

**Evaluation de la réponse du demandeur sur les questions posées dans le rapport 60  
par la Commission de Remboursement des Médicaments**

Réponses aux questions de la Commission :

**1. Il y a une contradiction entre le dossier et la publication pour l'étude FUTURE 1 et 2: âge moyen ou médian; quel des deux est exacte?**

Nous constatons qu'il y a bien une erreur dans la légende du tableau 10 du dossier : il faut en effet lire « âge moyen » au lieu « d'âge médian ».

**2. Dans les études FUTURE 1 et 2: quel était la médiane du suivi?**

Le suivi médian n'est pas repris dans les deux publications mais vu la taille des cohortes incluses nous sommes convaincus qu'il est très probable que le suivi médian et moyen seront très proches l'un de l'autre.

**3. Initialement, 1158 sujets ont été inclus dans l'étude P007. Or dans le rapport par Villa, on ne reprend que 552 sujets. D'où cette différence?**

L'étude de phase II P007 comprenait plusieurs parties. La première partie consistait en une étude de croissance de doses incluant 52 sujets. La deuxième partie était une étude de «dose ranging » constituée de 2 phases: 1106 sujets furent d'abord randomisés en 5 groupes recevant soit une formulation du vaccin soit un placebo. Le montant des VLP's 6,11,16 et 18 était respectivement 20/40/40/20 µg pour le groupe III, 40/40/40/40µg pour le groupe IV et 80/80/40/80 µg pour le groupe V. Le groupe I recevait le placebo avec 225 µg de sulphate d'hydroxyphosphate d'aluminium amorphe seulement et le groupe II recevait le placebo avec 450 µg de sulphate d'hydroxyphosphate d'aluminium amorphe).

*Tableau : Groupes de traitement*

	Etude P007					
	Groupe I Placebo Adjuvant Al 225µg	Groupe II Placebo Adjuvant Al 450µg	Groupe III Vaccin HPV 20/40/40/20	Groupe IV Vaccin HPV 40/40/40/40	Groupe V Vaccin HPV 80/80/40/80	Total
Sujets randomisés	135	140	277	274	280	1106
Dose 1	135 (100%)	140 (100%)	276 (99,6%)	272 (99,3%)	280 (100%)	1103(99,7%)
Dose 2	130 (96,3%)	137 (97,9%)	267 (96,4%)	264 (96,4%)	274 (97,9%)	1072(96,9%)
Dose 3	127 (94,1%)	135 (96,4%)	259 (93,5%)	253 (92,3%)	261 (93,2%)	1035(93,6%)

Par la suite, le groupe III (n = 277) qui avait reçu la formulation similaire au GARDASIL® ainsi que les deux groupes placebos (n = 275) ont été inclus dans la phase suivante de l'étude qui examinait l'efficacité clinique du vaccin comme détaillé dans le tableau ci-dessous publié par Villa et al. dans le Lancet Oncol 2005 soit un total de 552 sujets.

**4. Quelle est la durabilité de la protection ? Faudra-t-il administrer un rappel après un certain intervalle ? Eventuellement après quel intervalle ? Quel est le taux protecteur des anticorps neutralisants ?**

**a. Durée de la protection:**

Une collaboration avec le Registre du Cancer des pays nordiques a été mise en place en 2000 qui permettra d'établir l'efficacité vaccinale à long terme sur le terrain.

En effet les 5800 femmes incluses dans l'étude FUTURE II (P013) (phase III) seront suivies par le Registre du Cancer des pays nordiques afin d'établir la durée de protection et la tolérance à long terme. Grâce à cette cohorte sentinelle, l'éventuelle nécessité d'un rappel sera connue au moins 4 ans en avance par rapport aux besoins des premières femmes vaccinées avec GARDASIL® après l'enregistrement.

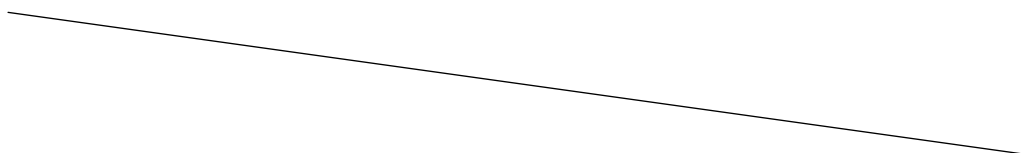
Les données cliniques reprises dans le dossier de remboursement et publiées par Villa et al. dans Br J Cancer 2006 rapporte les résultats de la vaccination par GARDASIL® sur une période de 5 ans après inclusion dans cette étude.

Pour évaluer la mémoire immunitaire, un sous-groupe de femmes vaccinées dans cette étude P007 a reçu une dose supplémentaire de GARDASIL®, 5 ans après le début de la vaccination pour évaluer si oui ou non une mémoire immunitaire était installée après le schéma de trois doses. Il n'était, en effet, pas éthiquement envisageable d'exposer les sujets à des virus naturels, c'est donc une dose de GARDASIL® qui fut administrée pour simuler l'exposition.

Les personnes vaccinées ont développé une réponse anamnesticque rapide et élevée. Une semaine après la vaccination, les GMT d'anticorps neutralisants anti-HPV étaient supérieurs aux GMT observés un mois après la troisième dose. Cette mémoire immunitaire était présente indépendamment du niveau d'anticorps observé avant l'exposition et la réponse en anticorps a dépassé celle observée après la troisième dose de vaccin.

Ces résultats présentés dans le dossier de remboursement, viennent d'être publiés en full paper la semaine passée (21 juin 2007) dans Vaccine par Olsson et al (réf c).

Les auteurs de l'article donnent le commentaire suivant:



**b. Faudra-t-il administrer un rappel après un certain intervalle ?**

Comme développé ci-dessus, le besoin d'un rappel n'a pas été établi. Suite aux données immunologiques (mémoire immunitaire Olsson et al, ref c) et cliniques (protection de 100 % jusqu'à 5 ans – Villa et al, ref 70 du dossier de remboursement), nous savons déjà que la protection avec GARDASIL® sera de longue durée. De plus, l'étude mise sur pied dans les pays scandinaves (page 90 du dossier et ci-dessus), nous donnera une réponse définitive à ce sujet. A ce jour, il n'est pas nécessaire de proposer un rappel de GARDASIL®.

**c. Eventuellement après quel intervalle ?**

Voir réponse 4b.

**d. Quel est le taux protecteur des anticorps neutralisants ?**

L'objectif principal des études d'efficacité de GARDASIL® a été de démontrer l'efficacité prophylactique du vaccin dans la prévention du cancer du col de l'utérus. Jusqu'à ce jour aucune corrélation entre un taux d'anticorps et l'absence de maladie due aux papillomavirus

n'a été établie (toutes personnes ayant reçu la vaccination ont montré une séroconversion).  
On ignore donc quel est le taux protecteur des anticorps neutralisants.

Dans l'article de revue par le Prof. Margaret Stanley dans Vaccine publié en 2006 (réf d), l'auteur note que les tests qui mesurent les anticorps neutralisants utilisés pour les études avec GARDASIL® sont différents aux tests utilisés pour le vaccin développé par GSK, donc des comparaisons directes ou indirectes des taux d'anticorps provenant des études cliniques des deux vaccins ne sont pas possibles. Ce qui compte pour les personnes vaccinées, c'est l'efficacité clinique à laquelle on peut s'attendre après la vaccination. GARDASIL® a démontré une efficacité jusqu'à 100 % contre les lésions précancéreuses dues aux papillomavirus humains 6, 11, 16 et 18.

#### **5. Dans quelle mesure est-t-on que la pression immunologique ne va pas conduire à l'émergence d'autres types HPV comme oncogènes?**

Il est important de rappeler que les HPV sont des virus à ADN qui sont génétiquement très stables et qui ont co-évolué avec leurs hôtes pendant des milliers d'années (réf d).

Pour répondre à la question du remplacement, il faut examiner les questions suivantes :

- Est-ce que les infections à HPV sont indépendantes ?
- Est-ce que les types d'HPV génétiquement proches ou distants sont en compétition pour une niche spécifique dans l'épithélium ?
- Est-ce que la persistance ou « clearance » d'une infection à HPV dépend ou est influencée par des co-infections par d'autres types d'HPV ?

Des données biologiques et épidémiologiques pour répondre à ces questions ne sont pas disponibles à l'heure actuelle.

Il faut noter que différentes études démontrent que la présence d'une infection à HPV augmente le risque de contracter d'autres types, ce qui veut dire qu'une compétition pour une niche spécifique est peu probable. Il faut aussi noter que les infections à HPV sont indépendantes. Ceci suggère à nouveau que le remplacement de types est peu probable.

Les HPV 16 et 18 sont les types d'HPV avec une capacité oncogénique la plus importante. C'est la raison pour laquelle, bien qu'ils ne soient responsables que de 25% des infections, on observe qu'ils causent 75 % des cancers du col de l'utérus invasifs. Le fait d'éradiquer les types 16 et 18 par vaccination n'augmentera en rien le pouvoir oncogénique des autres types. Pour compléter la réponse à votre question, un Risk Management Plan du GARDASIL® est accepté par l'EMA qui inclut la surveillance épidémiologique des infections à HPV dans des populations vaccinées dans le futur.

Nous avons inclus plus de 20000 personnes dans nos études cliniques de phase II et III, et nous n'avons pas pu observer des phénomènes de remplacement pendant le suivi des cohortes vaccinées.

#### **6. Pourriez-vous donner plus de détails sur Delphi panel (participants, rémunération, conflit d'intérêt) ?**

Le Delphi panel, qui a permis d'obtenir des données épidémiologiques et des données de coûts sur la prise en charge des pathologies liées au Papillomavirus Humain a été géré par la société xxx.

Sanofi Pasteur MSD a communiqué à xxx une liste initiale de 20 experts dans les domaines des infections liées au Papillomavirus Humain, de la gynécologie, de l'oncologie ou de l'épidémiologie. A partir de cette liste, xxx a contacté chaque expert. Onze d'entre eux ont accepté de participer à l'étude. L'anonymat des participants est garanti par xxx. Le seul élément dont nous disposons est la garantie que tous les participants font partie de la liste initiale communiquée par Sanofi Pasteur MSD. Le paiement a été effectué par xxx.

Le questionnaire cherche à connaître la prise en charge actuelle des pathologies liées au HPV, et ne comporte aucune question se rapportant à la vaccination.

Annexe : liste des 20 experts

#### **7. De quelle façon a-t-on validé et calibré le modèle de Markov pour la situation belge ?**

Pour tout modèle pharmaco-économique, un point essentiel à son utilisation est d'obtenir une validation par une calibration. Le travail de calibration a pour but d'assurer une cohérence entre les données connues et les données estimées par le modèle. Dans le cas présent du modèle de Markov pour Gardasil, cette étape a été réalisée.

Deux critères ont été considérés pour la calibration du modèle: l'incidence du cancer du col de l'utérus et le taux de mortalité lié au cancer du col. Sur la base des paramètres d'histoire naturelle de la maladie provenant de la littérature et des données connues pour la Belgique sur le programme de dépistage, les paramètres du modèle (ex. incidence de HPV, taux de survie du cancer du col...) ont été ajustés afin d'obtenir pour la population non-vaccinée une incidence et un taux de mortalité du cancer du col similaires à ceux rapportés dans la littérature pour la Belgique. Ainsi, le taux d'incidence du cancer du col prédit par le modèle est de 11/100 000. Ce taux correspond à celui rapporté par le registre du Cancer Belge : 11,1/100 000. Cette similitude se retrouve aussi pour chacune des tranches d'âge, ce qui permet de conclure que le modèle est bien calibré et donc valide.

De même, le taux de mortalité du cancer du col prédit par le modèle, 3,94/100 000, est cohérent avec les données publiées pour la Belgique. Arbyn et al (2002) ont estimé un taux de mortalité annuel de 2,4/100 000 et le rapport publié par le KCE (2006) faisait mention d'un taux de mortalité de 6,2/100 000. Le taux de mortalité estimé par le modèle est donc compris entre ces deux chiffres.

Les conclusions du rapport pharmaco-économique qui ont été validé par xxx sont basées sur le modèle de Markov et sa bonne calibration.

**8. Le risque de développer un cancer du col de l'utérus comme estimé dans le modèle Markov est fort dépendant de l'incidence de HPV et de la probabilité de progression d'infection à une lésion de haut grade (ref.68). Nous vous demandons d'effectuer une analyse de sensibilité en tenant compte de ces deux facteurs.**

Le taux d'incidence de HPV et la probabilité de progression vers des lésions de haut grade sont effectivement des paramètres importants de l'histoire naturelle de la maladie.

Ils sont utilisés pour l'étape de calibration du modèle de cohorte. En effet, le modèle a été calibré de manière à ce que les prédictions du modèle (ex. incidence et mortalité du cancer du col) pour la population non vaccinée soient similaires aux données épidémiologiques observées en Belgique (source: Belgian Cancer Registry). Ainsi, l'incidence prédite par le modèle est de 11/100 000, ce qui correspond à l'incidence rapportée en Belgique (11,1/100 000).

La variation du taux d'incidence d'HPV fait perdre toute signification aux chiffres du modèle dont le calibrage a précisément servi à le valider. De même, la variation des paramètres de progression de la maladie dans le modèle impliquerait une variation de l'incidence du cancer du col, qui ne correspondrait alors plus à l'incidence réelle en Belgique.

**Nous avons cependant réalisé une analyse de sensibilité en tenant compte d'une variation de +/- 10% de l'incidence d'HPV.**

La variation de plus ou moins 10% de l'incidence d'HPV n'a que peu d'impact sur les ratios de coût-efficacité.

---

**9. Le tableau ci-dessous est repris de la publication par Kulasingam qui a utilisé le Modèle de Markov qui a été utilisé dans ce dossier. Pourriez-vous donner des commentaires sur les chiffres pour l'ICER, donnés dans cette publication, qui sont nettement supérieur aux chiffres dans le dossier ?**

Le modèle de Markov présenté dans le dossier Gardasil a été construit sur la base du modèle dont les résultats ont été publiés par Kulasingam et Myers (2003).

Il existe des différences majeures:

- ⇒ Dans la publication de Kulasingam et Myers, le vaccin utilisé n'a une efficacité que sur deux types HPV : 16&18, alors que dans le modèle belge, le vaccin a une action contre quatre sérotypes HPV : 6&11&16&18 tels que c'est le cas pour Gardasil.
- ⇒ En absence de données au moment de leur analyse, Kulasingam et Myers ont considéré une durée de protection du vaccin de 10 ans. Cette hypothèse est très conservatrice étant donné les récents résultats des études cliniques (Référence n°35 de l'annexe 7: Villa et al. 2006), 5 ans après vaccination.  
Notre modèle, comme d'autres modèles récemment publiés, considère une protection à vie.  
*"The duration of protection afforded by vaccines represents a critical test of their utility as public health interventions. Some vaccines induce long-term immunity, while others require booster doses. Vaccines that induce long-term protection are usually characterised by the generation of immune memory. The new findings suggest that the efficacy of this vaccine will be long lasting".(Ref.c)*  
Une analyse de sensibilité a toutefois été conduite sur ce paramètre avec une durée de protection de 20 ans, les ICER sont de 26 806€/LYG et de 20 275€/QALY au lieu de 13 756€/LYG et de 10 546€/QALY. Nous restons sous la barre des 30 000€/QALY communément admis en Belgique
- ⇒ L'efficacité envisagée pour le vaccin lors de la simulation de Kulasingam et Myers est de 90%, alors que dans le modèle proposé dans le dossier de remboursement l'efficacité retenue est de 100%, en cohérence avec les résultats cliniques de Gardasil mentionnés dans le RCP.
- ⇒ De plus, les taux d'actualisation sont différents, le modèle US utilisant un taux de 3% pour les coûts et les bénéfices alors que le modèle belge utilise un taux 3% pour les coûts et 1,5% pour les bénéfices afin de respecter les recommandations du KCE en Belgique. Or, il a été montré en analyse de sensibilité que les taux d'actualisation ont un impact important sur les ICER.
- ⇒ Enfin, les ICER estimés dans la table 2 de l'article de Kulasingam ne sont pas calculés par rapport à la même stratégie que dans l'analyse belge. Dans la publication américaine, les ratios sont calculés par rapport à la stratégie précédente présentée dans la table, [ex : Screening every 3y Screening only (18y) vs Screening every 5y Screening only (18 y)], alors que dans l'analyse belge les ratios sont calculés par rapport à la stratégie actuelle, soit le programme de dépistage seul. Les résultats ne sont donc pas comparables.

En tenant compte de toutes ces différences il est difficile de faire une comparaison entre les données d'ICER établies par le modèle de cohorte de Gardasil en Belgique et la publication de Kulasingam et Myers aux US.

Au total les chiffres du dossier correspondent à ceux qui peuvent être observés avec l'utilisation de Gardasil dans le contexte de la Belgique.

**10. Quel est ICER par LYG et QALY pour population de rattrapage en Belgique ? Dans l'annexe 5, nous lisons que l'ICER reste « relativement constant pour les âges 12 à 16 ans si le vaccin offre une protection à vie. Dès 16 ans, l'ICER commence à augmenter ».**

**Nous vous demandons de calculer l'ICER pour chaque tranche d'âge : 12-15 ans, 15-18 ans, 18-21 ans, >21ans.**

Le modèle de cohorte permet d'étudier une seule cohorte de jeunes filles. Ainsi la simulation de tranches d'âge (ex. 12-15) n'est pas possible avec ce modèle. Cependant, une analyse de sensibilité a été réalisée sur l'âge de vaccination des jeunes filles. Il a été observé que l'ICER était très stable jusqu'à l'âge de 16 ans en vaccinant une cohorte à la fois (12 ans ou 13 ans ou 14 ans ou 15 ou 16 ans) puisqu'il augmentait progressivement pour chacune des cohortes suivantes jusqu'à 26 ans. Ces résultats peuvent être expliqués par l'augmentation du taux d'incidence des infections à HPV avec l'âge, reflétant l'âge du début de la vie sexuelle des adolescentes.

Le modèle de transmission dynamique a pu être adapté aux Etats-Unis et au Royaume-Uni. Il a permis d'étudier différentes tranches d'âge pour les stratégies de rattrapage, mais ces tranches d'âges ne correspondent pas tout à fait aux tranches demandées et il n'est malheureusement pas possible de modifier la structure d'âge du modèle. A titre d'information, bien qu'aucune comparaison avec les données belges ne puisse être faite, en ce qui concerne les valeurs absolues, les situations de prise en charge et coûts étant différentes, nous présentons des résultats US et UK dans le tableau ci-dessous :

Ces résultats montrent que les ratios sont relativement stables quelle que soit la stratégie considérée.

A la vue des résultats sur les Etats-Unis et au Royaume-Uni nous pouvons penser que l'inclusion des stratégies de rattrapage en Belgique n'aurait qu'un faible impact sur le ratio coût-efficacité belge.

#### **11. Quel est ICER dans le cas où il faut rappel après 10 ans ou 20 ans ?**

L'administration d'un rappel 10 ans ou 20 ans après la primo-vaccination d'une cohorte, permettant d'obtenir une durée de protection à vie, a été testée en analyse de sensibilité. **L'ICER du premier scénario a été estimé à 21 376€/LYG (et 17 388€/QALY), celui du second à 20 970€/LYG (17 057€/QALY).**

Les ratios ont un faible écart entre la vaccination de rappel d'une cohorte 10 ans ou 20 ans après la primo vaccination.

Il convient de rappeler qu'un taux de couverture de 50% a été considéré pour le rappel.

Dans tout les cas les ratios coût-efficacité calculés restent en dessous des seuils retenus communément en évaluation pharmaco-économique (<30 000€ /LYG et <30 000€ /QALY).

#### **12. Quel est ICER de**

**a) vaccination + dépistage optimisé versus dépistage optimisé**

**b) dépistage optimisé versus situation actuelle ?**

Ces ICER n'ont pu être calculés car il faudrait notamment tenir compte du coût potentiel de la mise en place des moyens et des structures nécessaires à l'atteinte des objectifs du dépistage optimisé (ex. coût d'une campagne d'information, coût de mise en place de lettres d'invitation, de rappel, registre des suivis...). Ce coût est malheureusement difficilement appréciable.

Cependant, les résultats du nombre de cas évités fournis par le modèle méritent d'être soulignés à nouveau : le dépistage optimisé permettrait d'éviter par cohorte vaccinée 175 cas de cancer par rapport au dépistage actuel, mais l'association du vaccin au dépistage actuel permettrait d'en éviter 362 soit deux fois plus.

### **13. Nous vous demandons d'adapter modèle dynamique à la situation belge et de valider cette adaptation.**

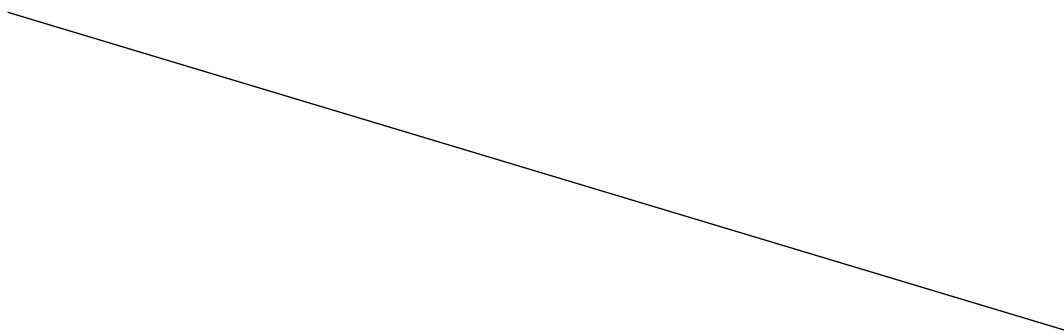
Pour évaluer l'impact d'un nouveau vaccin ou d'un nouveau médicament en Belgique, il est nécessaire d'évaluer si la nouvelle stratégie est coût-efficace ou non. Nous avons montré que l'addition de Gardasil au dépistage actuel était une stratégie coût-efficace, grâce à un modèle de cohorte, adapté avec des données locales. Ce type de modèle est très largement utilisé pour évaluer différentes stratégies contre le cancer du col de l'utérus.

L'adaptation du modèle dynamique à un pays spécifique nécessite d'avoir de nombreuses données, les plus importantes étant entre autres les paramètres sur les comportements sexuels (un aperçu de ces paramètres est disponible en chapitre 3.8.2 de l'Appendix d'Elbasha et al. 2007). Ces paramètres n'étant pas disponibles en Belgique, il n'est pas possible d'adapter le modèle dynamique au contexte local.

Toutefois, les résultats du modèle dynamique adapté à d'autres pays que la Belgique confirment les conclusions de notre analyse et permettent de montrer que des stratégies de catch-up sont également coût-efficaces. (cf Q.10)

### **14. La simulation montre que la vaccination avec Gardasil de 70% d'une cohorte de jeunes filles avant 12 ans, associée à un programme de rattrapage temporaire des jeunes filles de 12 à 24 ans, en complément du dépistage pourrait à terme une réduction de 400 cas de cancer du col de l'utérus chaque année en Belgique.**

**Quel est le délai avant que cette diminution soit atteinte ? Quel est la réduction après 10 ans, après 15 ans, après 20 ans ?**

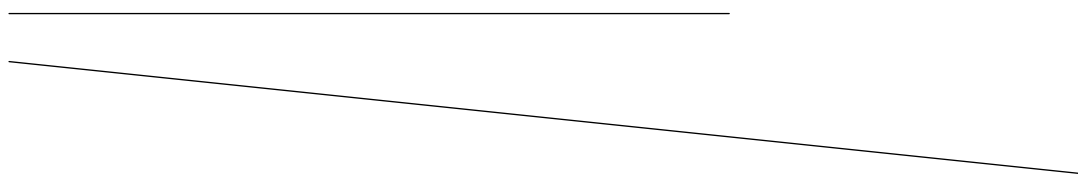


### **15. D'où vient la population de 553 000 personnes susceptibles d'être vaccinée lors de 5 premières années ?**

**Selon notre estimation, la population des femmes de 13 à 26 ans est de  $13 \times 60\,000 = 780\,000$ .**

**D'où vient le chiffre de 55 000 comme nombre de filles par cohorte ? Est-ce qu'une cohorte ne contient pas plutôt 60 000 que 55 000 femmes ? Quel est l'impact budgétaire en tenant compte de cohortes de 60 000 femmes ?**

La population **susceptible** de se faire vacciner n'est pas de 553 000 mais selon notre calcul 1 125 000 (275 000 + 840 000). Les 553 000 personnes est notre estimation du nombre de filles et jeunes femmes qui seront **vaccinées** lors des 5 prochaines années. \_\_\_\_\_



---

la source que nous utilisons (European Population Projections for 2000-2026, Source: US Census Bureau, International Database, 2002) donne une baisse de la natalité et une cohorte à terme de l'ordre de 55 000 pour les jeunes filles de 12 ans.

Pour calculer l'estimation du nombre de filles qui seront **vaccinées** via le système de cohorte nous avons émis des hypothèses sur le taux de couverture annuel.

A ces filles de 12 ans il faut ajouter les cohortes des jeunes femmes entre 13 et 26 ans pendant 5 ans.

- Pour les jeunes femmes entre 13 et 26 ans entrant dans le programme de rattrapage pendant 5 ans nous avons retenu des cohortes de 60 000. L'ensemble des jeunes femmes **susceptibles** d'être vaccinées est égal à 840 000 ce qui correspond à un nombre total de cohortes entre 13 et 26 ans égale à 14.

Le nombre de jeunes femmes **vaccinées** pendant la période de rattrapage temporaire de 5 ans est aussi fonction du taux de couverture.

La somme des jeunes filles, qui d'après nos hypothèses, vont se faire vacciner lors des 5 prochaines années est donc bien de 553 000. (xxx)

Afin de valoriser cet impact budgétaire, nous retenons le prix de 130.22€. C'est le prix public demandé (6% TVA incl.) pour un emballage contenant 1 dose de Gardasil®  
Le calcul de l'impact budgétaire sur 553 000 personnes à 3 doses donne un résultat de 216 M€. Cet impact est calculé sur la base d'un remboursement de classe A (100%).

**16- Dans le paragraphe pharmaco-économique, on s'est basé sur un taux de couverture de 70%. Dans le calcul de l'incidence budgétaire on part d'un taux de 80%. D'où cette différence ? Quel est l'impact budgétaire si le taux de couverture chez les filles est de 9 à 12 est de 80 ou 90% ?**

Dans le modèle pharmaco-économique (Myers) le taux de couverture est de 80% car il s'agit d'une approche focalisée sur une seule cohorte avec une hypothèse d'atteinte du taux de couverture élevé.

Dans le modèle dynamique l'approche est plus globale et progressive avec un taux pour la cohorte des filles de 12 ans à 70%.

Avec une cohorte de 60 000 filles et une atteinte du taux de couverture à 70% au bout de 5 ans nous obtenons un impact budgétaire total de 65 M€ les 5 premières années et un impact récurrent les années suivantes de 16,4 M€.

La vaccination des filles de 12 ans contre les infections aux HPV représentera à terme si nous prenons les dépenses des médicaments de 2005 (Pharmanet-Inami), 0,8% du montant net total.

Avec une atteinte du taux de couverture de 80% après 5 ans l'impact budgétaire total sera de \_\_\_\_\_ 73M€

Avec une atteinte du taux de couverture de 90% après 5 ans l'impact budgétaire total sera de \_\_\_\_\_ 82M€

**17. Quel est l'impact budgétaire si le taux de couverture chez les femmes de 13 à 26 ans serait de 60 ou 75% ? Comment a-t-on distribué les frais pour le rattrapage sur les 5 premières années ? Quel serait l'impact budgétaire en 2008 si par exemple 60% des femmes entre 13 et 26 ans se laisseraient vacciner dès 2008 ?**

---

Taux de couverture à 60% :

L'impact budgétaire sur 5 ans serait de :  
\_\_\_\_\_ 193 M€

---

Taux de couverture à 75% :

L'impact budgétaire sur 5 ans serait de :  
\_\_\_\_\_ 241 M€

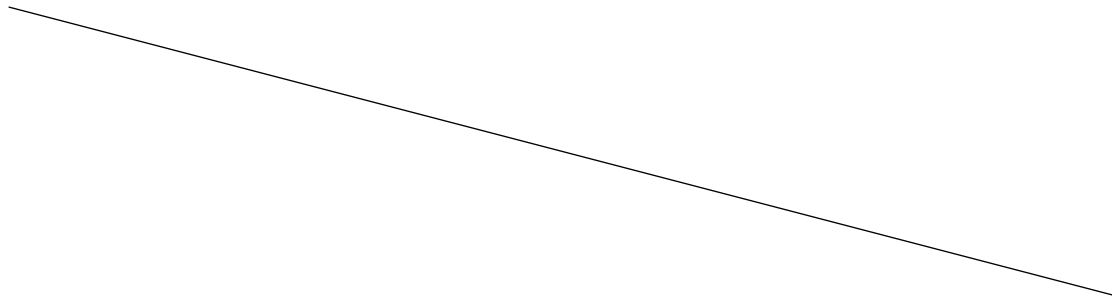
---

. L'atteinte de couverture vaccinale de cet ordre là sur un aussi grand nombre de cohortes en un an n'a jamais été réalisée dans aucun pays européen. L'étalement sur 5 ans est une hypothèse plus plausible dans le domaine de la vaccination.  
Ces montants totaux d'impact budgétaire seront identiques si la couverture se réalise au cours des cinq prochaines années ou uniquement sur la première année (2008).

---

**18. Quel est l'impact budgétaire dans le cas où il faut un rappel après 10 ans ou après 20 ans ?**

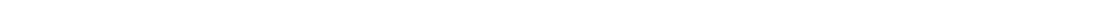
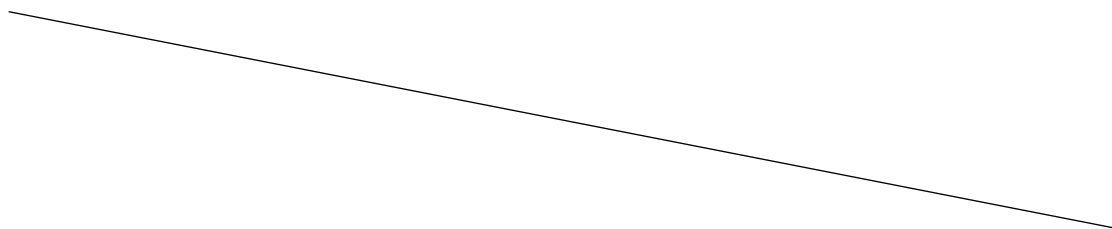
L'impact budgétaire d'une dose de rappel peut être établi par le prix du vaccin sur la population ayant déjà reçu le schéma complet de Gardasil 10 ans ou 20 ans auparavant.



Dans le cas d'une vaccination de rappel après 20 ans nous aurons le même impact budgétaire que celui à 10 ans mais décalé dans le temps.

Toutefois, l'approche est une approche maximaliste. En effet, au cours du temps, outre le taux de mortalité c'est surtout le taux de revaccination (femmes se présentant pour recevoir la dose de rappel) à 100% qui paraît très optimiste voire irréaliste.

Dans l'hypothèse plus réaliste où les  $\frac{3}{4}$  des jeunes filles viennent faire le vaccin de rappel l'estimation de l'impact budgétaire sera diminuée proportionnellement.



**19. Nous vous demandons une estimation sur le nombre de femmes vaccinées en 2008, 2009 et 2010 et l'incidence budgétaire associée (en chiffres par année) pour les stratégies suivantes :**

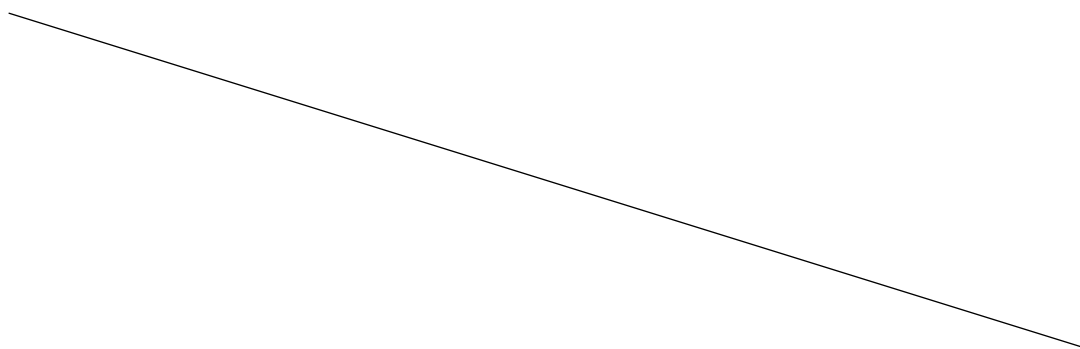
**Rattrapage: - jusqu'à 16 ans  
- jusqu'à 18 ans  
- jusqu'à 20 ans  
- jusqu'à 26 ans**

En prenant les hypothèses suivantes :

- Cohorte de 60 000 filles

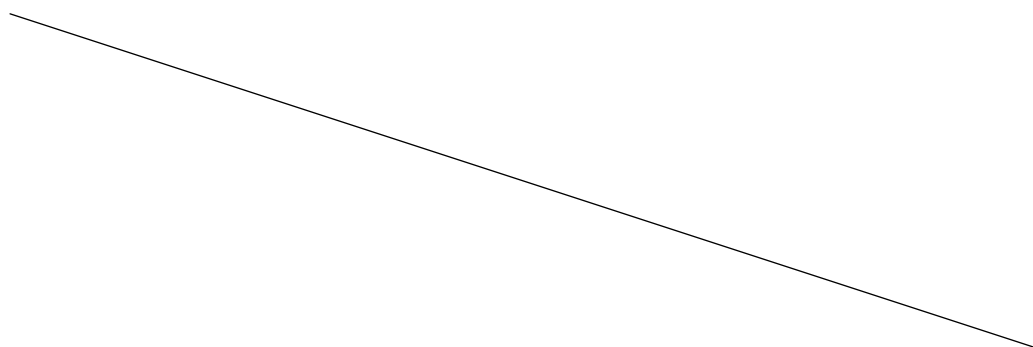
- Un rattrapage temporaire sur 5 ans pour les jeunes femmes de 13 ans et au-delà serait associé à cette stratégie de routine. Un taux de couverture vaccinale de 50 % serait atteint après 5 ans sur les différentes tranches d'âge.

Jusqu'à 16 ans



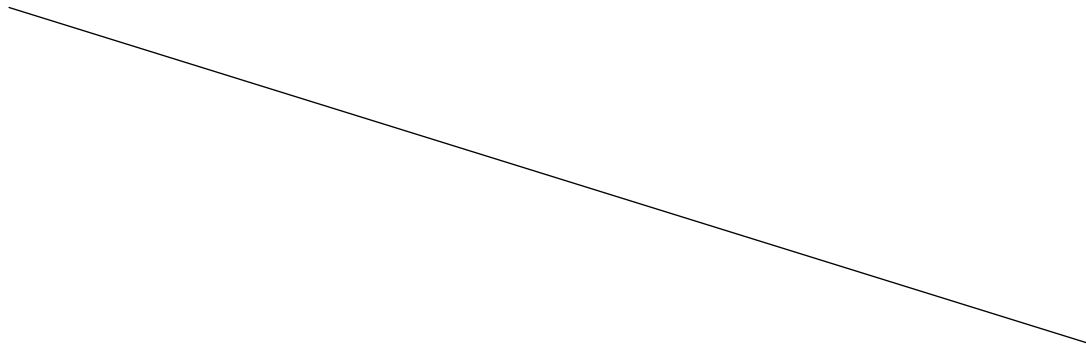
l'impact budgétaire moyen annuel serait d'environ 12.2 M€.

Jusqu'à 18 ans



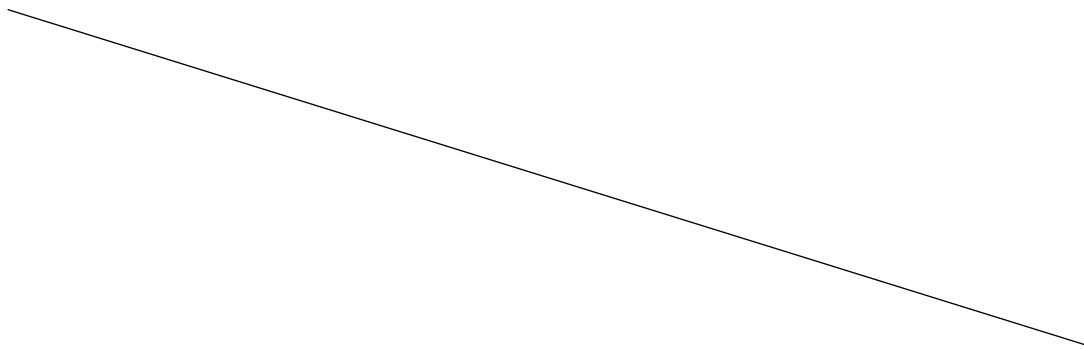
l'impact budgétaire moyen annuel serait d'environ 18.4 M€.

Jusqu'à 20 ans

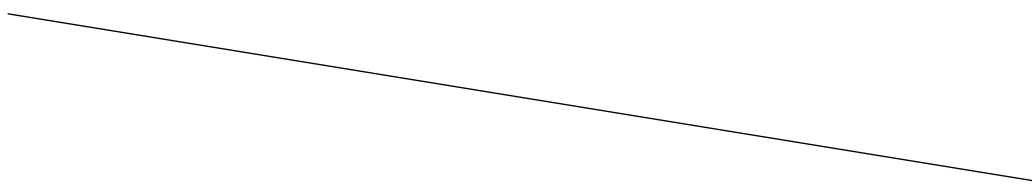


l'impact budgétaire moyen annuel serait d'environ 24.5 M€.

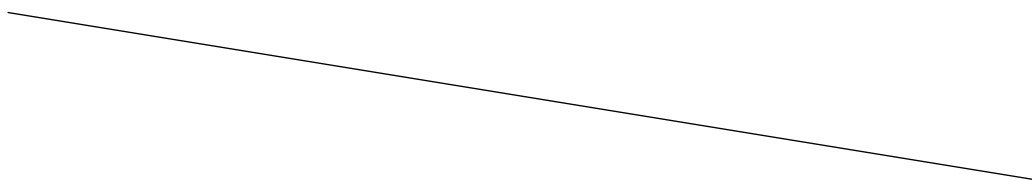
Jusqu'à 26 ans



l'impact budgétaire moyen annuel serait d'environ 42,9 M€.



A cet impact budgétaire dû à la vaccination de rattrapage des jeunes filles il faut ajouter l'impact de la vaccination de la cohorte des filles de 12 ans qui est estimé sur ces trois mêmes années à 32,8 M€.



**20. Nous vous demandons de nous fournir la publication par Elbasha.**

Vous trouverez en référence e.

---

## 21. De quelle manière devrait-on organiser la vaccination pour que la couverture soit de 80% ?

La mise en œuvre des programmes de vaccination est de la responsabilité des Autorités du Pays. C'est donc essentiellement de leur implication et des décisions prises à leur niveau que dépend l'efficacité des programmes.

En tant que laboratoire européen entièrement consacré aux vaccins, nous avons pu identifier, avec l'expérience, les paramètres généralement associés à la réussite d'un programme, selon la nature de la ou des cibles à vacciner : nourrissons, enfants, adolescents ou adultes. Dans le cas de la vaccination HPV pour la prévention du cancer du col de l'utérus, les recommandations officielles du Comité Supérieur de la Santé ( voir ci-dessous \* ) concernent clairement plusieurs types de population : des enfants ( « une cohorte de filles d'une même année entre l'âge de 10 et 13 ans » ), des adolescentes ( « ..autres tranches jusqu'à l'âge de 15 ans » ), et des jeunes adultes (certaines jeunes femmes de 14 à 26 ans ) C'est l'application réussie de l'ensemble de ces recommandations qui permettra d'obtenir le plus fort impact de Santé Publique sur la décroissance des cas de cancer du col de l'utérus dans notre pays.

Les facteurs clés de succès sont :

- le remboursement du vaccin,
- un message clair et positif des Autorités,
- l'implication active du corps médical, en particulier des vaccinateurs comme les médecins généralistes, les gynécologues et les pédiatres,
- la mobilisation des cibles devant être vaccinées.

En complément des actions d'information des Autorités, toujours essentielles, certains systèmes se sont montrés capables de renforcer l'adhésion des médecins et du public et d'obtenir d'excellentes couvertures vaccinales. A titre purement indicatif et sans que ceci ne constitue la seule façon de procéder, il existe notamment le système des « **vouchers** » (**bons de vaccination**).

On pourrait envisager que l'assurance maladie envoie à chaque femme susceptible d'être vaccinée une lettre d'information sur la campagne de vaccination l'invitant à consulter son médecin et accompagnée d'un bon (voucher) donnant droit au remboursement des vaccins. Ce bon devra être signé et cacheté par les médecins et accompagné d'une prescription pour que la personne puisse retirer le vaccin en pharmacie et bénéficier du remboursement. Cette approche répond donc aux critères de succès évoqués, en réunissant autour d'un même objet concret – le bon – les médecins, les pharmaciens et les sujets devant être vaccinés.

Ce système a déjà fait ses preuves dans d'autres pays, notamment en France pour la vaccination grippe. L'assurance maladie envoie chaque année à chaque assuré concerné par les recommandations une lettre de ce type, ce qui a permis d'obtenir des taux de couverture importants dans les populations ciblées.

Ce système est simple à mettre en œuvre pour un programme tel que la vaccination HPV, où les recommandations formulées par le CSS sont essentiellement basées sur l'âge des sujets. En effet, l'INAMI dispose de cette information pour toute la population à travers le numéro national d'identité.

Outre sa simplicité de mise en œuvre – et, de ce fait, son coût très modeste – l'atout majeur d'un tel procédé est sa flexibilité.

Cette méthode permet en effet :

De contrôler l'atteinte des objectifs, grâce au relevé des remboursements effectivement réalisés. Dans le cas contraire, il est possible de réaliser des relances sur les personnes n'ayant pas encore reçu la vaccination après une première invitation.

De contrôler les tranches d'âges à vacciner sur lesquelles elle veut plus particulièrement faire porter son effort, et donc, contrôler les volumes de remboursement.

L'envoi des lettres et bon est maitrisé par l'assurance maladie en collaboration avec les acteurs sur le terrain (médecins, pharmaciens). C'est elle qui choisi par le biais de l'année de naissance, le nombre d'envois.

De contrôler le prix de remboursement

Ce bon peut donner lieu à la gratuité du vaccin ou à un remboursement partiel selon l'âge du destinataire.

Ce système pourrait ainsi, en complément des mesures habituelles d'information et sensibilisation prises par les Autorités, contribuer à donner accès à la vaccination contre le HPV le plus efficacement possible aux jeunes filles de notre pays et de réaliser ainsi un progrès majeur au niveau de la santé publique.

En effet la vaccination HPV, comme démontré dans le rapport pharmaco économique, est très coût efficace pour une vaccination des filles de 12 ans avec un taux de couverture de 80%, mais le modèle dynamique a aussi montré tout l'intérêt de réaliser une vaccination de rattrapage pour agir sur la fonction temps. Ce rattrapage permet d'obtenir des résultats sur la décroissance des pathologies liées aux infections HPV, 10 ans plutôt qu'avec la stratégie de la vaccination d'une seule cohorte.

\*Les recommandations publiées par le CSS vont dans ce sens :

la vaccination prophylactique généralisée d'une cohorte de filles d'une même année – entre l'âge de 10 et 13 ans – selon les conditions actuellement d'application pour la vaccination des pré-adolescents contre l'hépatite B;

- la vaccination (de rattrapage) complémentaire généralisée des autres tranches d'âges jusqu'à l'âge de 15 ans pourrait accroître l'effet bénéfique pour la population de la vaccination anti-HPV et pourra donc être envisagée après l'évaluation économique-sanitaire en cours à l'heure actuelle;

- la vaccination des adolescentes et jeunes femmes de 14 à 26 ans avant le premier contact sexuel et non vaccinées dans le cadre prophylactique mentionné précédemment peut être proposée par le médecin traitant et doit s'inscrire, de préférence, dans le cadre de la consultation axée sur la contraception et/ou les rapports sexuels protégés;

- la nécessité de vacciner ou non des adolescentes et jeunes femmes de 14 à 26 ans ayant déjà eu des contacts sexuels et non vaccinées doit être évaluée au cas par cas par le médecin traitant.

**Nous avons décrit ci-dessus une procédure pour obtenir une couverture vaccinale élevée. D'autres moyens existent certainement.**

## **Références de la réponse au rapport d'évaluation Jour 60 – GARDASIL®**

- a. Garland SM et al. Quadrivalent Vaccine against Human Papillomavirus to Prevent Anogenital Diseases. *NEnglJMed* 2007;356;19;1928-1943.
- b. The FUTURE II study group. Quadrivalent Vaccine against Human Papillomavirus to Prevent High-Grade Cervical Lesions. *NEnglJMed* 2007;356;19;1915-1927.
- c. Olsson SE et al. Induction of immune memory following administration of a prophylactic quadrivalent human papillomavirus (HPV) types 6/11/16/18 L1 virus-like particle (VLP) vaccine. *Vaccine* 2007;25:4931-4939.
- d. Stanley M – Lowy DR – Frazer I. Prophylactic HPV vaccines : Underlying Mechanisms. *Vaccine* 2006; 24 (suppl 3) : 106-113.
- e. Elbasha EH – Dasbach EJ – Insinga RP. Model for Assessing Human Papillomavirus Vaccination Strategies. *Emerging Infectious Diseases* 2007; 13 (1): 28-41 + Supplementary Online Appendix
- f. Liste des experts