



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.

Adoption d'un projet d'avis - Avis économique PAXLOVID (PFIZER FRANCE) – ECO EFFI 583

M^{me} PARIS.- Nous pouvons passer exactement à l'heure au dossier PAXLOVID.

Un chef de projet.- Bonjour à tous. On va vous présenter aujourd'hui le dossier PAXLOVID dans le traitement des patients adultes ne nécessitant pas de supplémentation en oxygène et présentant un risque accru d'évolution vers une forme sévère de la COVID-19. Pour ce dossier, les rapporteurs étaient Dominique Polton et Marc Bardou. On remercie chaleureusement Dominique et Marc pour tous les échanges qu'on a pu avoir, qui ont permis d'apporter beaucoup de modifications dans le projet d'avis. Merci beaucoup pour toutes ces discussions.

Tout d'abord, le contexte : PAXLOVID a reçu une AMM en janvier 2022 dans le cadre d'une procédure centralisée, dans le traitement de la COVID-19, chez les patients adultes ne nécessitant pas de supplémentation en oxygène et qui présentent un risque accru d'évolution vers une forme sévère de la COVID. Il y a eu un accès précoce pré-AMM en janvier 2022.

En termes de *[coupure de connexion 0.26.28 - 0.26.47]* [REDACTED] TTC par boîte de 30 comprimés, sachant que le traitement de PAXLOVID est d'une durée de 5 jours.

Concernant PAXLOVID, c'est un antiviral anti-SARS-CoV-2 administré par voie orale. C'est une combinaison de molécules, un inhibiteur peptidomimétique spécifique de la protéase 3C-like des coronavirus et un inhibiteur du *[coupure de connexion 0.27.14 - 0.27.30]* deux avec associée à 100 milligrammes de ritonavir.

En termes d'impact attendu, il y a une incidence sur *[coupure de connexion 0.27.43 - 0.28.00]* On avait déjà revu cet historique, mais PAXLOVID avait été déjà vu une première fois en avril 2022 et avec une absence de dépôt d'une évaluation économique qui avait été notifiée. C'est pour cela que l'industriel dépose ici son dossier suite à cette notification.

Rapidement, la COVID-19 est une maladie infectieuse pouvant être grave et invalidante, pouvant menacer le pronostic vital du fait de complications. À peu près 10 à 20 % de ces patients vont avoir une évolution de la maladie avec un syndrome de détresse respiratoire aiguë qui est le facteur de mortalité principale associé à la COVID-19.

On va peut-être passer sur le fardeau de la maladie, mais en termes de prise en charge, la prise en charge standard aujourd'hui est une prise en charge hospitalière dans le cadre de cette indication. Des traitements de soutien peuvent être administrés tels que l'oxygénothérapie, la ventilation mécanique, l'oxygénation par membrane extra-corporelle, etc.

En termes de traitement curatif, il va y avoir deux types de traitements : les anticorps monoclonaux seuls ou en association, par exemple, REGKIRONA, RONAPREVE, XEVUDY, etc. et les antiviraux tels que par exemple VEKLURY.

Dans le cadre de ce dossier, pour cette indication, un essai clinique pivot a été mené. C'est l'essai clinique EPIC HR. C'est une phase II, III, multicentrique, randomisée, comparative versus placebo en double aveugle.

L'objectif était d'évaluer l'efficacité et la sécurité du PAXLOVID dans le traitement des patients adultes non hospitalisés et symptomatiques atteints de la COVID-19 et présentant un risque élevé d'évolution vers une forme grave de la maladie. Le schéma de l'étude, vous le retrouvez en haut à droite de la diapositive, et le critère de jugement principal de cette étude était la proportion de patients hospitalisés ou décédés, quelle que soit la cause, au vingt-huitième jour, ayant été traités dans les trois jours suivant l'apparition des symptômes. C'est ce qui a été appelé la population MITT.

Quel a été le résultat de ce critère de jugement principal ? Chez les patients qui ont été traités dans les trois jours suivant l'apparition de symptômes PAXLOVID a permis de réduire de manière significative, de 89 %, la proportion de patients hospitalisés en raison de la COVID-19 ou décédés toute cause au vingt-huitième jour par rapport au placebo.

Concernant la tolérance, la fréquence d'évènements désirables liés au traitement survenus pendant le traitement dans le bras PAXLOVID était de 7,8 % et d'un bras placebo de 3,8 %. Il est à noter que la majorité des évènements indésirables étaient de grade 1, 2 dans les deux bras.

Passons ensuite à l'analyse critique de cette évaluation économique. Tout d'abord, le dossier d'efficience, concernant les choix structurants, la population d'analyse correspond à la population de demandes de remboursement. Le type d'analyse est classique : analyse coût-utilité, et coût efficacité. La perspective collective est restreinte au système de santé. L'horizon temporel a été réduit à une durée de cinq ans. Le taux d'actualisation est de 2,5 % sur les coûts et les résultats, ce qui n'a pas soulevé de réserves particulières.

Ensuite, sur les interventions comparées, le comparateur retenu est la prise en charge standard, uniquement dans l'analyse économique de PAXLOVID par rapport à la prise en charge standard.

Nous continuons ensuite sur la structure du modèle. Nous avons une structure de modèle relativement simple qui se découpe en deux parties. Tout d'abord, un arbre de décision qui permet de modéliser la phase aiguë de l'infection, et la prise en charge de ces patients qui va être soit ambulatoire soit hospitalière, avec ou non un recours aux urgences, la possibilité ensuite d'avoir des soins critiques et une ventilation mécanique.

A la suite de cette phase aiguë de l'infection, un modèle de Markov a été retenu, qui va permettre de modéliser la phase post-infection et donc le devenir des patients sur le plus long terme, avec finalement uniquement que deux états de santé : en vie ou décédé.

Au regard de cette structure du modèle, elle est acceptable, mais c'est une représentation très simplifiée de l'histoire naturelle de la pathologie et de sa prise en charge à court terme.

Quelles ont été les sources de données mobilisées dans la modélisation ? Comme nous l'avons vu tout à l'heure, la durée de simulation est de cinq ans. En termes de données mobilisées pour l'arbre de décision, l'essai clinique EPIC HR est utilisé. Deux éléments, pour le taux d'hospitalisation du bras placebo et la réduction du risque d'hospitalisation à J28. Ces deux données proviennent de l'essai clinique EPIC HR.

Ensuite, pour documenter les autres sources de données de la modélisation, ces données reposent sur la littérature et/ou des hypothèses.

En termes d'évènements intercurrents, tout d'abord, les effets indésirables. Dans le cadre du modèle d'efficience, aucun évènement indésirable n'a été modélisé. Pourquoi ? En raison d'un faible nombre d'évènements indésirables sévères liés au traitement ?

Ensuite, en termes d'arrêt de traitement, c'est très simple puisque PAXLOVID est administré pour une durée de cinq jours. On a une durée de traitement définie. Dernièrement, la prise en compte des séquelles à plus long terme de la COVID-19, ou du COVID long est pris en compte comme un évènement intercurrent dans ce modèle.

Continuons ensuite sur la transposabilité de la population simulée. C'est une transposabilité qui demeure incertaine pour plusieurs raisons. Ici, on a rapporté les caractéristiques des patients à l'inclusion dans l'essai clinique EPIC HR, et dans l'accès précoce. Pourquoi cette transposabilité de la population similaire à la population française est incertaine ? Pour quatre éléments.

- Tout d'abord, en raison de l'évolution du contexte épidémiologique,
- par ailleurs, en raison de la vaccination. Dans l'essai clinique EPIC HR, la vaccination était un critère d'exclusion, alors que dans l'accès précoce, on constate qu'environ 76 % des patients sont vaccinés,
- par ailleurs, la définition des patients à haut risque de formes graves dans l'essai clinique n'est pas complètement superposable à la pratique courante,
- dernièrement, si on reprend le tableau, l'âge et les comorbidités : dans l'essai clinique, l'âge moyen est d'environ 46 ans versus 69 ans dans l'accès précoce. Pour les comorbidités, on a un profil de comorbidités qui est assez différent. On en avait déjà

discuté la fois dernière. A titre d'exemple, les patients immunodéprimés étaient à hauteur de 0,6 % dans l'essai clinique, et de 36 % dans l'accès précoce.

À ce titre, une réserve importante a été proposée sur la transposabilité.

Ensuite, sur les probabilités de transition. Ici, c'était plutôt une diapositive sur la méthode générale. A gauche, en bleu, les données issues de l'essai. On l'a vu tout à l'heure, c'était le taux d'hospitalisation dans le bras à placebo, l'efficacité relative, et également, le taux de patients qui vont être pris en charge en ambulatoire.

Ensuite, plusieurs données ont été cherchées, issues de la littérature, pour trois types de section. C'est tout d'abord pour la prise en charge française, pour savoir le pourcentage de patients qui vont passer par les urgences en ambulatoire. Ensuite, pour l'hospitalisation, pour les différents types d'hospitalisation, le pourcentage à chaque fois des patients concernés, c'est-à-dire qui vont passer par les urgences en hospitalisation conventionnelle, en soins critiques sans ventilation et en soins critiques avec ventilation mécanique.

Ensuite, pour le COVID long, il a été mobilisé la littérature sur le pourcentage de patients qui ont un COVID long, en ambulatoire et après une hospitalisation lors de la phase aiguë.

Dernièrement, les données de mortalité sont aussi également dans la littérature. A noter que la probabilité de décès est issue dans le modèle de Markov, et va être dépendante de l'âge de la population générale, avec comorbidité. Un surrisque issu de la littérature a été appliqué pour les patients qui ont nécessité des soins critiques avec ventilation mécanique.

Concernant toutes les probabilités de transition et hypothèses, ici, c'est le tableau récapitulatif avec toutes les données mobilisées, que ce soit pour l'arbre des décisions ou le modèle de Markov. On a beaucoup de données qui ont dû être recherchées pour pouvoir alimenter ce modèle, avec des sources hétérogènes mobilisées pour le documenter.

À cela, il a été proposé une réserve importante sur le manque de discussion et de documentation relatives aux limites et à l'incertitude associée au recours à ces sources de données au regard des problèmes de comparabilité des caractéristiques de la population simulée à celle de la population de l'indication en vie réelle.

Dans la modélisation, il n'a pas été considéré de réinfection des patients. Certaines hypothèses ont dû être posées par souci de simplification dans le modèle [*coupure de connexion 0.40.06 – 0.40.22*]. Néanmoins, cela demeure une approche simplifiée de l'histoire naturelle de la pathologie, qui n'est pas que cohérente avec le contexte épidémiologique.

Il est à souligner toutefois qu'une analyse en scénario a été proposée, mais qui n'est pas forcément adaptée à une structure évolutive du modèle intégrant ces réinfections. Pour ces raisons, une réserve importante a été proposée pour cette hypothèse.

On peut poursuivre ensuite sur l'estimation des coûts dans ce dossier qui est relativement bien faite et bien décrite et documentée. Tout d'abord, en termes de méthodologie, les postes de coûts qui ont été intégrés sont classiques : un coût d'acquisition des traitements, coûts d'administration des traitements à l'hôpital, les coûts de transport, les coûts de passage aux urgences, les coûts de suivi, en ambulatoire, à l'hôpital, post hospitalisation, et les coûts de suivi des COVID long.

Néanmoins, on peut noter l'absence de coûts de soins palliatifs qui a été demandée suite à l'échange technique.

Ensuite, en termes de résultats, si l'on regarde à droite les coûts désagrégés par patient, on constate un coût du traitement d'environ [REDACTED] euros pour PAXLOVID. Cela représente environ [REDACTED] de mémoire, il me semble, du coût total d'acquisition du traitement.

Ensuite, les principaux postes de coûts vont être associés à la prise en charge des patients en ambulatoire, que ce soit pour les soins standards ou PAXLOVID, avec un léger surcoût de la prise en charge ambulatoire pour PAXLOVID.

Ensuite, pour les soins standards, cela va être la prise en charge des patients majoritairement en hospitalisation, ensuite, les coûts des séquelles du COVID long, ensuite, pour les soins standards, le coût du SSR.

Si l'on regarde maintenant les coûts totaux, on est à 829 euros par patient pour soins standards et pour PAXLOVID, environ 1 700 euros. Cette mesure et cette valorisation des coûts sont globalement acceptables.

Je laisse l'autre chef de projet continuer.

Un chef de projet SEM. - Merci de cette présentation des principaux éléments de l'analyse critique, et je continue avec les autres éléments.

Concernant la qualité de vie, force est de constater aujourd'hui que sur tous les produits sur la COVID, il n'y a pas de vraiment de données de qualité de vie qui sont produites par tous les industriels et qui montrent vraiment un impact sur la qualité de vie par rapport à l'IC pivot. Cela m'amène à parler des sources de données et de leur valorisation.

Dans l'essai clinique, les données de la version 5L ont été collectées, mais le faible nombre de questionnaires disponibles ne permet pas des estimations robustes des scores d'utilité, comme

vous pouvez le deviner, notamment lors de la phase aiguë. Il y avait une attrition qui caractérise les pourcentages associés aux différentes périodes. L'utilisation du 5L n'est pas fiable et n'est pas robuste.

Le recours de l'industriel, c'était un recours à une littérature très hétérogène et diversifiée portant sur des données américaines, françaises, à différentes périodes, concernant les phases de la prise en charge de la COVID. Je cite à titre indicatif, il y a tout d'abord l'étude principale qui a été utilisée comme étant le curseur initial. Ce sont les mesures de 5D de la population française de 2014. Cette étude de 2014 a servi pour utiliser les valeurs d'utilité initiale auxquelles on ajoute par la suite les désutilités ou les pertes de qualité de vie.

Les hypothèses sont des scores d'utilité supposés indépendants du traitement reçu, ils ne peuvent pas faire autrement, les scores d'utilité associés à chaque événement considérés comme constants dans le temps. Si on peut parler d'une manière encore plus pratique et plus claire en termes de méthodologie, les méthodes d'estimation sur les scores, on a essayé de vous les montrer.

Dans la méthode d'estimation, il y a l'utilité de base, comme je le disais tout à l'heure, l'ancienne étude 5D, où l'on essaie d'avoir la valeur moyenne de la population générale française avec le 3L, après, on ajuste avec un schéma et des utilités associées à partir du score de l'utilité de l'étude identifiée dans la littérature versus la population générale de l'étude. Voilà comment ils ont pu calculer, en utilisant des valeurs de la littérature.

Cette utilisation des données génère un problème. Pourquoi ? Parce que non seulement il y a une absence de la documentation de l'incertitude qui est associée à la robustesse des scores d'utilité qui proviennent de publications très hétérogènes. Du coup, il y a deux choses. Il y a tout d'abord l'hétérogénéité des populations et leur transposabilité par rapport aux états de santé du modèle, même si elle est très facile, à lire et à décrire. Il y a un problème de transposabilité par rapport à ces états de modèle, par rapport aux caractéristiques de l'indication associée aux états de santé.

En plus, il y a aussi un problème de calcul, de plausibilité des valeurs, puisqu'on mélange, on combine des valeurs du 3L et de 5L, mais aussi en combine des valeurs associées à différentes phases. Il y a aussi un problème de synchronisation. Quand on utilise des valeurs d'utilité, il faut que les valeurs d'utilité non seulement reflètent la population de l'indication, non seulement prennent en compte l'effet de l'ancrage, mais aussi prennent en compte l'effet de synchronisation, qui est un effet intrinsèque à l'analyse de la qualité de vie. Il faut que les périodes soient appropriées.

On a proposé une réserve importante pour illustrer tous ces problèmes, et notamment l'absence de la documentation de l'incertitude associée à tous ces problèmes que j'ai évoqués.

Passons à la validité du modèle. Cela résume un peu ce qu'a tout à l'heure décrit [REDACTED]. En termes de validité interne, la portée de l'exercice est limitée. Pourquoi ? Parce qu'en raison du faible nombre d'évènements des décès rapportés dans l'essai clinique. Comme vous l'avez tout à l'heure vu dans l'essai pivot, il y avait 0,9. Il y a une difficulté de faire une validation interne en utilisant le groupe comparateur, puisque le nombre de décès est très faible. C'est lié à une contrainte liée à l'essai clinique.

Puis il y a la validation externe où diverses sources ont été utilisées pour comparer certaines valeurs. Néanmoins, certaines divergences ont été observées dans cet exercice au niveau de l'âge, au niveau de la mortalité liée à l'hospitalisation, au niveau de certaines formules importantes de la COVID-19 telles que la dépression et les dysfonctionnements cognitifs. Ce sont des formes qu'on a aujourd'hui, qu'on peut observer, qu'on peut lire dans différentes publications récentes, liées au COVID long en termes de dépression, dysfonctionnements.

Ici, on a proposé une réserve mineure parce que certaines limites sont redondantes avec la transposabilité de la population. Juste la réserve concerne l'absence d'une discussion étayée et pas vraiment sur les dysfonctionnements qui ont été déjà évoqués dans la réserve importante sur la transposabilité de la population de l'étude à la population française de l'indication. Voilà : impact non décrit, manque de discussion sur l'incertitude des débuts de pensionnés 0.50.16, dans l'analyse de la validité du modèle.

Maintenant, après avoir décrit les éléments d'analyse critique de l'efficience, nous vous donnons quelques éléments sur les résultats de l'analyse de référence. Le PAXLOVID est comparé aux soins standards. C'est un choix qui était lié à notre demande pour exclure les autres traitements, parce que nous n'avons pas aujourd'hui des comparaisons indirectes sur les autres produits tels qu'[REDACTED]. Ce n'est pas parce qu'elles sont très incertaines mais parce qu'il y a plusieurs limites qui ne permettent pas de mettre en place une comparaison indirecte plausible. Il y a donc les soins standards, avec le différentiel de coûts que tout à l'heure le chef de projet a montré. On a comparé les coûts totaux, le différentiel de QALY qui est très marginal, et vous avez le RDCR de l'industriel qui est de l'ordre d'à peu près de 26 000 euros par QALY. On verra dans la conclusion de la CEESP que ces résultats n'ont pas été retenus en raison d'une incertitude majeure globale.

Quid des analyses de sensibilité faites par les industriels ? Comme d'habitude, il y a les analyses de sensibilité déterministes sur les bornes des paramètres, où l'on montre le pourcentage des patients hospitalisés ne recevant pas de traitements, qui varient toutes choses égales par ailleurs, et tout en faisant attention aux éventuelles corrélations qui ne sont pas prises en compte dans les analyses déterministes. L'étendue de cette variation, par exemple, pour le taux

d'hospitalisation, c'est de 44 % à moins 32,72 %. Idem pour l'effet traitement de PAXLOVID qui est extraie de l'essai clinique.

Après, si vraiment on prend en compte uniquement les éléments de l'industriel, et si on considère que tous ces paramètres de l'analyse de l'exploration de la certitude sont acceptables, dans ce cas, on a une probabilité d'une courbe d'acceptabilité à un niveau de 80 % qui correspond à une disposition de 32 000 euros par QALY.

Néanmoins, quand on essaie d'aller un peu plus loin, et d'aller au-delà de ce cadre d'une seule vague, parce que les résultats précédents de l'analyse de sensibilité sont compatibles avec une modélisation correspondant à un feed-back, si on essaie un peu d'imaginer d'autres scénarios plausibles. L'industriel, suite à notre demande, a fourni quelques analyses en scénarios. Ce sont des analyses qui montrent notamment en termes de scénarios populationnels, c'est-à-dire des scénarios fondés sur l'analyse des populations en tenant compte de quelques vagues épidémiologiques, en tenant compte d'une certaine manière de la saisonnalité des observations. On voit que la RDCR varie par exemple de 411 %, si on considère la vague de l'hiver 2022 et 2022. Il y a d'autres vagues calquées sur des photos, par exemple l'été 2021, et le taux d'hospitalisation issu de la base GEODE aux 92 %. On peut aussi aller un peu plus loin pour les courbes de mortalité et avoir un taux de 91 %.

Ce qu'on constate ici, c'est que si on passe le stade d'une seule vague, et on essaie d'être réaliste, c'est la moindre des choses aujourd'hui avec l'histoire de cette pathologie qu'on ne maîtrise pas suffisamment, caractérisée par une volatilité rapide et plusieurs vagues incertaines. On trouve que la RDCR prend des valeurs pour quelques scénarios qui ne sont pas les seuls ici, avec des variations qui reflètent son instabilité au-delà des petites variations de la diapositive précédente, toutes choses égales par ailleurs, des paramètres qui sont fondés sur des valeurs arbitraires.

Voilà les analyses de sensibilité les plus importantes qui illustrent la très forte variabilité, voire l'instabilité des RDCR.

Je ne sais pas si on peut passer, Valérie, à l'analyse critique rapide de l'impact budgétaire. C'est comme vous souhaitez.

M^{me} PARIS.- On peut passer à l'impact budgétaire, sauf si quelqu'un évidemment souhaite dire quelque chose tout de suite, sinon on pourra commenter l'ensemble du dossier après.

Un chef de projetSEM.- D'accord. On va passer à l'analyse de l'impact budgétaire avec une analyse critique sur les principaux éléments qui ont été discutés, à l'instar des éléments de l'efficience au groupe GT Eco. Par la suite, on a ajouté quelques petites mises à jour dans le rapport de l'avis de la CEESP actuelle.

Pour les principaux choix structurels de l'impact budgétaire classique, il n'y a pas grand-chose. Les scénarios comparés sont compatibles, en ligne avec les scénarios qu'on a proposés dans l'avis d'efficience, compte tenu des problématiques de la plausibilité, de la pertinence aujourd'hui des comparaisons indirectes des traitements curatifs.

En revanche, pour l'impact budgétaire, qui était un modèle statique, un modèle à cohorte fermée, tenant compte du caractère aigu de l'infection et à sa prise en charge, il y avait une réserve importante qui porte sur le fait qu'ils n'intègrent pas les réinfections sur les horizons de l'impact budgétaire.

L'intégration de l'infection dans les modèles des impacts budgétaires est un peu structurellement différente des modèles d'efficience. Parce que les modèles budgétaires sont des modèles financiers. Même si on suppose que les réinfections sont faibles, il faut les intégrer parce qu'il faut donner des chiffres sur la variation des dépenses, aussi bien d'impact budgétaire total ou les dépenses associées à chaque scénario. Ici encore, les réinfections sont très importantes pour l'horizon de trois ans.

Un point très important qui a été discuté lors du GT Eco, c'était sur la population cible, qui concerne dans un premier temps l'estimation de la population éligible, avec les chiffres très élevés, et l'estimation par la suite de la population susceptible d'être traitée, qui suit par la suite des étapes classiques d'estimation en se fondant sur le guide d'impact budgétaire. Pour l'estimation de la population éligible, l'industriel à maintes reprises dans son rapport, et dans les échanges techniques, a mentionné qu'il se fondait sur les définitions de la CT de la population cible. Dans l'avis de la CT, on mentionne très clairement qu'il y a une très forte incertitude, mais on donnait parfois des scénarios à tenir à titre indicatif, sans forcément donner vraiment des estimations et s'engager sur des estimations sur la population cible. C'est juste pour rappeler cet effet, pour rappeler cette information de l'avis de la CT, validé le 22 avril 2022.

L'industriel a fait des projections des incidences des cas de COVID, par la suite, un pourcentage de la population à haut risque de développer une forme sévère, après la population éligible. La question principale, qui montre les chiffres les plus incertains et les plus élevés, porte sur l'absence de documentation technique et méthodologique du modèle de Hoertel de 2022.

Un modèle a été élaboré en septembre 2020, si vous vous souvenez, c'était la période de l'automne qui a suivi la première vague de la COVID. C'était un modèle de prévision de la population incidente, fondé sur un modèle un peu compliqué, un modèle mathématique d'agents (*agent-based model*). Dans ce modèle, l'industriel nous a dit qu'il a fait une mise à jour en tenant compte des interactions sociales, en tenant compte de quelques variables, l'âge et ainsi de suite.

Cependant, nous n'avons pas d'informations détaillées sur les données utilisées, sur la forme fonctionnelle du modèle, sur la forme analytique selon lesquelles les paramètres qui ont été mis à jour ont été intégrés dans ce modèle. Comme on l'observait dans la diapositive précédente, il y avait des chiffres élevés. En plus, dans notre examen, nous n'avons pas pu soulever d'autres questions d'analyse critique puisque nous avons un résumé sur le modèle et sur les variables intégrées. Il y a donc une incertitude très forte pour nous qui porte sur l'estimation de la population cible, qui est la base de l'estimation de la population éligible et *in fine*, qui est la base de la population susceptible d'être traitée. C'est un élément très important qui s'ajoute par la suite, pour associer un risque très fort sur la plausibilité de l'estimation de l'impact budgétaire.

Concernant les parts de marché, il y a également une réserve importante, parce qu'il y a une justification des parts de marché fondée uniquement sur les contre-indications du PAXLOVID. Mais à la limite, si on avait cette partie seulement, on aurait pu penser à atténuer un peu la teneur de la réserve, mais il n'y avait pas de scénario d'analyse de sensibilité sur les différentes hypothèses d'anticipation des parts de marché. Cela nous a permis de former d'une manière un peu standard, classique, les réserves importantes sur les parts de marché, parce qu'il y a le manque de justification et l'absence d'analyse.

Pourquoi est-ce très important ? Parce comme vous l'observez, et c'est un deuxième élément qui va corroborer par la suite la proposition de la conclusion de la CEESP, que c'est que nous avons la première année [REDACTED] après, c'est une photocopie, l'année deux, l'année trois. *In fine*, il y a peut-être l'année 1, à la rigueur, qu'on peut regarder avec toute la prudence de la lecture des chiffres, compte tenu de la très forte incertitude qui porte sur la population incidente. Par contre, les autres années, on voit très bien les limites de l'exercice qui sont cohérentes avec l'exercice du modèle d'efficience. Ce sont des modèles très simples, mais qui se font toujours sur une photocopie du futur par rapport à la base du modèle retenu, que ce soit dans l'efficience ou dans les impacts budgétaires.

Après les résultats de l'impact budgétaire, les populations d'impacts budgétaires, compte tenu de la forte incertitude sur l'évolution du contexte, comme je le disais tout à l'heure, comme l'autre chef de projet l'a dit en partie dans l'analyse de la transposabilité de la population de l'étude à la population française de l'indication, les limites de l'AIB, les chiffres très élevés, l'incertitude sur ces chiffres et l'absence de l'examen qui ne nous a pas permis encore d'aller un peu plus loin pour analyser ces chiffres, tous ces éléments se combinent pour dire que l'impact budgétaire à trois ans est trop incertain.

Ce qu'on peut, à la rigueur, retenir avec toute la prudence de lecture, c'est que les résultats de l'impact budgétaire à l'année correspondent à la première année, avec une très forte incertitude

sur son estimation. On ne peut pas dire que les estimations de la première année sont complètement fausses, comme je le disais. En revanche, elles sont trop incertaines. On reviendra sur ces éléments par la suite dans la proposition de la conclusion qui a fait l'objet de plusieurs échanges avec Dominique, Marc, Valérie et l'autre chef de projet.

Pour l'analyse de sensibilité, ce qu'il faut dire ici, comme je l'ai précisé à propos de l'incertitude, il y avait toujours le coût d'acquisition du traitement associé à PAXLOVID, mais la taille de la population d'indication, je le répète encore une fois l'incertitude sur la population cible et la part de patients effectivement traités chaque année.

Ici, ce qui nous a poussés à proposer une réserve importante, c'est que nous n'avons pas d'analyse de sensibilité en scénario sur la population incidente estimée à partir de la mise à jour du modèle de Hoertel de 2020, encore une fois. Sur le risque relatif de l'effet de traitement sur le risque d'hospitalisation, on aurait aimé avoir un paramètre là-dessus. Et, c'est un élément classique, les différentes variations du prix du PAXLOVID, à l'instar des variations qui ont été proposées dans l'analyse de l'efficience. Je pense qu'on a fait le tour sur l'analyse critique, l'analyse d'efficience et l'analyse d'impact budgétaire.

Comme vous le souhaitez, Valérie, si on passe à résumer les réserves, mais on a déjà parlé des réserves, ou à discuter avant de vous présenter la proposition de la conclusion de la CEESP. Les rapporteurs également, Dominique et Marc peuvent aussi bien sûr prendre la parole.

M^{me} PARIS.- Pour la synthèse des réserves, vous avez fait un tableau ?

Un chef de projetSEM.- Oui.

M^{me} PARIS.- OK. Tu peux juste afficher le tableau. Peut-être avant les conclusions, on peut demander aux rapporteurs de s'exprimer si cela leur convient. Ou vous préférez qu'on déroule la conclusion et vous vous exprimez après, Marc et Dominique ?

M^{me} POLTON.- Comme vous voulez.

M. BARDOU.- On peut dire un mot maintenant. Dominique, tu veux prendre la parole en premier ?

M^{me} POLTON.- Non, vas-y Marc.

M. BARDOU.- En remarque finale, déjà, effectivement c'est un dossier compliqué. Il a été agréable de travailler avec les deux chefs de projet dessus. On en a largement discuté la semaine dernière. Je n'ai pas beaucoup d'éléments complémentaires à rajouter par rapport à ce qui a été dit. Globalement, je partage l'avis d'avoir une très grande difficulté à faire une prédiction à long terme.

L'élément complémentaire, et je l'ai fait circuler entre nos deux conférences : il y a eu une publication dans le *New England* sur l'évaluation in vitro de la sensibilité aux variants qui circulent, les sous-variants Omicron B et Q, 1.1 et WRQ, je crois. Ils montrent que les anticorps ont tous perdu totalement leur efficacité sur les sous-variants. Cela répond dans le contexte actuel au traitement en comparaison.

En comparaison, au moins sur les sous-variants qui arrivent, on n'a que molnupiravir, le remdesivir et PAXLOVID qui ont été évalués. Nous n'avons plus que PAXLOVID comme traitement de comparaison. Néanmoins, cela ne veut absolument rien dire sur ce qui sera dans les années suivantes.

Mon sentiment, c'est qu'actuellement, comme traitement, on n'a que le PAXLOVID avec les limites des contre-indications, mais c'est-à-dire qu'il ne faut pas non plus qu'on envoie des messages trop négatifs parce qu'on n'a que cela. Après, effectivement, tous les éléments qui ont été mentionnés, que ce soit la transposabilité de la population entre l'essai clinique EPIC HR et ce que nous donne l'évaluation EPI-PHARE, la circulation des variants, l'arrivée des nouveaux traitements, effectivement, je suis assez d'accord sur l'avis d'incertitude globale majeure, pas intrinsèquement ou pas essentiellement lié à la structure du modèle, mais aux données qui rentrent dans le modèle, et effectivement derrière, toutes les incertitudes que nous avons sur les hypothèses de transition.

Je n'ai pas de commentaire complémentaire à faire.

M^{me} PARIS.- Merci.

M^{me} POLTON.- J'ai écrit mon petit rapport, mais je ne vais pas le lire. D'ailleurs, il fait tout de même deux pages, mais je vais peut-être juste pour ajouter et non pas répéter ce qu'a dit Marc, avec lequel j'y suis complètement d'accord.

D'abord, je voulais remercier aussi, je répète, les deux chefs de projet pour les longues discussions, les échanges et l'intérêt de discuter avec eux qui décortiquent ces dossiers de manière assez magistrale. Merci beaucoup à vous. J'apprends toujours beaucoup quand je travaille avec vous.

Ce que je veux peut-être rajouter ce sont des éléments pour dire tout de même que c'est clair que c'est un bon médicament sur le plan clinique qui est vraiment intéressant. C'est vrai que l'analyse d'efficience et l'analyse d'impact budgétaire, c'est un autre domaine. Cela ne remet pas en question du tout l'intérêt clinique du médicament.

La deuxième chose positive que je voudrais dire aussi, c'est que j'ai trouvé que le dossier d'évaluation économique présenté par l'industriel était vraiment clair, documenté. Beaucoup

d'analyses complémentaires ont été réalisées en réponse aux demandes. Beaucoup d'analyses en scénarios ont été fournies. Je pense que compte tenu des lacunes des données existantes, tout ce qui pouvait être utilisé a été utilisé. Un maximum de choses a été fait.

Le point sur lequel on arrive, c'est effectivement un RDCR a priori tel qu'estimé par l'industriel, qui est un RDCR qu'on pourrait considérer comme assez « intéressant », parce que nous n'avons pas de valeurs de référence, mais en comparaison à beaucoup de RDCR que l'on voit sur des traitements innovants, il est inférieur à beaucoup de dossiers que nous examinons ensemble.

A priori, c'est plutôt un signal positif, mais là où je suis complètement d'accord, c'est que cette estimation, on le voit bien, et d'ailleurs l'industriel lui-même, de manière très transparente, a fourni beaucoup d'éléments qui montrent à quel point cette estimation pourrait être considérée comme plausible, moyennant toutes les remarques méthodologiques qu'a faites le chef de projet sur la qualité de vie, le modèle, etc. Uniquement dans les conditions spécifiques de l'essai clinique, et que l'utilité très forte du contexte épidémiologique avec toutes ces vagues qui présentent des degrés de contagiosité et de gravité variable, fait qu'au fond, ce RDCR peut énormément varier d'une vague épidémique à l'autre.

C'est à la fois très systémique, mais c'est effectivement lié à la fois au contexte épidémiologique et aux hypothèses qu'il faut faire pour calculer ce RDCR. On voit un certain nombre d'exemples, je crois que le chef de projet les a cités de simulation sur des vraies périodes, sur des vagues réelles qui montrent tout de même des écarts de 1 à 5 avec l'analyse de référence, des RDCR qui compte jusqu'à 132 000 euros.

Il y a beaucoup de sources d'incertitudes. Il y a l'impact de la vaccination, même si là aussi, l'industriel a essayé de modéliser ce que cela pouvait donner en tenant compte de la vaccination. Mais le fait qu'il n'y ait pas du tout de patients vaccinés fait que l'estimation reste fragile. Les comorbidités ne sont pas les mêmes que celles que l'on voit aujourd'hui. On ne sait pas trop si on peut vraiment transposer la population. Il y a énormément d'éléments, et notamment l'évolutivité de la situation épidémiologique, qui font que ce RDCR de l'analyse de référence, on voit qu'il peut être extraordinairement variable. Il y a vraiment une incertitude très forte autour de ce chiffre. Là-dessus, je rejoins complètement aussi les chefs de projets et Marc.

De la même façon, pour l'incertitude autour des estimations d'impact budgétaire. D'ailleurs, c'est ce qu'avait dit la commission de transparence, qui avait dit qu'il était particulièrement hasardeux de tenter de prévoir l'évolution de cette pandémie et de définir même de façon approximative, une valeur absolue de la taille de la population cible. Donc quand on parle de 20 % et que l'on arrive à 4 %, avec toute une série de conditions qui font que les patients seraient effectivement traités, on imagine qu'on pourrait aussi bien avoir 2 % ou 10 %. La proportion de 4 % est

honnêtement extraordinairement fragile également. C'est certainement difficile de toute façon, c'est vraiment le contexte qui fait cela. C'est vraiment difficile de faire des prévisions dans ce domaine.

C'est d'autant plus problématique pour l'impact budgétaire que cela peut être un impact budgétaire avec un enjeu financier énorme, ce qui illustre l'hypothèse qui est présentée à titre d'exemple, avec [REDACTED].

Globalement, je suis complètement d'accord avec la conclusion générale, sur le fait qu'il y a une très forte incertitude autour de ces éléments, qu'il s'agisse du RDCR ou de l'impact budgétaire.

M^{me} PARIS.- Merci beaucoup. Y a-t-il d'autres commentaires avant qu'on regarde peut-être les termes précis de la conclusion ? Je voulais peut-être faire une ou deux remarques. D'abord, c'est vrai que le dossier est très clair.

Excusez-moi, je n'avais pas vu. Je vais laisser parler Christophe.

M. DUGUET.- Je voudrais faire une remarque parce que je trouve que dans ce dossier, c'est un peu la première fois que je vois la difficulté qu'il y a de l'utilisation des outils d'analyse médico-économique dans la situation d'un système de santé qui, à un moment donné, sur ces sujets, ne fonctionne pas de façon optimale. C'est-à-dire que l'on n'a pas un système de santé qui a tous les moyens humains, organisationnels qui permettent de façon fluide, par rapport à une population cible, de traiter tous ceux qui pourraient l'être ou pas.

On a un système qui, du fait d'être en tension, génère des incertitudes supplémentaires importantes sur ce dossier. On le voit notamment sur l'évolution de la prescription. Ce n'est pas parce que le médicament, depuis des mois, peut être prescrit qu'il suffit de faire, que la prescription se fait. On voit par exemple qu'il y a trois jours, un arrêté a modifié les conditions de prescription du PAXLOVID, justement pour augmenter les prescriptions en passant à la possibilité d'ordonnances conditionnelles valables trois mois donnés aux patients avant qu'ils soient malades pour faciliter cette prescription qui doit se faire dans l'urgence. Ce changement de modalité, ou cette évolution de modalités, qu'est-ce que cela va avoir comme impact sur la population réellement traitée ? On n'en sait rien.

Comment aussi, peut-être dans deux mois, ou dans trois mois, sur la base de l'expérience, on remodifiera ou non les conditions de prescription ? Cela aura aussi un impact. Là, on continue à se baser finalement sur une analyse de la commission de la transparence qui date du mois d'avril. Depuis le mois d'avril, il s'est aussi passé d'autres choses, notamment l'expérimentation qui a déjà été faite en vie réelle.

Cette question de l'interrogation de la capacité du système à prescrire ou pas, de la rapidité avec laquelle des cliniciens peuvent prescrire ou pas, je trouve que l'on ne l'identifie pas en tant que tel comme étant un réel sujet d'incertitude par rapport aux résultats.

Autre élément, dans l'avis du COVARS de fin octobre, ils disent très clairement qu'il y a un bénéfice probable du doublement de la durée du traitement. Ils disent que c'est en cours d'évaluation, mais en même temps, le fait d'identifier en tant que telle cette notion de bénéfice probable d'un doublement de durée du traitement, c'est peut-être aussi une hypothèse qui doit être identifiée sur l'impact que cela pourrait avoir. Parce que si là, on double la durée du traitement, et qu'on en double le coût, on est sur des variations qui sont importantes.

Sur l'analyse budgétaire du coût, par exemple, l'analyse de sensibilité qui est faite sur les différents paramètres en utilisant simplement des bornes de plus ou moins 20 %. Vu les incertitudes, est-on vraiment dans du « plus ou moins 20 % » sur ces paramètres ? Ou sur certains paramètres, l'incertitude est-elle largement au-delà ? Elle mériterait que certaines bornes, vu toutes les incertitudes dont on parle, soient explorées au-delà de ces « plus ou moins 20 % ». Cela renforcerait encore le niveau d'incertitude, on est bien d'accord, mais...

Dernière remarque par rapport à l'analyse budgétaire, finalement, on mesure simplement de façon comptable l'impact que cela peut avoir en plus ou en moins sur des coûts, et notamment des coûts hospitaliers, des coûts d'ambulatoire, etc. Or, aujourd'hui, on voit bien que l'enjeu des hospitalisations, par exemple COVID, ce n'est pas simplement une question de coût, c'est une question de capacité du système de santé à pouvoir faire, c'est une question d'épuisement du système de santé [*coupure de connexion 1.19.11 - 1.19.28*] en capacité de gérer sans devoir utiliser d'autres sources, sans devoir s'organiser, mériterait, je pense aussi d'être évoqué.

Ce sont des petites touches, c'est un peu dans tous les sens, c'est peut-être un peu brouillon, mais je trouve que cela nécessiterait peut-être de plus insister sur globalement les incertitudes qui sont ajoutées du fait des fragilités actuelles du système de santé, fragilités organisationnelles, humaines, etc., qui, dans ce dossier particulier, rajoute encore plus d'incertitudes.

M^{me} PARIS.- Merci, on peut effectivement, quand on en sera à la conclusion, peut-être ajouter des choses, notamment sur la prescription, les évolutions des conditions de prescription, qui pourraient effectivement faire varier. Cela ne fera qu'ajouter au niveau d'incertitude, c'est clair, mais on peut regarder tout à l'heure.

Océane.

M^{me} MINKA.- Merci beaucoup pour la présentation. Je tenais juste à rajouter que la population qui est concernée par ce médicament, c'est tout de même une population qui est très fragile, une

population chez qui le vaccin ne fonctionne pas souvent très bien, et une population à risques de formes graves, notamment d'hospitalisation et de décès à très court terme.

Je comprends tout à fait l'incertitude autour du RDCR, de l'évaluation économique de ce médicament, mais vraiment, je tiens à insister sur le fait que le bénéfice clinique est réel, et on n'a pas beaucoup de médicaments à leur proposer actuellement.

M^{me} PARIS.- Il n'y a aucun doute. L'analyse d'efficience ne remet jamais en cause les bénéfices cliniques qui sont évalués par la transparence. L'avis d'efficience informe éventuellement la négociation de prix, c'est plutôt de cela qu'il s'agit.

Dominique, tu veux commenter aussi.

M^{me} POLTON.- Oui, c'était un peu l'idée qu'effectivement, quand on dit on ne peut pas dire quelque chose sur l'efficience [*coupure de connexion 1.21.58 - 1.22.15*] La difficulté de notre exercice, c'est que nous, on n'a pas dit que ce médicament n'est pas efficient. D'ailleurs dans les conditions où il a été testé cliniquement, son RDCR est bon. Simplement ce que l'on dit, c'est que tout varie tellement que ce RDCR peut varier énormément en réalité, et que l'on ne peut pas vraiment considérer ce chiffre comme un chiffre fiable. Mais cela ne retire vraiment rien.

Il y a peut-être une façon de le reformuler, parce que c'est vrai qu'on a l'impression d'envoyer un signal négatif sur un traitement sur lequel en plus, on n'a aucune légitimité d'ailleurs, pour juger d'un point de vue clinique, et qui est évidemment un bon médicament. C'est aussi ce qu'avait dit Marc en disant : n'envoyons pas de signal trop négatif.

Mais je crois que la question est pour nous compliquée parce qu'on ne peut pas vraiment dire que l'on peut s'appuyer sur ce chiffre, c'est tout ce que l'on dit. On ne retire rien à la qualité du produit.

M^{me} MINKA.- Merci.

M^{me} PARIS.- Tout à fait. Je propose que l'on passe aux conclusions. Peut-être que je ferai un commentaire après, plus général, sur l'évaluation des produits COVID, puisqu'on en est au troisième.

M^{me} POLTON.- Oui, moi aussi j'aurais bien voulu.

M^{me} PARIS.- On a des problèmes qui sont un peu systémiques et systématiques sur l'évaluation des produits COVID. Je propose qu'on regarde les conclusions. On se met d'accord sur la formulation des conclusions et après on voit. Cela te va, Dominique ?

M^{me} POLTON.- Oui.

Un chef de projet du SEM.- On va partager la conclusion. Je partage également la même intuition de Valérie et Dominique sur les réflexions, on en parlera, si on a le temps après. C'est vraiment partagé avec beaucoup d'intérêt et de patients.

Avant que le chef de projet ne commence, nous avons surligné en bleu les modifications par rapport au *draft* du GT Eco, et par rapport encore une fois des échanges avec Valérie, Marc et Dominique à plusieurs reprises.

Un chef de projet du SEM.- Merci pour la conclusion. Voici la proposition : compte tenu de ce qui précède, la commission conclut que l'évaluation économique déposée par l'industriel est fondée sur une modélisation compatible avec une présence d'une seule vague à un an, avec un suivi des patients sur cinq ans. Bien que cette évaluation ait été bien 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 létalité variable. Ces résultats sont entachés d'une incertitude globale majeure.

Cette incertitude globale majeure est caractérisée par deux sources d'incertitudes structurelles, interdépendantes et importantes, qui sont à distinguer dans l'évaluation économique de l'association PAXLOVID de l'industriel. Une première source d'incertitude systémique et non explorable est liée à l'évolution rapide de la situation épidémiologique, taux d'infection, sévérité des cas et évolution de la prise en charge des malades. Par conséquent, les analyses de sensibilité en scénarios, par exemple les scénarios populationnels, soulignent une très forte variabilité du RDCR, témoignant d'une instabilité des résultats estimés dans l'évaluation économique.

L'amplitude des variations est portée notamment par le taux d'hospitalisation du bras soins standards, paramètres clés de la modélisation, et dont la variabilité est dépendante de la temporalité et des caractéristiques de la vague épidémique considérée. Cela traduit la complexité de valider les résultats de l'analyse économique dans la situation actuelle.

Une forte incertitude porte sur la transposabilité des données de l'essai clinique EPIC HR à la pratique clinique et au contexte épidémique actuel. De plus, de nouveaux variants de la COVID, dont le niveau de contagiosité évolue, se succèdent depuis la mise en place d'essais cliniques évaluant les traitements de la COVID-19.

Une seconde source d'incertitude résulte d'un faisceau d'hypothèses importantes et simplificatrices adaptées à la modélisation d'une seule vague épidémiologique, qui ont dû être posées pour pallier un état de connaissances insuffisant sur la pathologie, et estimer les résultats de santé : année de vie gagnée, QALY.

L'impact budgétaire estimé sur trois ans et associé à l'introduction du traitement par PAXLOVID dans son indication d'AMM ne pourrait pas être validé. La très forte incertitude liée aux projections de la population cible, l'évolution rapide de la prise en charge de la COVID-19 et la difficulté d'intégrer les comparateurs pertinents de manière robuste affectent la plausibilité de l'impact sur les dépenses de l'Assurance maladie de l'introduction de PAXLOVID sur le marché.

En considérant une hypothèse très simplificatrice, tenant compte seulement de la prise en charge standard actuelle, l'impact budgétaire de la mise à disposition de ces derniers sur un an, contexte particulier d'une seule vague sans réinfection, s'élève à [REDACTED] d'euros pour le traitement de [REDACTED] patients, soit une hausse des dépenses d'assurance maladie de près de 249 %. Cet impact budgétaire est très incertain et à prendre avec précautions.

Pour les données complémentaires, on a calqué le paragraphe sur ce qui avait été mis précédemment.

M^{me} PARIS.- Je vois des mains qui sont levées. Hassan Serrier.

M. SERRIER.- Très rapidement, juste pour une petite correction. A l'oral, il me semble que le chef de projet a dit deux fois « réserve globale majeure » et on est bien d'accord que c'est « incertitude globale majeure » pour la retranscription.

M^{me} PARIS.- Merci, je n'ai même pas noté parce que je lisais en même temps, et que c'est bien incertitude qu'il est écrit. Merci Hassan.

Dominique.

M^{me} POLTON.- J'ai deux petites ou trois petites choses. Dans le premier, mais ce sont vraiment des suggestions. Merci déjà d'avoir accepté mes suggestions rédactionnelles. Moi-même, je me demande s'il ne faut pas que je la corrige à la marge. Quand on dit « des vagues épidémiques présentant des degrés de contagiosité », je ne sais pas si c'est d'ailleurs très bien dit, peut-être des gens plus compétents peuvent modifier. « Contagiosité et de létalité », je me demande s'il ne faudrait pas dire gravité dans la mesure où finalement, ce que cela recouvre, c'est à la fois les décès, mais aussi les taux d'hospitalisation qui sont majeurs.

M^{me} PARIS.- Sévérité, je dirai.

M^{me} POLTON.- Sévérité au lieu de létalité. Dans ce paragraphe en bleu, c'est vraiment une question de rédactionnel, « paramètres clé de la modélisation », c'est tout à fait clair « et dont la variabilité est dépendante de la temporalité », ce n'est pas tellement la variabilité qui est dépendante, mais c'est le niveau même du risque d'hospitalisation qui est dépendant. C'est un peu bizarre.

Un chef de projet du SEM.- Peut-on dire que les paramètres dépendent de la temporalité ?

M^{me} POLTON.- Oui, quelque chose comme cela. À la limite, c'est le niveau du risque d'hospitalisation qui traduit...

A la fin, on rajoute, je n'ai pas compris pourquoi on dit « de plus, il y a de nouveaux variants », mais c'est exactement ce qu'on a, d'une certaine manière...

Un chef de projet du SEM.- En le lisant, je me suis dit qu'on se répétait.

M^{me} POLTON.- Peut-être qu'on peut le mettre dans les premières sources d'incertitude : « évolution rapide de la situation épidémiologique ». Entre parenthèses, on pourrait mettre : « apparition de nouveaux variants », le rajouter dans ces éléments qui sont décrits comme étant finalement des changements du contexte épidémiologique lui-même.

Vers la fin, j'avais un tout petit dernier élément qui est peut-être dans l'impact budgétaire. Je ne me souviens plus très bien.

M^{me} PARIS.- On peut dire que l'impact budgétaire ne peut être validé.

M^{me} POLTON.- C'était cela : « ne peut être validé ».

M^{me} PARIS.- On fera la petite modification avant. On pourra la faire juste après la CEESP pour trouver la bonne formule pour les paramètres.

Un chef de projet du SEM.- Je note cela et le paragraphe sur « de plus... » qu'il faudra qu'on remonte, et plutôt le mettre entre parenthèses. Parfait.

M^{me} PARIS.- Juste une petite question sur le fait d'avoir modélisé une seule vague épidémique, parce que je me souviens que dans le dossier, il est expliqué, au départ un horizon temporel d'un an, qui est passé à cinq, mais toujours en ne considérant qu'une seule vague épidémique et pas de réinfection, etc.

Un chef de projet du SEM.- Initialement, c'était un horizon temporel vie entière.

M^{me} PARIS.- Vie entière, mais toujours avec une seule vague épidémique, comme c'est pour la grippe, etc.

Un chef de projet du SEM.- Exactement.

M^{me} PARIS.- D'accord. D'ailleurs, ils présentent les résultats de NICE dans leur dossier sur vie entière qui donne un RDCR beaucoup plus faible que celui-là. Mais alors, toute l'incertitude qu'on a déjà sur cinq ans, sur vie entière, elle est encore plus importante.

Christophe, tu voulais qu'on ajoute quelque chose ?

M. DUGUET.- C'est dans la suite de la remarque que je faisais. Quand on dit que l'incertitude globale majeure est le reflet de deux sources d'incertitudes structures interdépendantes, je proposerai plutôt que l'on dise qu'il y a trois sources d'incertitude. Parce qu'il y a bien les deux telles qu'elles sont exprimées, mais il y a aussi une troisième qui est la forte incertitude sur la prescription effective du traitement aux personnes pouvant en bénéficier. C'est un vrai sujet. On voit bien déjà, ne serait-ce que les tâtonnements qu'il y a aujourd'hui sur les conditions de prescription. Il ne suffit pas d'être persuadé que certains pourraient en bénéficier et en tirer un grand avantage pour qu'il y ait pour autant une prescription pour ces patients.

M^{me} POLTON.- On pourrait rajouter un élément sur les pratiques effectives de prescription.

Un chef de projet du SEM.- Cela pourrait-il vous convenir si on intègre cette remarque dans la partie sur l'impact budgétaire ?

M. DUGUET.- A la fin, oui.

M^{me} POLTON.- Mais c'est vrai aussi sur l'efficience. C'est-à-dire que selon à qui finalement ces produits vont être prescrits, il n'est pas exclu que dans certains cas, c'est ce qu'on s'était dit la dernière fois en GT, cela puisse être même favorable pour le RDCR, si effectivement les résultats sont meilleurs sur des patients plus graves, ce qui n'est pas complètement certain, mais qui me semble être pouvoir être le cas le fait de le concentrer. Puisque nous avons bien vu que sur l'accès précoce et les débuts de commercialisation, c'était beaucoup plus concentré sur des patients très graves et plus âgés que dans l'essai clinique. Il n'est pas exclu d'ailleurs que ce soit favorable, mais honnêtement, on n'en sait rien.

Mais là où Christophe a raison, c'est que tout de même d'abord cela joue sur l'efficience aussi, selon finalement à qui cela va être prescrit. C'est tout de même un troisième élément qui est de nature un peu différente. Ce n'est pas non plus une question de contexte épidémiologique et ce n'est pas non plus une question d'hypothèse prise par la modélisation.

M^{me} PARIS.- Après, on peut l'intégrer ou non à cette histoire d'incertitude globale majeure. Mais, ce qui est sûr, c'est qu'on peut ajouter une ligne pour dire que les conditions de prescription et la population rejointe, je ne sais pas comment le dire, affecteront effectivement l'efficience et l'impact budgétaire dans des dimensions que l'on n'est pas tellement capable de quantifier.

M^{me} MINKA.- Je ne partage pas du tout cette incertitude de prescription. Je ne pense pas que ce soit démontré dans l'analyse économique, que ce soit d'efficience ou d'impact budgétaire. Parce que le but principalement de ces travaux, c'est tout de même de favoriser la prescription de ce médicament. Je tiens à souligner qu'elle est également élargie à une prescription ambulatoire.

M^{me} PARIS.- Oui, mais Océane, dans le dossier, l'industriel dit qu'il fait l'hypothèse que la population rejointe dans l'impact budgétaire, ce sera 4 % de la population cible. C'est-à-dire que c'est très faible.

On ne dit pas du tout qu'il faudrait que ce soit moins. L'intuition, c'est que probablement, il faudrait que ce soit plus. Il me semble qu'il y a assez de consensus dans les débats pour dire qu'il faudrait que ce soit plus prescrit.

Notre propos, c'est juste de dire ici que l'industriel a fait ces hypothèses et qu'on ne sait pas ce qui va se passer. La tendance est tout de même plutôt à essayer de faciliter par tout moyen la prescription du médicament. C'est ce que je comprends de toutes les mesures qui sont prises. Ce que l'on propose de dire ne va pas du tout à l'encontre d'un élargissement de la prescription. Pas du tout.

M^{me} MINKA.- D'accord, merci.

M^{me} PARIS.- Le chef de projet.

Un chef de projet du SEM.- C'était juste pour dire brièvement, tout d'abord, Valérie, je suis complètement d'accord avec toi : si on ajoute une information, on l'ajoute au regard de ce que tu as proposé par rapport aux éléments de prescription. Si l'on trouve une phrase, puisque l'industriel, dans l'impact budgétaire, dans la deuxième étape de l'estimation de la population susceptible d'être traitée, a utilisé un pourcentage, nous pouvons utiliser une phrase là-dessus. C'est un compromis par rapport à ce qu'a proposé Christophe, ce que tu as proposé, et Dominique. C'est le premier point qui est bref.

Le deuxième point, c'est que je partage le point de vue de Christophe. Concernant les autres caractéristiques du système, vraiment c'est une autre caractéristique du système de santé. On peut toujours ajouter une phrase à la fin en plus de ces incertitudes dans le contexte, mais cela concerne peut-être une vision, une réflexion globale.

Je ne sais pas ce que disait Valérie, Dominique tout à l'heure, si on fait une remarque sur l'évaluation aujourd'hui de la COVID, non seulement on a ces incertitudes, mais on a aussi une incertitude à laquelle on ne répond pas. Je remercie Christophe de soulever cet aspect parce qu'on a un système de santé aussi qui a d'autres soucis de réponse, de faisabilité ou de prise en charge. C'est un élément complémentaire, Christophe, très important, certainement par rapport à ces éléments. Mais il faudrait peut-être l'indiquer dans une autre perspective de réflexion.

Mais on peut toujours, si la CEESP le souhaite, ajouter une phrase générale à la fin pour alerter le décideur, pas forcément dans la négociation, mais pour aussi rendre cet avis encore attractif pour les usagers, pour d'autres utilisateurs de nos avis CEESP.

M^{me} PARIS.- Ce que j'ai envie de proposer à propos de ces deux points, c'est-à-dire d'ajouter l'incertitude sur la prescription d'une manière ou d'une autre dans cette conclusion, et dire que les modalités de prescription évoluent pour essayer d'étendre la prescription. Il faudrait qu'on ajoute quelque chose là-dessus.

En toute fin de conclusion, on peut éventuellement ajouter une phrase sur les tensions des capacités hospitalières pour dire que même si cela ne rentre pas directement dans la négociation des prix, que par ailleurs, cela peut aussi créer non pas des incertitudes, mais je sais que cela ne rentre pas vraiment dans notre évaluation, mais malgré tout, sur la prise en charge, sur les conditions de prise en charge.

Ce qu'on pourrait peut-être faire, parce qu'on le faisait parfois par le passé, c'est laisser le temps aux chefs de projet de proposer des phrases, dans ces conclusions pour qu'on les revoie ensemble après, et qu'on vote l'avis un peu plus tard dans la matinée. Je pense que c'est le plus simple, sinon pour faire converger toute une équipe sur des phrases précises, cela peut être un peu compliqué. Cela vous va ?

Un chef de projet du SEM.- Oui, à quelle heure ?

Un chef de projet du SEM.- Peut-être plutôt dans l'après-midi, si c'est possible.

M^{me} PARIS.- Oui, a priori, pas de problème pour l'après-midi, bien sûr.

Un chef de projet du SEM.- Tout à fait.

M^{me} PARIS.- D'accord. On revient sur ce dossier dans l'après-midi.

Un chef de projet du SEM.- Pour ta dernière phrase, Valérie, peut-être de dire le mot-clé ou la dernière phrase si on la propose : « au-delà de ce dossier... » Cela permet de commencer par au-delà.

M^{me} POLTON.- Je veux bien vous aider à rédiger si vous voulez. On peut faire cela avant la CEESP.

Un chef de projet du SEM.- Oui, on pourrait effectivement.

M^{me} PARIS.- Je veux bien être dans la boucle aussi.

Un chef de projet du SEM.- D'ailleurs, comme on l'a fait Valérie, Dominique et Marc, encore une fois, nous vous remercions. Nous sommes ravis de cette collaboration. Dire au sein de la CEESP, que nous avons bien échangé là-dessus et on va encore peaufiner. Merci.

M^{me} PARIS.- Je voulais juste dire un petit mot. Peut-être que Dominique et/ou Marc auront aussi envie de dire quelque chose. C'est le troisième produit qu'on évalue dans le cadre de la COVID. En l'occurrence, c'est le seul qui aujourd'hui est efficace, mais peu importe. Les problèmes qu'on

a eus sur ces dossiers et le problème systémique, c'est tout de même celui des prévisions qu'on peut faire, et les estimations que l'on peut faire sur le futur des vagues épidémiques.

Tous les médicaments ont été testés dans des essais cliniques comme celui-là, sur lequel il n'y a rien à dire, qui sont vraiment très bien, mais qui étaient une autre époque avec des patients non vaccinés, un variant différent, etc. C'était peut-être d'ailleurs probablement une situation plus sévère et plus grave pour les patients infectés qu'aujourd'hui. On arrive toujours à la conclusion qu'on est un peu comme la transparence, mais avec un effet amplifié sur tous les coûts et la qualité de vie, etc., tous les paramètres qui sont spécifiques à l'évaluation médico-économique, on ne peut pas tellement dire ce qui va se passer. Du coup, le RDCR qu'on nous présente, malgré un dossier très bien construit, et vraiment une recherche de données exhaustive sur toutes les données qui ont pu être utilisées, analysées en analyse de scénarios ou de sensibilité, etc., on ne peut pas conclure.

On s'est demandé s'il fallait engager une réflexion sur les produits COVID, ou si on pouvait peut-être guider un peu les entreprises pour faire des dossiers pour lesquels on arriverait un peu mieux à encadrer l'incertitude.

Je me disais par exemple que sur le contexte épidémiologique, le laboratoire a utilisé la notion de saisonnalité, des saisons qui sont caractérisées par un taux de reproduction, un taux d'infection qui est différent, une sévérité des cas qui est différente, des taux de vaccination différents, etc. Peut-être qu'on devrait élaborer un ensemble de cas types en essayant de prévoir des différents taux d'infection, de sévérité, etc. Mais cela reste compliqué.

Je n'ai pas une idée immédiate de ce que l'on pourrait faire, mais c'est sûr qu'idéalement, ce serait bien de pouvoir de pouvoir encadrer l'incertitude plutôt que de dire elle est globale majeure et que du coup on ne peut pas dire grand-chose sur le RDCR qui pourrait guider la négociation de prix.

On ne peut pas le faire aujourd'hui, c'est évident, mais c'est peut-être une réflexion qu'il faut qu'on engage.

M. BARDOU.- Si je peux intervenir, je suis absolument d'accord. C'est-à-dire qu'il faut considérer de façon plus générale la problématique des maladies infectieuses virales comme la COVID. C'est un cas d'école qui doit amener à réfléchir. Parce que faire une évaluation pour à la fin répondre : « on ne peut rien conclure parce qu'il y a trop d'incertitudes »... On peut se poser la question de savoir à quoi sert l'autorisation. Peut-être qu'à ce moment-là, définir un cadre où on dirait : de toute façon, compte tenu de telle ou telle caractéristique, ce n'est même pas la peine d'avoir un dossier parce que l'on sait que le dossier sera nécessairement entaché d'une réserve globale majeure, qui fait que l'avis de la CEESP ne pourra pas vous aider pour prendre vos décisions en

termes de fixation du prix. Ou, comme tu le suggères, arriver à définir certaines bornes pour essayer de contraindre autant que possible l'incertitude, et donc contraindre autant que possible la variation du RDCR.

Mais je crois qu'on ne peut pas s'affranchir d'avoir une réflexion de fond sur l'évaluation des dossiers médico-économiques sur des pathologies qui sont associées à une extrême variabilité de toutes les caractéristiques cliniques de la maladie concernée.

M^{me} PARIS.- Merci. **Dominique.**

M^{me} POLTON.- Je suis complètement d'accord avec Marc. On a été tout de même assez frustrés, je pense, l'un et l'autre, sur ce dossier, où on aurait eu envie vraiment de pouvoir retenir des éléments. On voit bien au final tout de même que la somme des choses qui les rendent incertains ne nous permet pas de conclure. *[coupure de connexion 1.48.24 - 1.48.40]* sur le fait qu'on est capable et on se sent capable de faire ce que tu dis, qui était une bonne idée. Mais je ne me rends pas compte si c'est praticable.

Je ne vois pas très bien non plus comment on pourrait réfléchir à cela, quel type de travail il faudrait engager pour dire : on pourrait avoir peut-être une série d'hypothèses standards, que l'on proposerait, si je comprends bien, par exemple pour simuler l'impact sur tel ou tel type de vagues, pour avoir une sorte d'encadrement de l'incertitude. On peut dire que d'une certaine façon, il y a des éléments qui sont un peu encadrés d'ailleurs dans ce dossier, parce qu'il y a tout de même beaucoup de scénarios qui ont d'ailleurs une très forte variabilité. Mais est-on capable de faire cela ? Quel est le travail à fournir pour pouvoir le faire ? J'ai du mal à l'appréhender.

M^{me} PARIS.- Merci peut-être qu'un chef de projet va nous donner quelques éléments. Je peux même juste ajouter une question comme cela, il pourra y répondre, en même temps. Je me demandais si nos réflexions actuelles sur l'évaluation de la vaccination pourraient éventuellement trouver une synergie avec ce que l'on pourrait proposer dans le cadre de médicaments comme celui-là ? Ce n'est pas le même impact qu'un vaccin. Par contre, la dynamique de l'infection, des épidémies, etc. peut se rapprocher de la dynamique des infections ou des épidémies que l'on cherche à juguler avec un vaccin.

J'ai vu que la modélisation, l'utilisation d'un modèle dynamique avait été envisagée, mais écartée par le laboratoire, et que finalement, sur les produits COVID, il y a peu de modélisations qui sont faites avec des modèles dynamiques, comme on peut trouver sur les vaccins. Mais finalement, je ne sais pas bien pourquoi.

Après le chef de projet, Hassane, Océane.

Un chef de projet du SEM.- Merci Valérie. Tout d'abord, je le répète, je suis ravi d'entendre ces éléments de réflexion, Valérie et Dominique, parce que vous nous avez devancés. Il y a quelques semaines, on disait qu'il y a quelque chose à faire là-dessus. Nous avons eu la même réflexion de dire qu'il faut qu'on fasse quelque chose par rapport à cet enjeu. C'est la première chose, *it's time*, cela arrive au bon moment.

La deuxième chose, c'est que dans cette réflexion, certainement, on peut réfléchir sur plusieurs aspects. Tout d'abord, comme toujours, comme partout, on pourrait faire un petit retour de ce qu'on a eu depuis les différentes discussions, les pour, les contre, certaines évaluations du NICE, de l'ICEUR, des divisions. On pourrait faire une synthèse là-dessus, qui va nous permettre aussi de comprendre que nous ne sommes pas les seuls qui posons ces questions. Cela va nous aider pour définir la problématique.

Par la suite, on peut proposer des réflexions non seulement par rapport à l'évaluation économique. Parce que pour l'évaluation économique, la situation d'incertitude, c'est même courant. Parce qu'une décision en économie, c'est oui ou non, soit oui à condition, soit non à condition. L'incertitude fait partie des scénarios décisionnels, en économie de la décision, et en économie de la santé. Mais il sera important, par rapport à tout cela, de voir comment on peut proposer des éléments factuels, objectifs pour la prise de la décision au sein de l'institution et pour le décideur. Parce que comment on peut regarder ce *gap* entre ces essais cliniques et comment on peut trouver des éléments qui sont liés, comme le disait Christophe aussi, par rapport à la surcharge du système santé.

On a le retour. Après, il suffit de se focaliser sur quelques problématiques par rapport à ce qu'on dispose dans cette littérature aujourd'hui à la HAS, à la CEESP et à l'extérieur et l'allier par la suite, comme on l'a dit tout à l'heure, pour notre conclusion par rapport au système de santé actuel. Parce que comme l'a dit Marc, force est de constater, on peut dire à quoi sert, comme l'a posé à certains moments Océane, pour l'évaluation économique, parfois, on a des confusions, ne peut-on pas dire autre chose que ces produits peuvent renseigner sur la réduction de l'hospitalisation ? Il faut qu'on trouve peut-être d'autres voies. La question s'annonce très intéressante et il est temps aussi de se pencher sur cette question, je pense.

M^{me} PARIS.- Merci beaucoup. Hassan.

M. SERRIER.- Oui, un mot pour dire que je suis tout à fait d'accord avec ce qui se dit là. Il faut que l'on réfléchisse. On a tous, à mon avis, une frustration parce que quelque part, le cadre dans lequel on est fait que l'on applique le guide, on applique nos remarques et on ne peut pas tirer grand-chose de cela, alors qu'on sent que l'on pourrait être plus utile, que potentiellement, il y aurait quelque chose à dire. Il y a donc une frustration. Donc il faut vraiment se poser la question.

D'autant plus que là, on parle COVID, mais on pourrait très bien imaginer que ce cas de figure se représente pour d'autres maladies ou autres. C'est vraiment un cas de figure dans lequel on évalue un produit pour une pathologie qui évolue, avec laquelle il y a de l'incertitude sur l'avenir ou des choses comme cela. Il faudrait voir un cadre, même plus large que juste le cantonner au COVID, parce que d'autres choses, à l'avenir, malheureusement, pourraient peut-être rentrer là-dedans.

Je me demande même s'il ne faut pas être plus large que notre commission dans cette réflexion, et à un moment donné, inclure par exemple aussi le CEPS. Parce que finalement, on va avoir une réflexion sur comment on traite ces dossiers, quelles informations on veut fournir, quelles informations on peut fournir. Mais cela pourrait être intéressant aussi de voir dans ce cas particulier quelles informations intéressent le CEPS. Peut-être qu'eux aussi ont un traitement particulier. Ils sont conscients qu'ils n'auront pas toute l'information et que cela les intéresserait d'avoir cette réflexion. Mais je me demande si à un moment donné, il ne faut pas discuter aussi avec les autres parties pour voir un peu ce qu'ils attendraient et ce qui serait intéressant.

Parce que si nous proposons quelque chose qui finalement ne colle pas, si on met en place un cadre, qu'on fournit des avis et que finalement il n'est pas utilisé derrière, c'est toujours pareil, il y aura la même frustration.

M^{me} PARIS.- On pourrait même imaginer, peut-être, si jamais on décide de raisonner en scénarios, d'inviter des gens comme SPF, Santé Publique France, ou l'Institut Pasteur, des gens qui ont l'habitude de réfléchir sur les scénarios épidémiques. C'est à développer, c'est sûr.

Océane.

M^{me} MINKA.- Merci. Complètement d'accord avec tout ce qui vient d'être dit, notamment, sur cette évaluation économique traditionnelle est-elle vraiment adaptée pour des maladies épidémiques ou des maladies avec une certaine saisonnalité ? C'est un débat qu'on avait également déjà commencé, lors du dernier séminaire, sur les vaccins. Ce serait une très bonne idée d'essayer de faire pareil, d'avoir une réflexion assez large sur ce sujet, comme on l'avait eue la dernière fois. Mais tout va en accord avec tout ce qui vient d'être dit. Merci beaucoup.

M^{me} PARIS.- Je propose qu'on passe au sujet suivant. On se revoit dans l'après-midi avec des propositions de formulations pour les deux sujets dont on a parlé tout à l'heure. Sinon, on est d'accord sur l'incertitude globale majeure, sur l'ensemble des éléments du dossier. A tout à l'heure.

La séance se poursuit par l'examen d'autres dossiers. Les échanges sur le PAXLOVID reprennent ensuite dans le courant de l'après-midi.

M^{me} PARIS.- Traitons PAXLOVID maintenant, avant que Lionel s'en aille peut-être, parce qu'il doit s'en aller. Je ne sais pas s'il est encore là.

M^{me} POLTON.- Je suis désolée, je viens seulement d'envoyer ma deuxième suggestion, mais je l'avais préparée avant, j'ai oublié de l'envoyer. Je l'ai envoyée tout de même à l'instant.

Un chef de projet du SEM.- Je viens de la mettre dans le document.

M^{me} PARIS.- En direct, en flux *[coupure de connexion 0.52.45 - 0.53.01]*

Un chef de projet du SEM.-... « La temporalité », là où ce n'était pas très clair, on a mis « L'amplitude des variations est portée notamment par le taux d'hospitalisation du bras soins standards, paramètres clés de la modélisation dépendants de la temporalité et des caractéristiques de la vague épidémique considérée. »

M^{me} PARIS.- J'aurais laissé « que les caractéristiques de la vague épidémique ». Mais bon, on en avait déjà parlé.

Un chef de projet du SEM.- C'est pour simplifier, Valérie. Il n'y a pas de souci.

Un intervenant.- Je suis assez d'accord avec Valérie. *[coupure de connexion 0.53.28 - 0.53.44]*

Un chef de projet du SEM.- OK, parfait, comme ça, c'est bon. Pour la note de la fin, la proposition est en deux temps. Tout d'abord « au-delà de cette analyse économique, une autre source d'incertitude vient s'ajouter sur les conditions de la prescription en vie réelle. Si l'écart entre les recommandations et les pratiques médicales courantes est une problématique générale dans tous les systèmes de santé, elle revêt une importance particulière dans ce dossier.

La prescription de PAXLOVID pourrait évoluer pour assurer une couverture des besoins, notamment pour des patients à haut risque pour lesquels ce traitement est particulièrement indiqué. »

M^{me} POLTON.- Je sais que la formulation que j'avais proposée n'est peut-être pas du tout adaptée, mais je trouve aussi que sur la prescription de PAXLOVID qui est insuffisante aujourd'hui pour couvrir les besoins, je peux comprendre que l'on n'a pas vraiment d'évaluation de cela et qu'il ne faut pas l'écrire comme cela.

Je suis un peu gênée parce que je ne trouve pas cela très compréhensible : « la prescription pourrait évoluer pour assurer une couverture des besoins ». Pour le coup, ce n'est pas très clair. Entre les lignes, on lit qu'il n'y a pas de couverture des besoins, mais on ne veut pas l'écrire non plus. Je me demande s'il ne faudrait pas ajuster encore un peu la formulation, peut-être. Je ne sais pas ce que tu en penses, Valérie.

Parce que qu'est-ce que cela veut dire « pourrait évoluer, pour assurer une couverture des besoins » ? J'avais écrit qu'il n'était pas suffisamment prescrit, mais ce n'est sans doute pas juste, ce n'est pas démontré, mais cela a été dit ce matin par plusieurs d'entre vous. Mais « pourrait évoluer pour assurer une couverture des besoins », honnêtement, on ne comprend pas très bien ce que cela veut dire.

Un chef de projet du SEM.- Ou « le taux de prescription de PAXLOVID pourrait évoluer ».

M^{me} PARIS.- Ils supposent qu'ils ont une population cible et ils supposent que seulement 4 % des patients sont traités. Soit je ne comprends pas ce que dit ce chiffre, soit on est bien en dessous d'une prescription en fonction des besoins. Enfin, c'est son hypothèse.

M^{me} POLTON.- Mais je suis d'accord avec le fond de ce que tu dis, c'est la formulation qui me gêne. J'avais écrit un truc plus clair, mais ne la gardons pas. Essayons de se dire comment on pourrait l'écrire. Je suis d'accord sur le fond, c'est bien cela dont il s'agit, c'est qu'aujourd'hui, il semble que cela soit sous prescrit par rapport aux gens qui pourraient en bénéficier.

M^{me} PARIS.- Sandrine.

M^{me} LOUBIERE.- Peut-être mettre quelque chose comme : « la prescription de PAXLOVID pourrait évoluer pour couvrir des besoins différents à l'avenir, notamment pour des personnes à haut risque pour lesquelles ce traitement est particulièrement indiqué. »

M^{me} PARIS.- « pour assurer une meilleure couverture des besoins ».

M^{me} LOUBIERE.- C'était assurer une couverture qu'on ne comprenait pas, et des besoins que j'ai formulés comme étant « plus importants dans l'avenir ou... », c'est à vous de finir la phrase.

Un chef de projet du SEM.- « des besoins évolutifs ».

M^{me} POLTON.- Il me semble que même aujourd'hui, si je comprends bien ce que vous avez été plusieurs à dire aujourd'hui, c'est que cela devrait être plus prescrit. Les praticiens ne le prescrivent pas, peut-être à cause des contre-indications, de l'inquiétude sur les contre-indications ou je ne sais pas d'ailleurs pourquoi.

Un chef de projet du SEM.- Cette proposition de Sandrine est certainement claire, mais elle est générale. Ce qui nous gênait un peu avec la proposition tout à l'heure de Dominique, c'est que l'industriel a du mal. Nous n'avons pas des données. Elle est claire, si j'ose dire, même parfaite. Mais ce qui nous gênait un peu, c'est que nous n'avons pas de source là-dessus. Si le CEPS lit cela, il lit : ils ont une source.

M^{me} POLTON.- Je ne cherche pas à placer ma rédaction, je te tranquillise. C'est juste sur le fond de ce qu'on veut dire. Veut-on dire : aujourd'hui, ce n'est pas assez prescrit, ou que dans l'avenir, les besoins pourraient évoluer, ou les deux ? On peut choisir l'un ou l'autre ou les deux.

M^{me} PARIS.- Les deux, parce que ce que disait Christophe tout à l'heure est qu'il y a un arrêté qui est passé, il y a quelques jours. Personnellement, j'avais raté cet épisode, mais qui facilite la prescription de PAXLOVID. Je ne sais pas si la transparence ou si le SEM peut nous dire des choses là-dessus. C'est vrai qu'on entend dire à peu près tous les jours dans toutes les instances que ce médicament n'est pas assez prescrit. Après, les choses dites ne sont pas toutes vraies, on le sait aussi. Si on n'a pas de preuve, on ne les écrit pas. Malgré tout, tout à l'heure déjà, dans le cadre de l'accès précoce, on savait qu'il y avait eu deux fois plus de demandes que de traitements qui ont finalement été dispensés. Tout à l'heure, il me semble que c'est Christophe qui nous a dit que nous avions changé un arrêté pour faciliter la prescription, y compris en ambulatoire, et que cela devienne plus simple. *S'expose-t-on [coupure de connexion 0.59.13 - 0.59.29] ?*

M^{me} POLTON.-... compétences à nous, je ne sais pas. On n'a pas non plus de données qui nous le prouvent. C'est effectivement ce qu'on dit, mais peut-être que c'est un peu...

M^{me} PARIS.- Ceci dit, Driss Berdaï propose quelque chose dans le tchat, mais la phrase d'avant dit déjà qu'on a un écart entre les recommandations et les pratiques, ce que nous ne pouvons pas approuver non plus.

M^{me} POLTON.- Si. Il y a 10 000 études sur les problématiques...

M^{me} PARIS.- Non, mais tu veux dire dans le cas général, mais pas dans ce cas.

M^{me} POLTON.- Oui, je veux dire qu'elle revêt une importance particulière dans ce dossier. Oui, c'est la phrase d'après qui explique pourquoi. Mais effectivement, si la phrase d'après est atténuée, il faut regarder peut-être aussi s'il ne faut pas...

M^{me} PARIS.- Il faut tout regarder.

M^{me} POLTON.- Mais bon, on pourrait mettre « la prescription de PAXLOVID pourrait évoluer pour couvrir... »

Un chef de projet du SEM.- « ... pour couvrir des besoins évolutifs notamment... » C'est général, mais cela s'applique.

M^{me} PARIS.- « évoluer pour couvrir des besoins évolutifs » ce n'est pas très joli.

M. BERDAÏ.- Ma proposition c'est « varié » et cela couvre toutes les circonstances possibles. C'est-à-dire que cela couvre une couverture insuffisante, cela couvre une évolution dans le temps.

M^{me} POLTON.- Oui, c'est très bien.

M. BERDAÏ.- C'est un peu passe-partout.

M^{me} PARIS.- Cela ne dit plus tout grand-chose, mais on ne peut pas dire quelque chose de faux en disant cela.

M^{me} POLTON.- C'est nébuleux, mais pas faux.

M. BERDAÏ.- Tout est inclus dans la formulation. On peut la lire comme on veut.

Un chef de projet du SEM.- On garde bien la forme de la phrase.

M. BERDAÏ.- Je garderai la fin de la phrase, parce qu'effectivement, cela fait « d'une couverture appropriée des populations ».

Un chef de projet du SEM.- OK, on accepte.

Après, pour la deuxième partie de la phrase de la conclusion : « il faut noter également que par construction, l'analyse de l'efficacité est centrée sur les gains en termes de santé A&J QALY, et ne prend pas en compte d'autres types d'impact comme le fait d'éviter la surcharge des capacités. »

Une intervenante.- Il faut rajouter un « s » à hospitalisation.

Un chef de projet du SEM.- Ce qui, dans le cadre de la COVID-19, peut constituer aussi un objectif très important. » Juste à souligner que l'industriel, au départ, dans son objectif, disait tout de même en objectif secondaire qu'il regarderait les hospitalisations évitées.

Un chef de projet du SEM.- Tout d'abord, encore une fois, mille mercis à Dominique pour cette proposition.

M^{me} PARIS.- C'est Christophe pour cette partie.

Un chef de projet du SEM.- Christophe aussi. Le problème qui se pose, et qui me gêne un peu, parce que pour les prescriptions, on peut dire que c'est quelque chose qui est général. Là, on a une étude d'efficacité, on pourrait le dire dans une nouvelle réflexion. On a un dossier, une analyse d'efficacité. Elle nous donne ce qu'elle peut donner, les Anglais disent : *data is data*. Les données pour parler d'une surcharge des capacités, je suis complètement d'accord pour d'autres approches complémentaires, le coût-efficacité, l'aspect multidisciplinaire, ce que je disais à Christophe le matin. Si on dit comme cela, la surcharge des capacités hospitalières est indirectement dans les analyses des coûts-utilités, parce que si on a une analyse des coûts...

M^{me} PARIS.- Non pas la surcharge.

M^{me} POLTON.- Non, c'est différent. Non, franchement, je me doutais qu'il y aurait un moment donné quelqu'un qui dirait « oui, mais c'est dans les coûts. » Non, ce n'est pas dans les coûts.

C'est vraiment une problématique en tant que telle, et ce n'est pas reflété par les coûts. Je suis désolée, non, on ne peut pas dire cela.

M^{me} PARIS.- On pourrait même imaginer que quand il y a des surcharges hospitalières, à un moment, quand on n'a pas de quoi prendre en charge des patients, il n'y a pas de coût associé, ils ne passent pas par l'hôpital. Excusez-moi pour le cynisme.

Marc voulait dire quelque chose.

M. BARDOU.- J'allais faire un peu la même remarque que celle-là. C'est-à-dire que formellement, cela doit être embarqué dans les coûts, parce qu'il y a deux choses. C'est-à-dire qu'il y a les hospitalisations évitées, et là, formellement, cela va rentrer dans les coûts.

L'autre question de surcharge des capacités hospitalières, c'est par définition quelque chose qui est contextualisé, c'est-à-dire que cela dépend de la capacité hospitalière. S'il y a des tas de choses qui ont été discutées sur : a-t-on ou n'a-t-on pas assez de lits d'hospitalisation ? Ce message que l'on met là dans une situation pandémique, c'est un message vraiment très général. Je ne sais pas très bien ce que l'on veut faire dire là-dessus, au-delà de ce qu'il faut vérifier, au-delà d'éviter des hospitalisations.

M^{me} PARIS.- Oui, mais d'une certaine façon, c'est un peu comme si on plaiderait pour sa prescription, ce qui est à peu près le cas de tout le monde, mais qui n'a pas forcément sa place dans un avis d'efficience.

M. BARDOU.- Exactement.

[coupure de connexion 1.05.02 - 1.05.22]

M^{me} POLTON.- qui viennent, etc. Récupérer du temps médecin, ce qui n'a rien à voir avec le QALY. C'est en soi un objectif. C'est pour cela qu'un certain nombre d'innovations organisationnelles qu'on fait et qu'on évalue, on regarde si d'une certaine manière, grâce à cela, on peut, par exemple, transférer du temps médecin sur des infirmiers, et libérer du temps médecin pour prendre de nouveaux patients parce qu'il y a des files actives à prendre. J'essaye juste de vous donner un exemple de quelque chose qui n'est pas réductible ni au coût, ni au QALY, ni à l'état de service. Il y a un objectif d'organisation interne qui est effectivement très contextuel, je suis d'accord. C'est aujourd'hui parce qu'on a une baisse de la démographie médicale. Peut-être que dans 30 ans, on aura trop de médecins et là, on cherchera désespérément, comme on l'a fait dans les années 90, à les sortir du système.

Il se trouve qu'aujourd'hui, c'est un enjeu majeur d'arriver à gagner du temps médecin, à optimiser le temps médecin. Ce sont des objectifs qu'on peut avoir à côté du fait d'avoir une

meilleure santé pour l'argent qu'on y met. C'est ce que je veux dire, ce n'est tout de même pas réductible. Ce n'est pas inclus dans l'analyse économique.

Mais je suis d'accord avec vous, que c'est peut-être un peu trop de dire à nouveau de réenclencher sur cet objectif-là. C'est plutôt Christophe et j'ai juste proposé une formulation. Je ne sais pas si Christophe est là d'ailleurs, mais ce n'était pas mon idée d'essayer de glisser cela. Simplement je crois que vraiment, dans un certain nombre de cas, il y a d'autres objectifs pour la soutenabilité.

M^{me} PARIS.- Bien sûr, mais nous sommes complètement d'accord. La question, c'est : met-on cette phrase dans cet avis d'efficience ?

M^{me} POLTON.- Peut-être pas.

M^{me} PARIS.- Marc, tu voulais dire quelques mots.

M. BARDOU.- Ce que je voulais dire que ce que j'avais dit n'était pas du tout une volonté de contredire Dominique. Je suis entièrement d'accord avec toi, Dominique, que cet impact sur la ressource de soins est essentiel. Formellement, tu as parfaitement raison, c'était plus de dire que là, on fait une extrapolation qui va vraiment au-delà des données que l'on a concrètement pour soutenir cette phrase et qu'elle était peut-être un peu trop forte.

M^{me} POLTON.- Oui, tu as tout à fait raison là-dessus.

M^{me} PARIS.- Je propose, parce qu'il faut qu'on avance, qu'on enlève le deuxième paragraphe. Et pour le premier paragraphe, je dirais d'accord pour la dernière phrase qui ne nous engage pas du tout, mais dans ce cas, la deuxième est-elle utile ? « Si l'écart entre les recommandations et les pratiques... » est-elle utile ou suffit-il de dire : « une autre source d'incertitude vient des conditions de prescription en vie réelle, et la prescription pourrait varier. »

M^{me} POLTON.- Oui, tout à fait.

M^{me} PARIS.- Alors on enlève la phrase du milieu. Je ne l'aurais peut-être pas mis en tiret. Je l'aurais mis comme un paragraphe un peu à part.

Un chef de projet du SEM.- C'est parce que tout est en tiret.

Un chef de projet du SEM.- On peut faire sans tiret.

M^{me} PARIS.- Ce n'est pas en tiret, parce que ce n'est pas tout à fait le même sujet.

Un chef de projet du SEM.- Je dis une dernière phrase avant que Valérie ne passe. Dominique, ta proposition, comme l'a dit Marc aussi, a toute sa place dans une réflexion et vraiment, elle arrive à son endroit approprié. Merci.

M^{me} MINKA.- J'ai une autre petite remarque sur le dernier paragraphe. Pourquoi pas : « la prescription de PAXLOVID pourrait augmenter pour couvrir des besoins évolutifs » plutôt que « pourrait varier » ?

M^{me} PARIS.- Cela dépend comment les besoins évoluent justement. On est d'accord que c'est probablement sous-prescrit, mais après les besoins vont peut-être diminuer. C'est dans ce sens. Mais encore une fois, il n'y a plus l'idée qu'on voulait mettre tout à l'heure, parce qu'on dit que cela va varier en fonction des besoins.

M^{me} MINKA.- Parce que là on part de l'hypothèse qu'on a dit tout à l'heure que la prescription est faible. On essaye de l'augmenter. Après, ce n'est qu'une proposition, et je suis OK.

M^{me} PARIS.- Parce qu'on ne veut pas s'engager sur le FM puisqu'on ne sait pas. D'une certaine façon, ce n'est pas la bonne commission pour dire cela ou, on n'a pas les données parce qu'on aurait les données, on n'aurait pas de scrupules à le dire, mais on ne les a pas. OK. On vote.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

Résultat du vote :

Favorable : 19 voix

Défavorable : 0 voix

Abstention : 1 voix

(L'avis est adopté.)

M^{me} PARIS.- Merci beaucoup.