

Commission Évaluation Économique et Santé Publique

17 janvier 2023

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.

1. Avis en phase contradictoire : Avis économique PAXLOVID (PFIZER FRANCE) – ECO-EFFI 583

Mme PARIS.- Essayons d'aller très vite et à l'essentiel. L'avis corrigé vous a été envoyé avec les corrections importantes surlignées en bleu pour que vous les repériez facilement. Je vous laisse la parole.

Le chef de projet, pour la HAS.- Nous allons revenir sur la phase contradictoire de PAXLOVID, que nous avons vu mi-décembre. Les rapporteurs de ce dossier sont Dominique Polton et Marc Bardou. Nous allons donc peut-être passer le contexte de PAXLOVID.

Juste pour rappel, il y avait eu quatre réserves importantes sur l'efficience et quatre réserves mineures. Sur l'impact budgétaire, il y avait eu quatre réserves importantes. Suite aux observations de l'industriel, voici les grandes lignes.

Le chef de projet, pour la HAS.- Voici les grandes lignes tout en essayant d'être brefs, comme l'a dit Valérie. Pour vous donner un avis global sur la phase contradictoire, les observations de l'industriel se fondent principalement sur les mêmes arguments que ceux présentés lors de son audition ici l'année dernière, le 7 décembre, et son rapport technique après échange. Toutes les explorations de l'incertitude réalisées par l'industriel ont été prises en compte dans l'évaluation de notre dossier et dans nos annexes et elles ont même fait l'objet de nos questions lors de son audition du 7 décembre.

Nous commençons par l'AIB. Concrètement, deux réserves ont été requalifiées — proposées par nous — en réserves mineures dans l'AIB. Nous y reviendrons. La conclusion de la CEESP reste inchangée. La levée de l'incertitude globale demandée est non acceptée. Les propositions de requalification des réserves importantes en réserves mineures n'ont pas été acceptées non plus.

En revanche, à l'instar de l'impact budgétaire où nous avons fait des modifications de réserves, pour certaines réserves dans l'analyse de l'efficience nous avons proposé quelques reformulations partielles relatives à certaines observations pour rendre nos analyses et nos réserves encore plus claires, et surtout pour éviter toute ambiguïté méthodologique par rapport au guide et par rapport à la doctrine mentionnée dans certaines observations. Dans la suite nous verrons les détails.

Pour la conclusion de la CEESP, pour simplifier, la demande de suppression de l'incertitude globale majeure n'a pas été acceptée. Il y a la demande de requalification de réserves en réserves mineures et de suppression d'une réserve. Enfin, pour l'impact budgétaire il y a la demande de requalification d'une réserve importante en réserve mineure portant sur l'incertitude des

analyses de sensibilité et de suppression d'une réserve portant sur les parts de marché. Sinon, pour la forme, il n'y a que des petites choses. Il n'y en a pas beaucoup.

Nous passons à l'essentiel. Par rapport aux premiers éléments, le plus important, c'est la proposition de la suppression de l'incertitude globale majeure. Au début, nous avons adopté, comme c'était le cas dans le dossier précédent, et l'industriel revient toujours en disant « oui, l'incertitude a été quantifiée à travers de nombreuses analyses en scénario » et il prend à sa façon des seuils arbitraires pour dire « vous dites que les résultats sont stables, mais en fin de compte, si on choisit notre seuil arbitraire qui a été utilisé avant par la CEESP — mais qui n'a jamais été utilisé —, on trouve qu'il y a une analyse de sensibilité qui dépasse 50 000 euros par QALY ».

Il revient aussi avec les mêmes arguments que ceux que nous avons évoqués la dernière fois pour les choix de modélisation. Il n'y a pas d'élément nouveau dans cette demande. Tous les éléments ont déjà été discutés à deux reprises. Du coup, nous proposons bien sûr de ne pas accepter cette demande. Le rationnel est conforme aux principes de la doctrine de la HAS au niveau de la forme et du contenu. Il est même comparable à des avis antérieurs et spécifiques qui portent sur la Covid-19, en l'occurrence XEVUDY et EVUSHELD qui sont je crois tous les deux publiés par la HAS.

Les propos de l'industriel (exemples portant sur l'exploration de l'incertitude, suppression des propositions de requalification), nous allons les voir par la suite.

Encore une fois, nous tenons à préciser que pour la première source d'incertitude systématique, les analyses de sensibilité en scénario ont été mentionnées et appréciées dans nos conclusions. Nous avons même dit « bien que l'analyse porte sur une seule vague qui a été bien documentée », donc nous avons déjà formulé tout cela, parce que l'industriel dit « vous n'avez probablement pas pris en compte toutes nos analyses d'exploration de l'incertitude ».

C'était faux, puisque comme je l'ai dit tout à l'heure, nous les avons prises en compte partout et nous avons pris en compte les analyses qui engendrent un effet plus important sur le RDCR. Le problème, comme nous le soulignons ici en gras, réside plutôt dans l'instabilité du RDCR lorsqu'on se situe dans des situations ne reproduisant pas à l'identique le scénario d'une seule vague, comme on l'a dit.

Contrairement aux arguments de l'industriel, il y a plusieurs analyses en scénario — et pas une seule —, où le RDCR est très instable et son taux de variation est même supérieur à 75 %. Quand on voit les courbes de variabilité d'écart type de coefficient variation, on peut déjà avoir des éléments, même si on ne les utilise pas. On voit des variations de 50 % de l'écart type voire 75 %. Notre argument sur l'instabilité était donc approprié statistiquement, justifié cliniquement, et justifié aussi par notre appréciation aujourd'hui du contexte global.

À la fin, pour dire pourquoi nous n'ajouterons pas ce principe, parce que l'exploration de l'incertitude ne pourrait pas être complète en raison de l'incertitude systémique, sinon notre conclusion tombe à l'eau, si on a une incertitude systémique, c'est qu'il y a d'autres scénarios populationnels. D'accord, l'industriel a fait un ou deux scénarios, mais il ne peut pas prétendre à une vision exhaustive de l'incertitude en proposant tout. Du coup, voilà quelques éléments génériques. Nous avons déjà débattu du reste.

Pour la deuxième source d'incertitude, c'est celle qui caractérise la succession simultanée des hypothèses fortes qui contribuent à la qualification d'incertitude majeure globale. Nous allons les voir par la suite dans les réserves importantes. Les commentaires de l'industriel ne sont pas de nature à modifier la qualification des réserves, nous le verrons dans nos propositions tout à l'heure.

Les définitions des réserves méthodologiques sont rappelées, mais son argumentation n'est pas factuelle et ne porte pas sur les vrais problèmes liés à la modélisation ou à l'estimation des scores d'utilité. Nous verrons tout à l'heure pour les scores d'utilité qu'il y a un problème d'hétérogénéité, mais pas seulement d'hétérogénéité. Il y a aussi le manque de plausibilité des analyses de sensibilité qui engendre un effet exploré très faible, comme l'a proposé l'industriel dans ses différentes analyses. Nous avons donc vérifié la formulation des réserves pour éviter toute confusion d'interprétation émanant des commentaires de l'industriel, et avec l'autre chef de projet, nous nous permettons d'attirer votre attention sur une chose qui, après tout, était très positive pour nous.

Souvent, quand nous pensons à simplifier nos réserves dans le corps de la conclusion de la CEESP, nous disons « le tableau des réserves présente toutes les réserves dans le détail ». C'est vrai que dans ce dossier, notre simplification de l'intitulé des réserves qui sont résumées dans le tableau synthétique n'était pas optimale. Du coup, par la suite, nous avons proposé d'optimiser cette description et de la rendre cohérente et compatible, entre la conclusion de la CEESP dans sa première partie et le tableau synthétique pour que l'industriel ne voie pas une confusion ou un souci de simplification qui ne soit pas conforme par rapport au tableau.

Nous allons le voir tout de suite en commençant par les autres réserves.

Le chef de projet, pour la HAS.- Merci. La première demande concernant les qualifications des réserves importantes est une demande de suppression de réserve qui concerne les probabilités de transition, puisque nous avons posé une réserve sur le manque de discussion et de documentation relatives aux limites et à l'incertitude associées au recours aux sources de données. L'industriel nous fait remarquer qu'il y aurait un doublon de réserves. Or, dans la

doctrine, il est bien mentionné qu'on ne pose une réserve que sur un sujet spécifique qui ne doit pas être redondant par la suite.

Il évoque le fait que nous soulevons un problème de transposabilité dans les probabilités de transition puisqu'il y a des sources multiples de données qui sont mobilisées et qui ne sont pas forcément comparables. Or, il y a déjà une réserve importante sur la transposabilité de la population simulée. Nous proposons de ne pas accepter cette demande, mais de reformuler la réserve, parce qu'il nous a semblé que la transposabilité de la population simulée à la population susceptible d'être traitée et, dans les probabilités de transition, la comparabilité des différentes sources de données entre les différentes études mobilisées pour documenter ces probabilités de transition, étaient deux sujets différents.

Par ailleurs, nous en avons profité pour compléter cette réserve qui n'était probablement pas très bien formulée en reprenant deux points et en la reformulant de cette manière :

« Un manque de discussion et de documentation relatives :

- aux limites de l'incertitude associée au recours à des sources de données très hétérogènes dans la modélisation des phases de court et de long terme du modèle et au défaut de leur comparabilité entre elles ;
- aux calculs de certaines probabilités de transition (par exemple les paramètres liés à l'estimation de la mortalité dans le modèle le Markov). »

Ceci évite de faire référence à la population simulée et évite toute confusion avec la réserve précédente.

Mme PARIS.- Devrions-nous faire les commentaires au fur et à mesure ou à la fin ? Je fais une remarque ponctuelle, mais qui se répète dans le texte. Vous écrivez « aux limites de l'incertitude », et je ne comprends pas très bien cette façon d'exprimer les choses.

Le chef de projet, pour la HAS.- Nous pouvons mettre « de l'exploration ».

Mme PARIS.- Nous écririons « de l'exploration ». Cela apparaît dans l'avis. Je l'avais remarqué.

Mme POLTON.- Ce qu'il faudrait, c'est écrire « à l'ampleur de l'incertitude ».

Mme PARIS.- Nous écririons donc « manque de discussion relative à l'ampleur de l'incertitude » ? D'accord.

Le chef de projet, pour la HAS.- Très bien, c'est noté. Merci.

Ensuite, la deuxième demande concerne toujours les probabilités de transition, mais sur l'hypothèse de réinfection puisque nous avons proposé une réserve importante sur cette

hypothèse. Que demande l'industriel ? Il demande la reformulation et la requalification de cette réserve en réserve mineure pour plusieurs raisons :

- que cette hypothèse est écrite à l'endroit des hypothèses de transition alors que ce n'est pas un calcul de probabilité de transition, mais une hypothèse de modélisation ;
- que nous avons mentionné dans la réserve plusieurs hypothèses alors que cela ne concernait qu'une seule hypothèse ;
- que cette hypothèse correspond à la modélisation d'une seule vague épidémique ;
- que de toute façon, les alternatives qui auraient pu être proposées auraient été encore plus incertaines en l'absence de données disponibles sur les patients réinfectés.

Nous proposons, en réponse à cette demande, de ne pas accepter la requalification en réserve mineure, mais de reformuler le libellé de la réserve. Concernant le placement de cette réserve dans le projet d'avis, il y a deux options. Soit on met cette réserve dans les probabilités de transition, soit on la met dans les hypothèses de modélisation. Les deux sont possibles. Nous sommes d'accord pour remettre cette hypothèse dans les hypothèses de modélisation. D'ailleurs, dans l'autre dossier, nous l'avons fait en cohérence pour que ce soit homogène.

Par ailleurs, nous avons effectivement précisé dans le libellé de la réserve plusieurs hypothèses, mais l'analyse critique s'est focalisée sur l'hypothèse de réinfection, donc nous proposons également de repreciser le libellé pour éviter toute confusion.

Le libellé proposé serait « limites liées à l'absence de prise en compte de l'hypothèse de réinfection dans la modélisation économique ». Nous mentionnerions « absence de modélisation des réinfections jusqu'à 5 ans », et le reste serait inchangé. Le dernier point serait « analyse de sensibilité en scénario à portée limitée et non adaptée à une structure évolutive du modèle intégrant les réinfections après la phase aiguë du modèle ».

Dans le projet d'avis qui vous a été transmis, elle a été rapportée dans « hypothèses de modélisation » et non dans « probabilité de transition ».

Mme PARIS.- Dominique ?

Mme POLTON.- Ce n'est pas la première fois que nous avons cette problématique dans tous les produits Covid. En tout cas c'est clair dans PAXLOVID, mais nous l'avons aussi vu dans XEVUDY, me semble-t-il.

Le chef de projet, pour la HAS.- Dans XEVUDY je ne sais plus, mais en tout cas dans EVUSHELD en prophylaxie, il y avait également une réserve importante.

Mme POLTON.- Le niveau de la réserve a toujours été considéré comme important ?

Le chef de projet, pour la HAS.- Oui, le niveau était le même, et là dans ce dossier, en cohérence également. Ensuite, pour les scores d'utilité, je laisse la parole à l'autre chef de projet.

Le chef de projet, pour la HAS.- Concernant la réserve sur les scores d'utilité, l'industriel a demandé une requalification de cette réserve en réserve mineure en rappelant les définitions des réserves. Les alternatives dans la littérature ont été testées parce qu'ils ont eu des analyses de sensibilité qui sont de -0,35 % à +0,22 %, donc l'impact ne peut être considéré comme négligeable et non important. Il nous dit « regardez votre définition des réserves mineures et importantes depuis 10 ans et on vous montre que vous ne l'appliquez pas ».

Concernant la formulation de l'incertitude, elle a été commentée, analysée, etc., par rapport à la même question.

Enfin, ils relèvent l'étude de Poudel qui concluait que la transposabilité des résultats de mesure de l'utilité entre plusieurs pays est favorisée par un niveau de revenu équivalent. Là-dessus, par rapport à notre propos, la requalification n'est pas acceptée, mais encore une fois le libellé de la réserve est reformulé pour éviter toute confusion.

Cette proposition de l'industriel nous a donc servi à améliorer le libellé de notre formulation, mais nous n'acceptons pas. Pourquoi ? Il y a deux aspects qui posent problème ici. Nous avons déjà dit le premier aspect, mais je le répète. La plausibilité des scores provenant de publications très hétérogènes n'est pas discutée et suffisamment documentée. Il y a le 5L et le 3L. Il y a même une étude du 5L faite en Angleterre, et on sait qu'en Angleterre on ne l'utilise pas à ma connaissance et sauf erreur de notre part aujourd'hui. Il y avait donc un jeu sur la plausibilité des variations et même si ces variations sont très faibles dans la littérature sur le Covid, c'est très important. Il n'y avait pas que cela.

Cela a déjà été dit, il y avait la compatibilité des périodes, qui est très importante pour le Covid, très importante pour les vagues de Covid, très importante pour la saisonnalité et ainsi de suite. Il y a donc les estimations qui combinent les deux versions de l'EQ-5D, la compatibilité entre les périodes, mais aussi les états de santé. Il y a plein de choses qui montrent des états de santé comparables par rapport à toutes ces publications et notamment des publications dans des zones géographiques différentes, américaines, françaises et anglaises. Voilà pour le premier aspect, de la même ampleur, de précision et de clarification.

Nous rappelons aussi le deuxième aspect, pour les analyses de sensibilité en scénario qui ne sont pas adaptées pour explorer convenablement l'incertitude dans la mesure où les scores considérés dans ces études ne correspondent pas à des modélisations qui documentent et proposent des périodes d'administration des questionnaires et des états de santé similaires et compatibles — disons à peu près, pas complètement — à celles du modèle de l'industriel.

De plus, la robustesse de ces sources utilisées par l'industriel pose problème parce que comme nous l'avons vu par exemple pour l'analyse critique du dossier précédent qui semble concomitant et qui chevauche celui-ci dans les arguments, l'analyse critique est similaire à d'autres avis antérieurs, les analyses critiques sont similaires à d'autres dans la plausibilité des valeurs et de la population et des indications.

Les éléments mentionnés dans la publication de Poudel ne sont pas appropriés. L'industriel nous cite une étude que nous avons relue deux fois et qui porte sur des scores d'utilité du monde entier, des pays qui sont à revenu équivalent. Or, dans la qualité de vie, premièrement c'est une étude de revue de littérature, il n'y a rien qui est lié aux spécificités et à des études spécifiques à la Covid. Ce sont plus des valeurs globales d'une revue de la littérature discutable et qui met des pays en Asie ou en Europe. Ce n'est pas parce qu'on a le même revenu équivalent qu'on a le même système de santé et le même niveau de qualité de vie.

Du coup, même en revenant à ces analyses, l'industriel n'arrivait pas à relever des points importants méthodologiques, ce qui nous a amenés quand même à reformuler notre réserve pour qu'elle soit encore plus claire, en disant que « la robustesse notamment de l'estimation des scores d'utilité provenant de publications très hétérogènes et son impact sur l'incertitude ne sont pas suffisamment documentés et discutés :

- Le manque de documentation de la robustesse des scores d'utilité porte, par exemple, sur le défaut de comparabilité des populations et la fragilité des estimations combinant les deux versions.
- Les analyses de sensibilité ne permettent pas une exploration adaptée de l'incertitude en raison du défaut de documentation.

C'est une belle chose pour nous en début de cette année pour tous les dossiers. Il ne suffit pas de proposer des analyses de sensibilité avec un impact, -5 %, +5 %. Encore faut-il que ces analyses de sensibilité soient adaptées, comme on en a donné l'exemple ici avec les défauts de comparabilité entre les périodes et les états des valeurs d'utilité qui sont issues de publications dont les populations sont hétérogènes concernant les indications étudiées et les différents états de phase du modèle économique qui n'existaient même pas dans certaines références utilisées par l'industriel dans l'exploration de l'incertitude.

Voilà les petites modifications que nous avons faites sur nos réserves pour qu'elles soient encore plus claires et plus pédagogiques pour nous et pour la communauté nationale.

Mme POLTON.- Je me demandais quand même à la lecture si la différence entre les deux arguments, qui ont l'air tous les deux de converger vers le fait que nous n'ayons pas de

comparabilité des populations, des périodes, etc. était si claire. À la lecture, je ne suis pas complètement sûre de bien voir la différence. Je ne sais pas ce qui pourrait permettre de clarifier encore. Je le signale.

Le chef de projet, pour la HAS.- En fait, c'est parce que nous avons voulu réinsister. La première partie, c'est sur les scores d'utilité intégrés dans l'analyse et la deuxième partie porte sur les analyses de sensibilité. C'était justement l'argument de l'industriel de dire « nous avons fait des analyses de sensibilité, cela ne bouge pas tant que cela, donc cela ne justifie pas une réserve importante, mais une réserve mineure ».

Or, on garde les mêmes limites que nous avons précédemment. Ils font des analyses de sensibilité, mais on a les mêmes soucis d'hétérogénéité et de comparabilité des populations. C'est pour cela que nous avons voulu un peu expliciter le fait que oui, il y a des analyses de sensibilité, mais elles ne permettent pas d'explorer l'incertitude de manière adaptée. Peut-être que c'est un peu long à la lecture. Je ne sais pas.

Le chef de projet, pour la HAS.- L'industriel est revenu d'un point de vue administratif et technique pour nous dire « voilà, pour une réserve importante, le premier volet c'est la plausibilité ».

Mme POLTON.- J'ai bien compris. Ce n'était pas le sens de ma remarque. Ma remarque est vraiment rédactionnelle pour que l'on comprenne bien que ce sont deux choses distinctes. Je comprends bien que la première est sur l'analyse principale. Vous dites « certes, il y a eu des analyses de sensibilité, mais au fond elles sont entachées de la même problématique ». C'est un peu cela, votre point. Je me demandais à la lecture si c'est vraiment cela que l'on comprenait, mais c'est vraiment une remarque de formulation.

Le chef de projet, pour la HAS.- Ou alors, nous lions entre eux les deux bullet points ?

Mme POLTON.- S'il n'y a que moi qui trouve que la différence n'est peut-être pas si claire, à ce moment-là, nous laissons tomber.

Le chef de projet, pour la HAS.- Ensuite, nous passons à l'analyse d'impact budgétaire. Nous avons tout d'abord une réserve importante sur les parts de marché. La réserve s'intitulait « justification des parts de marché fondée uniquement sur les contre-indications du PAXLOVID et absence de réalisation d'analyse de sensibilité en scénarios sur les différentes hypothèses d'anticipation des parts de marché ».

L'industriel demande une suppression de cette réserve en mentionnant trois points. Le premier est que suite à l'échange technique, l'analyse de référence de l'impact budgétaire n'intégrait pas

d'autres comparateurs. C'était effectivement une demande de notre part de ne garder que la prise en charge standard dans l'analyse de référence.

Le deuxième argument fait suite à cela. C'est que puisqu'il n'y a que PAXLOVID versus soins de support, il est inévitable que la répartition des patients entre PAXLOVID et le traitement actif repose sur les critères de contre-indication au traitement. Ensuite, ils rapportent qu'il y a des analyses de sensibilité déterministes qui ont été menées sur ces parts de marché.

Suite à ces remarques, nous proposons non pas de supprimer cette réserve, mais de requalifier cette réserve importante en réserve mineure en la reformulant.

D'autre part, l'ampleur de la réserve est atténuée puisqu'on donne finalement les résultats à titre indicatif sur 1 an, donc c'était peut-être un peu sévère. Nous comprenons également que les contre-indications liées au PAXLOVID aient pu être utilisées comme justification, dans la mesure où effectivement il n'y avait que PAXLOVID versus soins de support. Nous vous proposons donc d'enlever cette partie de réserve.

Par contre, nous garderions l'absence d'analyse de sensibilité en scénario étayée anticipant différentes dynamiques de part de marché. Cela fait référence au fait que nous aurions aimé avoir plusieurs scénarios, selon une utilisation plus ou moins forte du PAXLOVID en fonction du contexte ou de la sensibilité au variant. Nous proposons donc de passer d'une réserve importante à une réserve mineure en reformulant de cette manière.

Pour continuer sur les analyses de sensibilité de l'impact budgétaire, nous avons proposé une réserve importante sur les analyses de sensibilité en scénario qui n'étaient pas présentes :

- pour la population incidente estimée à partir de la mise à jour du modèle de Hoertel et al. ;
- sur le risque relatif de l'effet de traitement sur le risque d'hospitalisation ;
- sur les différentes variations du prix de PAXLOVID.

L'industriel propose une requalification en réserve mineure, puisque :

- la taille de la population éligible pour 2022 qui provient de la population incidente a fait l'objet d'une analyse de sensibilité déterministe et finalement, faire varier la population incidente ou éligible aurait un impact similaire ;
- l'effet traitement n'a pas pu être intégré, puisque ce n'était pas un paramètre qui était rentré en tant que tel dans le modèle d'impact budgétaire, mais par le biais d'analyses de sensibilité sur le pourcentage des patients hospitalisés ;

- le prix de PAXLOVID a été intégré en analyse de sensibilité déterministe par une variation de plus ou moins 20 %.

Nous proposons d'accepter la requalification de réserve importante en réserve mineure, en reformulant également un peu la réserve, en précisant que certaines analyses de sensibilité en scénario n'ont pas été fournies, notamment celle sur la population incidente. Je ne sais pas si vous vous rappelez, mais nous avons une population incidente avec un modèle mathématique qui avait été estimé, qui était énorme, et nous aurions voulu faire tester directement cette population incidente, ce que nous n'avons pas.

Par ailleurs, nous ne mentionnons plus le risque relatif qui n'est pas testé, puisque nous avons eu l'explication de la raison pour laquelle il n'a pas été intégré. En revanche, nous n'avons qu'une seule analyse fournie là-dessus, donc nous n'avons pas différentes hypothèses qui ont été testées.

Concernant le prix de PAXLOVID, il me semble que dans le guide nous demandons normalement à ce qu'il y ait au moins trois variations sur le coût d'acquisition à tester, ce que nous n'avons pas ici. Nous avons seulement plus ou moins 20 %, mais peut-être que nous pinaillions un peu et que cela se justifie de l'avoir en mineure, en ayant juste plus ou moins 20 %. Celle de +20 % n'est peut-être pas la variation la plus attendue, mais nous proposons d'accepter le passage en réserve mineure.

Mme PARIS.- J'ai juste une petite question à propos du prix. Tu dis « il me semble dans le guide », mais avons-nous vraiment une recommandation là-dessus ?

Le chef de projet, pour la HAS.- Il me semblait que c'était plusieurs variations qui devaient être testées, et il me semble que c'était trois.

Mme POLTON.- Il faudrait quand même vérifier cela, parce qu'ils l'ont testé plus ou moins.

Le chef de projet, pour la HAS.- En général, nous avons -10 %, -15 % ou -20 % ou -10 %, -20 %, -30 %. Nous avons trois variations.

Mme PARIS.- En tout cas, il me semble que ce n'est pas homogène dans tous les dossiers. Nous avons souvent trois valeurs, mais parfois c'est -5 %, -10 %, -15 %, ou -10 %, -50 %.

Le chef de projet, pour la HAS.- En général ce n'est pas seulement plus ou moins 20 %. Parfois, c'est intégré dans le Tornado et du coup nous avons juste plus ou moins 20 %, mais nous avons les variations de prix à côté. Là, nous ne les avons pas.

Mme PARIS.- Sans compter que pour le décideur, +20 %, c'est d'un intérêt moyen.

Le chef de projet, pour la HAS.- +20 %, ce n'est peut-être pas la variation à laquelle on s'attendrait le plus.

Le chef de projet, pour la HAS.- In fine, il y a deux réserves importantes sur le modèle et sur la population incidente. In fine, on dit « c'est à titre exploratoire, faites attention, vous ne donnez que sur 1 an ». Ce qui nous a poussés à dire qu'on la requalifiait de réserve importante à mineure, c'est que ce n'est pas vraiment très important, mais il faut faire attention aussi. Dans des dossiers précédents, nous appliquions cette règle administrative. Parfois, nous disons que c'est une réserve importante quand on ne donne pas trois valeurs de variation.

Quand on dit trois valeurs, pour rendre hommage aux personnes qui ont participé au guide précédent, c'est parce que l'analyse de sensibilité univariée ne permet pas toujours de donner une analyse de sensibilité en scénario plausible.

Imaginons que la quatrième valeur soit 40 %. Cela ne se trouve pas dans -20 % ou +20 %, donc quand on propose des analyses de scénario sur différentes valeurs, ce sont différents points dans le temps pour être homogène avec l'analyse de scénario. Ici, on dit que ce n'est pas grave et on peut toujours donner une réserve importante, mais nous ne voulions pas être trop sévères.

Mme PARIS.- Le chef de projet est-il allé voir dans le guide ?

Le chef de projet, pour la HAS.- Oui, c'est bien dans le guide sur l'incertitude associée à l'estimation des paramètres du modèle. Ce sont trois variations inférieures au prix modélisé.

Mme POLTON.- Je crois qu'il faudrait revoir un tout petit peu la formulation parce que dans la première formulation, on disait « les différentes variations du prix de PAXLOVID ». Ensuite, dans la deuxième on disait « je l'ai fait varier de plus à moins 20 % » et après, on a « le prix de PAXLOVID, uniquement une variation de plus ou moins 20 % ». Il faudrait peut-être être plus spécifique et rappeler ce qui est demandé, tout simplement.

Le chef de projet, pour la HAS.- Nous pouvons dire « l'ensemble des variations prescrites par le guide ne sont pas réalisées ».

Mme POLTON.- Oui, ou quelque chose comme cela. Sinon, on ne voit pas vraiment quelle est la norme. Je pense qu'il faudrait rappeler la norme.

Mme PARIS.- Nous pouvons rappeler la norme.

Le chef de projet, pour la HAS.- Oui, ce sont trois prix, mais nous n'imposons pas à l'industriel ces variations parce qu'il peut nous dire, dans les -20 % et +20 %, « j'ai -10 % +5 %, +20 %, vous êtes des évaluateurs aguerris, vous allez les trouver ». Pour cette raison, cela nous a poussés à ne pas trop pinailler pour que l'industriel ne pense pas que nous cherchons la petite bête.

Mme PARIS.- C'est « en testant au minimum trois prix inférieurs au prix retenu ». C'est écrit. Ce qui est supérieur, on s'en fiche un peu.

Le chef de projet, pour la HAS.- Du coup, nous pouvons faire le lien avec le guide dans la formulation.

Mme PARIS.- Oui, peut-être.

Le chef de projet, pour la HAS.- Nous aurions pu donner une réserve importante, mais nous vous suggérons une réserve mineure.

Mme PARIS.- Je veux bien vous suivre sur la réserve mineure, cela ne me pose pas de cas de conscience particulier, mais concernant les scénarios par rapport à la population, nous n'avons aucune indication de ce que cela fait si on fait varier la population incidente. Cela doit être strictement proportionnel, en fait, puisqu'une grande partie de l'impact budgétaire, c'est le prix de PAXLOVID.

Le chef de projet, pour la HAS.- Ce que nous leur reprochons de façon mineure, c'est de ne pas proposer des hypothèses sur la variation de cette population incidente.

Mme PARIS.- Oui, j'ai bien compris.

Mme POLTON.- Si mes souvenirs sont exacts, c'était quand même un peu maximaliste. Ce modèle extrêmement compliqué aboutissait à dire que toute la population allait être malade, à peu de choses près, si je me souviens bien.

Mme PARIS.- Le départ était peu plausible, mais après ils avaient une cascade...

Mme POLTON.- Non, la cascade c'était après la population incidente. La population incidente, c'était le modèle.

Le chef de projet, pour la HAS.- Valérie, parles-tu des analyses de sensibilité ou d'autre chose ?

Mme PARIS.- Je parle de cette remarque-là. Nous disons « il n'y a pas eu d'analyse de sensibilité en scénario sur la population incidente ». J'ai oublié le détail du dossier, mais est-ce que je comprends bien que nous n'avons aucune idée de la façon dont varie l'impact budgétaire en fonction de variations de la population ou y a-t-il d'autres analyses ?

Le chef de projet, pour la HAS.- Ils ont fait d'autres analyses univariées, parce qu'il y a la population incidente et il y a, à partir de cette population, une autre population intermédiaire, et il y a la population susceptible d'être traitée. Ils l'ont fait sur la population susceptible d'être traitée.

Mme PARIS.- Au bout du compte, dans les analyses de sensibilité quelles qu'elles soient, en scénarios ou autres, avons-nous une idée de la façon dont cela varie quand la population traitée varie ? Avons-nous quelque chose là-dessus ou pouvons-nous finalement nous en passer puisque

de toute façon c'est très proportionnel au prix de PAXLOVID qui représente une grande partie de l'AIB ?

Mme POLTON.- Si on prend un peu de recul, l'incertitude est beaucoup plus dans les paramètres d'après et cette cascade de raisons pour lesquelles on partirait de 68 millions pour finalement être assez faible en nombre de patients traités.

Même si la réserve mineure me va très bien et même si ce que je dis est plutôt du détail, nous mettons l'accent sur le fait que nous n'avons pas d'analyse de sensibilité sur la population incidente alors que pour la population incidente ils ont commencé par prendre la quasi-totalité de la population française, et une analyse de sensibilité l'aurait fait varier à la baisse, mais finalement, est-ce que cela nous aurait tant intéressés que cela ?

C'est mon sujet. Je trouve finalement que le fait de se focaliser sur la population incidente n'est pas l'élément qui nous pose le plus de problèmes dans cette cascade d'hypothèses qui aboutit à la population traitée.

Mme PARIS.- D'ailleurs, je trouve que leur premier argument est assez convaincant.

Le chef de projet, pour la HAS.- La question ici, par rapport à cette réserve qui reste toujours mineure, est plus sur un ordre méthodologique. Peu importe même la pertinence. Ici, ce que nous leur reprochons, c'est que nous leur avons demandé des analyses en scénario et ils ont fait uniquement des analyses univariées.

Or, une analyse déterministe univariée n'est pas forcément une analyse de scénario pertinente parce que c'est un scénario très extrême. On sait que la population incidente va impacter par la suite la population à traiter, mais ici c'est juste pour garder avec les industriels un aspect technique à dire. Nous pouvons supprimer tout cela, il n'y a aucun souci, mais il faut aussi montrer cela aux industriels et dans l'évaluation économique, les choses les plus difficiles sont les choses les plus simples dans la tête des gens.

Une analyse univariée, c'est l'ampleur d'un point. Je parle de l'impact budgétaire, quelque chose que je maîtrise. Quand on parle des analyses de scénarios sur l'impact budgétaire, c'est comme l'argent. On va dire « si j'ai cela, si j'ai cela, si j'ai cela », et nous leur reprochons le deuxième scénario en disant « vous ne l'avez pas fait ». C'est tout. Il faut que nous soyons conformes à ce que nous demandons dans l'analyse d'impact budgétaire, qui est une analyse financière et qui n'est pas une analyse de l'efficacité. C'est tout. Nous pouvons bien sûr supprimer tout cela. Ce n'est pas très important.

Mme PARIS.- Nous pourrions écrire qu'il n'y a pas d'analyse de sensibilité en scénario fournie sur la population éligible au traitement, à la place d'« incidente ». Est-ce que je comprends bien ? Je

comprends qu'ils ont fait une analyse de sensibilité déterministe qui est différente d'une analyse de scénario. C'est cela ?

Le chef de projet, pour la HAS.- Oui.

Mme PARIS.- Ce que nous aurions voulu, c'est une analyse de scénario.

Le chef de projet, pour la HAS.- Oui.

Mme PARIS.- Pourrions-nous écrire « en faisant varier la population éligible » plutôt que « la population incidente » ? Cela revient au même, mais c'est juste pour que par rapport à leur remarque qui dit « c'est pareil de faire varier la population incidente ou éligible » — et je pense qu'effectivement cela revient au même -, ce n'est pas ce que nous leur reprochons, qui est de ne pas avoir fait une analyse en scénario.

Le chef de projet, pour la HAS.- C'est cela.

Mme POLTON.- Nous pourrions presque mettre « population incidente ou éligible », d'ailleurs. Ce n'est pas tellement cela notre problème.

Le chef de projet, pour la HAS.- Tout à fait. Le problème, c'est plus le scénario.

Mme PARIS.- Oui, comme cela il serait plus clair que ce que nous reprochons, c'est l'absence d'analyse en scénario.

Le chef de projet, pour la HAS.- Oui, parce que c'est plus important dans l'impact budgétaire. L'impact budgétaire est une conception financière. Son importance, pour un décideur qui n'a pas le temps ou qui ne veut pas regarder les détails, c'est qu'il va voir plusieurs points. Nous voulons que pour la lecture de nos avis par la suite, les gens se disent « dans leur avis ils ont fait cette erreur, il faut que nous donnions les analyses de scénarios ». C'est purement technique, pas plus.

Le chef de projet, pour la HAS.- J'ai un petit point de clarification. On disait que le guide méthodologique recommandait trois analyses en scénario pour le prix de PAXLOVID et un chef de projet m'a fait remarquer à juste titre que c'est dans le guide de l'efficacité et pas dans l'analyse d'impact budgétaire. Dans l'analyse d'impact budgétaire, il n'y a rien qui est spécifié. Il y a bien écrit qu'il faut faire varier le prix, mais pas trois prix inférieurs. C'est juste pour ne pas l'intégrer, du coup.

Le chef de projet, pour la HAS.- Ce qui est conforme.

Mme PARIS.- D'accord. Aviez-vous terminé sur les propositions de modifications ?

Le chef de projet, pour la HAS.- Oui, c'était bon. En résumé, dans l'efficacité, nous gardons les quatre réserves importantes et les deux réserves mineures. En revanche, dans l'impact

budgétaire, nous passons de quatre réserves importantes à deux réserves importantes et deux réserves mineures. Après, dans la conclusion, il y a des propositions de reformulation.

Mme PARIS.- Tu peux les afficher. Nous n'allons pas les lire, mais cela nous a été transmis. Avaient été transmis le tableau de toutes les remarques de l'industriel et les propositions de réponse du service, et l'avis avec les corrections. Nous l'affichons, mais je pense que nous n'avons pas le temps de le lire.

Si vous avez des commentaires sur les documents que vous aviez reçus, si les rapporteurs ont quelque chose à ajouter, allez-y, même si vous êtes intervenus en cours de traitement du dossier. Si cela vous va, je propose que nous passions au vote. Je ne vois pas de protestation, donc je considère que nous pouvons voter.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

Résultat du vote :

Favorable : 22 voix