disease for each prevention strategy. A detailed description of the model was presented in Elbasha et al. [29].

The epidemiologic module is constituted of 16 separate and independent models to take into account the many HPV-types and many diseases related to. Whereas HPV 6, 11, 16 and 18 are modelled separately, the 5 additional types are combined into a single set of compartments. Indeed, the epidemiologic module includes one HPV6-specific model (RRP, genital warts and CIN1) one HPV11-specific model (RPP and genital warts), one separate model for each disease related to HPV 16 or HPV18 (cervical precancerous lesion and cancer, vulvar precancerous lesion and cancer, vagina precancerous lesions and cancer, anal precancerous lesion and cancer, penile precancerous lesions and cancer, and head and neck cancer). Last, the 5 additional types (HPV31, 33, 45, 52 and 58) have been merged as one “super-type” for which one separate model has been created for cervical diseases and another one for anal diseases. All together, the model accounts for the transmission dynamics of nine HPV types: 16, 18, 6, 11, 31, 33, 45, 52, and 58, and simulate the occurrence of genital warts; RRP; pre-cancers such as cervical intraepithelial neoplasia (CIN); cervical, vulvar, vaginal, penile, anal, and head/neck cancers related to these HPV types. The current analysis assumes only cervical cancers and pre-cancers and anal cancers have significant contributions from the 5 additional types. The contribution of the types 33/33/45/52/58 to the burden of other diseases (vaginal, vulvar, penile, head and neck cancers, genital warts, and RRP) was not modeled.

Different strategies were analysed and compared:

- 9-valent vaccine for girls and boys associated with current cervical cancer screening;
- 4-valent vaccine for girls and boys associated with current cervical cancer screening.

#### Input parameters

##### *Demographics & sexual behavior*

Population data was retrieved from Statistics Austria. The total population in Austria at the beginning of the year 2014 was estimated to be 8,507,786 people [30]. A constant population size was assumed. Data on sexual behaviour in Austria were scarce so the results from the UK NATSAL-3 study were used as they were deemed to be applicable to the Austrian setting according to expert opinion [31].

##### *Natural history of disease and treatment patterns*

The progression from infection to disease follows a similar natural history structure as the initial US model, previously described and reported [29]. As transmission rates are not directly observable, calibration techniques were used to obtain the best set of parameters.

The female population receiving hysterectomy over the course of 1 year by age group was first estimated from the incidence rates of hysterectomy by age reported by the German Statistical Office [32]. Then, rates have been adjusted to the number of hysterectomy cases in Austria reported by Statistics Austria (2013) [33].

#### Screening

The annual cervical cancer screening rates were extracted from the report by Zechmeister [19]. The percent of females receiving gynecological cancer screening tests at least once every 3 years was set to 47 % [34] and the percentage of women receiving a follow-up screening test after abnormal Papanicolaou test (Pap test or Pap smear) was estimated at 90 % according to expert opinion. Since no screening program for vulvar and vaginal cancer screening practice exists, the percentage of females receiving regular vaginal cancer screening was set to 0 %.

#### Vaccination strategy

The current vaccination program in Austria is for girls and boys to get vaccinated at their 9<sup>th</sup> year of age, with vaccination coverage rates assumed of 60 % for girls and 40 % for boys [35]. The vaccination consists of a two-dose schedule assuming an adherence rate (proportion receiving the 2<sup>nd</sup> dose) of 100 %. It was deemed that universal vaccination with the nonavalent vaccine would have the same characteristics (coverage and adherence) as the current vaccination for girls and boys and that performance does not differ between the two vaccines.

#### Vaccine properties

The prophylactic efficacy of the vaccine or vaccine-conferred degree of protection was based on clinical trial data (Table 1) [36–41]. The duration of protection against HPV genotypes 6/11/16/18/31/33/45/52/58 was assumed to be lifelong. This assumption relies on the immunogenicity and effectiveness data of Gardasil® [42–44] that have demonstrated an efficacy up to ten years and the mathematical modelling of antibody decay following vaccination. Indeed, the long term duration of protection afforded by HPV vaccination was modelled on data obtained from phase II study involving a monovalent HPV 16 vaccine. The predicted persistence of anti-HPV levels over time was estimated using two mixed effects models. The first was a conventional model of antibody decay and the second was a modified model that accounts for long-lived immune memory. Using the antibody decay model, it was estimated that following administration of a three-dose regimen of HPV-16 vaccine [45] in women aged 16–23 years, anti-HPV-16 levels will remain above those induced naturally by HPV-16 infection for 12 years, and above detectable levels for 32 years in 50 % of vaccinees. With the modified model,

**Table 1** Summary table on vaccine efficacy

Vaccine assumptions	HPV 16	HPV 18	HPV 31, 33, 45, 52 and 58
Cervical cancer			
Vaccine efficacy for preventing cervical HPV16/18/31/33/45/52/58 infections:			
- Male <sup>a</sup>	0.411	0.621	0.411
- Female <sup>b</sup>	0.76	0.963	0.76
Degree of protection of the vaccine against cervical HPV16/18 infections becoming persistent	0.988	0.984	0.988
Degree of protection of the vaccine against HPV16/18 -related CIN	0.979	1	0.979
Vaginal and vulvar cancers			
Vaccine efficacy for preventing vaginal/vulvar HPV16/18 infections:			
- Male <sup>a</sup>	0.411	0.621	
- Female <sup>b</sup>	0.76	0.963	
Degree of protection of the vaccine against vaginal/vulvar HPV16/18 infections becoming persistent	0.988	0.984	
Degree of protection of the vaccine against HPV16/18-related /VaIN/VIN	1	1	
Anal cancers			
Vaccine efficacy for preventing anal infections			
- Male <sup>a</sup>	0.411	0.621	0.621
- Female <sup>b</sup>	0.76	0.963	0.963
Degree of protection of the vaccine against anal infections becoming persistent			
- Male <sup>a</sup>	0.787	0.96	0.96
- Female <sup>b</sup>	0.988	0.984	0.984
Degree of protection of the vaccine against HPV16/18 -related AIN neoplasia	0	0	0
Penile and H&N cancers			
Vaccine efficacy for preventing penile and H&N infections			
- Male <sup>a</sup>	0.411	0.621	
- Female <sup>b</sup>	0.76	0.963	
Degree of protection of the vaccine against penile and H&N infections becoming persistent			
- Male <sup>a</sup>	0.787	0.96	
- Female <sup>b</sup>	0.988	0.984	
Degree of protection of the vaccine against HPV16/18 -related PIN and H&N neoplasia	0	0	

<sup>a</sup>Preventing male genital infections through male vaccination is assumed to prevent transmission of genital infections to females

<sup>b</sup>Preventing female genital infections through vaccination is assumed to prevent transmission of genital infections to males

Source: Giuliano et al. (2011) [38] and Elbasha and Dasbach (2010) [28]

which fitted the data better ( $p < 0.001$ ), it was estimated that near life-long persistence of anti-HPV-16 following vaccination is expected in 99 % of subjects. Given that each of the nine VLPs contained in Gardasil 9 are the relevant L1 protein and all are therefore expected to elicit an immune response by the same mechanism, there is currently no evidence to suggest that similar long term duration of protection would not apply to HPV types 6, 11, 18, 31, 33, 45, 52 and 58. Duration of protection was also tested in sensitivity analyses with lower duration of 20 years.

As the model includes degree of protection against infection and degree of protection against disease arising from a breakthrough infection, it considers different efficacy values against infection and against disease. In the model, it is further assumed that these “breakthrough” infections are transmissible. The efficacy against anal, head and neck, penile and RRP diseases was assumed to be conferred through protection against infection only.

Values on vaccine efficacy were not available specifically for the Austrian population. The US model has



been already shown to be transferable to other countries [46]. In line with the current Austrian recommendation, a two-dose regimen was considered in the model for quadrivalent vaccine and also for 9-valent vaccine.

As the duration and strength of effectiveness of cross protection is uncertain [47–51] and has still to be demonstrated as highlighted in the recent WHO guidance on cervical cancer, no cross-protection was assumed in the base case [52].

Vaccine efficacy parameters considered in the model are presented in the Table 1.

### Perspective

In Austria, HPV vaccination is delivered through a national public programme and vaccine purchase is realized with public tenders. All the costs are from the perspective of the payer.

### Cost of vaccination

In Austria, the manufacturer's price of the quadrivalent vaccine is 110 € [21]. The price of the nonavalent vaccine was not available in Austria since the product is not yet marketed. A broad range of prices for the nonavalent vaccine was assessed, from 110 € up to the maximum cost-effective price. A theoretical price of 135 € for the nonavalent vaccine was assumed in the base case and for the sensitivity analysis. It corresponds to the average of the price in the private sector (147.91 €<sup>\*1</sup>) and the CDC price (121.76 €<sup>\*1</sup>) of the nonavalent vaccine currently observed in the US [53]. The administration cost per dose was set at 12 € [18].

### Cost per episode of care

The costs per episode of care of each HPV-related disease, defined as the cost of management from diagnosis to resolution of the case are reported in the Table 2. Costs were retrieved from Hillemanns et al. [54], Hampl et al. [55],

**Table 2** Summary table on costs and utilities for HPV-related disease

Parameter	Gender	Inflated values (€2014)	Utility [27, 58, 59]
- CIN 1	Female	377 € [54]	0.91
- CIN 2	Female	377 € [54]	0.87
- CIN 3 and CIS	Female	1681 € [54]	0.87
- Cervical cancer, local disease <sup>a</sup>	Female	19,151 € [19]	0.76
- Cervical cancer, regional disease <sup>a</sup>	Female	31,978 € [19]	0.67
- Cervical cancer, distant disease <sup>a</sup>	Female	32,651 € [19]	0.48
- ValN 2	Female	936 € [55]	0.87
- ValN 3, CIS	Female	2766 € [55]	0.87
- Vaginal cancer, local disease <sup>a</sup>	Female	16,661 € [19]	0.76
- Vaginal cancer, regional disease <sup>a</sup>	Female	27,820 € [19]	0.67
- Vaginal cancer, distant disease <sup>a</sup>	Female	28,406 € [19]	0.48
- Vulvar cancer, local disease <sup>a</sup>	Female	16,661 € [19]	0.76
- Vulvar cancer, regional disease <sup>a</sup>	Female	27,820 € [19]	0.67
- Vulvar cancer, distant disease <sup>a</sup>	Female	28,406 € [19]	0.48
- Penile cancer, local disease <sup>a</sup>	Male	13,597 € [19]	0.76
- Penile cancer, regional disease <sup>a</sup>	Male	22,703 € [19]	0.67
- Penile, distant disease <sup>a</sup>	Male	23,182 € [19]	0.48
- Anal cancer, local disease <sup>a</sup>	Male; Female	19,534 € [19]	0.76
- Anal cancer, regional disease <sup>a</sup>	Male; Female	32,617 € [19]	0.67
- anal cancer, distant disease <sup>a</sup>	Male; Female	33,304 € [19]	0.48
- Head & Neck cancer, local disease <sup>a</sup>	Male; Female	22,981 € [19]	0.76
- Head & Neck cancer, regional disease <sup>a</sup>	Male; Female	38,373 € [19]	0.67
- Head & Neck cancer, distant disease <sup>a</sup>	Male; Female	39,181 € [19]	0.48
- Genital warts	Male; Female	661 € [54]	0.91
- Recurrent respiratory papillomatosis	Male; Female	26,812 € [56]	0.81

<sup>a</sup>Disease stages can be related to the traditional Tumour-Node-Metastasis (TNM) classification system as followed: – “Local disease” corresponds to stages I and II TNM classification, i.e., localized primary tumour; “Regional disease” corresponds to stage III TNM classification system, i.e., metastasis to regional lymph nodes; “Distant disease” corresponds to stage IV TNM classification system, i.e., distant metastatic disease

Zechmeister et al. [19], Brisson et al. (2013) [22], and Jit et al. [56]. The productivity losses as a result of HPV disease were not included in the model.

#### **Cost of screening and diagnostic tests**

A previous Austrian cost-effectiveness analysis of Zechmeister et al. (2007) was used to extract the costs of PAP test, colposcopy and biopsy [20]. Screening by PAP smear was set at 23 €, colposcopy cost at 9 € and Biopsy cost at 28 €.

All model costs were updated to 2014 Euros using the Consumer price indices in Austria, which was not specific for medical care [57].

#### **Health-related quality of life**

In the absence of Austrian-specific stage-stratified utility data in the population with HPV-related diseases, US data were used. The same utilities were used in the previous evaluations of the quadrivalent vaccine including the one conducted in Austria.

Health utility values for localized and regional cancer were estimated by Myers et al. [58] whereas Gold et al. [59] derived these values for distant cancer. The other values were assumed by Elbasha et al. [27]. Utility values considered in the model are reported in the Table 2.

#### **Discounting**

In the absence of official health economic recommendation in Austria, discount rates of 3 % for both costs and benefits as reported in the latest economic evaluation performed in the country were used [18]. Alternative discount rates of 1 % and 4 % were tested in the sensitivity analysis.

#### **Time horizon**

An analytic horizon of 100 years was chosen because this was consistent with the time frame from which the system approached a steady state and the majority of the benefits and costs of vaccination could be realized as recently recommended by the European Vaccine Economics Community [60]. This time horizon is in accordance with the ones considered in the other evaluations of the nonavalent vaccine (100 years in Chesson et al. [23]; 70 years in Brisson et al. [22]).

#### **Model calibration and validation**

The model was calibrated on incidence and mortality rates of HPV-related diseases observed in Austria.

The calibration process involved many rounds of iterations to move model outcomes closer to the targets. The following model outcomes were compared against the calibration target in each iteration: cervical cancer incidence, genital warts incidence, vaginal/vulvar/penile/anal/

head and neck cancer incidence, and mortality rates of cervical/vaginal/vulvar/ head and neck cancer.

The variables that affect all or most of the outputs are referred as global variables. These include behavioural parameters, natural history of disease, transmission rates, all-cause mortality and were first adjusted by changing transmission rates. The variables that affect only specific outputs are referred to as specific variables. These include probability of death and rate of seeking treatment for most cancers and were used to fine-tune each disease area.

#### **Epidemiological targets**

Regarding epidemiological data, incidental cases of cancers, Austrian-specific data were retrieved [61]. No Austrian data was available for cervical precancerous lesion incidences. Norwegian incidence data was used, as it was the lowest incidence among 5 different countries in Europe [4]. The incidence and mortality rates for the different cancers, and the incidence rate for genital warts, were adjusted by the proportion of diseases attributable to HPV infection and HPV genotype (Table 3) [4].

The mortality associated with HPV-related cancers was estimated from EUROCARE-5 survival data [62]. EUROCARE (European Cancer Registry) is a collaborative research project on cancer survival in Europe provided by 116 Cancer Registries in 30 European countries over the period 1999–2007. Since data from EUROCARE-5 was available from 15 years old, cancer-associated mortality rates were assumed to be 0 for the population below 15. As no relative survival by stage was found for Austria, a relative risk for local, regional and distant cancer was calculated according to a Cancer research in the UK [63]. Final mortality rates by stage and by age were obtained by multiplying each mortality rate by the corresponding relative risk.

**Table 3** Proportions of cancers and genital warts attributable to HPV infection

	Female		Male	
	4-valent vaccination	9-valent vaccination	4-valent vaccination	9-valent vaccination
Cervical cancer	72.8 %	89.0 %	–	–
Vaginal	50.7 %	60.6 %	–	–
Vulvar	14.2 %	16.2 %	–	–
Anal	76.3 %	78.7 %	76.3 %	78.7 %
Penile	–	–	34.4 %	34.4 %
Head and Neck	13.6 %	13.6 %	16.5 %	16.5 %
Genital warts	90 %	90 %	90 %	90 %

Source: Hartwig (2015) [4]

Overall incidence and mortality by disease are reported in the Table 4.

### Model analyses

The model was used to estimate the total number of disease events related to the HPV type 6/11/16/18/31/33/45/52/58-related; the incidence and mortality of cervical cancer, anal cancer and the incidence of CIN and genital warts; the costs of vaccination, screening, diagnosis and management of the disease; the quality-adjusted life years (QALYs) of the model population. Results were reported over 100 years for the different strategies tested. Incremental cost-effectiveness ratios (ICERs) were then calculated by dividing the difference in accumulated costs by the QALY gained.

The interpretation of the incremental cost-effectiveness ratio of nonavalent vaccination in Austria is difficult in the absence of a formal cost-effectiveness threshold. However, international cost-effectiveness thresholds can help to estimate a realistic threshold for Austria:

- in the UK, the JCVI defined the cost-effectiveness threshold for vaccines is between 20,000 and 30,000 £/QALY (equivalent to 30,000 to 40,000 €/QALY in Austria).
- the WHO considers an intervention as very cost-effective if the ICER is below 1 GDP per capita (40,000 € for Austria) and cost-effective from 1 to 3 GDP per capita.

Thus it will be assumed that the cost effectiveness threshold in Austria is in the range from 30,000 € to 40,000 € per QALY gained.

**Table 4** Overall incidence of cancers, mortality and genital warts

	Overall incidence (per 100,000)		Overall mortality (per 100,000)	
	Female	Male	Female	Male
Cervical	8.4	–	4.1	–
CIN 1	303.0	–	–	–
CIN 2+	138.8	–	–	–
Vaginal	1.1	–	0.2	–
Vulvar	3.1	–	0.9	–
Anal	1.8	1.0	0.3	0.3
Oral cavity	3.9	7.7	0.8	2.5
Larynx	0.9	9.1	0.3	1.6
Head & Neck	7.1	25.6	1.9	7.5
Genital warts	141.2	146.5	–	–
Penile	–	1.2	–	0.3

Source: Hartwig (2015) [4], ICO – Austria (2015) [61], Cancer research UK [63], Robert Koch Institute (2014) [74] and internal data for H&N and genital warts

Sensitivity analyses were performed deterministically, modifying the value of one base case parameter at a time. The following key parameters were tested: duration of protection (20 years), utilities (from Sullivan et al.), discount rates (1 % or 4 % for both health and outcomes), cost of diseases (+/– 50 %), variation in the VCR of boys and girls (+/– 20 %), increased vaccination coverage rate in boys (+10 %) and decreased compliance rate (90 % - assuming no efficacy if only one dose is administered). No probabilistic sensitivity analysis has been performed.

## Results

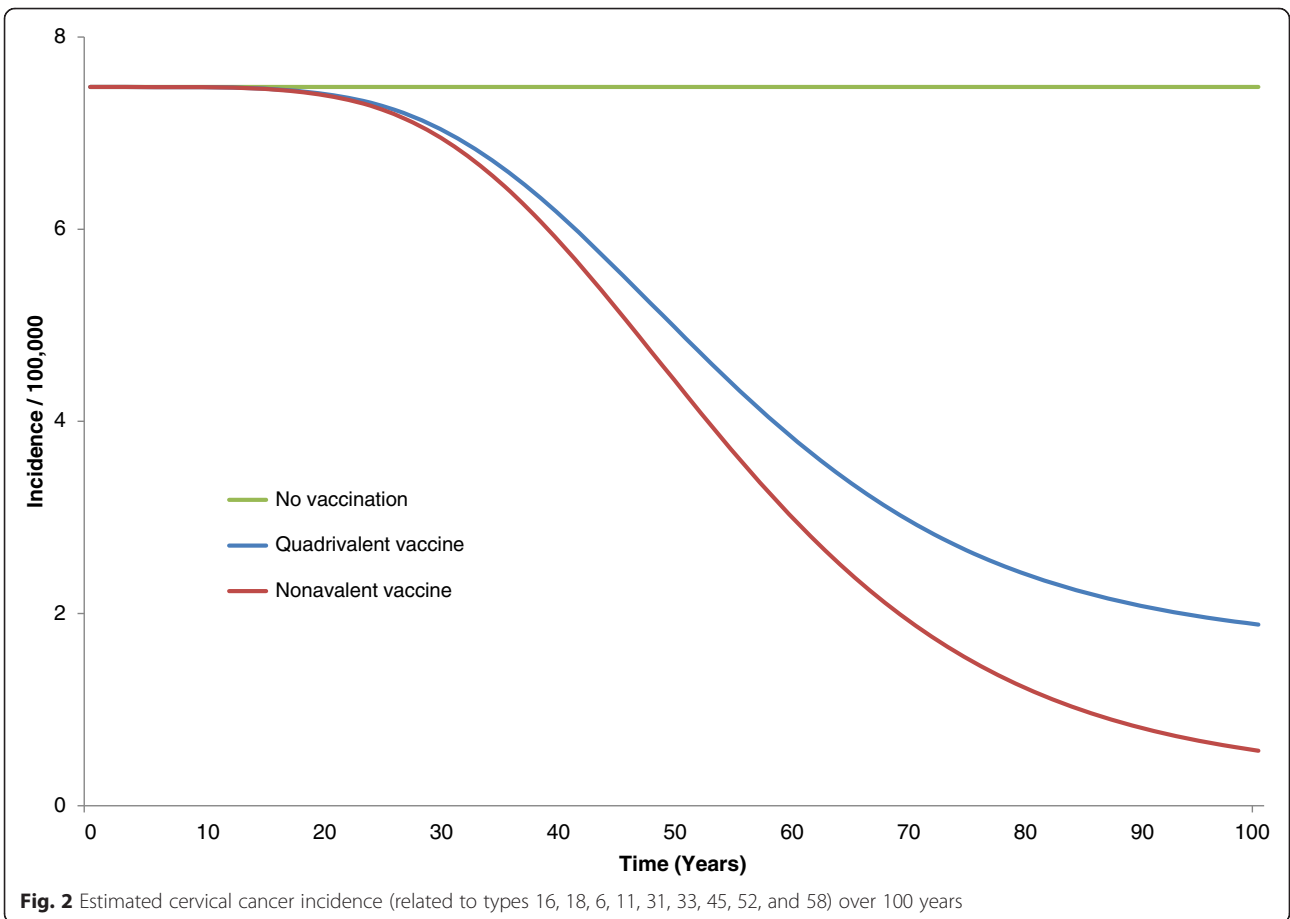
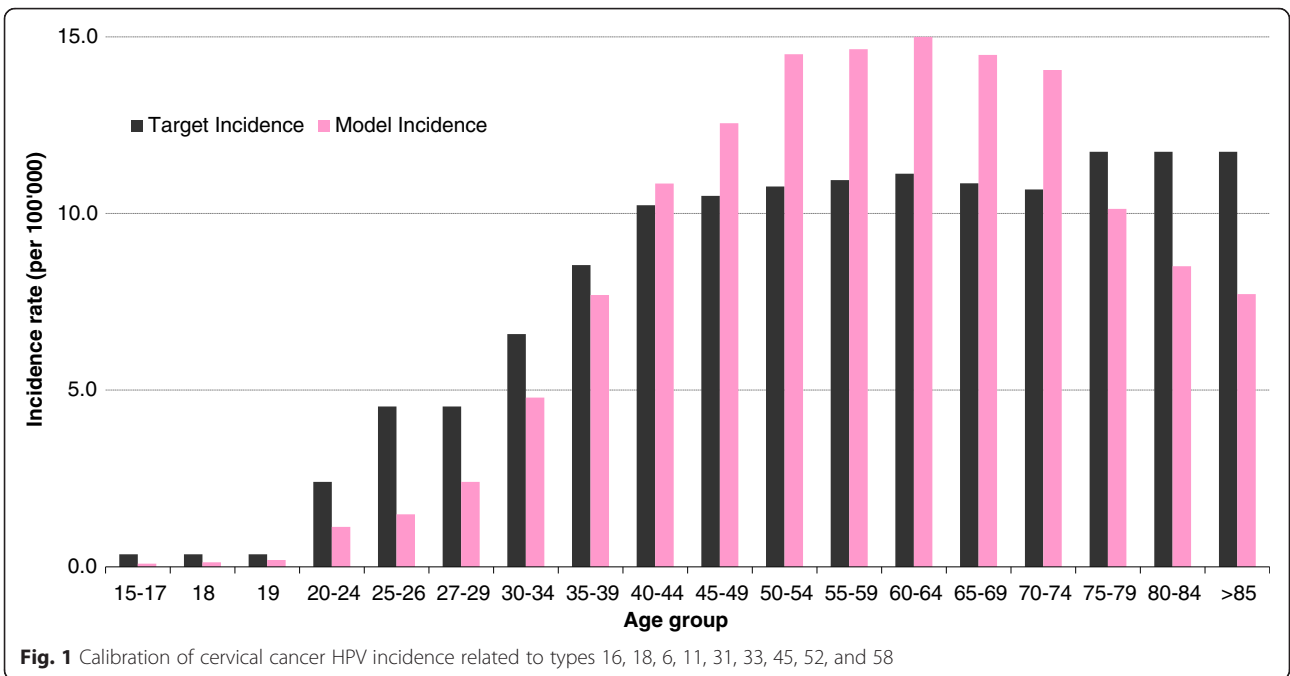
### Calibration

The calibration on overall incidence and mortality was good on a majority of the calibrated diseases (cervical, anal, penile, head and neck cancers and genital warts) as reported in Table 5.

However, a calibration on cervical precancerous was achieved but calibration results could not fit with the

**Table 5** Comparison of overall incidence (/100,000) between target and calibration

	4-valent vaccination		9-valent vaccination	
	Target	Calibration results	Target	Calibration results
<b>Female</b>				
<i>Incidence</i>				
Cervical cancer	6.12	6.12	7.48	7.48
CIN 2+	63.15	22.29	114.23	27.62
Vaginal	0.56	0.05	0.67	0.05
Vulvar	0.44	0.08	0.50	0.08
Anal	1.37	1.37	1.42	1.42
Genital warts	127.08	126.93	127.08	126.93
Head and Neck	0.96	0.96	0.96	0.96
<i>Mortality</i>				
Cervical cancer	2.98	2.98	3.65	3.65
Vaginal	0.20	0.02	0.10	0.02
Vulvar	0.90	0.03	0.15	0.03
Anal	0.23	0.23	0.24	0.24
<b>Male</b>				
<i>Incidence</i>				
Penile cancer	0.41	0.41	0.41	0.41
Anal cancer	0.76	0.76	0.79	0.79
Genital warts	131.85	131.52	131.85	131.52
Head and Neck	4.23	4.25	4.23	4.25
<i>Mortality</i>				
Penile cancer	0.10	0.10	0.10	0.10
Anal cancer	0.23	0.22	0.24	0.23



targets, producing really low values. For the diseases non-calibrated (vaginal and vulvar cancer), the model also reports lower values than expected. As a consequence, the model underestimates the benefits of the HPV vaccines on the cervical precancerous lesions and vaginal and vulvar cancers.

As the non-age specific calibration, the age-specific calibration shows good fit to the epidemiological data for the calibrated diseases (anal cancer, cervical cancer, genital warts) and head & neck cancers but underestimate the incidence of CINs, and vulvar and vaginal cancers (Fig. 1).

**Health outcomes**

The public health impact of universal vaccination on cervical cancer incidence is shown in Fig. 2. At 100 years, the nonavalent vaccine is estimated to reduce cervical cancer incidence by 92 %, corresponding to an additional 17 % decrease compared to the strategy of vaccination by Gardasil®.

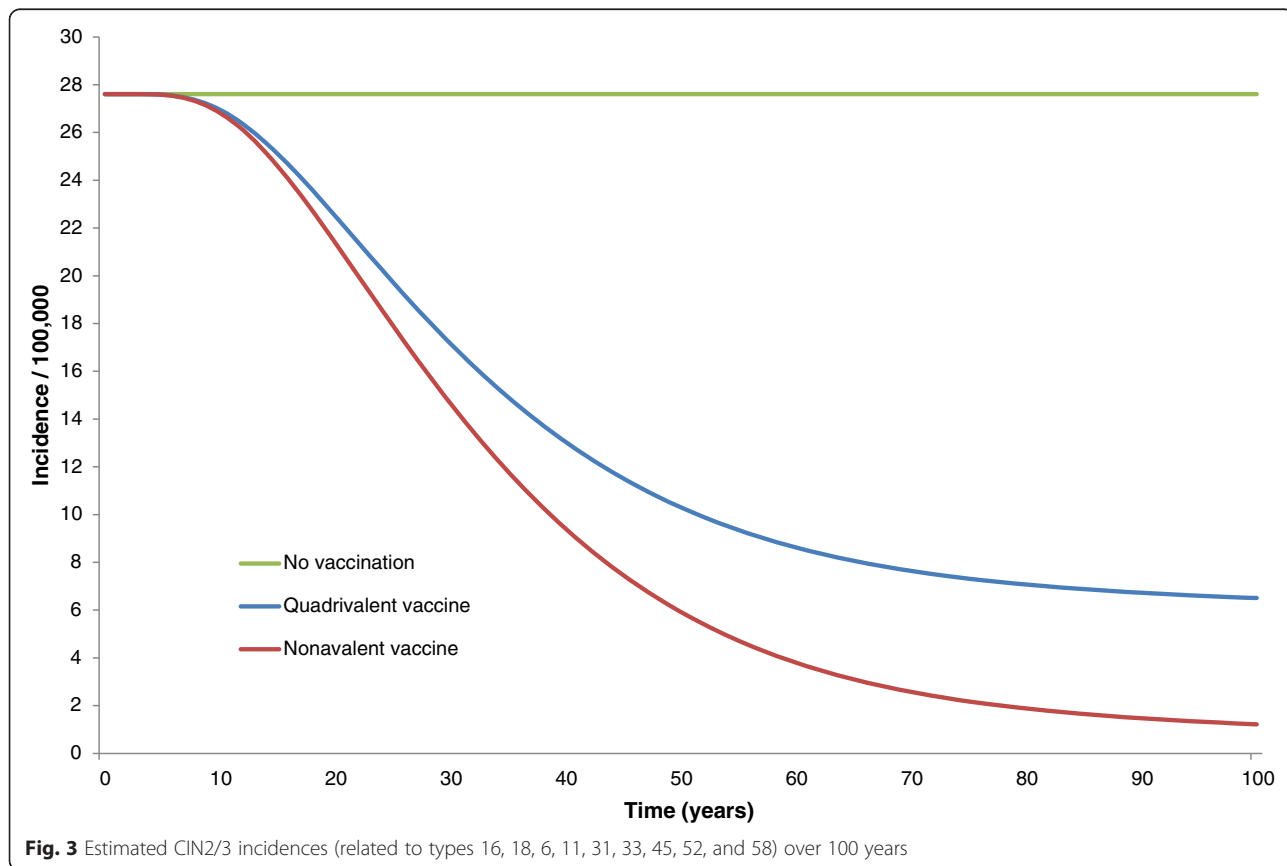
The 92 % decrease in cervical cancer incidence corresponds to 13,603 cervical cancers and 5937 deaths averted compared to no vaccination over 100 years. The incremental benefit of nonavalent vaccine over the quadrivalent one is estimated to 2544 cervical cancer cases and 1124 cervical deaths over 100 years.

Incidences of precancerous lesions of the cervix (Cervical Intraepithelial Neoplasia 2/3) are estimated to be reduced by 96 % with the nonavalent vaccine, corresponding to an additional 20 % decrease compared to the strategy of vaccination by the quadrivalent vaccine. The nonavalent vaccine could avert an additional 14,893 cervical precancerous lesions over 100 years, compared to the quadrivalent, over 100 years (Fig. 3).

Nonavalent vaccination has an earlier effect on precancerous cervical lesion incidence reduction than for cancers. Indeed, an important burden reduction of precancerous lesion incidences is noticeable after 20 years. The incidence reductions by disease types are summarized in Table 6.

**Cost-effectiveness**

Vaccinating one cohort of Austrian girls and boys aged 9 with the nonavalent vaccine, was cost-saving at a vaccine price up to 113 € (+3€ vs the quadrivalent vaccine) and still cost-effective up to a price of 153 € (+43 €), assuming a cost-effectiveness threshold of 30,000 €/QALY gained, compared to the quadrivalent vaccine at a price of 110 € (Fig. 4). To note, should the quadrivalent vaccine price change, the vaccine price increments allowing the



**Table 6** Incidence reduction with quadrivalent and nonavalent vaccination at steady-state

	4-valent vaccination	9-valent vaccination
Female		
Cervical incidence	-75 %	-92 %
Cervical death	-74 %	-91 %
Genital warts	-85 %	-85 %
CIN 1	-74 %	-96 %
CIN 2+	-76 %	-96 %
Vaginal incidence	-91 %	-91 %
Vulvar incidence	-92 %	-92 %
Anal incidence	-80 %	-83 %
Anal death	-78 %	-81 %
H & N incidence	-81 %	-81 %
Male		
Anal incidence	-76 %	-78 %
Anal death	-74 %	-76 %
Genital warts	-79 %	-79 %
Penile incidence	-54 %	-55 %
H & N incidence	-77 %	-77 %

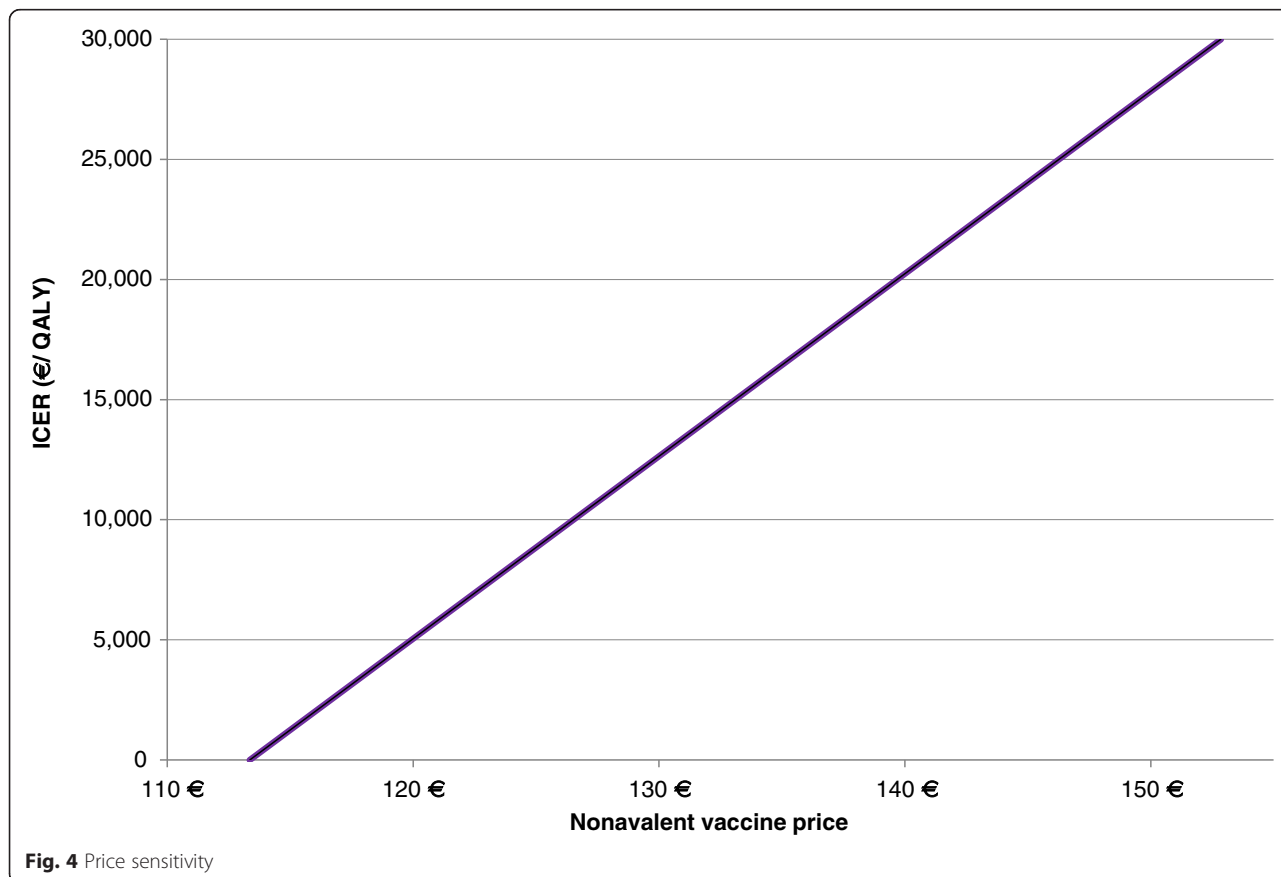
nonavalent vaccine to be cost-effective (+43 €) or cost-saving (+3 €) would remain unchanged.

**Sensitivity analyses**

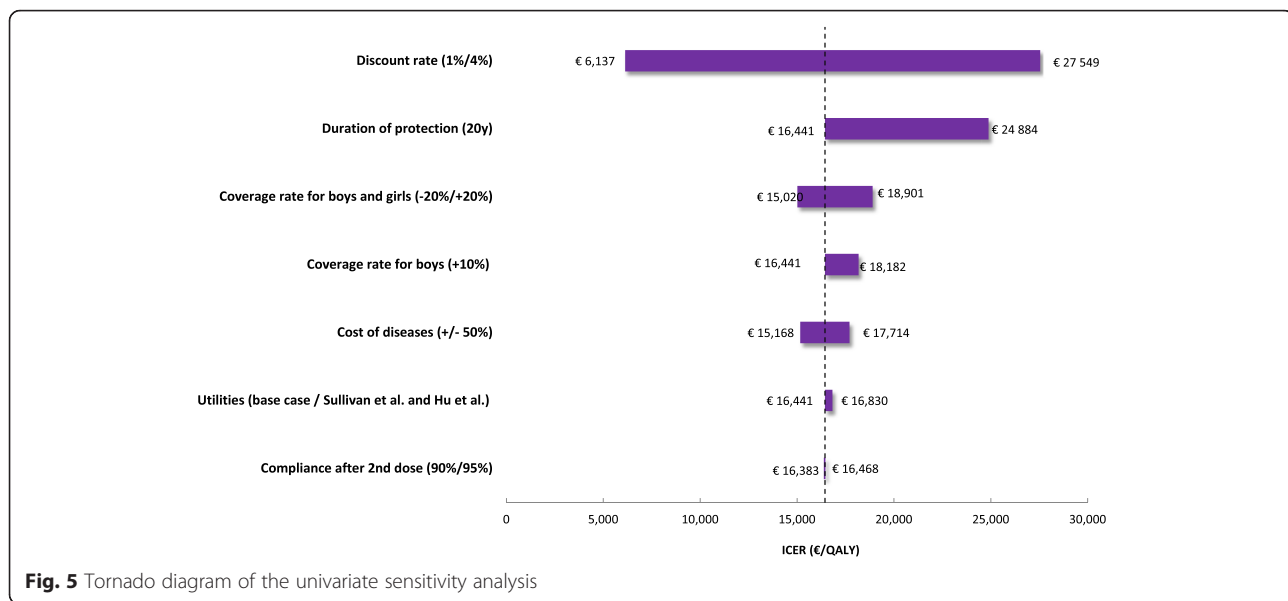
One-way sensitivity analyses were performed to test for uncertainty are presented in Fig. 5. The base case ICER of 16,441 €/QALY gained was produced at an assumed nonavalent vaccine price of 135 € (based on US price). The costs and QALYs of the strategies tested in the base case are reported in the Table 7. The factors that considerably influenced the cost-effectiveness result, in addition to the vaccine price, were the discount rate and the duration of protection.

The nonavalent vaccine price has a significant impact on the ICER: universal vaccination with nonavalent vaccine was found to be cost-saving at a price of 113 € and cost-effective i.e., with an ICER < 30,000 €/QALY gained up to a price of 153 € compared to the quadrivalent vaccination.

Whichever the parameter that was varied, universal vaccination with the nonavalent vaccine remained below 30,000 €/QALY gained compared with universal vaccination with Gardasil®, ranging from 16,441 € to 28,065 €/QALY gained. Varying utilities [64, 65], cost of



**Fig. 4** Price sensitivity



diseases and coverage have shown a moderate influence. An increased vaccination coverage in boys tended to increase the ICER.

## Discussion

The present study assessed the cost-effectiveness of nonavalent vaccination in the Austrian setting by adapting a dynamic model originally designed for the US. The adaptation was achieved through collection and selection of the most appropriate data from a number of countries to reflect the current Austrian epidemiological, medical and economical context, as closely as possible.

The analyses showed that nonavalent vaccination would have a great impact on the burden of HPV-related diseases in Austria. Assuming a vaccination coverage of 60 % and 40 % respectively in girls and boys aged 9, the nonavalent vaccination would reduce cervical cancer incidence related to the 9 HPV types by 92 %, CIN 2+ by 96 %, genital warts by 85 % for girls and 79 % for boys, and anal cancer incidence by 83 % and 78 % for girls and boys over 100 years, respectively compared to a no vaccination strategy. Overall universal vaccination with nonavalent vaccine would avert 23,652 cancer cases and 8399 cancer deaths,

over 100 years compared to no vaccination. Compared to Gardasil®, the analyses showed nonavalent vaccine has a substantial impact on cervical cancer and precancerous lesions incidences with an incremental decrease of 18 % and 22 %, respectively, corresponding to 2544 cervical cancers and 23,174 precancerous lesions cases averted over 100 years. The benefits on anal cancer appeared to be less pronounced. This is easily explained since only 2.4 % of anal cancers are attributed to HPV types 31,33,45,52,58 whereas types 16 and 18 already included in Gardasil® are responsible for 76,3 % of the anal cancers. The current analysis demonstrates that even if the coverage rates are relatively low, especially for boys, nonavalent vaccination program has an important impact on public health. Interestingly, concrete benefits of the nonavalent vaccination come early thanks to the strong effect on genital warts and precancerous lesions. Indeed, the model estimates that as early as 20 years after the beginning of the vaccination program, incidence of genital warts and CIN2+ in females is decreased respectively by 58 % and 23 %, which is also significant from an economic perspective as at year 20, the costs averted for genital warts and CIN2+ represent 22 M€ and 77 % of the total costs averted at this time. Moreover, these estimates are likely to be very conservative, since literature reported real world-impact of the quadrivalent vaccination comes even faster with a dramatic decline in genital warts incidence observed in the first 2 years following the vaccination program implementation [66, 67] that led to a nearly disappearance of genital warts in the targeted cohorts as soon as 4 years after the commencement of the vaccination program in Australia [68]. In the same country, a decline in CIN2+ by 54 % as soon as 7 years after the implementation of the vaccination program was also reported [69].

**Table 7** Costs and QALY of the quadrivalent and nonavalent vaccination strategies

	4-valent vaccination	9-valent vaccination	Difference
Costs/person (€) <sup>a</sup>	288.44	297.18	8.74
QALYs/person <sup>b</sup>	26.81176	26.81229	0.00053
Cost/QALY (€/QALY)	–	–	16.441

<sup>a</sup>Costs rounded to 0.01

<sup>b</sup>QALY rounded to 0.00001



The present analysis showed that universal vaccination with 9-valent vaccine is cost-saving up to a price of 113 € and cost effective up to a price of 153 €, in comparison to universal vaccination with quadrivalent vaccine at a price of 110 €, assuming cost-effectiveness threshold of 30,000 €/QALY gained. With a theoretical nonavalent vaccine price assumed of 135 €, vaccinating girls and boys aged 9 would be very cost-effective, compared to the current strategy, with an ICER of 16,441 €/QALY gained.

Univariate sensitivity analyses were conducted to assess uncertainty related to discount rate, vaccine's duration of protection, vaccination coverage rates, disease costs, and QALYs. Discount rates and duration of protection were the most influential factors. However, whichever the parameter that was varied, universal vaccination of one cohort of girls and boys aged 9 remained very cost-effective compared with the vaccination strategy with the quadrivalent vaccine. These economic results can hardly be put in perspective since it is the first economic evaluation of the nonavalent HPV vaccine in Austria. However, compared to the existing economic evaluation conducted in North America, our results seems more conservative since results of the three US models concluded that - assuming comparable vaccination coverage rates than in the present study (62 % and 38 % coverage by 17 years of age) - universal nonavalent vaccination was cost-saving compared to quadrivalent universal vaccination in the US considering an incremental price per dose of 10 % (+13 US\$) [23].

The current analysis has several limitations that must be presented. First, the model involved numerous parameters and not all the needed parameters could be found from Austria-specific studies. However, non-Austrian specific values have been validated by experts. Second, the cervical intraepithelial neoplasia incidences are substantially under-estimated by the model. Indeed, while the incidence of CIN2+ related to the serotypes 16,18,31,33,45,52,58 was estimated to be 114 / 100,000, the model estimates 27.62 / 100,000 corresponding to a 5-fold underestimation. Furthermore, the additional benefits of nonavalent vaccination on CIN may also be underestimated. In the study from Hartwig et al. [4], results showed that the HPV6/11/16/18 are responsible for about 45 % of CIN2+, whereas HPV6/11/16/18/31/33/45/52/58 targeted by the nonavalent vaccine account for 82 % of CIN2+ meaning the nonavalent HPV infections were responsible for 1.8 times more CIN2+ compared the quadrivalent HPV whereas the results obtained from the calibrated model indicated that nonavalent HPV accounts for 1.24 times more for CIN2+ than quadrivalent HPV, minimizing greatly the benefit of the nonavalent vaccine on CIN compared to the quadrivalent. Overall, although nonavalent vaccination was estimated to bring important benefits on CINs, the

latter are dramatically underestimated by our model. The inability to calibrate appropriately on the CIN is explained by the natural history parameters of the model that do not allow us to have a good fit on both cervical and CIN incidence. The choice was made to privilege the cervical cancer calibration since it is the most impactful parameter. This underestimation constitutes a limit of the model that must be fixed in the future. Nevertheless, the benefits of nonavalent vaccination being underestimated, our analyses remain conservative. Likewise, vaginal and vulvar incidences are under-estimated. These model limitations should be corrected in the future but led to increased –and consequently conservative – ICER estimate for the nonavalent vaccination strategy. Third, the model assumes disease attribution for the HPV types 31,33,45,52,58 only for cervical and anal diseases. Benefit of the nonavalent vaccine on vulvar and vaginal cancers are consequently underestimated in our analyses. However, the vulvar and vaginal cancer incidence being far lower than cervical cancer incidence, this limitation should marginally impact the analysis results. Fourth, the economic benefits of HPV vaccination are underestimated since the indirect effects of cancer (loss of income for patients due to disruption in professional life, indirect costs for childcare or caregiver costs, increase of private insurance cost...) are not considered in this analysis. Fifth, the model focused on heterosexual transmission of HPV and did not incorporate transmission between men who have sex with men (MSM), or between homosexuals and heterosexuals. Last, the model does not consider the population movement (immigration and emigration).

It must be emphasized that by expanding the spectrum of prevention to 80–90 % of HPV-related cancers and other diseases, the nonavalent vaccine - should the coverage rates be high enough – contribute to reframe the cervical cancer prevention model shifting towards a more comprehensive HPV prevention model. Indeed, as nonavalent vaccination will further lower the prevalence rates of cervical lesions, the performance (positive predictive value, PPV) of Pap cytology test will decrease. Pap cytology test performance falls dramatically at lesion rates <20 %. With further reduction in lesions prevalence consequent to HPV vaccination (<5 %), the clinical utility of the PPV becomes substantially affected with the implication being that the vast majority of cases identified on screening will result in unnecessary clinical management and follow-up and attendant higher costs [70, 71]. This paradigm shift is already observed in the Netherlands where the HPV DNA test should be implemented as first line screen for cervical cancer prevention in 2016. Furthermore, it has to be highlighted the societal impact of nonavalent vaccination goes far beyond the epidemiological outcomes reported above. Indeed, the epidemiological change induced by the nonavalent vaccine translates notably in less emotional



suffering linked to screening outcomes (fear about the future and potential fertility concerns, possible lifelong disability post-surgery, etc....) and it preserves fertility by avoiding potential adverse pregnancy outcomes post cervical therapy (pre-term birth increased by 2 to 3 after conisation) [72]. These effects on patient's lives are not taken into account in the evaluation but are far to be negligible [73].

## Conclusion

The results of the present evaluation show that vaccinating 60 % of girls and 40 % of boys aged 9 in Austria with a nonavalent vaccine will substantially reduce the incidence of cervical cancer, CIN and anal cancer by 20 %, 17 % and 3 % respectively compared to the existing strategy. The vaccination strategies performed with the nonavalent vaccine in the current study were all found to be cost-effective compared to the current quadrivalent vaccination strategy by considering a cost-effectiveness threshold of 30,000€/QALY gained.

The nonavalent vaccine has been considered an important advance over Gardasil®, as the nine vaccine types account for about 90 % of cervical cancer. The present study demonstrate that the switch from Gardasil® to the nonavalent universal vaccination in Austria can bring substantial incremental public health benefits and would constitute a cost-effective intervention.

## Ethics approval and consent to participate

Not applicable. The study does not involve human subjects.

## Consent for publication

Not applicable. The article does not include any material relating to individual participant.

## Availability of data and materials

All data supporting our findings will be shared upon request.

## Endnotes

<sup>1</sup>\* Considering 1 USD = 0.906849 EUR ([www.xe.com](http://www.xe.com), visited the 28<sup>th</sup> of July 2015)

## Abbreviations

CEA: cost-effectiveness analysis; CHMP: Committee for Medicinal Products for Human Use; CIN: cervical intraepithelial neoplasia; CIS: carcinoma in situ; HPV: Human Papillomavirus; ICER: incremental cost-effectiveness ratio; MSM: men who have sex with men; NATSAL: National Survey of Sexual Attitudes and Lifestyles; Pap: papanicolaou smear; QALY: quality-adjusted life year; QoL: quality of life; RRP: recurrent respiratory papillomatosis; ValN: vaginal intraepithelial neoplasia; VIN: vulvar intraepithelial neoplasia.

## Competing interests

Louis Boiron, Nathalie Langeron, Bernard Prager and Mathieu Uhart are employees of Sanofi Pasteur MSD. Elmar Joura is associate Professor of Gynecology and Obstetrics at the Medical University of Vienna, General Hospital (AKH), and Comprehensive Cancer Center Vienna.

## Authors' contributions

Louis Boiron collected the data, produced the analyses and wrote the manuscript. Elmer Joura interpreted the data and revised the manuscript. Nathalie Langeron was involved in the data collection, study design and revised the manuscript. Bernard Prager was involved in the data collection, contributed to the study design and revised the manuscript. Mathieu Uhart contributed to the study design, interpreted the data and wrote the manuscript. All authors read and approve the final version of the manuscript.

## Acknowledgements

The authors warmly thank Jeff Kyle and Matthew Pillsbury, employees of Merck Sharp and Dohme, for their great support in the model calibration; Marjorie Adam, employee of Sanofi Pasteur MSD, for her valuable advice during the manuscript review. Thalia Nikoglou, former employee of Sanofi Pasteur MSD for her substantial contribution to this work.

## Author details

<sup>1</sup>Sanofi Pasteur MSD, 162 avenue Jean Jaurès CS 50712 69367, Lyon Cedex 07, France. <sup>2</sup>Department of Gynecology and Obstetrics, Medical University of Vienna, Comprehensive Cancer Center, Vienna, Austria. <sup>3</sup>Sanofi Pasteur MSD, Campus 21Europarin F11/402, Brunn am Gebirge A-2345, Austria.

Received: 27 November 2015 Accepted: 25 March 2016

Published online: 16 April 2016

## References

- Stanley M. HPV vaccination in boys and men. *Hum Vaccin Immunother.* 2014;10:2109–11.
- Centers for Disease Control and Prevention. Genital HPV Infection - Fact Sheet. *cdc.gov.* 23-1-2015.
- U.S. Food and Drug Administration. HPV (human papillomavirus). *fda.gov.* 13-3-2015. 6-8-2015.
- Hartwig S, Baldauf JJ, Dominiak-Felden G, Simondon F, Alemany L, de Sanjosé S, et al. Estimation of the epidemiological burden of HPV-related anogenital cancers, precancerous lesions, and genital warts in women and men in Europe: Potential additional benefit of a nine-valent second generation HPV vaccine compared to first generation HPV vaccines. *Papillomavirus Res.* 2015;1:90–100.
- World Health Organization. Human papillomavirus (HPV) and cervical cancer. *who.int.* 2015. 3-1-2015.
- European Centre for Disease Prevention and Control. Introduction of HPV vaccines in EU countries – an update. Stockholm: ECDC. 2012.
- Merck. Merck's investigational 9-valent HPV vaccine, V503, prevented 97 percent of cervical, vaginal and vulvar precancers caused by five additional HPV types, in phase III study. 4-11-2013. 25-9-2015.
- European Medicines Agency. Summary of opinion: Gardasil 9 human papillomavirus 9-valent vaccine (recombinant, adsorbed). 26-3-2015. 25-9-2015.
- U.S. Food and Drug Administration. FDA approves Gardasil 9 for prevention of certain cancers caused by five additional types of HPV. <http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm426485.htm>. Accessed 14 Apr 2016.
- Joura EA, Ault KA, Bosch FX, Brown D, Cuzick J, Ferris D, et al. Attribution of 12 high-risk human papillomavirus genotypes to infection and cervical disease. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2014;23:1997–2008.
- Brisson M, van de Velde N, Franco EL, Drolet M, Boily MC. Incremental impact of adding boys to current human papillomavirus vaccination programs: role of herd immunity. *J Infect Dis.* 2011;204:372–6.
- Canfield K, Chesson H, Kulasingam SL, Berkhof J, Diaz M, Kim JJ. Modeling preventative strategies against human papillomavirus-related disease in developed countries. *Vaccine.* 2012;30 Suppl 5:F157–67.
- Low GM, Attiga YS, Garg G, Schlegal R, Gallicano GI. Can male vaccination reduce the burden of human papillomavirus-related disease in the United States? *Viral Immunol.* 2012;25:174–86.
- Stupiansky NW, Alexander AB, Zimet GD. Human papillomavirus vaccine and men: what are the obstacles and challenges? *Curr Opin Infect Dis.* 2012;25:86–91.
- Audisio RA, Icardi G, Isidori AM, Liverani CA, Lombardi A, Mariani L, et al. Public health value of universal HPV vaccination. *Crit Rev Oncol/Hematol.* 2016;97:157–67.

16. Ali H, Donovan B, Wand H, Read TR, Regan DG, Grulich AE, et al. Genital warts in young Australians five years into national human papillomavirus vaccination programme: national surveillance data. *BMJ*. 2013;346:f2032.
17. Mariani L, Vici P, Suligoi B, Checcucci-Lisi G, Drury R. Early direct and indirect impact of quadrivalent HPV (4HPV) vaccine on genital warts: a systematic review. *Adv Ther*. 2015;32:10–30.
18. Bresse X, Goergen C, Prager B, Joura E. Universal vaccination with the quadrivalent HPV vaccine in Austria: impact on virus circulation, public health and cost-effectiveness analysis. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res*. 2014;14:269–81.
19. Zechmeister I, Freisleben de Blasio B, Radlberger P, Wild C, Kvas E, Garnett G, et al. Ökonomische Evaluation der Impfung gegen humane Papillomaviren (HPV-Impfung) in Österreich. 2007.
20. Kundi M. Health economics of HPV vaccination in Austria - Cost-effectiveness of vaccinating 12 year old girls. *Value Health J*. 2009.
21. Zechmeister I, Blasio BF, Garnett G, Neilson AR, Siebert U. Cost-effectiveness analysis of human papillomavirus-vaccination programs to prevent cervical cancer in Austria. *Vaccine*. 2009;27:5133–41.
22. Brisson M. Incremental cost-effectiveness of the 9-valent vs. the 4-valent HPV vaccine in the U.S. 2014.
23. Chesson H. Overview of cost-effectiveness of 9-valent HPV vaccination. 2015.
24. Weiss T, Asbach EJ. Potential health and economic impact of the investigational 9-valent HPV vaccine in the United States. 2014.
25. Brisson M, Laprise JF, Chesson H, Drolet M, Malagon T, Boily MC, et al. Health and economic impact of switching from a 4-valent to a 9-valent HPV vaccination program in the United States. *J Natl Cancer Inst*. 2016;108:djv282.
26. Elbasha EH, Dasbach EJ, Insinga RP, Elbasha EH, Dasbach EJ, Insinga RP. Supplementary online appendix. 2006.
27. Elbasha EH, Dasbach EJ, Insinga RP. Model for assessing human papillomavirus vaccination strategies. *Emerg Infect Dis*. 2007;13:28.
28. Elbasha EH, Dasbach EJ. An integrated economic evaluation and HPV disease transmission models - Technical report accompanying the manuscript "Impact on vaccinating boys and men against HPV in the United States". 2010.
29. Elbasha EH, Dasbach EJ. Impact of vaccinating boys and men against HPV in the United States. *Vaccine*. 2010;28:6858–67.
30. Statistics Austria. Population by sex and age groups since 1869. 2015.
31. Mercer CH, Tanton C, Prah P, Erens B, Sonnenberg P, Clifton S, et al. Changes in sexual attitudes and lifestyles in Britain through the life course and over time: findings from the National Surveys of Sexual Attitudes and Lifestyles (Natsal). *Lancet*. 2013;382:1781–94.
32. Statistisches Bundesamt. Fallpauschalenbezogene Krankenhausstatistik. 2008.
33. Statistics Austria. Anzahl der unterschiedlichen medizinischen Einzelleistungen bei Spitalsentlassungen 2013. 2015. 25-11-2014.
34. Leitge BA. Zervixkarzinomvorsorge in Österreich: Vorbild oder Auslaufmodell? Doktorin der gesamten Heilkunde. AustriaMedizinischen Univesität Graz; 2011.
35. Wagner R. Bundesministerium für gesundheit: Österreichischer impftag. 2015.
36. Ault KA. Effect of prophylactic human papillomavirus L1 virus-like-particle vaccine on risk of cervical intraepithelial neoplasia grade 2, grade 3, and adenocarcinoma in situ: a combined analysis of four randomised clinical trials. *Lancet*. 2007;369:1861–8.
37. Garland SM, Hernandez-Avila M, Wheeler CM, Perez G, Harper DM, Leodolter S, et al. Quadrivalent vaccine against human papillomavirus to prevent anogenital diseases. *N Engl J Med*. 2007;356:1928–43.
38. Giuliano AR, Palefsky JM, Goldstone S, Moreira Jr ED, Penny ME, Aranda C, et al. Efficacy of quadrivalent HPV vaccine against HPV Infection and disease in males. *N Engl J Med*. 2011;364:401–11.
39. Joura EA, Giuliano AR, Iversen OE, Bouchard C, Mao C, Mehlsen J, et al. A 9-valent HPV vaccine against infection and intraepithelial neoplasia in women. *N Engl J Med*. 2015;372:711–23.
40. Joura EA, Leodolter S, Hernandez-Avila M, Wheeler CM, Perez G, Koutsky LA, et al. Efficacy of a quadrivalent prophylactic human papillomavirus (types 6, 11, 16, and 18) L1 virus-like-particle vaccine against high-grade vulval and vaginal lesions: a combined analysis of three randomised clinical trials. *Lancet*. 2007;369:1693–702.
41. Palefsky JM, Giuliano AR, Goldstone S, Moreira Jr ED, Aranda C, Jessen H, et al. HPV vaccine against anal HPV infection and anal intraepithelial neoplasia. *N Engl J Med*. 2011;365:1576–85.
42. SPMSD. Gardasil summary of product characteristics. 2014.
43. Nygard M, Saah A, Munk C, Tryggvadottir L, Enerly E, Hortlund M, et al. Evaluation of the long-term anti-human papillomavirus 6 (HPV6), 11, 16, and 18 immune responses generated by the quadrivalent HPV vaccine. *Clin Vaccine Immunol*. 2015;22:943–8.
44. Kjaer SK, Nygard M, Dillner J. Long-term effectiveness and safety of Gardasil in the Nordic countries. Sevilla: Eurogin; 2015.
45. Fraser C, Tomassini JE, Xi L, Golm G, Watson M, Giuliano AR, et al. Modeling the long-term antibody response of a human papillomavirus (HPV) virus-like particle (VLP) type 16 prophylactic vaccine. *Vaccine*. 2007;25:4324–33.
46. Schober D, Remy V, Schoeffski O. Cost-effectiveness of vaccination with a quadrivalent HPV vaccine in Germany using a dynamic transmission model. *Health Econ Rev*. 2012;2:19.
47. Malagon T, Drolet M, Boily MC, Franco EL, Jit M, Brisson J, et al. Cross-protective efficacy of two human papillomavirus vaccines: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis*. 2012;12:781–9.
48. Meshor D, Soldan K, Howell-Jones R, Panwar K, Manyenga P, Jit M, et al. Reduction in HPV 16/18 prevalence in sexually active young women following the introduction of HPV immunisation in England. *Vaccine*. 2013;32:26–32.
49. Markowitz LE, Hariri S, Lin C, Dunne EF, Steinau M, McQuillan G, et al. Reduction in human papillomavirus (HPV) prevalence among young women following HPV vaccine introduction in the United States, National Health and Nutrition Examination Surveys, 2003–2010. *J Infect Dis*. 2013;208:385–93.
50. Tabrizi SN, Brotherton JM, Kaldor JM, Skinner SR, Liu B, Bateson D, et al. Assessment of herd immunity and cross-protection after a human papillomavirus vaccination programme in Australia: a repeat cross-sectional study. *Lancet Infect Dis*. 2014;14:958–66.
51. Kavanagh K, Pollock KG, Potts A, Love J, Cuschieri K, Cubie H, et al. Introduction and sustained high coverage of the HPV bivalent vaccine leads to a reduction in prevalence of HPV 16/18 and closely related HPV types. *Br J Cancer*. 2014;110:2804–11.
52. World Health Organization. Comprehensive Cervical Cancer Control: A Guide to Essential Practice. 2014.
53. Centers for Disease Control and Prevention. Vaccines for Children Program (VFC): CDC Vaccine Price List. 2015.
54. Hillemanns P, Breugelmans JG, Gieseck F, Bénard S, Lamure E, Littlewood KJ, et al. Estimation of the incidence of genital warts and the cost of illness in Germany: a cross-sectional study. *BMC Infect Dis*. 2008;8:76.
55. Hampf M, Huppertz E, Schulz-Holstege O, Kok P, Schmitter S. Economic burden of vulvar and vaginal intraepithelial neoplasia: retrospective cost study at a German dysplasia centre. *BMC Infect Dis*. 2011;11:73.
56. Jit M, Chapman R, Hughes O, Choi YH. Comparing bivalent and quadrivalent human papillomavirus vaccines: economic evaluation based on transmission model. *BMJ*. 2011;343:d5775.
57. Statistics Austria. Consumer price indices from 1990 to 2014. 2015.
58. Myers ER, Green S, Lipkus I. Patient preferences for health states related to HPV infection: visual analogue scales versus time trade-off elicitation. 2004.
59. Gold MR, Franks P, McCoy KI, Fryback DG. Toward consistency in cost-utility analyses: using national measures to create condition-specific values. *Med Care*. 1998;36:778–92.
60. Ultsch B, Damm O, Beutels P, Bilcke J, Brüggengjürgen B, Gerber-Grote A, et al. Methods for health economic evaluation of vaccines and immunization decision frameworks: a consensus framework from a European Vaccine Economics Community. *Pharmacoeconomics*. 2016;34(3):227–44.
61. Bruni L, Barrionuevo-Rosas L, Albero G. ICO Information Centre on HPV and Cancer (HPV Information Centre). Human Papillomavirus and Related Diseases in Austria. Summary Report. 2015.
62. Eurocare 5. Survival analysis 2000–2007. 2015. 5-3-2014.
63. UK cancer research. Cervical cancer survival statistics. 2014.
64. Sullivan PW, Slejko JF, Sculpher MJ, Ghushchyan V. Catalogue of EQ-5D scores for the United Kingdom. *Med Decis Making*. 2011;31:800–4.
65. Hu D, Goldie S. The economic burden of noncervical human papillomavirus disease in the United States. *Am J Obstet Gynecol*. 2008;198:500–7.
66. Baandrup L, Blomberg M, Dehlendorff C, Sand C, Andersen KK, Kjaer SK. Significant decrease in the incidence of genital warts in young Danish women after implementation of a National Human Papillomavirus Vaccination Program. *Sex Transm Dis*. 2013;40:130–5.
67. Fairley C, Hocking J, Gurrin L, Chen M, Donovan B, Bradshaw C. Continued rapid decline in warts after national quadrivalent HPV vaccine program. Montreal: IPC; 2010.
68. Read TR, Hocking JS, Chen MY, Donovan B, Bradshaw CS, Fairley CK. The near disappearance of genital warts in young women 4 years after commencing a national human papillomavirus (HPV) vaccination programme. *Sex Transm Infect*. 2011;87:544–7.

69. Brotherton JM, Saville AM, May CL, Chappell G, Gertig DM. Human papillomavirus vaccination is changing the epidemiology of high-grade cervical lesions in Australia. *Cancer Causes Control*. 2015;26:953–4.
70. Tota JE, Ramana-Kumar AV, El-Khatib Z, Franco EL. The road ahead for cervical cancer prevention and control. *Curr Oncol*. 2014;21:e255–64.
71. Franco EL, Mahmud SM, Tota J, Ferenczy A, Coutlée F. The expected impact of HPV vaccination on the accuracy of cervical cancer screening: the need for a paradigm change. *Arch Med Res*. 2009;40:478–85.
72. Huang Q, Zhong M, Gao YF, Huang LP, Huang Q, Wang W, et al. Can HPV vaccine have other health benefits more than cancer prevention? A systematic review of association between cervical HPV infection and preterm birth. *J Clin Virol*. 2014;61:321–8.
73. Soergel P, Makowski L, Schippert C, Staboulidou I, Hille U, Hillemanns P. The cost efficiency of HPV vaccines is significantly underestimated due to omission of conisation-associated prematurity with neonatal mortality and morbidity. *Hum Vaccin Immunother*. 2012;8:243–51.
74. Robert Koch Institute. *Cancer in Germany 2009/2010*. 9th ed. 2014.

Submit your next manuscript to BioMed Central and we will help you at every step:

- We accept pre-submission inquiries
- Our selector tool helps you to find the most relevant journal
- We provide round the clock customer support
- Convenient online submission
- Thorough peer review
- Inclusion in PubMed and all major indexing services
- Maximum visibility for your research

Submit your manuscript at  
[www.biomedcentral.com/submit](http://www.biomedcentral.com/submit)



#### 4. Discussion

La présente étude évalue le profil pharmaco-économique du vaccin Gardasil 9<sup>®</sup> au contexte autrichien grâce à l'adaptation d'un modèle dynamique initialement destiné pour les États-Unis. Les analyses ont montré que le vaccin nonavalent pourrait avoir un fort impact sur le fardeau des maladies liées aux papillomavirus humains. A la fin de l'horizon temporel de 100 ans de l'étude, ce nouveau vaccin permettrait de réduire l'incidence du cancer du col de l'utérus de 92% par rapport à une stratégie sans vaccination, ce qui correspond à une réduction additionnelle de 18% par rapport au vaccin Gardasil<sup>®</sup>. Il est important de préciser qu'on ne s'intéresse pas à la totalité des cas de cancers, mais uniquement ceux induits par les types présents dans le vaccin nonavalent. Ainsi, une réduction de 92% de l'incidence du col de l'utérus correspond à une réduction de 92% des 89% des cancers totaux du col de l'utérus. Cette réduction d'incidence correspond au bout de 100 ans à 13.603 cancers du col de l'utérus et 5.937 décès évités par rapport à une stratégie sans vaccination, soit un bénéfice incrémental de 2.544 cas de cancers du col et 1.124 décès associés, comparé au vaccin quadrivalent. Il est également estimé que le vaccin nonavalent permettrait une réduction de l'incidence des lésions précancéreuses du col de l'utérus de 96%, par rapport à une stratégie sans vaccination ; soit une réduction additionnelle de 22%, correspondant à 23.174 cas, par rapport au vaccin quadrivalent. Les bénéfices additionnels de ce nouveau vaccin sur les cancers de l'anus sont moins importants que pour le col de l'utérus car seulement 2,6% des cancers de l'anus sont attribués aux types additionnels. L'analyse coût-utilité a également montré qu'en prenant comme seuil 30.000 € / QALY gagnée, la stratégie de vaccination avec Gardasil 9<sup>®</sup> par rapport à Gardasil<sup>®</sup> produisait un ICER de 16.441 € / QALY gagnée. La stratégie de vaccination avec Gardasil 9<sup>®</sup> par rapport à celle avec Gardasil<sup>®</sup> était dominante si le prix du vaccin nonavalent n'excédait pas 3 € par rapport au vaccin quadrivalent, et était coût-efficace jusqu'à un prix additionnel de 43 € par rapport au quadrivalent.

Cette étude comporte cependant des limites : certaines sont propres au modèle lui-même, d'autres sont dues à l'adaptation au contexte autrichien. Tout d'abord, nous pouvons citer 4 limites du modèle. Premièrement, le modèle ne considère l'attribution des 5 types additionnels 31, 33, 45, 52, 58 que pour les maladies du col de l'utérus et de l'anus. Les bénéfices du vaccin

nonavalent sur les maladies du vagin et de la vulve sont de ce fait sous-estimées. Par exemple, le modèle estime que l'attribution des cancers du vagin est la même que ce soit pour les 4 types d'HPV ou les 9 types d'HPV, alors que 10% des cancers du vagin seraient attribués en plus aux 5 types additionnels (52). Cette limite sous-estime donc les bénéfices de la nouvelle stratégie étudiée mais les résultats ne devraient changer que modérément étant donné les faibles incidences du cancer vaginal et de la vulve, comparées à celle du col de l'utérus. Deuxièmement, les paramètres d'histoire naturelle de la maladie du modèle ne permettent pas une bonne calibration pour toutes les maladies. Il était par exemple impossible de bien calibrer à la fois les cancers du col de l'utérus, et à la fois les lésions précancéreuses du col. Ainsi, l'incidence des liaisons précancéreuses du col de l'utérus liée aux 7 types oncogènes est sous-estimée par 5. Le bénéfice incrémental du vaccin nonavalent par rapport au quadrivalent est également sous-estimé. Ces résultats de calibration sont présentés dans la Table 5 de la publication. Troisièmement, le modèle n'incorpore pas la transmission entre personnes de même sexe. Enfin, le modèle ne prend pas en compte les mouvements de population (immigration et émigration), qui peuvent avoir un impact non négligeable, surtout en cette période de crise migratoire en Europe.

Bien que comportant quelques limites, ce modèle a été validé à la fois en interne par des experts et par une calibration fiable car conservatrice, et par la confirmation des projections en vie réelle, et par la reproductibilité des résultats de ce modèle avec d'autres modèles disponibles (53).

L'adaptation de ce modèle présente elle aussi quelques limites. Premièrement, étant donné la complexité du modèle et le nombre très important de paramètres qu'il faut renseigner, tous les paramètres nécessaires ne provenaient pas forcément d'études autrichiennes. Bien que ces valeurs aient été validées par des experts, ces paramètres ont été testés à travers des analyses de sensibilité afin d'estimer si ces paramètres avaient une influence significative sur les résultats de l'étude. Par exemple, si on s'intéresse aux valeurs des utilités de qualité de vie des différents états de santé, dans le cas de référence ces valeurs ne sont pas autrichiennes mais états-uniennes. Bien qu'utilisées dans une précédente étude en Autriche et validées par des experts, l'influence de ces paramètres a été testée dans une analyse de sensibilité. En remplaçant les valeurs actuelles par des valeurs de sources différentes, l'analyse a montré la modification de ces paramètres n'avait presque aucun impact sur le résultat puisque l'ICER passait de 16.441 € / QALY gagnée à 16.880 € / QALY gagnée (voir Figure 5 de l'article). Deuxièmement, les bénéfices de ces vaccins ont été limités aux maladies pour lesquelles ils sont indiqués. Les

bénéfices de ces vaccins sont encore plus importants si toutes les maladies dont ils sont responsables sont prise en compte. Troisièmement, la perspective payeur utilisée dans l'étude autrichienne sous-estime les bénéfices économiques de la vaccination HPV car elle ne prend en considération que les coûts médicaux directs. Si la perspective sociétale avait été adoptée, les effets indirects des pathologies causées par les HPV auraient été pris en compte comme par exemple la perte de revenus pour les patients ne pouvant plus travailler, ou bien la morbidité néonatale due aux lésions du col de l'utérus. Le choix d'une perspective sociétale avantagerait les vaccins par tous les bénéfices indirects que ces derniers procurent. Enfin, les prix ont tous été majorés à l'année 2014 selon l'indice des prix à la consommation autrichien et non spécifiquement au domaine de la santé. Or, l'inflation des prix spécifiques au domaine de la santé est plus importante que celle pour les prix à la consommation (54). De ce fait, les coûts évités grâce à la vaccination sont sous-estimés.

Le Tableau 5 dans la partie Etat des lieux des études disponibles présente les résultats des différentes études. Toutes les analyses présentées dans ce tableau ont démontré que les programmes de vaccination avec le vaccin HPV nonavalent par rapport au vaccin HPV quadrivalent étaient des stratégies coût-efficaces, voire dominantes en fonction de la différence de prix entre les deux vaccins. LARGERON et al. (2016), DURHAM et al. (2016) et DROLET et al. (2014) ont démontré que toutes les stratégies testées étaient coût-efficace. Les analyses de CHESSEON et al. (2016), BRISSON et al. (2015) et WEISS et al. (2014) ont démontré que leurs stratégies de vaccination avec le vaccin nonavalent étaient dominantes, comparées à celle avec le vaccin quadrivalent. Malgré le fait que toutes les études n'utilisent pas exactement la même méthodologie (type de coûts, horizon temporel, couverture vaccinale, compliance, prix par dose, modèle...), les résultats sont cohérents entre les différentes études. Les résultats de l'étude autrichienne confirment ce constat puisque la stratégie de vaccination universelle avec le nonavalent par rapport à celle avec le quadrivalent est dominante si la différence de prix entre les deux vaccins n'est pas supérieure à 3 € et est coût-efficace si la différence entre les prix n'excède pas 43 €.

L'adaptation de ce modèle coût-utilité du vaccin HPV nonavalent, initialement développé pour le contexte États-Unien, au contexte autrichien avait pour objectif de mesurer la valeur médico-économique de ce vaccin en Autriche. Une adaptation du modèle est nécessaire car

certaines données requises par le modèle sont propres à chaque pays. Cette évaluation a permis de conforter les résultats des analyses précédemment publiées, mais également de préparer la mise sur le marché de ce vaccin en Europe de l'Ouest. Les modèles utilisés pour ces études nécessitent de nombreux paramètres locaux et doivent donc être adaptés. Les résultats préliminaires de l'adaptation du modèle au contexte autrichien ont été présentés au Ministère Fédéral de la Santé autrichien le 5 octobre 2015 à Vienne afin de discuter de l'intérêt de santé publique de ce nouveau vaccin. Les résultats finaux ont été publiés dans BMC Infectious Diseases afin de pouvoir être utilisés par la communauté scientifique internationale mais également pour les équipes d'accès au marché de l'entreprise pharmaceutique commercialisant ces vaccins. Cette étude participe au progrès scientifique en apportant de nouvelles connaissances et avancées scientifiques. Elle prouve les bénéfices de ce nouveau vaccin dans le contexte d'un pays européen, confirmant ainsi les excellents résultats américains et canadiens.

Lors de l'adaptation du modèle au contexte autrichien, l'Allemagne préparait également le lancement de ce vaccin sur son marché. L'Allemagne, qui est un des plus gros marchés pharmaceutiques mondial, a besoin d'étude médico-économique adaptée à son contexte local, afin d'évaluer le plus pertinemment sa nouvelle stratégie de santé. L'étude médico-économique du vaccin nonavalent en Autriche n'a donc pas été utilisée directement, mais a permis de fournir une preuve scientifique additionnelle et a permis de confirmer les résultats états-uniens et canadiens à un pays européen. En France, des discussions préliminaires avec les autorités de santé ont lieu, afin de préparer un éventuel lancement de ce nouveau vaccin. La France représente également un gros marché pharmaceutique et la place de l'économie de la santé est de plus en plus importante : une adaptation au contexte français sera donc nécessaire. De plus, les résultats autrichiens sont difficilement transférables au contexte français : la vaccination en France est recommandée uniquement chez les filles, et la couverture vaccinale des filles de 16 ans, nées en 1999, ayant reçu les 3 doses est de 13,7% (55). L'étude autrichienne n'est pas utilisée directement mais constitue une preuve médico-économique, à laquelle s'ajoutent les résultats de la publication allemande. La publication d'une adaptation permet donc de contribuer au progrès scientifique et permet d'apporter des preuves médico-économiques de la valeur d'une technologie de santé pour les négociations avec les autorités de santé.

Une étude médico-économique prouvant l'efficacité d'un vaccin ne signifie pas pour autant que ce vaccin sera recommandé. L'évaluation médico-économique est un critère important dans l'évaluation des technologies de santé, mais n'est pas le seul.

L'évaluation des technologies de santé (ou Health Technology Assessment) est une évaluation multidisciplinaire, qui aborde les impacts cliniques, économiques, organisationnels, sociaux, juridiques et éthiques de la technologie de santé, mais également des solutions alternatives disponibles. Vaccines Europe, qui représente les grandes entreprises du vaccins, a également défini les critères qui devaient être présents pour l'évaluation des technologies de santé : le problème de santé, les caractéristiques techniques de la technologie, l'efficacité clinique, l'innocuité, les considérations économiques, et les aspects sociaux, éthiques, organisationnels et juridiques (56). Les méthodes et processus pour établir un HTA devraient être transparentes, systématiques et rigoureuses afin de pouvoir éclairer au mieux les politiques et leur apporter un soutien dans la prise de décision (57).

Par exemple, Sanofi Pasteur MSD qui commercialise Gardasil 9<sup>®</sup> en Europe de l'Ouest, a développé un dossier, permettant de fournir les éléments nécessaires pour l'évaluation du vaccin. Il comporte différentes parties :

- Le module 1 s'intéresse à l'épidémiologie et au fardeau des cancers, pré-cancers et autres maladies liés aux 9 types des HPV en Europe,
- Le module 2 aux stratégies actuelles de prévention et thérapeutiques de HPV, mais également les besoins médicaux et de santé publique non-satisfaits,
- Le module 3 s'intéresse aux caractéristiques du produit en lui-même (composition, forme pharmaceutique, indication, posologie, contre-indications...),
- Le module 4 traite l'évaluation des essais cliniques (efficacité, immunogénicité, et innocuité),
- Le module 5 aborde les aspects politiques, sociaux et éthiques,
- Le module 6 expose l'évaluation médico-économique de Gardasil 9<sup>®</sup>.

Le problème est que tout le monde n'évalue pas ses technologies de santé de la même manière. On a par exemple vu précédemment qu'entre l'Autriche et la France, l'évaluation économique des technologies de santé était très différente. La HAS en France a publié de nombreuses lignes directrices dans l'évaluation économique des produits de santé dans le choix de la méthode d'évaluation économique, de la perspective, de la population d'analyse, de l'horizon temporel, de la méthode d'actualisation... (22) et l'évaluation de la technologie de santé est requise lors



de la prise de décision. En Autriche, il a fallu attendre les années 2010 pour que des lignes directrices soient mises en place au niveau national mais les autorités ne se servent que très peu des HTA dans la prise de décision. De plus, seuls certains aspects sont pris en compte : l'efficacité, les bénéfices additionnels, les alternatives, l'amélioration de la qualité dans les soins de santé, mais il n'y a pas de seuil, ni de critère économique (58)...

Les différences significatives dans l'évaluation des technologies de santé entre pays imposent donc l'élaboration de lignes directrices communes afin que les produits de santé soient évalués de la même façon entre pays. De ce fait, des groupes de travail d'experts se mettent en place afin d'émettre des lignes directrices et bonnes pratiques pour l'évaluation des technologies de santé, comme le groupe de travail de l'International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research (ISPOR) (59) ou bien encore le réseau d'évaluation des technologies de santé en Europe Eunetha, fournissant également des lignes directrices pour l'évaluation des technologies de santé (19). Enfin, nous pouvons citer HTAi (Health Technology Assessment international) qui est un groupe scientifique et professionnel pour tous ceux qui produisent ou utilisent des HTA. HTAi a des membres dans plus de 65 pays, que ce soient des chercheurs, des preneurs de décision, des personnes du milieu universitaire, et de l'industrie... HTAi soutient et promeut le développement, la communication, la compréhension et l'utilisation de l'évaluation des technologies de santé dans le monde, comme moyen d'aide à la prise de décision, basée sur des critères scientifiques et multidisciplinaires (60). En Europe, la moitié des vaccins achetés ne se fait pas en fonction de leur valeur mise en avant par le HTA, mais par appels d'offres qui n'ont comme seul critère le prix. De ce fait, de nombreux laboratoires n'investissent plus dans la recherche et le développement de nouveaux vaccins. C'est pourquoi il est fondamental de développer les HTA afin qu'un vaccin soit acheté pour sa valeur et non uniquement son prix. De plus, un nouveau vaccin met plus de 6 ans en Europe pour arriver sur le marché, à cause des nombreuses évaluations (EMA, les groupes consultatif et technique nationaux de la vaccination, les comités d'évaluation des produits de santé...). Une meilleure coordination entre les différents organismes évaluateurs est nécessaire afin d'éviter d'évaluer plusieurs fois les mêmes paramètres, ce qui permettrait une mise sur le marché plus rapide des vaccins (61).

L'économie de la santé est de plus en plus présente dans l'évaluation des technologies de santé, mais les critères et directives établis pour la mesurer avaient pour origine l'étude de

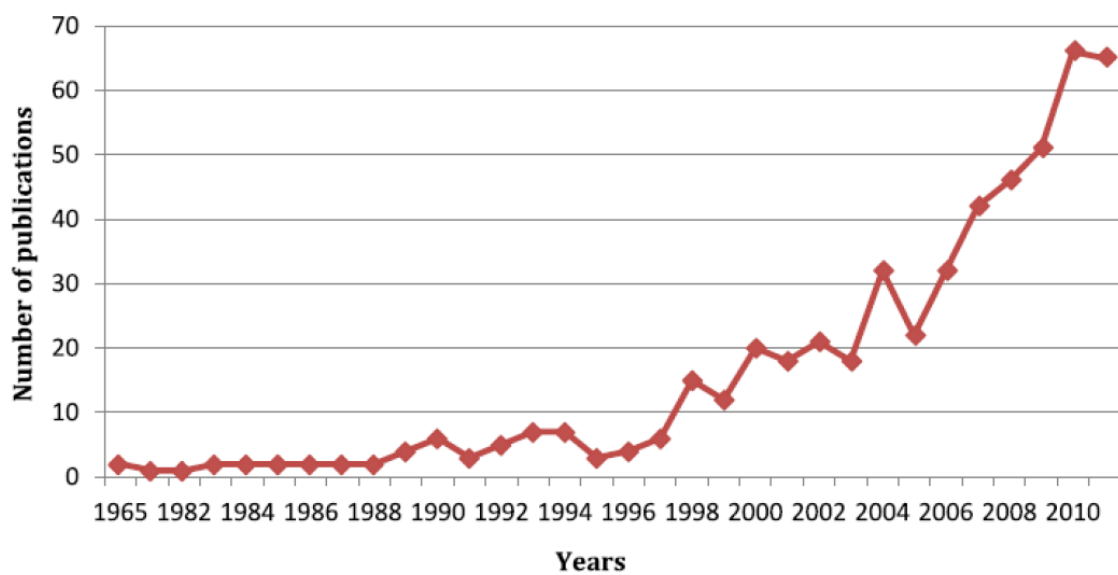
médicaments curatifs. Les spécificités des vaccins nous obligent à adopter une approche différente lors de leur évaluation médico-économique. Les études cliniques des médicaments permettent de prouver la durée d'efficacité et les effets cliniques finaux du médicament. En revanche, il n'existe que très peu d'études cliniques pour les vaccins qui permettent de fournir ce genre de données. Les médicaments sont généralement utilisés pendant une courte durée alors que les vaccins sont souvent donnés à des enfants sains, pour les protéger tout au long de leur vie. C'est pourquoi il est très souvent accepté de modéliser les impacts à long terme d'un programme de vaccination, comme la durée de protection ou la perte d'efficacité, basé sur les impacts à court terme. Des taux d'actualisation sont utilisés pour modéliser les effets cliniques et les coûts futurs. De manière générale, le taux d'actualisation a un impact important sur l'ICER et encore plus important lorsque la modélisation d'une campagne de vaccination est sur le long terme. Contrairement aux coûts de vaccination, les effets de santé ont généralement lieu à moyen, voire long terme. Un taux d'actualisation plus faible pour les effets de santé que pour les coûts avantage donc le rapport coût-efficacité des vaccins. Une diminution du taux d'actualisation pour les effets de santé à partir d'un certain horizon temporel permettrait de mieux représenter la valeur réelle de la vaccination. En plus du fait que l'évaluation médico-économique des vaccins nécessite l'emploi d'un horizon temporel relativement long, elle nécessite souvent l'utilisation de modèles complexes comme les modèles dynamiques utilisés pour HPV, qui ont besoin d'analyser de nombreux paramètres mais permettent de mesurer les effets indirects de la vaccination.

Ces spécificités montrent bien qu'on ne peut pas évaluer un médicament curatif comme un vaccin. Ces problématiques sont de plus en plus reconnues par la communauté scientifique et les méthodologies évoluent : la HAS fixe un taux d'actualisation à 4% avant 30 ans puis une décroissance jusqu'à 2% au-delà, et le NICE autorise l'utilisation de taux d'actualisation différents (22;55).

Les méthodes d'analyse décisionnelle multicritères (ou MCDA pour Multicriteria decision analysis) sont une nouvelle approche pour les études médico-économiques et pourraient devenir une méthode alternative dans ce domaine. Rob Baltussen, docteur et professeur agrégé en économie de la santé, estime que les analyses coût-utilité ne se focalisent que sur la maximisation des bénéfices de santé, sans vraiment définir à qui profite réellement ces bénéfices de santé. Selon lui, "la question n'est pas si on doit utiliser les MCDA mais plutôt

comment les utiliser" (62). Les MCDA permettent d'apporter aux preneurs de décisions une approche structurée et explicite afin qu'ils puissent prioriser une alternative plutôt qu'une autre, de façon transparente et impartiale (63). Elles permettent de prendre en compte l'importance relative de différents critères et la performance de ces alternatives sur ces critères (64;65). Les MCDA permettent d'aider à améliorer la cohérence, la transparence et la légitimité des décisions grâce à un travail commun entre toutes les parties prenantes (63). Un groupe de travail sur ce sujet a été créé par l'ISPOR en 2014. Dans leur premier rapport, ils définissent les méthodes, exposent tous les champs possibles d'utilisation et expliquent les différentes étapes des MCDA (63).

Les MCDA sont utilisées dans de nombreux domaines mais les chercheurs et praticiens ne s'y intéressent que depuis quelques années, entraînant une forte hausse de leur utilisation dans le domaine de la santé (66-69)



**Figure 6 Evolution de l'utilisation des MCDA dans le domaine de la santé (69)**

Les MCDA sont utilisées dans de nombreux domaines en santé : dans les décisions d'investissement (comme les HTA ou les décisions de couverture vaccinale), pour l'autorisation

de mise sur le marché, les décisions de prescription, l'allocation de financement dans la recherche (65;70)... Un second rapport, publié en 2016 par le groupe de travail de l'ISPOR, propose des bonnes pratiques afin de choisir et d'implémenter les techniques MCDA de la façon la plus appropriée (71).

Malgré cette évolution méthodologique en économie de la santé, il est important de rester prudent. Les bonnes pratiques et recommandations quant à l'utilisation des MCDA sont toujours à l'étude. Une fois ces méthodes clairement définies, l'évaluation médico-économique du vaccin HPV nonavalent en Autriche présentée dans ce travail pourra être de nouveau évaluée en utilisant cette nouvelle approche.

## 5. Conclusions

Les infections à papillomavirus humains sont très fréquentes et peuvent être à l'origine de maladies bénignes, mais également de maladies sévères telles que le cancer du col de l'utérus et une proportion significative d'autres cancers génitaux, anaux ou oropharyngés. Ces infections peuvent toucher à la fois les femmes et les hommes. La prévention secondaire du cancer du col de l'utérus est basée sur un dépistage des lésions et la prévention primaire repose sur la vaccination prophylactique. En juin 2015, le vaccin nonavalent contre les papillomavirus humains Gardasil 9<sup>®</sup> a obtenu son autorisation de mise sur le marché en Europe.

La présente analyse coût-utilité a pour objectif d'estimer l'impact de santé publique et le ratio coût-efficacité incrémental d'un programme de vaccination universelle avec un vaccin nonavalent contre les papillomavirus humains comparé à l'actuel programme de vaccination avec un vaccin quadrivalent en Autriche. Un modèle de transmission dynamique analysant les effets de santé et les conséquences économiques des maladies causées par les papillomavirus humains de l'utérus, l'anus, la vulve, du vagin et des verrues génitales, a été calibré au contexte autrichien. L'impact clinique dû aux cinq nouveaux types a été pris en compte pour les maladies du col de l'utérus et de l'anus uniquement. Dans notre cas de référence, nous avons utilisé un schéma vaccinal à deux doses, une protection vaccinale par type spécifique pour toute la vie, et une couverture vaccinale chez les filles de 60% et de 40% chez les garçons, pour la cohorte de

9 ans. Le seuil d'efficience a été fixé à 30.000 € par année de vie gagnée pondérée par la qualité de vie.

Les analyses ont montré que le vaccin nonavalent pourrait avoir un fort impact sur le fardeau des maladies liées aux papillomavirus humains. A la fin de l'horizon temporel de 100 ans, la stratégie avec le nouveau vaccin permettrait une réduction additionnelle de 18% de l'incidence du cancer du col de l'utérus, par rapport à la stratégie avec l'actuel vaccin. Ce bénéfice incrémental correspond à 2.544 cas de cancers du col de l'utérus et 1.124 décès évités, en plus de ceux déjà évités grâce au vaccin quadrivalent. Une réduction additionnelle des lésions précancéreuses du col de l'utérus de 22% est également estimée au bout de 100 ans, soit 23.174 cas évités. L'analyse coût-utilité a également montré qu'avec un seuil d'efficience fixé à 30.000 € par année de vie gagnée pondérée par la qualité de vie, la nouvelle stratégie de vaccination était coût-efficace puisque le ratio de coût-efficacité incrémental est de 16.441 € par année de vie gagnée pondérée par la qualité de vie. Cette nouvelle stratégie de vaccination est coût-efficace par rapport à l'actuelle si la différence entre le prix du vaccin nonavalent et celui du quadrivalent n'excède pas 43 €. La nouvelle stratégie est dominante jusqu'à un prix du vaccin nonavalent de 3 € additionnel par rapport à celui du quadrivalent.

Malgré des limites propres au modèle, comme l'attribution des types additionnels limitée aux maladies du col de l'utérus ou à l'anus, ou celles propres à l'adaptation, comme l'utilisation pour certains paramètres de données non spécifiques à l'Autriche, les résultats sont cohérents avec l'ensemble des résultats des études coût-utilités publiés aux États-Unis, au Canada, ou en Allemagne. Toutes ces études, qui n'utilisent pas toutes le même modèle, ont démontré que les différentes stratégies de vaccination avec le vaccin nonavalent comparées à celles avec le quadrivalent, le bivalent, ou sans programme de vaccination, étaient toutes coût-efficaces, voire dominantes. L'influence des incertitudes sur certains paramètres a été testée à travers une analyse de sensibilité : quel que soit le paramètre impliqué, la nouvelle stratégie restait toujours coût-efficace.

Cette étude médico-économique a été publiée dans la revue scientifique BMC Infectious Diseases. Les résultats de cette étude permettent de contribuer à l'évaluation de ce nouveau

vaccin nonavalent contre les maladies à papillomavirus humains. Comme certains pays comme l'Autriche, ou l'Allemagne étaient intéressés pour intégrer ce nouveau vaccin dans les recommandations vaccinales, ces résultats peuvent être utiles pour les autorités de santé comme un outil d'aide à la décision. Malgré le fait que les résultats de l'étude estiment que la nouvelle stratégie de vaccination est efficace comparée à l'actuelle, cet argument ne se suffit pas à lui-même. L'évaluation des technologies de santé repose sur différents critères, dont le critère médico-économique. Certains groupes de travail s'organisent afin d'établir des lignes directrices communes pour uniformiser entre les différents pays et comités l'évaluation des technologies de santé. L'évaluation médico-économique est donc importante puisqu'elle fait partie de l'évaluation des technologies de santé et contribue donc à la prise de décision.

De nouvelles évolutions méthodologiques en économie de la santé sont à l'étude : les analyses de décision multicritères. Ces analyses revendiquent une approche structurée et explicite, permettant une aide à la décision, de façon transparente et impartiale. Bien que certains groupes d'experts travaillent sur ces nouvelles études, les méthodes ne sont pas encore clairement définies.

Le Président de la thèse,

Nom : NOUASSID -

FERDJAOUI NOUR

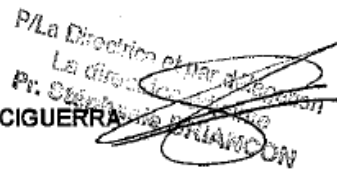
Signature:



Vu et permis d'imprimer, Lyon, le - 7 NOV. 2016  
Vu, la Directrice de l'Institut des Sciences Pharmaceutiques et  
Biologiques, Faculté de Pharmacie

Pour le Président de l'Université Claude Bernard Lyon 1,

Professeure C. VINCIGUERRA



P/La Direction et l'Institut des  
Sciences Pharmaceutiques et  
Biologiques  
Pr. Vinciguerra

## **BIBLIOGRAPHIE**

- (1) Organisation Mondiale de la Santé (OMS). Les sept raisons essentielles pour que la vaccination reste une priorité dans la Région européenne de l'OMS, Semaine européenne de la vaccination. 2010.
- (2) Institut national de la santé et de la recherche médicale (Inserm). Vaccins et vaccination. [En ligne]. 2015 [Consulté le 28-7-2016]. <http://www.inserm.fr/thematiques/immunologie-inflammation-infectiologie-et-microbiologie/dossiers-d-information/vaccins-et-vaccination>
- (3) Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM). Vaccins contre les infections dues à certains papillomavirus humains (HPV). [En ligne]. 2016 [Consulté le 5-9-2016]. [http://ansm.sante.fr/Activites/Surveillance-des-vaccins/Vaccins-contre-les-infections-dues-a-certains-papillomavirus-humains-HPV/\(offset\)/1#paragraph\\_59207](http://ansm.sante.fr/Activites/Surveillance-des-vaccins/Vaccins-contre-les-infections-dues-a-certains-papillomavirus-humains-HPV/(offset)/1#paragraph_59207)
- (4) GAVI Alliance. La valeur des vaccins pour la santé et le développement économique. 2012.
- (5) Ethgen O, Cornier M, Chriv E, Baron-Papillon F. The cost of vaccination throughout life: A western European overview. *Human vaccines & immunotherapeutics* 2016;1-9.
- (6) Les entreprises du médicament (LEEM). Les 4 défis du vaccin. [En ligne]. 2015 [Consulté le 28-7-2016]. <http://www.leem.org/les-4-defis-du-vaccin>
- (7) Organisation de Coopération et de Développement Economique (OCDE). Impact de la crise économique sur les systèmes de santé. [En ligne]. 2013 [Consulté le 18-8-2016]. <http://www.oecd.org/fr/sante/impact-de-la-crise-economique-sur-les-systemes-de-sante.htm>
- (8) Institut national de la statistique et des études économiques (Insee). Dépense courante de santé en 2014. [En ligne]. 2014 [Consulté le 28-7-2016]. [http://www.insee.fr/fr/themes/tableau.asp?reg\\_id=0&ref\\_id=NATTEF06305](http://www.insee.fr/fr/themes/tableau.asp?reg_id=0&ref_id=NATTEF06305)
- (9) Chambaretaud S, Hartmann L. Economie de la santé: avancées théoriques et opérationnelles. *Revue de l'OFCE* 2004;(4):235-68.
- (10) Drummond M, Stoddart GL, O'Brien BJ, Torrance GW. Méthodes d'évaluation économique des programmes de santé. Paris: 1998.
- (11) Arrow KJ. Uncertainty and the welfare economics of medical care. *The American economic review* 1963;53(5):941-73.
- (12) Beresniak A, Taboulet F, Cros-Friedmann S. Comprendre la pharmacoéconomie. John Libbey Eurotext; 1996.
- (13) Annemans L. L'économie de la santé pour non économistes. Une introduction aux notions, aux méthodes et aux écueils de l'évaluation économique en santé Gent: Academia Press 2008.

- (14) Haute Autorité de Santé (HAS). Evaluation médico-économique. [En ligne]. 2015 [Consulté le 28-6-2016]. [http://www.has-sante.fr/portail/jcms/fc\\_1250026/fr/evaluation-medico-economique](http://www.has-sante.fr/portail/jcms/fc_1250026/fr/evaluation-medico-economique)
- (15) Armand C. Evaluation médico-économique du médicament (exemple d'une étude de coût-utilité) 2009.
- (16) Woronoff-Lemsi MC, Limat S, Husson MC. Approche pharmaco-économique: évaluation pharmaco-médico-économique de stratégies. [En ligne]. 2000 [Consulté le 28-6-2016]. <http://docplayer.fr/4011871-Approche-pharmaco-economique-evaluation-pharmaco-medico-economique-de-strategies-therapeutiques-elements-de-methodologie.html>
- (17) Clément Olivia, BarnayThomas, LePen Claude. Actualisation partielle du Guide méthodologique pour l'évaluation économique des stratégies de santé. 2010.
- (18) Guignet J. L'évaluation médico-économique. Les études microéconomiques. [En ligne]. 2015 [Consulté le 28-6-2016]. <http://docplayer.fr/4628489-L-evaluation-medico-economique-les-etudes-microeconomiques-julien-guignet-chu-ch-montmorillon.html>
- (19) European network for health technology assessment (EUnetHTA). Methods for health economic evaluations. 2015.
- (20) Arnold RJG. Introduction to pharmacoeconomics. 2016.
- (21) AUQUIER P, AURAY JP, BERDEAUX G, Beresniak A, BRUN-STRANG CNF, CARRERE MO, et al. Guide méthodologique pour l'évaluation économique des stratégies de santé. Collège des Economistes de la Santé 2003.
- (22) Haute Autorité de Santé (HAS). Choix méthodologiques pour l'évaluation économique à la HAS. 2011.
- (23) Daures Jean-Pierre. Bonnes pratiques en modélisation : classification des modèles. 23-1-2014.
- (24) Caro JJ, Briggs AH, Siebert U, Kuntz KM. Modeling good research practices—Overview a report of the ISPOR-SMDM modeling good research practices task force—1. Medical Decision Making 2012;32(5):667-77.
- (25) Weil Georges. Méthodes d'évaluation médico-économique. 2012.
- (26) Chevalier J. Mesure de l'utilité attachée aux états de santé. Valorisation de l'index d'utilité EQ-5D et évolution de l'échelle actuelle en France. Economics Thesis from University Paris Dauphine 2010.
- (27) World Health Organization (WHO). Cost effectiveness and strategic planning (WHO-CHOICE). [En ligne]. 2016 [Consulté le 28-6-2016]. [http://www.who.int/choice/costs/CER\\_levels/en/](http://www.who.int/choice/costs/CER_levels/en/)
- (28) Haut Conseil de la Santé Publique (HCSP). CTV Comité technique des vaccinations. [En ligne]. 2016 [Consulté le 6-9-2016].
- (29) Haute Autorité de Santé (HAS). La Commission évaluation économique et de santé publique (CEESP). [En ligne]. 2012 [Consulté le 6-9-2016]. <http://www.has->



sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2012-11/quest-ce\_que\_la\_ceesp-brochure2clics\_2012-11-22\_10-13-34\_631.pdf

- (30) Inspection générale des affaires sociales. Evaluation médico-économique en santé. 2014.
- (31) Hofmarcher MM, Quentin W. Austria: health system review. Health systems in transition 2013;15(7):1.
- (32) Gesundheit Österreich GmbH /Geschäftsbereich BIQG und der HTA-Arbeitsgruppe. Nationale HTA-Strategie. 2010.
- (33) Gesundheit Österreich GmbH. HTA in Austria. [En ligne]. 2016 [Consulté le 4-8-2016]. <http://hta-guide.biqq.at/?q=en/node/60>
- (34) Brettenthaler Reiner. The system of vaccination in Austria. 2014 Sep 26; 2014.
- (35) European Centre for Disease Prevention and Control. Introduction of HPV vaccines in European Union countries: an update. 2012. ECDC Stockholm.
- (36) Ministerium Frauen Gesundheit. Timeline: Ministerium für Gesundheit und Frauen. [En ligne]. 2016 [Consulté le 2-8-2016]. [http://www.bmgf.gv.at/home/Timeline/Timeline/Gratis\\_HPV\\_Impfung?timeline\\_mode=list#Gratis\\_HPV\\_Impfung](http://www.bmgf.gv.at/home/Timeline/Timeline/Gratis_HPV_Impfung?timeline_mode=list#Gratis_HPV_Impfung)
- (37) Schiffman M, Herrero R, DeSalle R, Hildesheim A, Wacholder S, Rodriguez AC, et al. The carcinogenicity of human papillomavirus types reflects viral evolution. Virology 2005;337(1):76-84.
- (38) Walboomers Jan MM, Acos MV, Manos M Michele, Bosch F Xavier, Kummer J Alain. Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide. J pathol 1999;189:12-9.
- (39) Bosch FX. Human papillomavirus: science and technologies for the elimination of cervical cancer. Expert opinion on pharmacotherapy 2011;12(14):2189-204.
- (40) Bosch FX, Broker TR, Forman D, Moscicki AB, Gillison ML, Doorbar J, et al. Comprehensive control of human papillomavirus infections and related diseases. Vaccine 2013;31:H1-H31.
- (41) European Medicines Agency. Gardasil. [En ligne]. 2016 [Consulté le 29-7-2016]. [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000703/human\\_med\\_000805.jsp&mid=WC0b01ac058001d124](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000703/human_med_000805.jsp&mid=WC0b01ac058001d124)
- (42) European Medicines Agency. Cervarix. [En ligne]. 2016 [Consulté le 29-7-2016]. [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000721/human\\_med\\_000694.jsp&mid=WC0b01ac058001d124](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000721/human_med_000694.jsp&mid=WC0b01ac058001d124)
- (43) European Medicines Agency. Gardasil 9. [En ligne]. 2016 [Consulté le 29-7-2016]. [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)
- (44) Robert Koch Institut. Epidemiologisches Bulletin Nr. 16. 2016.

- (45) Brisson M. Incremental cost-effectiveness of the 9-valent vs. the 4-valent HPV vaccine in the U.S. 2014.
- (46) Weiss TW, Pillsbury MT, Dasbach EJ. Potential health and economic impact of the investigational 9-valent HPV vaccine in the United States. 2014.
- (47) Chesson Harrell. Overview of cost-effectiveness of 9-valent HPV vaccination. 2015.
- (48) Drolet M, Laprise J-F, Boily M-C, Franco EL, Brisson M. Potential cost-effectiveness of the nonavalent human papillomavirus (HPV) vaccine. *International journal of cancer* 2014;134(9):2264-8.
- (49) Brisson M, Laprise JF, Chesson HW, Drolet M+, Malag+ 'n Ta, Boily MC, et al. Health and economic impact of switching from a 4-valent to a 9-valent HPV vaccination program in the United States. *Journal of the National Cancer Institute* 2016;108(1):djv282.
- (50) Chesson HW, Markowitz LE, Hariri S, Ekwueme DU, Saraiya M. The impact and cost-effectiveness of nonavalent HPV vaccination in the United States: Estimates from a simplified transmission model. *Human vaccines & immunotherapeutics* 2016;1-10.
- (51) BioMed Central. The Open Access Publisher. *BMC Infectious Diseases*. [En ligne]. 2016 [Consulté le 4-8-2016]. <https://bmcinfectdis.biomedcentral.com/>
- (52) Hartwig S, Baldauf JJ, Dominiak-Felden G, Simondon F, Alemany L, de Sanjosé S, et al. Estimation of the epidemiological burden of HPV-related anogenital cancers, precancerous lesions, and genital warts in women and men in Europe: Potential additional benefit of a nine-valent second generation HPV vaccine compared to first generation HPV vaccines. *Papillomavirus Research* 2015;1:90-100.
- (53) Chesson H. Overview of cost-effectiveness of 9-valent HPV vaccination. 26-2-2015.
- (54) Wirtschaftskammer Österreich. Consumer prices (CPI). [En ligne]. 2015 [Consulté le 6-9-2016]. [http://wko.at/statistik/jahrbuch/2015\\_c6.pdf](http://wko.at/statistik/jahrbuch/2015_c6.pdf)
- (55) Institut de veille sanitaire (InVS). Papillomavirus humains (HPV). [En ligne]. 2015 [Consulté le 6-9-2016]. <http://invs.santepubliquefrance.fr/Dossiers-thematiques/Maladies-infectieuses/Maladies-a-prevention-vaccinale/Couverture-vaccinale/Donnees/Papillomavirus-humains>
- (56) Vaccines Europe. Developing a specific and coordinated framework for Health Technology Assessment of Vaccines in Europe. 2014.
- (57) Health Technology Assessment international. What is HTA? [En ligne]. 2015 [Consulté le 4-8-2016]. <http://www.htai.org/htai/what-is-hta.html>
- (58) Gesundheit Österreich GmbH. HTA in Austria. *Ekonomika zdravotnictví, standardy kvality zdravotní péče a HTA*, Praha. 2010.
- (59) International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research (ISPOR). ISPOR Task Forces. [En ligne]. 2016 [Consulté le 29-7-2016]. <http://www.ispor.org/taskForces/TFindex.asp>

- (60) Health Technology Assessment international. About HTAi. [En ligne]. 2015 [Consulté le 5-8-2016]. <http://www.htai.org/htai/about-htai.html>
- (61) Rappagliosi Andrea. Customization of vaccines HTA to optimize immunization policies and vaccine supply. 2016.
- (62) Baltussen Rob. Question is not whether but how to use MDCA. 2013.
- (63) Thokala P, Devlin N, Marsh K, Baltussen R, Boysen M, Kalo Z, et al. Multiple Criteria Decision Analysis for Health Care Decision Making—An Introduction: Report 1 of the ISPOR MCDA Emerging Good Practices Task Force. *Value in Health* 2016;19(1):1-13.
- (64) Thokala P, Duenas A. Multiple criteria decision analysis for health technology assessment. *Value in Health* 2012;15(8):1172-81.
- (65) Marsh K, Lanitis T, Neasham D, Orfanos P, Caro J. Assessing the value of healthcare interventions using multi-criteria decision analysis: a review of the literature. *Pharmacoeconomics* 2014;32(4):345-65.
- (66) Devlin N, Sussex J. Incorporating multiple criteria in HTA: methods and processes. Office of Health Economics, London. 2011.
- (67) Dodgson JS, Spackman M, Pearman A, Phillips LD. Multi-criteria analysis: a manual. 2009.
- (68) Gregory R, Failing L, Harstone M, Long G, McDaniels T, Ohlson D. Structured decision making: a practical guide to environmental management choices. John Wiley & Sons; 2012.
- (69) Diaby V, Campbell K, Goeree R. Multi-criteria decision analysis (MCDA) in health care: a bibliometric analysis. *Operations Research for Health Care* 2013;2(1):20-4.
- (70) Adunlin G, Diaby V, Xiao H. Application of multicriteria decision analysis in health care: a systematic review and bibliometric analysis. *Health Expectations* 2015;18(6):1894-905.
- (71) Marsh K, IJzerman M, Thokala P, Baltussen R, Boysen M, Kalo Z, et al. Multiple Criteria Decision Analysis for Health Care Decision Making—Emerging Good Practices: Report 2 of the ISPOR MCDA Emerging Good Practices Task Force. *Value in Health* 2016;19(2):125-37.
- (72) European Cancer Registry based study on survival and care of cancer patients. Eurocare 5: Survival analysis 2000-2007. [En ligne] 2015 [Consulté le 29-9-2016]. <http://www.eurocare.it/>
- (73) UK cancer research. Cervical cancer survival statistics. 2014.
- (74) Bresse X, Goergen C, Prager B, Joura E. Universal vaccination with the quadrivalent HPV vaccine in Austria: impact on virus circulation, public health and cost-effectiveness analysis. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res* 2014 Apr;14(2):269-81.
- (75) Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Vaccines for Children Program (VFC): CDC Vaccine Price List. [En ligne]. 2016 [Consulté le 3-8-2015]. <http://www.cdc.gov/vaccines/programs/vfc/awardees/vaccine-management/price-list/>
- (76) Zechmeister I, Freiesleben de Blasio B, Radlberger P, Wild C, Kvas E, Garnett G, et al. Ökonomische Evaluation der Impfung gegen humane Papillomaviren (HPV-Impfung) in Österreich. 2007.

- (77) Brisson M, Laprise JF, Drolet M, Van d, V, Franco EL, Kliewer EV, et al. Comparative cost-effectiveness of the quadrivalent and bivalent human papillomavirus vaccines: a transmission-dynamic modeling study. *Vaccine* 2013 Aug 20;31(37):3863-71.
- (78) Hillemanns P, Breugelmans JG, Giesecking F, Bénard S, Lamure E, Littlewood KJ, et al. Estimation of the incidence of genital warts and the cost of illness in Germany: a cross-sectional study. *BMC infectious diseases* 2008;8(1):76.
- (79) Hampl M, Huppertz E, Schulz-Holstege O, Kok P, Schmitter S. Economic burden of vulvar and vaginal intraepithelial neoplasia: retrospective cost study at a German dysplasia centre. *BMC Infect Dis* 2011;11:73.
- (80) Jit M, Chapman R, Hughes O, Choi YH. Comparing bivalent and quadrivalent human papillomavirus vaccines: economic evaluation based on transmission model. *BMJ* 2011;343:d5775.
- (81) Hillemanns P, Petry KU, Largeron N, McAllister R, Tolley K, Büsch K. Cost-effectiveness of a tetravalent human papillomavirus vaccine in Germany. *Journal of Public Health* 2009;17(2):77-86.
- (82) Elbasha EH, Dasbach EJ, Insinga RP. Model for assessing human papillomavirus vaccination strategies. *Emerging infectious diseases* 2007;13(1):28.
- (83) Gold MR, Franks P, McCoy KI, Fryback DG. Toward consistency in cost-utility analyses: using national measures to create condition-specific values. *Medical care* 1998;36(6):778-92.
- (84) Myers ER, Green S, Lipkus I. Patient preferences for health states related to HPV infection: visual analogue scales versus time trade-off elicitation. 2004.

## ANNEXES

**Annexe 1** Annual cancer-associated mortality by site, age and stage (72;73)

Cancer type	Age group (years)	Annual probability of death		
		Local Cervical Cancer	Regional Cervical Cancer	Distant Cervical Cancer
Cervical cancer	0-14	0	0	0
	15-44	0,0092	0,0292	0,0736
	45-54	0,0198	0,0628	0,1581
	55-64	0,0309	0,0981	0,2472
	65-74	0,0392	0,1246	0,3138
	>75	0,0729	0,2315	0,5831
Vaginal cancer	0-14	0	0	0
	15-44	0,0262	0,0451	0,0803
	45-54	0,0293	0,0505	0,0898
	55-64	0,0579	0,0998	0,1776
	65-74	0,0741	0,1277	0,2273
	>75	0,1371	0,2364	0,4208
Vulvar cancer	0-14	0	0	0
	15-44	0,0208	0,0451	0,0974
	45-54	0,0232	0,0505	0,1090
	55-64	0,0459	0,0998	0,2155
	65-74	0,0587	0,1277	0,2759
	>75	0,1087	0,2364	0,5106
Anal cancer (Females)	0-14	0	0	0
	15-44	0,0348	0,0772	0,1329
	45-54	0,0301	0,0670	0,1152
	55-64	0,0334	0,0743	0,1278
	65-74	0,0417	0,0923	0,1594
	>75	0,0871	0,1935	0,3328
Anal cancer (Males)	0-14	0	0	0
	15-44	0,0252	0,0560	0,0963
	45-54	0,0415	0,0921	0,1584
	55-64	0,0423	0,0940	0,1618
	65-74	0,0561	0,1247	0,2145
	>75	0,0919	0,2041	0,3511
Penile cancer	0-14	0	0	0
	15-44	0,0102	0,0486	0,1070
	45-54	0,0116	0,0553	0,1216
	55-64	0,0166	0,0792	0,1741
	65-74	0,0210	0,0998	0,2197
	>75	0,0430	0,2046	0,4501
Head & Neck cancer (Females)	0-14	0	0	0
	15-44	0,0599	0,0869	0,1086
	45-54	0,0749	0,1085	0,1357
	55-64	0,0864	0,1252	0,1565
	65-74	0,1099	0,1592	0,1991
	>75	0,1493	0,2164	0,2705
Head & Neck cancer (Males)	0-14	0	0	0
	15-44	0,0963	0,1396	0,1745
	45-54	0,1055	0,1529	0,1912
	55-64	0,1235	0,1789	0,2236
	65-74	0,1523	0,2207	0,2759
	>75	0,1810	0,2623	0,3279

## Annexe 2 Vaccine unit cost and administration cost (74;75)

Parameter	HPV 4 Value Both gender	HPV 9 Value Both gender
Vaccine per dose	110 €	135 €
Administration per dose	12 €	12 €
Total cost of single dose of vaccine plus administration	122 €	147 €

## Annexe 3 Cost information | Costs of diagnosing and treating diseases caused by HPV infection (76-81)

Parameter	Gender	Original values	Inflated values (€2014)
- CIN 1, 2	Female	336 €	377 €
- CIN 3 and CIS	Female	1.498 €	1.681 €
- Cervical cancer, local disease*	Female	16.536 €	19.151 €
- Cervical cancer, regional disease*	Female	27.611 €	31.978 €
- Cervical cancer, distant disease*	Female	28.192 €	32.651 €
- VaIN 2	Female	881 €	936 €
- VaIN 3, CIS	Female	2.605 €	2.766 €
- Vaginal cancer, local disease*	Female	14.386 €	16.661 €
- Vaginal cancer, regional disease*	Female	24.021 €	27.820 €
- Vaginal cancer, distant disease*	Female	24.527 €	28.406 €
- Vulvar cancer, local disease*	Female	14.386 €	16.661 €
- Vulvar cancer, regional disease*	Female	24.021 €	27.820 €
- Vulvar cancer, distant disease*	Female	24.527 €	28.406 €
- Penile cancer, local disease*	Male	11.741 €	13.597 €
- Penile cancer, regional disease*	Male	19.603 €	22.703 €
- Penile, distant disease*	Male	20.016 €	23.182 €
- Anal cancer, local disease*	Male; Female	16.867 €	19.534 €
- Anal cancer, regional disease*	Male; Female	28.163 €	32.617 €
- anal cancer, distant disease*	Male; Female	28.756 €	33.304 €
- Head & Neck cancer, local disease*	Male; Female	19.843 €	22.981 €
- Head & Neck cancer, regional disease*	Male; Female	33.133 €	38.373 €
- Head & Neck cancer, distant disease*	Male; Female	33.830 €	39.181 €
- Genital warts	Male; Female	550 €	661 €
- Recurrent respiratory papillomatosis	Male; Female	24.643 €	26.812 €

\* Disease stages can be related to the traditional Tumour-Node-Metastasis (TNM) classification system as followed: - "Local disease" corresponds to stages I and II TNM classification, i.e., localized primary tumour; "Regional disease" corresponds to stage III TNM classification system, i.e., metastasis to regional lymph nodes; "Distant disease" corresponds to stage IV TNM classification system, i.e.,

distant metastatic disease.

#### Annexe 4 Screening and diagnostic tests for cervical and vaginal cancers (76)

Parameter	Value (females) (€2014)
- Screening (PAP smear) and office visit	23 €
- Colposcopy	9 €
- Biopsy	28 €

#### Annexe 5 Age-specific utilities in healthy population (82)

Age group (year)	Male	Female
10-17	0,93	0,93
18-34	0,92	0,91
35-44	0,90	0,89
45-54	0,87	0,86
55-64	0,81	0,80
65-74	0,76	0,78
75+	0,69	0,70

#### Annexe 6 Utilities in population with HPV-related diseases (82-84)

Condition	Gender	Utility
CIN 1	Female	0,91
CIN 2/3, ValN 2/3, CIS*	Female	0,87
Local cervical/vaginal/vulvar cancer and cervical/vaginal/vulvar cancer survivor *	Female	0,76
Regional cervical/vaginal/vulvar cancer *	Female	0,67
Distant cervical/vaginal/vulvar cancer*	Female	0,48
Local anal cancer, anal cancer survivor *	Female, Male	0,76
Regional anal cancer *	Female, Male	0,67
Distant anal cancer *	Female, Male	0,48
Local penile cancer, penile cancer survivor *	Male	0,76
Regional penile cancer *	Male	0,67
Distant penile cancer *	Male	0,48
Local H&N cancer, H&N cancer survivor *	Female, Male	0,76
Regional H&N cancer *	Female, Male	0,67
Distant H&N cancer *	Female, Male	0,48
Genital warts	Female, Male	0,91
RRP	Female, Male	0,80

### Annexe 7 Comparison of overall incidence between target and calibration

	HPV 4		HPV 9	
	Target	Calibration	Target	Calibration
<b>Female</b>				
Cervical cancer	6,12	6,12	7,48	7,48
CIN 1	72,72	9,92	146,96	12,80
CIN 2/3	63,15	22,29	114,23	27,62
Vaginal	0,56	0,05	0,67	0,05
Vulvar	0,44	0,08	0,50	0,08
Anal	1,37	1,37	1,42	1,42
Genital warts	127,08	126,93	127,08	126,93
Head and Neck	0,96	0,96	0,96	0,96
<b>Male</b>				
Penile cancer	0,41	0,41	0,41	0,41
Anal cancer	0,76	0,76	0,79	0,79
Genital warts	131,85	131,52	131,85	131,52
Head and Neck	4,23	4,25	4,23	4,25

### Annexe 8 Comparison of overall mortality between target and calibration

	HPV 4		HPV 9	
	Target	Calibration	Target	Calibration
<b>Female</b>				
Cervical cancer	2,98	2,98	3,65	3,65
Vaginal	0,20	0,02	0,10	0,02
Vulvar	0,90	0,03	0,15	0,03
Anal	0,23	0,23	0,24	0,24
<b>Male</b>				
Penile cancer	0,10	0,10	0,10	0,10
Anal cancer	0,23	0,22	0,24	0,23



L'ISPB - Faculté de Pharmacie de Lyon et l'Université Claude Bernard Lyon 1 n'entendent donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans les thèses ; ces opinions sont considérées comme propres à leurs auteurs.

L'ISPB - Faculté de Pharmacie de Lyon est engagé dans une démarche de lutte contre le plagiat. De ce fait, une sensibilisation des étudiants et encadrants des thèses a été réalisée avec notamment l'incitation à l'utilisation d'une méthode de recherche de similitudes.