



TRANSCRIPTION DES DÉBATS

AVERTISSEMENT

En application des articles L. 1451-1-1 et R. 1451-6 du Code de la santé publique, la HAS réalise un enregistrement des séances de la commission de la transparence (CT), de la Commission d'évaluation des dispositifs médicaux et des technologies de santé (CNEDIMTS) et de la Commission évaluation économique et santé publique (CEESP). Pour en faciliter la communication et la compréhension, la HAS a fait le choix de recourir à une transcription des débats par l'intermédiaire d'une société prestataire.

Cette prestation associe une saisie directe des débats par sténotypie et une transcription assistée par ordinateur ainsi qu'une relecture médicale. L'objet de cette transcription est de permettre de tracer le déroulé des débats dans un souci de transparence et non de fournir une information scientifique validée. En effet, malgré le professionnalisme de cette prestation, il peut persister dans le texte final des incongruités ou des inexactitudes liées à l'usage d'un vocabulaire hautement spécialisé ou à la nature même des échanges verbaux. La HAS n'effectue aucune validation de ces documents.

La HAS rappelle que les seuls documents validés et opposables sont le procès-verbal de la séance et l'avis définitif de la Commission qui sont mis en ligne sur le site de la HAS.

Pour la publication des transcriptions, et dans un but de protection du secret industriel et commercial, certains mots peuvent avoir été occultés. Les occultations éventuelles sont de la responsabilité de l'entreprise exploitant le produit évalué.

Toute reprise d'un ou plusieurs extraits d'une transcription doit être accompagnée d'une mention en précisant la source et respecter la législation sur la publicité.

Les membres des commissions s'expriment à titre personnel dans le cadre de leur mission d'expertise. Les agents de la HAS (chefs de service, adjoints, chefs de projet) représentent l'institution et s'expriment en son nom.

La HAS rappelle que la connaissance des propos tenus en séance par les membres des commissions et les agents de la HAS ne peut en aucun cas justifier des contacts directs de quelque nature que ce soit avec ces personnes, lesquelles sont tenues à une obligation de confidentialité conformément à l'article R. 161-85 du code de la sécurité sociale.

Avis économique EVUSHELD (ASTRAZENECA) - ECO-EFFI 605 - Adoption

M^{me} PARIS.- Nous passons à l'avis. EVUSHELD.

Un chef de projet du SEM.- Bonjour à tous. On va vous présenter aujourd'hui avec l'autre chef de projet, le dossier EVUSHELD, qui est un traitement pour les patients adultes et adolescents, qui ne nécessitent pas de supplémentation en oxygène, dans le traitement de la Covid-19. On remercie chaleureusement nos rapporteurs, Marc Bardou et Fanny Monmousseau pour ce dossier.

Tout d'abord, rapidement sur le contexte réglementaire et les revendications. Ce médicament a obtenu une AMM en procédure centralisée en septembre 2022 dans le traitement de la Covid-19 chez les patients adultes et adolescents âgés de douze ans et plus, et pesant au moins 40 kilos, ne nécessitant pas de supplémentation en oxygène et qui présentent un risque accru d'évolution vers une forme sévère. Un accès précoce a été octroyé par le collège de la HAS en octobre 2022.

En termes de revendications, les revendications de l'industriel étaient un SMR important, une ASMR III revendiquée et une ASMR III attribuée versus la prise en charge standard. Un prix revendiqué de [REDACTED] euros TTC pour une dose de 300 milligrammes, sachant que le prix modélisé dans l'évaluation économique est de [REDACTED] euros TTC pour une injection unique, puisqu'on a un doublement de doses de 600 milligrammes. On se situe ici dans le cadre d'une extension d'indication.

Concernant le mécanisme d'action, c'est une combinaison d'anticorps monoclonaux recombinants. En termes de posologie, on a une administration paroi intramusculaire de 600 milligrammes du produit.

En termes d'impacts attendus, l'industriel revendique une incidence sur l'organisation des soins et sur les conditions de prise en charge des malades avec une population éligible susceptible d'être traitée en 2023 de 704 000 patients, et un chiffre d'affaires de [REDACTED] d'euros en deuxième année de commercialisation.

En termes de contributions patients, il y a eu deux contributions d'association de patients, l'Association française contre l'amylose et l'Association des sclérodermiques de France. Deux résumés de ces contributions sont proposés dans l'avis. On pourra y revenir si vous le souhaitez.

Par rapport à la Covid-19, on va peut-être passer rapidement, mais c'est une maladie infectieuse qui peut être grave et invalidante, pouvant menacer le pronostic vital du fait des complications. Il est estimé qu'environ 10 à 20 % de ces patients auront une évolution rapide de la pathologie avec un syndrome de détresse respiratoire aiguë. Les deux facteurs pronostic principaux sont l'âge et les comorbidités.

En termes de prise en charge, il va y avoir la prise en charge standard avec la prise en charge symptomatique hospitalière et les traitements de soutien tels que l'oxygénothérapie, la ventilation mécanique, etc.

Les traitements curatifs ont été mis à disposition. On distingue deux grandes classes, les anticorps monoclonaux seuls ou en association, et les antiviraux. Sachant que ce DGS urgent qui est paru en décembre 2022 est rapporté dans la conclusion de cet avis. Ce DGS urgent rapporte que l'utilisation des anticorps monoclonaux n'est plus recommandée dans le contexte épidémique actuel, puisque les données disponibles indiquent une part d'activité neutralisante, de la bithérapie notamment, EVUSHELD sur les variants circulant actuellement en France.

Quelques mots sur l'essai clinique pivot. C'est l'essai clinique TACKLE qui est un essai clinique de phase III, une étude randomisée multicentrique en double insu comparative versus placebo. Le critère de jugement principal est un critère composite qui comprenait la survenue d'une forme sévère de la Covid-19 ou le décès toute cause survenant avant J29 chez les patients non hospitalisés et traités moins de sept jours après l'apparition des symptômes.

En termes de résultat à la date de l'analyse principale, le traitement par EVUSHELD comparé au placebo a été associé à une réduction relative statistiquement significative du risque de développer une maladie de la Covid-19 sévère ou un décès de toute cause, de 50 % environ.

Pour l'analyse de l'efficacité, vous allez retrouver des similitudes avec les dossiers précédents. On a globalement la même approche, avec ici une analyse de l'efficacité qui était bien documentée, avec des analyses de sensibilité en scénarios, etc. qui étaient proposées. Malgré tout, on va retrouver des réserves similaires aux autres dossiers.

Tout d'abord sur les choix structurants. La population d'analyse est la population adulte, sachant que dans le périmètre de la demande de remboursement, il y a également les adolescents, mais qui ne sont pas inclus directement ici. Le type d'analyse est une analyse coût-utilité et coût-efficacité. La perspective est collective, restreinte au système de santé. L'horizon temporel est réduit à cinq ans. Le taux d'actualisation est de 2,5 %. L'ensemble de ces choix n'ont pas entraîné de réserve particulière. L'intervention comparée était la prise en charge standard.

La structure de modèles, vous allez commencer à la connaître par cœur. Il y avait deux parties. Tout d'abord un arbre de décision, puis un modèle de Markov. L'arbre de décision permettait de simuler la phase aiguë de l'infection avec la prise en charge soit ambulatoire, hospitalière, avec ou sans recours aux urgences et les soins critiques. Ensuite, le modèle de Markov pour la phase post-infection sur le devenir de patients à long terme.

Il est rappelé que la structure du modèle est acceptable, mais la représentation très simplifiée de l'histoire naturelle de la maladie et de sa prise en charge actuelle et à très court terme.

La période de simulation est de cinq ans. On distingue deux sources de données, l'essai clinique en bleu, l'essai clinique TACKLE qui a permis de documenter les taux d'hospitalisation du bras placebo et la réduction du risque relatif d'hospitalisation à J29. Ensuite, ce sont des hypothèses et des données issues de la littérature.

Concernant les récurrents. Tout d'abord, les effets indésirables, la source de données et l'essai clinique. Il a été modélisé des événements indésirables uniquement pour le bras EVUSHELD et les événements indésirables de grade 1 et 2 observés dans l'essai clinique TACKLE sont intégrés uniquement, avec un impact sur les coûts en une fois et en absence d'impact sur l'utilité, puisque ce sont des grades 1 et 2 qui ont été intégrés.

En termes d'arrêt de traitement, c'est très simple puisque c'est une injection unique d'EVUSHELD.

Concernant la transposabilité de la population simulée, on va revoir les grandes caractéristiques et pourquoi la transposabilité de cette population est incertaine ? Pour plusieurs raisons.

Cette transposabilité a fait l'objet d'une proposition de réserve importante, incertaine à la population susceptible d'être traitée en France, en raison de l'évolution du contexte épidémiologique, par ailleurs, de l'absence de la vaccination des patients dans l'essai clinique TACKLE, qui est un critère d'exclusion.

Alors que sur la diapositive, vous allez retrouver l'étude EPI-PHARE qui est présentée. Nous avons eu la chance d'avoir tout d'abord la période de février 2022 à juin 2022, et une mise à jour de cette étude. On a des données maintenant jusqu'à octobre 2022. Elles montrent qu'environ 89 % des patients avaient reçu au moins une dose de vaccin dans l'étude EPI-PHARE. Ensuite, des différences de profils patients attendus, notamment en termes d'âge. Par exemple, dans l'essai clinique TACKLE, on avait une moyenne d'âge de 46 ans, plutôt autour de 67 ans dans l'étude EPI-PHARE également, un profil de comorbidité qui va être différent.

Pour toutes ces raisons, une réserve importante est proposée.

Je passe ensuite la parole à l'autre chef de projet pour la suite sur la modélisation.

Un chef de projet du SEM.- Merci. Passons à la modélisation. Nous pouvons commencer par les principales hypothèses relatives à la gestion de la dimension temporelle. On a une première hypothèse qui est formulée quant à l'absence de réinfection et de retraitement au cours de l'horizon temporel. Il est proposé d'associer cette hypothèse à une réserve méthodologique importante. Effectivement c'est un choix qui, bien qu'il limite le recours à des hypothèses simplificatrices, n'est pas cohérent avec le contexte épidémiologique. Par ailleurs, nous ajoutons

que les analyses de sensibilité en scénario proposées ne sont pas adaptées à la structure du modèle retenu.

Ensuite, il est également formulé une hypothèse quant à la durée maximale du Covid dans la modélisation. C'est une durée d'un an. Cela demeure hypothétique, mais c'est acceptable.

Enfin, il est également formulé une hypothèse quant à la survie des patients. À l'issue de la phase aiguë de l'infection, c'est-à-dire 29 jours, il est appliqué à un risque de décès comparable à celui de la population générale. C'est une hypothèse forte, mais acceptable compte tenu du raisonnement incrémental de l'analyse de l'efficacité.

Toutefois, il y a une exception à cette hypothèse. Il est appliqué un surrisque de mortalité pour les patients dans l'état Covid long, qui ont expérimenté une hospitalisation en soins intensifs. Cette hypothèse fait l'objet d'une réserve méthodologique mineure. Effectivement, elle n'est pas cohérente. Elle aurait pu être appliquée à l'ensemble des patients qui ont expérimenté une hospitalisation en soins intensifs et non selon la distinction de l'état Covid long. Cela a d'ailleurs été reconnu par un industriel au cours de l'échange technique.

Concernant les probabilités de transition, vous sont présentés les différents paramètres qui entrent dans l'estimation de ces probabilités de transition. À gauche, en bleu, vous avez un bloc des données issues de TACKLE. Cela a été introduit par le chef de projet. À droite, vous avez un bloc orange représentant les paramètres dont l'estimation repose sur des données issues de la littérature. À gauche, on retrouve, provenant de l'essai clinique l'efficacité relative d'EVUSHELD sur les hospitalisations, le taux d'hospitalisation dans le bras prise en charge standard et en miroir, le taux de patients pris en charge uniquement en ambulatoire. À noter qu'il est proposé une analyse complémentaire proposant de recalculer ce taux d'hospitalisation.

Concernant les données issues de la littérature, on retrouve trois types de données : les données relatives à la trajectoire de prise en charge des patients, avec notamment la durée de prise en charge, également les données relatives au Covid long avec la probabilité de le développer et les données relatives à la mortalité dans la phase aiguë et dans la phase post-infection, et les deux types de modèles qui correspondent.

Un petit focus sur l'intégration de l'efficacité dans le modèle. Cela repose uniquement à travers l'application de la réduction du taux d'hospitalisation pour Covid-19. Cela repose aussi sur la documentation du risque relatif d'hospitalisation dans la modélisation à partir du critère composite de l'essai, qui reposait sur la survenue de formes sévères ou de décès. Mais cela a été jugé acceptable, on a pu en discuter, notamment en GT, car il a été expliqué que la majorité des décès sont précédés d'une hospitalisation.

Vous sont désormais présentées les probabilités de transition et les sources de données associées. On constate que dans l'arbre de décision, les données considérées sont principalement l'essai clinique et ScanCOVID. Pour le modèle de Markov, il fait appel aux données, notamment de Santé Publique France, de l'INSEE, de Lone et al, et des hypothèses, et enfin diverses sources pour documenter la durée moyenne de prise en charge.

Vous pouvez le constater, il y a une hétérogénéité des sources de données qui alimentent les probabilités de transition dans la modélisation. Cela est souligné par une réserve méthodologique mineure. À noter toutefois et en comparaison à un précédent dossier dont [REDACTED], cette hétérogénéité a été jugée moins importante, et donc la réserve gradée a été mineure.

Passons désormais à la qualité de vie. Dans un premier temps, les sources de données et leur valorisation. Il n'a pas été recueilli de données de qualité de vie au cours de l'essai pivot TACKLE. Une revue de la littérature a été conduite et a permis d'identifier un certain nombre d'études, dont les principales qui ont été retenues en analyse de référence vous sont présentées.

Ces études sont diverses et notamment de valeurs caractéristiques. On a une certaine hétérogénéité, notamment au regard des populations qui sont étudiées, des indications de la période temporelle au cours duquel les études ont été conduites. Également une hétérogénéité en matière de questionnaires qui ont été administrés. On a les différentes versions du questionnaire EQ-5D, le 3 et le 5, mais également le questionnaire HEI.

Passons à la méthode d'estimation des scores d'utilité. L'approche de modélisation qui a été proposée par l'industriel est la suivante. On a une utilité de base qui est estimée, elle est ajustée par l'âge de la population simulée, et elle est documentée à partir des données de Szende et al, et repose sur le questionnaire EQ-5D-3L. À cette utilité de base de la population, vont être retranchées les éventuelles désutilités qui retranscrivent les pertes de qualité de vie relative à la prise en charge des patients. Une désutilité va être estimée au sein d'une source de données, notamment les sources de données qui vous étaient exposées dans le tableau précédent. Vont être identifiés un état d'intérêt et un état de référence, et la différence entre ces deux états va être ajustée par la durée de la prise en charge correspondante, et ainsi de suite selon la prise en charge observée pour les patients.

Des hypothèses sont également formulées concernant l'estimation et l'approche. On a une hypothèse qui suppose que les scores d'utilité sont indépendants du traitement reçu. Également une hypothèse qui suppose que les désutilités associées à chaque évènement du modèle sont considérées comme constantes dans le temps, et également que le score de base de la population, celui estimé à partir du 5 D, est supposé comparable à celui de la population générale française.

Sur la droite, et notamment la dernière colonne, vous sont présentées les différentes désutilités intégrées, après ajustement par la durée de prise en charge et tenant compte des différentes étapes suivies par les patients. Par exemple, un patient qui aurait été hospitalisé en soins critiques va auparavant être pris en charge en situation conventionnelle et en ambulatoire. Cela est retranscrit dans la colonne tout à droite.

Pour conclure sur la qualité de vie, il est proposé une réserve méthodologique importante faisant état d'une hétérogénéité et d'un manque comparabilité des sources de données mobilisées pour documenter les scores d'utilité du modèle, complété par une absence de description des états considérés pour calculer les désutilités. Enfin, il est précisé que les analyses de sensibilité ne permettent pas une exploration adaptée de l'incertitude.

Peut-être juste à noter que depuis le GT Eco, il a été proposé de condenser une réserve mineure et une réserve importante, d'où la modification de la réserve qui vous a été décrite.

Concernant l'exercice de validation qui a pu être proposé pour le modèle, il y a une absence de validation interne. Il a été souligné qu'il aurait pu être envisagé de comparer les taux de mortalité observés à un mois dans le modèle à celui de l'essai clinique TACKLE. Néanmoins, cette approche aurait été limitée compte tenu du faible nombre d'évènements de décès rapportés dans l'essai clinique.

Concernant la validation externe, l'industriel s'était, dans un premier temps, attaché à discuter et essayer de valider les paramètres du modèle, mais ce n'était pas un exercice de validité externe à proprement parler. Suite à l'échange technique, il a été proposé de valider les données sortantes du modèle relatives au taux de patients avec symptômes longs de la Covid-19 et les taux de décès liés à la Covid-19.

Les données considérées pour ces comparaisons ne permettent pas à proprement parler de valider les résultats, mais permettent d'encadrer les valeurs et de valider les tendances observées.

Concernant l'estimation des coûts, les postes de coûts intégrés...

M^{me} PARIS.- Excuse-moi, je vais t'interrompre. On va faire quelque chose de tout à fait désordre, mais Marc Bardou, qui est rapporteur de ce dossier, doit impérativement partir à 11 heures 30. Nous sommes en retard, sans quoi tout aurait dû se passer normalement, mais ce n'est pas le cas. Je voudrais qu'on prenne quelques minutes pour écouter le rapport de Marc. Dans la transcription, on remettra tout dans l'ordre pour que ce soit plus clair. Je suis désolée de t'interrompre, mais c'est tout à fait normal que l'on écoute Marc avant son départ.

M. BARDOU.- Merci beaucoup Valérie, je suis vraiment désolé.

M^{me} PARIS.- Non, c'est moi. Nous sommes en retard.

M. BARDOU.- D'abord, je remercie les chefs de projet, puisque c'était effectivement agréable de travailler avec eux sur ce dossier qui est compliqué. Je ne reviendrai pas sur ce que j'ai dit lors du GT, consistant à dire que je m'interroge un peu sur l'intérêt de l'exercice que nous faisons actuellement sur un médicament.

Le chef de projet nous a rappelé que le DGS urgent avait dit qu'il ne fallait plus l'utiliser. J'ai vu passer hier que la FDA a retiré le statut breakthrough à EVUSHELD hier ou avant-hier.

Il y a ce contexte qui m'a un peu gêné. C'est-à-dire qu'effectivement, le dossier, comme cela a été très bien souligné, comporte un niveau d'incertitude global qui est important parce que toutes les hypothèses sont d'une robustesse extrêmement fragile. Nous avons un médicament qui, à l'évidence, a eu un intérêt sur une période assez courte du fait de l'extrême variabilité des variants et de leur sensibilité et de la réponse.

J'ai bien compris que l'on était sur un exercice consistant à dire on donne un avis sur un contexte qui est celui de la réalisation de l'étude, comme l'a fait la CT sur EVUSHELD. Néanmoins, c'est un exercice qui est difficile parce que quand bien même on aurait de nouveau des variants qui seraient sensibles à ce cocktail d'anticorps, rien ne dit que l'histoire naturelle de la maladie avec ses variants, serait la même que celle que nous avons eue sur les vagues pendant lesquelles l'anticorps a été utilisé.

Je n'ai pas beaucoup d'autres commentaires à faire, sauf que ce commentaire général qui consiste à dire que c'est un dossier compliqué. Je pense qu'il a été compliqué pour l'industriel. Un gros travail a été fait. Je crois que c'est un dossier qui est relativement bien écrit, mais malgré tout c'est difficile de s'en sortir parce qu'on ignore à peu près tout des hypothèses à entrer dans le modèle, compte tenu du contexte épidémiologique actuel. Je n'ai pas d'autre commentaire que ce commentaire malgré tout très général.

M^{me} PARIS.- Merci beaucoup Marc et bonne continuation, puisque tu nous quittes dans quelques minutes. Je propose qu'on reprenne le fil de la présentation et on entendra le deuxième rapporteur après.

Un chef de projet du SEM.- D'accord. On reprend. J'en étais à la présentation des postes de coûts intégrés à la modélisation. On a un poste d'acquisition et d'administration d'EVUSHELD, un poste de coût lié à la prise en charge des événements indésirables d'EVUSHELD, un poste de coût lié à la prise en charge de la Covid-19, un poste de coût lié aux soins de suite à de réadaptation, un poste de coût lié aux symptômes longs de la Covid-19 et enfin un poste de coût lié aux coûts de transport.

S'agissant de l'identification et de la mesure des ressources consommées, il a été fait recours aux données recueillies dans le cadre de l'évaluation d'EVUSHELD en prophylaxie, qui reposait sur la consultation de deux experts. Cette méthode d'identification de mesures des ressources consommées fait l'objet d'une réserve méthodologique mineure, du fait de sa non-robustesse et de sa méthode reposant sur deux experts uniquement.

Nous pouvons passer aux résultats de l'analyse de référence. Pour rappel, sur un horizon temporel de cinq ans, le RDCR d'EVUSHELD versus la prise en charge standard est associé à un RDCR de 83 417 euros par QALY. Ce RDCR repose sur des différentiels d'effet de santé, que ce soit en année de vie ou en QALY, que l'on peut qualifier de très faibles. Également il repose sur un surcoût actualisé par patient d'environ 2 300 euros.

À noter que, cela a pu être discuté en GT également pour les dossiers précédents dans des indications similaires, les résultats sont entachés d'une incertitude globale majeure et, pour cette raison, ne peuvent être retenus.

Comme cela a pu être évoqué. L'industriel a accompagné l'indice de référence d'une analyse complémentaire se proposant de corriger le taux d'hospitalisation. On a un taux d'hospitalisation à hauteur de 6,26 %. Ce taux corrigé tient compte de l'impact de la vaccination et repose sur un certain nombre de paramètres. Le RDCR s'élève alors à 124 000 euros par QALY environ, soit une augmentation par rapport à l'analyse de référence de 48 %.

Concernant les analyses de sensibilité conduites. Parmi les paramètres testés, les données de sensibilités déterminées sur la variabilité des bornes de paramètres ont mis en évidence que ce sont que l'effet du traitement d'EVUSHELD sur le taux d'hospitalisation, soit le risque relatif et le pourcentage de patients hospitalisés et ne recevant pas de traitement sont les deux paramètres dont l'impact est le plus important sur les résultats. Les analyses de sensibilité probabilistes ont mis en évidence que la probabilité est de 80 % qu'EVUSHELD soit coût-efficace est atteinte pour une disposition à payer de 135 000 euros par QALY.

Enfin, concernant les analyses de sensibilité en scénario, cela a mis en évidence que les choix qui vont impacter le plus ces résultats sont l'horizon temporel et l'âge de la population simulée.

Je repasse la main à l'autre chef de projet pour l'analyse critique de l'impact budgétaire.

Un chef de projet du SEM.- Merci. Concernant l'analyse d'impact budgétaire, l'objectif était d'estimer les conséquences financières liées à l'introduction d'EVUSHELD versus un scénario sans traitement actif de la Covid-19. L'horizon temporel était de trois ans. La perspective était l'assurance maladie obligatoire. La population d'analyse identique à celle de l'efficience. En termes de scénarios comparés. On avait d'un côté la prise en charge standard et de l'autre prise

en charge standard plus EVUSHELD. La structure générale de l'impact budgétaire est une approche statique, avec une simulation de cohorte incidente fermée. En cohérence avec l'analyse de l'efficacité, une réserve importante a été proposée sur l'absence des réinfections.

Par rapport à la population cible. Pour estimer la population cible, plusieurs étapes ont été suivies par l'industriel. Tout d'abord, la donnée initiale de départ est le nombre de sujets adultes et adolescents pouvant être considérés comme présentant un risque accru de formes sévères en France. Il est estimé à 22,8 millions de personnes.

Ensuite, un risque d'infection de 15,44 % sur un an a été retenu. Quelle est la source de ce chiffre ? C'est l'estimation sur les données de l'ECDC qui ont été retenues et rapportées sur une durée d'un an.

Ensuite, la proportion de patients ne nécessitant pas de supplémentation en oxygène. Une estimation maximale qui avait été rapportée par la commission de la transparence dans le dossier [REDACTED] l'estimait à 20 %.

Ensuite, deux hypothèses ont été retenues.

Une croissance annuelle de la population française de 0,3 % et une proportion de patients infectés correspondant aux critères d'indication retenue comme stable sur l'horizon temporel.

Cela donne finalement une estimation en année 1 qui est l'année 2023 de 704 64 patients, puis en année 2 de 706 000 patients et 708 000 patients en année 3. Pour cette estimation de la population cible, on verra qu'une réserve mineure est proposée, mais dans les analyses de sensibilité.

Ensuite, concernant les parts de marché pour le scénario avec EVUSHELD, l'industriel anticipe une très faible part de marché d'EVUSHELD, avec des taux de pénétration en année 1 de moins de [REDACTED], moins de [REDACTED] également en année 2, et moins de [REDACTED] en année 3. C'est ce qui nous avait été proposé lors des rapports techniques du premier dépôt de l'industriel.

Entre-temps, finalement, aujourd'hui, on a le DGS urgent qui effectivement traduirait, EVUSHELD ne serait plus recommandé. Des analyses de sensibilité ont été proposées sur les parts de marché de plus ou moins 20 % et plus ou moins 40 %.

Quels ont été les résultats de cette analyse d'impact budgétaire. En termes de population, pour le scénario avec EVUSHELD, il est estimé que la population rejointe serait en année 1 de [REDACTED] patients, [REDACTED] patients et [REDACTED] patients en année 3, soit un cumul de patients traités par EVUSHELD de [REDACTED] patients.

En termes de coûts, il est rapporté ici les coûts dans les scénarios avec EVUSHELD. Ce sont des coûts totaux autour de 610 millions d'euros en année 1, 617 millions d'euros en année 2 et 618 millions en année 3, sachant qu'il y a des coûts d'acquisition qui sont rapportés ici, estimés à environ [REDACTED] en année 1, [REDACTED] en année 2 et [REDACTED] en année 3, sur la base des taux de pénétration sur le marché de moins de [REDACTED] d'EVUSHELD qui ont été retenus dans le modèle.

Sur la diapositive suivante, vous allez retrouver les résultats de l'impact budgétaire qui est estimé à [REDACTED] d'euros en année [REDACTED] d'euros environ en année 2 et [REDACTED] d'euros en année 3. Compte tenu de la forte incertitude sur l'évolution du contexte épidémiologique, les limites de l'analyse d'impact budgétaire rendent les résultats à trois ans très incertains. En cohérence avec les autres avis, il a été proposé de donner néanmoins, à titre informatif, les résultats de l'analyse d'impact budgétaire à un an, même s'ils sont interprétés avec prudence.

Ensuite, pour les analyses de sensibilité, les principaux paramètres qui ont un impact sur les résultats de l'impact budgétaire vont être : l'efficacité d'EVUSHELD, le taux d'hospitalisation et le coût d'hospitalisation conventionnelle. Et sur les analyses de sensibilité en scénario, sans surprise, l'horizon temporel aura un impact important sur les résultats. C'est le principal scénario qui a le plus gros impact.

Ensuite, si l'on revient à la population cible, l'industriel n'a pas proposé d'analyse de sensibilité sur la population cible, partant du principe qu'il y avait une interdépendance entre le taux de pénétration sur le marché du produit et la population cible pour estimer la population rejointe attendue. Des analyses de sensibilité qui vous ont été présentées juste avant, sur un intervalle de plus ou moins 20 % et plus ou moins 40 % ont été proposés.

Néanmoins, ces plus ou moins 20 % ou plus ou moins 40 % sont autour du taux de pénétration de moins de [REDACTED] qui était retenu par l'industriel, ce qui entraîne une exploration assez limitée de l'incertitude autour de cette population rejointe. On se serait attendu à avoir plutôt ensuite des scénarios traduisant une plus grande utilisation du produit dans d'autres situations. Néanmoins, au vu du contexte, on propose uniquement une réserve mineure sur ce sujet.

Les analyses de sensibilité sur le prix : les variations de prix de -10, -5 % et -15 % ont été proposées, et entraînent une variation de l'impact budgétaire dans quasiment la même proportion.

En termes de synthèse des réserves qui vous sont proposées pour ce dossier : trois réserves importantes sur l'analyse de l'efficacité et trois réserves mineures également sont proposées. Ensuite, sur l'analyse de l'impact budgétaire : une réserve importante et deux réserves mineures, sachant que deux d'entre elles sont en cohérence avec l'analyse de l'efficacité.

Pour la suite, on vous propose d'aller directement sur le projet d'avis.

M^{me} PARIS.- Entendu.

Un chef de projet du SEM.- Valérie, on lit directement la conclusion ?

M^{me} PARIS.- Oui, on peut la lire.

Un chef de projet du SEM.- Elle va vous rappeler de toute façon des souvenirs, puisque beaucoup d'éléments ont été repris. Compte tenu de ce qui précède, la CEESP conclut que l'analyse économique déposée par l'industriel se fonde sur la modélisation d'une unique vague épidémique avec un suivi des patients sur 5 ans. Bien que cette analyse économique ait bien été documentée, il est difficile de considérer que les résultats estimés sont transposables au contexte épidémiologique actuel, caractérisé par une succession de vagues épidémiques présentant des degrés de contagiosité et de sévérité variable, et par une évolution de la prise en charge des patients dans le temps. Ces résultats sont entachés d'une incertitude globale majeure.

Cette incertitude globale majeure est caractérisée par deux sources d'incertitudes importantes et interdépendantes qui sont à distinguer dans l'analyse économique de l'association d'EVUSHELD.

Une première source d'incertitude, contextuelle, est systémique et non explorable à ce jour, et liée à l'évolution rapide de la situation épidémiologique. Des analyses de sensibilité déterministes soulignent la forte variabilité du RDCR liée aux paramètres clés de l'évaluation économique caractérisant la situation épidémiologique : le taux de patients hospitalisés pour une forme sévère de la COVID-19, et la réduction du risque relatif d'EVUSHELD sur le taux d'hospitalisation. Cela traduit la complexité de valider les résultats de l'analyse économique dans la situation actuelle.

Une seconde source d'incertitude résulte d'un faisceau d'hypothèses fortes et simplificatrices, adaptées à la modélisation d'une unique vague épidémique, qui ont dû être formulées pour pallier un état des connaissances insuffisant sur la pathologie et estimer les résultats de santé.

Ensuite, l'impact budgétaire estimé sur 3 ans de l'introduction d'EVUSHELD dans l'indication évaluée ne peut être validé. La très forte incertitude liée aux projections des populations cibles et rejointes, et à l'évolution rapide de la prise en charge de la COVID-19 affectent la plausibilité de l'estimation de l'impact sur les dépenses de l'Assurance maladie de l'introduction d'EVUSHELD sur le marché.

À titre informatif, en considérant comme unique comparateur la prise en charge standard actuelle, l'impact budgétaire sur les dépenses de l'Assurance Maladie de l'introduction d'EVUSHELD sur un an s'élèverait à environ [REDACTED] d'euros, soit une hausse de 2,59 %, pour le traitement de [REDACTED] patients. Cet impact budgétaire est associé à la modélisation d'une seule

vague épidémique, sans réinfection, et repose sur l'hypothèse d'une utilisation marginale d'EVUSHELD. Cet impact budgétaire est très incertain et est à interpréter avec prudence.

Ensuite un dernier paragraphe est proposé pour faire le lien avec le DGS urgent. Depuis la mise en place de l'essai clinique TACKLE, de nombreux variants se sont succédés, affectant l'efficacité des traitements curatifs disponibles. Dans le point de situation sur les traitements contre la COVID-19 du 22 décembre 2022, actualisant les recommandations de prise en charge des patients à risque de formes sévères, il est rapporté que l'utilisation des anticorps monoclonaux n'est plus recommandée dans le contexte épidémique actuel. Et en particulier, que les données disponibles indiquent une perte d'activité neutralisante de la bithérapie EVUSHELD sur les variants circulant actuellement en France.

Au moment de l'adoption de cet avis, janvier 2023, l'utilisation d'EVUSHELD en traitement curatif n'est donc pas recommandée.

Puis dernièrement, pour les données complémentaires, la même chose a été proposée que précédemment : qu'il n'a pas été identifié de données complémentaires à collecter à ce stade. Voilà pour la proposition de conclusion.

M^{me} PARIS.- Merci beaucoup. Fanny, on te laisse la priorité en tant que rapporteur.

M^{me} MONMOUSSEAU.- Merci. Comme d'habitude, je remercie chaleureusement nos chefs de projet qui ont expertisé le dossier et les échanges évidemment qu'on a eus en réunion d'équipe avec Marc Bardou.

Comme pour les dossiers précédents qui évaluent un médicament avec une indication soit en prophylaxie, soit en traitement de la Covid-19, c'est toujours difficile d'avoir confiance dans l'estimation du RDCR qui est fourni et évalué par le laboratoire.

Dans le cadre précis de ce dossier, nous avons une estimation d'environ 83 000 euros par QALY gagné, sur un horizon temporel de cinq ans. Ce qui pêche, c'est que l'estimation est basée sur les données de l'essai clinique TACKLE où les patients n'étaient pas vaccinés. Cela repose sur un modèle qui considère le parcours des patients suite à une seule infection à la Covid-19, sans modélisation en analyse principale de la possible réinfection au cours du temps.

Pour autant, des analyses en scénario ont été proposées pour essayer de mieux refléter la situation épidémiologique actuelle, mieux refléter l'histoire de la maladie, en considérant l'impact de la vaccination, travers un taux d'hospitalisation plus faible, en prenant en compte la possibilité de réinfection des patients.

Mais sur la réinfection, on voit que l'intégration a posteriori des réinfections conduit tout de même à rester prudent sur les résultats, sur leur interprétation, puisque les paramètres du

modèle, possiblement, peuvent être différents dans le cadre d'une réinfection retraitement par rapport à une primo-infection.

Globalement, c'est toujours une modélisation qui est une photographie à un moment donné du temps, avec des hypothèses, des paramètres qui reflètent cet instant T. On est dans un environnement qui est tellement fluctuant qu'au final, il est difficile d'accorder du crédit à une estimation basée sur des hypothèses et des paramètres qui finalement ont des chances d'être obsolètes très vite, à très court terme.

Finalement, les dernières recommandations en défaveur des anticorps monoclonaux ne font que confirmer cette volatilité du contexte, ce qui finalement interroge encore une fois sur la portée de la modélisation de l'efficacité dans ce contexte de maladies infectieuses à évolution rapide comme celle de la Covid-19.

Au final, pour conclure, je partage évidemment les réserves qui sont proposées et la conclusion qui est énoncée dans l'avis économique.

M^{me} PARIS.- Merci beaucoup, Fanny. Y a-t-il des commentaires ? Ce dossier a donné lieu à beaucoup de discussions en groupe technique. Christoph, je t'en prie.

M. DUGUET.- Je suis très embêté sur ce dossier et notamment parce que c'est un sujet sur lequel, au fur et à mesure, pratiquement des jours, des données nouvelles arrivent. On peut difficilement s'arrêter à un moment donné, notamment avec ce DGS urgent du mois de décembre sans prendre en compte ce qui se passe, et ce qui s'est passé depuis. Il y a notamment le fait que la semaine dernière, la FDA ait retiré l'AMM sur la base de nouvelles données montrant l'inefficacité du produit sur 90 % des variants, et des variants circulation, notamment des BA.5, qui sont aussi des variants dominants en France.

Sortir un avis disant qu'il y a de l'incertitude, il y a des fortes incertitudes, il y a de l'incertitude majeure, alors qu'au vu des dernières données, on est plutôt dans les certitudes que ce n'est pas efficace.

J'ai regardé les 18 citations qu'il y a dans l'avis sur les variants. Pratiquement à chaque fois, c'est : « des variants qui pourraient évoluer », « pourraient intervenir », sauf qu'on n'est plus dans le « pourrait ». C'est-à-dire que ces variants pour lesquels EVUSHELD n'a pas d'efficacité, ils sont bien là et ils sont bien dominants.

Pour ma part, je ne vois pas comment je pourrais voter un avis qui dit : il y a des incertitudes, à plein d'endroits, on est d'accord, sur lesquels il y a des incertitudes, alors qu'on est dans la certitude, et que les choses ont évolué vite, y compris depuis ce DGS urgent qui date d'il y a un mois.

Du fait de la nature de l'épidémie, les choses bougent très vite, je trouve que continuer à faire une analyse médico-économique détaillée sur la base de données qui date d'il y a six mois pour l'essentiel, voire plus, c'est un peu le Titanic qui continue à faire comme si de rien n'était. On ne regarde pas ce qui se passe autour, et on continue à faire des calculs, des machins, etc.

Au lieu de dire qu'il y a des évolutions, on ne peut plus se positionner, on ne peut pas donner un avis sur cette base, vu qu'on n'est plus du tout dans le même domaine. Dans cet état, je voterai contre cet avis parce que cela me pose trop problème de soutenir cet avis.

M^{me} PARIS.- Je comprends, d'autant qu'on a tout de même eu de longues discussions en GT sur ce cas et sur celui de [REDACTED].

M. DUGUET.- On a eu même des données nouvelles depuis le groupe de travail.

M^{me} PARIS.- Oui tout à fait. On a des nouvelles depuis le groupe de travail, et ce cas est particulier puisqu'en effet, l'efficacité du traitement elle-même, au-delà des incertitudes liées au contexte épidémiologique et aux hypothèses de modélisation, dans ce cas, on a aussi des données du fait que le médicament n'est pas efficace sur les variants actuels. D'ailleurs, si le DGS urgent préconisait de ne plus le prescrire en curatif, c'était bien aussi pour cette raison. C'était la perte d'efficacité sur les variants circulant.

Comme tu sais, la décision de la CT, c'est de se prononcer. La CT qui sait tout ça, mais qui s'était déjà prononcée donne une ASMR III, je crois, comme à un autre produit dans le même cas, qui a beaucoup perdu, voire totalement perdu de son efficacité sur les nouveaux variants, mais que la CT considère utile de garder au cas où de nouveaux variants apparaîtraient. C'est vrai que cela pose des problèmes.

Par ailleurs, on réfléchit. On est en train d'essayer de regarder ce que font les autres agences avec tous ces produits Covid, les agences d'HTA, c'est autre chose que l'AMM. Pour l'instant, je n'ai pas entendu dire que l'EMA se posait la question de retirer l'AMM à EVUSHELD. Je ne sais pas. Sur la commission de transparence, je n'ai pas entendu de bruit ici. C'est de plus en plus compliqué le traitement de ces produits.

Je laisse répondre un chef de projet, mais peut-être qu'un autre pourra-t-il nous dire s'il se passe quelque chose en CT à propos d'EVUSHELD ?

Un chef de projet du SEM.- Ce n'était pas sur ce point particulier, non pour le moment, je n'ai pas d'éléments qui nous font dire qu'il se passe quelque chose en CT. Il n'y a pas de nouveaux éléments par rapport à ça.

Je voulais aussi rebondir par rapport aux conclusions de cet avis, et peut-être que les chefs de projet vont aller dans ce sens, mais c'était bien pour dire que de mon point de vue, la conclusion

qu'on aura aujourd'hui, c'est-à-dire une incertitude globale majeure, va bien aussi dans le sens de l'historique sur ce produit. C'est-à-dire qu'il avait une efficacité à un moment, il n'en a plus aujourd'hui.

Finalement, rendre un RDCR et dire que le RDCR de ce produit, aujourd'hui, c'est tant ou tant, ne nous paraît plus du tout d'actualité. Je trouve que dans les conclusions possibles de la CEESP, l'incertitude globale majeure autour de l'efficacité du produit est bien une conclusion qui se rapproche de votre commentaire, Monsieur Duguet. Mais effectivement, après, cela ne traite pas de votre question de fallait-il évaluer ce produit ?

M^{me} PARIS.- Je comprends un peu Christophe quand il dit aujourd'hui ce qu'on a, c'est une certitude sur le fait qu'il ne peut pas être efficace puisqu'il n'est pas efficace du tout par définition. Les chefs de projet ont demandé la parole.

Un chef de projet du SEM.- C'était peut-être pour réinsister sur la problématique, on a pu en discuter en groupe de travail, de la temporalité, avec un dépôt du dossier qui datait d'octobre, qui a fait suite notamment à la volonté de la CEESP, à un temps donné, de vouloir évaluer ce type de produit.

Peut-être également je dois reconnaître que le contexte est très mouvant. Et peut-être pour nuancer, pour apporter quelques éléments de contexte sur cette décision de la FDA, il faut noter que c'est sur l'indication en prophylaxie que l'AMM a été retirée. Mais on peut considérer que c'est identique, et que cette perte d'efficacité touche également l'indication qu'on évalue actuellement.

Par ailleurs, il y a une notion qui est intéressante, c'est celle de se dire que la FDA s'autorise à revoir cette décision, si elle a fixé un seuil, si la prévalence des variants résistants au traitement redescendait à moins de 90 % de manière durable. Il y a aussi cette notion d'incertitude vers le futur. Finalement, la décision actuelle est incertaine. Avec certitude, on peut affirmer qu'aujourd'hui, ce n'est plus efficace, mais on ne sait pas ce qui pourrait se passer par la suite avec l'émergence de futurs variants pour lesquels les traitements pourraient retrouver une certaine efficacité.

M^{me} PARIS.- Merci. Je vais donner la parole aux chefs de projet. Je voulais juste peut-être suggérer quelque chose, soumettre à la réflexion quelque chose pour répondre à la remarque de Christophe. Si on mettait plus en gras et plus en évidence la dernière phrase qui figure dans le paragraphe « au moment de l'adoption de cet avis, l'utilisation en traitement curatif n'est pas recommandée », cela répondrait-il un peu à ta question ? Je te laisse méditer et on laisse parler les chefs de projets, puis on y répond.

Un chef de projet du SEM.- Je n'ai pas grand-chose de plus à rajouter parce que c'était pour aller dans le même sens que le chef de projet précédent. Juste pour rappeler qu'il y a l'histoire de la temporalité, et que quand ils ont déposé en octobre, on l'a eu au cours de l'instruction. Le DGS date de décembre et c'est vrai qu'en octobre, on ne pouvait pas encore savoir forcément quel allait être l'issue.

Une fois que de toute façon, on avait ce dossier, l'évaluation avait commencé. Finalement, la conclusion de l'incertitude globale traduit aussi toutes les incertitudes que l'on a sur le fait que l'on n'arrive pas à se positionner sur un RDCR en particulier. Les paramètres, on l'a vu, comme le taux d'hospitalisation par exemple, font énormément bouger à chaque fois les résultats et cela dépend à chaque fois de l'efficacité et du contexte avec les variants.

Oui, effectivement, peut-être qu'on peut mettre une autre ouverture si vous avez des idées de rédaction à la fin. Peut-être que cette phrase à mettre en gras déjà peut peut-être être une solution, mais je comprends la difficulté.

M^{me} PARIS.- Ou la séparer, la plus en évidence, cela peut en partie répondre à la question.

Un chef de projet du SEM.- J'ai deux ou trois éléments, mais ils vont converger dans le sens de ce qu'a dit l'autre chef de projet. Concernant la conclusion d'une manière globale, l'information réglementaire aux États-Unis conforte la conclusion de l'incertitude majeure globale. C'est un excellent exemple de ce que l'on a proposé depuis le premier dossier, pour rendre hommage à l'équipe à l'époque, de la notion d'incertitude systémique.

Cela va dans le sens, parce qu'on montre que d'un point de vue économique, on n'est pas d'un point de vue clinique. D'un point de vue clinique, on peut dire les choses autrement, mais d'un point de vue économique, on a le coût-efficacité. On a deux choses en même temps. On parle d'une incertitude qui est vraiment bien justifiée, bien documentée en fonction de ce qui se passe sur l'incertitude sur l'évolution des variants. Il n'y a aucun souci, au contraire. C'est un bon exemple qui conforte cette conclusion.

Pour le deuxième aspect, d'un point de vue réglementaire, faisons attention à ce qui s'est passé aux États-Unis. À la HAS, nous avons une conformité d'un process national et d'un process d'évaluation économique. Aujourd'hui, on fait les choses en fonction de la temporalité et des dépôts des dossiers. On n'est pas à l'abri de n'importe quelle pathologie, d'une information qui tombe d'un jour ou l'autre d'une autorité sur un aspect particulier. Nous avons des expériences. Pour le process, il n'y a donc pas de souci. Je conforte la deuxième intervention du chef de projet.

Le troisième aspect, je donne un exemple de l'historique qui peut aider toujours. On avait dans le passé des historiques où la CEESP, au moment où on a commencé l'instruction des dossiers,

nous avons des informations importantes sur certains produits de *safety*. Et la CEESP s'est prononcée conjointement avec la CT pour dire on va reporter le dossier parce que nous avons des informations importantes qui portent sur la *safety*, qui sont corroborées, documentées, appuyées par l'EMA.

Si je résume, pour les deux process, la conclusion est bien confortée et l'information du FDA ne vient *in fine* que conforter ce que l'on a. La dernière phrase proposée par les chefs de projet au moment de l'adoption, et comme l'a dit Valérie, me semble appropriée.

M^{me} PARIS.- Merci. Pierre-Jean.

M. BENEZET.- Simplement, je souhaite voter favorablement à cet avis parce que d'une part, c'est par respect pour le travail qui a été effectué et qui est un excellent travail de la CEESP et qui restera avec un avis favorable, c'est mon point de vue.

Bien entendu, cet avis prend en compte la réserve qui a été émise dès le mois de décembre 2022. Je n'ai donc aucun état d'âme pour voter cet avis de façon favorable.

M^{me} PARIS.- Merci. Pierre.

M. HERTZ.- Merci Valérie, je vais essayer de répondre à ton point d'interrogation. Je rejoins effectivement les avis qui ont été exprimés sur la problématique de temporalité, mais j'ai néanmoins un peu de mal à vouloir voter favorablement, même au risque de ne pas forcément valoriser le travail qui a été fait par l'ensemble des membres de la CEESP et par nos rapporteurs.

Mais je ne voudrais pas qu'il y ait avec un avis positif, même si quelque chose... J'ai l'impression qu'on ne va pas forcément assez loin dans les critiques que l'on exprime vis-à-vis du traitement des indications et du contexte. Je ne sais pas comment on peut l'exprimer de façon peut-être un peu plus formelle. Christophe l'a bien dit tout à l'heure.

J'avais déjà eu du mal sur les dossiers précédents qui concernaient le Covid, et avec Dominique, on s'était un peu arraché les cheveux. On avait eu du mal à le positionner dans le contexte actuel qui certes bouge beaucoup et ce n'est pas forcément facilitant pour les industriels. Mais je ne me vois pas, en l'état comme cela, apporter un avis positif. Ce sera peut-être une abstention, probablement une abstention. Je ne me vois pas apporter un avis positif là-dessus qui pourrait mettre un peu de brouille ou de doute par rapport à ce que d'autres instances au niveau mondial ont déjà pu exprimer. Je ne sais pas si c'est très clair, mais je suis mal à l'aise.

M^{me} PARIS.- Je comprends. La question qui se pose et ce qui est attendu de cet avis, c'est le passage de commandes d'État à des négociations de prix avec le CEPS, qui devra déterminer à quel prix il convient d'acheter ce produit, qui est par ailleurs utilisé en prophylaxie. Mais en prophylaxie, j'imagine que ça ne marche plus non plus, assez logiquement, probablement non sur

les variants actuels. On lui dit finalement qu'on ne peut pas se prononcer, et on lui rappelle aussi que pour l'instant, ce n'est pas très intéressant. Cela veut dire qu'à l'entrée de la négociation, même avec une ASMR III, les arguments de négociation sont un peu compromis. Dominique.

M^{me} POLTON.- Par rapport à ce que dit la CT, c'est toujours pareil sur le fait d'être un peu raccord avec la CT. Elle suit parfaitement ces évolutions et le fait qu'aujourd'hui, ce n'est pas recommandé, elle dit : au cas où cela redeviendrait efficace, voilà l'apport que ça pourrait avoir. Je trouve que c'est assez normal de dire qu'on a une espèce d'incertitude parce qu'aujourd'hui, ce n'est pas efficace. Il n'est pas exclu qu'il y ait un jour des variants et que peut-être tout cela le soit.

Je trouve qu'on ne devrait pas juger ces dossiers. Après le parallélisme avec la CT, ce serait plutôt l'incertitude majeure que le rejet du dossier, parce que ça serait un peu le même raisonnement d'une certaine manière.

M^{me} PARIS.- On n'a jamais été dans la situation où une majorité de la CEESP vote contre un avis, parce que dans ce cas, on le rediscuterait pour arriver à un compromis.

M^{me} POLTON.- Je dirais juste par rapport aux expressions et aux personnes qui se sont exprimées, avec qui on avait travaillé sur le [REDACTED] et tout ça, on est très gênés. Mais finalement, qu'est-ce que doit être notre sortie ? Je pense que cela ne doit pas être non plus l'aspect conjoncturel qui ressorte. D'une manière générale, ces dossiers ne sont pas certains, et on devrait peut-être se dire que de toute façon, on n'arrivera pas à faire autre chose que ce qu'on fait aujourd'hui.

Mais c'est un peu pareil pour la CT. Au fond, ils sont dans la même difficulté, je pense.

M^{me} PARIS.- Tout à fait. Pierre, tu veux reprendre la parole ?

M. HERTZ.- Je voulais rebondir à nouveau sur ce que disait Dominique. Je suis d'accord avec toi. Dans ce que dit la CT, peut-être que si un jour cela devient à nouveau efficace en fonction de l'évolution des variants, mais alors dans ce cas, on peut rendre des avis sur un peu tout et n'importe quoi sans vraiment savoir où on va. C'est ce qui me gêne un peu sur ce dossier.

Oui, il y a une problématique de temporalité. Oui, on est sur une pathologie qui évolue extrêmement rapidement, ce qui rend très complexe pour les industriels la possibilité de mettre au point des traitements, ensuite d'en faire un dossier, puis pour nous de l'évaluer ensuite d'avoir un avis pour quelque chose, parce que le train est déjà passé, cela a déjà complètement changé. Néanmoins, je ne me vois pas rendre un avis qui pourrait laisser sous-entendre que si jamais demain les variants faisaient que cela redevenait sensible, etc., pour moi, on reviendrait dans un nouveau dossier. On ne pourrait pas s'appuyer sur ce que l'on aurait fait aujourd'hui. Il y aurait

tellement de choses qui seraient complètement différentes que ce serait complexe de vouloir s'appuyer dessus.

M^{me} POLTON.- Mais Pierre, l'avis dit : si un jour ça revenait, de toute façon, tout cela est très incertain. L'avis ne dit pas : si on redevenait efficace, voilà quel serait le RDCR. Non, il dit simplement qu'on est dans une grande incertitude. Il ne se prononce pas. Bien sûr que ce serait sans doute un nouveau dossier, mais c'est l'incertitude générale qui, de toute façon, nous plombe.

M. HERTZ.- Ne peut-on pas rajouter carrément une conclusion disant que : on l'a étudié comme on aurait dû l'étudier, mais que finalement, dans le contexte actuel, tout ce qu'on a dit là ne vaut rien, parce que l'évènement est déjà passé.

M^{me} PARIS.- Emmanuel Rusch.

M. RUSCH.- Oui, c'est vrai qu'on est toujours un peu en difficulté sur ces dossiers. Personnellement, il me semble qu'on s'est déjà prononcé sur des médicaments de même type, et je ne suis pas bien sûr de savoir pourquoi je ne me prononcerais pas aujourd'hui, alors que je me suis prononcé hier sur des situations un peu similaires.

Je partage l'insatisfaction, mais en même temps, ce n'est pas parce qu'on a des décisions internationales sur ce produit qui arrivent que pour moi, ça change l'aspect structurel. C'est conjoncturel, mais structurellement, je partage l'insatisfaction, mais j'ai déjà voté positif sur d'autres avis sur des molécules de même type. Je pense aujourd'hui voter de la même façon.

M^{me} PARIS.- D'accord. Driss.

M. BERDAÏ.- Je me pose la question, et je ne sais pas si cela va aider à la réflexion, mais on évalue un dossier sur des données qui correspondent à une fenêtre dans le temps, qui n'est plus la fenêtre du tout, cela ne correspond absolument pas à la situation présente.

Pour émettre un avis, pourrait-on être plus explicite dans la conclusion sur la fenêtre de temps applicable à l'évaluation, tout en insistant sur le fait que l'état actuel de l'écologie virale rend l'ensemble de cette évaluation actuellement caduque ? C'est-à-dire il faudrait être plus précis sur la fenêtre de temps visé en termes de données disponibles.

M^{me} PARIS.- C'est une idée. Je ne sais pas si le chef de projet voulait prendre la parole avant ou si je laisse parler Christophe et Lionel.

Un chef de projet du SEM.- Comme vous voulez, mais c'était juste pour dire que dans la conclusion, on avait vraiment essayé d'avoir une formulation. J'ai resouligné ici en disant bien qu'on traduit la complexité de valider ces résultats, en gros, qu'on n'est pas capable de valider

ces résultats. Encore une fois, on remet bien qu'il est difficile de considérer que les résultats soient transposables compte tenu du contexte épidémiologique, des deux degrés de contagiosité et de sévérité et de l'évolution de la prise en charge qui varie dans le temps.

Peut-être pour faire un parallèle avec les autres dossiers que nous avons déjà eus, dans le premier dossier EVUSHELD que nous avons eu, il me semble que l'on avait un peu une problématique similaire, dans la mesure où il y a un DGS urgent qui était paru quelques jours avant la CEESP. Je ne voudrais pas dire de bêtises, il faut que je retrouve ce qu'on avait écrit exactement, mais il me semble qu'on avait un peu la même problématique, avec des choses qui avaient effectivement évolué en cours d'instruction. Mais pour autant, on était parti sur l'incertitude globale majeure en mentionnant les mêmes conclusions.

M^{me} PARIS.- Ceci dit, si l'on veut regarder les choses autrement, on ne peut pas vraiment dire qu'il est difficile de considérer que les résultats sont transposables au contexte épidémiologique. On peut dire qu'il est impossible de considérer que les résultats sont transposables au contexte actuel. Ce n'est pas difficile de considérer, c'est juste non transposable. Je me fais un peu l'avocat du diable parce que de toute façon, il faut qu'on avance.

Après, c'est une histoire, effectivement, de temporalité, on a un moment T, ce n'est pas transposable. Cela peut peut-être le redevenir, d'après ce que dit la transparence. Je ne sais pas trop comment régler le problème. Christophe.

M. DUGUET.- Tout d'abord, pour qu'il n'y ait pas d'ambiguïté, effectivement, c'est un très bon travail qui a été fait. Les remarques ne portent pas sur la qualité du travail fait. Cela a été fait, mais bien sûr, au vu des données qui étaient les données existantes à un moment donné et de la particularité de l'évolution de l'épidémie.

On voit qu'une partie, et ce n'est pas que dans la conclusion, c'est dans le reste du dossier, forcément, a été écrit il y a déjà quelques semaines. Quand on parle d'hypothèses, de possibilités d'évolution, de variants, etc., maintenant, ces hypothèses sont bien confirmées.

On est aussi dans un contexte où il ne serait pas impossible, même à mon avis, assez probable, que le temps que cet avis paraisse, il y ait eu entre-temps un nouveau DGS urgent, ou que l'EMA sur la base de... Je suis d'accord, on n'est pas lié par les décisions des autres, mais la décision de la FDA s'est appuyée sur des nouveaux résultats. Et c'est la nature de ces résultats qui vont peut-être aussi faire changer l'EMA. Le temps que le document paraisse, il faut aussi avoir en tête la façon dont c'est écrit, qu'il pourrait y avoir d'autres changements.

Je suis assez sensible à l'idée qui a été proposée par Pierre et par Driss, qui est de se dire : OK, il faut dire beaucoup plus clairement que d'un point de vue temporel, ça a été fait sur des données

à un moment donné, etc., et de rajouter vraiment qu'aujourd'hui, le contexte a changé et que du coup ce n'est pas transposable.

C'est le seul moyen de sortir un peu de l'ambiguïté de dire simplement : oui, il y a de l'incertitude, il y a de l'incertitude majeure. Là, c'est tout de même plus que de l'incertitude. Les modèles qui sont utilisés sont des modèles qui fonctionnent sur des données qui ne sont plus les données actuelles. Ce n'est pas simplement un problème d'incertitude, c'est un problème de méthode.

J'entends bien aussi que vu les règles de la CEESP, on n'a pas de moyens de dire non plus qu'il y a une réserve méthodologique majeure, puisque ce cadre de données qui évoluent vraiment fortement en cours de route, de traitement d'un dossier, ce n'est pas vraiment un cas qui rentre bien dans les critères de réserve majeure.

M^{me} PARIS.- Lionel.

M. PERRIER.- Je suis favorable à ces propositions parce que cela renvoie, je pense, à la nature de la critique. Le travail a été effectué dans un contexte épidémiologique donné. L'essai est d'ailleurs en 2021, et la modélisation 2022. Des réserves ont été émises, basées sur des critiques internes du travail réalisé. Le contexte fait partie, à mon sens, des critiques externes et c'est autre chose. Cela nécessiterait une mise à jour de la modélisation, avec les données actuelles.

M^{me} POLTON.- Je suis d'accord aussi avec les remarques précédentes sur le fait de changer les formulations et de ne pas avoir ces formulations avec les doubles négations disant qu'on n'est sûr de rien, etc., mais d'être plus affirmatif. À la limite, même ce qui est dans le truc, même ça, il faudrait le dire plus clairement. Cette évaluation économique repose sur des données de temps. La situation actuelle fait qu'elles ne sont clairement pas transposables. Cela n'empêche pas de dire incertitude majeure, mais on le dit plus clairement.

Je suis complètement d'accord avec cette suggestion qui venait de Driss et Christophe, et qui me paraît pouvoir répondre à la critique ou au sentiment qu'on a, qu'effectivement on est un peu trop...

M^{me} PARIS.- Il y a effectivement des commentaires qui sont valables, qui étaient valables aussi pour [REDACTED], sur le fait qu'on ne modélise pas de réinfection. Et il y a le cas particulier de ce dossier où le médicament n'est plus efficace.

Alexandre, peut-être, me donnera son avis, mais je proposerai bien que l'on retravaille la formulation de cet avis et que l'on le vote à la prochaine CEESP, sachant que de toute façon, il n'y a pas urgence à négocier le prix de ce médicament qui n'est pas très efficace. Évidemment, cela va allonger les délais moyens de la HAS, Alexandre et Sophie.

Le management de la HAS ne va pas être enchanté, mais peut-être est-ce mieux qu'on travaille bien sur cet avis, et qu'on soit d'accord. Qu'en pensez-vous ?

Un chef de projet du SEM.- C'est effectivement compliqué, j'ai l'impression qu'il y a tout de même des changements à faire et de reformulation au niveau de la conclusion. Même au niveau du temps qu'il nous reste.

M. DUGUET.- Et même dans le dossier.

M^{me} PARIS.- Et même dans le dossier, Christophe le dit, il y a des choses qui méritent d'être mises à jour dans le dossier, et donc on fait ça pour la prochaine CEESP.

Un chef de projet du SEM.- Tout dépend du type de mise à jour, mais tout ce qui concerne les formulations, effectivement, on peut mettre à jour dans l'ensemble du dossier des formulations par rapport à ce qui a été dit aujourd'hui. Mais sur les données...

M. DUGUET.- Je faisais référence aux formulations. On avait 18 formulations sur les variants. À chaque fois qu'on parle des variants, à chaque fois, on parle encore un peu de la façon dont on était il y a un mois : « il pourrait y avoir », « ça pourrait évoluer de » alors qu'il y a des choses, on sait que ça a évolué. C'est à cela que je faisais référence.

M^{me} PARIS.- Oui, on peut dire « à la date », « à telle date, on en est là ». Le chef de projet.

Un chef de projet du SEM.- C'est juste pour bien comprendre ce que vous aimeriez sur le projet d'avis. Dans l'analyse critique, on est d'accord qu'on ne change pas en soi l'analyse critique, mais c'est de la reformulation majoritairement dans la conclusion, même si l'on garde l'incertitude globale majeure pour être plus orienté. Ne pas dire « il est difficile que », mais de dire que clairement, ce n'est pas transposable.

Par contre, j'ai du mal à comprendre les autres modifications par rapport aux variants. Ce serait de dire qu'aujourd'hui, ce n'est plus... C'est juste par rapport aussi à l'homogénéité avec les autres dossiers.

M^{me} PARIS.- Il n'y a pas forcément une homogénéité stricte avec les autres dossiers. [REDACTED] est efficace sur les variants qui circulent, EVUSHELD ne l'est pas. Cela fait tout de même une différence fondamentale.

Je propose, si vous voulez, qu'on revoie ensemble, avec les chefs de projet, dans quel sens modifier. Je pense avoir compris, enfin j'espère. On pourra proposer en mode révision parce qu'effectivement, on va rester sur une incertitude globale majeure.

On en reparle. A priori, c'est plutôt de la formulation. On revoit et on repasse en CEESP dans 15 jours. Merci et désolé, parce que pour les chefs de projet, c'est toujours un peu dur de revenir. Dominique, tu ne pourras pas voter cet avis.

M^{me} POLTON.- Non.

Un chef de projet du SEM.- Nous sommes à la disposition de la commission pour atterrir sur un avis qui conviendrait à tous. Maintenant, peut-être juste souligner qu'en soi, l'outil de voter favorablement pour un avis, c'est aller dans le sens de la conclusion, et la conclusion dit que c'est incertain. C'est l'outil à disposition. L'incertitude globale majeure, c'est le meilleur outil à disposition pour la commission. Il n'y en aurait pas d'autres. Être défavorable reviendrait à... J'ai du mal en fait. Je conviens, et on atterrira sur les évolutions qui sont demandées pour la façon d'écrire la conclusion.

Un chef de projet du SEM.- C'est surtout de la formulation.

M^{me} POLTON.- Mais la formulation de l'avis, je suis désolée, c'est ma dernière intervention, mais elle est très importante. Elle devrait être bien plus travaillée parfois, pour que cela ait du sens pour tout le monde. La formulation ce n'est pas anodin non plus.

M. DUGUET.- Je pensais : c'est incertain sur la base des données qui avaient été présentées, et au vu d'une éventuelle possible évolution de la maladie, par contre, c'est certain aujourd'hui que cela ne l'est pas. Ce n'est pas simplement de dire qu'il y a de l'incertitude.

M^{me} PARIS.- Je suis d'accord.

Un chef de projet du SEM.- Mais l'outil de la certitude globale majeure n'existe pas. C'est pour cela qu'on se rattache à ce concept.

M^{me} PARIS.- Nous essaierons de proposer quelque chose. Il me semble avoir compris ce qui a été demandé et on essaiera d'y répondre.

Merci beaucoup.