



OCTOBRE 2016

APPUI À LA DÉCISION

GÉNÉRALISATION DU DÉPISTAGE DU CANCER DU COL DE L'UTÉRUS

/Étude médico-économique
/Phase 2

ÉVALUATION MÉDICO-ÉCONOMIQUE DU DÉPISTAGE DU CANCER DU COL DE L'UTÉRUS EN FRANCE

e-cancer.fr



INSTITUT
NATIONAL
DU CANCER

L'Institut national du cancer (INCa) est l'agence d'expertise sanitaire et scientifique en cancérologie chargée de coordonner la lutte contre les cancers en France.

GÉNÉRALISATION DU DÉPISTAGE ORGANISÉ DU CANCER DU COL DE L'UTÉRUS

/étude médico-économique / phase 2

Publié dans la collection « Appui à la décision » de l'INCa, le rapport de fin de phase 2 constitue une évaluation médico-économique de la généralisation du programme de dépistage organisé du CCU, fondée sur un modèle de microsimulation reproduisant l'évolution naturelle de l'infection à HPV et les stratégies de dépistage possibles.

Il comporte également 2 rapports annexes regroupant 6 analyses annexes :

- ANNEXE 1 Revue des modèles médico-économiques du CCU publiés
- ANNEXE 2 Revue des données d'utilité du CCU
- ANNEXE 3 Intervalle de variations des paramètres de la modélisation
- ANNEXE 4 Analyses en sous-populations, résultats détaillés
- ANNEXE 5 Analyses en scénarios, résultats détaillés
- ANNEXE 6 Stratégies alternatives testées

Le rapport complet et ses annexes sont téléchargeables sur www.e-cancer.fr

Ce document doit être cité comme suit : © Généralisation du dépistage du cancer du col de l'utérus /Étude médico-économique /Phase 2, appui à la décision, INCa, octobre 2016.

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

Ce document est téléchargeable sur e-cancer.fr

SOMMAIRE

1. Résumé	9
2. Participants	13
2.1 L'équipe	13
2.2 Le comité de pilotage	13
3. Introduction	14
4. Rappel du principe des modèles de décision et de l'analyse médico-économique	16
4.1 L'analyse de décision en économie de la santé	16
4.2 Les modèles de simulation en santé	19
5. Contexte de l'analyse	21
5.1 Pathologie	21
5.2 Dépistage	21
5.3 Objectif de l'évaluation économique	22
6. Synthèse des données cliniques mobilisées	23
6.1 Histoire naturelle du cancer du col de l'utérus	23
6.2 Dépistage	26
6.3 Vaccination	28
7. Choix structurant de l'évaluation	29
7.1 L'analyse économique et le choix du critère de résultat	29
7.2 La perspective	29
7.3 L'horizon temporel et l'actualisation	29
7.4 La population d'analyse	29
7.5 Les interventions comparées	30
8. Modélisation	31
8.1 Population simulée	31
8.2 Structure du modèle	33
8.3 Prise en compte de la dimension temporelle	40
8.4 Intégration des données cliniques	40
8.5 Calibration	43
8.6 Identification, mesure et valorisation des résultats de santé	44
8.7 Identification, mesure et valorisation des coûts	45
8.8 Résumé des principales hypothèses	50
8.9 Validation du modèle	50
9. Analyses	52
9.1 Analyse de référence	52
9.2 Analyses en sous-groupes	52
9.3 Analyse de l'incertitude	52
10. Résultats	56
10.1 Analyse de référence	56
10.2 Analyse des sous-populations	65
10.3 Analyses de sensibilité	68
11. Discussion et limites	83
11.1 Discussion	83
11.2 Forces et faiblesses de l'analyse	87
12. Conclusion et préconisations	88
12.1 Conclusion	88
12.2 Préconisations de l'INCa	91
13. Références	94

14. Annexes.....	96
Annexe 1 Revue des modèles médico-économiques du CCU publiés.....	96
Annexe 2 Revue des données d'utilité du CCU	96
Annexe 3 Intervalle de variations des paramètres de la modélisation	96
Annexe 4 Analyses en sous-populations, résultats détaillés	96
Annexe 5 Analyses en scénarios, résultats détaillés	96
Annexe 6 Stratégies alternatives testées	96

TABLE DES TABLEAUX

Tableau 1 Probabilités de transition dans le modèle	24
Tableau 2 Probabilités d'évolution des lésions cancéreuses.....	25
Tableau 3 Taux de survie par stade du cancer du col de l'utérus.....	25
Tableau 4 RR par rapport à la population des femmes éligibles au dépistage du cancer du col.....	26
Tableau 5 Bilan des expérimentations de DO	27
Tableau 6 Performance diagnostique des tests de dépistage pour détecter une lésion CIN 2/3+.....	27
Tableau 7 Caractéristiques des sous-groupes	32
Tableau 8 Probabilité que le frottis soit positif	36
Tableau 9 Probabilité des lésions au frottis en fonction de l'état de la pathologie	37
Tableau 10 Probabilité de prise en charge en fonction des lésions obtenues au frottis.....	37
Tableau 11 Probabilité de ne pas réaliser l'intégralité du cycle de dépistage pour le dépistage primaire par test HPV	40
Tableau 12 Distribution de la fréquence de dépistage dans le modèle	42
Tableau 13 Données de perdues de vue Tours 2010 - 2013.....	43
Tableau 14 Utilité de base appliquée dans le modèle.....	44
Tableau 15 Désutilité appliquée dans le modèle.....	45
Tableau 16 Prix unitaires des actes médicaux	46
Tableau 17 Coût unitaire lié à l'organisation du dépistage organisé.....	47
Tableau 18 Répartition des préleveurs.....	47
Tableau 19 Taux de prélèvements illisibles	48
Tableau 20 Coût de la prise en charge du cancer	48
Tableau 21 Consommation de ressources liées aux étapes du cycle de dépistage.....	49
Tableau 22 Principales hypothèses de la modélisation	50
Tableau 23 Hypothèse de diversification des préleveurs	53
Tableau 24 Distributions associées aux paramètres du modèle pour les analyses de sensibilité probabilistes (50)	55
Tableau 25 Taux de participation [Analyse de référence]	56
Tableau 26 Impact sur l'incidence des lésions du col [Analyse de référence]	57
Tableau 27 Années de vie et années de vie ajustées à la qualité de vie associées à chaque stratégie [Analyse de référence].....	58
Tableau 28 Nombre d'exams annuels réalisés supplémentaires en moyenne par femme par rapport à la situation actuelle sur l'horizon temporel considéré [Analyse de référence]	59
Tableau 29 Évolution des dépenses de santé par poste en moyenne pour 10 000 femmes par rapport à la situation actuelle sur l'horizon temporel considéré (milliers d'euros) [Analyse de référence]	60
Tableau 30 Coûts moyens par cancer évité (euros) [Analyse de référence]	61
Tableau 31 Résultats actualisés par rapport à la situation actuelle (pour 10 000 femmes) [Analyse de référence].....	62
Tableau 32 RDCR [Analyse de référence]	64
Tableau 33 Analyse en sous-population – QALY	66
Tableau 34 Analyse en sous-population – Coûts	66
Tableau 35 Analyse en sous-population – RDCR	67
Tableau 36 Analyse en sous-population – RDCR vs situation actuelle	67
Tableau 37 Analyse HPV à 30 ans – QALY.....	69
Tableau 38 Analyse HPV à 30 ans – Coûts.....	69
Tableau 39 Analyse HPV à 30 ans – RDCR	69
Tableau 40 Analyse HPV à 30 ans – RDCR vs situation actuelle	69
Tableau 41 Analyse scénario – QALY.....	72
Tableau 42 Analyse scénario - Coûts.....	73
Tableau 43 Analyse scénario – RDCR.....	74

Tableau 44 Analyse scénario - RDCR vs situation actuelle	74
Tableau 45 Analyse scénario (vaccination) – QALY	75
Tableau 46 Analyse scénario (vaccination) - Coûts	75
Tableau 47 Analyse scénario (vaccination)– RDCR	76
Tableau 48 Analyse scénario (vaccination) – RDCR vs situation actuelle	76
Tableau 49 Synthèse pour les stratégies de DO fondées sur le FCU (SWOT)	89
Tableau 50 Synthèse pour les stratégies de DO fondées sur le test HPV (SWOT)	89
Tableau 51 Synthèse pour les stratégies de DO fondées sur le double marquage immuno histochimique p16/Ki67 (SWOT)	90

TABLE DES FIGURES

Figure 1 Le plan coût-efficacité	18
Figure 2 Histoire naturelle de l'infection à HPV.....	21
Figure 3 Prévalence des infections HPV (HR) selon l'âge	23
Figure 4 Risque estimé d'infection par HPV (HR) par âge	24
Figure 5 Incidence du cancer de l'utérus par âge.....	24
Figure 6 Rythme de réalisation d'un deuxième frottis de dépistage.....	26
Figure 7 Répartition par âge de la population simulée	31
Figure 8 Répartition par âge de la population simulée dans les états liés à l'infection par HPV.....	32
Figure 9 Structure du modèle - Histoire naturelle de la maladie	33
Figure 10 Circuit du dépistage primaire par frottis	36
Figure 11 Prise en charge des lésions de type CIN 1	38
Figure 12 Circuit du dépistage primaire par HPV	39
Figure 13 Intégration de la vaccination dans le modèle.....	41
Figure 14 Résultat de la calibration du modèle.....	43
Figure 15 Probabilité de transition de l'état CIN 2/3 persistant à FIGO I par âge	44
Figure 16 Taux de frottis anormaux simulés comparés aux données observées (par an).....	51
Figure 17 Incidence et mortalité par cancer simulées comparées aux données observées (par an)	51
Figure 18 Taux de mortalité par cancer du col de l'utérus par âge simulé comparé aux données de mortalité observées	51
Figure 19 Modélisation des fréquences de participation en fonction du délai depuis le dernier frottis.....	54
Figure 20 Coût total de la stratégie (euros) en fonction du taux de réduction de l'incidence du cancer du col [Analyse de référence].....	62
Figure 21 Frontière d'efficacité [Analyse de référence]	63
Figure 22 Frontière d'efficacité [HPV tous les 3 ans avec surparticipation]	70
Figure 23 Frontière d'efficacité [p16/Ki67 tous les 5 ans]	71
Figure 24 Analyse déterministe – Scénario IR des NP ; Frottis (3 ans) vs situation actuelle.....	77
Figure 25 Analyse déterministe – Scénario IR des NP ; HPV (10 ans) vs situation actuelle	78
Figure 26 Analyse déterministe – Scénario IR des NP ; HPV/p16/Ki67 (5 ans) vs situation actuelle	79
Figure 27 Analyse déterministe – Scénario IR des NP ; p16/Ki67 (3 ans) vs situation actuelle	80
Figure 28 Analyse probabiliste (ensemble des stratégies)	81
Figure 29 Analyse probabiliste (HPV à 10 ans exclu).....	82

GLOSSAIRE

AGC	Atypie des cellules glandulaires
ALD	Affection de longue durée
ASC	<i>Atypical Squamous Cells</i> , Atypies des cellules malpighiennes
ASCH	<i>Atypical Squamous Cells of High Significance</i> , Atypies des cellules malpighiennes de haut grade
ASCUS	<i>Atypical Squamous Cells of Undetermined Significance</i> , Atypies des cellules malpighiennes de signification indéterminée
ASD	Analyse de sensibilité déterministe
ASP	Analyse de sensibilité probabiliste
CCAM	Classification commune des actes médicaux
CCR	Cancer colorectal
CIN	<i>Cervical intraepithelial neoplasia</i> , néoplasies intra-épithéliales cervicales
CMUc	Couverture maladie universelle complémentaire
CNGOF	Collège national des gynécologues et obstétriciens français
CS	Consultation
DI	Dépistage individuel
DO	Dépistage organisé
EGB	Echantillon généraliste des bénéficiaires
FCU	Frottis cervico-utérin
FIGO	Fédération internationale de gynécologie obstétrique
HAS	Haute autorité de santé
HPV	<i>Human papillomavirus</i>
HR	Haut risque (oncogène)
HSIL	<i>High grade of Squamous Intra Epithelial Lesion</i> , Lésion de haut grade
INCa	Institut national du cancer
INSEE	Institut national de la statistique et des études économiques
InVS	Institut de veille sanitaire
IR	Invitation, relance
LSIL	<i>Low grade of Squamous Intra Epithelial Lesion</i> , Lésion de bas Grade
MCS	Majoration de coordination
MPC	Majoration forfaitaire transitoire applicable à la consultation
NABM	Nomenclature des actes de biologie médicale
NGAP	Nomenclature générale des actes professionnels
NP	Non-participante
NTCC	<i>New Technology in Cervical Cancer</i>
PALMS	<i>Primary ASC-US and LSIL Marker Study</i>
PS	Participation spontanée
QALY	<i>Quality Adjusted Life-Years</i> , années de vie ajustées par la qualité de vie
R	Relance
RDCR	Rapport différentiel coûts-résultats
RR	Risque relatif
SEER	<i>Surveillance, Epidemiology and End Results</i>

1. Résumé

L'action 1.1 du Plan cancer 2014-2019 s'est donné pour objectif de permettre à chaque femme de 25 à 65 ans l'accès à un dépistage régulier du cancer du col utérin (CCU) *via* un programme national de dépistage organisé (PNDO).

Dans ce cadre, l'INCa a réalisé une étude évaluant au plan médico-économique la généralisation du dépistage du CCU dont la 1^{ère} phase a permis de caractériser de façon fine les populations ciblées par cette action et d'évaluer au plan budgétaire l'impact à court terme de la mise en place de ce programme.

La 2^{ème} phase de ce travail a pour objectif d'évaluer l'efficacité des différentes modalités de dépistage organisé (DO) en tenant compte du contexte actuel, des enseignements tirés des expérimentations françaises de DO, des alternatives possibles de prélèvement (autoprélèvement) et d'analyse des tests (recherche d'HPV, double marquage immuno-histochimique) ainsi que des évolutions attendues en termes de caractéristiques de la population cible et de démographie médicale.

Un comité de pilotage scientifique a été constitué pour apporter des avis sur les choix méthodologiques, la mise en œuvre et les résultats de l'analyse et de l'évaluation médico-économique dans les 2 phases de l'étude.

Un modèle de microsimulation reproduisant l'histoire naturelle du CCU (évolution de l'infection HPV et des lésions précancéreuses et cancéreuses) et les stratégies de dépistage possibles a été élaboré afin de comparer les différentes modalités envisageables.

Les critères de résultat principaux étaient la survie et la survie ajustée par la qualité de vie (QALY) des femmes. Le nombre de cancers diagnostiqués, de colposcopies et de conisations réalisées constituaient des critères de résultat secondaires. L'efficacité des stratégies de dépistage étudiées était appréciée au moyen du rapport différentiel coûts-résultats (RDCR) qui permet d'évaluer le coût par unité de résultat gagnée ou évitée (coût pour une année de vie ajustée sur la qualité de vie (QALY) gagnée, par lésion précancéreuse diagnostiquée, par décès/cancer du col/hystérectomie évitée, etc.).

La perspective retenue était la perspective collective tous payeurs et l'horizon temporel vie entière. La population d'analyse comprenait toutes les femmes de 25 à 65 ans éligibles au dépistage.

Les interventions comparées incluaient : la situation actuelle (dépistage spontané fondé sur un FCU triennal) et plusieurs modalités de DO avec invitation/relance des femmes non participantes fondées sur le FCU tous les 3 ans, le test HPV tous les 3, 5 et 10 ans (femmes de plus de 35 ans), ainsi que le double marquage immuno-histochimique (p16/Ki67) en dépistage primaire ou en confirmation. Des analyses en scénario (impact de la vaccination anti-HPV, notamment), ainsi qu'en sous-groupes de la population cible, ont été réalisées. Des analyses de sensibilité déterministes et probabilistes ont été conduites afin de caractériser l'incertitude et d'apprécier la robustesse des conclusions.

Les paramètres du modèle ont privilégié les sources de données françaises, résultats des expérimentations françaises de DO ainsi que les données publiées dans la littérature scientifique internationale.

Les résultats montrent que toutes les stratégies de DO par invitation et relance des femmes non spontanément participantes au dépistage du CCU permettent d'améliorer la couverture du dépistage, de diminuer l'incidence et la mortalité liée au CCU.

En moyenne, l'invitation et la relance permettent d'augmenter le taux de couverture de 5 % et, selon les stratégies, les réductions de l'incidence et de la mortalité liées au CCU sont comprises entre 13 % et 26 %. Ces résultats se traduisent par un gain d'espérance de vie compris entre 35 et plus de 60 ans pour 10 000 femmes éligibles au dépistage. Ils suggèrent qu'il est possible d'atteindre l'objectif fixé par le Plan cancer 2014-2019 de réduction de l'incidence et du nombre de décès par cancer du col de l'utérus de 30 % à 10 ans, quelle que soit la stratégie retenue.

Les tests HPV permettent de diagnostiquer jusqu'à 26 % de lésions précancéreuses du CCU supplémentaires (stratégie de DO avec test HPV tous les 5 ans) et permettent de réduire de 8 % à 19 % l'incidence du CCU contre 14 % à 15 % pour la stratégie de DO fondée sur le frottis tous les 3 ans.

Les stratégies fondées sur le test HPV tous les 10 et 5 ans (avec double marquage immuno-histochimique), et la stratégie fondée sur le double marquage immuno-histochimique en dépistage primaire tous les 3 ans constituent la frontière d'efficacité de l'analyse médico-économique.

Toutefois, dans l'analyse de référence, la stratégie de DO par test HPV tous les 5 ans avec double marquage immuno-histochimique et la stratégie double marquage immuno-histochimique en dépistage primaire tous les 3 ans sont associées à des RDCR supérieurs au seuil d'efficacité communément admis au plan international (30 000 euros à 40 000 euros/QALY). Ainsi, la stratégie de DO fondé sur le test HPV tous les 10 ans (pour les femmes éligibles) apparaît comme la stratégie de référence au sens de l'analyse médico-économique.

Toutefois, il est important de considérer qu'en termes de réduction de l'incidence du cancer, le DO avec test HPV est associé à une réduction de l'incidence inférieure à celles des stratégies de DO fondées sur le frottis tous les 3 ans. En excluant cette stratégie qui, malgré son efficacité, est peu compatible avec les priorités du Plan cancer, les résultats de l'analyse probabiliste montrent que **les stratégies de limitation du surdépistage, DO fondé sur le FCU tous les 3 ans avec envoi de kit d'autoprélèvement HPV à la relance et DO fondé sur le test HPV tous les 5 ans sont les stratégies les plus efficaces pour des seuils de 30 000 et 70 000 euros par QALY respectivement.**

Enfin, les analyses de scénarios et de sensibilité confirment la robustesse des conclusions ainsi que l'impact négligeable de la vaccination anti-HPV sur les résultats.

Comme toute évaluation médico-économique, cette étude ne permet pas de prendre en compte l'ensemble des paramètres utiles/nécessaires à la décision publique, ni de distinguer les techniques en termes de maturité technologique (maîtrise de la technique en condition réelle et performances diagnostiques) ou de capacité à réduire les inégalités sociales de santé.

Le comité de pilotage scientifique de l'étude s'est prononcé pour un déploiement du programme national de dépistage organisé (PNDO) CCU qui tienne compte à court terme de la hiérarchisation des stratégies de DO par FCU identifiées comme efficaces créant les conditions à terme du passage au test HPV en dépistage primaire (situation cible), et qui mette en place les évaluations cliniques et économiques permettant d'intégrer les innovations technologiques attendues dans un cadre organisé stabilisé.

A l'issue de ce travail, en se fondant sur la synthèse des principaux résultats de l'étude, l'INCa a formulé les recommandations suivantes :

Préconisations de l'INCa

Du fait des contraintes fortes de calendrier, des risques identifiés et des prérequis non satisfaits à ce jour pour le passage au test HPV en dépistage primaire en France (situation cible), **l'INCa préconise que le programme national de dépistage organisé (DO) du CCU se mette en place** :

- ➔ **en créant les conditions du passage à terme au test HPV en dépistage primaire**, au travers :
 - de son cahier des charges et des circuits d'information entre les professionnels de santé et acteurs impliqués ;
 - du système d'information du programme (en cours d'élaboration) ;
 - des indicateurs d'impact et d'évaluation et des données à collecter ;
 - de la généralisation du prélèvement en milieu liquide ;
 - de la mise en place du système d'assurance qualité intégrant le suivi des pratiques (dépistage, suivi, prise en charge) et de la qualité des prélèvements ;
 - d'une amplification des actions de diversification des préleveurs (incitations, coopérations, etc.) ;
 - du renforcement de l'implication du réseau des anatomo-cytopathologistes (y compris harmonisation des tarifications) ;

- ➔ **en tenant compte à court terme de la hiérarchisation des stratégies de DO fondée sur le FCU** :
 - en cas de ressources limitées, invitations et relances en direction des femmes bénéficiaires de la CMUc ne participant pas spontanément au dépistage dans l'intervalle recommandé ;
 - puis extension rapide des invitations/relances à l'ensemble des femmes non spontanément participantes ;
 - enfin, envoi à la relance de kits d'autoprélèvement vaginal permettant la recherche d'ADN HPV afin d'identifier, parmi les femmes les plus réfractaires au dépistage, celles plus à risque de CCU et de concentrer les moyens dans leur direction ;

- ➔ **en mettant en place les évaluations nécessaires** afin :
 - **d'intégrer progressivement et efficacement les innovations technologiques** attendues en dépistage du CCU **dans un cadre organisé stabilisé** ;
 - **de disposer d'une visibilité plus importante sur des problématiques peu explorées en population générale ou en conditions réelles** (qualité et performance des tests, reproductibilité, fourniture à une échelle industrielle, etc.) **ainsi que sur leurs coûts de production**, de façon à autoriser une négociation tarifaire qui permette de replacer leur niveau d'efficacité en deçà des seuils généralement admis au plan international et qui les rende acceptables dans un contexte de ressources limitées et budgétaire contraint.

Rappel des principaux résultats de l'étude

L'évaluation médico-économique de la généralisation du dépistage du CCU montre l'intérêt de mettre en place en France un programme national de dépistage organisé du CCU (PNDO CCU).

Le déploiement d'un PNDO CCU constitue une amélioration de la situation actuelle caractérisée par l'existence d'un dépistage spontané du CCU en termes de cancers évités, survie et survie ajustée par la qualité de vie (QALY) des femmes. L'évaluation montre qu'il permettra d'atteindre l'objectif fixé par le Plan cancer 2014-2019 de réduction de l'incidence et de la mortalité de 30 % à 10 ans.

De plus, quelle que soit la modalité retenue, **le DO avec invitation relance des femmes non participantes est plus efficace que la situation actuelle.**

Rappel des principaux résultats de l'étude (suite)

Conformément au Plan cancer 2014-2019, l'évaluation montre qu'il existe des gains d'efficience à mettre en place le PNDO CCU, en se fondant sur :

- un système d'invitations/relances des femmes non spontanément participantes au dépistage ;
- un suivi de l'ensemble des femmes dépistées positives par les structures de gestion des DO des cancers dont l'étude a montré la plus-value au plan médico-économique ;
- un recours au FCU en dépistage primaire, incluant le cas échéant des modalités supplémentaires (par exemple les autoprélèvements avec test HPV).

Dans une perspective de montée en charge progressive du PNDO CCU, l'étude permet d'identifier des étapes pour la généralisation par une hiérarchisation possible des stratégies de DO fondées sur le FCU.

Si le DO fondé sur la réalisation d'un FCU tous les 3 ans constitue une stratégie efficiente au seuil international de 40 000 euros / QALY, **le passage au test HPV en dépistage primaire (des femmes à partir de 35 ans), stratégie parmi les plus efficaces, a été identifié comme une situation cible pour le PNDO CCU.**

En particulier, dans le cadre d'un DO fondé sur le test HPV, l'espacement des intervalles de dépistage permet de réduire substantiellement les coûts (sous condition de respect des intervalles) pour une efficacité comparable (tous les 10 ans) voir supérieure (tous les 5 ans) aux stratégies de DO fondées sur le frottis.

A terme, une stratégie de DO fondée sur un test HPV tous les 5 ans et fondée sur les âges de dépistage (35, 40, 45, 50, 55, 60 et 65 ans) pourrait faciliter la diversification des préleveurs et améliorer la participation des femmes.

Toutefois, il apparaît que **le passage au test HPV en dépistage primaire ne peut pas être immédiatement effectué en France** pour les raisons suivantes :

- des **contraintes fortes de calendrier de déploiement** du PNDO CCU (préfiguration et date prévisionnelle de publication de l'arrêté – novembre 2017) ;
- des **prérequis** identifiés, indispensables mais **non satisfaits à ce jour**, en particulier :
 - l'actualisation du rapport d'évaluation HAS publié en 2004 : « *Place du test HPV en dépistage primaire* » incluant les autoprélèvements avec test HPV et potentiellement précisant la place du double marquage immuno-histochimique p16/Ki67 en dépistage,
 - l'élaboration et la publication de recommandations de bonnes pratiques professionnelles incluant des algorithmes de suivi des femmes ayant un test HPV positif,
 - la nécessité d'un cadre de dépistage organisé effectif (évaluation, suivi des pratiques, système d'assurance qualité, etc.),
 - la négociation sur la tarification de l'acte si l'indication du test HPV en dépistage primaire est retenue en France,
 - le choix du/des tests et les modalités éventuelles d'achat/de recours dans le cadre du programme,
 - des actions de communication et d'information (population cible et professionnels de santé) ainsi que de conduite du changement notamment auprès des professionnels de santé ;
- **des risques associés qui devront être évalués et anticipés** :
 - risque économique si l'intervalle de dépistage par test HPV n'est pas respecté (à 3 ans la stratégie génère des surcoûts sans efficacité supplémentaire),
 - risque clinique (en particulier de surtraitement, notamment chez les femmes jeunes).

2. Participants

2.1 L'équipe

Le travail a été coordonné par Stéphanie Barré, département Dépistage de l'Institut national du cancer (INCa), sous la direction de Frédéric De Bels.

La recherche et l'analyse documentaire, la modélisation mathématique et médico-économique ainsi que les analyses ont été réalisées par Marc Massetti, Henri Leleu et Martin Blachier, de la société Public Health Expertise.

L'ensemble des travaux et leurs conclusions ont été revus et discutés par un comité de pilotage scientifique.

2.2 Le comité de pilotage

Un comité de pilotage (COFIL) scientifique a été constitué en tant que groupe d'appui scientifique pour l'INCa dans son pilotage du projet et afin d'apporter des avis sur les choix méthodologiques, la mise en œuvre et les résultats de l'analyse et de l'évaluation médico-économique (phases 1 et 2 de l'étude).

Ce comité de pilotage est un groupe pluridisciplinaire regroupant les professionnels suivants :

- professionnels de santé (gynécologue, médecin généraliste, sage-femme) ;
- acteurs de terrain (ARS, ORS, Structures de gestion) ;
- experts de santé publique, épidémiologie, modélisation et économie de la santé ;
- représentants d'utilisateurs du système de santé ou de patients ;
- représentants des institutions concernées (DGS, Cnamts, HAS, InVS) ;
- collaborateurs du Pôle santé publique et soins de l'INCa.

Composition

Jean Jacques Baldauf (CHU Strasbourg, Structure de gestion Alsace)

Anne Sophie Banaszuk (Structure de gestion du Maine et Loire)

Stéphanie Barré (INCa)

Nathalie Beltzer (Santé Publique France)

Mohamed-Béchir Ben Hadj Yahia (CHRU Lille)

Julia Bonastre (Institut Gustave Roussy)

Frédéric de Bels (INCa)

Véronique Dalstein (CHU Reims)

Marie Flori (médecin généraliste)

Julie Gaillot (INCa)

Chrystelle Gastaldi-Ménager (Cnamts)

Ken Haguenoer (CHRU de Tours, Structure de gestion d'Indre-et-Loire)

Françoise Hamers (Santé Publique France)

Guy Launoy (CHU Caen, Inserm)

Patricia Lucidarme (Collège national des sages-femmes)

Emmanuel Ricard (Ligue Nationale contre le cancer)

Jean-Paul Romarin (ARS Languedoc-Roussillon Midi-Pyrénées)

Catherine Rumeau-Pichon (Haute Autorité de Santé)

Emmanuelle Salines (Direction Générale de la Santé)

Nadia Thomas (Structure de gestion Guyane)

Alain Trugeon (ORS Picardie)

Hélène Vandewalle (INCa).

Anne Sophie Woronoff (CHRU Besançon, registre du Doubs)

Laura Zanetti (Haute Autorité de Santé)

Les membres du COFIL ont communiqué leurs déclarations d'intérêts à l'INCa qui les a analysées conformément à sa procédure de prévention et de gestion des conflits d'intérêts dans le cadre des recours à l'expertise externe. Ces déclarations d'intérêts sont publiées sur le site Internet de l'INCa : e-cancer.fr

Dans le cadre de la phase 2, le COFIL s'est réuni les 30 septembre 2015, 8 décembre 2015, 18 mars 2016 et 17 mai 2016.

3. Introduction

Le cancer du col de l'utérus (CCU) est lié à l'infection persistante par certains papillomavirus humains (HPV) dits oncogènes. L'histoire naturelle du CCU se déroule selon un continuum de lésions histologiques précancéreuses (les néoplasies cervicales intraépithéliales ou CIN). Celles-ci font suite à la persistance de l'infection par un HPV oncogène à haut risque. Un cancer du col met en moyenne 15-20 ans à se développer après la persistance d'une infection HPV à haut risque.

Compte tenu, notamment, de son évolution lente et de l'existence de nombreuses lésions précancéreuses spontanément régressives ou curables, ainsi que de tests de dépistage et de diagnostic acceptables par la population et de stratégies de traitement disponibles, le CCU est un candidat idéal au dépistage.

En France, le dépistage du cancer du col de l'utérus est avant tout un dépistage individuel (ou spontané) fondé sur une conférence de consensus de 1990 et sur les recommandations de l'Anaes de 2002 et 2004 et de la HAS de 2010 : un dépistage par frottis cervico-utérin (FCU) chez les femmes de 25 à 65 ans selon un rythme triennal, après deux FCU normaux réalisés à un an d'intervalle (11). Cette pratique mise en place depuis une soixantaine d'années a permis de reléguer le cancer du col de l'utérus en 11^{ème} place des cancers affectant les femmes. Bien que la situation de la population féminine française continue de s'améliorer face au cancer du col de l'utérus, le taux de couverture global du FCU triennal a été estimé à seulement 58,7 % des femmes sur la période 2003-2005. Ce taux de couverture qui peut paraître élevé masque d'importantes disparités en termes d'âge, de situation socio-économique et au plan géographique.

Depuis le début des années 1990, trois sites¹ correspondant à quatre départements (Bas-Rhin, Haut-Rhin, Isère et Martinique) ont mis en place des programmes pilotes de dépistage organisé (DO) des cancers du col utérin par FCU. En 2010, six nouveaux sites expérimentaux correspondant à neuf départements (Allier, Cantal, Haute-Loire, Puy-de-Dôme, Cher, Indre-et-Loire, Maine-et-Loire, la Réunion, Val-de-Marne) se sont inscrits dans une approche intégrée de lutte contre le CCU et ont mis en place un DO du cancer du col de l'utérus, ainsi que des actions innovantes en direction des femmes non suivies, des actions de prévention et/ou des actions d'éducation à la santé (information des jeunes filles, travail avec des groupes de femmes précaires...). En marge de ces programmes départementaux, des expérimentations ponctuelles et ciblées ont également eu lieu à Marseille, à Lyon et dans la Meuse, ainsi que dans les Ardennes.

Le Plan cancer 2014-2019 s'est donné pour objectif de « permettre à chaque femme de 25 à 65 ans l'accès à un dépistage régulier du cancer du col utérin via un programme national de dépistage organisé » (action 1.1.). Il précise qu'il s'agit d'un programme de santé publique dont l'objectif est de lutter contre les inégalités d'accès et de recours au dépistage du CCU et prévoit de réduire à la fois l'incidence et le nombre de décès par CCU de 30 % à 10 ans. Il indique également que « grâce à la généralisation à l'échelle nationale, l'objectif est que le taux de couverture du dépistage dans la population cible passe de 50-60 % à 80 % et qu'il soit plus facilement accessible aux populations vulnérables ou les plus éloignées du système de santé ». Enfin, le Plan cancer prévoit d'encadrer le dispositif de dépistage organisé du CCU en définissant un cahier des charges qui prendra en compte les enseignements tirés des expérimentations en ciblant les femmes ne réalisant pas de dépistage et les populations les plus vulnérables.

Conformément à sa mission d'observation, de coordination et d'évaluation des actions de lutte contre le cancer en France, l'Institut évalue l'efficacité des dépistages et celle de leurs modalités d'organisation/d'évolution. Dans ce cadre, il a confié à Public Health Expertise (PHE) la réalisation d'une étude évaluant au plan médico-économique la généralisation du dépistage du cancer du col de l'utérus.

Cette étude était scindée en deux phases :

- une analyse permettant de caractériser les femmes ne réalisant pas de dépistage et les populations les plus vulnérables, couplée à une analyse d'impact budgétaire permettant d'identifier différentes options de dépistage du CCU susceptibles d'être mises en œuvre à court terme (phase 1) ;
- une étude médico-économique fondée sur une modélisation permettant d'évaluer l'efficacité de différentes stratégies de dépistage organisé à moyen terme et tenant compte, notamment, des évolutions technologiques, de la démographie médicale et de l'organisation du dispositif de dépistage (phase 2).

¹ Un programme de DO avait été mis en place dans le Doubs en 1993 mais a été suspendu en 2004.

La phase 1 vise à caractériser de façon fine les populations ciblées par l'action 1.1 du Plan cancer 2014-2019 et à évaluer au plan budgétaire l'impact à court terme de la mise en place du programme national de dépistage organisé dans le cadre fixé par cette action. Elle s'est fondée sur une revue de la littérature, une enquête par entretiens qualitatifs, une analyse des éléments d'activité sur les sites expérimentaux de dépistage organisé du CCU, une analyse des données de l'échantillon généraliste des bénéficiaires (EGB) de l'assurance maladie, une enquête d'opinion réalisée auprès de 1 000 femmes et une analyse d'impact budgétaire. L'ensemble des résultats ainsi que les préconisations formulées par l'INCa ont été publiés sur le site Internet de l'Institut : www.e-cancer.fr en janvier 2016.

La phase 2 de l'étude doit permettre d'anticiper les évolutions attendues du contexte de ce dépistage, de façon à en intégrer ou prévoir d'en intégrer les conséquences potentielles dès la mise en place du programme national de dépistage organisé.

Son objectif est d'évaluer l'efficacité des différentes modalités de DO à partir d'un modèle de microsimulation reproduisant l'évolution naturelle de l'infection à HPV et du CCU, en prenant en compte le contexte actuel, les enseignements tirés des expérimentations ainsi que les alternatives de prélèvement (autoprélèvement) et d'analyse (recherche d'HPV, marquage p16/Ki67).

Le présent document vient conclure la phase 2 de l'étude et en présente les résultats principaux.

4. Rappel du principe des modèles de décision et de l'analyse médico-économique

4.1 L'analyse de décision en économie de la santé

L'approche économique fournit des outils cohérents, explicites et éprouvés pour mesurer et valoriser les résultats des traitements en termes de santé et de coûts, tout en tenant compte des préférences individuelles, des choix sociétaux et de l'incertitude inhérente à de telles méthodes. (1)

L'analyse de décision basée sur l'évaluation médico-économique des technologies de santé apporte un support quantitatif pour aider à la prise de décision. (2) En permettant une représentation des alternatives existantes, en quantifiant l'incertitude dans les problèmes de décision et en évaluant les différentes possibilités en termes d'objectifs et de résultats attendus, l'analyse de décision est devenue un outil prisé dans de nombreux domaines, y compris les soins et la santé. (3)

La coexistence de besoins en santé potentiellement illimités et de ressources budgétaires limitées conduit inévitablement le décideur à faire des arbitrages entre les interventions susceptibles d'être financées collectivement. Le calcul économique est aujourd'hui mobilisé dans de nombreux pays comme outil d'aide à la décision publique.

4.1.1 Analyses coût-efficacité

Il existe différentes méthodes d'évaluation économique en santé : étude de minimisation des coûts, études coût-bénéfice, études coût-efficacité (au sein desquelles les analyses coûts-utilité peuvent être distinguées).

Les analyses coût-efficacité sont menées pour évaluer les résultats à la fois économiques et de santé des technologies de santé. Elles sont conçues pour aider à la prise de décision au regard du prix et de la prise en charge sociétale des médicaments, dispositifs médicaux, actes de soins, etc. Ces études visent à mettre en perspective les résultats cliniques et les effets sur la santé que les interventions de santé peuvent apporter et les coûts qu'elles généreront et/ou supprimeront.

Dans une analyse coût-efficacité, les coûts et l'efficacité d'une intervention et de ses alternatives sont estimés. Leurs différences de coûts et d'effets sont calculées et présentées sous la forme d'un ratio présentant le coût par unité de résultat de santé ou d'effet. (1) On parle de coût différentiel, d'effet différentiel et de ratio différentiel coût-résultat (RDCR).

Dans le cas de deux stratégies de traitement a et b ayant des coûts et effets respectifs $Coût_a$, $Coût_b$, $Effet_a$ et $Effet_b$, on a la formule :

$$RDCR = \frac{Coût_a - Coût_b}{Effet_a - Effet_b} = \frac{Coût_{différentiel}}{Effet_{différentiel}}$$

4.1.2 Coûts pris en compte

Les coûts estimés sont divers et dépendent du destinataire de l'étude. Il peut s'agir de coûts médicaux (dépenses médicales telles que les traitements, soins, hospitalisations, consultations, visites, examens, etc.) ou de coûts sociétaux (perte de productivité, de salaire...). Les coûts directement dus aux traitements et ceux indirectement causés par la maladie peuvent être distingués ; ils peuvent être médicaux ou non :

- les coûts directs, dus à l'intervention :
 - coûts médicaux directs tels que les coûts de traitement, de consultation, etc.
 - coûts non médicaux directs : transport des malades, vie quotidienne du malade, etc.
- les coûts indirects, occasionnés par la maladie et l'état du patient (mais pas par le traitement évalué) :
 - coûts médicaux indirects, par exemple la prise en charge de la douleur.

- coûts non médicaux indirects : sont notamment considérées comme tels les pertes de salaire, les baisses de productivité dues aux arrêts de travail ou au « présentisme », lorsque le patient est physiquement présent à son poste de travail mais que sa productivité est altérée. Établir une liste exhaustive de ces coûts n'est pas possible, ceux-ci dépendant notamment fortement de la perspective adoptée par l'analyse.

Les coûts considérés dépendent de la perspective de l'étude :

- la perspective sociétale embrasse tous les coûts induits par le traitement et la maladie, pour la société entière ;
- la perspective assureur ou payeur ne considère que les coûts remboursés ;
- la perspective patient ne prend en compte que les coûts à la charge du patient ;
- la perspective collective recommandée par la HAS considère tous les coûts de production des soins, quels qu'en soient les payeurs. Les coûts non médicaux indirects en sont exclus.

4.1.3 Mesure des effets sur la santé

De nombreuses unités de mesure peuvent quantifier les effets des interventions dans différents domaines en santé (nombre de cas détectés pour les tests diagnostiques, réduction de la tension artérielle systolique en mm Hg pour les antihypertenseurs, nombre de cas évités pour les vaccins, etc.) ; des traitements semblables peuvent également être évalués au moyen d'unités différentes. De fait, dans un objectif de comparaison des effets des interventions entre les pathologies, les agences d'évaluation en santé ont souhaité disposer d'une mesure de résultats pouvant être utilisée dans toutes les disciplines. L'unité de mesure la plus répandue répondant à ce besoin est l'année de vie ajustée par sa qualité ou QALY (*Quality Adjusted Life Year*). (4)

Les QALYs visent à capturer les effets des traitements en termes de survie et de qualité de vie liée à la santé simultanément. (5) Dans les études coût-efficacité exprimant leurs RDCR en coût par QALY, chaque situation du patient (état de santé, hospitalisation, traitement suivi, modalités de traitement, effets secondaires, etc.) est valorisée en termes de qualité de vie par des valeurs d'utilité. De telles études peuvent être appelées « études coût-utilité ». L'utilité est un moyen de quantifier et d'analyser le degré de satisfaction associé aux choix des agents économiques. Dans le champ de la santé, elles sont utilisées pour quantifier le degré de satisfaction associé aux différents états et situations des patients et établir des préférences. Les valeurs d'utilité sont définies sur une échelle allant de 1 (parfaite santé) à 0 (mort). Il peut exister des états dont la valeur associée est inférieure à 0 (états « pires que la mort »), par exemple dans le cas de patients sujets à des douleurs importantes. (6)

La mesure d'utilité peut théoriquement prendre en compte chaque aspect de l'état du patient : son état vis-à-vis de la maladie dont il est atteint (malade, en rémission, guéri, rechute...), les symptômes présents, le mode de prise en charge (ambulatoire, hospitalisation), la voie d'administration du traitement, la présence d'effets secondaires, etc.

Dans les études coût-utilité, chaque état est caractérisé par une valeur d'utilité. La durée passée par le patient dans chaque état est estimée et la valeur d'utilité est associée à cette durée afin de produire les années de vie ajustée par leur qualité. De la même façon, des coûts sont associés à chaque état et événement. La somme des coûts permet d'obtenir le coût de la stratégie de traitement. Les différences en termes de QALYs et de coûts des stratégies comparés permettent d'obtenir la survie ajustée par la qualité de vie différentielle et le coût différentiel. Le ratio de ces paramètres constitue le RDCR de deux traitements alternatifs.

Pour une maladie donnée dont la survie associée est d'un an dans un état de santé correspondant à une utilité de 0,5, on introduit un traitement qui permet d'allonger la survie à deux ans dans un meilleur état de santé correspondant à une utilité 0,75.

- Si le patient ne reçoit pas le traitement, sa survie ajustée par la qualité de vie est $1 * 0,5 = 0,5$ QALY.
- S'il est traité, celle-ci devient $2 * 0,75 = 1,5$ QALYs
- L'effet différentiel de ce traitement est $1,5 - 0,5 = 1$ QALY

En considérant que le coût du traitement est de 1500 euros et que le coût annuel de prise en charge de la maladie est de 500 euros, on obtient le coût incrémental du traitement $(1500 + 2 * 500) - (1 * 500) = 2000$ euros.

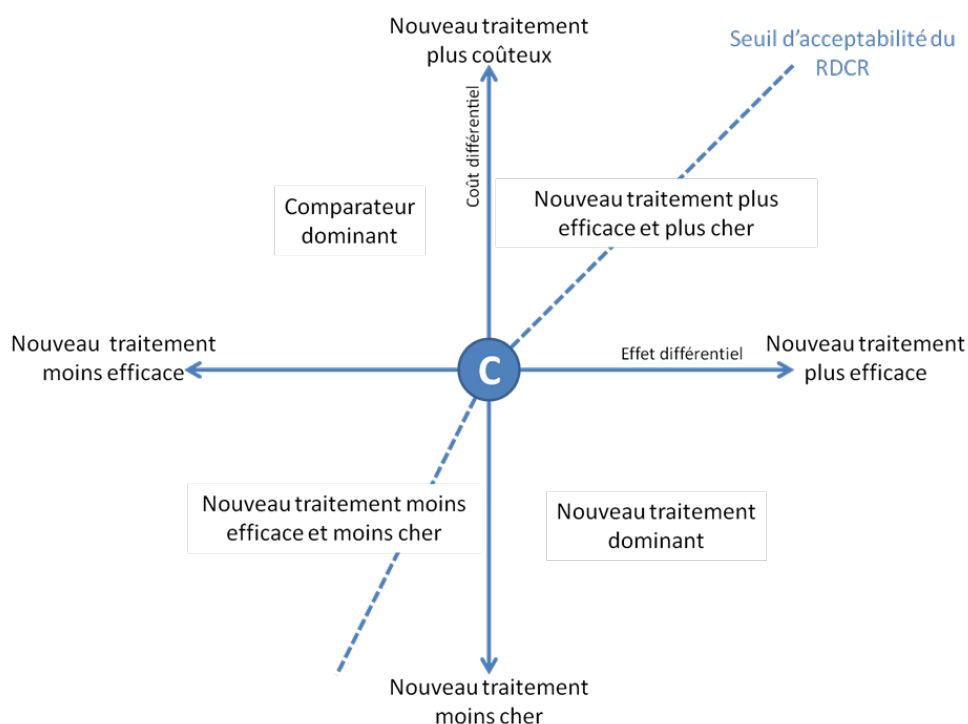
On obtient donc le ratio différentiel coût-résultat du traitement :

$$RDCR = \frac{\text{Coût différentiel}}{\text{Effet différentiel}} = \frac{2000}{1} = 2000 \text{ euros / QALY}$$

Les études coût-utilité constituent actuellement un standard pour l'évaluation économique en santé pour de nombreuses agences d'évaluation des technologies de santé. (7-9) Une valeur d'utilité pouvant être associée à chaque état de santé, les études coût-utilité permettent d'intégrer simultanément de nombreux paramètres dans le processus d'évaluation et de décision.

La valeur du RDCR reflète le coût additionnel qui doit être consenti pour obtenir une unité de santé (une année de vie ajustée par sa qualité dans les cas des études coût-utilité) supplémentaire. Le plan coût-efficacité est un moyen courant de représenter graphiquement les RDCR des interventions (Figure 1).

Figure 1 Le plan coût-efficacité. D'après Gray et coll. 2011 (4)



Cette approche graphique est utilisée pour représenter les coûts différentiels et les effets différentiels des interventions comparées, souvent le nouveau traitement et son comparateur (un traitement – ou une combinaison de traitements – actuellement utilisé, l'absence de traitement ou toute autre alternative envisageable). L'origine du graphe est le point de comparaison ou de contrôle. L'effet différentiel, relatif au comparateur, est représenté sur l'axe des abscisses, le coût différentiel sur l'axe des ordonnées. L'intervention peut être plus ou moins coûteuse et efficace que son comparateur, définissant quatre situations représentées dans les quatre quadrants de la figure :

- une nouvelle intervention à la fois moins coûteuse et plus efficace que le comparateur est dite dominante. Une telle intervention génère plus d'effets bénéfiques à moindre coût et est représentée par un point dans le quadrant sud-est de la figure ;
- a contrario, une intervention plus coûteuse et moins efficace est dite dominée : elle est moins efficace et coûte plus cher. Les interventions dominées sont représentées dans le quart nord-ouest du plan coût-efficacité.

Ces deux situations sont des cas faciles à traiter pour les décideurs : dans le premier cas, l'intervention évaluée doit être adoptée et dans le second, elle doit être rejetée. Les situations représentées dans les autres quadrants du plan correspondent à des situations plus complexes mais également plus courantes :

- l'intervention peut être moins efficace et moins coûteuse que ses alternatives. De telles situations apparaissent dans le quadrant sud-ouest ;
- des traitements à la fois plus efficaces et plus coûteux que leurs alternatives seront représentés par un RDCR dans le quart nord-est.

La comparaison basée sur les RDCR pose la question du compromis maximum entre efficacité et coûts. Celui-ci peut être représenté par un RDCR maximum ou seuil coût-efficacité au-delà duquel la société n'est plus encline à payer pour un QALY supplémentaire. L'intervention est considérée comme efficiente si le résultat du calcul économique (RDCR exprimé en coût par année de vie gagnée ou en coût par QALY gagné) est inférieur à cette valeur de référence. La France n'a pas fait le choix d'explicitement une valeur de référence ou un seuil d'efficience pour ses décisions publiques dans le champ de la santé. Au plan international, il est généralement admis qu'une intervention de santé est efficiente si son RDCR est inférieur au seuil de 30 000 à 40 000 euros/QALY.

4.2 Les modèles de simulation en santé

Dans le domaine de l'évaluation médico-économique, un modèle de simulation consiste en une approche systématique et quantitative aidant à la prise de décision entre au moins deux options possibles en condition d'incertitude. Les options et les conséquences de leurs choix respectifs sont évaluées et comparées en termes de coûts et de résultats attendus. (4)

Étant donné les limites à l'utilisation des essais cliniques dans le processus de décision, ainsi que la complexité des situations à analyser, la modélisation apparaît comme une approche simplificatrice du problème, alternative ou complémentaire à la réalisation de telles études.

La modélisation permet ainsi de :

- structurer la question économique posée par le choix d'une technologie dans un système de santé ;
- fournir des résultats préliminaires permettant de définir des hypothèses d'étude ;
- extrapoler des données d'études cliniques ;
- extrapoler des résultats secondaires en résultats finaux ;
- généraliser des résultats à d'autres contextes et groupes de patients ;
- synthétiser les données disponibles et permettre des comparaisons entre traitements pour lesquels il n'existe pas d'essais contrôlés randomisés au moyen de comparaisons indirectes, comparaisons mixtes ou méta-analyses en réseau ;
- orienter les recherches ultérieures vers la production de données non existantes ou trop incertaines et permettre de vérifier les résultats des simulations (validation par l'expérience). (4)

Différents types de modèles existent. Lorsque les interactions interindividuelles ne sont pas importantes, les méthodologies de modélisation les plus utilisées en économie de la santé sont les arbres de décision qui sont appropriés pour simuler sur des durées courtes des événements non récurrents et les modèles de Markov qui permettent d'intégrer facilement la récurrence des événements. (4, 10)

Il s'agit de structures analytiques particulièrement utiles pour modéliser les maladies dont les événements sont récurrents et/ou dont la progression est lente de par leur nature cyclique.

Dans les modèles de Markov, les patients alternent entre des états mutuellement exclusifs et collectivement exhaustifs. Ces modèles gèrent le temps par l'alternance de cycles d'une durée déterminée. Pour chaque cycle, les transitions de probabilités déterminent la vraisemblance de passer dans chacun des autres états possibles ou de rester dans le même état. Les probabilités de transition peuvent être constantes ou variables dans le temps (elles varient alors après le passage de chaque série d'un nombre déterminé de cycles). Cette structure permet de modéliser les éventuelles rechutes des patients et les maladies chroniques dont l'évolution se fait sur le long terme.

Les modèles de Markov reposent sur l'hypothèse Markovienne qui veut que les probabilités de transition d'un état vers un autre ne dépendent pas des états précédents. Les modèles de Markov sont dits « sans mémoire ». (4, 10)

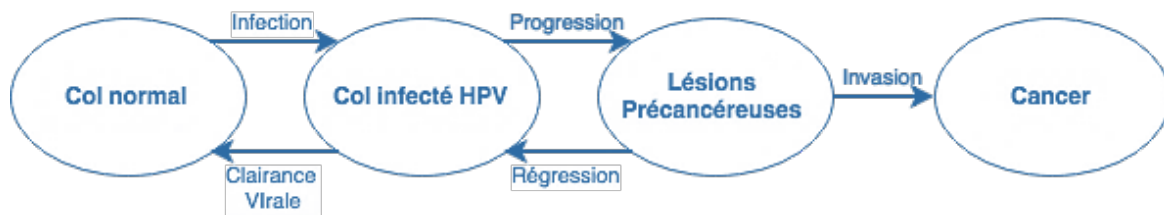
Les modèles de Markov peuvent opérer à l'échelle des cohortes, signifiant que la simulation est appliquée à la cohorte de patients entière (comme dans l'exemple précédent) ou à l'échelle individuelle. Dans ce cas, l'état dans lequel les patients vont passer à chaque cycle est déterminé par le tirage de nombres aléatoires selon une distribution uniforme. En modélisant le parcours individuel des patients, ces modèles permettent d'enregistrer l'historique des patients, mais celui-ci n'impacte pas les probabilités de transition. Les microsimulations de Markov doivent également gérer le temps de façon discrète selon une durée de cycle fixée.

5. Contexte de l'analyse

5.1 Pathologie

Le cancer du col de l'utérus est lié à l'infection persistante par certains papillomavirus humains (HPV) dits oncogènes. L'histoire naturelle du cancer du col de l'utérus se déroule selon un continuum de lésions histologiques précancéreuses (les néoplasies cervicales intraépithéliales ou CIN). Celles-ci font suite à la persistance de l'infection par un HPV oncogène à haut risque. Un cancer du col met en moyenne 15-20 ans à se développer après la persistance d'une infection HPV à haut risque.

Figure 2 Histoire naturelle de l'infection à HPV(11)



L'apparition d'un cancer nécessite le passage par des lésions précancéreuses (CIN). Pour chaque grade de lésion cervicale précancéreuse, il existe une probabilité de régression (de 32 à 57 % en fonction de la gravité de la lésion) vers un épithélium normal et une probabilité de persistance ou de progression vers un stade plus avancé.

5.1.1 Épidémiologie

Au niveau mondial, le cancer du col de l'utérus est le quatrième cancer touchant la population féminine et également la quatrième cause la plus fréquente de décès par cancer².

En France, la pratique individuelle du dépistage par frottis du col de l'utérus (FCU) depuis une soixantaine d'années a permis de reléguer le cancer du col de l'utérus en 11^{ème} place des cancers affectant les femmes et en 12^{ème} place des cancers meurtriers mais beaucoup de femmes échappent encore à tout dépistage, principalement dans les populations les plus vulnérables. En 2012, 1 102 femmes sont décédées d'un cancer du col de l'utérus. Du fait du dépistage, ce chiffre est en constante baisse depuis 1980 (12) par le biais d'une baisse de l'incidence des cancers invasifs (13). Cette baisse est également observée au sein des pays de l'OCDE. Une étude récente démontre que le taux de mortalité par cancer du col de l'utérus a clairement diminué entre 2001 et 2011 sur les 35 pays qui forment l'OCDE, à l'exception de sept d'entre eux (Israël, Grèce, Autriche, Autriche, Belgique, Japon, Irlande et Estonie) (14).

5.2 Dépistage

En France, il est recommandé aux femmes de 25 à 65 ans d'effectuer un dépistage par frottis cervico-utérin (FCU) tous les trois ans après deux FCU normaux à un an d'intervalle. Le dépistage individuel (DI) est largement pratiqué en France métropolitaine. Le taux de couverture global du FCU triennal a été estimé à 58,7 % sur la période 2003-2005 (11).

L'analyse menée par l'Institut national du cancer en 2015³ sur l'échantillon général des bénéficiaires (EGB) de l'assurance maladie a montré que 39 % des femmes n'avaient pas pris part au DI au cours de la période d'étude (15). Cette analyse montrait également que le statut CMUc ou l'âge étaient étroitement liés à la réalisation d'un dépistage.

² Données Globocan 2012, CIRC/IARC [www. http://globocan.iarc.fr](http://globocan.iarc.fr)

³ Analyse des données de l'EGB de l'Assurance maladie : période d'analyse : janvier 2010-décembre 2013, femmes vivantes au 31 décembre 2013, âgées de 25 à 61 ans au début de l'analyse et n'ayant pas d'ALD potentiellement liée à l'hystérectomie, n'ayant pas subi d'hystérectomie ou de trachélectomie avant janvier 2010.

Ainsi, bien que la situation de la population féminine française continue de s'améliorer face au cancer du col de l'utérus, le Plan Cancer 2014-2019 porte un programme de santé publique dont l'objectif est de lutter contre les inégalités de recours au dépistage du cancer du col en s'appuyant sur un programme national de dépistage organisé (DO).

Des expérimentations de dépistage organisé ont été menées dans 13 départements. Ces expérimentations reposent sur l'incitation et la relance des femmes qui ne se font pas spontanément dépister (non participantes). Elles s'appuient également sur un recueil exhaustif des résultats de toutes les femmes de 25-65 ans ayant réalisé un dépistage, qu'il soit spontané ou réalisé après invitation ou relance afin d'améliorer le suivi des patientes.

Le programme national de DO du CCU porté par le Plan cancer 2014-2019 devra permettre :

- d'améliorer le taux de couverture du dépistage du cancer du col, en incitant les femmes non participantes à réaliser un frottis ;
- de s'assurer du respect des règles d'assurance qualité à toutes les étapes techniques et opérationnelles du programme, d'organiser le suivi des résultats positifs et de limiter le nombre de femmes perdues de vue ;
- de positionner dans le dispositif l'alternative par autoprélèvement pour les femmes qui ne font pas de frottis. Cette alternative a également fait l'objet d'expérimentations, en particulier le dépistage primaire réalisé à l'aide de la recherche du virus HPV sur un autoprélèvement vaginal. (16)

Le bilan des expérimentations françaises pour la période 2010-2012 montre que le dépistage organisé permet d'augmenter le taux de couverture du dépistage de 5 à 15 points (17). Des premiers résultats d'expérimentations de recours à l'autoprélèvement HPV en dépistage sont également disponibles dans le contexte français en population générale.

Par ailleurs, les dernières recommandations de la HAS (18) mettent en avant la nécessité de considérer la place du test HPV en dépistage primaire (femmes de plus de 30 ans) et la place du marquage P16 ou P16-Ki67 dans le dépistage. Ces modalités peuvent potentiellement représenter des stratégies alternatives au frottis dans le cadre de la mise en place d'un programme de dépistage organisé. Le dépistage primaire par test HPV est en cours de mise en place aux Pays-Bas (19).

Enfin, l'impact au long terme de la vaccination sur les stratégies de dépistage doit être évalué.

5.3 Objectif de l'évaluation économique

Dans le contexte du Plan cancer 2014-2019, l'objectif de ce travail est d'évaluer l'efficience des différentes modalités de DO en prenant en compte le contexte actuel, les enseignements tirés des expérimentations, ainsi que les alternatives de prélèvement (autoprélèvement) et d'analyse (recherche d'HPV, marquage p16/Ki67).

Ainsi, une analyse coût-utilité (ACU) a été réalisée. Elle doit permettre d'estimer les coûts et les résultats des modalités de DO. Les différences entre leurs coûts et leurs résultats ont été calculées et présentées sous la forme d'un ratio présentant le coût par unité de résultat de santé ou d'effet. Les critères de résultats de santé retenus sont la survie des patients et leur survie ajustée par la qualité de vie, exprimée en années de vie ajustées par leur qualité ou QALY (*Quality Adjusted Life Years*).

Les résultats déterminent le Rapport Différentiel Coûts-Résultats (RDCR) des modalités les unes par rapport aux autres, ainsi que l'incertitude autour de ces derniers, caractérisée au moyen d'analyses de sensibilité.

6. Synthèse des données cliniques mobilisées

Les paragraphes suivants présentent les données cliniques utilisées dans l'évaluation des stratégies de dépistage organisé.

6.1 Histoire naturelle du cancer du col de l'utérus

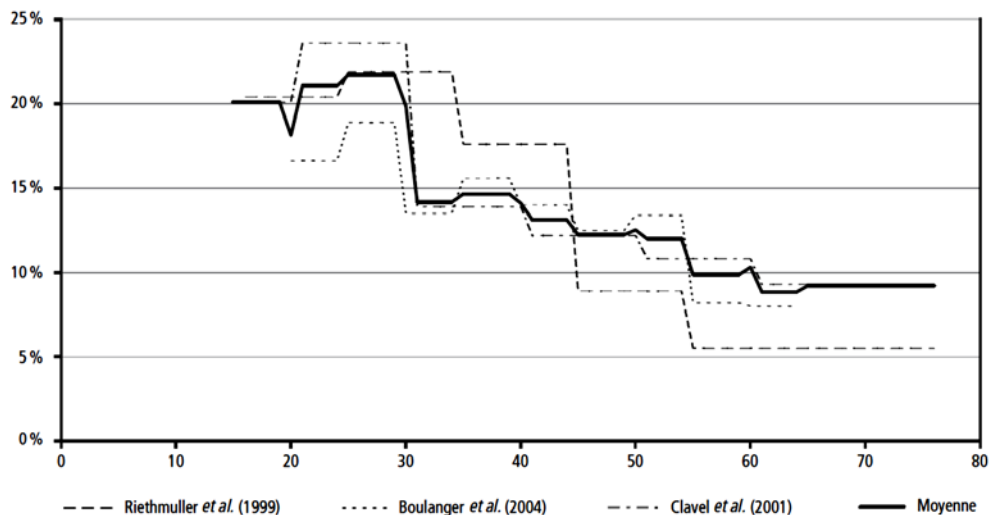
6.1.1 Évolution de l'infection à HPV

Les risques d'évolution naturelle de l'infection par HPV vers le cancer du col de l'utérus sont dérivés d'un modèle précédemment publié et validé dans le contexte français (20). Certaines probabilités de transition ont été obtenues par ajustement sur des données observées. Il s'agit des probabilités ajustées par l'âge d'évolution d'une lésion précancéreuse persistante de grade 2/3 en cancer du col de l'utérus de sévérité FIGO I et des probabilités d'infection par un HPV à haut risque oncogène.

◆ Infection un HPV à haut risque oncogène

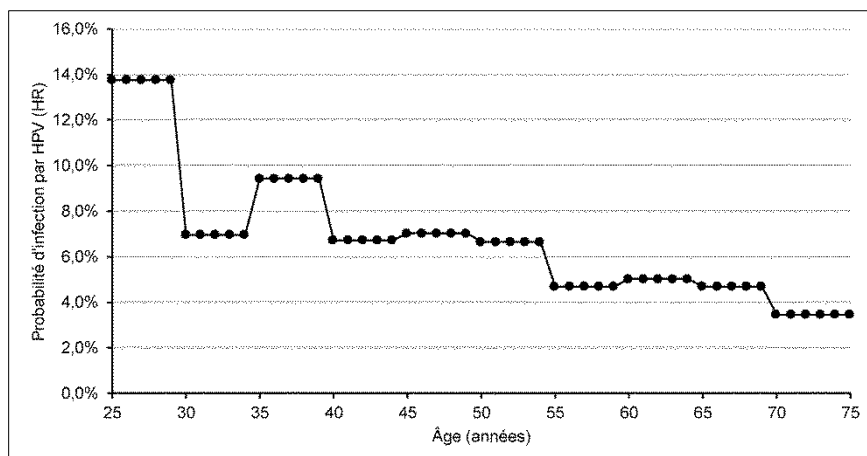
Le risque d'infection par un HPV à haut risque oncogène (HR) a été estimé entre 3,5 et 14 % selon l'âge. Ce risque a été obtenu en ajustant, pour chaque âge, le risque d'infection afin de reproduire la prévalence observée (figure 3). Cet ajustement prenait en compte une probabilité de 50 % par an de clairance virale, issue du modèle source utilisé (20). Cette probabilité est issue de la littérature et d'avis d'experts (21, 22).

Figure 3 Prévalence des infections HPV (HR) selon l'âge (source : InVS, 2007)



La figure 4 ci-après montre le risque d'infection estimé par âge.

Figure 4 Risque estimé d'infection par HPV (HR) par âge



◆ **Risque d'évolution de la lésion précancéreuse**

Les risques annuels d'évolution des lésions précancéreuses sont présentés dans le tableau 1 suivant. Ils sont issus du modèle source utilisé(20). Ces données sont fondées sur une revue systématique de la littérature réalisée lors de la conception du modèle source.

Tableau 1 Probabilités de transition dans le modèle

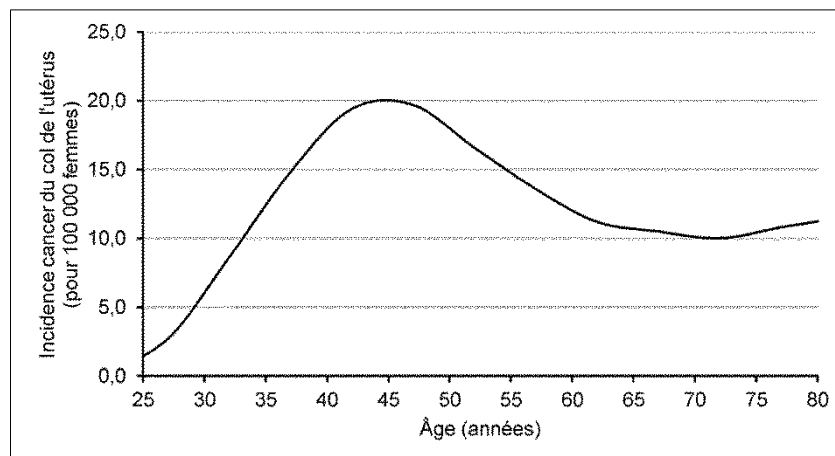
Evolution	Risque annuel	Source
Infection HPV (HR) → CIN 1	5,0 %	Moscicki et coll. (2001) (23)
Régression CIN 1	50,0 %	Melnikow et coll. (1998), (21) Nobbenhuis et coll. (2001), (22) Sanders and Taira (2003), (24) Van De Velde et coll. (2007) (25)
CIN 1 → CIN 2/3	12,0 %	Melnikow et coll. (1998), (21) Sanders and Taira (2003), (24) Van De Velde et coll. (2007) (25)
Régression CIN2/3	27,5 %	Melnikow et coll. (1998) (21)
CIN2/3 → CIN 2/3 persistant	12,5 %	Melnikow et coll. (1998) (21)

◆ **Risque d'évolution vers une lésion cancéreuse**

Le risque d'évolution de la lésion CIN 2/3 persistant vers une lésion cancéreuse a été estimé en calibrant le modèle sur l'incidence observée des cancers par âge. La calibration est décrite dans un chapitre à suivre du présent document.

Les données 2012 d'incidence des cancers disponibles sur le site de l'Institut ont été utilisées (figure 5). Elles sont issues de l'analyse des données du registre des cancers du réseau Francim entre 1980 et 2012 (26).

Figure 5 Incidence du cancer de l'utérus par âge (source : Binder-Foucard, 2013)



6.1.2 Évolution du cancer du col de l'utérus

◆ Probabilité d'évolution

Le risque d'évolution du cancer a été repris de la publication de Myers *et coll.* (2000) décrivant un modèle mathématique d'évolution de l'histoire naturelle du cancer du col de l'utérus (27). Myers *et coll.* ont estimé ces risques en calibrant un modèle de Markov reproduisant l'évolution du cancer aux données épidémiologiques observées dans des cohortes de femmes n'ayant jamais réalisé de dépistage. La probabilité que la lésion cancéreuse soit symptomatique a également été estimée, selon la même méthodologie.

Le tableau suivant présente le risque d'évolution de la lésion cancéreuse et le risque que la lésion soit symptomatique.

Tableau 2 Probabilités d'évolution des lésions cancéreuses

	Probabilité annuelle	Source
FIGO I Symptomatique	15,0 %	Myers et coll. (27)
FIGO I non diagnostiqué Progression	20,1 %	Myers (27), Kulasingam & Myers (28)
FIGO II Symptomatique	22,5 %	Myers et coll. (27)
FIGO II non diagnostiqué Progression	25,9 %	Myers (27), Kulasingam & Myers (28)
FIGO III Symptomatique	60,0 %	Myers et coll. (27)
FIGO III non diagnostiqué Progression	36,2 %	Myers (27), Kulasingam & Myers (28)
FIGO IV Symptomatique	90,0 %	Myers et coll. (27)

◆ Mortalité par cancer du col

Les taux de mortalité par cancer du col ont été estimés à partir de la publication de Wright *et coll.* (2015) (29). Ils sont fondés sur l'estimation des taux de survie globale par stade observés dans le registre nord-américain SEER entre 1983 et 2011 chez 46 932 femmes avec un diagnostic de cancer du col de l'utérus.

Les taux de survie par stade retenus sont les taux de survie globale observés dans les données SEER pour les femmes blanches de moins de 50 ans. Ce groupe a été retenu car il permet d'estimer de façon plus réaliste la survie spécifique du cancer de l'utérus. En effet, le taux de mortalité pour des causes autres que le cancer du col chez les femmes de moins de 50 ans est faible.

Tableau 3 Taux de survie par stade du cancer du col de l'utérus

Durée depuis le diagnostic	Moyenne	Stade I	II	III	IV	Source
Femmes < 50 ans		n = 18 023	n = 3 045	n = 3 943	n = 1 965	
1 an	91%	98%	91%	81%	43%	Wright 2015 (29)
5 ans	78%	93 %	60 %	53 %	14 %	Wright 2015 (29)
10 ans	74%	92 %	50 %	42 %	5 %	Wright 2015 (29)
Femmes 50 – 59 ans		n = 3 770	n = 1 579	n = 1 747	n = 1 276	
1 an	82%	100%	87%	73%	40%	Wright 2015 (29)
5 ans	63%	89%	61%	33%	30%	Wright 2015 (29)
10 ans	56%	78%	85%	14%	10%	Wright 2015 (29)

Le taux de mortalité moyen a été estimé à partir du nombre de femmes de moins de 50 ans et de 50 à 59 ans par stade et du taux de mortalité par stade.

Par ailleurs, les taux de survie pour les femmes de 15 à 45 ans et de 45 à 55 ans, observés pour les diagnostics sur la période 2005 et 2010 en France à 1 et 5 ans étaient de 97 % et 84 %, et 91 % et 69 % respectivement (30). Ces données sont difficilement comparables aux données de Wright car les intervalles d'âge ne correspondent pas. Néanmoins, il est probable que les taux de mortalité de Wright surestiment la mortalité française. Ainsi, un scénario a été réalisé en incorporant un risque relatif de décès estimé à partir de la mortalité moyenne chez les femmes de moins de 50 ans dans l'étude de Wright et le taux de mortalité moyen observé en France. Ces RR ont été estimés à 1.07 pour la mortalité à 1 an, 5 ans et 10 ans.

6.2 Dépistage

6.2.1 Participation spontanée au dépistage

Les taux de participation spontanée au dépistage du cancer du col en France ont été estimés à partir :

- de l'analyse des données EGB réalisées lors de la première phase de l'étude (15) ;
- d'une analyse des données EGB conduite par l'InVS (données non publiées). (15)

◆ Taux de dépistage moyen

Le taux de dépistage moyen à 4 ans dans la population française éligible a été estimé à 61,9 % lors de la phase 1. (15)

Par ailleurs, à partir des données de participation des femmes par âge et par statut CMUc et de l'effectif de ces groupes de populations dans la population générale des femmes éligibles, des risques relatifs (RR) de participation par rapport à la population générale des femmes éligibles ont été estimés.

Ces RR sont présentés dans le tableau 4 suivant.

Tableau 4 RR par rapport à la population des femmes éligibles au dépistage du cancer du col

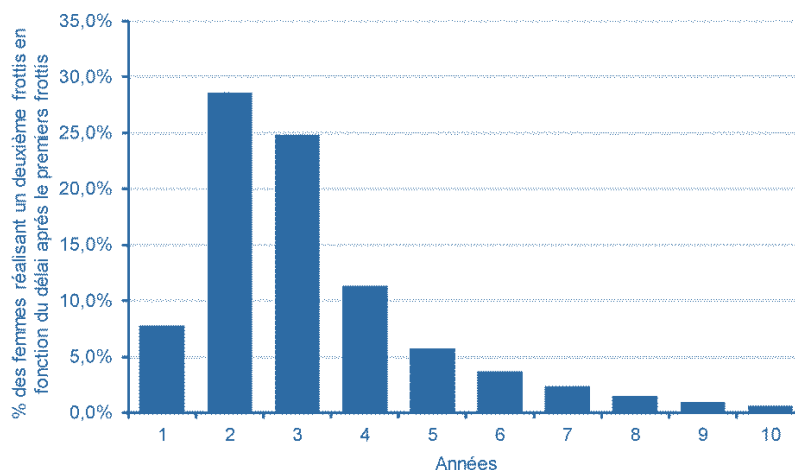
Sous-groupe	RR *	Source
Âge		
25 – 30 ans	1,06	Données EGB
30 – 35 ans	1,08	Données EGB
35 – 40 ans	1,07	Données EGB
40 – 45 ans	1,04	Données EGB
50 – 55 ans	0,92	Données EGB
55 – 60 ans	0,82	Données EGB
60 – 65 ans	0,77	Données EGB
Statut CMUc		
CMUc	0,80	Données EGB
Non CMUc	1,03	Données EGB

* vs population générale femmes éligibles

◆ Réalisation d'un deuxième test

Le rythme de réalisation d'un deuxième test de dépistage a été estimé à partir d'une analyse des données EGB conduite par l'InVS (figure 6, données non publiées). La figure 6 décrit le pourcentage de femmes réalisant un deuxième frottis en fonction du délai depuis le premier frottis.

Figure 6 Rythme de réalisation d'un deuxième frottis de dépistage (Source : InVS)



6.2.2 Efficacité des invitations et des relances chez les non-participantes

Le taux de participation des femmes non participantes après une invitation et après les relances a été estimé à partir des premiers résultats de l'évaluation des expérimentations françaises de DO (tableau 5) (17).

Tableau 5 Bilan des expérimentations de DO (source : BEH 2014 n°13-14-15)

Structure de gestion	N *	Participation après invitation (%)	Participation après relance (%)
Alsace	353 600	14,4	-
Isère	161 488	23,6	12,4
Martinique	31 721	12,5	11,1
Auvergne	86 553	17,5	11,3
Cher	7 922	10,6	9,5
Indre-et-Loire	79 554	18,8	13,6
Maine-et-Loire	87 349	19,7	12,8
La Réunion	41 054	21,4	-
Val-de-Marne	38 789	9,7	8,9

N : nombre de frottis entre 2010-2012

Le taux de participation moyen après invitation et relance a été estimé à respectivement 17,3 % et 12,1 % à partir des participations moyennes observées dans chaque structure de gestion pondérées par le nombre de frottis réalisé entre 2010 et 2012.

6.2.3 Efficacité des tests de dépistage

La sensibilité et la spécificité des tests de dépistage pour détecter des lésions CIN 2/3 sont issues d'une revue de la littérature ciblée sur MEDLINE sur les dix dernières années. Les méta-analyses les plus récentes ont été retenues en priorité.

Tableau 6 Performance diagnostique des tests de dépistage pour détecter une lésion CIN 2/3+

Test de dépistage	Sensibilité	Spécificité	Source
Frottis en dépistage primaire	70,0 % (57,0 % - 80,0 %)	95,0 % (92,0 % - 97,0 %)	Mustafa (2015) (31)
Frottis après HPV +	85,9 % (76,6 % - 92,1 %)	65,9 % (63,1 % - 68,6 %)	Bergeron (2015) (32)
Test HPV en dépistage primaire	94,0 % (89,0 % - 97,0 %)	90,0 % (86,0 % - 93,0 %)	Mustafa (2015) (31)
Test HPV après frottis +	100,0 % (NR)	61,1 % (NR)	Mayrand (2007) (33)
p16/Ki67	86,7 % (81,1 % - 90,9 %)	95,2 % (94,9 % - 95,4 %)	Ikenberg (2013) (34)

Par ailleurs, pour l'efficacité du *cotesting* HPV/PAP, la sensibilité et la spécificité ont été estimées en considérant qu'un *costest* positif correspond à l'un des deux tests positifs (PAP+ ou HPV+ ou HPV/PAP+) (35). Blatt et coll. ont estimé la sensibilité et la spécificité du *costesting* respectivement à 99,1 % et 11,2 %. (35) En utilisant les caractéristiques des tests issues des données de Mustafa 2015 (31) pour les tests réalisés indépendamment et la définition du test positif utilisé par Blatt et coll. (2015), la sensibilité du *cotesting* pour les lésions CIN 2/3 est de 98,2 % pour une spécificité de 85,5 %.

En pratique, ces données étant très similaires aux données de Blatt, les données de Mustafa ont été retenues dans le modèle afin de conserver une plus grande homogénéité des sources et limiter l'incertitude.

◆ Frottis

> Sensibilité et spécificité

Frottis en dépistage primaire

La sensibilité et la spécificité du frottis pour détecter des lésions CIN 2/3 ont été obtenues à partir de la méta-analyse de Mustafa et al, (2015) qui incluait 32 articles (31).

Les valeurs de sensibilité et de spécificité retenues sont celles correspondant aux articles comparant le test HPV et le frottis (11 études, 39 050 femmes) afin de garantir une meilleure comparabilité à la performance du test HPV en dépistage primaire.

Frottis après HPV positif

La réalisation d'un frottis après un test HPV positif est susceptible d'augmenter la sensibilité du frottis *via* une plus grande attention de l'anatomopathologiste lisant le frottis et sachant que la femme est porteuse d'un HPV oncogène.

Ainsi, la performance diagnostique du frottis après HPV positif a été estimée à partir d'une étude ancillaire de l'essai randomisé contrôlé NTCC qui comparait en Italie le dépistage primaire par frottis au dépistage primaire par test HPV. (32)

Chez les femmes ayant un test HPV positif, la sensibilité et la spécificité du frottis pour détecter une lésion CIN 2/3 était respectivement de 85,6 % et 65,9 %. Ces résultats sont cohérents avec ce qui était attendu :

- une plus grande sensibilité du fait d'une plus grande vigilance de l'anatomopathologiste ;
- une plus faible spécificité du fait de la crainte de laisser passer une lésion.

◆ Test HPV

> Test HPV en dépistage primaire

La sensibilité et la spécificité du test HPV pour détecter des lésions CIN 2/3 ont été obtenues à partir de la méta-analyse de Mustafa et al, (2015) qui incluait 32 articles (31).

Les valeurs de sensibilité et de spécificité retenues sont celles correspondant aux articles comparant le test HPV et le frottis (11 études, 39 050 femmes) afin de garantir une meilleure comparabilité à la performance du frottis en dépistage primaire.

> Test HPV après frottis positif

La sensibilité et la spécificité du test HPV au regard des lésions CIN 2/3 dans la population des femmes ayant une lésion positive lors du frottis a été obtenue à partir d'un essai randomisé chez 10 154 femmes comparant la séquence de dépistage "frottis puis test HPV" à "test HPV puis frottis".

◆ Marquage p16/Ki67

La sensibilité et la spécificité du marquage p16/Ki67 pour détecter une lésion CIN 2/3 ont été obtenues à partir des résultats de l'étude PALMS réalisée en Europe chez 27 248 femmes et comparant les performances du test HPV, du frottis et du marquage p16/Ki67 en dépistage primaire. (34)

Compte tenu de la bonne performance du test, la sensibilité et la spécificité du test après un test HPV ou un frottis positif ont été considérées comme identiques à celles obtenues en dépistage primaire. Cette hypothèse est conservatrice : à l'image du test HPV, il est vraisemblable que la sensibilité du marquage augmente chez les femmes avec un test primaire positif.

6.3 Vaccination

L'efficacité de la vaccination est fondée sur l'hypothèse d'une efficacité de 95 % pour les génotypes responsable de 75 % des cancers du col de l'utérus (18).

7. Choix structurant de l'évaluation

7.1 L'analyse économique et le choix du critère de résultat

Les critères de résultats principaux employés sont la survie des patientes et la survie ajustée par la qualité de vie (QALY). Le nombre de cancers diagnostiqués, de coloscopies et de conisations réalisées constitue des critères de résultat secondaires. L'efficacité des stratégies de dépistage étudiées est appréciée au moyen du rapport différentiel coûts-résultats (RDCR) qui permet d'apprécier le coût par unité de résultat gagné ou évité (coût pour une année de vie/QALY gagné(e), par lésion précancéreuse diagnostiquée, par décès/cancer du col/hystérectomie évitée, etc.).

Considérant la nature et les populations cibles des interventions évaluées, une efficacité plus importante est attendue dans les populations les moins vulnérables. Conformément au Plan cancer, les inégalités d'accès aux soins seront discutées dans le cadre de l'analyse.

7.2 La perspective

La perspective retenue pour l'analyse est la perspective collective tous payeurs, conformément aux recommandations de la HAS (7). Les différents payeurs identifiés pour l'analyse sont : l'État (incluant le financement des structures de gestion et/ou des modalités particulières d'incitation au dépistage mises en place), l'assurance maladie, les complémentaires de santé et les patientes.

L'évaluation des coûts identifie toutes les ressources mobilisées dans le cadre du dépistage et du traitement de la population dépistée et/ou malade. Les ressources sont valorisées selon leur coût de production. Seuls les coûts directs sont considérés dans le modèle. Les coûts indirects tels que les pertes de production ne sont pas pris en compte.

Les résultats en termes de santé sont comptabilisés au regard de leur impact sur la population cible.

7.3 L'horizon temporel et l'actualisation

7.3.1 Choix de l'horizon temporel

L'analyse est poursuivie jusqu'à la disparition de la cohorte afin de saisir l'intégralité de l'impact des campagnes de dépistage, notamment celui attendu sur le long terme sur le risque d'apparition d'un cancer du col tenant compte de l'évolution lente de la pathologie.

7.3.2 Choix du taux d'actualisation

Conformément aux recommandations de la HAS pour l'évaluation médico-économique, les coûts et les résultats des différentes stratégies seront actualisés selon un taux annuel de 4 %. Après 30 ans, le taux d'actualisation est réduit à 2 %.

7.4 La population d'analyse

La population d'intérêt consiste en toutes les femmes éligibles au dépistage du cancer du col de l'utérus : il s'agit des femmes qui ont entre 25 et 65 ans et n'ont pas subi d'hystérectomie ou de trachélectomie.

Compte tenu des objectifs du Plan cancer, il est prévu que l'organisation du DO cible en particulier des groupes de femmes vulnérables, peu participantes ou ayant un surrisque d'infection par HPV. La phase 1 du projet (15) a permis d'identifier le statut de bénéficiaires de la CMUC et l'âge supérieur à 50 ans comme des facteurs de risque de non-participation au dépistage sous sa forme actuelle. Certaines populations telles que les prostituées sont également plus à risque d'infection.

Enfin, le sujet de la vaccination ne concerne que les femmes âgées de 25 ans. Dans cette sous-population, la vaccination peut avoir un impact sur l'efficacité des stratégies de dépistage.

Ainsi, des analyses en sous-groupes seront réalisées dans quatre sous-populations, dans lesquelles il est possible d'observer des résultats différents que pour l'ensemble de la population :

- Femmes de plus de 50 ans,
- Femmes de 25 ans,
- Femmes CMUc,
- Femmes en surrisque d'infection.

7.5 Les interventions comparées

Les interventions comparées incluent :

- le dépistage tel qu'il est réalisé actuellement, fondé sur participation spontanée (PS) en incluant une modalité où le délai de 3 ans entre la réalisation de frottis de dépistage est respecté par l'ensemble des femmes participant spontanément au dépistage du cancer du col (participation spontanée rationalisée -PS rationalisée) ;
- diverses modalités de dépistage organisé qui incluent systématiquement une participation spontanée (PS) et une modalité d'invitation et de relance (IR) des femmes non participantes (NP) au dépistage spontané du cancer du col :
 - PS et IR fondées sur le frottis en test primaire, qui correspond aux expérimentations françaises de DO ;
 - PS et invitation à réaliser un frottis en test primaire puis relance par envoi d'un dispositif d'autoprélèvement vaginal ou urinaire, également expérimenté comme modalité de DO ;
 - PS et IR des femmes CMUc uniquement, permettant de concentrer les ressources sur la réduction des inégalités sociales de santé ;
 - PS et IR à réaliser un test HPV en dépistage primaire, correspondant au scénario mis en place aux Pays-Bas. Plusieurs délais de réalisation de test HPV ont été considérés : 3 ans, 5 ans et 10 ans ;
 - PS et IR fondées sur l'utilisation du test p16/Ki67 en test primaire ;
 - PS et IR fondées sur le frottis avec l'utilisation du test p16/Ki67 en confirmation ;
 - PS et IR fondées sur le test HPV tous les 5 ans avec l'utilisation du test p16/Ki67 en confirmation ;
- une modalité « théorique » d'invitation et de relance (IR) pour l'ensemble des femmes, dans laquelle il n'y aurait plus de participation spontanée.

8. Modélisation

8.1 Population simulée

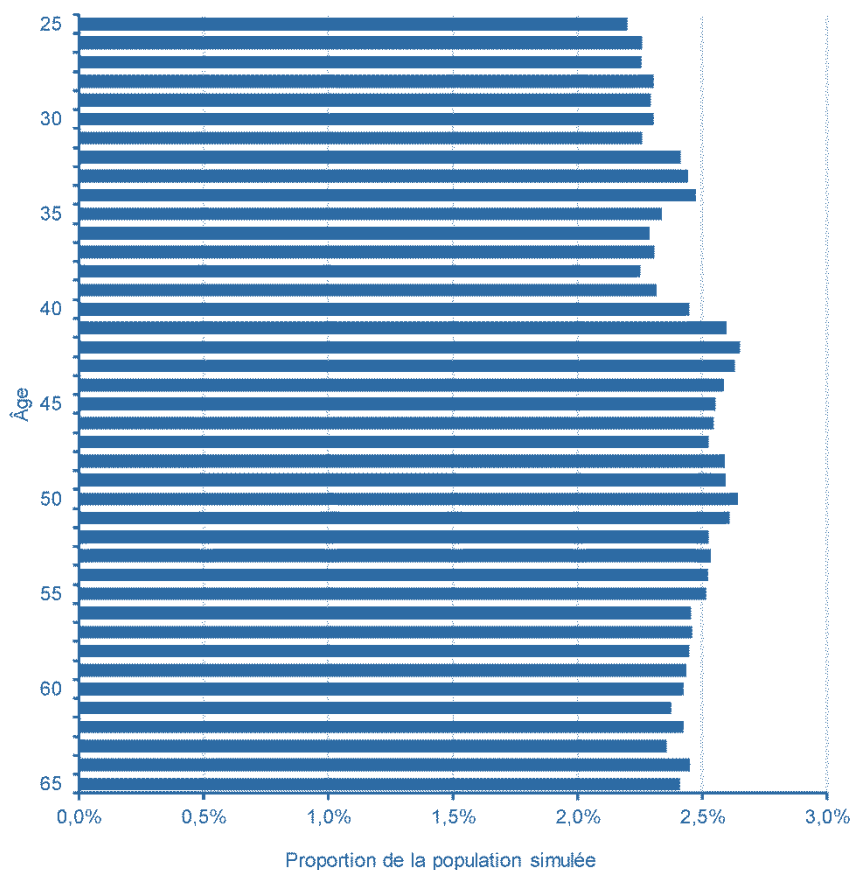
8.1.1 Analyse principale

La population simulée dans le modèle correspond à l'ensemble de femmes âgées de 25 à 65 ans. Les caractéristiques de la population sont fondées sur les données démographiques françaises. La population était définie à partir des caractéristiques suivantes :

- répartition par âge ;
- part des femmes CMUc ;
- taux de couverture vaccinale ;
- répartition par âge des femmes selon l'état associé à l'histoire naturelle de l'infection par HPV.

La répartition par âge (figure 7) est fondée sur les données INSEE.

Figure 7 Répartition par âge de la population simulée



La part de femmes CMUc est fondée sur taux moyen observé dans les données EGB (15). Il est de 12.2 % dans la population principale.

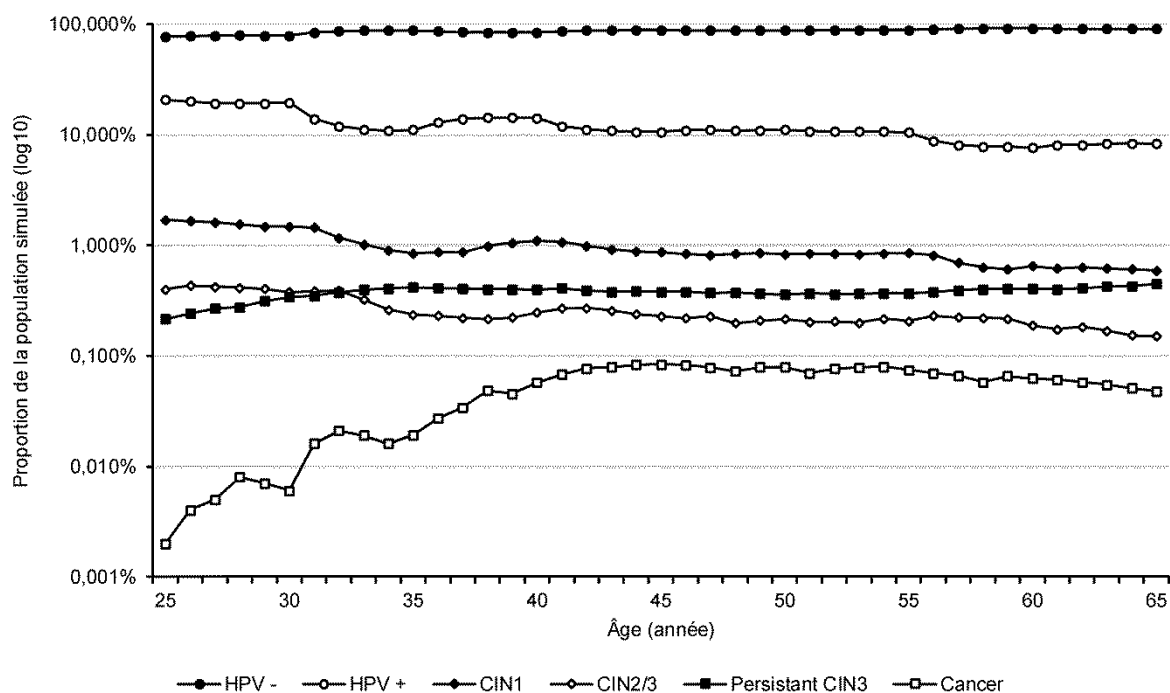
La couverture vaccinale a été estimée à 17 % des femmes de 25 ans.

Enfin, la répartition initiale par âge des femmes parmi les différents états associés à l'évolution naturelle de l'infection par HPV a été obtenue à l'aide du modèle en réalisant une simulation pour une cohorte de femmes de 14 ans. Les résultats de cette simulation ont permis de déterminer pour chaque âge le taux de femmes infectées, porteuses de lésions CIN 1, 2/3 ou 2/3 persistantes ou porteuses de cancer de grade FIGO I, II, III ou IV.

Le graphique présenté en figure 8 montre la proportion initiale des femmes de la population simulée dans chaque état, pour chaque âge.

Environ 10 % des femmes étaient porteuses d'un HPV. Moins de 1 % des femmes avec une lésion CIN 1/2 ou 3 et moins de 1‰ avaient un cancer.

Figure 8 Répartition par âge de la population simulée dans les états liés à l'infection par HPV



8.1.2 Population des analyses en sous-groupes

Les populations correspondant aux sous-groupes sont fondées sur les mêmes caractéristiques que la population simulée dans l'analyse principale, à l'exception des caractéristiques relatives au sous-groupe (tableau 7).

Tableau 7 Caractéristiques des sous-groupes

Sous-groupe	Caractéristiques
Femmes de 50 ans	Répartition des groupes d'âge estimée pour n'inclure que des femmes de 50 ans
Femmes de 25 ans	Répartition des groupes d'âge estimée pour n'inclure que des femmes de 25 ans
Femmes CMUc	Part de femmes CMUc = 100 %
Femmes avec sursisque d'HPV	Pas de différence par rapport à la population principale

8.2 Structure du modèle

La structure du modèle retenue est fondée sur le modèle développé par Demarteau (36) et adapté au contexte français, ainsi que sur le cadre de qualité développé par Simonella et Canfell (37).

Afin de tenir compte des interactions existantes entre les schémas de dépistages et les résultats des tests, la méthodologie de simulation retenue est basée sur des chaînes de Markov opérant à l'échelle individuelle.

8.2.1 Génération de la population initiale

La population d'analyse est d'abord générée selon ses caractéristiques d'âge, de statut CMUc, d'infection HPV, de présence de lésions précancéreuses et de cancers.

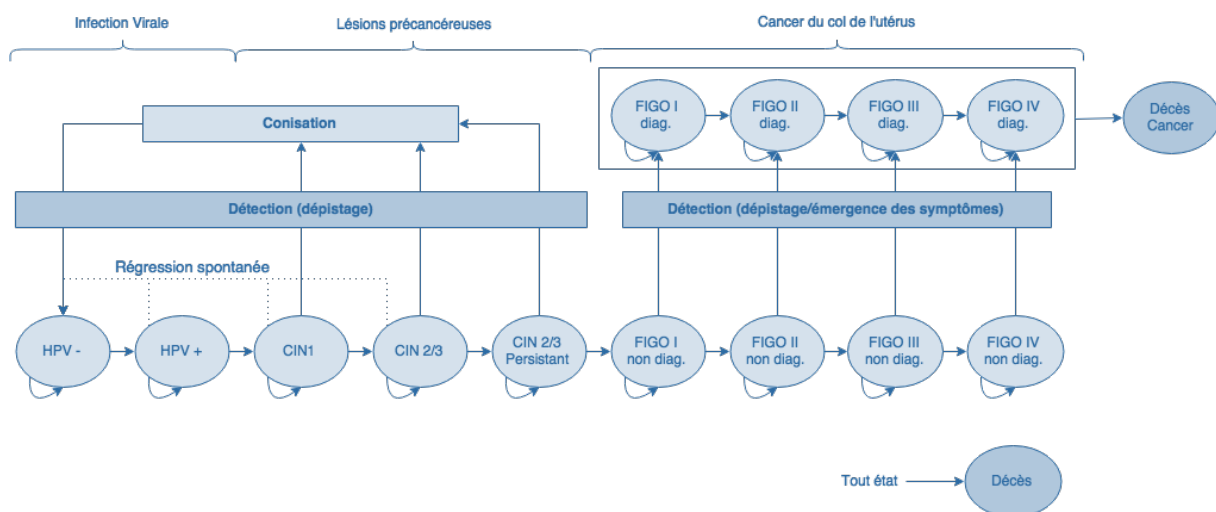
Pour chaque femme simulée dans le modèle, ses caractéristiques sont tirées au sort selon la distribution retenue pour cette caractéristique (cf. paragraphe 8.1.1 page 31).

8.2.2 Histoire naturelle de la maladie

La modélisation de l'histoire naturelle de la maladie est basée sur le modèle de Demarteau (36). La simulation de l'histoire naturelle de la maladie s'appuie sur le passage des patientes à travers des états de santé mutuellement exclusifs et collectivement exhaustifs. À chaque cycle, les patientes peuvent transiter parmi les états suivants (figure 9) :

- absence d'infection HPV ;
- infectées HPV haut risque ;
- lésions de grade 1 ;
- lésions précancéreuses de grade 2/3 ;
- lésions précancéreuses de grade 2/3 persistantes ;
- cancers du col de l'utérus :
 - grades FIGO I à IV non diagnostiqués ;
 - grades FIGO I à IV traités ;
- décès par cancer et décès/mortalité générale.

Figure 9 Structure du modèle - Histoire naturelle de la maladie



Les femmes à l'état HPV- sont susceptibles d'être infectées. Elles rejoignent alors l'état HPV+.

Les femmes infectées peuvent connaître une réponse immunitaire menant à la clairance du virus ou une persistance du virus pouvant mener à une lésion de grade 1 (CIN 1) puis 2/3 (CIN 2/3). Ces lésions peuvent régresser spontanément vers l'état HPV-.

Les lésions de grade 2/3 peuvent ensuite progresser en une lésion précancéreuse persistante (CIN 2/3 persistant) puis vers un état cancéreux de grade FIGO (Fédération internationale de gynécologie et d'obstétrique) I. Ces cancers peuvent progresser vers des états plus sévères (FIGO II à IV) et devenir symptomatiques.

Les états cancéreux sont doublés d'un état diagnostiqué (par dépistage ou apparition des symptômes) dans lequel les patientes sont prises en charge. Les états cancéreux sont associés à un risque de mortalité par cancer du col.

Les probabilités de transitions sont issues des risques de progression de la maladie décrits au chapitre 6.1.1 page 23.

Dans chaque état, les patientes peuvent décéder selon la probabilité de mortalité générale de la population de femmes françaises issue des tables de l'INSEE.

8.2.3 Dépistage

Les stratégies et modalités de dépistage interviennent à chaque cycle de la simulation, permettant une prise en compte des facteurs d'adhésion aux pratiques de dépistage, de sensibilité et de spécificité des différentes modalités de dépistage mises en œuvre et des parcours de soin des patientes dépistées.

Les femmes dans les états FIGO III ou FIGO IV ne sont pas concernées par le dépistage dans le modèle. En effet, la probabilité que ces lésions soient symptomatiques rend leur détection dans le cadre du dépistage peu probable.

Le dépistage est indépendant de l'évolution de la maladie. Durant le dépistage, l'histoire naturelle de la maladie évolue au même rythme annuel qu'en dehors des cycles de dépistages. Ceci permet une approche plus réaliste de l'évolution de la pathologie. En effet, des lésions détectées lors d'un cycle peuvent avoir régressé lors d'un test de confirmation l'année suivante.

◆ Participation

Deux modalités de participation au dépistage coexistent dans le modèle :

- participation spontanée ;
- participation après invitation ou relance.

Seules les femmes entre 25 et 65 ans participent au dépistage, qu'il soit spontané ou après invitation.

> Participation spontanée

La fréquence à laquelle les femmes participent au dépistage de façon spontanée est déterminée au début de la simulation. Le délai entre deux frottis de dépistage est fondé sur le taux de participation observé dans l'analyse EGB à 4 ans, les résultats de l'analyse InVS présentés en figure 6 et le risque relatif de participer en fonction des caractéristiques d'âge et de statut CMUc (tableau 4).

Dans le scénario de participation rationalisée, les femmes ne peuvent pas participer spontanément à une fréquence inférieure à une fois tous les 3 ans. Ainsi, toutes les fréquences de participation spontanée inférieures sont ramenées à 3 ans.

À chaque cycle, les femmes ont une probabilité de ne plus participer spontanément. Cette probabilité permet de prendre en compte la réduction de la participation avec l'âge observée dans les données EGB dont l'une des explications serait l'arrêt des consultations de suivi gynécologique.

> Participation après invitation ou relance

À chaque cycle, les femmes n'ayant pas réalisé de dépistage ou ayant reçu une invitation au cours des trois dernières années sont invitées à participer au dépistage.

Les femmes invitées ont une probabilité de participer après invitation estimée à partir des données des expérimentations de DO (tableau 5) et ajustée en fonction du risque relatif de participation lié aux caractéristiques d'âge et de statut CMUc (tableau 4). Cette probabilité de participation est indépendante de leur rythme de participation spontanée au DI.

Les femmes ne participant pas après l'invitation sont relancées une fois. La probabilité de participer après relance est également estimée à partir des données des expérimentations françaises de DO et ajustée selon le même risque relatif de participation.

Les femmes n'ayant pas participé après une invitation et une relance ne sont pas réinvitées pendant 3 ans. Elles peuvent toutefois participer spontanément dans l'intervalle.

Le rythme d'invitation des non-participantes a été fixé à 3 ans, quelle que soit la stratégie évaluée, y compris pour les stratégies fondées sur un rythme inférieur (tous les 5 ou 10 ans). Cette hypothèse est nécessaire du fait de l'absence de données sur les taux de participation après invitation et relance tous les 5 ou 10 ans. Elle permet de maintenir la comparabilité des taux de participation moyens entre les stratégies, en supposant qu'en cas d'espacement des invitations-relances, la participation après IR pourrait être supérieure. Elle implique que les femmes ne participant pas après un cycle d'IR puissent être réinvitées après 3 ans de non-participation même si le rythme habituel du dépistage (pour les femmes négatives) est inférieur. Toutefois, cette hypothèse ne s'applique pas aux femmes ayant participé, celles-ci étant réinvitées uniquement si elles n'ont pas participé à nouveau après le rythme associé à la stratégie (ex. après 5 ans révolus sans nouvelle participation pour une stratégie fondée sur un rythme quinquennal).

Dans la modalité d'IR des femmes CMUc, seules les femmes CMUc sont invitées. Les autres femmes participent uniquement selon leur fréquence de participation spontanée.

Enfin, dans la modalité d'IR de l'ensemble des femmes, les femmes ne participent qu'après invitation ou relance et la fréquence de participation spontanée n'est plus considérée.

> Participation après test HPV négatif

Le délai de participation après un test HPV négatif est fixé par la modalité évaluée (3, 5 ou 10 ans). Le modèle considère que les femmes réalisent le test suivant à la bonne échéance si leur rythme de dépistage spontané était inférieur au délai de réalisation d'un nouveau test (une durée avant dépistage spontané générée inférieure à 3/5/10 ans correspond à une nouvelle participation à 3/5/10 ans).

Sinon, les femmes réalisent le nouveau test à l'échéance de leur participation spontanée (> 3/5/10 ans). Elles ne sont plus considérées comme des non-participantes jusqu'à la prochaine échéance de test HPV, et ne sont donc pas invitées.

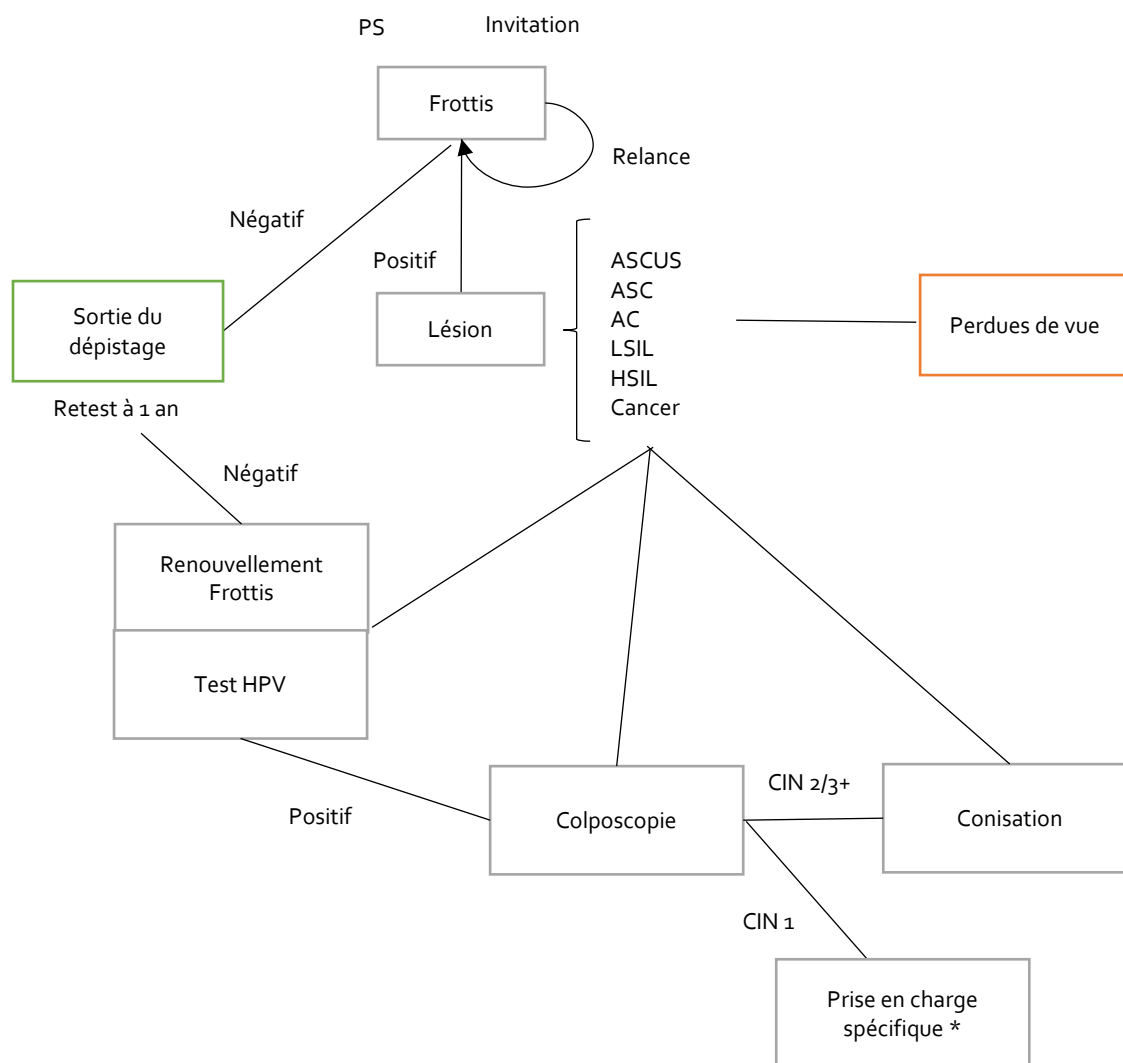
◆ Cycle du dépistage

Lorsque les femmes participent au dépistage, elles rentrent dans un cycle de dépistage. Le déroulement de ce cycle dépend de la modalité de PS ou de DO évaluée.

> Dépistage primaire par frottis (PS ou Invitation)

La figure suivante décrit le circuit du dépistage primaire par frottis, quelle que soit la modalité de participation.

Figure 10 Circuit du dépistage primaire par frottis



* La prise en charge du CIN 1 est décrite ci-après.

Les femmes participantes réalisent un frottis. La probabilité que le frottis soit positif dépend de l'état dans lequel se trouve la femme et de la performance du frottis (sensibilité et spécificité) (tableau 8).

Tableau 8 Probabilité que le frottis soit positif

	Probabilité d'être positif	Probabilité d'être négatif
HPV+/HPV- /CIN 1	1 - Spécificité	Spécificité
CIN 2/3+	Sensibilité	1 - Sensibilité

Lorsque le frottis est négatif, la femme sort du cycle de dépistage. Lorsque le frottis est positif (ASCUS+), la lésion identifiée au frottis est tirée au sort parmi les résultats possibles.

Les probabilités d'obtention d'une lésion sont fonction de l'état de la pathologie dans lequel se situe la femme (saine, porteuse HPV, CIN 1, CIN 2/3) et a été obtenue à partir des données de l'expérimentation en Alsace (cf. tableau 9, ci-après) (18).

Tableau 9 Probabilité des lésions au frottis en fonction de l'état de la pathologie (Source : association Eve, expérimentation Alsace)

	ASCUS	ASC	AC	LSIL	HSIL	cancer
HPV-	53,5%	1,5%	2,7%	40,1%	2,3%	0,0%
HPV+	53,5%	1,5%	2,7%	40,1%	2,3%	0,0%
CIN1	53,5 %	1,5 %	2,7 %	40,1 %	2,3 %	0,0 %
CIN2/3	26,2 %	6,0 %	9,6 %	32,4 %	23,2 %	2,6 %

Le modèle considère qu'un cancer est systématiquement retrouvé pour les femmes dans l'état FIGO.

La prise en charge après un frottis de dépistage positif a été déterminée à partir des données de l'expérimentation conduite en Alsace afin d'avoir des résultats reflétant la pratique en vie réelle. Ces résultats montrent une forte hétérogénéité des pratiques. Par ailleurs, les recommandations sur la prise en charge du frottis positif sont anciennes (recommandations de l'Anaes publiées en 2002, actualisation non disponible à ce stade).

Ainsi, la prise en charge est tirée au sort parmi cinq modalités possibles :

- renouvellement du frottis (confirmation) ;
- test HPV (confirmation) ;
- colposcopie d'emblée ;
- conisation ;
- perdues de vue.

La probabilité de chaque modalité est fonction de la lésion obtenue au frottis et est issue des données de l'expérimentation menée en Alsace (tableau 10). (18)

Tableau 10 Probabilité de prise en charge en fonction des lésions obtenues au frottis (Source : association Eve, expérimentation Alsace)

	ASCUS	ASC	AC	LSIL	HSIL	cancer
Renouvellement PAP	36,9 %	36,3 %	6,5 %	36,2 %	21,4 %	10,0 %
Test HPV	10,8 %	0,0 %	0,0 %	0,0 %	0,0 %	0,0 %
Colposcopie	23,9 %	48,8 %	30,7 %	32,0 %	50,1 %	85,0 %
Conisation	1,3 %	7,1 %	7,0 %	3,5 %	19,1 %	5,0 %
Perdues de vue	27,1 %	7,8 %	55,9 %	28,3 %	9,4 %	0,0 %

Les femmes réalisant un nouveau frottis ou un test HPV ont une probabilité d'avoir un test positif qui est déterminé de la même façon que pour le premier frottis (Tableau 8). En cas de test positif, les femmes vont vers la colposcopie. En cas de test négatif, les femmes sortent du cycle de dépistage et réalisent un nouveau frottis l'année suivante.

La sensibilité et la spécificité de la colposcopie ont été considérées comme parfaites (SE/SP = 100%). Le résultat de la colposcopie dépend uniquement de l'état dans lequel se trouve la femme :

- HPV-/+ : négatif ;
- CIN 1/2/3+ : positif.

Les femmes avec une colposcopie négative sortent du dépistage et retournent dans le cycle de dépistage normal. Les femmes avec un CIN 1 reçoivent une prise en charge spécifique fondée sur les recommandations du CNGOF décrite ci-après. Les femmes avec un CIN 2/3 vont vers la conisation. Les femmes avec un cancer rejoignent l'état cancer diagnostiqué.

Une efficacité de 95 % a été considérée pour la conisation. Après conisation, les femmes sont considérées comme guéries de leur lésion et retournent vers l'état HPV-. En cas d'échec de la conisation, les femmes sortent du cycle de dépistage et retournent dans le cadre du dépistage normal.

Enfin, une partie des femmes ne complète pas le cycle complet de la prise en charge. Ce taux de perdues de vue est également issu des données de l'expérimentation en Alsace.

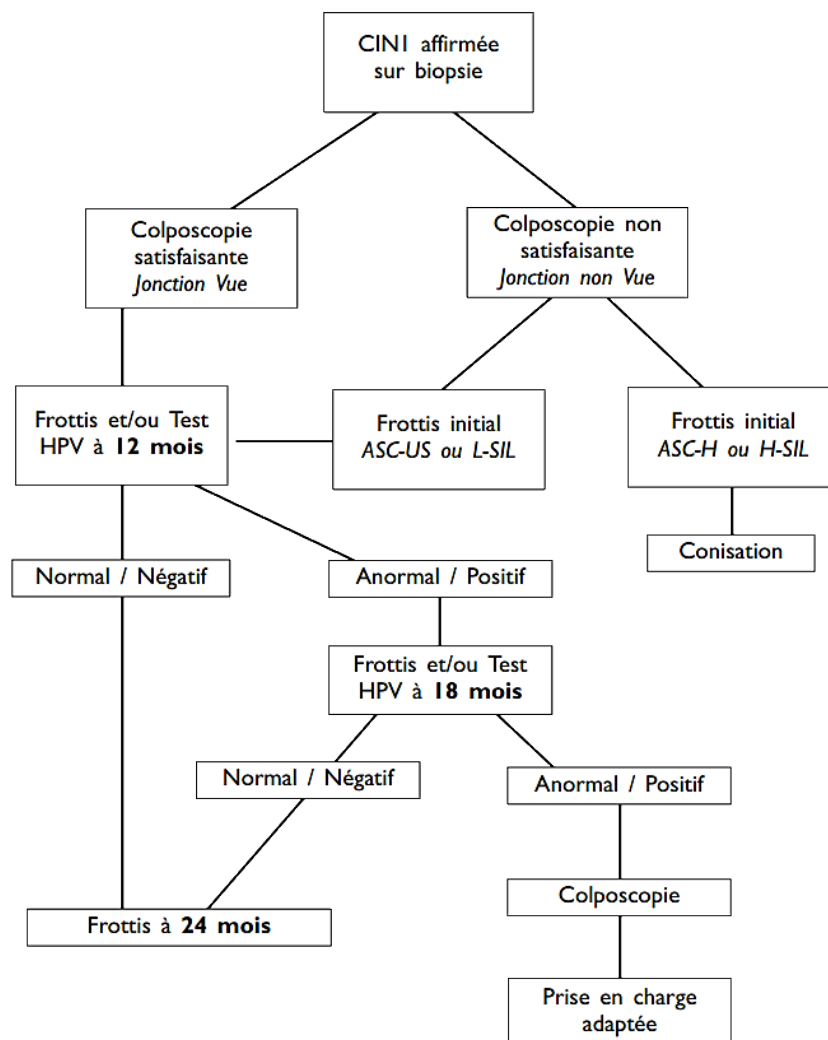
Les femmes sortant du cycle de dépistage demeurent dans le même état sauf après une conisation réussie ou la prise en charge du cancer.

Prise en charge des CIN 1

La prise en charge des CIN 1 par colposcopie est fondée sur les recommandations du CNGOF (figure 11) :

- les femmes ayant eu un résultat de type HSIL ou ASCH au cours des précédents FCU réalisent une conisation d'emblée ;
- les femmes dont les résultats étaient différents réalisent deux nouveaux FCU (à 12 et 18 mois). Si ces deux FCU sont anormaux, une conisation est réalisée après une nouvelle colposcopie de contrôle ;
- si un seul ou aucun des FCU n'est anormal, les femmes retournent dans le dispositif de dépistage classique (DI/DO) et réalisent un nouveau frottis à 24 mois. (38)

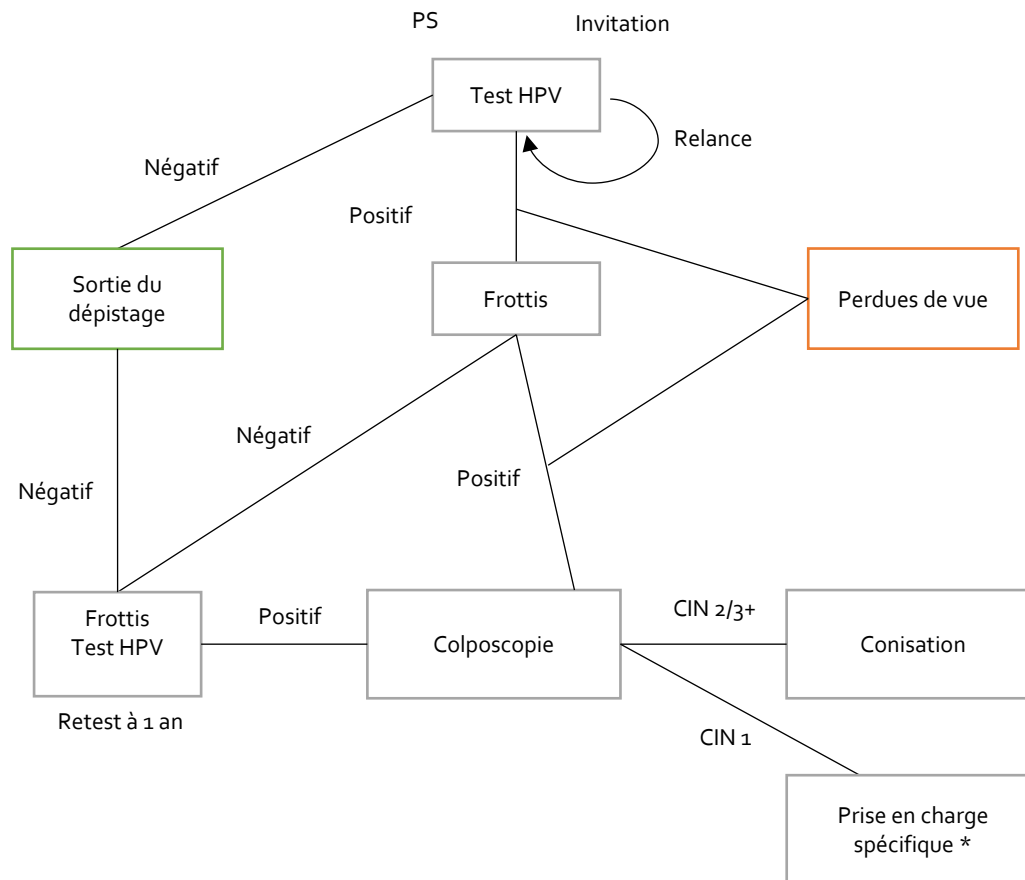
Figure 11 Prise en charge des lésions de type CIN 1. D'après les recommandations pour la pratique clinique pour la prévention du cancer du col de l'utérus publiées par le CNGOF (38)



> Dépistage primaire par test HPV (PS ou Invitation)

La figure 12 ci-dessous décrit le circuit du dépistage primaire par frottis, quelle que soit la modalité de participation. L'algorithme est notamment fondé sur l'expérimentation française, conduite dans le département des Ardennes, évaluant le test HPV en dépistage primaire (16, 39).

Figure 12 Circuit du dépistage primaire par HPV



Les femmes participantes de moins de 35 ans ne sont pas éligibles au dépistage primaire par test HPV. Celles-ci réalisent systématiquement un dépistage par frottis.

Les femmes de plus de 35 ans réalisent un test HPV. La probabilité que le test soit positif est estimée de la même façon que pour le frottis (tableau 8).

Les femmes avec un test HPV négatif sortent du dépistage et retournent dans le cycle de dépistage normal. Le délai de participation après un test HPV négatif est fixé par la modalité évaluée (3, 5 ou 10 ans). Le modèle considère que les femmes réalisent le test suivant à la bonne échéance si leur rythme de dépistage spontané était inférieur au délai de réalisation d'un nouveau test (une durée avant dépistage spontané générée inférieure à 3/5/10 ans correspond à une nouvelle participation à 3/5/10 ans).

Sinon, les femmes réalisent le nouveau test à l'échéance de leur participation spontanée (> 3/5/10 ans). Elles ne sont plus considérées comme non participantes jusqu'à la prochaine échéance de test HPV, et ne sont donc pas invitées.

Les femmes habituellement non participantes ne reparticipent pas spontanément sauf après invitation et relance.

Les femmes avec un test HPV positif réalisent un frottis de confirmation. En cas de confirmation, les femmes vont vers la colposcopie et le reste de la prise en charge est identique à celle succédant au dépistage primaire par frottis.

En cas de frottis de confirmation négatif, les femmes réalisent un nouveau test HPV + frottis de contrôle à 1 an. Si un seul des deux tests est positif, les femmes vont vers la colposcopie. Si les deux tests sont négatifs, les femmes retournent dans le cycle de dépistage normal. Le délai pour le prochain test est alors fixé selon la modalité comparée (3, 5 ou 10 ans).

Lors du test HPV primaire et du frottis, les femmes ont une probabilité d'être perdues de vue (tableau 11). Dans ce cas, elles sortent du dépistage et retournent dans le cycle de dépistage normal. Le délai avant le prochain test dépend dans ce cas de la fréquence de participation spontanée de la femme.

Le taux de perdues de vue observé dans l'expérimentation START-HPV, menée dans le département des Ardennes, a été utilisé pour déterminer la probabilité de ne pas réaliser un frottis après un test HPV positif. (16). Ce taux est de 19 %.

Le taux de perdues de vue moyen observé dans l'expérimentation Alsace pondéré par la répartition des lésions pour les HPV+ a été utilisé pour estimer la probabilité totale de ne pas réaliser un cycle de dépistage complet. Ce taux est de 28 %. Ce choix permet de rendre les taux de perdues de vue des modalités de dépistage par frottis et par test HPV comparables. La probabilité d'être perdue de vue après un frottis positif a enfin été estimée en retranchant le taux de perdues de vue à l'étape test HPV du taux total.

Tableau 11 Probabilité de ne pas réaliser l'intégralité du cycle de dépistage pour le dépistage primaire par test HPV

Perdues de vue après	Probabilité	Source
Test HPV +	19,4 %	START-HPV, Ardennes
Frottis +	8,3 %	Expérimentation Alsace

> **Dépistage primaire par marquage p16/Ki67 (PS ou Invitation)**

Le dépistage primaire par p16/Ki67 est fondé sur la même prise en charge que le dépistage primaire par frottis. Toutefois, la performance et le coût du test utilisé (en test primaire et en confirmation) sont ceux du marquage p16/Ki67.

> **Dépistage primaire par frottis (PS ou Invitation) avec relance par test HPV**

Dans cette modalité, les femmes participant spontanément ou après invitation suivent la modalité de prise en charge du dépistage primaire par frottis. Les femmes participantes après relance suivent quant à elles la modalité de dépistage primaire par test HPV.

> **Dépistage primaire (Frottis ou HPV) avec confirmation par p16/Ki67**

Les femmes participantes suivent la modalité de prise en charge du dépistage primaire évaluée (frottis ou HPV). Toutefois, la performance du frottis de confirmation (renouvellement du frottis dans le cas du dépistage primaire par frottis ou frottis de confirmation dans le cas du dépistage primaire par HPV) et le coût sont ceux du marquage p16/Ki67.

8.3 Prise en compte de la dimension temporelle

La durée des cycles du modèle est de 1 an. Cette durée a été retenue car elle permet de modéliser les cycles de dépistages avec précision. Des durées plus courtes ne sont pas envisageables car les données d'évolution de la pathologie ne sont pas disponibles pour des intervalles de temps court.

8.4 Intégration des données cliniques

Les données cliniques disponibles dans la littérature ont été intégrées au modèle comme décrit ci-après.

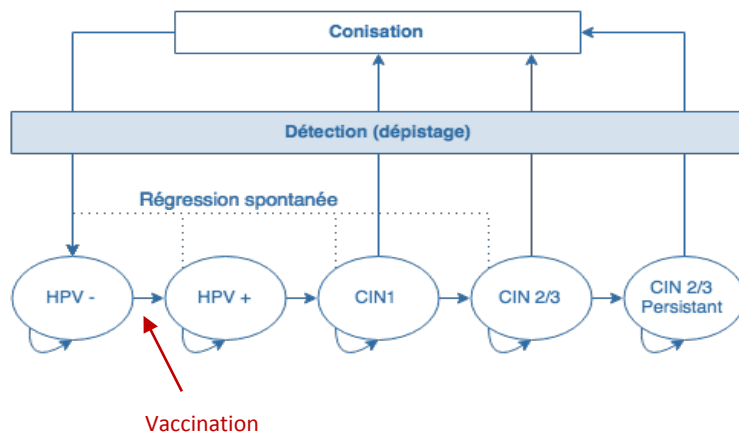
8.4.1 Histoire naturelle de la maladie

Les probabilités de transition observées dans les modèles précédemment publiés ont été utilisées directement dans le modèle pour estimer les probabilités d'évolution des états.

◆ **Vaccination**

La vaccination est intégrée au modèle sous la forme d'une réduction de l'incidence des infections HPV induite par la protection vaccinale (voir figure 13 ci-après).

Figure 13 Intégration de la vaccination dans le modèle



La vaccination n'impacte pas le taux de dépistage : les femmes vaccinées participent aux mêmes rythmes que les autres, conformément à la situation observée en Écosse (40), comparable à ce qui a été observé en France (41).

Par ailleurs, compte tenu des faibles taux de dépistage observés, aucun effet de protection de groupe (*herd immunity*) n'est pris en compte. Des données récentes permettent d'avancer l'existence de la protection de groupe avec la mise en place de la vaccination, mais pour des niveaux de vaccination supérieurs à 90 %, c'est-à-dire une couverture vaccinale très supérieure à celle constatées pour la France (42).

◆ Mortalité par cancer

Le risque annuel de mortalité due au cancer du col de l'utérus par stade FIGO a été estimé à partir des données publiées (tableau 3) en faisant l'hypothèse d'une linéarité des risques entre les temps disponibles (1, 5 et 10 ans). Aucun risque n'a été considéré après 10 ans.

◆ Dépistage

Fréquence de participation spontanée

La fréquence de participation spontanée a été estimée à partir des données de participation à 4 ans et des données issues de l'analyse non publiée de l'InVS dans le cadre de la phase 1 de l'étude.

Les délais de réalisation d'un deuxième frottis de dépistage ont été utilisés pour déterminer la fréquence de dépistage de la population.

Ces données sont ajustées pour tenir compte du fait qu'elles sont conditionnelles à une première participation et ne tiennent donc pas compte des femmes n'ayant jamais participé : le taux de participation a été obtenu en calibrant le modèle pour obtenir le taux de participation de 61,9 % à 4 ans observé dans l'analyse des données EGB, dans le scénario correspondant à la situation actuelle.

Les fréquences de participation ainsi obtenues sont présentées dans le tableau 12 suivant.

Tableau 12 Distribution de la fréquence de dépistage dans le modèle

Rythme de dépistage	Part des patientes
Annuel	5,9 %
2 ans	21,5 %
3 ans	18,7 %
4 ans	8,6 %
5 ans	4,3 %
6 ans	2,8 %
7 ans	1,8 %
8 ans	1,1 %
9 ans	0,7 %
10 ans	0,5 %

La somme de ces fréquences n'est pas égale à 100 % : il est considéré que les femmes ne réalisant pas de dépistage après 10 ans ne participeront jamais au dépistage de façon spontanée.

Par ailleurs, la simulation tenant compte de l'impact de l'âge et du statut au regard de la CMUc, des risques relatifs correspondants sont appliqués aux rythmes de participation.

Enfin, les probabilités déterminant la sortie du dépistage sont obtenues par calcul de telle sorte que les RR de participation par classe d'âge soient respectés tout au long de la simulation :

$$P_{\text{sortie dépistage}} = (RR_{\text{groupe d'âge suivant}} / RR_{\text{groupe d'âge actuel}}) / 5$$

Probabilité de participation après invitation/relance

La probabilité de participation observée dans les expérimentations du DO a été directement utilisée dans le modèle.

Dans le scénario avec relance par autoprélèvement ou prélèvement urinaire, une meilleure participation après relance est attendue. Deux sources de données étaient disponibles dans la littérature dans le contexte français. Dans l'étude APACHE-2 réalisée en Indre-et-Loire, le taux de participation après relance par autoprélèvement s'élevait à 22,5 %. (43) Dans la publication de Sancho-Garnier H et coll. (44) comparant le frottis à l'autoprélèvement lors d'un essai randomisé mené chez des femmes françaises en situation de précarité, le taux de participation après relance était de 18,3 %. Nous avons retenu une participation moyenne de 20,0 % après relance par autoprélèvement, soit 8 points au-dessus de la participation après relance courrier simple.

Dans le scénario sans participation spontanée, la probabilité de participation de l'ensemble des femmes après invitation et relance a été estimée sur la base des avis du comité de pilotage scientifique. La participation attendue ne devrait pas excéder 86 % à 5 ans, comme celle observée en Alsace. Toutefois, aucun des résultats de la simulation pour les stratégies évaluées ne permet d'atteindre ce niveau. Ainsi, afin d'être conservateur, la probabilité de participation a été ajustée pour correspondre au taux de participation maximale observé dans les scénarios évalués (77,5 %).

Impact du DO sur le taux de pertues de vue

L'un des impacts attendus du DO est la réduction des pertues de vues grâce au suivi réalisé par les structures de gestion des DO.

Les données de pertues de vue utilisées dans le modèle sont issues des données de la littérature et correspondent à une situation ne prenant pas en compte l'impact des structures de gestion sur l'amélioration du suivi dans le cadre d'un dépistage organisé.

Pour les lésions HPV-, HPV+ et CIN 1, qui représentent la grande majorité des résultats, le taux de pertues de vue moyen sans intervention du centre de gestion a été estimé à partir des données de l'expérimentation en Alsace à 27,7 %.

Afin d'estimer l'impact des centres de gestion, nous avons utilisé les données transmises par la structure de gestion d'Indre-et-Loire pour la période 2010-2013 (cf. tableau 13 ci-après).

Tableau 13 Données de pertues de vue Tours 2010 - 2013

	Taux de médecins contactés	Taux de femmes contactés	Taux Pdv
AGC	48,82%	31,75%	2,37%
ASC-H	67,69%	34,50%	1,31%
ASC-US	37,08%	45,30%	6,61%
HSIL	69,42%	26,96%	3,42%
LSIL	41,38%	41,00%	6,85%

En reprenant la distribution des lésions issue des données de l'expérimentation Alsace pour les femmes HPV+, HPV- et CIN1, le taux moyen de pertues de vue en Indre-et-Loire est de 6,4 %, soit une baisse de 77 %. Cette baisse constitue l'hypothèse de base de l'efficacité des centres de gestion sur la réduction du taux de pertues de vue dans le scénario de référence.

Un scénario alternatif fondé sur une efficacité moindre des structures de gestion sur les taux de pertues de vue a été testé. Ce scénario alternatif a été construit à partir des données transmises par la structure de gestion de Guyane. Le taux de pertues de vue en Guyane, après intervention de la structure de gestion, a été estimé à 25,5 % de juin 2012 à septembre 2015, ce qui représente une baisse de 8 % par rapport à la situation sans efficacité de la structure de gestion sur les taux de pertues de vue. Cette perte d'efficacité des structures de gestion (8 % versus 77 % dans le scénario de référence) fait l'objet du scénario alternatif.

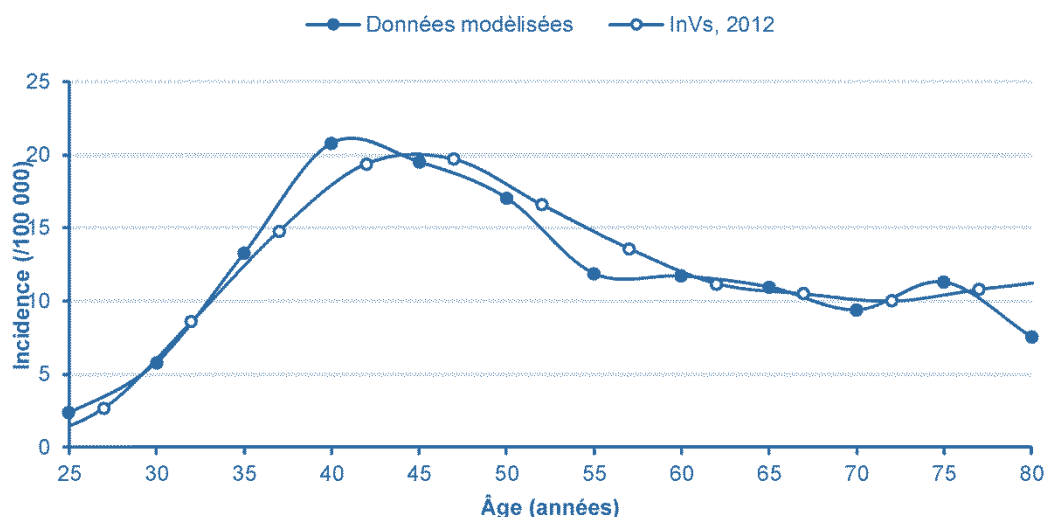
8.5 Calibration

Les probabilités de transitions de l'état CIN 2/3 persistant à l'état cancer FIGO I par l'âge n'étaient pas disponibles dans la littérature. Celles-ci ont été obtenues en calibrant le modèle sur les données d'incidence du cancer par âge disponible pour l'année 2012 (figure 5).

La calibration a été réalisée en simulant, à l'aide du modèle, une cohorte de femmes initiées à l'âge de 14 ans réalisant le dépistage spontané avec une participation égale à la participation observée dans l'étude EGB. Les probabilités de transitions de l'état CIN 2/3 persistant à l'état cancer FIGO I ont ensuite été ajustées dans un intervalle de données probables afin de reproduire l'incidence du cancer par âge observé (11, 45).

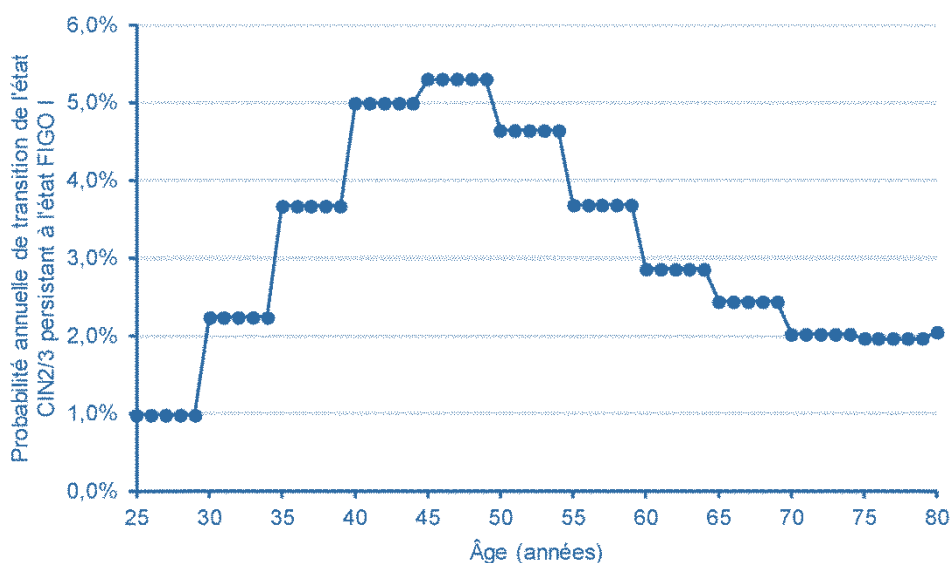
Les résultats de la calibration sont donnés en figure 14.

Figure 14 Résultat de la calibration du modèle



La calibration permet d'obtenir une adéquation satisfaisante entre les données modélisées et les données observées. Les probabilités de transition ainsi obtenues sont présentées dans la figure 15 suivante.

Figure 15 Probabilité de transition de l'état CIN 2/3 persistant à FIGO I par âge



Après 80 ans, la probabilité de transition a été considérée comme constante.

8.6 Identification, mesure et valorisation des résultats de santé

Les valeurs d'utilité et de désutilité associées aux états de santé, aux actes diagnostiques réalisés et à l'attente des résultats des tests de dépistage sont issues de la littérature.

8.6.1 Utilité de base en population générale

Les utilités de base ont été reprises de la littérature et sont différentes en fonction de l'âge afin de prendre en compte l'impact sur la qualité de vie de l'augmentation de l'âge associé à l'apparition de comorbidités. Ces utilités sont issues d'une étude en population générale chez 1956 individus et sont fondées sur l'utilisation de l'échelle EQ5D avec les valorisations françaises. (46)

Le tableau suivant présente les valeurs d'utilité utilisées.

Tableau 14 Utilité de base appliquée dans le modèle

Âge	Utilité	
18-29	0,86	Perneger, 2010 (46)
30-39	0,86	
40-49	0,84	
50-59	0,81	
60-69	0,8	
70-79	0,76	
80+	0,74	

8.6.2 Désutilité lié à la prise des lésions du col de l'utérus

Une revue des données d'utilité utilisées dans des modèles existants et publiés a été réalisée. Les données sont présentées en annexe. Peu de données d'utilité élicitées en Europe et/ou par instrument générique ont été retrouvées.

La valorisation par la qualité de vie du parcours des patientes dans le modèle est basée sur l'application de désutilités associées aux états diagnostiqués et/ou symptomatiques : les femmes ignorant qu'elles sont porteuses de lésions n'ont pas une qualité de vie diminuée du fait de l'absence de conséquences sur leur qualité de vie.

Les désutilités identifiées dans la littérature et retenues dans le modèle sont finalement celles utilisées dans le modèle de Demarteau afin de maintenir la cohérence avec le modèle source. Ces données ont déjà été utilisées dans le contexte français.

Les désutilités finalement retenues concernent les conséquences de la prise en charge des lésions CIN 1 et CIN 2/3, et le cancer.

Tableau 15 Désutilité appliquée dans le modèle

États	Désutilité	Source
Diagnostique CIN 1	0,01	Demarteau, 2011 (36)
Diagnostique CIN 2/3	0,01	
Cancer (1 an)	0,27	
Cancer (années suivantes)	0,06	Korfage, 2009 (47)

Les désutilités associées aux CIN 1 et CIN 2/3 sont appliquées pour un cycle durant le cycle de dépistage pour les femmes ayant réalisé une coloscopie dans les états CIN 1 et CIN 2/3.

8.6.3 Désutilité lié au cancer

Les femmes ayant un cancer du col de l'utérus voient leur qualité de vie affectée à partir du diagnostic ou de l'apparition des symptômes du cancer. La désutilité associée est alors appliquée au cycle au cours duquel la maladie est mise en évidence. Les cycles suivants, une désutilité moindre de « survie cancer » est appliquée pendant 14 ans. Après 15 ans du diagnostic de cancer, aucune désutilité liée au cancer n'est appliquée.

8.7 Identification, mesure et valorisation des coûts

Des consommations de ressources sont associées aux états du modèle qui font l'objet d'un dépistage du cancer du col (organisé ou individuel) ou d'un processus de soin (cancers diagnostiqués). Ces ressources sont ensuite rattachées à leurs coûts de production unitaires.

8.7.1 Coûts unitaires

Les tableaux suivants (16 à 21) présentent les coûts unitaires utilisés dans le modèle.

◆ Actes médicaux

Tableau 16 Prix unitaires des actes médicaux

Acte	Tarif (euros)	Source
Consultations		
Gynécologue	28,00	NGAP (CS + MCS + MPC)
Médecin Généraliste	26,00	NGAP (CS +MPC)
Sage-Femme	23,00	NGAP (C)
Dépassement		
Gynécologue	32,50	Données Eco-santé
Médecin Généraliste	0,00	Pas de dépassement
Acte de prélèvement		
Gynécologue	6,23	CCAM
Médecin Généraliste	6,23	CCAM
Sage-Femme	6,23	CCAM
LABM	12,96	NABM
Analyse du prélèvement		
Analyse anatomopathologique du frottis standard/liquide	15,40	NABM
Recherche d'ADN HPV	36,80	NABM
Recherche d'ADN HPV	14,32	Hypothèse d'une réduction de 60% dans le cadre de l'utilisation du test HPV en dépistage primaire
Frottis standard + p16/Ki67	54,00	NABM (200B pour le marquage immunohistochimie)
Examen de confirmation		
Colposcopie	49,82	CCAM
Conisation	93,42	CCAM
Matériel		
Kit d'autoprélèvement HPV vaginal	2,30	Haguenoer 2014 (43)
Kit d'autoprélèvement HPV urinaire	2,30	Hypothèse égalité de coût avec le kit d'autoprélèvement HPV

Les prix unitaires des actes médicaux sont fondés sur les tarifs de l'assurance maladie.

Le prix des kits d'autoprélèvement a été estimé à 2,30 euros pour le kit vaginal (43) et le kit urinaire. Il inclut le kit, l'envoi, l'enveloppe de retour et la notice.

◆ Dépistage organisé

Le coût du dépistage organisé a été estimé à partir des données des expérimentations de DO.

Ces coûts comprennent :

- les frais de gestion du programme, incluant la gestion de la base de données, des invitations et du suivi des patientes ;
- les frais de relance ;
- les frais liés à l'envoi de matériel de prélèvement pour les modalités incluant l'autoprélèvement.

Les frais de gestion et d'invitation en cas de généralisation ont été estimés à partir des données communiquées par le ministère en charge de la Santé pour le cancer colorectal (CCR)⁴. Le dépistage organisé du cancer du côlon a été retenu dans la mesure où les modalités d'invitation et d'organisation sont similaires avec le dépistage du cancer du col (fondé sur un examen biologique). Le coût unitaire moyen d'une personne invitée pour le DO du CCR a été estimé à 7euros avec des bornes allant de 4 euros à 11 euros. L'estimation à partir des données de la structure de gestion d'Indre-et-Loire situait ce coût à 3.15 euros par femmes invitées, soit un coût proche de la borne inférieure. Afin d'être conservateur, les coûts du CCR ont été préférés.

⁴ Communication Direction Générale de la Santé – Séminaire INCa des dépistages des cancers (janvier 2016).

Les frais postaux pour l'envoi du courrier ont été estimés à 50% du prix du timbre.

Tableau 17 Coût unitaire lié à l'organisation du dépistage organisé

	Coût unitaire	Source
Gestion base des patientes + envoi invitations courrier (/femme invitée)	7euros (4 – 11)	Fondé sur le coût unitaire par invitation du CCR (Données du ministère de la Santé - DGS)
Envoi courrier Relance	0,40 euros	50% coût d'un timbre
Envoi kit d'autoprélèvement	0,95 euros	50% tarif postal envoi 100g

8.7.2 Consommation de ressources

◆ Invitation et relance

Le coût de l'invitation est appliqué pour les modalités concernées à chaque femme invitée (c.-à-d. non participantes spontanément) lors de l'invitation à un cycle de dépistage.

Le coût de la relance est appliqué à chaque femme non participante à l'issue de l'invitation.

Pour les modalités avec envoi d'un kit d'autoprélèvement à la relance, le coût d'envoi du courrier de relance de 0,40 euros est substitué pour le coût de 0,95 euros.

◆ Cycle de dépistage

Les ressources consommées liées aux étapes des cycles de dépistage inclus dans l'évaluation sont détaillées dans le Tableau 21.

Pour les actes de dépistage hors autoprélèvement, le coût de la consultation, du dépassement et de l'acte de prélèvement est fondé sur la répartition des préleveurs observée dans les données rapportées dans les recommandations HAS de 2010 (tableau 18) (18).

Tableau 18 Répartition des préleveurs

Préleveur	Part
Gynécologue	90%
Médecin Généraliste	10%
Sage-Femme	0%
LABM	0%

Un scénario alternatif, évaluant l'impact de diversifier les préleveurs, a été testé.

Pour les actes de dépistage initiaux réalisés par les femmes participant spontanément, le coût de la consultation avec le gynécologue et les dépassements associés n'ont pas été inclus. En effet, nous avons fait l'hypothèse que le prélèvement est toujours réalisé dans le cadre de l'examen gynécologique annuel et qu'il ne génère pas de coûts additionnels en dehors de l'acte de prélèvement. Les consultations avec les autres préleveurs ont été incluses.

Pour les actes de dépistage initiaux réalisés par les femmes participant après invitation ou relance, aucun dépassement n'a été inclus en faisant l'hypothèse que le tarif secteur 1 devait être appliqué dans le cadre d'un acte de dépistage (article L1411-2 du Code de la santé publique). Toutefois, contrairement aux femmes participant spontanément, le coût de la consultation gynécologique a été inclus. En effet, nous avons considéré que ces femmes ne réalisaient pas un suivi gynécologique régulier et que le dépistage générerait donc une consultation qui n'aurait pas eu lieu autrement.

Pour les examens de confirmation, nous avons considéré que tous les prélèvements étaient effectués par un gynécologue avec dépassements d'honoraires, en faisant l'hypothèse que ces actes se situaient dans le cadre de la confirmation diagnostique et non plus du dépistage.

Les ressources consommées sont appliquées dans le modèle pour chaque femme lors d'un cycle de dépistage conformément aux étapes décrites précédemment (partie relative au « Dépistage » du chapitre « Structure du modèle »).

Chaque type de prélèvement est associé à un taux d'examen illisible. Ces taux sont fondés sur les données observées au cours des expérimentations du DO (tableau 19). Ceux-ci n'ont pas d'impact sur la participation ou le suivi des patientes dans le modèle. Ils impactent uniquement les coûts, du fait de la réalisation d'un deuxième examen pour une partie des femmes (consultation, prélèvement, analyse).

Tableau 19 Taux de prélèvements illisibles

Examen	Taux de prélèvements illisibles
Frottis	1,00%
Autoprélèvement	0,94%
Autoprélèvement urinaire	0,94%

8.7.3 Coûts associés aux états

Seuls les états liés au cancer sont associés à des coûts dans le modèle. Les autres états ne sont supposés induire aucun coût spécifique.

Le coût lié au cancer est fondé sur les données utilisées dans le modèle publié par Dervaux et coll., (48) repris dans le rapport 2010 de la HAS : « État des lieux et recommandations pour le dépistage du cancer du col de l'utérus en France ». (18) Ces coûts sont fondés sur une analyse rétrospective de 42 cas incidents de cancer du col de l'utérus, et portent uniquement sur l'année suivante (tableau 20) (49).

Tableau 20 Coût de la prise en charge du cancer

Etat	Coût (euros)	Source
Stade FIGO 1	1 041,95	Dervaux et al, (48)
Stade FIGO 2	1 818,86	Dervaux et al, (48)
Stade FIGO 3	25 817,84	Dervaux et al, (48)
Stade FIGO 4	30 582,83	Dervaux et al, (48)

Le coût est appliqué en une fois dans le modèle, lors du passage d'un état FIGO non diagnostiqué à l'état diagnostiqué.

Tableau 21 Consommation de ressources liées aux étapes du cycle de dépistage

Étapes	Ressource	Remarques
Frottis standard (PS)	Consultation + Dépassement + Actes de prélèvement Analyse anatomopathologique du frottis standard/liquide	Pas de prise en compte du coût de consultation + dépassement avec le gynécologue
Frottis avec marquage p16/Ki67 (PS)	Consultation + Dépassement + Actes de prélèvement Analyse du frottis standard avec marquage p16/Ki67	Pas de prise en compte du coût de consultation + dépassement avec le gynécologue
Test HPV sur Frottis (PS)	Consultation + Dépassement + Actes de prélèvement Recherche d'ADN HPV	Pas de prise en compte du coût de consultation + dépassement avec le gynécologue
Frottis standard (IR)	Consultation + Actes de prélèvement Analyse anatomopathologique du frottis standard/liquide	
Frottis avec marquage p16/Ki67 (IR)	Consultation + Actes de prélèvement Analyse du frottis standard avec marquage p16/Ki67	
Test HPV sur Frottis (IR)	Consultation + Actes de prélèvement Recherche d'ADN HPV	
Test HPV sur autoprélèvement	Kit autoprélèvement vaginal Recherche d'ADN HPV	
Test HPV sur prélèvement urinaire	Kit autoprélèvement urinaire Recherche d'ADN HPV	
Frottis standard de confirmation	Consultation + Dépassement + Actes de prélèvement Analyse anatomopathologique du frottis standard/liquide	Consultation uniquement avec le gynécologue
Frottis avec marquage p16/Ki67 de confirmation	Consultation + Dépassement + Actes de prélèvement Analyse du frottis standard avec marquage p16/i167	Consultation uniquement avec le gynécologue
Test HPV sur Frottis de confirmation	Consultation + Dépassement + Actes de prélèvement Recherche d'ADN HPV	Consultation uniquement avec le gynécologue
Colposcopie	Colposcopie	
Conisation	Conisation	

8.8 Résumé des principales hypothèses

Les principales hypothèses de la modélisation sont résumées dans le tableau ci-après.

Tableau 22 Principales hypothèses de la modélisation

Données cliniques	
Taux de mortalité du cancer	Fondé sur les données SEER
Dépistage	
Femmes FIGO III et IV ne participent pas au dépistage	Probabilité de lésions symptomatique importante
Participation au dépistage organisée	Indépendante des pratiques de dépistage individuel
Rythme de l'invitation / relance	Tous les 3 ans quelle que soit la stratégie
Participation après un test HPV négatif	Pas de surparticipation
Taux de perdues de vue avec le test HPV en dépistage primaire	Identique à celui du frottis
Protection de groupe liée à la vaccination	Non
Probabilité de participation en cas de dépistage organisé généralisé	Égale à 77,5% (taux maximal observé dans l'ensemble des stratégies) Indépendante de la participation précédente
Perdues de vue	Diminution liée au travail des centres de gestion
Utilités	
Désutilité liée au cancer	Pas de désutilité après 15 ans
Coûts	
Coûts du test HPV	Réduction du coût de 40% dans le cadre de la généralisation du test
Coûts du DI	Pas de prise en compte du coût de la consultation gynécologique
Coûts du DO	Pas de prise en compte de dépassement d'honoraire, Prise en compte de la consultation de gynécologie
Confirmation diagnostic	Prise en compte des dépassements d'honoraires
Répartition des préleveurs	Identique à la situation actuelle

8.9 Validation du modèle

La structure et les résultats du modèle ont été validés selon un processus de validation interne en explorant les résultats produits avec certaines données d'entrée dont l'impact sur les résultats était prévisible. En particulier, le modèle a été testé avec des valeurs nulles attribuées aux paramètres relatifs aux caractéristiques de la cohorte, de l'infection et du dépistage, ainsi qu'aux coûts de prise en charge. Les différents modules du modèle ont fait l'objet d'analyses particulières afin d'assurer leur bon fonctionnement, notamment pour les programmes déterminant la génération de la cohorte, l'évolution des différents paramètres liés à l'infection ou encore la succession des examens réalisés dans le cadre du dépistage.

Une validation externe a été réalisée en confrontant les résultats produits par le modèle à ceux observés au cours des études publiées (figure 16, figure 17 et figure 18).

Figure 16 Taux de frottis anormaux simulés comparés aux données observées (par an)

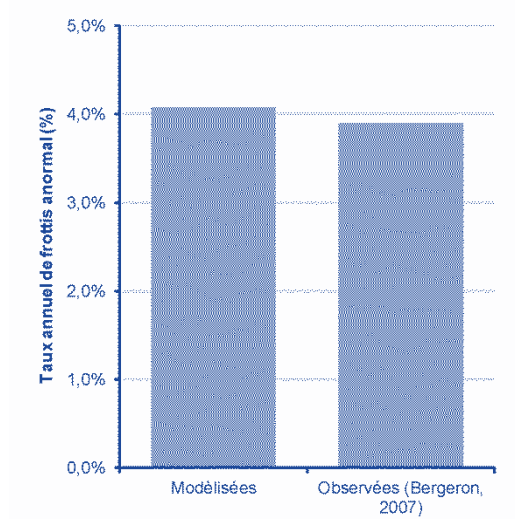


Figure 17 Incidence et mortalité par cancer simulées comparées aux données observées (par an)

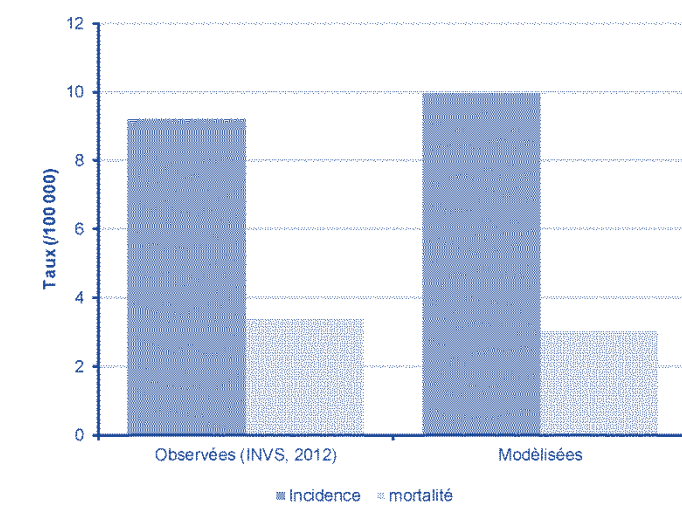
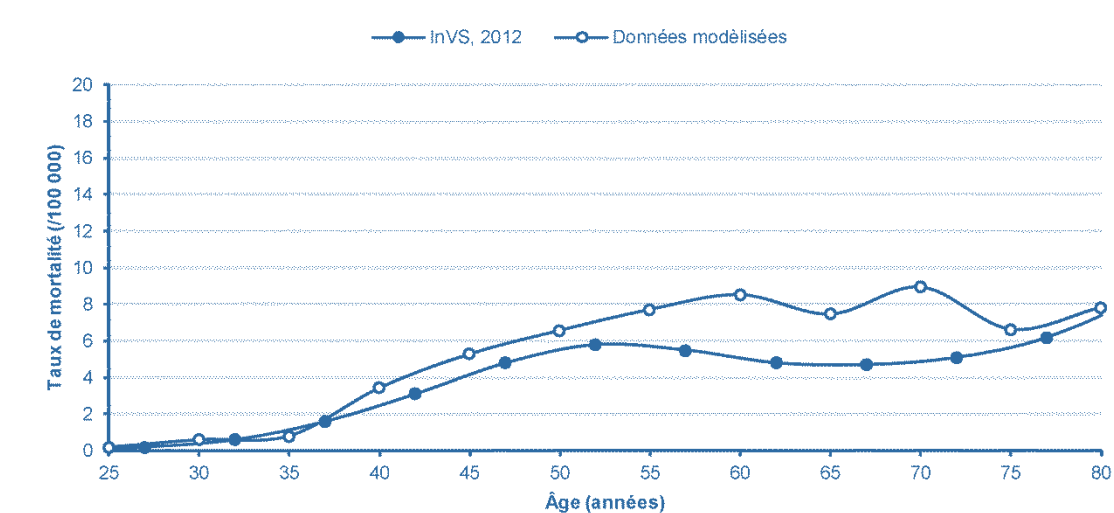


Figure 18 Taux de mortalité par cancer du col de l'utérus par âge simulé comparé aux données de mortalité observées



9. Analyses

9.1 Analyse de référence

L'analyse de référence a été réalisée pour une population représentative de la population des femmes françaises éligibles au dépistage du cancer du col (cf. section 8.1).

Les résultats suivants ont été obtenus avec le modèle :

- résultats non actualisés :
 - taux de dépistage ;
 - incidences cumulées des pathologies du col (CIN 2/3, cancer, décès lié au cancer) ;
 - consommation de ressources (frottis, test HPV, colposcopie et conisation) ;
 - espérance de vie ajustée ou non à la qualité de vie ;
 - coûts ;
- résultats actualisés :
 - espérance de vie ajustée ou non à la qualité de vie ;
 - coûts.

Une analyse coût-utilité des scénarios de dépistage a été réalisée à partir des résultats d'efficacité et de coûts, en prenant en compte les situations de dominance (10) et la frontière d'efficacité a été déterminée. Les résultats sont présentés sur un plan coût-efficacité.

9.2 Analyses en sous-groupes

Afin de prendre en compte la spécificité des comportements de certains sous-groupes vis-à-vis des pratiques de dépistage qui pourrait affecter de façon différentielle les scénarios, des analyses en sous-groupes ont été réalisées :

- femmes de 50 ans ;
- femmes de moins de 25 ans ;
- femmes CMUc ;
- femmes en surrisque d'infection.

9.3 Analyse de l'incertitude

Deux types d'incertitude ont été évalués :

- l'incertitude liée aux hypothèses de la modélisation qui a donné lieu à la réalisation de scénarios alternatifs ;
- l'incertitude entourant les résultats du modèle, pour laquelle des analyses de sensibilité seront réalisées pour les différentes modalités de dépistage évaluées.

Deux types d'analyses de sensibilité (AS) ont été réalisés : analyses de sensibilité déterministes (ASD) multivariées et analyses de sensibilité probabilistes (ASP).

9.3.1 Scénarios

◆ Impact de la vaccination

Une analyse de l'impact de la vaccination a été réalisée en testant divers niveaux de vaccination dans deux populations :

- population de référence, reflétant l'impact potentiel à court terme si les taux de vaccination venaient à augmenter fortement dans les années à venir (30 % de couverture) ;
- femmes de 25 ans, reflétant l'impact dans la cohorte des femmes vaccinées d'une stratégie de vaccination scolaire (30 %, 60 %, 80 %).

Aucune protection de groupe n'a été considérée dans ces scénarios du fait des niveaux de couverture vaccinale actuellement constatés pour la France.

◆ Diversification des préleveurs

Un scénario de diversification des préleveurs a été évalué selon une hypothèse de réduction de la part des gynécologues à 50 % des prélèvements réalisés, ainsi qu'une distribution équivalente des 50 % restants entre les autres préleveurs envisagés (tableau 23).

Tableau 23 Hypothèse de diversification des préleveurs

Préleveur	Part
Gynécologue	50 %
Médecin Généraliste	17 %
Sage-Femme	17 %
LABM	17 %

◆ Tarifs/prix des examens

Le scénario de référence est fondé sur une hypothèse de réduction du tarif de remboursement du test HPV en cas de généralisation de celui-ci par un effet volume. À l'inverse, aucune hypothèse de réduction du tarif de remboursement du marquage p16/Ki67 n'a été réalisée devant l'absence de recul sur un possible effet volume.

Deux scénarios ont donc été testés :

- test HPV, tarif actuel de remboursement, i.e. sans réduction ;
- marquage p16/Ki67, réduction équivalente à celle du tarif du test HPV (60 %) ;
- revalorisation du tarif du FCU à 20 euros (hypothèse d'harmonisation des tarifications par cotation d'une phase pré-analytique par l'ACP à l'instar des cotations des biologistes).

◆ Taux de mortalité

Le scénario de référence est fondé sur la base de taux de mortalité obtenu des données SEER, qui semblent surestimer la mortalité française (cf. partie « Mortalité par cancer du col » page. 26). Une analyse avec une réduction de la mortalité de 7 % a été conduite.

◆ Prise en compte des dépassements d'honoraires dans le cadre du DO

Le scénario de référence est fondé sur une hypothèse d'absence de dépassement d'honoraire pour les examens réalisés dans le cadre du dépistage organisé. Une analyse avec dépassement a été conduite.

◆ Absence de diminution des pertues de vues

Le scénario de référence est fondé sur une hypothèse de diminution des pertues de vues grâce au suivi effectué par les structures de gestion. Une analyse sans diminution des pertues de vue a été conduite, c'est-à-dire sans plus-value de l'activité des SG en DO (perte d'efficacité du DO).

◆ Utilité de base égale à 1

Le scénario de référence est fondé sur des utilités de base inférieures à 1 et diminuant avec l'âge. Une analyse avec des utilités de base égales à 1 pour l'ensemble des femmes a été conduite.

◆ Test HPV à partir de 30 ans

Dans le scénario de référence, les femmes de moins de 35 ans ne sont pas éligibles au test HPV. Une analyse avec un âge d'éligibilité à 30 ans a été conduite pour l'analyse de référence et la sous-population des femmes de 30 ans.

◆ Surparticipation avec le test HPV

Dans le scénario de référence, les femmes respectent le délai minimum de reparticipation après un test HPV négatif. Une analyse fondée sur les mêmes rythmes de participation que le frottis, incluant la surparticipation, a été réalisée pour la stratégie HPV tous les 3 ans.

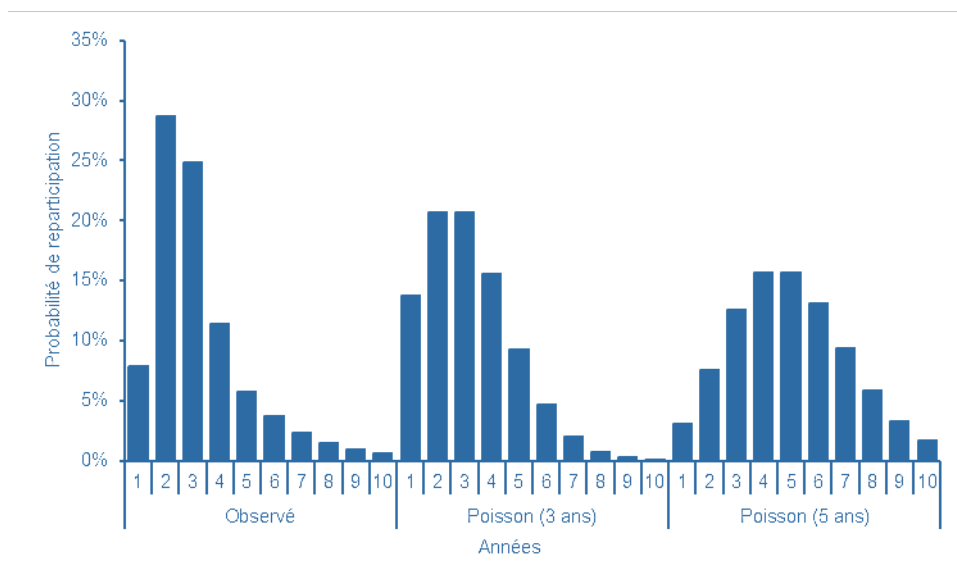
◆ Dépistage primaire par Frottis + marquage p16Ki67 tous les 5 ans

À la demande du COPIL, une stratégie additionnelle a été évaluée, fondée sur le dépistage primaire par frottis + marquage P16Ki67 tous les 5 ans, avec IR des NP tous les 5 ans et un coût négocié pour le marquage p16/Ki67 à 30 euros.

En l'absence de données de vie réelle sur les fréquences de participation à 5 ans prenant en compte la sous- et la surparticipation, celles-ci ont été modélisées à partir de la loi de distribution de Poisson. Les probabilités ont ensuite été ajustées afin d'obtenir la même probabilité de participation à 10 ans que dans le scénario de référence. Cet ajustement permet de maintenir la comparabilité de cette stratégie au niveau du taux global de participation.

La figure ci-dessous illustre son application.

Figure 19 Modélisation des fréquences de participation en fonction du délai depuis le dernier frottis



L'utilisation de la distribution de Poisson avec une moyenne à 3 ans permet d'obtenir des fréquences de participation proches de celles observées en vie réelle (observé versus Poisson [3 ans]), bien que celles-ci surestiment la participation à 1 an et sous-estiment celle à 2 ans. Cette comparaison suggère que l'utilisation de la distribution de Poisson permet de faire une estimation raisonnable des fréquences de participation en fonction du délai après le dernier frottis. Le graphique de droite de la figure 19 illustre les fréquences retenues dans le scénario à 5 ans, prenant en compte la sur- et la sous-participation.

9.3.2 Analyses de sensibilité déterministes

Les paramètres associés dans des groupes d'intérêt sont variés selon leurs intervalles de confiance à 95 % (IC95). Les résultats obtenus avec les bornes hautes et basses des IC95 appliquées aux paramètres sont représentés relativement aux résultats de base du modèle.

Ces analyses permettent d'apprécier l'incertitude des résultats associée à chaque type de donnée. Les résultats seront présentés sous la forme de tableaux et de diagrammes en tornade grâce auxquels les paramètres les plus influents et leur impact sur les résultats sont facilement identifiables. Compte tenu des diverses situations de dominance, les résultats des analyses déterministes sont présentés en variation du bénéfice net au seuil de 40 000 euros / QALY.

Le bénéfice net pour la stratégie 1 versus la stratégie 0 est calculé de la façon suivante :

$$\text{Bénéfice net} = (\text{Efficacité}_1 - \text{Efficacité}_0) \times \text{Seuil} - (\text{Coûts}_1 - \text{Coûts}_0)$$

Contrairement au RDCR dont la variation est de la forme $1/x$, le bénéfice net varie linéairement, ce qui facilite l'interprétation de sa variation. Toutefois, il nécessite de définir un seuil d'acceptabilité. Nous avons retenu le seuil communément admis de 40 000 euros/ QALY.

Les intervalles de variation des paramètres sont présentés en annexe (cf. annexe 3).

Les paramètres inclus sont les suivants :

- actualisation ;
- population (vaccination et taux de CMUc) ;
- probabilité de transition ;
- paramètres liés aux dépistages ;
- utilités ;
- coûts.

9.3.3 Analyses de sensibilité probabilistes

Des analyses de Monte-Carlo au cours desquelles tous les paramètres sont variés simultanément et aléatoirement selon leur distribution permettent de caractériser l'incertitude globale existant autour des résultats sous forme d'intervalles de confiance.

Les paramètres seront variés selon leur distribution dont le type est défini à priori (tableau 24) et les paramètres obtenus en fonction de leur intervalle de confiance à 95 % (cf. annexe 3).

Tableau 24 Distributions associées aux paramètres du modèle pour les analyses de sensibilité probabilistes (50)

Paramètres	Distribution
Probabilités	Beta
Coûts	Gamma
Utilités	Beta
Risques relatifs	Log-normal

Les résultats de ces analyses seront présentés sous la forme de nuages de points sur le plan coût-efficacité et sous la forme de courbes d'acceptabilité illustrant la probabilité d'une stratégie d'être coût-efficace en fonction de la disposition à payer de la société et des différents payeurs.

10. Résultats

10.1 Analyse de référence

10.1.1 Taux de dépistage

Le tableau 25 montre les résultats en termes de taux de participation des femmes sur 3, 4, 5 et 6 ans pour chacune des stratégies alternatives considérées pour la population française éligible au dépistage en 2015.

Remarque :

Les taux de dépistage peuvent apparaître inférieurs à ce qui est attendu compte tenu des hypothèses de taux de participation après invitation et relance. Deux éléments contribuent à ce résultat :

- les taux sont estimés pour la cohorte fermée et peuvent apparaître plus faibles compte tenu du vieillissement de la cohorte, associé à une diminution de la participation ;
- dans la simulation, la participation après invitation relance est indépendante de la participation antérieure et du délai de la dernière participation. Ceci signifie qu'en pratique (1), une partie des participantes aurait participé à un moment ultérieur diminuant la différence réelle de participation et (2) que les participantes sont différentes entre chaque cycle d'invitation, diluant l'impact pour les taux supérieurs à 3 ans.

Ces résultats sont liés aux hypothèses associées à la prise en compte de plusieurs cycles, pour lesquels les données n'étaient pas disponibles dans les expérimentations.

Tableau 25 Taux de participation [Analyse de référence]

Scénario	3 ans	4 ans	5 ans	6 ans
Participation spontanée (PS) uniquement	49,3%	61,9%	66,2%	68,3%
PS rationalisée (3 ans)	49,3%	61,9%	66,2%	68,3%
PS + Invitation/Relance (IR) des CMUc uniquement; Frottis / 3 ans (frottis)	49,9%	62,4%	66,8%	68,8%
IR de l'ensemble des femmes; Frottis / 3 ans (frottis)	73,4%	75,4%	75,4%	75,4%
PS + IR des non-participantes (NP); Frottis / 3 ans (frottis)	52,8%	65,5%	70,1%	72,1%
PS + IR des NP; Frottis / 3 ans (frottis) avec R par autoprélèvement vaginal	53,3%	66,1%	70,7%	72,7%
PS + IR des NP; Frottis / 3 ans (frottis) avec R par autoprélèvement urinaire	53,3%	66,1%	70,7%	72,7%
PS + IR des NP; Frottis / 3 ans (p16/Ki67)	52,8%	65,5%	70,1%	72,1%
PS + IR des NP; HPV / 5 ans (frottis)	22,1%	44,4%	61,7%	71,9%
PS + IR des NP; HPV / 3 ans (frottis)	51,1%	65,3%	69,8%	71,9%
PS + IR des NP; HPV / 10 ans (frottis)	22,1%	26,9%	29,2%	30,7%
PS + IR des NP; HPV / 5 ans (p16/Ki67)	22,0%	44,4%	61,7%	71,9%
PS + IR des NP; p16/Ki67 / 3 ans (p16/Ki67)	52,8%	65,5%	70,1%	72,1%

Le taux de dépistage de la situation actuelle est de 49,3 % à 3 ans, 61,9 % à 4 ans et 66,2 % à 5 ans, conformément aux données de l'EGB. La stratégie de rationalisation conduit à un taux identique puisqu'elle ne concerne que les femmes ayant un rythme supérieur au rythme triennal.

Les stratégies fondées sur l'invitation et la relance des femmes non participantes (en gris clair) permettent d'augmenter la participation des femmes à 3 ans de 49,3 % à 52,8 % et à 5 ans, de 66,2 % à 70,1 % par rapport à la situation actuelle. L'ajout d'une relance avec un test d'autoprélèvement associé à une hypothèse de meilleure participation permet d'augmenter marginalement le taux de participation de 0,5 % à 3 ans et de 1 % à 5 ans.

La stratégie limitée aux femmes CMUc a globalement un impact limité sur le taux moyen de dépistage avec une augmentation de 0,5 point à 6 ans. Ceci s'explique principalement par la faible proportion de ce groupe et l'impact globalement modéré de l'invitation / relance sur les taux de participation.

La stratégie fondée sur le test HPV (en bleu clair) en test primaire tous les 5 ans résulte en des taux de participation faibles du fait que l'intervalle entre deux tests est plus espacé que pour la modalité de dépistage par frottis. À 5 et 6 ans, les taux de participation ont tendance à rattraper ceux observés pour les stratégies fondées sur l'invitation et la relance pour des durées plus longues.

Enfin, la stratégie de dépistage généralisé résulte en des taux de participation à 3 ans très supérieurs mais qui n'évoluent pas à 4, 5 et 6 ans. À 6 ans, le taux est similaire aux autres stratégies. Ceci s'explique par l'hypothèse faite que les femmes participantes suivent toutes le rythme de dépistage (c.-à-d. qu'on considère qu'il n'y a pas de femmes avec des rythmes plus espacés du fait du mécanisme d'invitation et relance).

10.1.2 Résultats non actualisés

◆ Efficacité

> Incidences des pathologies du col

Le tableau 26 montre la réduction (en %) de l'incidence cumulée des pathologies du col sur l'horizon temporel considéré, comparativement à la situation actuelle.

Tableau 26 Impact sur l'incidence des lésions du col [Analyse de référence]

Scénario	CIN 2/3	Diag. CIN 2/3	Cancer	Décès par cancer
Participation spontanée (PS) uniquement	278	89	34	13
PS rationalisée (3 ans)	0,0%	0,6%	0,9%	1,1%
PS + Invitation/Relance (IR) des CMUc uniquement; Frottis / 3 ans (frottis)	0,0%	13,4%	-7,3%	-7,3%
IR de l'ensemble des femmes; Frottis / 3 ans (frottis)	0,0%	9,1%	-10,4%	-10,8%
PS + IR des non-participantes (NP); Frottis / 3 ans (frottis)	0,0%	19,4%	-14,2%	-13,5%
PS + IR des NP; Frottis / 3 ans (frottis) avec R par autoprélèvement vaginal	0,0%	20,7%	-15,3%	-15,2%
PS + IR des NP; Frottis / 3 ans (frottis) avec R par autoprélèvement urinaire	0,0%	20,7%	-15,3%	-15,2%
PS + IR des NP; Frottis / 3 ans (p16/Ki67)	0,0%	24,5%	-16,6%	-15,9%
PS + IR des NP; HPV / 5 ans (frottis)	0,1%	25,7%	-18,9%	-22,5%
PS + IR des NP; HPV / 3 ans (frottis)	0,1%	39,1%	-21,1%	-22,4%
PS + IR des NP; HPV / 10 ans (frottis)	0,1%	2,6%	-8,0%	-13,6%
PS + IR des NP; HPV / 5 ans (p16/Ki67)	0,2%	33,8%	-22,9%	-25,8%
PS + IR des NP; p16/Ki67 / 3 ans (p16/Ki67)	0,1%	37,8%	-24,3%	-24,4%

* Référence, incidence cumulée pour 10 000 femmes représentatives de la population française sur la vie entière

Dans la situation actuelle, l'incidence cumulée sur la vie entière de la cohorte actuelle des femmes françaises éligibles au dépistage des lésions CIN 2/3 est de 278 pour 10 000. Le dépistage permet de diagnostiquer 88 lésions pour 10 000 femmes. L'incidence cumulée du cancer est de 34 pour 10 000 et l'incidence des décès est de 12 pour 10 000.

À l'exception de la stratégie de rationalisation qui génère une augmentation de 1% des cancers, toutes les stratégies permettent de réduire l'incidence et la mortalité liée au CCU.

Les stratégies fondées sur l'invitation et la relance des femmes non participantes (en gris clair) permettent d'augmenter le nombre de lésions CIN 2/3 diagnostiqué de 19,4% à 24,5% pour les stratégies utilisant le marquage p16/Ki67 en confirmation diagnostique. Cela a pour conséquence une réduction de 15% environ des cancers et des décès liés au cancer.

La stratégie d'IR limitée aux femmes CMUc permet de réduire de 7,3% les cancers.

Les stratégies fondées sur le test HPV (en bleu clair) en test primaire permettent d'augmenter le taux de diagnostic de 30% à 40% (sauf la stratégie décennale qui conduit à une réduction des diagnostics de 9%) pour une réduction de l'incidence des cancers de 10% à 23%. Ces résultats sont très différents selon le rythme de réalisation d'un nouveau test après un test HPV négatif.

À la fréquence de 5 ans, le taux de diagnostic augmente de 30% pour 19% de cancers évités et 22% de décès évités. Réalisé tous les 3 ans, le taux de diagnostic augmente de 43%, mais celui-ci est associé à une réduction de la mortalité similaire à la fréquence de 5 ans. À la fréquence de 10 ans, l'augmentation du taux de diagnostic est inférieure, mais est associée à une réduction des décès liés au cancer de 16%, équivalente aux stratégies fondées sur le frottis. Cette différence entre l'évolution des CIN2/3 diagnostiqués et le cancer peut s'expliquer par une meilleure détection des lésions évoluant vers le cancer (CIN persistant) tout en diagnostiquant moins les lésions régressant spontanément.

L'utilisation du marquage p16/Ki67 en confirmation diagnostique permet d'améliorer les résultats.

La stratégie fondée sur le marquage p16/Ki67 en dépistage primaire donne les meilleurs résultats avec une augmentation des diagnostics de 37,8% pour une réduction d'un quart des cancers et des décès. Ceci s'explique par le fait que les deux tests ont des performances diagnostiques similaires.

Enfin, la stratégie de dépistage généralisé permet une augmentation du taux de diagnostic de 9% pour une réduction de 10% des cancers.

> **Années de vie et années de vie ajustée à la qualité de vie**

Le Tableau 27 montre les résultats en termes d'années de vie gagnées ajustées ou non à la qualité de vie.

Tableau 27 Années de vie et années de vie ajustées à la qualité de vie associées à chaque stratégie [Analyse de référence]

Scénario	Δ Années de vie	Δ QALY
Participation spontanée (PS) uniquement	38,4	32,4
PS rationalisée (3 ans)	-4,2	-3,8
PS + Invitation/Relance (IR) des CMUc uniquement; Frottis / 3 ans (frottis)	19,6	17,9
IR de l'ensemble des femmes; Frottis / 3 ans (frottis)	27,2	24,7
PS + IR des non-participantes (NP); Frottis / 3 ans (frottis)	35,1	32,4
PS + IR des NP; Frottis / 3 ans (frottis) avec R par autoprélèvement vaginal	40,0	36,7
PS + IR des NP; Frottis / 3 ans (frottis) avec R par autoprélèvement urinaire	40,0	36,7
PS + IR des NP; Frottis / 3 ans (p16/Ki67)	41,3	38,2
PS + IR des NP; HPV / 5 ans (frottis)	55,1	49,7
PS + IR des NP; HPV / 3 ans (frottis)	55,3	50,4
PS + IR des NP; HPV / 10 ans (frottis)	35,1	30,8
PS + IR des NP; HPV / 5 ans (p16/Ki67)	62,5	56,9
PS + IR des NP; p16/Ki67 / 3 ans (p16/Ki67)	62,4	57,5

* Référence; Résultats incrémentaux versus situation actuelle pour 10 000 femmes ; QALY : années de vie ajustées à la qualité de vie

Ces résultats montrent que l'espérance de vie moyenne de la population simulée dans la situation actuelle est de 38,4 années.

Toutes les stratégies permettent d'améliorer l'espérance de vie par rapport à la situation actuelle, excepté la rationalisation du dépistage. Ces résultats sont le reflet de la diminution de l'incidence de la mortalité par cancer décrite ci-dessus.

Les stratégies fondées sur l'invitation et la relance avec le frottis permettent d'augmenter l'espérance de vie de 35 à 41 années pour 10 000 femmes éligibles au dépistage.

Les stratégies fondées sur le test HPV en test primaire permettent une augmentation plus importante comprise entre 55 et 62 années pour 10 000 femmes, à l'exception de la stratégie tous les 10 ans qui est associée à une augmentation de 35 ans seulement.

La stratégie fondée sur le marquage p16/Ki67 en dépistage primaire permet une augmentation similaire aux stratégies fondées sur le test HPV de 62,4 années pour 10 000 femmes.

Les résultats après prise en compte de la qualité de vie montrent également des gains en termes de qualité de vie du fait d'une réduction de l'incidence cumulée du cancer généralement supérieure à la réduction de la mortalité liée au cancer.

◆ Coûts

> Utilisation des ressources

Le tableau 28 montre l'évolution, en %, du nombre d'examens annuels réalisés par scénario par rapport à la situation actuelle sur l'horizon temporel considéré.

Tableau 28 Nombre d'examens annuels réalisés supplémentaires en moyenne par femme par rapport à la situation actuelle sur l'horizon temporel considéré [Analyse de référence]

Scénario	Frottis ou test HPV **	Colposcopie	Conisation
Participation spontanée (PS) uniquement	5665	98	18
PS rationalisée (3 ans)	-2,1%	-1,6%	-0,9%
PS + Invitation/Relance (IR) des CMUc uniquement; Frottis / 3 ans (frottis)	1,1%	29,0%	20,6%
IR de l'ensemble des femmes; Frottis / 3 ans (frottis)	-6,8%	-5,0%	1,7%
PS + IR des non-participantes (NP); Frottis / 3 ans (frottis)	3,8%	32,6%	25,6%
PS + IR des NP; Frottis / 3 ans (frottis) avec R par autoprélèvement vaginal	3,8%	32,9%	26,3%
PS + IR des NP; Frottis / 3 ans (frottis) avec R par autoprélèvement urinaire	3,8%	32,9%	26,3%
PS + IR des NP; Frottis / 3 ans (p16/Ki67)	3,8%	30,7%	27,9%
PS + IR des NP; HPV / 5 ans (frottis)	-17,2%	17,2%	-32,3%
PS + IR des NP; HPV / 3 ans (frottis)	21,5%	94,8%	-25,3%
PS + IR des NP; HPV / 10 ans (frottis)	-52,0%	-41,2%	-44,1%
PS + IR des NP; HPV / 5 ans (p16/Ki67)	-17,2%	4,4%	-28,3%
PS + IR des NP; p16/Ki67 / 3 ans (p16/Ki67)	2,8%	-11,0%	13,5%

Colp : Colposcopie ; Conis : Conisation

* Nombre d'examens réalisés pour 10 000 femmes représentatives de la population française sur la vie entière (référence)

** Frottis ou test HPV en dépistage primaire ou confirmation

Le tableau montre que dans la situation actuelle, en moyenne, 5 665 tests de dépistage sont réalisés pour 10 000 femmes, menant à 98 colposcopies et 18 conisations. Ces chiffres ne sont pas directement comparables au taux de dépistage puisqu'il s'agit d'une incidence cumulée sur l'ensemble de l'horizon temporel considéré.

Par rapport à la situation actuelle, le dépistage rationalisé est associé à une réduction du nombre d'examens en lien avec la réduction du taux de participation des femmes.

Réciproquement, les stratégies avec invitation et relance fondées sur le frottis sont associées à une augmentation de 4 % des frottis et tests HPV, de 33 % des colposcopies et de 25 % des conisations. Cette augmentation plus importante des colposcopies et conisations que des frottis et tests HPV peut s'expliquer par les gains de participation réalisés chez les femmes non ou peu participantes chez lesquelles on peut s'attendre à observer une prévalence plus importante des lésions que dans la population moyenne.

Les résultats pour les stratégies fondées sur le test HPV sont plus hétérogènes :

- pour la stratégie de retest à 5 ans, le nombre de tests réalisés est diminué de 17 % par rapport à la situation actuelle, en lien avec l'espacement du délai de réalisation entre deux tests pour la majorité des femmes HPV-. Cette baisse du nombre de tests est toutefois associée à une augmentation du nombre de colposcopies réalisées. Cette augmentation peut à la fois s'expliquer par la sensibilité supérieure qui conduit à diagnostiquer plus de femmes et par la spécificité inférieure qui conduit à une augmentation des colposcopies négatives. Par ailleurs, le taux de conisations est diminué de près de 32% alors que le nombre de cancers est également diminué de 19 % (tableau 25). L'une des hypothèses expliquant ce résultat est que la confirmation à 1 an, l'espacement des délais et la meilleure sensibilité permettent de réaliser moins de conisations sur des lésions qui régressent spontanément ;

- la stratégie à 10 ans est associée à une réduction de l'ensemble des tests, probablement liée à l'espacement important entre deux réalisations de tests HPV pour la majorité des femmes. Toutefois, la grande sensibilité du test HPV permet malgré tout de réduire l'incidence du cancer de près de 8 % ;
- la stratégie à 3 ans est responsable d'une augmentation du nombre d'examen de dépistage et de colposcopies, dont une grande majorité est très probablement inutile. En effet, le nombre de colposcopies double mais se traduit par une réduction supplémentaire des cancers de seulement 2 points par rapport à la stratégie à 5 ans (-18,9% vs. -21,1%).

La stratégie fondée sur le marquage p16/Ki67 en test primaire montre des résultats intermédiaires. Elle permet une réduction de 11 % des colposcopies par rapport à la situation actuelle et une augmentation de 13,5 % des conisations. Ces résultats peuvent s'expliquer à la fois par la meilleure spécificité, qui permet de réaliser moins de colposcopies inutiles, et la meilleure sensibilité, qui permet d'identifier plus de lésions CIN 2/3.

Enfin, la généralisation du dépistage permet une réduction de 6,8 % des tests réalisés et de 5 % des colposcopies, sans doute du fait d'un effet de rationalisation. Cette diminution est supérieure à celle observée dans le scénario de rationalisation des pratiques alors que le taux de participation est meilleur. Ce résultat s'explique par l'hypothèse d'indépendance des participations à chaque cycle retenu dans ce scénario. En effet, les femmes participent à 75,4 % lors de chaque vague d'invitations, qu'elles aient participé ou non lors de la vague précédente. Ainsi, la moyenne de participation peut être estimée à l'aide d'une loi binomiale. Pour une femme entrant dans le dépistage, le nombre moyen de tests qu'elle réalisera sur toute la période de dépistage (40 ans) pour un taux de participation de 75,4 % est de 9,8. À l'inverse, dans le scénario de rationalisation, le nombre moyen de participations peut être estimé à partir de la répartition des rythmes de participation (tableau 24), en sachant que 63,8 % des femmes réaliseront un test tous les 3 ans, 11,8 % tous les 4 ans et ainsi de suite. Ainsi, dans le scénario de rationalisation, pour une femme entrant dans le dépistage, le nombre moyen de tests qu'elle réalisera sur toute la période de dépistage (40 ans) sera de 10,4 soit 6,5 % de plus que dans le scénario de dépistage généralisé.

> Dépenses de santé

Le tableau 29 suivant montre l'évolution des dépenses par scénario par rapport à la situation actuelle sur l'horizon temporel considéré.

Tableau 29 Évolution des dépenses de santé par poste en moyenne pour 10 000 femmes par rapport à la situation actuelle sur l'horizon temporel considéré (milliers d'euros) [Analyse de référence]

Scénario	Invitations	Dépistage	Prise en charge	Total
Participation spontanée (PS) uniquement	0	2942	309	3250
PS rationalisée (3 ans)	0	-60,6	9	-59,7
PS + Invitation/Relance (IR) des CMUc uniquement; Frottis / 3 ans (frottis)	86,1	54,7	-18,1	122,7
IR de l'ensemble des femmes; Frottis / 3 ans (frottis)	501,8	-256,8	-34,5	210,5
PS + IR des non-participantes (NP); Frottis / 3 ans (frottis)	195,7	133,2	-39,2	289,7
PS + IR des NP; Frottis / 3 ans (frottis) avec R par autoprélèvement vaginal	251,7	133,4	-43,9	341,2
PS + IR des NP; Frottis / 3 ans (frottis) avec R par autoprélèvement urinaire	251,7	133,4	-43,9	341,2
PS + IR des NP; Frottis / 3 ans (p16/Ki67)	195,7	184,6	-45,7	334,6
PS + IR des NP; HPV / 5 ans (frottis)	151,2	-297,9	-72,4	-219,1
PS + IR des NP; HPV / 3 ans (frottis)	151,6	998,7	-73,1	1077,3
PS + IR des NP; HPV / 10 ans (frottis)	149,4	-1442,0	-47,8	-1340,4
PS + IR des NP; HPV / 5 ans (p16/Ki67)	151,0	15,7	-81,2	85,5
PS + IR des NP; p16/Ki67 / 3 ans (p16/Ki67)	195,7	2333,0	-68,7	2460,0

* Coût cumulé sur l'horizon temporel pour 10 000 femmes éligibles au dépistage (milliers d'euros) ; Référence

Dans la situation actuelle, le coût total pour 10 000 femmes sur l'horizon vie entière est de 3,25 millions d'euros. Celui-ci est principalement composé des coûts de dépistage (2,94 millions d'euros). Par rapport à la situation actuelle, la stratégie de rationalisation permet de réduire les dépenses de 59,7 milliers d'euros pour 10 000 femmes, principalement du fait de la réduction des coûts de dépistage.

Les stratégies d'invitation et relance fondées sur le frottis sont responsables d'une augmentation des coûts de 289,7 à 334,6 milliers d'euros pour 10 000 femmes. Cette augmentation est liée aux coûts des invitations (de 195,7 à 249,4 milliers d'euros) et à l'augmentation des coûts de dépistage du fait de l'augmentation de la participation (de 133,2 à 184,6 milliers d'euros). Elle est en partie compensée par la réduction des coûts de prise en charge liés à la baisse de l'incidence du cancer.

Les stratégies fondées sur le test HPV en dépistage primaire permettent une réduction des coûts pour les fréquences de 5 et 10 ans du fait d'une réduction des coûts de dépistage et de prise en charge qui compense les coûts des invitations. Cette diminution est compensée par le coût élevé du double marquage p16/Ki67 dans la stratégie associant HPV tous les 5 ans et confirmation par p16/Ki67, qui conduit à une augmentation du coût globale pour cette stratégie. Enfin, le test HPV tous les 3 ans est associé à une forte augmentation du coût du fait de l'augmentation des coûts de dépistage.

La stratégie fondée sur le marquage p16/Ki67 en test primaire est la stratégie la plus coûteuse, avec une augmentation des coûts de dépistage de 2,3 millions d'euros pour 10 000 femmes du fait du coût élevé du marquage.

Enfin, la stratégie de dépistage généralisé permet une réduction des coûts de dépistage du fait de la réduction du nombre de tests réalisés. Cette réduction est toutefois compensée par le coût des invitations et des relances, ce qui conduit globalement à une augmentation du coût du dépistage.

> Coûts par cancer évité

Le tableau 30 suivant rapporte le coût moyen par cancer évité pour chaque stratégie par rapport à la situation actuelle.

Tableau 30 Coûts moyens par cancer évité (euros) [Analyse de référence]

Scénario	Invitations
Participation spontanée (PS) uniquement	Réf.
PS rationalisée (3 ans)	6 788 *
PS + Invitation/Relance (IR) des CMUc uniquement; Frottis / 3 ans (frottis)	1 691
IR de l'ensemble des femmes; Frottis / 3 ans (frottis)	2 016
PS + IR des non-participantes (NP); Frottis / 3 ans (frottis)	2 038
PS + IR des NP; Frottis / 3 ans (frottis) avec R par autoprélèvement vaginal	2 233
PS + IR des NP; Frottis / 3 ans (frottis) avec R par autoprélèvement urinaire	2 233
PS + IR des NP; Frottis / 3 ans (p16/Ki67)	2 011
PS + IR des NP; HPV / 5 ans (frottis)	CB
PS + IR des NP; HPV / 3 ans (frottis)	5 113
PS + IR des NP; HPV / 10 ans (frottis)	CB
PS + IR des NP; HPV / 5 ans (p16/Ki67)	372
PS + IR des NP; p16/Ki67 / 3 ans (p16/Ki67)	10 110

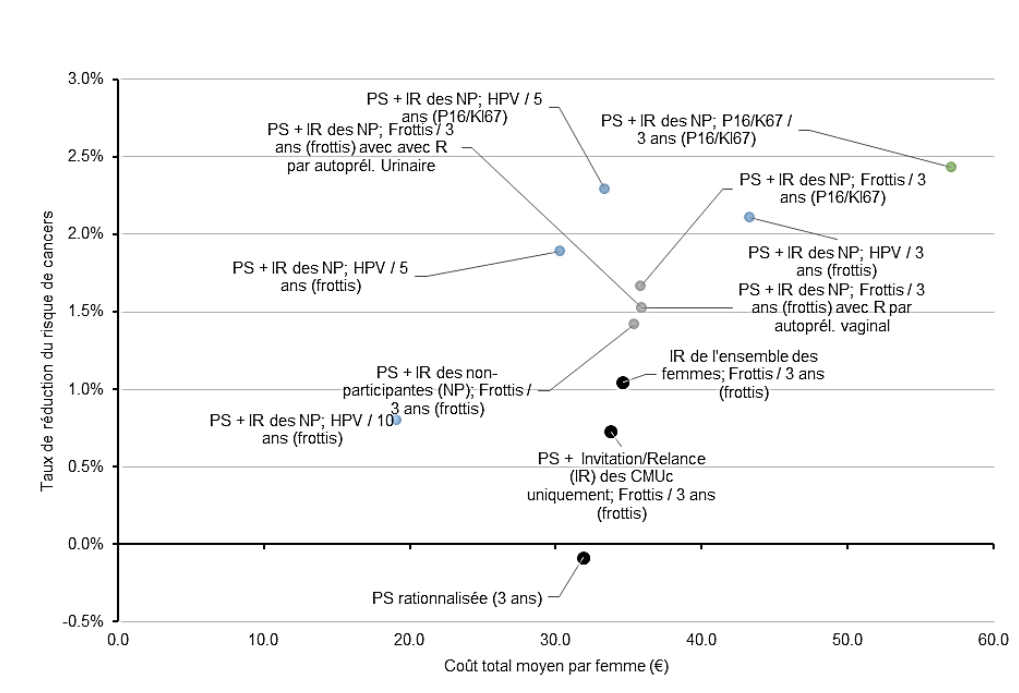
* Cette stratégie étant moins efficace et moins coûteuse, il s'agit du résultat de la situation actuelle par rapport à la rationalisation; CB : Coût-bénéfique

Par rapport à la situation actuelle, les stratégies d'invitation et relance fondées sur le frottis permettent d'éviter un cancer pour 2 000 euros environ. Les stratégies fondées sur le test HPV à 2 et 5 ans sont coût-bénéfiques, permettant de faire des économies tout en réduisant le nombre de cancers. L'association du marquage p16/Ki67 au test HPV tous les 5 ans permet d'éviter un cancer pour 372 euros. La stratégie fondée sur le marquage p16/Ki67 en dépistage primaire tous les 3 ans permet d'éviter un cancer pour 10 000 euros.

La situation actuelle permet, par rapport à la rationalisation, d'éviter un cancer pour 6 800 euros.

La figure suivante montre le coût total par femme de chaque stratégie en fonction du taux de réduction de l'incidence du cancer.

Figure 20 Coût total de la stratégie (€) en fonction du taux de réduction de l'incidence du cancer du col [Analyse de référence]



10.1.3 Résultats actualisés

Le tableau 31 suivant présente les résultats actualisés.

Tableau 31 Résultats actualisés par rapport à la situation actuelle (pour 10 000 femmes) [Analyse de référence]

Scénario	Années de vie	QALY	Coûts totaux (milliers d'euros)
Participation spontanée (PS) uniquement	19,4	16,4	1 226
PS rationalisée (3 ans)	-1,92	-1,80	-88,1
PS + Invitation/Relance (IR) des CMUc uniquement; Frottis / 3 ans (frottis)	5,87	5,51	92,5
IR de l'ensemble des femmes; Frottis / 3 ans (frottis)	7,51	7,00	202,1
PS + IR des non-participantes (NP); Frottis / 3 ans (frottis)	10,04	9,54	223,2
PS + IR des NP; Frottis / 3 ans (frottis) avec R par autoprélèvement vaginal	11,49	10,81	261,9
PS + IR des NP; Frottis / 3 ans (frottis) avec R par autoprélèvement urinaire	11,49	10,81	261,9
PS + IR des NP; Frottis / 3 ans (p16/Ki67)	11,68	11,18	255,9
PS + IR des NP; HPV / 5 ans (frottis)	15,89	14,76	-133,2
PS + IR des NP; HPV / 3 ans (frottis)	15,93	14,99	558,9
PS + IR des NP; HPV / 10 ans (frottis)	10,51	9,44	-734,7
PS + IR des NP; HPV / 5 ans (p16/Ki67)	18,13	17,06	37,9
PS + IR des NP; p16/Ki67 / 3 ans (p16/Ki67)	18,37	17,53	1607,8

* Résultats actualisés pour l'ensemble de l'horizon temporel exprimé pour 10 000 femmes ; Référence

Dans la situation actuelle, l'espérance de vie actualisée est de 19,4 années pour un coût total de la stratégie de 1 226 euros, incluant les coûts de dépistage et de prise en charge du cancer du col.

Par rapport à la situation actuelle, les résultats actualisés des stratégies alternatives sont conformes aux résultats non actualisés. La rationalisation est associée à une économie de 88,1 milliers d'euros pour une baisse de l'espérance de vie de 2,1 années pour 10 000 femmes. Les stratégies d'invitation et relance fondées sur le frottis permettent de gagner entre 10 et 12 années de vie pour un coût incrémental compris entre 223,2 et 255,9 milliers d'euros.

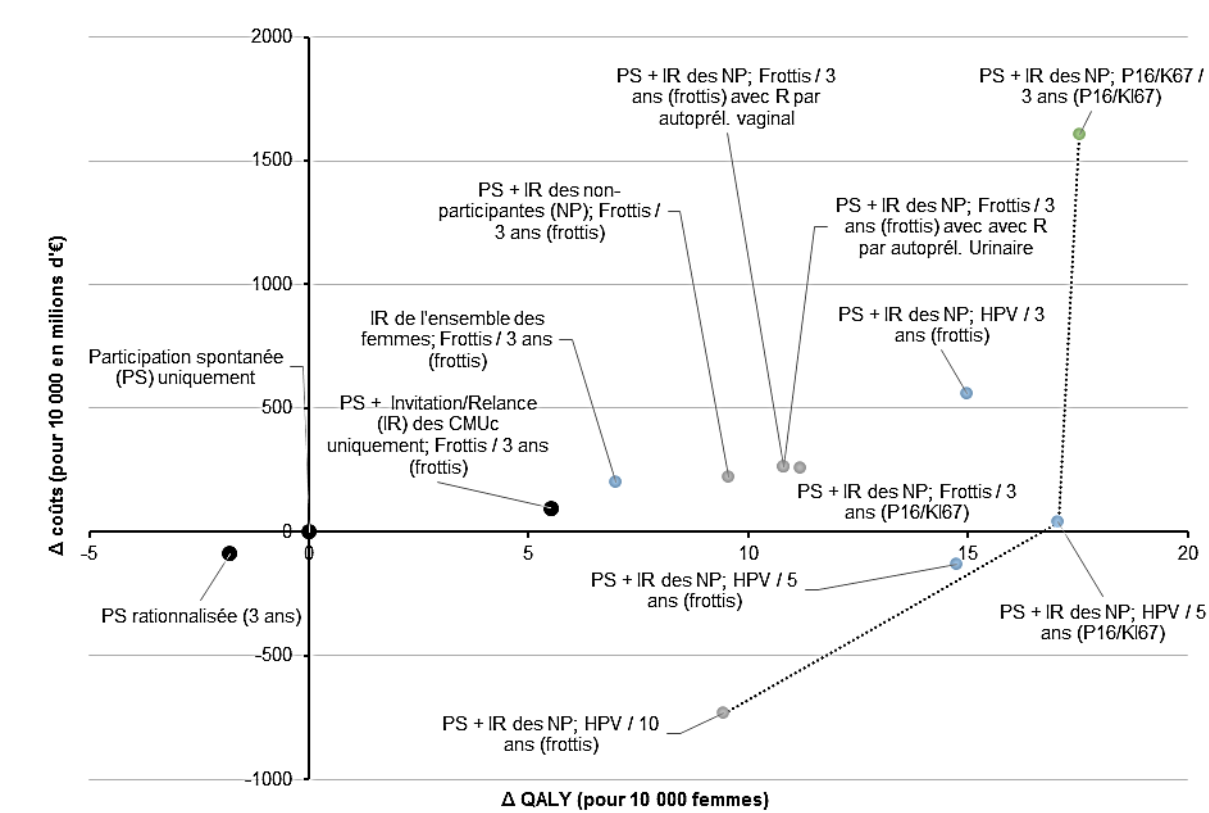
Lorsque l'invitation et la relance sont limitées aux femmes CMUc, le gain est de 5,9 années de vie pour un coût incrémental de 92,5 milliers d'euros. Les stratégies fondées sur le test HPV à 5 et 10 ans permettent de réduire les coûts de 133 et 734 milliers d'euros pour un gain de 16 et 11 années de vie. La stratégie à 3 ans conduit à coût incrémental de 560 000 euros pour un gain d'année de vie similaire à la stratégie à 5 ans. L'association du marquage p16/Ki67 en confirmation avec le test HPV à 5 ans permet un gain de 18 années pour un coût de 38 000 euros. La stratégie fondée sur le marquage p16/Ki67 permet de gagner 18,4 années de vie pour un coût de 1,6 million d'euros.

Enfin, la stratégie de dépistage organisé généralisé permet d'améliorer l'espérance de vie de 7,2 années pour un coût de 202,1 milliers d'euros.

10.1.4 Frontière d'efficience

La figure 21 suivante synthétise les résultats de l'analyse de référence.

Figure 21 Frontière d'efficience [Analyse de référence]



Par rapport à la situation actuelle, toutes les stratégies permettent de réaliser des gains d'espérance de vie ajustée à la qualité de vie (QALY) (cadrant de droite), sauf la rationalisation des FCU tous les 3 ans. Les stratégies fondées sur le test HPV et la stratégie fondée sur le marquage p16/Ki67 en test primaire permettent le gain le plus important de QALYs. Les stratégies fondées sur le frottis conduisent à des gains intermédiaires. Les stratégies de généralisation du DO et d'invitations limitées aux femmes bénéficiaires de la CMUc sont associées à des gains plus modérés.

En termes de coûts, les stratégies de rationalisation et de test HPV tous les 5 et 10 ans en dépistage primaire sont moins coûteuses que la stratégie actuelle (cadrant inférieur). Les autres stratégies sont plus coûteuses (cadrant supérieur) avec la stratégie fondée sur le marquage p16/Ki67 associée aux coûts les plus élevés.

Ainsi, la stratégie de test HPV tous les 10 ans est la stratégie de référence sur la frontière d'efficience, car elle est associée aux gains de QALY les plus élevés pour le coût le plus faible. Cette stratégie domine la stratégie actuelle, la stratégie de rationalisation, la stratégie d'invitation et relance fondée sur le frottis (en invitation et à la relance), la stratégie de généralisation et la stratégie d'invitation limitée aux CMUc. En effet, elle apparaît moins coûteuse et plus efficace que les stratégies suscitées.

La stratégie suivante sur la frontière d'efficacité est la stratégie de test HPV tous les 5 ans avec confirmation par double marquage immuno-histochimique (marquage p16/Ki67). Elle domine faiblement la stratégie basée sur le test HPV tous les 5 ans avec confirmation par frottis. En effet, le ratio coût-efficacité de cette stratégie par rapport au test HPV tous les 10 ans (symbolisé par la pente de la droite liant les deux stratégies) est inférieur à celui obtenu pour la stratégie HPV à 5 ans sans marquage p16/Ki67.

Le tableau 31 suivant résume ces éléments :

Tableau 32 RDCR [Analyse de référence]

Scénario	Δ QALY*	Δ Coûts*	RDCR	RDCR vs Situation de référence
PS rationalisée (3 ans)	-1,80	-88,10	Dominé	48 900
Participation spontanée (PS) uniquement	0,00	0,00	Dominé	0
PS + Invitation/Relance (IR) des CMUc uniquement; Frottis / 3 ans (frottis)	5,51	92,50	Dominé	16 783
IR de l'ensemble des femmes; Frottis / 3 ans (frottis)	7,00	202,10	Dominé	28 877
PS + IR des NP; HPV / 10 ans (frottis)	9,44	-734,70	Ref.	Domine
PS + IR des non-participantes (NP); Frottis / 3 ans (frottis)	9,54	223,20	Dominé	23 392
PS + IR des NP; Frottis / 3 ans (frottis) avec R par autoprélèvement vaginal	10,81	261,90	Dominé	24 218
PS + IR des NP; Frottis / 3 ans (frottis) avec R par autoprélèvement urinaire	10,81	261,90	Dominé	24 218
PS + IR des NP; Frottis / 3 ans (p16/Ki67)	11,18	255,90	Dominé	22 891
PS + IR des NP; HPV / 5 ans (frottis)	14,76	-133,20	Faib. Dominé	Domine
PS + IR des NP; HPV / 3 ans (frottis)	14,99	558,90	Dominé	37 290
PS + IR des NP; HPV / 5 ans (p16/Ki67)	17,06	37,90	101 435	2 222
PS + IR des NP; p16/Ki67/ 3 ans (p16/Ki67)	17,53	1607,80	3 302 932	91 703

* pour 10 000 femmes

10.2 Analyse des sous-populations

Les résultats détaillés sont présentés en annexe. Seuls les principaux résultats et les frontières d'efficience sont discutés.

Le tableau 33 présente les années de vie gagnées par rapport à la situation actuelle dans chacune des sous-populations. Globalement, par rapport à l'analyse de référence, les gains d'espérance de vie sont marginalement plus faibles pour les femmes de plus de 50 ans du fait de l'espérance de vie plus courte en moyenne à cet âge, et pour les femmes CMUc du fait de la moindre participation moyenne. Toutefois, les stratégies ne sont pas affectées de la même manière, les stratégies fondées sur le frottis sont plus diminuées chez les femmes de 50 ans alors que ce sont les stratégies fondées sur le test HPV qui sont plus diminuées chez les femmes CMUc. Ceci suggère que le test HPV est plus performant dans le groupe des femmes âgées (moins à risque et moins participantes) que dans le groupe des femmes CMUc (moins participantes).

À l'inverse, dans la population de femmes jeunes, les gains d'espérance de vie sont plus importants, tout comme dans la population des femmes en surrisque, du fait du risque plus important d'infection. De nouveau, le gain est plus important pour le frottis, qui semble être plus performant chez les femmes jeunes que le test HPV, y compris pour la stratégie par marquage p16/Ki67.

Toutefois, les conclusions sur les gains de QALY par scénario sont globalement inchangées par rapport à l'analyse de référence.

Le tableau 34 présente les coûts par rapport à la situation actuelle dans chacune des sous-populations. Globalement, par rapport à la situation actuelle, les coûts totaux sont inférieurs dans la population des plus de 50 ans et dans la population des CMUc du fait de la moindre participation. À l'inverse, ils sont supérieurs dans la population des femmes de 25 ans du fait d'une plus forte participation au dépistage. Dans la population en surrisque, les coûts sont très similaires à ceux de l'analyse de référence.

Le tableau 35 présente les RDCR et la frontière d'efficience. Celui-ci montre que les résultats sont inchangés dans les sous-populations. Les stratégies fondées sur le test HPV tous les 10 ans et le test HPV tous les 5 ans confirmés par un marquage p16/Ki67 restent sur la frontière d'efficience à l'exception de la stratégie p16/Ki67 tous les 3 ans chez les femmes de 50 ans.

Enfin, le tableau 36 présente les RDCR de chaque stratégie par rapport à la situation actuelle. Les résultats sont globalement similaires à l'analyse de référence. À noter que la stratégie actuelle, fondée sur un FCU tous les 3 ans, est très inefficace par rapport à la stratégie recommandée chez les femmes de 30 ans avec un RDCR, qui passe de 50 000 euros par QALY à 261 000 euros par QALY.

Tableau 33 Analyse en sous-population – QALY

Scénario	Référence	> 50 ans	< 30 ans	CMUc	Surrisque
Participation spontanée (PS) uniquement *	16,4	16,1	18,7	16,4	16,4
PS rationalisée (3 ans)	-1,80	-1,98	-0,44	-1,32	-1,89
PS + Invitation/Relance (IR) des CMUc uniquement; Frottis / 3 ans (frottis)	5,51	5,61	7,17	-	6,43
IR de l'ensemble des femmes; Frottis / 3 ans (frottis)	7,00	7,98	11,56	5,40	8,48
PS + IR des non-participantes (NP); Frottis / 3 ans (frottis)	9,54	9,30	16,41	9,30	11,48
PS + IR des NP; Frottis / 3 ans (frottis) avec R par autoprélèvement vaginal	10,81	10,10	17,66	10,65	12,80
PS + IR des NP; Frottis / 3 ans (frottis) avec R par autoprélèvement urinaire	10,81	10,10	17,66	10,65	12,80
PS + IR des NP; Frottis / 3 ans (p16/Ki67)	11,18	11,03	18,64	10,43	13,51
PS + IR des NP; HPV / 5 ans (frottis)	14,76	14,68	18,19	11,04	16,68
PS + IR des NP; HPV / 3 ans (frottis)	14,99	15,25	19,49	12,40	17,63
PS + IR des NP; HPV / 10 ans (frottis)	9,44	10,59	13,65	6,35	8,76
PS + IR des NP; HPV / 5 ans (p16/Ki67)	17,06	17,76	21,16	13,64	19,83
PS + IR des NP; p16/Ki67/ 3 ans (p16/Ki67)	17,53	16,39	24,15	16,54	21,17

Résultats actualisés par rapport à la référence pour l'ensemble de l'horizon temporel exprimé pour 10 000 femmes ; * Référence

Tableau 34 Analyse en sous-population – Coûts

Scénario	Référence	> 50 ans	< 30 ans	CMUc	Surrisque
Participation spontanée (PS) uniquement *	1 226	1 453	1 604	1 115	1 227
PS rationalisée (3 ans)	-88,1	-98,3	-115,0	-35,3	-87,9
PS + Invitation/Relance (IR) des CMUc uniquement; Frottis / 3 ans (frottis)	92,5	83,1	140,7	-	93,2
IR de l'ensemble des femmes; Frottis / 3 ans (frottis)	202,1	277,9	318,8	964,8	201,8
PS + IR des non-participantes (NP); Frottis / 3 ans (frottis)	223,2	192,3	340,0	252,5	224,0
PS + IR des NP; Frottis / 3 ans (frottis) avec R par autoprélèvement vaginal	261,9	222,4	397,2	304,5	262,7
PS + IR des NP; Frottis / 3 ans (frottis) avec R par autoprélèvement urinaire	261,9	222,4	397,2	304,5	262,7
PS + IR des NP; Frottis / 3 ans (p16/Ki67)	255,9	223,5	392,0	279,1	257,3
PS + IR des NP; HPV / 5 ans (frottis)	-133,2	-271,2	11,5	-49,4	-130,0
PS + IR des NP; HPV / 3 ans (frottis)	558,9	388,4	825,6	149,3	563,1
PS + IR des NP; HPV / 10 ans (frottis)	-734,7	-781,5	-688,7	-223,6	-733,6
PS + IR des NP; HPV / 5 ans (p16/Ki67)	37,9	-120,3	226,2	0,4	41,3
PS + IR des NP; p16/Ki67/ 3 ans (p16/Ki67)	1607,8	1509,5	2545,0	1378,2	1609,6

Résultats actualisés par rapport à la référence pour l'ensemble de l'horizon temporel exprimé pour 10 000 femmes ; * Référence

Tableau 35 Analyse en sous-population – RDCR

Scénario	Référence	> 50 ans	< 30 ans	CMUc	Surrisque
Participation spontanée (PS) uniquement	Dominé	Dominé	Dominé	Dominé	Dominé
PS rationalisée (3 ans)	Dominé	Dominé	Dominé	Dominé	Dominé
PS + Invitation/Relance (IR) des CMUc uniquement; Frottis / 3 ans (frottis)	Dominé	Dominé	Dominé	-	Dominé
IR de l'ensemble des femmes; Frottis / 3 ans (frottis)	Dominé	Dominé	Dominé	Dominé	Dominé
PS + IR des non-participantes (NP); Frottis / 3 ans (frottis)	Dominé	Dominé	Dominé	Dominé	Dominé
PS + IR des NP; Frottis / 3 ans (frottis) avec R par autoprélèvement vaginal	Dominé	Dominé	Dominé	Dominé	Dominé
PS + IR des NP; Frottis / 3 ans (frottis) avec R par autoprélèvement urinaire	Dominé	Dominé	Dominé	Dominé	Dominé
PS + IR des NP; Frottis / 3 ans (p16/Ki67)	Dominé	Dominé	Dominé	Dominé	Dominé
PS + IR des NP; HPV / 5 ans (frottis)	Faib. Dominé	Faib. Dominé	Faib. Dominé	Faib. Dominé	Faib. Dominé
PS + IR des NP; HPV / 3 ans (frottis)	Dominé	Dominé	Dominé	Dominé	Dominé
PS + IR des NP; HPV / 10 ans (frottis)	Ref.	Ref.	Ref.	Ref.	Ref.
PS + IR des NP; HPV / 5 ans (p16/Ki67)	101 435	92 144	121 866	66 798	69 999
PS + IR des NP; p16/Ki67 / 3 ans (p16/Ki67)	3 302 932	Dominé	776 340	1 881 027	1 169 871

Tableau 36 Analyse en sous-population – RDCR vs situation actuelle

Scénario	Référence	> 50 ans	< 30 ans	CMUc	Surrisque
Participation spontanée (PS) uniquement *	0	0	0	0	0
PS rationalisée (3 ans)	48 900	49 755	261 980	26 673	46 400
PS + Invitation/Relance (IR) des CMUc uniquement; Frottis / 3 ans (frottis)	16 783	14 803	19 626	-	14 485
IR de l'ensemble des femmes; Frottis / 3 ans (frottis)	28 877	34 823	27 587	178 517	23 806
PS + IR des non-participantes (NP); Frottis / 3 ans (frottis)	23 392	20 679	20 720	27 165	19 505
PS + IR des NP; Frottis / 3 ans (frottis) avec R par autoprélèvement vaginal	24 218	22 023	22 490	28 630	20 530
PS + IR des NP; Frottis / 3 ans (frottis) avec R par autoprélèvement urinaire	24 218	22 023	22 490	28 630	20 530
PS + IR des NP; Frottis / 3 ans (p16/Ki67)	22 891	20 256	21 027	26 766	19 045
PS + IR des NP; HPV / 5 ans (frottis)	Domine	Domine	632	9 655	Domine
PS + IR des NP; HPV / 3 ans (frottis)	37 290	25 476	42 353	30 594	31 944
PS + IR des NP; HPV / 10 ans (frottis)	Domine	Domine	Domine	Domine	Domine
PS + IR des NP; HPV / 5 ans (p16/Ki67)	2 222	Domine	10 691	16 912	2 082
PS + IR des NP; p16/Ki67 / 3 ans (p16/Ki67)	91 703	92 119	105 404	83 344	76 016

10.3 Analyses de sensibilité

Afin de caractériser l'incertitude liée aux hypothèses de la modélisation, l'incertitude des résultats du modèle et leur sensibilité à la variabilité des paramètres entrés dans celui-ci, des analyses de scénarios et des analyses de sensibilité déterministes et probabilistes ont été réalisées. Les principaux résultats sont présentés dans les tableaux ci-après.

10.3.1 Scénarios

La diversification des préleveurs conduit à une diminution marginale de l'ordre de quelques pourcent des coûts incrémentaux, ce qui a pour conséquence une légère diminution des RDCR.

Dans l'hypothèse d'une non-diminution du prix du test HPV dans le cas d'une généralisation du test, les résultats montrent que les coûts incrémentaux associés aux scénarios HPV augmentent fortement ce qui est responsable d'une augmentation des RDCR associés à ces stratégies. Toutefois, la frontière d'efficacité continue d'être constituée des stratégies HPV à 10 ans et à 5 ans avec confirmation par marquage p16/Ki67.

L'hypothèse d'une **négociation du prix du marquage p16/Ki67** de 60 % contribue à diminuer les coûts incrémentaux associés aux stratégies fondées sur ce test. Toutefois, bien que le RDCR du test par rapport à la situation actuelle passe de 630 427 euros à 278 003 euros, **le ratio différentiel coût-résultat reste largement supérieur au seuil des 30 000 à 40 000 euros/QALY** communément admis (51) au Royaume-Uni (52, 53) ou aux Etats-Unis (54).

L'harmonisation de la tarification des tarifs d'analyse des FCU des ACP avec ceux des biologistes (facturation d'une phase pré-analytique) correspond à une augmentation du tarif de l'examen anatomopathologique du frottis de 15,40 euros à 20 euros. Cette harmonisation induit mécaniquement une augmentation des coûts des stratégies de DO fondées sur le FCU. Le coût actualisé pour la stratégie de DO fondé sur un FCU tous les 3 ans passe de 223 000 euros pour 10 000 femmes à 394 500 euros. Cette augmentation induit également mécaniquement une augmentation du RDCR *versus* la situation de référence d'environ 25 000 euros / QALY à 41 000 euros/QALY. Toutefois, **les stratégies de DO fondés sur le FCU continuent d'être considérées comme efficaces puisque leurs RDCR varient entre 40 067 euros/QALY et 41 344 euros/QALY ce qui reste dans la fourchette des seuils d'efficacité communément admis au plan international.**

La prise en compte d'une mortalité plus faible diminue globalement les gains incrémentaux de survie des stratégies HPV et augmente ceux associés au frottis. Ceci tend à rapprocher les gains obtenus avec les stratégies HPV de ceux obtenus avec le frottis, diminuant l'intérêt des stratégies fondées sur le test HPV. Ceci a pour conséquence d'augmenter les RDCR associés sans toutefois changer la frontière d'efficacité.

En cas de dépassement d'honoraires lors du DO, les coûts incrémentaux des stratégies sont globalement augmentés, ce qui a pour conséquence d'augmenter les RDCR associés sans toutefois changer la frontière d'efficacité.

L'absence d'amélioration des taux de pertues de vue diminue globalement les gains incrémentaux de survie (divisé par 2) des stratégies d'invitation et relance. Cela a pour conséquence d'augmenter les RDCR de ces stratégies sans toutefois changer la frontière d'efficacité. Dans le cas des stratégies d'invitation et relance fondées sur le frottis, les RDCR *versus* la situation actuelle passent de 20 000 euros/QALY à plus de 40 000 euros/QALY. Toutefois, les stratégies associées aux tests les plus sensibles (HPV et p16/Ki67) sont moins impactées par l'absence d'amélioration des taux de pertues de vue. De fait, les stratégies fondées sur p16/Ki67 apparaissent plus efficaces sur la frontière d'efficacité.

◆ Vaccination

La prise en compte d'une couverture vaccinale plus importante chez les femmes de 25 ans n'a pas d'impact sur la frontière d'efficacité. Les stratégies de dépistage par test HPV tous les 10 ans, tous les 5 ans avec confirmation par p16/Ki67 et par p16/Ki67 tous les 3 ans restent sur la frontière d'efficacité. Globalement, les gains d'espérance ont tendance à diminuer du fait d'une diminution de l'incidence des lésions. La diminution est plus marquée pour les stratégies dans lesquelles le dépistage est plus fréquent. À l'inverse, les coûts sont globalement conservés puisqu'ils sont principalement liés à l'acte de dépistage et non aux résultats, ce qui conduit à une augmentation des RDCR et une perte d'efficacité des stratégies.

◆ **Stratégie additionnelle**

> **Test HPV à 30 ans dans la cohorte des femmes âgées de 25 ans**

L'utilisation du test HPV à partir de 30 ans au lieu de 35 ans a un impact mineur sur la frontière d'efficience et n'affecte pas l'ordre des stratégies (tableau 37).

Toutefois, l'avancement de l'âge d'éligibilité à ce test a tendance à diminuer l'efficacité du test HPV, en particulier pour la modalité à 10 ans et 5 ans avec une réduction de 13,65 à 10,28 et de 18,19 à 18,14 années de vie gagnées pour 10 000 femmes (tableau 37).

Tableau 37 Analyse HPV à 30 ans – QALY

Test HPV	35 ans	30 ans
Participation spontanée (PS) uniquement *	18,7	18,7
PS + IR des NP; HPV / 5 ans (frottis)	18,19	18,14
PS + IR des NP; HPV / 3 ans (frottis)	19,49	20,69
PS + IR des NP; HPV / 10 ans (frottis)	13,65	10,28
PS + IR des NP; HPV / 5 ans (p16/Ki67)	21,16	21,81

Résultats actualisés par rapport à la référence pour l'ensemble de l'horizon temporel exprimé pour 10 000 femmes ; * Référence

Tableau 38 Analyse HPV à 30 ans – Coûts

Test HPV	35 ans	30 ans
Participation spontanée (PS) uniquement *	1 604	1 604
PS + IR des NP; HPV / 5 ans (frottis)	11,5	-55,2
PS + IR des NP; HPV / 3 ans (frottis)	825,6	1136,9
PS + IR des NP; HPV / 10 ans (frottis)	-688,7	-1014,0
PS + IR des NP; HPV / 5 ans (p16/Ki67)	226,2	229,2

Résultats actualisés par rapport à la référence pour l'ensemble de l'horizon temporel exprimé pour 10 000 femmes ; * Référence

Tableau 39 Analyse HPV à 30 ans – RDCR

Test HPV	35 ans	30 ans
Participation spontanée (PS) uniquement	Dominé	Dominé
PS + IR des NP; HPV / 5 ans (frottis)	Faib. Dominé	Faib. Dominé
PS + IR des NP; HPV / 3 ans (frottis)	Dominé	Dominé
PS + IR des NP; HPV / 10 ans (frottis)	Ref.	Ref.
PS + IR des NP; HPV / 5 ans (p16/Ki67)	121 866	107 893

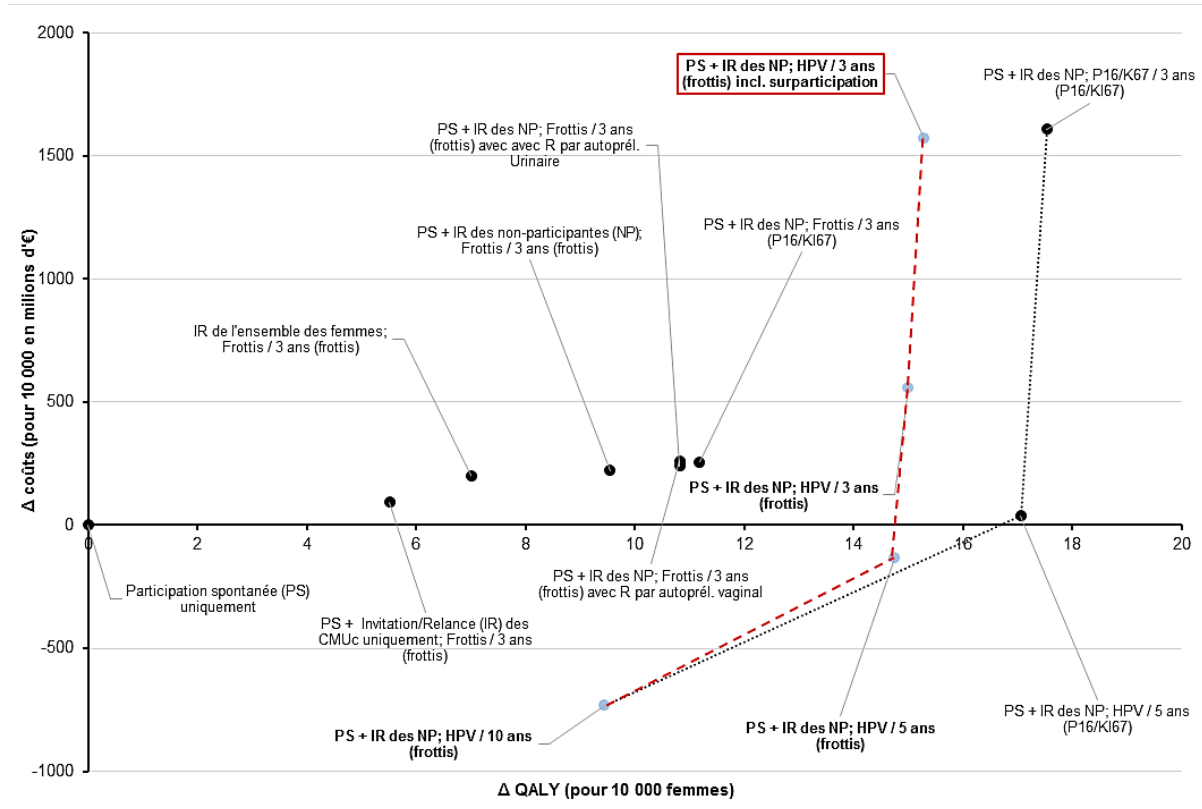
Tableau 40 Analyse HPV à 30 ans – RDCR vs situation actuelle

Test HPV	35 ans	30 ans
Participation spontanée (PS) uniquement *	0	0
PS + IR des NP; HPV / 5 ans (frottis)	632	Domine
PS + IR des NP; HPV / 3 ans (frottis)	42 353	54 938
PS + IR des NP; HPV / 10 ans (frottis)	Domine	Domine
PS + IR des NP; HPV / 5 ans (p16/Ki67)	10 691	10 511

> Test HPV tous les 3 ans avec surparticipation

La prise en compte d'un même niveau de surparticipation pour la stratégie HPV tous les 3 ans que pour la situation actuelle produit des résultats cohérents avec les résultats précédents. **L'augmentation de la fréquence de participation au test HPV au-delà d'une fréquence quinquennale est associée à une efficacité incrémentale décroissante pour un coût incrémental croissant** (figure 22). L'efficacité du test HPV est donc marginalement décroissante avec l'augmentation de la fréquence (en pointillés rouges).

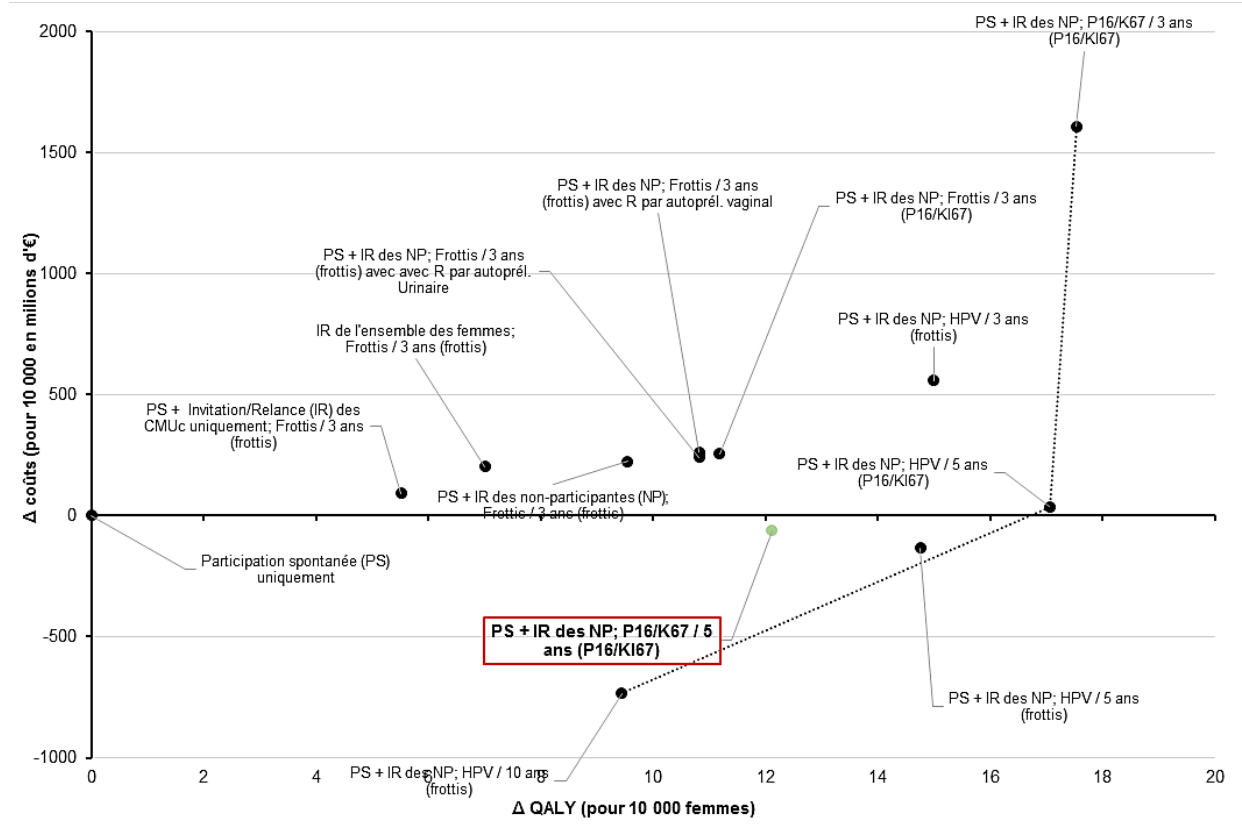
Figure 22 Frontière d'efficacité [HPV tous les 3 ans avec surparticipation]



> Stratégie p16/Ki67 tous les 5 ans

La stratégie de dépistage par double marquage p16/Ki67 tous les 5 ans domine en termes de coût-efficacité les stratégies d'IR par frottis, mais reste dominée par le DO avec test HPV tous les 5 ans et ne fait pas partie de la frontière d'efficacité (cf. figure 23). Toutefois, le dépistage par p16/Ki67 tous les 5 ans constitue l'alternative de référence lorsque les stratégies fondées sur le test HPV sont exclues.

Figure 23 Frontière d'efficience [P16KI67 tous les 5 ans]



◆ Ensemble de la population

Tableau 41 Analyse scénarios – QALY

Scénario	Référence	Couv. Vaccinale	Mortalité	PdV	Utilité
Participation spontanée (PS) uniquement *	16,4	16,4	16,4	16,4	19,4
PS rationalisée (3 ans)	-1,80	-1,80	-0,99	-1,80	-2,10
PS + Invitation/Relance (IR) des CMUc uniquement; Frottis / 3 ans (frottis)	5,51	5,46	5,72	0,40	6,46
IR de l'ensemble des femmes; Frottis / 3 ans (frottis)	7,00	6,92	6,50	7,00	8,21
PS + IR des non-participantes (NP); Frottis / 3 ans (frottis)	9,54	9,45	10,03	3,52	11,16
PS + IR des NP; Frottis / 3 ans (frottis) avec R par autoprélèvement vaginal	10,81	10,72	11,19	4,87	12,67
PS + IR des NP; Frottis / 3 ans (frottis) avec R par autoprélèvement urinaire	10,81	10,72	11,19	4,87	12,67
PS + IR des NP; Frottis / 3 ans (p16/Ki67)	11,18	11,02	11,47	5,26	13,06
PS + IR des NP; HPV / 5 ans (frottis)	14,76	14,63	13,78	7,21	17,35
PS + IR des NP; HPV / 3 ans (frottis)	14,99	14,84	14,07	8,31	17,58
PS + IR des NP; HPV / 10 ans (frottis)	9,44	9,32	9,64	2,07	11,15
PS + IR des NP; HPV / 5 ans (p16/Ki67)	17,06	16,88	16,41	9,76	20,00
PS + IR des NP; p16/Ki67 / 3 ans (p16/Ki67)	17,53	17,35	16,65	11,91	20,48

Résultats actualisés par rapport à la référence pour l'ensemble de l'horizon temporel exprimé pour 10 000 femmes ; * Référence

Tableau 42 Analyse scénarios - coûts

Scénario	Référence	Couv. Vaccinale	Diversification	Prix HPV	Prix P16K67	Prix Frottis	Mortalité	Dépassement	PdV	Utilité
Participation spontanée (PS) uniquement *	1 226	1 226	1 211	1 226	1 226	1 226	1 226	1 226	1 226	1 226
PS rationalisée (3 ans)	-88,1	-88,0	-80,6	-88,1	-88,1	-88,1	-88,1	-88,1	-88,1	-88,1
PS + Invitation/Relance (IR) des CMUc uniquement; Frottis / 3 ans (frottis)	92,5	92,5	91,7	92,5	92,5	258,8	92,5	97,5	64,0	92,5
IR de l'ensemble des femmes; Frottis / 3 ans (frottis)	202,1	202,1	216,8	202,1	202,1	358,9	202,1	1082,1	202,1	202,1
PS + IR des non-participantes (NP); Frottis / 3 ans (frottis)	223,2	223,2	218,0	223,2	223,2	394,5	223,2	261,1	194,0	223,2
PS + IR des NP; Frottis / 3 ans (frottis) avec R par autoprélèvement vaginal	261,9	261,9	256,7	268,8	261,9	433,3	261,9	301,0	233,1	261,9
PS + IR des NP; Frottis / 3 ans (frottis) avec R par autoprélèvement urinaire	261,9	261,9	256,7	268,8	261,9	433,3	261,9	301,0	233,1	261,9
PS + IR des NP; Frottis / 3 ans (p16/Ki67)	255,9	255,9	250,7	255,9	228,2	423,3	255,9	293,8	219,5	255,9
PS + IR des NP; HPV / 5 ans (frottis)	-133,2	-133,3	-85,9	321,9	-133,2	-96,4	-133,2	-95,3	-219,8	-133,2
PS + IR des NP; HPV / 3 ans (frottis)	558,9	558,8	565,4	1210,2	558,9	608,6	558,9	596,9	419,7	558,9
PS + IR des NP; HPV / 10 ans (frottis)	-734,7	-734,8	-649,7	-460,3	-734,7	-707,8	-734,7	-697,1	-780,0	-734,7
PS + IR des NP; HPV / 5 ans (p16/Ki67)	37,9	37,8	85,3	492,7	-108,7	53,9	37,9	75,9	-76,5	37,9
PS + IR des NP; p16/Ki67 / 3 ans (p16/Ki67)	1607,8	1607,8	1602,6	1607,8	410,5	1607,9	1607,8	1645,3	1583,5	1607,8

Résultats actualisés par rapport à la référence pour l'ensemble de l'horizon temporel exprimé pour 10 000 femmes ; * Référence

Tableau 43 Analyse scénarios – RDCR

Scénario	Référence	Couv. Vaccinale	Diversification	Prix HPV	Prix P16K67	Prix Frottis	Mortalité	Dépassement	PdV	Utilité
Participation spontanée (PS) uniquement	Dominé	Dominé	Dominé	Dominé	Dominé	Dominé	Dominé	Dominé	Dominé	Dominé
PS rationalisée (3 ans)	Dominé	Dominé	Dominé	Dominé	Dominé	Dominé	Dominé	Dominé	Dominé	Dominé
PS + Invitation/Relance (IR) des CMUc uniquement; Frottis / 3 ans (frottis)	Dominé	Dominé	Dominé	Dominé	Dominé	Dominé	Dominé	Dominé	Dominé	Dominé
IR de l'ensemble des femmes; Frottis / 3 ans (frottis)	Dominé	Dominé	Dominé	Dominé	Dominé	Dominé	Dominé	Dominé	Dominé	Dominé
PS + IR des non-participantes (NP); Frottis / 3 ans (frottis)	Dominé	Dominé	Dominé	Faib. Dominé	Dominé	Dominé	Dominé	Dominé	Dominé	Dominé
PS + IR des NP; Frottis / 3 ans (frottis) avec R par autoprélèvement vaginal	Dominé	Dominé	Dominé	Dominé	Dominé	Dominé	Dominé	Dominé	Dominé	Dominé
PS + IR des NP; Frottis / 3 ans (frottis) avec R par autoprélèvement urinaire	Dominé	Dominé	Dominé	Faib. Dominé	Dominé	Dominé	Dominé	Dominé	Dominé	Dominé
PS + IR des NP; Frottis / 3 ans (p16/Ki67)	Dominé	Dominé	Dominé	Faib. Dominé	Dominé	Dominé	Dominé	Dominé	Dominé	Dominé
PS + IR des NP; HPV / 5 ans (frottis)	Faib. Dominé	Faib. Dominé	Faib. Dominé	Faib. Dominé	Faib. Dominé	Faib. Dominé	Faib. Dominé	Faib. Dominé	Faib. Dominé	Faib. Dominé
PS + IR des NP; HPV / 3 ans (frottis)	Dominé	Dominé	Dominé	Dominé	Dominé	Dominé	Dominé	Dominé	Dominé	Dominé
PS + IR des NP; HPV / 10 ans (frottis)	Ref.	Ref.	Ref.	Ref.	Ref.	Ref.	Ref.	Ref.	Ref.	Ref.
PS + IR des NP; HPV / 5 ans (p16/Ki67)	101 435	102 198	96 499	125 120	82 188	100 004	114 107	101 488	91 459	87 245
PS + IR des NP; p16/Ki67 / 3 ans (p16/Ki67)	3 302 932	3 380 091	3 192 266	2 346 072	1 092 351	3 269 479	6 323 753	3 301 880	770 562	3 285 956

Tableau 44 Analyse scénario - RDCR vs situation actuelle

Scénario	Référence	Couv. Vaccinale	Diversification	Prix HPV	Prix P16K67	Prix Frottis	Mortalité	Dépassement	PdV	Utilité
Participation spontanée (PS) uniquement	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
PS rationalisée (3 ans)	48 900	48 776	44 737	48 900	48 900	48 900	88 544	48 900	69 208	41 992
PS + Invitation/Relance (IR) des CMUc uniquement; Frottis / 3 ans (frottis)	16 783	16 937	16 638	16 783	16 783	46 957	16 158	17 691	0	14 321
IR de l'ensemble des femmes; Frottis / 3 ans (frottis)	28 877	29 192	30 978	28 877	28 877	51 282	31 082	154 617	20 916	24 605
PS + IR des non-participantes (NP); Frottis / 3 ans (frottis)	23 392	23 618	22 847	23 392	23 392	41 344	22 255	27 364	41 610	19 992
PS + IR des NP; Frottis / 3 ans (frottis) avec R par autoprélèvement vaginal	24 218	24 429	23 737	24 856	24 218	40 067	23 404	27 833	37 766	20 675
PS + IR des NP; Frottis / 3 ans (frottis) avec R par autoprélèvement urinaire	24 218	24 429	23 737	24 856	24 218	40 067	23 404	27 833	37 766	20 675
PS + IR des NP; Frottis / 3 ans (p16/Ki67)	22 891	23 230	22 425	22 891	20 413	37 865	22 319	26 281	31 969	19 602
PS + IR des NP; HPV / 5 ans (frottis)	Domine	Domine	Domine	21 816	Domine	Domine	Domine	Domine	Domine	Domine
PS + IR des NP; HPV / 3 ans (frottis)	37 290	37 653	37 723	80 744	37 290	40 606	39 715	39 825	44 926	31 787
PS + IR des NP; HPV / 10 ans (frottis)	Domine	Domine	Domine	Domine	Domine	Domine	Domine	Domine	Domine	Domine
PS + IR des NP; HPV / 5 ans (p16/Ki67)	2 222	2 239	5 001	28 885	Domine	3 160	2 310	4 450	Domine	1 895
PS + IR des NP; p16/Ki67 / 3 ans (p16/Ki67)	91 703	92 685	91 406	91 703	23 413	91 709	96 536	93 842	131 921	78 498

◆ Cohorte de 25 ans

Tableau 45 Analyse scénario (vaccination) – QALY

Couv. Vaccinale	17%	30%	60%	90%
Participation spontanée (PS) uniquement *	18,7	18,7	18,7	18,7
PS rationalisée (3 ans)	-0,44	-0,42	-0,31	0,10
PS + Invitation/Relance (IR) des CMUc uniquement; Frottis / 3 ans (frottis)	7,17	6,70	6,29	6,15
IR de l'ensemble des femmes; Frottis / 3 ans (frottis)	11,56	11,00	10,19	10,37
PS + IR des non-participantes (NP); Frottis / 3 ans (frottis)	16,41	15,78	14,74	13,84
PS + IR des NP; Frottis / 3 ans (frottis) avec R autoprélèvement vaginal	17,66	16,95	15,78	14,79
PS + IR des NP; Frottis / 3 ans (frottis) avec R par autoprélèvement urinaire	17,66	16,95	15,78	14,79
PS + IR des NP; Frottis / 3 ans (p16/Ki67)	18,64	17,74	16,42	15,22
PS + IR des NP; HPV / 5 ans (frottis)	18,19	17,34	15,99	14,99
PS + IR des NP; HPV / 3 ans (frottis)	19,49	18,41	16,86	15,74
PS + IR des NP; HPV / 10 ans (frottis)	13,65	13,21	12,94	12,78
PS + IR des NP; HPV / 5 ans (p16/Ki67)	21,16	20,03	18,31	16,93
PS + IR des NP; p16/Ki67/ 3 ans (p16/Ki67)	24,15	22,97	21,00	19,29

Résultats actualisés par rapport à la référence pour l'ensemble de l'horizon temporel exprimé pour 10 000 femmes ; * Référence

Tableau 46 Analyse scénario (vaccination) - Coûts

Couv. Vaccinale	17%	30%	60%	90%
Participation spontanée (PS) uniquement *	1 604	1 604	1 603	1 603
PS rationalisée (3 ans)	-115,0	-115,1	-115,1	-115,1
PS + Invitation/Relance (IR) des CMUc uniquement; Frottis / 3 ans (frottis)	140,7	140,4	140,1	139,7
IR de l'ensemble des femmes; Frottis / 3 ans (frottis)	318,8	318,9	319,1	319,4
PS + IR des non-participantes (NP); Frottis / 3 ans (frottis)	340,0	339,7	339,3	338,9
PS + IR des NP; Frottis / 3 ans (frottis) avec R par autoprélèvement vaginal	397,2	397,0	396,6	396,2
PS + IR des NP; Frottis / 3 ans (frottis) avec R par autoprélèvement urinaire	397,2	397,0	396,6	396,2
PS + IR des NP; Frottis / 3 ans (p16/Ki67)	392,0	391,6	390,9	390,1
PS + IR des NP; HPV / 5 ans (frottis)	11,5	10,5	8,6	6,8
PS + IR des NP; HPV / 3 ans (frottis)	825,6	824,6	822,5	820,2
PS + IR des NP; HPV / 10 ans (frottis)	-688,7	-689,3	-690,5	-691,6
PS + IR des NP; HPV / 5 ans (p16/Ki67)	226,2	225,3	223,2	221,3
PS + IR des NP; p16/Ki67/ 3 ans (p16/Ki67)	2545,0	2544,5	2543,5	2542,5

Résultats actualisés par rapport à la référence pour l'ensemble de l'horizon temporel exprimé pour 10 000 femmes ; * Référence

Tableau 47 Analyse scénario (vaccination)– RDCR

Couv. Vaccinale	17%	30%	60%	90%
Participation spontanée (PS) uniquement	Dominé	Dominé	Dominé	Dominé
PS rationalisée (3 ans)	Dominé	Dominé	Dominé	Dominé
PS + Invitation/Relance (IR) des CMUc uniquement; Frottis / 3 ans (frottis)	Dominé	Dominé	Dominé	Dominé
IR de l'ensemble des femmes; Frottis / 3 ans (frottis)	Dominé	Dominé	Dominé	Dominé
PS + IR des non-participantes (NP); Frottis / 3 ans (frottis)	Dominé	Dominé	Dominé	Dominé
PS + IR des NP; Frottis / 3 ans (frottis) avec R par autoprélèvement vaginal	Dominé	Dominé	Dominé	Dominé
PS + IR des NP; Frottis / 3 ans (frottis) avec R par autoprélèvement urinaire	Dominé	Dominé	Dominé	Dominé
PS + IR des NP; Frottis / 3 ans (p16/Ki67)	Dominé	Dominé	Dominé	Dominé
PS + IR des NP; HPV / 5 ans (frottis)	Faib. Dominé	Faib. Dominé	Faib. Dominé	Faib. Dominé
PS + IR des NP; HPV / 3 ans (frottis)	Dominé	Dominé	Dominé	Dominé
PS + IR des NP; HPV / 10 ans (frottis)	Ref.	Ref.	Ref.	Ref.
PS + IR des NP; HPV / 5 ans (p16/Ki67)	121 866	134 184	170 200	220 213
PS + IR des NP; p16/Ki67/ 3 ans (p16/Ki67)	776 340	787 898	861 281	983 123

Tableau 48 Analyse scénario (vaccination) – RDCR vs situation actuelle

Couv. Vaccinale	17%	30%	60%	90%
Participation spontanée (PS) uniquement *	0	0	0	0
PS rationalisée (3 ans)	261 980	272 459	366 301	Domine
PS + Invitation/Relance (IR) des CMUc uniquement; Frottis / 3 ans (frottis)	19 626	20 950	22 287	22 707
IR de l'ensemble des femmes; Frottis / 3 ans (frottis)	27 587	28 978	31 305	30 798
PS + IR des non-participantes (NP); Frottis / 3 ans (frottis)	20 720	21 523	23 012	24 493
PS + IR des NP; Frottis / 3 ans (frottis) avec R par autoprélèvement vaginal	22 490	23 421	25 134	26 794
PS + IR des NP; Frottis / 3 ans (frottis) avec R par autoprélèvement urinaire	22 490	23 421	25 134	26 794
PS + IR des NP; Frottis / 3 ans (p16/Ki67)	21 027	22 079	23 812	25 633
PS + IR des NP; HPV / 5 ans (frottis)	632	606	538	454
PS + IR des NP; HPV / 3 ans (frottis)	42 353	44 798	48 774	52 122
PS + IR des NP; HPV / 10 ans (frottis)	Domine	Domine	Domine	Domine
PS + IR des NP; HPV / 5 ans (p16/Ki67)	10 691	11 250	12 193	13 075
PS + IR des NP; p16/Ki67/ 3 ans (p16/Ki67)	105 404	110 777	121 118	131 831

10.3.2 Analyses de sensibilité déterministes

Les figures suivantes présentent les résultats des analyses de sensibilité déterministes pour les dix paramètres ayant le plus d'impact sur le bénéfice net (pour 10 000 femmes) vs. la situation actuelle pour les stratégies suivantes :

- IR des NP fondée sur le frottis ;
- IR des NP fondée sur le test HPV à 10 ans ;
- IR des NP fondée sur le test HPV à 5 ans avec confirmation par marquage p16/Ki67 ;
- IR des NP fondée sur le marquage p16/Ki67.

Pour rappel, le bénéfice net pour une stratégie *versus* la stratégie de référence varie linéairement de $-\infty$ à $+\infty$. Un bénéfice net négatif signifie que la stratégie n'est pas coût-efficace au seuil de 40 000 euros habituellement retrouvé dans la littérature internationale par rapport à la stratégie de référence. Plus le bénéfice net est positif et élevé, plus la stratégie est efficiente.

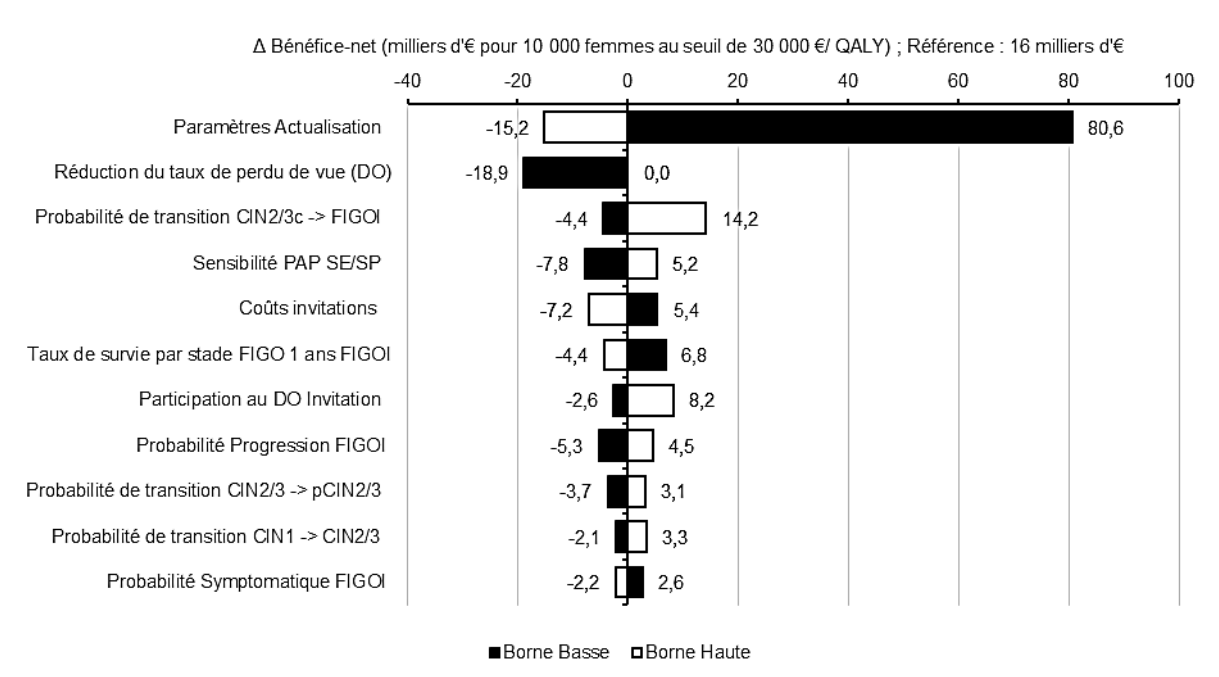
◆ Invitation relance (IR) par frottis tous les 3 ans

Le bénéfice net de la stratégie d'invitation relance des femmes non participantes fondé sur le frottis tous les 3 ans *versus* la situation actuelle est sensible aux paramètres suivants :

- actualisation ;
- réduction du taux de perdues de vue ;
- probabilité de transition des lésions CIN 2/3 vers le cancer ;
- coût des invitations ;
- sensibilité du frottis.

Ainsi, une réduction moindre du taux de perdues de vue conduirait le bénéfice net à devenir négatif, ce qui placerait cette stratégie au-delà du seuil d'acceptabilité de 40 000 euros par QALY. Les autres paramètres influents diminueraient l'efficacité de la stratégie, mais elle resterait coût-efficace.

Figure 24 Analyse déterministe – Scénario IR des NP ; Frottis (3 ans) vs Situation actuelle



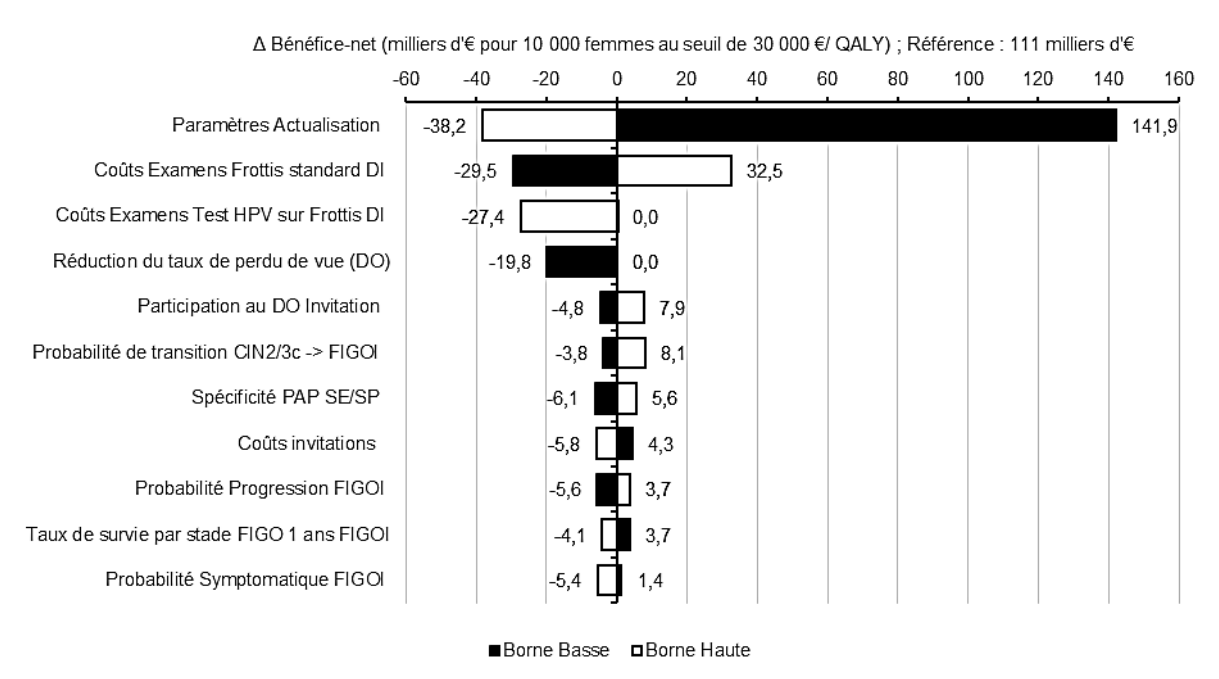
◆ **Invitation relance (IR) par test HPV tous les 10 ans**

Le RDCR de la stratégie d’invitation relance des femmes non participantes fondé sur le test HPV tous les 10 ans versus la situation actuelle est sensible aux paramètres suivants :

- actualisation ;
- coût du frottis et du test HPV ;
- sensibilité du frottis ;
- le taux de perdues de vue.

Quel que soit le paramètre considéré, la stratégie HPV à 10 ans reste efficiente au seuil de 40 000 euros par QALY par rapport à la situation actuelle, même en l’absence de réduction du tarif du test HPV et d’impact sur les perdues de vue.

Figure 25 Analyse déterministe – Scénario IR des NP ; HPV (10 ans) vs situation actuelle



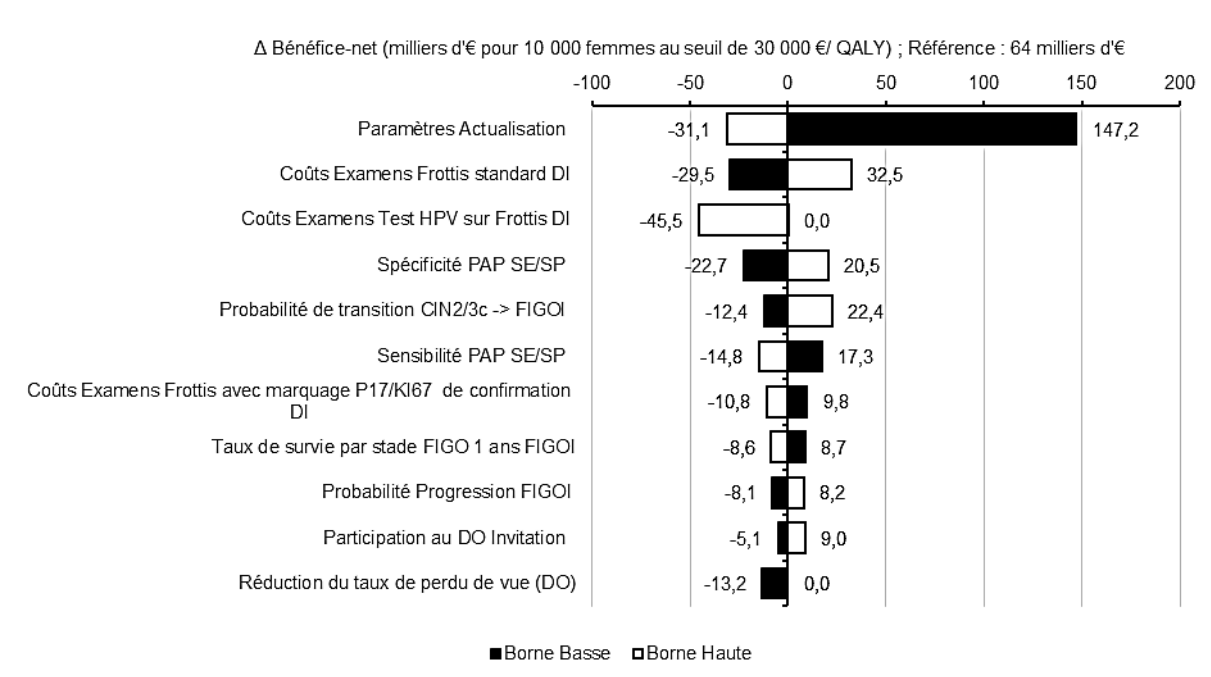
◆ IR par HPV tous les 5 ans avec confirmation par P16Ki67

Le RDCR de la stratégie d'invitation relance des femmes non participantes fondé sur le test HPV tous les 5 ans avec confirmation par double marquage p16/Ki67 versus la situation actuelle est sensible aux paramètres suivants :

- actualisation ;
- coût du frottis et du test HPV ;
- sensibilité du frottis ;
- probabilité de transition des lésions CIN 2/3 vers le cancer.

Quel que soit le paramètre considéré, la stratégie HPV à 5 ans avec marquage p16/Ki67 reste efficiente au seuil de 40 000 euros par QALY par rapport à la situation actuelle, même en l'absence de réduction du tarif du test HPV. Par ailleurs, contrairement aux stratégies précédentes, l'impact du taux de pertes de vue est modéré.

Figure 26 Analyse déterministe – Scénario IR des NP ; HPV/P16Ki67 (5 ans) vs situation actuelle



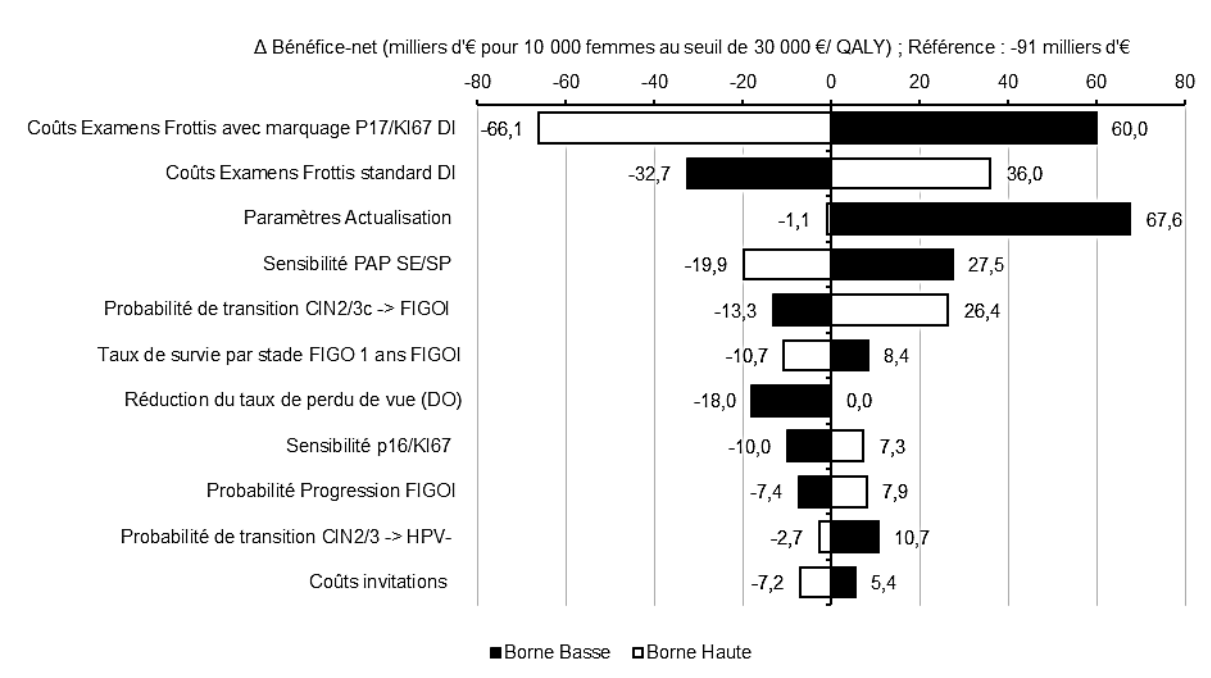
◆ IR par marquage P16Ki67 tous les 3 ans

Le RDCR de la stratégie d'invitation relance des femmes non participantes fondé sur le marquage p16/Ki67 tous les 3 ans versus la situation actuelle est sensible aux paramètres suivants :

- coût du marquage p16/Ki6 ;
- coût du frottis ;
- actualisation ;
- sensibilité du frottis ;
- probabilité de transition des lésions CIN 2/3 vers le cancer ;
- taux de survie lié au cancer ;
- taux de pertes de vue.

Quel que soit le paramètre considéré, la stratégie reste inefficace au seuil de 40 000 euros par QALY par rapport à la situation actuelle, même en cas de réduction de 20 % du coût du marquage.

Figure 27 Analyse déterministe – Scénario IR des NP ; P116KI67 (3 ans) vs situation actuelle



10.3.3 Analyse de sensibilité probabiliste

La figure 28 présente les résultats de l'analyse de sensibilité probabiliste sur une courbe multi-option de l'analyse en bénéfice net.

Une courbe d'acceptabilité est construite à partir des intervalles de confiance des RDCR et représente la probabilité qu'une stratégie soit coût-efficace en fonction de sommes maximales que le décideur est prêt à accepter (seuil) pour gagner une unité d'efficacité.

Les courbes d'acceptabilité présentent pour chacune des options de dépistage mutuellement exclusives la probabilité d'être efficace en fonction d'un seuil défini.

En France, aucun seuil de référence n'a été préétabli pour déterminer l'acceptabilité d'un traitement, d'une intervention ou d'une stratégie de santé publique.

Globalement, le graphique confirme les résultats de l'analyse de référence et montre que, pour des seuils de propension à payer inférieurs à 40 000 euros/QALY, la stratégie fondée sur le test HPV à 10 ans est la stratégie la plus efficace dans la grande majorité des cas (> 90 %).

Lorsque la stratégie HPV à 10 ans n'est plus considérée (figure 29), la stratégie actuelle avec rationalisation du frottis apparait comme la stratégie la plus efficace pour des seuils inférieurs à 30 000 euros par QALY. Entre 30 000 et 70 000 euros/QALY, il s'agit de la stratégie d'IR par frottis avec relance par autoprélèvement urinaire. Au-dessus de 70 000 euros/QALY, la stratégie HPV à 5 ans avec confirmation par p16/Ki67 est la plus efficace.

Figure 28 Analyse probabiliste (ensemble des stratégies)

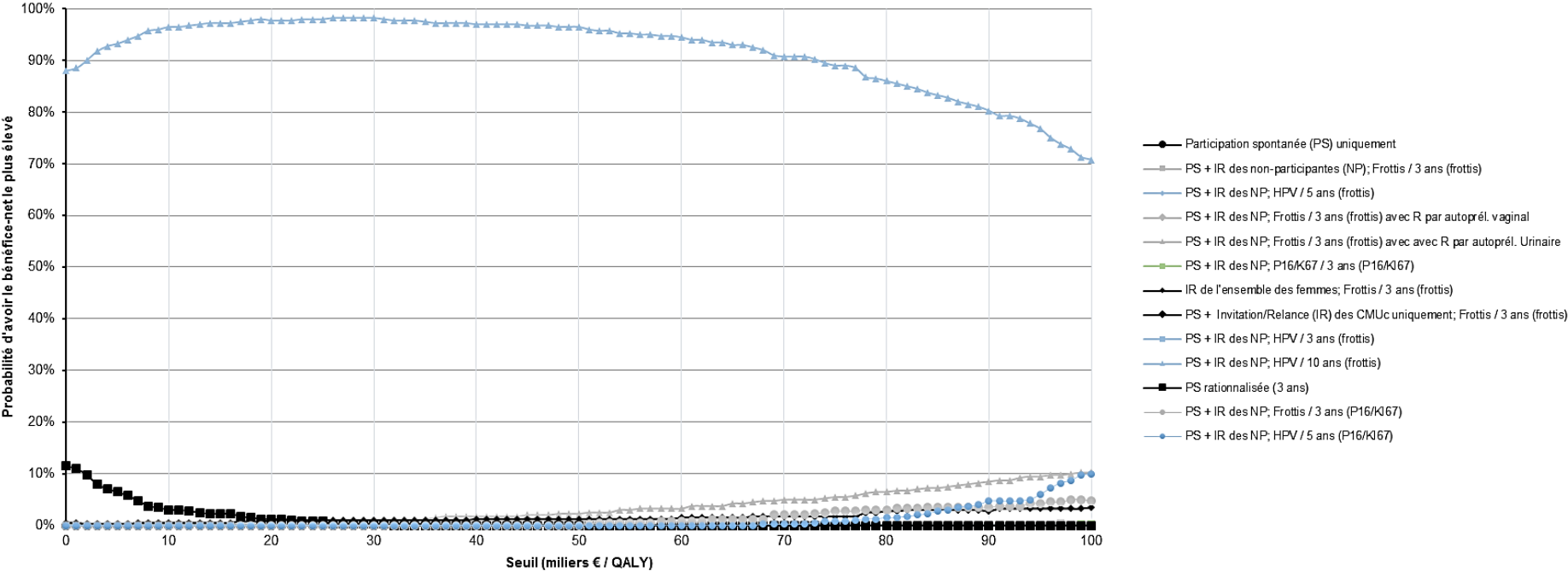
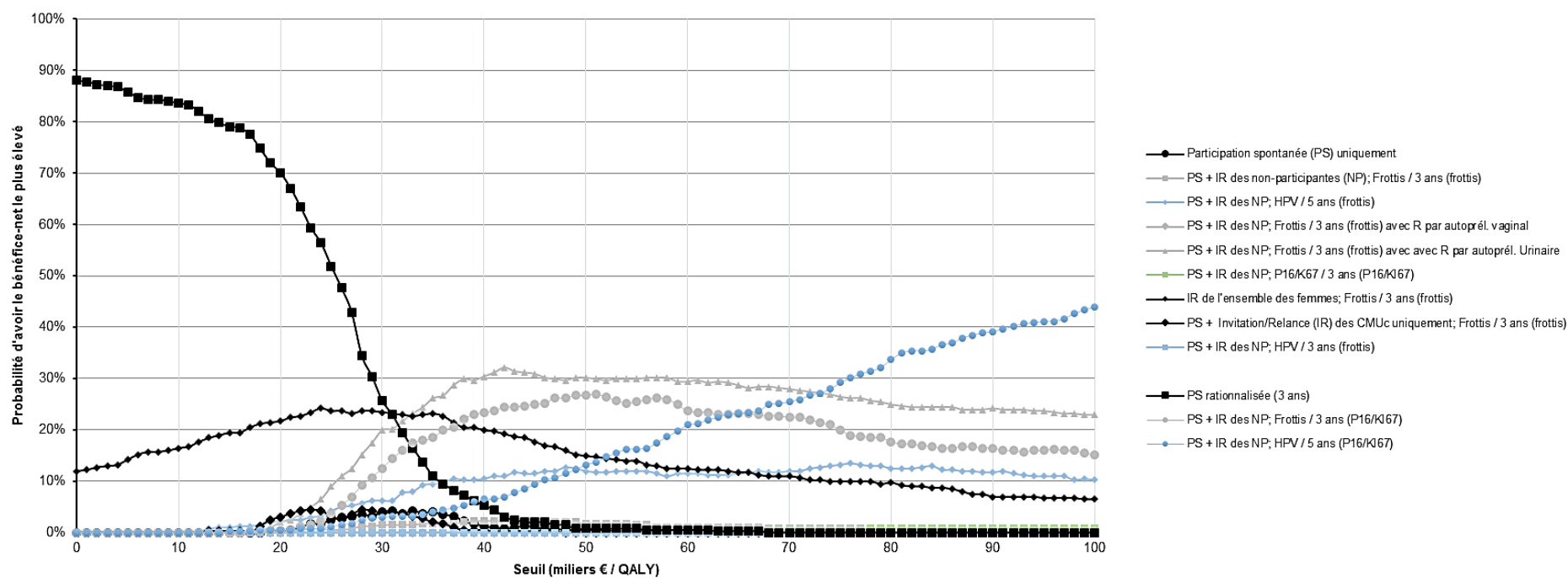


Figure 29 Analyse probabiliste (stratégie « HPV à 10 ans » exclue)



11. Discussion et limites

11.1 Discussion

Cette analyse porte sur la comparaison de stratégies de dépistage organisé du cancer du col de l'utérus dans la population des femmes françaises âgées de 25 à 65 ans éligibles au dépistage.

Dans l'analyse de référence, **toutes les stratégies de dépistage organisé fondées notamment sur l'invitation et la relance des non-participantes permettent d'améliorer la couverture du dépistage, de diminuer l'incidence et la mortalité liées au cancer du col. En moyenne, l'invitation et la relance permettent d'augmenter le taux de couverture de 5 %. Selon les stratégies, la réduction de l'incidence est comprise entre 20 et 45 % et celle de la mortalité liée au CCU, entre 15 et 30 %.** Ces résultats se traduisent par un gain d'espérance de vie compris entre 35 et 70 ans pour 10 000 femmes éligibles au dépistage. Ils suggèrent **qu'il est possible d'atteindre l'objectif fixé par le Plan cancer 2014-2019 de réduction de l'incidence et du nombre de décès par cancer du col de l'utérus de 30 % à 10 ans, quelle que soit la stratégie retenue** (55).

Les stratégies de DO fondées sur le test HPV en test primaire tous les 10 ans et 5 ans avec invitation/relance des femmes non participantes permettent d'obtenir de meilleurs résultats de santé pour un coût inférieur à la stratégie actuelle, qui est fondée sur la participation spontanée au dépistage par FCU triennal. Ces résultats s'expliquent d'une part par la meilleure performance des tests HPV par rapport au frottis standard, d'autre part par l'espacement des tests, qui permet de réduire significativement les coûts.

Les tests HPV permettent de diagnostiquer jusqu'à 26 % de lésions précancéreuses du col utérin supplémentaires (stratégie de DO avec test HPV tous les 5 ans) et permettent de réduire de 8 à 19 % l'incidence du CCU contre 14 à 15 % pour la stratégie de DO fondée sur le frottis tous les 3 ans. Ces résultats sont cohérents avec ce qui a été observé dans la littérature (56), bien que les gains associés soient nettement plus faibles. Dans quatre essais cliniques comparant le frottis au test HPV tous les 5 ans, le test HPV a été associé à une réduction de 60 à 70 % des cancers du col invasifs par rapport au frottis. La comparaison directe des résultats est toutefois délicate du fait des différences de populations incluses et d'organisation de la prise en charge. La réduction de l'incidence du cancer se traduit par un gain d'espérance de vie compris entre 35 et 55 ans (non actualisé) pour 10 000 femmes éligibles au dépistage.

Par ailleurs, l'espacement des intervalles entre deux tests de dépistage permet de réduire de 17 % (tous les 5 ans) à 52 % (tous les 10 ans) le nombre total de tests réalisés. Cela se traduit en pratique par une réduction des coûts pour l'horizon temporel total (soit environ 40 ans) de 13,4 millions d'euros pour 10 000 femmes dans le cas de la stratégie à 10 ans et de 2,2 millions d'euros pour la stratégie à 5 ans.

Ainsi, les stratégies de DO fondées sur le test HPV en dépistage primaire avec invitation/relance des femmes non participantes apparaissent coût-efficaces dans l'analyse médico-économique et dominent la stratégie actuelle (dépistage spontané fondé sur un FCU tous les 3 ans), ainsi que les stratégies de DO fondées sur le FCU avec invitation/relance des femmes non participantes.

Par ailleurs, la substitution du double marquage immuno-histochimique (marquage p16/Ki67) au FCU lors de la confirmation diagnostique après un test HPV positif permet d'améliorer les performances de la stratégie de DO fondée sur le test HPV en dépistage primaire. Dans le cas de la stratégie de DO avec test HPV tous les 5 ans, le double marquage immuno-histochimique permet d'améliorer le taux de diagnostic des lésions précancéreuses de 26 à 34 % par rapport à la situation actuelle, et de réduire davantage l'incidence des cancers (de 19 à 23 %) ainsi que la mortalité liée au CCU (de 22 à 26 %). Ces résultats s'accompagnent d'une augmentation des coûts de dépistage d'environ 300 euros par femme. La stratégie de DO fondée sur le test HPV tous les 5 ans couplé au double marquage immuno-histochimique reste toutefois moins coûteuse que la stratégie actuelle (dépistage spontané avec FCU tous les 3 ans).

Sous réserve d'une confirmation de ses performances diagnostiques *via* des études de haut niveau de preuve et leur transposabilité en pratique courante en France, la stratégie de DO par double marquage immuno-histochimique (marquage p16/Ki67) est la stratégie la plus efficace. Elle présente toutefois un coût très élevé du fait de son tarif actuel de remboursement. Avec une hypothèse de réduction de 60 % de son tarif (à l'instar de l'hypothèse retenue pour les stratégies de DO fondées sur le test HPV), le RDCR était de 1 092 351 euros par QALY lorsque l'ensemble des stratégies étaient considérées et 23 413 euros *versus* la situation actuelle, ce qui pourrait être considéré comme acceptable. De même, la stratégie de DO fondée sur le double marquage P16/Ki67 tous les 5 ans et un tarif négocié à 30 euros constitue une alternative intéressante lorsque les stratégies HPV ne sont pas considérées.

En conclusion, du point de vue de l'analyse médico-économique, les stratégies de DO fondées sur le test HPV tous les 10 ans et 5 ans (avec double marquage immuno-histochimique en confirmation) et la stratégie de DO fondée sur le marquage p16/Ki67 tous les 3 ans constituent des stratégies efficaces (c'est-à-dire figurant sur la frontière d'efficacité), les autres stratégies étant dominées.

Parmi ces stratégies, la stratégie de DO avec test HPV tous les 5 ans et double marquage immuno-histochimique, ainsi que la stratégie de DO avec double marquage immuno-histochimique tous les 3 ans, sont associées à des RDCR supérieurs au seuil communément admis dans la littérature internationale de 30 000 euros à 40 000 euros (51). De ce fait, c'est la stratégie de dépistage fondé sur le test HPV tous les 10 ans (pour les femmes éligibles) qui apparaît comme la stratégie de référence (au seuil communément admis de 40 000 euros/QALY), et la stratégie la plus efficace au sens strict de l'évaluation médico-économique.

Toutefois, il est important de considérer qu'en termes de réduction de l'incidence du cancer (qui demeure un des objectifs de l'action 1.1 du Plan cancer 2014-2019), **le DO avec test HPV tous les 10 ans est associé à une réduction de l'incidence inférieure à celles des stratégies de DO fondées sur le frottis tous les 3 ans. C'est la raison pour laquelle, au-delà des considérations strictes d'efficacité,** ce point peut conduire à ne pas considérer préférentiellement cette stratégie de DO reposant sur un test HPV tous les 10 ans. Dans ce cas, **la stratégie de DO avec test HPV tous les 5 ans apparaît comme la stratégie de référence.**

Par ailleurs, les analyses de scénarios et les analyses de sensibilité confirment la robustesse des résultats, les stratégies de DO fondées sur le test HPV tous les 5 ans et 10 ans étant systématiquement sur la frontière d'efficacité. Néanmoins, l'ampleur des gains d'espérance de vie et des économies est conditionnée à plusieurs éléments.

- La stratégie de DO avec test HPV tous les 10 ans est associée à des gains d'espérance de vie similaires, voire inférieurs, selon les hypothèses, aux stratégies de DO avec FCU tous les 3 ans. L'intérêt de stratégie de DO avec test HPV tous les 10 ans repose donc essentiellement sur les économies réalisées. Ainsi, si l'objectif recherché est d'optimiser la survie, alors la stratégie de DO avec test HPV tous les 5 ans paraît devoir être préférée. Par ailleurs, les économies obtenues résultent de l'hypothèse d'une réduction de 60 % du coût actuel du test HPV dans le cadre d'une négociation tarifaire faisant suite à une extension d'indication dans le cadre la généralisation du programme. Bien que des résultats similaires soient observés dans l'analyse de scénarios avec les coûts actuels, les économies potentielles sont alors diminuées pour la stratégie à 10 ans et la stratégie de DO avec test HPV tous les 5 ans devient plus coûteuse que les stratégies de DO fondées sur le FCU.
- L'analyse de référence fait l'hypothèse de l'absence de surparticipation avec le test HPV en dépistage primaire (participation plus fréquente qu'aux intervalles recommandés). Cette hypothèse ne paraît pas réaliste. En effet, s'agissant de la situation actuelle, on constate que près d'un tiers des femmes qui réalisent un dépistage ont un intervalle de dépistage inférieur aux 3 ans recommandés. En simulant un intervalle de dépistage de 3 ans pour la stratégie de DO par test HPV, les résultats montrent que l'efficacité du DO par test HPV diminue nettement. Ainsi, **dans le scénario à 3 ans avec surdépistage, l'efficacité du DO fondé sur le test HPV décroît fortement avec la fréquence de réalisation du test,** en particulier lorsque la fréquence est supérieure à une fois tous les 5 ans. En effet, en-deçà de 5 ans, **les gains d'efficacité sont quasi-nuls alors que les coûts augmentent fortement.** De fait, ces résultats montrent qu'il est impératif que le programme de DO puisse permettre un respect des intervalles de dépistage, sans quoi un passage au test HPV en dépistage primaire s'avèrerait inefficace. Ce point relatif au nécessaire respect des bonnes pratiques constitue une limite importante de la stratégie de DO par test HPV tous les 5 ans.

- **Les stratégies de DO fondées sur le test HPV en dépistage primaire ne sont pas « indiquées » chez les femmes jeunes (de moins de 35 ans), ce qui imposerait de maintenir deux algorithmes de dépistage.** De plus, les gains à terme de la stratégie de DO avec test HPV sont plus faibles que ceux obtenus dans l'analyse de référence chez les femmes jeunes. En effet, leur performance dans la cohorte des femmes de 25 ans est comparable à celles de stratégies de DO fondées sur le FCU.
- L'espacement des dépistages pourrait potentiellement conduire à une diminution de la participation au dépistage par un phénomène d'échappement des femmes (diminution de la fidélisation). L'impact du taux de couverture reste toutefois limité dans les analyses de sensibilité si la baisse est modérée.
- Enfin, la sensibilité et la spécificité des tests sont des paramètres clefs de l'analyse. Ainsi, un DO fondé sur le test HPV nécessitera de mettre en place des contrôles de qualité garantissant que la qualité des tests (prélèvement et analyse) permette d'obtenir des résultats équivalents à ceux rapportés dans la littérature (60, 61).

S'agissant de la stratégie de DO fondée sur le double marquage immuno-histochimique (marquage p16/Ki67), les hypothèses de sensibilité et de spécificité reposent sur un seul essai (bien conduit, avec une lecture centralisée des résultats). La moindre maturité de cette technologie par rapport au test HPV doit conduire à interpréter les résultats relatifs à cette stratégie de DO avec précaution, dans la mesure où les performances de cette innovation restent à confirmer en vie réelle.

En raison de l'ensemble des limites identifiées pour les stratégies de DO fondées sur le test HPV ou le double marquage immuno-histochimique, les stratégies de DO avec FCU conservent une place qui reste importante parmi les stratégies possibles de DO.

Du point de vue de l'analyse médico-économique, les stratégies de DO fondées sur le FCU présentent, en effet, des résultats intermédiaires. Elles conduisent à une réduction de 15 % des cancers et de la mortalité, liée à une augmentation du taux de dépistage des lésions précancéreuses, elle-même due à l'augmentation de la couverture du dépistage. Celle-ci conduit à une augmentation de 4 % du nombre de FCU réalisés (comparable à l'augmentation de la participation) pour un coût total de 200 000 euros pour 10 000 femmes. En conséquence, les stratégies de DO fondées sur le FCU sont associées à des RDCR de 20 000 euros/QALY par rapport à la situation actuelle, c'est-à-dire très en dessous du seuil communément accepté de 40 000 euros/QALY⁵. Ainsi, les expérimentations françaises de DO extrapolées à l'ensemble du territoire apparaissent très coût-efficaces par rapport à la situation actuelle de dépistage spontané. L'ajout de la confirmation diagnostique par le double marquage immuno-histochimique (marquage p16/Ki67) permet, en outre, d'améliorer les résultats sans impact majeur sur le RDCR.

Néanmoins, **ces résultats sont fortement conditionnés à la capacité des structures de gestion de diminuer le taux des femmes perdues de vue. Les résultats des analyses déterministes et les analyses en scénarios montrent qu'il s'agit d'un paramètre clef pour les stratégies de DO fondées sur le frottis, plus sensible que les stratégies de DO fondées sur le test HPV.** Dans l'hypothèse d'un taux de pertes de vue proche de la situation actuelle (c.-à-d. ne prenant pas en compte l'hypothèse de diminution des pertes de vue dans le cadre du dépistage organisé), les stratégies de DO fondées sur le FCU présentent des RDCR de l'ordre de 30 000 à 40 000 euros/QALY. Ces résultats confirment la plus-value de l'activité des structures de gestion du DO (ou d'autres modalités organisationnelles de suivi présentant une efficacité au moins équivalente) et met en avant les apports des structures d'organisation et de suivi en DO. Les derniers résultats de l'expérimentation menée en Alsace montrent une diminution de la part des pertes de vue de 8 % à 1,6 %, résultant de l'activité de contact des patients/praticiens après résultat positif (données Association Eve, non publiées). Ces résultats plaident en faveur d'un déploiement national du DO tel qu'il a été expérimenté en France (invitation/relance (+/- auto prélèvement) des femmes non participantes, couplé au suivi des femmes dépistées positives) et tel qu'il est organisé pour les deux autres localisations de cancers.

Les stratégies de DO incluant l'autoprélèvement HPV apparaissent, dans le modèle, comme plus efficaces que les stratégies de DO fondées sur le seul FCU. Néanmoins, leur efficacité est fortement conditionnée par la capacité des femmes à réaliser le prélèvement, ainsi que par la qualité du prélèvement, qui constitue un élément déterminant de la sensibilité et spécificité de la recherche d'HPV. (62)

⁵ Haute Autorité de Santé. Valeurs de référence pour l'évaluation économique en santé - Revue de littérature. Décembre 2014 http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_2000884/fr/valeurs-de-referance-pour-l-evaluation-economique-en-sante

Parmi les stratégies de DO fondées sur le FCU, la stratégie restreinte à l'invitation des seules femmes bénéficiaires de la CMUc est associée à des résultats intermédiaires qui permettent toutefois de réduire la mortalité pour un coût plus modeste. Cette stratégie de DO, qui limite l'envoi des invitations/relance aux femmes bénéficiaires, est associée à un RDCR de 15 000 euros/QALY *versus* la situation actuelle. Elle apparaît donc plus efficiente que l'invitation de l'ensemble des non-participantes et pourrait potentiellement permettre de réduire les inégalités sociales de santé. Ces résultats suggèrent qu'en cas de budget limité, ou pour un effort ciblé, cette stratégie peut s'avérer pertinente.

La rationalisation du dépistage actuel (dépistage spontané par FCU avec strict respect de l'intervalle recommandé de 3 ans) **permet effectivement la réalisation d'économies pour une perte d'efficacité marginale.** Mécaniquement, la stratégie actuelle (dépistage spontané par FCU) apparaît, de fait, inefficace au seuil des 40 000 euros/QALY, comparée à la stratégie de rationalisation. Cela vient confirmer *a posteriori* le choix de l'intervalle recommandé en France s'agissant du dépistage primaire par FCU. Dans la perspective d'un déploiement du DO d'abord fondé sur le FCU, cela vient documenter le maintien de l'intervalle recommandé de 3 ans.

Enfin, la stratégie de généralisation du dépistage organisé à l'ensemble des femmes par invitation/relance sans participation spontanée possible au dépistage présente une efficacité globalement inférieure aux stratégies de DO prévoyant l'invitation et la relance des femmes non-participantes, ce qui, au-delà du fait que la mise en œuvre de cette stratégie ne paraisse pas envisageable en France, vient la disqualifier.

L'homogénéité des résultats pour l'ensemble des sous-populations a par ailleurs été mise en évidence, suggérant qu'il n'est pas nécessaire d'avoir des stratégies strictement différenciées par sous-groupe de la population cible. Toutefois, l'analyse en sous-population a mis en évidence le fait que les stratégies HPV présentent un intérêt moindre chez les femmes jeunes.

La vaccination anti-HPV a un impact négligeable sur les résultats. Ces résultats sont fondés sur une prise en compte de la vaccination n'incluant pas la possibilité d'une immunité de groupe. Une étude récente suggère qu'en cas d'immunité de groupe supérieure à 50 %, la fréquence de dépistage devrait être réduite. (63) Les scénarios testant divers niveaux de couverture vaccinale montrent un résultat similaire. Toutefois, compte tenu de la situation française actuelle, il n'est pas attendu d'évolution significative des taux de couverture vaccinale anti-HPV. Cela plaide pour une absence de prise en compte des considérations liées à la vaccination anti-HPV sur les décisions et arbitrages entre les stratégies potentielles de DO, à court et à moyen terme.

La modélisation confirme que la limitation des dépassements d'honoraires des praticiens dans le cadre du DO et la diversification des préleveurs constituent des stratégies susceptibles de générer des économies et restent des leviers à privilégier dans le cadre du déploiement du programme de DO.

Enfin, les analyses de sensibilité probabilistes confirment le résultat principal, la stratégie HPV à 10 ans constituant la stratégie de référence. Lorsque cette stratégie est exclue, les résultats de l'analyse probabiliste montrent que la rationalisation du dépistage spontané fondé sur le FCU, la stratégie de DO fondée sur un frottis tous les 3 ans avec relance par autoprélèvement HPV, ainsi que la stratégie de DO fondé sur un test HPV tous les 5 ans sont les stratégies les plus efficaces pour des seuils compris entre 30 000 et 70 000 euros/QALY.

Des résultats similaires ont été retrouvés dans des publications précédentes. Dans le contexte italien, une stratégie de dépistage fondée sur le test HPV tous les 5 ans dominait la stratégie fondée sur un FCU tous les 3 ans (57). Par ailleurs, une publication dans le contexte néerlandais retrouvait la perte d'efficacité associée à l'augmentation de la fréquence de réalisation du test HPV. (58) Enfin, dans le contexte norvégien, l'amélioration du taux de dépistage et la réduction des pertes de vue (proche du scénario de mise en place du DO fondé sur le FCU) étaient également associées à des RDCR inférieurs à 30 000 euros/QALY (59).

Enfin, dans la mesure où les inégalités de santé résultent d'un ensemble de déterminants (accès aux soins et à la prévention, conditions socio-économiques, niveau de ressources et d'éducation, emploi, logement, etc.), les analyses en sous-groupes qui ont été conduites ne permettent que de capter partiellement l'effet des stratégies évaluées. S'agissant des populations vulnérables et/ou éloignées du système de santé, les bases de données médico-administratives ne renseignent pas les caractéristiques sociales des populations mais relèvent uniquement les aides (notamment CMU et/ou CMUc) qu'elles perçoivent, pour certaines d'entre elles. D'autres critères affectant le recours aux soins et à la prévention et augmentant les besoins de santé (environnement social, soutien social, origine, éducation, etc.) ne sont pas disponibles.

11.2 Forces et faiblesses de l'analyse

Le modèle est fondé sur une méthodologie de microsimulation permettant de simuler de façon fine le parcours des femmes et les modalités de dépistage. Par ailleurs, les données de dépistage sont fondées sur des données observées en vie réelle. Ce modèle permet donc un gain de précision dans l'analyse par rapport à des modèles de Markov plus traditionnels. Il permet de reproduire plus fidèlement le comportement des femmes, en prenant en compte l'ensemble des éléments et paramètres possibles du dépistage.

Le taux d'actualisation de 4 %, retenu dans l'analyse de référence, est le taux actuellement recommandé par la HAS. Il est à noter que ce taux est élevé compte tenu de l'environnement macroéconomique actuel et qu'il est probable qu'un taux de 2,5 à 3 % soit retenu dans le futur. L'analyse de sensibilité montre que la baisse du taux d'actualisation favorise les stratégies les plus efficaces, et plus particulièrement le DO par double marquage immuno-histochimique (marquage p16/Ki67) en dépistage primaire.

Par ailleurs, l'utilisation de l'algorithme Mersenne Twister pour la génération aléatoire des nombres, l'utilisation de la même graine pour chaque simulation et le nombre élevé de simulations permettent d'améliorer la robustesse des résultats.

La limite principale du modèle porte sur les données de probabilités de transition. En effet, la littérature est relativement hétérogène et la probabilité varie d'un modèle à l'autre. De plus, compte tenu de la faible prévalence des lésions, de l'ordre de 1/10 000, la précision des probabilités de transitions issues de la littérature est insuffisante. Toutefois, l'utilisation d'un modèle publié pour la France permet de maintenir la comparabilité des résultats avec les résultats précédents. De plus, le modèle reproduit relativement fidèlement les données épidémiologiques. Enfin, les probabilités de transitions n'ont qu'un impact limité dans les analyses de sensibilité.

12. Conclusion et préconisations

12.1 Conclusion

L'objectif de cette évaluation médico-économique était d'évaluer l'efficacité de différentes modalités de dépistage organisé afin d'accompagner son déploiement à court et moyen terme, en tenant compte du contexte actuel français, des expérimentations françaises de DO, de l'évolution de la démographie médicale des professionnels de santé impliqués dans le FCU et de modalités de dépistage alternatives ou complémentaires du FCU (autoprélèvement, recherche d'HPV, double marquage immuno-histochimique).

Les résultats montrent que toutes les stratégies de dépistage organisé incluant des invitations et relances des femmes ne participant pas spontanément au dépistage du CCU (quel que soit le test de dépistage retenu) permettent d'améliorer la couverture du dépistage et de diminuer l'incidence et la mortalité liée au cancer du col. Elles indiquent également que le DO du CCU permet d'atteindre l'objectif fixé par le Plan cancer 2014-2019 de réduction de l'incidence et du nombre de décès par cancer du col de l'utérus de 30 % à 10 ans.

Les stratégies de DO fondées sur le FCU conduisent à une réduction de 15 % des cancers et de la mortalité, liée à une augmentation du taux de dépistage des lésions précancéreuses, elle-même due à l'augmentation de la couverture du dépistage. Elles sont associées à des RDCR de 20 000 euros/QALY par rapport à la situation actuelle, c'est-à-dire très en dessous du seuil communément accepté au plan international de 40 000 euros/QALY. Cela permet de les considérer comme des interventions de santé très efficaces. L'ajout de la confirmation diagnostique par le double marquage immuno-histochimique permet, en outre, d'améliorer les résultats sans impact majeur sur le RDCR. L'harmonisation de la tarification du FCU entre ACP et biologistes (augmentation du tarif de 15,40 euros à 20,00 euros) induit une augmentation des RDCR mais les stratégies de DO fondées sur le FCU continuent d'être considérées comme efficaces au seuil de 40 000 euros/QALY.

Les stratégies de DO fondées sur le test HPV tous les 10 ans (avec FCU si HPV +) et test HPV tous les 5 ans (avec double marquage immuno-histochimique en confirmation), ainsi que la stratégie de DO fondée sur le double marquage immuno-histochimique en dépistage primaire tous les 3 ans, constituent la frontière d'efficacité de l'analyse médico-économique.

Néanmoins, la stratégie de DO par test HPV tous les 5 ans et double marquage en confirmation et la stratégie de DO avec double marquage immuno-histochimique tous les 3 ans sont associées à des RDCR supérieurs au seuil de 30 000 euros à 40 000 euros. De ce fait, c'est la stratégie de DO fondée sur le test HPV tous les 10 ans qui apparaît comme la stratégie de choix en termes d'efficacité (ce qui ne serait pas le cas si la décision se fondait sur son impact en termes de réduction de la morbi-mortalité).

La stratégie de DO avec un test HPV qui serait réalisé tous les 3 ans constitue un point de vigilance important quant au respect des intervalles de dépistage pour stratégies incluant le test HPV (stratégie coûteuse induisant une augmentation du nombre d'examen de dépistage et de coloscopies, dont une grande majorité est très probablement inutile).

Par ailleurs, les résultats :

- confirment la plus-value de l'activité des structures de gestion du DO ;
- mettent en avant les apports des structures d'organisation et de suivi en DO ;
- confirment qu'il n'est pas nécessaire d'envisager des stratégies différenciées par sous-groupe de la population cible, même si l'analyse en sous-population montre que les stratégies HPV présentent un intérêt moindre chez les femmes jeunes ;
- confirme que la vaccination anti-HPV a un impact négligeable sur les résultats.

En conclusion, le déploiement du dépistage organisé du CCU constitue une stratégie efficace. Si celui-ci repose dans un premier temps sur le FCU en dépistage primaire, des étapes de montée en charge progressive peuvent être mise en œuvre (invitation/relance adressée en priorité aux femmes bénéficiaires de la CMUc, envoi de kits d'autoprélèvement HPV à la relance, etc.). Le programme devra, quoi qu'il en soit, permettre de créer les conditions du passage à moyen terme au test HPV en dépistage primaire et préciser la place du double marquage immuno-histochimique.

Tableau 49 Synthèse pour les stratégies de DO fondées sur le FCU (SWOT)

	Positif	Négatif
Analyse C/E	<ul style="list-style-type: none"> Performances supérieures à la situation actuelle (dépistage spontané par FCU) : augmentation du taux de participation et réduction de la morbi-mortalité. Atteinte de l'objectif de réduction de l'incidence de cancer. Efficience au seuil de 40 000 euros/QALY. Stratégies efficaces chez les femmes jeunes. Gains d'efficience supplémentaire si autoprélèvement HPV à la relance (en complément) ou double marquage immuno-histochimique en confirmation. 	<ul style="list-style-type: none"> Stratégie plus sensible aux hypothèses de pertues de vue et de taux de participation que les stratégies fondées sur le test HPV. Dominée par les stratégies fondées sur le test HPV à 10 et 5 ans (moins efficace et plus chère).
Contexte	<ul style="list-style-type: none"> Contexte déjà adapté à la mise en place. Compatibilité avec le calendrier de déploiement du programme. Technologie maîtrisée. Données de vie réelle confirmant les résultats en termes de performance, diminution des taux de pertues de vue et augmentation de la participation. 	<ul style="list-style-type: none"> Capacité du système de santé limitée pour absorber de nouvelles participantes en l'absence de transfert vers d'autres préleveurs que les gynécologues.

Tableau 50 Synthèse pour les stratégies de DO fondées sur le test HPV (SWOT)

	Positif	Négatif
Analyse C/E	<ul style="list-style-type: none"> Meilleure efficacité que les stratégies fondées sur le FCU (pour les fréquences de 3 et 5 ans). Moins coûteux que les stratégies fondées sur le FCU (pour les fréquences de 5 et 10 ans). Moins sensibles que le frottis aux taux de pertues de vues et au taux de participation. 	<ul style="list-style-type: none"> Efficience très sensible au respect de la fréquence de prélèvement (coût et examens inutiles à défaut). Stratégie moins performante que le frottis sur la morbi-mortalité du CCU pour la fréquence à 10 ans.
Contexte	<ul style="list-style-type: none"> Déployé aux Pays-Bas et en région en Italie. Meilleure acceptabilité de l'autoprélèvement (augmentation potentielle de la participation). Technologie maîtrisée. 	<ul style="list-style-type: none"> Non réalisable chez les femmes de moins de 35 ans et moins performant chez les femmes jeunes, ce qui implique des algorithmes plus complexes. Absence d'indication en dépistage primaire et de recommandations sur la conduite à tenir en cas de dépistage positif, etc. (HAS, algorithme). Négociation tarifaire nécessaire (extension d'indication au dépistage primaire). Risque de diminution de la participation avec l'espacement des prélèvements. Résultats de santé dépendants de la transférabilité en vie réelle de performances diagnostiques (sensibilité et spécificité) évaluées en conditions expérimentales.

Tableau 51 Synthèse pour les stratégies de DO fondées sur le double marquage immuno histochimique p16/Ki67 (SWOT)

	Positif	Négatif
Analyse CE	<ul style="list-style-type: none"> • Stratégie la plus efficace (générant les gains de survie et d'années de vie ajustées sur la qualité de vie les plus importants). • Gains d'efficacité en confirmation des FCU anormaux. 	<ul style="list-style-type: none"> • Coût très important rendant la stratégie non efficiente au seuil de 40 000 euros/QALY et en l'absence d'une négociation tarifaire.
Contexte	<ul style="list-style-type: none"> • Stratégie fondée sur la même organisation que le frottis : facilité de mise en œuvre & maintien des anatomopathologistes dans le circuit du dépistage. • Maintien des intervalles de dépistage à 3 ans (neutralité du changement de test/FCU). 	<ul style="list-style-type: none"> • Existence d'un monopole (fabriquant réactif), incertitude sur une éventuelle diminution des coûts. • Absence d'indication en dépistage primaire et de recommandations sur la conduite à tenir en cas de dépistage positif, etc. (HAS, algorithme). • Négociation tarifaire nécessaire (si extension d'indication au dépistage primaire). • Absence de recul sur l'efficacité de la stratégie en vie réelle, et notamment sur la qualité de la lecture des résultats, avec un risque de performances diagnostiques (sensibilité et spécificité) inférieure en vie réelle.

12.2 Préconisations de l'Institut national du cancer⁶

Préconisations de l'INCa

Du fait des contraintes fortes de calendrier, des risques identifiés et des prérequis non satisfaits à ce jour pour le passage au test HPV en dépistage primaire en France (situation cible), **l'INCa préconise que le programme national de dépistage organisé (DO) du CCU se mette en place:**

- ➔ **en créant les conditions du passage à terme au test HPV en dépistage primaire**, au travers :
 - de son cahier des charges et des circuits d'information entre les professionnels de santé et acteurs impliqués ;
 - du système d'information du programme (en cours d'élaboration) ;
 - des indicateurs d'impact et d'évaluation et des données à collecter ;
 - de la généralisation du prélèvement en milieu liquide ;
 - de la mise en place du système d'assurance qualité intégrant le suivi des pratiques (dépistage, suivi, prise en charge) et de la qualité des prélèvements ;
 - d'une amplification des actions de diversification des préleveurs (incitations, coopérations, etc.) ;
 - du renforcement de l'implication du réseau des anatomo-cytopathologistes (y compris harmonisation des tarifications) ;

- ➔ **en tenant compte à court terme de la hiérarchisation des stratégies de DO fondées sur le FCU :**
 - en cas de ressources limitées, invitations et relances en direction des femmes bénéficiaires de la CMUC ne participant pas spontanément au dépistage dans l'intervalle recommandé ;
 - puis extension rapide des invitations/relances à l'ensemble des femmes non spontanément participantes ;
 - enfin, envoi à la relance de kits d'autoprélèvement vaginal permettant la recherche d'ADN HPV afin d'identifier, parmi les femmes les plus réfractaires au dépistage, celles plus à risque de CCU et de concentrer les moyens dans leur direction ;

- ➔ **en mettant en place les évaluations nécessaires** afin :
 - **d'intégrer progressivement et efficacement les innovations technologiques** attendues en dépistage du CCU **dans un cadre organisé stabilisé** ;

 - **de disposer d'une visibilité plus importante sur des problématiques peu explorées en population générale ou en conditions réelles** (qualité et performance des tests, reproductibilité, fourniture à une échelle industrielle, etc.), **ainsi que sur leurs coûts de production**, de façon à autoriser une négociation tarifaire qui permette de replacer leur niveau d'efficacité en deçà des seuils généralement admis au plan international et qui les rende acceptables dans un contexte de ressources limitées et de budget contraint.

⁶ Les préconisations de l'INCa se fondent sur les résultats de l'étude et sur l'avis des membres du comité de pilotage scientifique (cf. 2.2 Le comité de pilotage) formulé à l'occasion des réunions des 18 mars et 17 mai 2016 et validé par ces experts au 10 juin 2016.

Rappel des principaux résultats de l'étude

L'évaluation médico-économique de la généralisation du dépistage du CCU montre l'intérêt de mettre en place en France un programme national de dépistage organisé du CCU (PNDO CCU).

Le déploiement d'un PNDO CCU constitue une amélioration de la situation actuelle caractérisée par l'existence d'un dépistage spontané du CCU en termes de cancers évités, survie et survie ajustée par la qualité de vie (QALY) des femmes. L'évaluation montre qu'il permettra d'atteindre l'objectif fixé par le Plan cancer 2014-2019 de réduction de l'incidence et de la mortalité de 30 % à 10 ans.

De plus, quelle que soit la modalité retenue, **le DO avec invitation/relance des femmes non participantes est plus efficient que la situation actuelle.**

Conformément au Plan cancer 2014-2019, l'évaluation montre qu'il existe des gains d'efficacité à mettre en place le PNDO CCU en se fondant sur :

- un système d'invitation/relance des femmes non spontanément participantes au dépistage ;
- un suivi de l'ensemble des femmes dépistées positives par les structures de gestion des DO des cancers dont l'étude a montré la plus-value au plan médico-économique ;
- un recours au FCU en dépistage primaire, incluant le cas échéant des modalités supplémentaires (par exemple les autoprélèvements avec test HPV).

Dans une perspective de montée en charge progressive du PNDO CCU, l'étude permet d'identifier des étapes pour la généralisation par une hiérarchisation possible des stratégies de DO fondées sur le FCU.

Si le DO fondé sur la réalisation d'un FCU tous les 3 ans constitue une stratégie efficace au seuil international de 40 000 euros / QALY, **le passage au test HPV en dépistage primaire (des femmes à partir de 35 ans), stratégie parmi les plus efficaces, a été identifié comme une situation cible pour le PNDO CCU.**

En particulier, dans le cadre d'un DO fondé sur le test HPV, l'espacement des intervalles de dépistage permet de réduire substantiellement les coûts (sous condition de respect des intervalles) pour une efficacité comparable (tous les 10 ans) voir supérieure (tous les 5 ans) aux stratégies de DO fondées sur le frottis.

A terme, une stratégie de DO fondée sur un test HPV tous les 5 ans et fondée sur les âges de dépistage (35, 40, 45, 50, 55, 60 et 65 ans) pourrait faciliter la diversification des préleveurs et améliorer la participation des femmes.

Toutefois, il apparaît que **le passage au test HPV en dépistage primaire ne peut immédiatement être effectué en France** pour les raisons suivantes :

- des **contraintes fortes de calendrier de déploiement** du PNDO CCU (préfiguration et date prévisionnelle de publication de l'arrêté : novembre 2017) ;
- des **prérequis** identifiés, indispensables mais **non satisfaits à ce jour**, en particulier :
 - l'actualisation du rapport d'évaluation HAS publié en 2004 sur la « *Place du test HPV en dépistage primaire* » incluant les autoprélèvements avec test HPV et potentiellement précisant la place du double marquage immuno-histochimique p16/Ki67 en dépistage ;
 - l'élaboration et la publication de recommandations de bonnes pratiques professionnelles incluant des algorithmes de suivi des femmes ayant un test HPV positif ;
 - la nécessité d'un cadre de dépistage organisé effectif (évaluation, suivi des pratiques, système d'assurance qualité, etc.) ;
 - la négociation sur la tarification de l'acte si l'indication du test HPV en dépistage primaire est retenue en France ;
 - le choix du/des tests et les modalités éventuelles d'achat/de recours dans le cadre du

programme ;

- des actions de communication et d'information (population cible et professionnels de santé) ainsi que de conduite du changement notamment auprès des professionnels de santé ;
- **des risques associés qui devront être évalués et anticipés :**
 - un risque économique si l'intervalle de dépistage par test HPV n'est pas respecté (à 3 ans, la stratégie génère des surcoûts sans efficacité supplémentaire) ;
 - un risque clinique (en particulier de surtraitement, notamment chez les femmes jeunes).

13. Références

1. Weinstein MC, Stason WB. *Foundations of cost-effectiveness analysis for health and medical practices*. N Engl J Med. 1977; 296: 716-21.
2. Raiffa H. *Decision Analysis: Introductory Lectures on Choices Under Uncertainty*. 1968.
3. Hunink M, Glasziou P, Siegel J, et al. *Decision Making in Health and Medicine: Integrating Evidence and Values*. 2001.
4. Gray A, Clarke P, Wolstenholme J, et al. *Applied methods of cost-effectiveness analysis in health care*. Oxford University Press, 2011.
5. Kind P, Lafata JE, Matuszewski K, et al. *The use of QALYs in clinical and patient decision-making: issues and prospects*. *Value in health : the journal of the International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research*. 2009; 12 Suppl 1: S27-30.
6. Torrance GW. *Toward a utility theory foundation for health status index models*. Health Serv Res. 1976; 11: 349-69.
7. Haute Autorité de Santé (HAS). *Choix méthodologiques pour l'évaluation économique à la HAS*. 2011.
8. Belgian Health Care Knowledge Centre (KCE). *Belgian guidelines for economic evaluations and budget impact analyses: second edition*. 2012.
9. National Institute for Health & Care Excellence (NICE). *Guide to the methods of technology appraisal*. 2013.
10. Drummond M, McGuire A. *Economic evaluation in health care - Merging theory with practice*. Oxford university press, 2001.
11. Santé HAdI. *Etat des lieux et recommandations pour le dépistage du cancer du col de l'utérus en France*. Paris FRANCE: Haute Autorité de la Santé, 2010.
12. N MARLMMB-FFBATXB. *Estimation nationale de l'incidence des cancers en France entre 1980 et 2012. Etude à partir des registres des cancers du réseau Francim - Partie 1 : tumeurs solides*. In: Sanitaire IdV, ed.: InVS, 2013.
13. Woronoff A, Trétarre B, Champenois V, et al. *Surveillance des lésions précancéreuses et cancéreuses du col de l'utérus par les registres des cancers du réseau Francim*. Bull Epidémiol Hebd 2014: 234-40.
14. OCDE. *Panorama de la santé 2013 : Les indicateurs de l'OCDE*. In: OCDE E, ed.: OCDE, 2013.
15. Institut National du Cancer (INCa). *Étude médico-économique relative à la généralisation de l'organisation du dépistage du cancer du col de l'utérus. Phase 1*. 2015.
16. Dalstein V, Charlier B, Botokey J, et al. *Évaluation intermédiaire de START -HPV, programme pilote de dépistage primaire par test HPV des lésions précancéreuses et cancéreuses du col utérin dans le département des Ardennes, France, 2012-2013*. Bull Epidémiol Hebd. 2014: 254-9.
17. Duport N, Salines E, Grémy I. *Premiers résultats de l'évaluation du programme expérimental de dépistage organisé du cancer du col de l'utérus, France, 2010-2012*. Bull Epidémiol Hebd. 2014: 228-34.
18. Haute Autorité de Santé (HAS). *État des lieux et recommandations pour le dépistage du cancer du col de l'utérus en France*. 2010.
19. Uijterwaal MH, Polman NJ, Van Kemenade FJ, et al. *Five-Year Cervical (Pre)Cancer Risk of Women Screened by HPV and Cytology Testing*. *Cancer Prev Res (Phila)*. 2015; 8: 502-8.
20. Demarteau N, Morhason-Bello IO, Akinwunmi B, et al. *Modeling optimal cervical cancer prevention strategies in Nigeria*. BMC cancer. 2014; 14: 365.
21. Melnikow J, Nuovo J, Willan AR, et al. *Natural history of cervical squamous intraepithelial lesions: a meta-analysis*. *Obstetrics and gynecology*. 1998; 92: 727-35.
22. Nobbenhuis MA, Helmerhorst TJ, van den Brule AJ, et al. *Cytological regression and clearance of high-risk human papillomavirus in women with an abnormal cervical smear*. *Lancet*. 2001; 358: 1782-3.
23. Moscicki AB, Hills N, Shiboski S, et al. *Risks for incident human papillomavirus infection and low-grade squamous intraepithelial lesion development in young females*. *Jama*. 2001; 285: 2995-3002.
24. Sanders GD, Taira AV. *Cost-effectiveness of a potential vaccine for human papillomavirus*. *Emerg Infect Dis*. 2003; 9: 37-48.
25. Van de Velde N, Brisson M, Boily MC. *Modeling human papillomavirus vaccine effectiveness: quantifying the impact of parameter uncertainty*. *American journal of epidemiology*. 2007; 165: 762-75.
26. Binder-Foucard F, Belot A, Delafosse P, et al. *Estimation nationale de l'incidence et de la mortalité par cancer en France entre 1980 et 2012. Partie 1 – Tumeurs solides*. Saint-Maurice (Fra): Institut de veille sanitaire, 2013.
27. Myers ER, McCrory DC, Nanda K, et al. *Mathematical model for the natural history of human papillomavirus infection and cervical carcinogenesis*. *American journal of epidemiology*. 2000; 151: 1158-71.
28. Kulasingam SL, Myers ER. *Potential health and economic impact of adding a human papillomavirus vaccine to screening programs*. *Jama*. 2003; 290: 781-9.
29. Wright JD, Chen L, Tergas AI, et al. *Population-level trends in relative survival for cervical cancer*. *Am J Obstet Gynecol*. 2015.
30. Cowpli-Bony A, Uhry Z, Remontet L, et al. *Survie des personnes atteintes de cancer en France métropolitaine, 1989-2013. Partie 1 – Tumeurs solides*. Saint-Maurice (Fra): Institut de veille sanitaire, 2016.
31. Mustafa RA, Santesso N, Khatib R, et al. *Systematic reviews and meta-analyses of the accuracy of HPV tests, visual inspection with acetic acid, cytology, and colposcopy*. *Int J Gynaecol Obstet*. 2016; 132: 259-65.
32. Bergeron C, Ikenberg H, Sideri M, et al. *Prospective evaluation of p16/Ki-67 dual-stained cytology for managing women with abnormal Papanicolaou cytology: PALMS study results*. *Cancer Cytopathol*. 2015; 123: 373-81.

33. Mayrand MH, Duarte-Franco E, Rodrigues I, et al. *Human papillomavirus DNA versus Papanicolaou screening tests for cervical cancer*. N Engl J Med. 2007; 357: 1579-88.
34. Ikenberg H, Bergeron C, Schmidt D, et al. *Screening for cervical cancer precursors with p16/Ki-67 dual-stained cytology: results of the PALMS study*. Journal of the National Cancer Institute. 2013; 105: 1550-7.
35. Blatt AJ, Kennedy R, Luff RD, et al. *Comparison of cervical cancer screening results among 256,648 women in multiple clinical practices*. Cancer Cytopathol. 2015; 123: 282-8.
36. Demarteau N, Detournay B, Tehard B, et al. *A generally applicable cost-effectiveness model for the evaluation of vaccines against cervical cancer*. International journal of public health. 2011; 56: 153-62.
37. Simonella L, Canfell K. *Development of a quality framework for models of cervical screening and its application to evaluations of the cost-effectiveness of HPV vaccination in developed countries*. Vaccine. 2015; 33: 34-51.
38. Boulanger JC. *Prévention du cancer du col de l'utérus. Recommandations pour la pratique clinique*. Paris: CNGOF, 2007.
39. Huh WK, Ault KA, Chelmow D, et al. *Use of primary high-risk human papillomavirus testing for cervical cancer screening: interim clinical guidance*. Gynecologic oncology. 2015; 136: 178-82.
40. Palmer TJ, McFadden M, Pollock KG, et al. *HPV immunisation and increased uptake of cervical screening in Scottish women; observational study of routinely collected national data*. British journal of cancer. 2016; 114: 576-81.
41. Baldauf J, Delarue-Friedel E, Fender M. *Cervical cancer screening in women after « catch-up » vaccination in Alsace, France*. International Papillomavirus Conference & Clinical and Public Health Workshops. Lisbon (Portugal), sept. 2015.
42. Cameron RL, Kavanagh K, Pan J, et al. *Human Papillomavirus Prevalence and Herd Immunity after Introduction of Vaccination Program, Scotland, 2009-2013*. Emerg Infect Dis. 2016; 22: 56-64.
43. Haguenoer K, Sengchanh S, Gaudy-Graffin C, et al. *Vaginal self-sampling is a cost-effective way to increase participation in a cervical cancer screening programme: a randomised trial*. British journal of cancer. 2014; 111: 2187-96.
44. Sancho-Garnier H, Tamalet C, Halfon P, et al. *HPV self-sampling or the Pap-smear: a randomized study among cervical screening nonattenders from lower socioeconomic groups in France*. International journal of cancer. 2013; 133: 2681-7.
45. Bélot A VM, Grosclaude P, Bossard N, Launoy G, Remontet L, Benhamou E, Chérié-Challine L *Estimation nationale de l'incidence et de la mortalité par cancer en France entre 1980 et 2005*. In: Sanitaire IdV, ed. Saint-Maurice, FRANCE: Institut de Veille Sanitaire, 2008.
46. Perneger TV, Combesure C, Courvoisier DS. *General population reference values for the French version of the EuroQol EQ-5D health utility instrument*. Value in health : the journal of the International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research. 2010; 13: 631-5.
47. Korfage IJ, Essink-Bot ML, Mols F, et al. *Health-related quality of life in cervical cancer survivors: a population-based survey*. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2009; 73: 1501-9.
48. Dervaux B LX, Lévy-Bruhl D, Kudjawu Y. *Modélisation médico-économique de l'impact de l'organisation du dépistage du cancer du col utérin et de l'introduction de la vaccination contre les HPV dans le calendrier vaccinal - Mars 2007*. Saint-Maurice, FRANCE: InVS, 2008.
49. Arveux P, Benard S, Bouée S, et al. *Coût de la prise en charge du cancer invasif du col de l'utérus en France*. Bull Cancer. 2007; 94: 219-24.
50. Gray A CP, Wolstenholme J, Wordsworth S. *Applied methods of cost-effectiveness analysis in health care*. 2011.
51. Nimdet K, Chaiyakunapruk N, Vichansavakul K, et al. *A systematic review of studies eliciting willingness-to-pay per quality-adjusted life year: does it justify CE threshold?* PloS one. 2015; 10: e0122760.
52. McCabe C, Claxton K, Culyer AJ. *The NICE cost-effectiveness threshold: what it is and what that means*. Pharmacoeconomics. 2008; 26: 733-44.
53. Towse A. *Should NICE's threshold range for cost per QALY be raised? Yes*. BMJ. 2009; 338: b181.
54. Neumann PJ, Cohen JT, Weinstein MC. *Updating cost-effectiveness--the curious resilience of the \$50,000-per-QALY threshold*. N Engl J Med. 2014; 371: 796-7.
55. Plan Cancer 2014-2019. 2014.
56. Ronco G, Dillner J, Elfstrom KM, et al. *Efficacy of HPV-based screening for prevention of invasive cervical cancer: follow-up of four European randomised controlled trials*. Lancet. 2014; 383: 524-32.
57. Accetta G, Biggeri A, Carreras G, et al. *Is human papillomavirus screening preferable to current policies in vaccinated and unvaccinated women? A cost-effectiveness analysis*. Journal of medical screening. 2010; 17: 181-9.
58. Berkhof J, Coupe VM, Bogaards JA, et al. *The health and economic effects of HPV DNA screening in The Netherlands*. International journal of cancer Journal international du cancer. 2010; 127: 2147-58.
59. Burger EA, Kim JJ. *The value of improving failures within a cervical cancer screening program: an example from Norway*. International journal of cancer 2014; 135: 1931-9.
60. Carozzi FM, Del Mistro A, Cuschieri K, et al. *HPV testing for primary cervical screening: Laboratory issues and evolving requirements for robust quality assurance*. J Clin Virol. 2015.
61. Elfstrom KM, Smelov V, Johansson AL, et al. *Long term duration of protective effect for HPV negative women: follow-up of primary HPV screening randomised controlled trial*. BMJ. 2014; 348: g130.
62. Rozemeijer K, de Kok IM, Naber SK, et al. *Offering Self-Sampling to Non-Attendees of Organized Primary HPV Screening: When Do Harms Outweigh the Benefits?* Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2015; 24: 773-82.
63. Naber SK, Matthijsse SM, Rozemeijer K, et al. *Cervical Cancer Screening in Partly HPV Vaccinated Cohorts - A Cost-Effectiveness Analysis*. PloS one. 2016; 11: e0145548.

14. Annexes

Annexe 1 Revue des modèles médico-économiques du CCU publiés

Annexe 2 Revue des données d'utilité du CCU

Annexe 3 Intervalle de variations des paramètres de la modélisation

Annexe 4 Analyses en sous-populations, résultats détaillés

Annexe 5 Analyses en scénarios, résultats détaillés

Annexe 6 Stratégies alternatives testées

GÉNÉRALISATION DU DÉPISTAGE DU CANCER DU COL DE L'UTÉRUS
/ÉTUDE MÉDICO-ÉCONOMIQUE /PHASE 2



52, avenue André Morizet
92100 Boulogne-Billancourt
France

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

Édité par l'institut National du Cancer
Tous droits réservés - Siren 185 512 777

Conception : INCa

ISSN 2104-953X

ISBN : 978-2-37219-222-4

ISBN net : 978-2-37219-223-1

DEPÔT LÉGAL OCTOBRE 2016

Pour plus d'informations
e-cancer.fr

Institut National du Cancer
52, avenue André Morizet
92100 Boulogne-Billancourt
France

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

REF : APDEPCCUP216

e-cancer.fr

