



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

---

## ÉVALUER

LES TECHNOLOGIES DE SANTÉ

---

AVIS ECONOMIQUE

# SPIKEVAX (élasoméran, élasoméran/davésoméran et andusoméran)

Immunisation active afin de prévenir la COVID-19 causée par le SARS-CoV-2

Validé par la CEESP le 10 octobre 2023


---

# Sommaire

---

<b>1. Avis de la CEESP relatif aux produits de santé</b>	<b>4</b>
1.1. Avis de la CEESP	4
1.1.1. Sur le contexte	4
1.1.2. Sur l'analyse de l'efficience	5
1.1.3. Sur l'analyse d'impact budgétaire	7
1.1.4. Conclusion de la commission	9
1.1.5. Données complémentaires	10
1.2. Synthèse des réserves émises par la CEESP	10
<b>2. Complément A. Contexte de la demande</b>	<b>13</b>
<b>3. Complément B. Tableaux de synthèse</b>	<b>16</b>
3.1. Étude d'efficience : synthèse de l'analyse critique	16
3.2. Étude d'efficience : synthèse des résultats et de l'analyse de l'incertitude	34
3.3. Analyse d'impact budgétaire : synthèse de l'analyse critique	38
3.4. Analyse d'impact budgétaire : synthèse des résultats et de l'analyse de l'incertitude	44
<b>4. Complément C. de l'analyse de l'efficience</b>	<b>46</b>
4.1. Modélisation	46
4.1.1. Structure du modèle	46
4.1.2. Estimation des paramètres et des probabilités du modèle	47
4.1.3. Estimation d'occurrence des événements intercurrents	51
4.2. Mesure et valorisation des états de santé en utilité	53
4.3. Mesure et valorisation des coûts	55
4.3.2. Calibration	58
4.4. Présentation des résultats et exploration de l'incertitude	58
4.4.1. Résultats de l'analyse de référence	58
4.4.2. Analyse de l'incertitude	59
4.4.3. Analyses complémentaires	68
<b>5. Complément D. de l'analyse d'impact budgétaire</b>	<b>71</b>
5.1. Choix structurants de l'analyse d'impact budgétaire	71
5.2. Méthode et hypothèses	73
5.3. Données cliniques mobilisées	74
5.4. Présentation des résultats et exploration de l'incertitude	75
5.4.1. Résultats de l'analyse d'impact budgétaire	75
5.4.2. Analyses de sensibilité de l'analyse d'impact budgétaire	78
<b>Table des annexes</b>	<b>84</b>

<b>Table des illustrations et des tableaux</b>	<b>93</b>
<b>Références bibliographiques</b>	<b>96</b>
<b>Abréviations et acronymes</b>	<b>98</b>

Ce document ainsi que sa référence bibliographique sont téléchargeables sur [www.has-sante.fr](http://www.has-sante.fr) 

Le présent avis est publié sous réserve des droits de propriété intellectuelle

Haute Autorité de santé – Service communication et information

5 avenue du Stade de France – 93218 SAINT-DENIS LA PLAINE CEDEX. Tél. : +33 (0)1 55 93 70

00 © Haute Autorité de santé – octobre 2023 – ISBN : 978-2-11-172094-7

# 1. Avis de la CEESP relatif aux produits de santé

## 1.1. Avis de la CEESP

### 1.1.1. Sur le contexte

#### 1.1.1.1. Informations générales

L'évaluation, présentée par la société Moderna France, soutient une demande de première inscription de SPIKEVAX (élasoméran, élasoméran/davésoméran et andusoméran) sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services publics.

La demande de remboursement concerne :

- le rappel vaccinal chez les sujets de 30 ans et plus éligibles, pour l'immunisation active afin de prévenir la Covid-19 causée par le SARS-CoV-2 ;
- la primovaccination des sujets âgés de 30 ans et plus, en particulier chez les personnes à risque de forme grave de Covid-19 conformément à la stratégie vaccinale recommandée, pour l'immunisation active afin de prévenir la Covid-19 causée par le SARS-CoV-2.

La demande de remboursement est restreinte par rapport à l'indication de l'AMM obtenue le 03/10/2022 en procédure centralisée. Cette restriction se conforme au périmètre de la recommandation vaccinale établie par la Commission Technique des Vaccinations (CTV) datant de février 2023.

#### 1.1.1.2. Revendications de l'industriel

L'industriel revendique :

- un service médical rendu important et une amélioration du service médical rendu importante (ASMR II) ;
- un RDCR de 18 €/QALY de la stratégie de rappel vaccinal avec la mise à disposition du vaccin SPIKEVAX versus la stratégie d'absence de rappel vaccinal au prix de [REDACTED] par dose ([REDACTED] PPTTC) retenu dans la modélisation ;
- une part attribuable à SPIKEVAX de [REDACTED] d'euros sur un an, dans l'impact budgétaire lié à la campagne de rappel vaccinal, en comparaison à une absence de campagne de rappel vaccinal, au prix de [REDACTED] PFHT par dose [REDACTED] PPTTC) retenu dans la modélisation.

Le chiffre d'affaires prévisionnel de SPIKEVAX dans l'indication de la demande est estimé par l'industriel à [REDACTED] € HT sur la période correspondant à la 2e année pleine de commercialisation.

L'industriel revendique une incidence sur l'organisation des soins.

#### 1.1.1.3. Autre indication et extension à venir

L'industriel n'a pas mentionné d'études susceptibles de donner lieu à des extensions d'indication à venir.

#### 1.1.1.4. Contribution d'association de patients ou d'utilisateurs

Aucune contribution d'association de patients n'a été transmise dans le cadre de ce dossier.

## 1.1.2. Sur l'analyse de l'efficience

L'objectif de l'analyse développée par l'industriel est d'établir dans le cadre des recommandations vaccinales de la HAS datant de février 2023, l'efficience de la stratégie de rappel vaccinal au cours de laquelle le vaccin SPIKEVAX est notamment mis à disposition en comparaison à une stratégie d'absence de rappel vaccinal.

### 1.1.2.1. En ce qui concerne la conformité méthodologique

La méthode sur laquelle repose l'analyse coût-résultat du produit dans la population analysée est acceptable, bien qu'elle soulève 6 réserves importantes et 3 réserves mineures. Les réserves importantes portent sur la modélisation et l'estimation de la prévalence du COVID-long, sur l'hypothèse d'un déclin d'immunité indépendant de l'âge et de l'état de santé, sur les sources de données mobilisées dans l'estimation de l'utilité, sur l'exercice de calibration du modèle dynamique épidémiologique et sur l'absence d'exercice de validation externe des résultats de l'analyse.

Les réserves importantes et mineures sont détaillées dans le Tableau 1 de synthèse des réserves et dans l'analyse critique de l'analyse de l'efficience.

### 1.1.2.2. En ce qui concerne l'efficience

Au prix revendiqué de [REDACTED] PFHT par dose [REDACTED] PPTTC), sur un horizon temporel vie entière au cours duquel la circulation du virus est limitée à un an, et selon les hypothèses retenues dans la modélisation, la comparaison de la stratégie de rappel vaccinal au cours de laquelle le vaccin SPIKEVAX est notamment mis à disposition en comparaison à une stratégie d'absence de rappel vaccinal aboutit à :

- un surcoût total actualisé de 2 808 200 €, égal à la différence entre les coûts totaux actualisés s'élevant à 6 441 314 619 € pour la stratégie de rappel vaccinal et à 6 438 506 419 € pour la stratégie d'absence de rappel vaccinal. Le surcoût total s'explique notamment par une augmentation des coûts liés à l'acquisition des vaccins (+ [REDACTED] €), compensée en partie par la diminution des coûts (- 827 M€) liés à la prise en charge de la COVID (hors COVID-long) ;
- un gain de santé actualisé de 87 591 années de vie (AV) et de 158 789 années de vie ajustée sur la qualité de vie (QALY), résultant de la différence entre les 961 235 QALY perdus pour la stratégie de rappel vaccinal et les 1 120 025 QALY perdus pour la stratégie d'absence de rappel vaccinal au sein de la population d'analyse ;
- un RDCR 18 €/QALY et de 15 €/AV. Ces faibles RDCR peuvent s'expliquer par un faible surcoût au regard des coûts totaux associés à chacune des stratégies comparées, et par un gain substantiel de QALY et d'année de vies attendus au sein de la population d'analyse.

Les analyses de sensibilité déterministes ont permis d'explorer une partie de l'incertitude intrinsèque à la modélisation et de l'incertitude relative à l'évolution de l'épidémie.

Concernant les paramètres du modèle dynamique, permettant l'estimation du nombre quotidien d'infections, des analyses de sensibilité en scénario visant à faire varier l'incidence des infections et l'efficacité vaccinale ont été menées :

- en particulier, des variations de la transmissibilité du SARS-CoV-2, de l'efficacité vaccinale contre l'infection et contre l'hospitalisation, des cinétiques de diminution de l'immunité naturelle et de l'immunité conférée par le vaccin ont été testées. Ces paramètres peuvent être amenés à varier à chacune des vagues épidémiques, et leurs estimations pour l'année 2023/2024 est incertaine.

- les analyses de sensibilité menées mettent en évidence la très forte sensibilité des résultats de l'analyse à ces paramètres :
  - les résultats de l'analyse ont été les plus sensibles aux variations, dans les intervalles testés, de la cinétique du déclin de l'immunité conférée par l'infection et par la vaccination ;
  - selon le sens de variation des paramètres testés, le RDCR de l'analyse augmente a minima de 2 006% (379 €/QALY) et au maximum jusqu'à 24 578 % (4 442 €/QALY) lorsque le déclin d'immunité naturelle est abaissé à 1,85% par mois (vs. 3,7% en analyse de référence), ou réciproquement conduit à une dominance de la stratégie de rappel vaccinal.

Concernant les paramètres de l'arbre de décision, permettant la modélisant de la prise en charge des infections et de leurs conséquences :

- Toutes choses égales par ailleurs, le paramètre dont la variation a l'impact le plus important sur les résultats est le pourcentage d'individus infectés présentant des symptômes cliniques. Au demeurant, son estimation (63,5% retenu en analyse de référence) s'avère par nature difficile et incertaine. Lorsque ce paramètre diminue pour atteindre 48% (borne inférieure de l'IC à 95%), le RDCR simulé augmente de 10 436% pour s'établir à 1 863 €/QALY ; alors qu'une augmentation de ce paramètre pour atteindre 79% (borne supérieure de l'IC à 95%) conduit à une dominance de la stratégie de rappel de vaccinal.

Les résultats de l'analyse sont également particulièrement sensibles aux paramètres relatifs à la prise en charge des patients développant des formes sévères de la COVID-19 :

- la diminution de 25% des coûts unitaires des séjours hospitaliers en soins conventionnels et en soins critiques conduit respectivement à des variations de 4 143% et 2 583 % du RDCR ; alors que l'augmentation de ces coûts unitaires conduit à une diminution du RDCR puis à une dominance de la stratégie de rappel de vaccinal ;
- la diminution jusqu'à la borne inférieure de l'intervalle de confiance du taux d'hospitalisation des patients non-vaccinés conduit à une augmentation du RDCR de 1 036% ; alors qu'une augmentation de ce taux dans son intervalle de confiance, réduit le RDCR puis conduit à une dominance de la stratégie de rappel de vaccinal.

En particulier, les taux d'hospitalisation des patients non-vaccinés mobilisés en analyse de référence, correspondent à ceux observés sur la période allant de juillet à novembre 2022. La mobilisation de données plus récentes (période décembre 2022 à juin 2023) à travers une analyse de sensibilité en scénario, conduit à une dominance de la stratégie de rappel vaccinal.

- Parmi les analyses de sensibilité en scénario conduites, certaines présentent un intérêt particulier :
  - s'agissant de la durée de circulation du virus, choix clef de l'analyse, sa réduction à 6 mois (vs. un an en analyse de référence) a un impact considérable sur les résultats (RDCR +19 138%). Après 6 mois, la campagne de rappel est arrivée à son terme, les coûts liés à la vaccination sont ainsi tous comptabilisés, mais le bénéfice de cette dernière n'est plus pris en compte au-delà de cette période. Ce scénario revient en d'autres termes, à illustrer un échappement immunitaire total qui surviendrait à partir de 6 mois. Il est à mettre en regard des analyses de sensibilité en scénario réalisées sur le modèle dynamique qui simulent deux échappements immunitaires différents : l'un, intervenant en mai de l'année qui précède la campagne, permet l'adaptation du vaccin pour la saison suivante (dominance de la stratégie

de rappel vaccinal) ; dans le second, l'échappement immunitaire intervient en août, et ne laisse pas le temps au développement d'un vaccin adapté (2 778 €/QALY, soit une augmentation 15 333%) ;

- concernant le taux de recours aux soins en ville, en mobilisant les données issues du Royaume-Uni, (soit après ajustement un taux de 15,7 % vs. 25,1% en analyse de référence), le RDCR s'établit à 82 €/QALY, soit une augmentation de 356%.

Bien que le recours aux soins ne soit pas forcément une donnée transposable d'un système de santé à l'autre, cette analyse illustre l'impact important de ce paramètre sur les résultats, dont l'estimation pour les patients âgés de moins de 65 ans est incertaine, du fait du recours à des données non-françaises ;

- les analyses de sensibilité portant sur le COVID-long, soulignent l'impact des choix et paramètres retenus en analyse de référence en faveur de la stratégie évaluée, et confortent les deux réserves méthodologiques importantes formulées :
  - lorsque la prévalence du COVID-long repose sur les données les plus récentes publiées par Santé Publique France (SPF), faisant état d'une prévalence inférieure à celles mobilisées en analyse de référence (8% juin 2023 vs. 30% et 38% juillet 2022), le RDCR augmente de 1 294% pour s'établir à 251 €/QALY ;
  - l'absence de distinction de la durée du COVID-long selon le mode de prise en charge de l'infection conduit à une augmentation de 167% du RDCR, et – scénario extrême – l'absence de modélisation du COVID-long conduit à une augmentation du RDCR de 1 767%.
- L'analyse de sensibilité probabiliste montre que la stratégie de rappel vaccinale avec la mise à disposition du vaccin SPIKEVAX a une probabilité de 80% d'être coût-efficace pour une disposition à payer d'environ 350 €/QALY.

Enfin l'estimation des résultats de l'analyse demeure incertaine. La calibration du modèle dynamique est fragile, ne reposant que sur un paramètre et sur une comparaison visuelle, et les résultats de l'analyse n'ont pas été confrontés à des données issues d'autres analyses publiées sur les vaccins contre la COVID-19. Cette incertitude entache l'estimation du RDCR.

### 1.1.3. Sur l'analyse d'impact budgétaire

L'objectif de l'analyse développée par l'industriel est d'évaluer la part attribuable à SPIKEVAX dans l'impact budgétaire sur les dépenses de l'Assurance Maladie lié à la campagne de rappel vaccinal 2023-2024, en comparaison à une absence de campagne de rappel vaccinal.

#### 1.1.3.1. En ce qui concerne la conformité méthodologique

La méthode sur laquelle repose l'analyse coût-résultat du produit dans la population analysée est acceptable, bien qu'elle soulève 4 réserves importantes et 3 réserves mineures. Les réserves importantes portent sur l'estimation de la population cible, sur le choix d'un modèle statique pour l'estimation du nombre d'infections, et sur la modélisation et l'estimation de la prévalence du COVID-long.

Les réserves importantes et mineures sont détaillées dans le Tableau 2 de synthèse des réserves et dans l'analyse critique de l'analyse de l'impact budgétaire.

### 1.1.3.2. En ce qui concerne l'impact budgétaire

Au prix revendiqué de [REDACTED] PFHT par dose [REDACTED] PPTTC), sur un horizon temporel d'une année, et selon les hypothèses retenues, dans l'impact budgétaire sur les dépenses de l'Assurance Maladie lié à la campagne de rappel vaccinal 2023-2024, l'introduction de SPIKEVAX génère une augmentation des dépenses de d'environ [REDACTED] d'euros, soit une augmentation de 1,2%, en comparaison à une absence de campagne de rappel vaccinal :

- la population rejointe s'élève à environ [REDACTED] de sujets, mais est très incertaine. D'une part, elle repose sur une population cible surestimée s'agissant des sujets âgés de 30 à 64 ans. Et d'autre part, après application de la couverture vaccinale, la part de marché retenue [REDACTED] semble élevée au regard des données à disposition faisant état de l'utilisation du produit. Du fait de la conjugaison de ces deux sources d'incertitude, l'effectif de la population rejointe demeure très incertain ;
- en dépit de l'absence d'analyse de sensibilité sur l'effectif de la population cible, les analyses de sensibilité en scénario menées sur les parts de marché, illustrent, toutes choses égales par ailleurs, l'impact attendu d'une variation des parts de marché sur les résultats de l'analyse : lorsque la part de marché diminue, l'impact budgétaire du produit diminue fortement, et réciproquement.

Contrairement à l'analyse de l'efficacité dans laquelle il n'est actuellement pas possible d'analyser l'efficacité propre du vaccin comparativement aux alternatives disponibles, l'analyse d'impact budgétaire vise à quantifier la part attribuable au vaccin SPIKEVAX dans l'impact budgétaire lié à la campagne de rappel vaccinal, en comparaison à une absence de campagne de rappel vaccinal.

Par ailleurs, contrairement à l'analyse de l'efficacité dans laquelle le nombre d'infections est estimée par un modèle à transmission dynamique, il est fait recours à un modèle statique dans l'analyse d'impact budgétaire. Ce type de modèle ne permet pas de tenir compte de l'immunité de cohorte, et produit des estimations en matière d'événements cliniques évités qui diffèrent de l'analyse de l'efficacité (après ajustement infections symptomatiques évitées : +23%, d'hospitalisations évitées : +7%, décès évités : +7%).

L'incertitude relative au modèle statique est en partie explorée par des analyses de sensibilité déterministes testant les paramètres du modèle :

- ces dernières indiquent que les résultats de l'analyse sont le plus sensibles à la cinétique de la perte d'immunité naturelle et vaccinale, et à l'efficacité du vaccin contre l'infection et les formes sévères :
  - lorsque la cinétique du déclin d'immunité naturelle est abaissée à 1,85% par mois (vs. 3,7% en analyse de référence), l'impact budgétaire est augmenté de 212% en comparaison à l'analyse de référence ;
  - des variations de la cinétique du déclin d'immunité vaccinale entre les bornes de son intervalle de confiance conduisent respectivement à des variations de l'impact budgétaire de 31,5% à 41% en comparaison à l'analyse de référence ;
  - la mobilisation des données d'efficacité vaccinale de Tseng *et al.* (2022), faisant état d'une efficacité contre les formes sévères moins élevée, conduit à une augmentation de 83% de l'impact budgétaire en comparaison à l'analyse de référence ;
- mais l'exploration de l'incertitude liée à l'évolution de l'épidémie n'a pas été aussi approfondie que celle réalisée dans le cadre de l'analyse de l'efficacité, du fait du choix du modèle statique.

Concernant les paramètres de l'arbre de décision testés en analyses de sensibilité déterministes, les résultats de l'analyse sont le plus sensibles aux coûts unitaires des séjours hospitaliers en soins conventionnels et en soins critiques : des variations arbitraires de +/-25% conduisent respectivement à des variations de l'impact budgétaire de +/-93%.

Les résultats de l'analyse d'impact budgétaire sont entachés d'une forte incertitude liée à l'estimation de la population rejointe qui recevra de manière effective une injection d'un vaccin SPIKEVAX, et au nombre d'infections estimé à partir du modèle statique.

Une analyse de sensibilité en scénario a simulé un horizon temporel de 3 ans, au cours duquel est considérée une dynamique de prise de marché croissante (parts de marché : ■■■ en année 1, ■■■ en année 2, ■■■ en année 3), et des hypothèses en matière d'efficacité vaccinale et de dynamique épidémique similaire à l'analyse de référence :

- dans l'impact budgétaire sur les dépenses de l'Assurance Maladie lié à la campagne de rappel vaccinal 2023-2024, SPIKEVAX génère une diminution des dépenses cumulées de l'Assurance Maladie d'environ ■■■ d'euros, soit une diminution de 2,8% en comparaison à une absence de campagne de rappel vaccinal. Pour une population rejointe cumulée d'environ ■■■ d'individus ;
- ce scénario, se proposant d'illustrer la part attribuable à SPIKEVAX dans l'impact budgétaire lié à la campagne de rappel vaccinal à moyen terme (3 ans), est également empreint d'une forte incertitude, générée notamment par l'estimation de la population cible sous-jacente, par la dynamique de prise de marché, et par l'évolution de l'épidémie.

#### 1.1.4. Conclusion de la commission

Compte tenu de ce qui précède, la Commission évaluation économique et de santé publique conclut que :

- L'analyse de l'efficacité ne permet pas d'analyser l'efficacité propre au vaccin SPIKEVAX comparativement aux alternatives disponibles dans la population visée par la recommandation vaccinale. Les données actuelles ne permettent pas de conduire une telle analyse.
- Au prix revendiqué de ■■■ PFHT par dose (■■■ PPTTC) et selon les hypothèses retenues dans la modélisation, la comparaison de la stratégie de rappel vaccinal au cours de laquelle le vaccin SPIKEVAX est notamment mis à disposition en comparaison à une stratégie d'absence de rappel vaccinal, aboutit à un RDCR de 18 €/QALY (15 €/AV) sur un horizon temporel vie entière au cours duquel la circulation du virus est limitée à un an :
  - ce faible RDCR, peut s'expliquer par un faible surcoût (2 808 200 €) au regard des coûts totaux associés à chacune des stratégies comparées (respectivement 6,441 Md€ et 6,438 Md€), et par un gain substantiel de QALY (158 789) au sein de la population d'analyse ;
  - le RDCR est très sensible à l'intensité de l'épidémie et à l'efficacité vaccinale contre cette dernière, et en particulier aux variations de la cinétique du déclin de l'immunité conférée par l'infection et par la vaccination. Il est probablement sous-estimé du fait notamment de choix favorables à la stratégie évaluée s'agissant de la prise en compte du COVID-long et n'a pas fait l'objet d'un exercice de validité externe.
- l'analyse d'impact budgétaire vise à quantifier la part attribuable à SPIKEVAX dans l'impact budgétaire lié à la campagne de rappel vaccinal, en comparaison à une absence de campagne de rappel vaccinal :

- au prix revendiqué de [REDACTED] PFHT par dose ([REDACTED] PPTTC), sur un horizon temporel d'une année, et selon les hypothèses retenues, SPIKEVAX génère une augmentation des dépenses de l'Assurance Maladie d'environ [REDACTED] d'euros, soit une augmentation de 1,2%, en comparaison à une absence de campagne de rappel vaccinal ;
- cet impact budgétaire est toutefois empreint d'une forte incertitude, générée notamment par l'estimation incertaine de la population rejointe (conséquence notamment d'une surestimation de la population cible et d'une prise de marché pouvant paraître optimiste au regard de l'utilisation passée du produit), et par les estimations incertaines issues du modèle statique mobilisé (contrairement au modèle de transmission dynamique mobilisé dans l'analyse de l'efficacité).

La commission souhaite également souligner :

- que l'un des facteurs permettant de maintenir un tel niveau d'efficacité est l'adaptation, le cas échéant, des vaccins mis à disposition afin de garantir leur efficacité contre les variants circulants ;
- le fort impact des prix des vaccins dans l'efficacité et l'impact budgétaire attendus de la vaccination. Toutes choses égales par ailleurs :
  - une réduction du prix revendiqué de 10%, conduit à une dominance de la stratégie de rappel en comparaison à l'absence de rappel vaccinal ;
  - une réduction du prix revendiqué de 50%, conduit à une réduction de l'impact budgétaire de 228% en comparaison à l'analyse de référence, la part attribuable à SPIKEVAX dans l'économie alors générée s'établit à environ [REDACTED]

### 1.1.5. Données complémentaires

Des données d'immunogénicité et de tolérance robustes permettant la comparaison des différents vaccins recommandés à disposition sont attendus.

## 1.2. Synthèse des réserves émises par la CEESP

Les points de critique identifiés dans l'analyse détaillée sont hiérarchisés selon trois niveaux.

**Réserve mineure (-)** : élément non conforme aux recommandations en vigueur, mais qui est justifié ou dont l'impact attendu sur les conclusions est négligeable.

**Réserve importante (+)** : élément non conforme aux recommandations en vigueur, avec un impact attendu important sur les conclusions (en particulier en termes d'incertitude).

**Réserve majeure (++)** : élément non conforme aux recommandations en vigueur qui invalide tout ou partie de l'étude économique.

Tableau 1. Synthèse des réserves sur l'étude d'efficacité

Libellé de la réserve	-	+	++
<b>Choix structurants</b>			
Au-delà de 30 ans, le taux d'actualisation n'est pas abaissé à 1,5%.	-		
<b>Modélisation</b>			
<b>Structure du modèle</b>			
Le choix de différencier la durée des symptômes du COVID-long selon le mode de prise en charge (hospitalisation vs. ambulatoire) n'est pas documenté et est favorable à la stratégie évaluée.		+	

Libellé de la réserve	-	+	++
<b>Hypothèse de modélisation</b>			
L'hypothèse d'un déclin d'immunité indépendant de l'âge et de l'état de santé n'est pas étayée et n'est pas testée en analyse de sensibilité.		+	
<b>Méthodes d'estimation des paramètres et des probabilités de transition</b>			
– Le recours aux données de la saison 2019/2020 pour estimer le recours aux soins des patients non-hospitalisés constitue une source d'incertitude qui n'a pas été explorée en analyse de sensibilité.	-		
– L'estimation de la prévalence du COVID-long ne tient pas compte des données les plus récentes faisant état d'une prévalence moins élevée.		+	
<b>Méthodes d'estimation des événements intercurrents</b>			
Compte-tenu des limites de l'étude de Boehmer <i>et al.</i> (2021) et des résultats des analyses de sensibilité en scénario menées, les données de Barda <i>et al.</i> (2021) auraient dû être privilégiées en analyse de référence pour l'estimation du surrisque de survenue de myocardites liées à l'infection	-		
<b>Mesure et valorisation des états de santé</b>			
Défaut de comparabilité des sources de données hétérogènes mobilisées (populations, questionnaires administrés, etc.) pour documenter les scores d'utilité du modèle, complété par une absence de description des états considérés pour calculer les désutilités. Portée limitée des analyses de sensibilité en raison principalement des valeurs faibles des désutilités intégrées.		+	
<b>Validation</b>			
– Exercice de calibration ciblé sur un seul paramètre et basée sur une comparaison visuelle des courbes plutôt qu'un test statistique pour confirmer la qualité de l'ajustement		+	
– Absence d'exercice de validation externe.		+	

**Tableau 2. Synthèse des réserves sur l'étude d'impact budgétaire**

Libellé de la réserve	-	+	++
<b>Population cible</b>			
– L'effectif de la population cible est surestimé, car l'éligibilité au rappel vaccinal, approchée par l'estimation de la population n'ayant pas reçu de schéma complet de primovaccination contre la COVID-19, ne constitue pas un critère permettant d'estimer la population des individus âgés de 30 à 65 ans ayant un risque élevé de forme grave de la maladie.		+	
<b>Modélisation</b>			
– Le choix d'un modèle statique, ne permettant notamment pas de tenir compte de l'immunité de cohorte, n'est pas justifié, et semble être favorable au produit évalué en matière d'estimation des événements évités (infection +22%, hospitalisation +7% et décès +7%).		+	
– Le choix de différencier la durée des symptômes du COVID-long selon le mode de prise en charge (hospitalisation vs. ambulatoire) n'est pas documenté et est favorable à la stratégie évaluée (en cohérence avec l'analyse de l'efficacité).		+	
<b>Données cliniques mobilisées</b>			
– Le recours aux données de la saison 2019/2020 pour estimer le recours aux soins des patients non-hospitalisés constitue une source d'incertitude qui n'a pas été explorée en analyse de sensibilité (en cohérence avec l'analyse de l'efficacité).	-		
– L'estimation de la prévalence du COVID-long ne tient pas compte des données les plus récentes faisant état d'une prévalence moins élevée (en cohérence avec l'analyse de l'efficacité).		+	
– Compte-tenu des limites de l'étude de Boehmer <i>et al.</i> (2021) et des résultats des analyses de sensibilité en scénario menées, les données de Barda <i>et al.</i> (2021) auraient dû être privilégiées	-		

Libellé de la réserve	-	+	++
en analyse de référence pour l'estimation du surrisque de survenue de myocardites liées à l'infection (en cohérence avec l'analyse de l'efficacité).			
<b>Analyses de sensibilité</b>			
Les analyses de sensibilité sur la variabilité des paramètres et les analyses de sensibilité en scénario ne sont pas distinguées.	-		

## 2. Complément A. Contexte de la demande

Tableau 3. Contexte administratif\*

Objet	Description
Traitement	<p>SPIKEVAX 100 µg, dispersion injectable par voie intramusculaire</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Boîte de 10 flacons multidoses de 5 mL (100 doses), (CIP : 34009 302 195 53)</li> </ul> <p>SPIKEVAX bivalent Original/Omicron BA.4-5, 50 µg, dispersion injectable par voie intramusculaire</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Boîte de 10 flacons multidoses de 2,5 mL (50 doses) (CIP : 34009 302 640 41)</li> <li>– Boîte de 10 flacons unidoses de 0,5 mL, (10 doses) (CIP : 34009 302 664 72)</li> <li>– Boîte de 10 seringues pré-remplies de 0,5 mL (1 dose) (CIP : 34009 302 690 08)</li> </ul> <p>SPIKEVAX XBB.1.5, 50 µg, dispersion injectable et dispersion injectable en seringue pré-remplie</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Flacon (verre) – 0,5 mL (1 dose) – Boîte de 1 flacon unidose (1 dose) (CIP : 34009 302 755 9 7) –</li> <li>– Flacon (verre) – 0,5 mL (1 dose) – Boîte de 10 flacons unidose (10 doses) (CIP : 34009 302 756 1 0)</li> <li>– Seringue préremplie (polymère d'oléfine cyclique) – 0,5 mL (1 dose) – Boîte de 1 seringue préremplie (1 dose) (CIP : 34009 302 756 2 7)</li> <li>– Seringue préremplie (polymère d'oléfine cyclique) – 0,5 mL (1 dose) – Boîte de 10 seringues préremplies (10 doses) (CIP : 34009 302 756 3 4)</li> </ul>
Laboratoire	Moderna France
Domaine thérapeutique	Infectiologie
Motif de l'examen	Primo-inscription
Listes concernées	Spécialités remboursables aux assurés sociaux Collectivités et divers services publics (CSP L.5123-2)
Indication de l'AMM	<p>SPIKEVAX a reçu à l'origine une AMM centralisée conditionnelle qui a été levée le 3 octobre 2022.</p> <p>SPIKEVAX est indiqué pour l'immunisation active afin de prévenir la Covid-19 causée par le SARS-CoV-2 chez les personnes âgées de 6 mois et plus.</p> <p>SPIKEVAX bivalent Original/Omicron BA.4-5 est indiqué pour l'immunisation active afin de prévenir la Covid-19 causée par le SARS-CoV-2 chez les personnes âgées de 12 ans et plus qui ont déjà reçu au moins un schéma de primovaccination contre la Covid-19.</p> <p>SPIKEVAX XBB.1.5 est indiqué pour l'immunisation active afin de prévenir la Covid-19 causée par le SARS-CoV-2 chez les personnes âgées de 6 mois et plus.</p> <p>L'utilisation de ce vaccin doit être conforme aux recommandations officielles.</p>
Indication demandée au remboursement	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Primovaccination des sujets âgés de 30 ans et plus, en particulier chez les personnes à risque de forme grave de Covid-19 conformément à la stratégie vaccinale recommandée, pour l'immunisation active afin de prévenir la Covid-19 causée par le SARS-CoV-2.</li> <li>– Rappel vaccinal chez les sujets de 30 ans et plus éligibles au rappel, pour l'immunisation active afin de prévenir la Covid-19 causée par le SARS-CoV-2</li> </ul>
SMR revendiqué	Important
ASMR revendiquée	Importante (II) dans le périmètre de la recommandation vaccinale établie par la Commission Technique des Vaccinations.
Statut particulier	NA

Revendication d'incidence	Revendication d'une incidence sur l'organisation des soins.
Accès dérogatoire	Vaccin pris en charge dans le cadre de la gestion de crise pandémique (stock d'Etat).
Indemnité maximale d'ATU/AAP	NA
Prévisions par année sur 3 ans dans l'indication de la demande	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Chiffre d'affaires (HT) : █████ € en année 1, █████ € en année █████ € en année 3.</li> <li>- Population rejointe : █████ patients en année 1, █████ patients en année 2, █████ patients en année 3.</li> </ul>
Population cible revendiquée	Population cible : 44 millions d'individus.
CA annuel toutes indications confondues	CA toutes indications confondues : █████ d'euros HT en 2 <sup>e</sup> année pleine de commercialisation de l'indication évaluée
Commercialisation et prise en charge à l'étranger dans l'indication, telle que déclarée par l'industriel	<p>Vaccin pris en charge dans le cadre de la gestion de crise pandémique (stock d'Etat) en :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Allemagne</li> <li>- Espagne</li> <li>- Italie</li> <li>- Royaume-Uni</li> </ul>

AMM : autorisation de mise sur le marché ; ASMR : amélioration du service médical rendu ; ATU : autorisation temporaire d'utilisation ; CA : chiffre d'affaires ; HT : hors taxe ; SMR : service médical rendu ; TTC : toutes taxes comprises

\* Sauf mention contraire, le tableau porte sur l'indication ou les indications évaluées.

**Tableau 4. Contexte clinique**

Objet	Description (source industrielle)
Mécanisme d'action du produit évalué	<p>Le vaccin ARNm-1273.214 (Spikevax bivalent Original / Omicron BA.1 (élasoméran/imélasoméran) est un vaccin bivalent qui contient des quantités égales de deux ARNm-1273 encapsulés dans des nanoparticules lipidiques : CX-024414 (elasoméran) codant pour la protéine Spike (S-2P) de Wuhan-Hu-1 (originale) et CX-031302 (imélasoméran) qui code pour le S-2P du variant Omicron (B.1.1.529).</p> <p>Après injection par voie intramusculaire, les cellules au site d'injection et les ganglions lymphatiques drainants intègrent les nanoparticules lipidiques et délivrent efficacement la séquence d'ARNm dans les cellules pour la traduction en protéine virale. L'ARNm produit n'entre pas dans le noyau cellulaire ou n'interagit pas avec le génome ; il est non répliquatif et est exprimé de façon transitoire principalement par les cellules dendritiques et les macrophages du sinus sous-capsulaire. La protéine Spike de la membrane du Sars-CoV-2 exprimée à la surface des cellules est alors reconnue par les cellules immunitaires comme un antigène étranger. Cela induit une réponse immunitaire en lymphocytes T et en lymphocytes B pour générer des anticorps neutralisants pouvant contribuer à la protection contre la Covid-19.</p>
Pathologie concernée	Infectiologie
Prise en charge thérapeutique	<p>La prise en charge au moment du dépôt du dossier chez les adultes âgées de 30 ans et plus ayant reçu au moins un schéma de primo-vaccination contre la Covid-19 pour l'immunisation active afin de prévenir la Covid-19 causée par le SARS-CoV-2 dans le cadre de la stratégie vaccinale nationale contre la Covid-19.</p> <p>La HAS recommande préférentiellement l'administration des vaccins bivalents adaptés à Omicron, Spikevax (Moderna) et Comirnaty (Pfizer) quel(s) que soi(en)t le(s) vaccin(s) administré(s) précédemment.</p>
Place revendiquée dans la stratégie thérapeutique	Les vaccins Spikevax à ARNm sont à utiliser préférentiellement chez les personnes âgées de plus de 30 ans dans le cadre de la stratégie vaccinale nationale contre la Covid-19 pour les campagnes de vaccination à l'automne 2023.

**Tableau 5. Essais cliniques en cours**

Nom de l'étude	Schéma de l'étude	Disponibilité des données
Long-Term Follow-up Survey of COVID-19 Vaccine After Vaccination NCT04941144	Etude de Phase IV pour évaluer les effets indésirables à long terme du vaccin, de 28 jours à 12 mois après les deuxième dose	Etude terminée le 28/04/2023
A Study to Evaluate the Immunogenicity and Safety of Omicron Variant Vaccines in Comparison With mRNA-1273 Booster Vaccine for COVID-19 NCT05249829	Etude de Phase II/III pour évaluer l'immunogénicité, la tolérance et la réactogénicité du vaccin mRNA-1273.529 et du vaccin mRNA-1273.214 administrés en dose de rappel au vaccin mRNA-1273	Etude terminée le 23/06/2023

## 3. Complément B. Tableaux de synthèse

### 3.1. Étude d'efficacité : synthèse de l'analyse critique

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM/SESPEV	Réserve
<b>Objectif</b>		
Analyser, dans le cadre des recommandations de la HAS, l'efficacité de la stratégie de vaccination Covid-19 de rappel avec SPIKEVAX en comparaison à une stratégie de non-vaccination.	<p>Conformément aux recommandations vaccinales de la HAS datant de février 2023 (préconisant les vaccins COMIRNATY uniquement chez les sujets éligibles au rappel de moins de 30 ans), l'analyse de l'efficacité porte uniquement sur la population des adultes âgés de 30 ans et plus à risque de développer une forme grave de la maladie, et ne tient pas compte des individus à risque âgés de moins de 30 ans.</p> <p>S'agissant de l'intervention évaluée et de son comparateur, l'objectif tel que défini par l'industriel peut être ainsi précisé : analyser l'efficacité de la stratégie de rappel vaccinal au cours de laquelle les vaccins SPIKEVAX sont notamment mis à disposition en comparaison à une stratégie d'absence de rappel vaccinal. L'analyse ne permet donc pas d'évaluer l'efficacité propre de la vaccination par SPIKEVAX comparativement aux alternatives disponibles. Ce choix, dicté notamment par les données à disposition, est davantage discuté dans la section options comparées.</p>	Aucune
<b>Choix structurants</b>		
<b>Type d'analyse</b> : analyse coût-efficacité (ACE) et analyse coût-utilité (ACU)	Conforme aux recommandations méthodologiques.	Aucune
<b>Perspective</b> : système de santé  <i>Analyse de scénario : la perspective sociétale (dominance de la stratégie de rappel vaccinal)</i>	<p>Conforme aux recommandations méthodologiques.</p> <p>Dans l'analyse de sensibilité en scénario adoptant une perspective sociétale, l'industriel introduit un poste de coût relatif à la perte de productivité des individus. Parmi les hypothèses formulées, certaines d'entre elles ne semblent pas traduire de manière adéquate l'impact actuel de la COVID sur la productivité de la société française (ensemble de la population active considérée, durée non travaillée de 7 jours en cas d'infection symptomatique). Les résultats de cette analyse de sensibilité sont sujets à caution.</p>	Aucune
<b>Horizon temporel</b> : vie entière	L'approche adoptée consiste à modéliser les événements liés uniquement à une période de circulation de virus (2023/2024), alors que les bénéfices en matière d'année de vie ajusté sur la qualité de vie des patients non décédés de la COVID	Aucune

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM/SESPEV	Réserve
<ul style="list-style-type: none"> <li>– les QALY perdus en raison des décès prématurés liés aux infections sont projetés en vie entière.</li> <li>– mais les coûts et bénéfices des événements sont modélisés sur une durée déterminée d'un an correspondant à la période de circulation du virus en 2023/2024</li> </ul> <p><i>Analyses de sensibilité : 6 mois (RDCR +19 138%), sans prise en compte les pertes de QALY associés aux décès prématurés (RDCR +789%)</i></p>	<p>au cours de la période définie, sont considérés en vie entière. Cette approche est acceptable dans le cadre de l'objectif de l'analyse. Elle a été adoptée dans l'évaluation antérieure d'autres vaccins contre des maladies infectieuses, telles que la grippe saisonnière. Lorsque les QALY perdus en raison d'un décès prématuré ne sont pas pris en compte au-delà de la période de circulation du virus, le RDCR s'établit alors à 160 €/QALY, soit une augmentation de 789 % par rapport à l'analyse de référence.</p> <p>–</p>	
<p><b>Actualisation</b> : taux de 2,5%</p> <p><i>Analyses de sensibilité : 0% (RDCR -17%), 4% (RDCR +6%)</i></p>	<p>Conforme aux recommandations méthodologiques jusqu'à la 30<sup>e</sup> année de simulation.</p> <p>Toutefois, un taux d'actualisation de 1,5 % aurait dû être considéré à partir de 30 ans. L'industriel a informé la HAS qu'il n'était pas possible d'utiliser un taux d'actualisation différent dans le modèle. L'impact attendu sur les résultats est mineur.</p>	Mineure
<p><b>Population d'analyse</b> : correspond à la population des adultes âgés de plus de 30 ans qui sont éligibles pour une dose de rappel, à savoir :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– les adultes âgés de 30 à 64 ans à risque de développer une forme grave de l'infection à la Covid-19</li> <li>– les adultes âgées de 65 ans et plus</li> </ul> <p><i>Analyse complémentaire : les adultes immunodéprimés âgés de plus de 30 ans qui sont éligibles pour une dose de rappel (dominance de SPIKEVAX vs. COMIRNATY).</i></p> <p><i>Dans cette analyse complémentaire, il est supposé :</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– que l'efficacité relative en vie réelle du vaccin Spikevax par rapport au vaccin Comirnaty est de : <ul style="list-style-type: none"> <li>• 0,87 [IC 95 % : 0,79 ; 0,96] contre l'infection par le SARS-CoV-2,</li> <li>• 0,83 [IC 95 % : 0,76 ; 0,90] contre l'hospitalisation associée au Covid-19,</li> <li>• 0,62 [IC 95 % : 0,43 ; 0,89] contre les décès liés à la Covid-19.</li> </ul> </li> <li>– Des taux identiques d'événements indésirables après la vaccination entre les deux vaccins.</li> <li>– Un coût unitaire identique pour les deux vaccins.</li> </ul> <p>Les autres choix et hypothèses de l'analyse complémentaires sont présentés en compléments.</p>	<p>La population d'analyse est cohérente avec l'objectif de l'analyse et avec la recommandation vaccinale.</p> <p>L'analyse complémentaire indique que le vaccin COMIRNATY est dominé par le vaccin SPIKEVAX, avec un coût total inférieur (44,8 M€ contre 45,3 M€) et moins de QALYs perdues (9 415 contre 9 517).</p> <p>Les résultats de l'analyse complémentaire sont fortement influencés par les hypothèses (ci-contre) sur l'efficacité relative en vie réelle du vaccin SPIKEVAX par rapport au vaccin COMIRNATY. Ces hypothèses reposent sur une revue systématique et une méta-analyse (Wang <i>et al.</i> 2023). La revue a souligné l'hétérogénéité et le manque de cohérence entre les définitions des résultats cliniques, par exemple la définition des formes graves et le schéma vaccinale considéré. Aussi dans cette étude, les résultats concernant l'efficacité vaccinale relative en vie réelle, proviennent principalement d'études non randomisées, dont le niveau de preuve a été jugé faible par les auteurs, selon la méthode GRADE. D'autres comparaisons sur l'efficacité des vaccins en vie réelle ont été publiées, et bien que les populations étudiées aient inclus plus d'individus que les seuls immunodéprimés, les résultats sont hétérogènes :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Rotshild <i>et al.</i> (2021) n'ont pas mis en évidence de différence d'efficacité pour l'un ou l'autre des vaccins dans la prévention de la Covid-19 symptomatique chez l'adulte ;</li> </ul>	Aucune

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM/SESPEV	Réserve
	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Dickerman <i>et al.</i> (2022) ont rapporté une plus grande efficacité dans la prévention de l'infection SARS-CoV-2, de la Covid-19 symptomatique et de l'hospitalisation pour Covid-19 pour SPIKEVAX par rapport à COMIRNATY chez les vétérans américains âgés de 18 ans et plus ;</li> <li>– Islam <i>et al.</i> (2022) ont rapporté une plus grande efficacité vaccinale contre l'infection par le SARS-CoV-2 pour SPIKEVAX après 90 jours, mais pas de différence entre les vaccins si l'on considère les hospitalisations, les admissions aux soins intensifs ou les décès/transferts en milieu hospitalier ;</li> <li>– Puranik <i>et al.</i> (2022) ont rapporté une efficacité vaccinale plus élevée contre l'infection par le SARS-CoV-2 et un risque plus faible de percée d'une infection symptomatique pour le vaccin SPIKEVAX chez des adultes américains.</li> </ul> <p>Il est regrettable que l'industriel n'ait pas proposé une analyse de sensibilité en scénario explorant l'efficacité relative à l'efficacité vaccinale dans l'analyse complémentaire. Les résultats de l'analyse complémentaire sont ainsi à considérer avec précautions.</p>	
<p><b>Options comparées</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Intervention évaluée : stratégie de rappel vaccinal avec la mise à disposition du vaccin SPIKEVAX</li> <li>– Comparateurs : absence de rappel vaccinal</li> </ul> <p><i>Comparateurs non retenus en analyse de référence :</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Comirnaty (tozinameran / riltozinameran and tozinameran / famtozinameran and tozinameran)</li> </ul>	<p>Compte-tenu de la demande d'inscription et du contexte dans laquelle s'inscrit cette évaluation, le choix le plus pertinent/informationnel de l'intervention évaluée et de ses comparateurs aurait été la vaccination par le vaccin SPIKEVAX en comparaison respectivement aux autres vaccins disponibles et à l'absence de vaccination.</p> <p><b>Néanmoins, le choix de l'intervention évaluée, n'est pas la vaccination par SPIKEVAX, mais la stratégie de rappel vaccinal au cours de laquelle le vaccin SPIKEVAX est notamment mis à disposition.</b> Ce choix de l'industriel s'explique par :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– l'absence de données comparatives entre les vaccins disponibles et recommandés, expliqué notamment par leur développement concomitant ;</li> <li>– l'estimation de l'efficacité vaccinale attendue à partir des données de vie réelle traduisant l'efficacité de l'ensemble des vaccins recommandés et mis à disposition en France depuis l'émergence du COVID (cf. section méthodes d'estimation des paramètres et des probabilités du modèle) ;</li> </ul> <p>En l'espèce, le choix de l'intervention évaluée, contraint par les données disponibles, s'avère acceptable.</p>	Aucune

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM/SESPEV	Réserve
	<p>De plus, il convient de noter que bien que les autres vaccins disponibles ne constituent pas des comparateurs de l'analyse, la protection conférée par ces derniers au sein de la population d'analyse est considérée dans le modèle.</p> <p>D'autre part, compte-tenu du choix de la stratégie évaluée, de l'absence de données comparatives entre les vaccins disponibles et recommandés, et de l'absence de prix public, la comparaison avec l'absence de rappel vaccinal est, en l'espèce, cohérente et acceptable. A noter toutefois, que bien que les autres vaccins disponibles ne constituent pas des comparateurs de l'analyse, la protection conférée par ces derniers à la population d'analyse est considérée par le modèle.</p> <p><b>L'analyse ne permet pas d'informer quant à l'efficacité propre de la vaccination par SPIKEVAX comparativement aux alternatives disponibles.</b></p>	

## Modélisation

<p><b>Population simulée</b> : l'ensemble de la population française (répartition des individus par classe d'âges documentée par les données du Département des affaires économiques et sociales des Nations Unies en 2020).</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Concernant la population éligible à la vaccination, c'est-à-dire les individus de plus de 30 ans les plus à risque de forme grave de la Covid-19, en raison de l'absence de données spécifiques, il est supposé que les données d'incidences, d'hospitalisations et de mortalité de la population générale âgée de 30 à 64 sont transposables à celle de la population à risque.</li> </ul>	<p>Les caractéristiques de la population d'analyse ont été extraites à partir de données publiées et sont cohérentes avec la population française de l'indication.</p> <p>En l'absence de données spécifiques (incidence, hospitalisation et de mortalité), l'hypothèse d'équivalence entre la population des adultes âgés de 30 à 64 ans à risque et la population générale est acceptable mais demeure incertaine. L'impact de cette hypothèse pourrait conduire à sous-estimer les bénéfices de la vaccination, et par extension l'efficacité attendue de la stratégie évaluée.</p>	Aucune
<p><b>Modèle</b> : un modèle de transmission dynamique « Susceptible-Exposé-Infecté-Immunisé » (SEIR) et un arbre de décision coûts-conséquences.</p> <p><b>Modèle Susceptible-Exposé-Infecté-Immunisé (SEIR) (cf. Figure 1)</b></p> <p>Le modèle SEIR permet d'estimer le nombre quotidien d'infections (avec et sans l'administration d'une dose de rappel au cours de la campagne vaccinale automnale 2023) qui sera utilisé dans le modèle coûts-conséquences. Le modèle prend en compte la protection immunitaire résiduelle de la population française apportée par les autres vaccins Covid-19 disponibles en France pendant l'épidémie, ainsi que l'immunité résiduelle acquise lors de l'infection.</p> <p>Le modèle simule la transition de la population simulée à travers quatre compartiments : les individus susceptibles (S), les individus exposés à l'infection (E), les individus infectieux (I) et les individus retirés temporairement de la population en raison</p>	<p>Le choix du type de modèle, à savoir un modèle de transmission dynamique à compartiments pour estimer l'impact épidémiologique de la vaccination, associé à un modèle d'arbre de décision pour estimer l'impact économique de la vaccination, est acceptable.</p> <p><b>Modèle SEIR</b></p> <p>Le choix d'un modèle de transmission dynamique semble approprié pour prendre en compte les impacts indirects de l'intervention sur la population. Ce type de modèle épidémiologique a été utilisé dans la littérature pour modéliser l'impact de la vaccination contre la Covid-19 (Salje <i>et al.</i> 2020) ainsi que contre d'autres maladies respiratoires saisonnières (Sandmann <i>et al.</i> 2022, Baguelin <i>et al.</i> 2013).</p> <p><b>Arbre de décision</b></p> <p><i>Phase aiguë de l'infection</i></p>	

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM/SESPEV	Réserve
<p>de l'immunisation par la vaccination ou l'infection. Tous les individus de la population simulée se trouvent dans les compartiments S et I au début de l'horizon temporel.</p> <p>La vaccination réduit la susceptibilité des individus à être infectés, de la même manière que la fin d'une période d'infectiosité réduit la capacité d'un individu à être ré-infecté, pendant une période temporaire. Dans les deux cas, la protection diminue avec le temps, ce qui permet une réinfection ou l'infection de personnes vaccinées.</p> <p>Le modèle de transmission a été adapté à partir d'un modèle publié par Shiri <i>et al.</i> (en 2021) qui évaluait l'impact différentiel de la vaccination des adolescents et des enfants contre le Covid-19 au Royaume-Uni par rapport à la vaccination des adultes uniquement. Ce modèle a ensuite été adapté à la situation française. Les hypothèses utilisées dans le modèle ont été discutées avec des cliniciens.</p> <p><b>Arbre de décision (cf. Figure 2)</b></p> <p>L'arbre de décision modélise :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– la phase aiguë de l'infection (court terme) et sa prise en charge ;</li> <li>– la période post-infection (long-terme) et sa prise en charge.</li> </ul> <p>L'arbre de décision permet d'estimer le nombre mensuel d'infections, les conséquences sanitaires qui en découlent, ainsi que les coûts et les pertes de QALY associés.</p> <p><b>Phase aiguë de l'infection</b></p> <p>Les patients peuvent être soit :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– non-hospitalisés : les patients peuvent avoir recours aux soins (prise en charge ambulatoire) ou ne pas avoir recours aux soins ;</li> <li>– hospitalisés : les patients peuvent être admis en hospitalisation conventionnelle ou être admis en hospitalisation en soins critiques. A leur sortie d'hospitalisation, ils peuvent être réadmis.</li> </ul> <p><b>Période post-infection</b></p> <p>Les patients peuvent :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– être réadmis à l'hôpital suite à leur hospitalisation ;</li> <li>– décéder suite à leur hospitalisation ;</li> <li>– peuvent développer un COVID-long, dont la durée des symptômes et la survenue diffèrent selon le mode de prise en charge des patients : <ul style="list-style-type: none"> <li>• COVID-long faisant suite à une prise en charge hospitalière (6 mois) ;</li> </ul> </li> </ul>	<p>D'une manière générale, la représentation simplifiée de l'histoire naturelle de la pathologie et de sa prise en charge, proposée par l'industriel à travers l'arbre de décision, et impliquant notamment la formulation d'hypothèses simplificatrices, est acceptable.</p> <p>Au cours de la période post-infection, la modélisation d'un éventuel COVID-long suite à l'infection des patients est cohérente avec l'histoire naturelle de la maladie :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– l'état clinique du patient au cours de la phase aiguë de l'infection, et par extension son mode de prise en charge constitue notamment un facteur associé à un risque accru de développer un COVID-long. Ce surrisque est notamment considéré dans le modèle à travers l'application de taux d'incidence du COVID-long différenciés selon le mode de prise en charge (cf. méthodes d'estimation des probabilités de transition) ;</li> <li>– toutefois, dans l'argumentaire développé par l'industriel, il n'est pas fait état d'un lien entre l'état clinique du patient et la durée du COVID-long. De plus, la durée de 6 mois, considérée par l'industriel pour les patients avec prise en charge hospitalière, est une hypothèse arbitraire qui n'a pas été documentée (cf. gestion de la dimension temporelle) ;</li> <li>– Ainsi, le choix de différencier la durée des symptômes du COVID-long selon le mode de prise en charge n'est pas documenté. De plus ce choix s'avère être favorable à la stratégie évaluée.</li> </ul>	<p>Importante</p>

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM/SESPEV	Réserve
<ul style="list-style-type: none"> <li>• COVID-long ne faisant pas suite à une prise en charge hospitalière (3 mois).</li> </ul> <p>Analyse de sensibilité : absence de distinction de la durée du COVID-long selon le mode de prise en charge de l'infection (RDCR +167%), absence de modélisation du COVID-long (RDCR +1 766%)</p>		
<p><b>Événements intercurrents</b></p> <p><b>Myocardite liée à l'infection :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Impact sur l'utilité et les coûts modélisé en une fois.</li> </ul> <p><b>Evènements indésirables :</b> modélisation de trois types d'EI avec impact sur l'utilité et les coûts modélisé en une fois.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– 1. Réactions systémiques et locales de grade 3 : EI survenus dans les 7 jours suivant l'injection du rappel monovalent de 50 µg : <ul style="list-style-type: none"> <li>• systémiques : douleur au point d'injection, gonflements ou sensibilités axillaires, gonflements (dureté) ou les érythèmes (rougeurs) ;</li> <li>• locaux : fatigue, céphalées, myalgie, arthralgie, frissons, nausées/vomissements, fièvre.</li> </ul> </li> <li>– 2. Myocardites et péricardites liées au vaccin : seuls les individus vaccinés âgés de 30 à 39 ans sont à risque de cet évènement.</li> <li>– 3. Réactions anaphylactiques.</li> </ul>	<p><b>Myocardite liée à l'infection :</b></p> <p>L'infection de la COVID-19 augmentant le risque de survenue de myocardites, leur modélisation dans l'analyse est pertinente.</p> <p><b>Evènements indésirables :</b></p> <p>L'identification et la modélisation de ces trois types d'évènements indésirables apparaît pertinente au regard des données des essais de phase III et de pharmacovigilance. En particulier :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– réactions systémiques et locales de grade 3 : l'absence de modélisation des EI de grade 0, 1 et 2 est acceptable au regard de leur retentissement et de leur prise en charge. Aucun EI de grade 4 n'a été rapporté dans l'essai clinique pivot ;</li> <li>– myocardites et péricardites liées au vaccin : la considération de cet évènement uniquement pour les individus vaccinés âgés de 30 à 39 ans est cohérente avec les données de l'EMA qui suggèrent qu'il n'y a pas de risque accru chez les personnes âgées de plus de 40 ans qui reçoivent la troisième dose.</li> </ul>	
<p><b>Gestion de la dimension temporelle</b></p> <p>Durée de la période de circulation du virus : 1 an, mais les conséquences sanitaires des pertes d'espérance de vie due à la mortalité liée à l'infection sont projetées en vie entière.</p> <p>Cycles : Le pas temporel utilisée dans le modèle dynamique est de 1 jour.</p> <p><b>Hypothèses d'extrapolation et de modélisation :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Taux de couverture vaccinale : <ul style="list-style-type: none"> <li>• il est supposé que la couverture vaccinale chez les individus âgés de moins de 65 ans est similaire à celle observée pour le deuxième rappel du vaccin contre la Covid-19, visant les personnes de moins de 65 ans à risque de forme grave du Covid ;</li> <li>• il est supposé que la couverture vaccinale chez les individus âgés de 65 ans et plus est similaire à celle observée de la campagne de vaccination contre la</li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Concernant la durée de la période de circulation du virus : <ul style="list-style-type: none"> <li>• compte tenu de la nature potentiellement saisonnière de Covid-19, de la durée de protection des vaccins, et de la concomitance de la campagne de vaccination avec celle de la grippe, le choix d'une durée d'un an paraît acceptable ;</li> <li>• toutefois, l'évolution continue de l'épidémie de Covid-19 en France et à travers notamment l'émergence de variants peut nécessiter l'actualisation des vaccins pour protéger les populations vulnérables. Une durée plus courte de circulation, à savoir 6 mois, a été simulée en analyse de sensibilité en scénario, le RDCR s'établit alors à 3 463 €/QALY, soit une augmentation de 19 138 % par rapport à l'analyse de référence ;</li> <li>• Les analyses de sensibilité en scénario, indiquent ainsi que le choix de la durée de la circulation du virus a davantage d'impact sur les résultats que la considération des bénéfices au-delà de la période de circulation du virus.</li> </ul> </li> </ul>	

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM/SESPEV	Réserve
<p>grippe en 2021/2022 (source SPF) auprès des individus âgés de 70 à 79 ans : soit 56,8% au pic de vaccination. ;</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Efficacité vaccinale : <ul style="list-style-type: none"> <li>• l'efficacité vaccinale du vaccin bivalent contre l'infection causé par les variants Omicron BA.4 et BA.5 est identique à l'efficacité en vie réelle observée avec les vaccins monovalents contre Omicron BA.1 ;</li> <li>• l'analyse de référence suppose l'efficacité vaccinale moyenne observée pour tous les vaccins Covid-19 recommandés et utilisés en France ;</li> </ul> </li> <li>- Perte d'immunité : <ul style="list-style-type: none"> <li>• la perte d'immunité après la vaccination est linéaire et est estimée en décrets mensuels depuis le moment de la vaccination ;</li> <li>• le taux de déclin d'immunité naturelle fixé est similaire au taux de déclin de l'immunité vaccinale et est considéré identique quel que soit l'âge ou l'état de santé du sujet ;</li> </ul> </li> <li>- Autres paramètres : <ul style="list-style-type: none"> <li>• la durée de protection du vaccin monovalent contre Omicron BA.1 a été considérée pour le vaccin bivalent ;</li> <li>• le paramètre de transmissibilité, qui dépend en partie de la transmissibilité virale, a été maintenu constant à partir de la fin de la calibration ;</li> <li>• les données concernant les taux de contacts quotidiens ont été extrapolées à partir d'enquêtes menées à l'étranger, puis corrigées à l'aide de données démographiques françaises pour être applicables à la population française ;</li> <li>• le modèle SEIR ne tient pas compte des naissances ni des décès (autres que ceux dus à la maladie) en raison de la brièveté de la période considérée de circulation du virus ;</li> </ul> </li> </ul> <p><i>Analyse de sensibilité : déclin de l'immunité naturelle de 7,4% (dominance de la stratégie de rappel vaccinal vs. absence de rappel vaccinal), déclin de l'immunité naturelle de 7,4% et recalibration avec les données de l'IHME (dominance de la stratégie de rappel vaccinal vs. absence de rappel vaccinal)</i></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Taux de couverture vaccinale : <ul style="list-style-type: none"> <li>• pour les 65 ans et plus, l'hypothèse selon laquelle la couverture vaccinale de la campagne de vaccination d'automne sera égale à celle des campagnes de vaccination contre la grippe saisonnière menées dans le passé est raisonnable, étant donné que les groupes à risque pour le Covid-19 et la grippe saisonnière sont similaires et que la vaccination sera proposée contre les deux maladies au cours des mêmes rendez-vous.</li> </ul> </li> <li>- Efficacité vaccinale : <ul style="list-style-type: none"> <li>• l'industriel a supposé que l'efficacité du vaccin bivalent contre les infections causées par les variants Omicron BA.4 et Omicron BA.5 du SARS-CoV-2 est identique à celle observée contre le variant Omicron BA.1. Bien que la première génération de vaccins Covid-19 ait dû démontrer son efficacité clinique dans le cadre d'essais cliniques de grande envergure avant d'être approuvée, les nouvelles générations de vaccins Covid-19 ne sont pas soumises aux mêmes obligations, et l'efficacité estimée est extrapolée à partir d'études d'immunogénicité qui évaluent la réponse immunitaire de l'individu vacciné en mesurant la concentration d'anticorps après la vaccination. Face à l'absence de données d'efficacité clinique du vaccin Spikevax contre les variants Omicron BA.4 et BA.5, l'hypothèse d'une efficacité identique à celle observée contre la variante Omicron BA.1 est acceptable.</li> </ul> </li> <li>- Perte d'immunité : <ul style="list-style-type: none"> <li>• bien qu'il soit peu probable que l'évolution de la perte d'immunité soit linéaire, l'hypothèse simplificatrice d'une perte linéaire en fonction du temps par mois est acceptable. Une méta-analyse des études, publiée par Stein <i>et al.</i> (2023), estimant le niveau de protection contre la réinfection causée par différentes souches de SARS-CoV-2 montre des baisses hétérogènes de la protection en fonction des souches à l'origine de l'infection initiale. Néanmoins, pour simplifier la modélisation, l'hypothèse d'un déclin linéaire de la protection semble acceptable ;</li> <li>• l'hypothèse simplificatrice d'un déclin d'immunité indépendant de l'âge et de l'état de santé des sujets n'a pas été justifiée par l'industriel dans le dossier ni testée en analyse de sensibilité. De plus : <ul style="list-style-type: none"> <li>- l'hypothèse d'indépendance à l'âge est contredite par les données publiées par l'ECDC : (Interim public health considerations for COVID-19 vaccination roll-out during 2023) qui a également montré que le risque d'hospitalisation et de décès après une dose de rappel est beaucoup plus élevé chez les</li> </ul> </li> </ul> </li> </ul>	<p>Importante</p>

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM/SESPEV	Réserve
	<p>personnes âgées de 80 ans et plus, que chez les personnes âgées de 60 à 79 ans (risque relatif de 3,52 [IC 95 % : 3,12 ; 3,96] pour l'hospitalisation et de 13,08 [IC 95 % : 8,79 ; 19,45] pour le décès) ;</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- l'hypothèse d'indépendance à l'état de santé est problématique car les personnes immunodéprimées peuvent réagir différemment à la vaccination par rapport aux populations saines, y compris en ce qui concerne la durée de la protection (Antinori <i>et al.</i> 2023).</li> </ul> <p>Enfin, l'impact sur les résultats de cette hypothèse simplificatrice est attendu mineur.</p> <p>– Hypothèses relatives à d'autres paramètres :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• en l'absence d'essais cliniques à long terme ou d'analyses épidémiologiques observationnelles de grande taille également menées sur une longue période, il est difficile d'estimer la durée de la protection conférée par les vaccins contre l'infection causée par des variants spécifiques du virus SARS-CoV-2. Ainsi, même incertaine, l'hypothèse d'une équivalence du vaccin bivalent Spikevax avec le vaccin monovalent Spikevax s'avère nécessaire et acceptable ;</li> <li>• le paramètre de transmissibilité varie tout au long de la période de calibration, en raison du fait que la charge de morbidité était hétérogène dans la population et que les nouveaux variants émergents augmentaient la transmissibilité de Covid-19 par rapport aux variants précédemment observés. Toutefois, après la période de calibration du modèle, le paramètre de transmissibilité reste fixe. Il est peu probable que ce soit le cas dans la réalité, car de nouvelles variantes continuent d'apparaître et peuvent avoir une plus grande transmissibilité que les variantes observées plus tôt dans la pandémie. Toutefois, il est impossible de prédire la transmissibilité comparative des nouvelles variantes, le choix d'un paramètre constant est donc acceptable ;</li> <li>• les données sur les contacts quotidiens ne proviennent pas d'une enquête sur les contacts quotidiens rapportés par la population française publiée en 2015, mais d'autres pays, avec néanmoins des ajustements sur les données démographiques françaises. Les différences de taux de contact quotidiens entre les deux séries de données sont négligeables et le choix des données est donc acceptable.</li> </ul>	

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM/SESPEV	Réserve
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Au cours de la période de circulation du virus, à l'exception de la mortalité attribuable au Covid-19, l'absence de considération de la natalité et des décès est incertaine mais acceptable du fait de la durée considérée (1 an).</li> </ul>	
<p><b>Méthodes d'estimation des paramètres et des probabilités du modèle</b></p> <p><b>Modèle SEIR</b></p> <p>Le modèle estime nombre d'infections, d'hospitalisations et de décès au cours de la période allant de septembre 2023 à août 2024 après une période de calibration à l'aide des données observées entre le 31 janvier 2020 et le 31 décembre 2022.</p> <p><b>Nombre d'infections initiales</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Le nombre d'infections initiales dans le modèle au début de la période de calibration a été obtenu à partir des données publiées en 2022 par l'Institute for Health Metrics and Evaluation (IHME). Le total de 188 903 a été réparti de manière égale entre les 9 groupes d'âge de la population.</li> </ul> <p><b>Nombre de contacts quotidiens</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Le nombre de contacts quotidiens a été obtenu à partir de l'étude de Prem <i>et al.</i> (2017) en utilisant des données extrapolées à partir de données d'enquêtes sur les contacts quotidiens dans plusieurs pays européens publiée par Mossong <i>et al.</i> (2008).</li> </ul> <p><b>Couverture vaccinale</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Les données de couverture vaccinale de décembre 2020 à janvier 2023 ont été obtenues à partir des données publiées par l'ECDC.</li> </ul> <p><b>Efficacité vaccinale et perte d'immunité après une infection ou une vaccination.</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Les données relatives à l'efficacité vaccinale contre l'infection causée par les différentes souches circulantes de SARS-CoV-2 ont été obtenues à partir de la littérature : <ul style="list-style-type: none"> <li>• efficacité vaccinale contre l'infection : 57,1 % issue de Pratama <i>et al.</i> 2022, une revue systématique avec méta-analyse sur l'efficacité en vie réelle du vaccin Covid-19 contre la variante Omicron B.1.1.529, réalisée à partir de données provenant de plusieurs pays ;</li> <li>• efficacité vaccinale estimée contre les formes sévères : 95,9 % issue de Pratama <i>et al.</i> 2022 ;</li> <li>• perte d'immunité mensuelle absolue contre l'infection: 4,8 % issue de Higdon <i>et al.</i> 2022, une étude systématique de la durée de l'efficacité en vie réelle du</li> </ul> </li> </ul>	<p><b>Modèle SEIR</b></p> <p>Le choix d'affecter les individus infectés au début de l'horizon temporel de manière uniforme dans les différents groupes d'âges n'a pas été justifié, et n'a pas été exploré dans une analyse de sensibilité par l'industriel. Une analyse menée par le SESPEV et le SEM (en réexécutant le modèle après avoir réparti le nombre total d'individus initialement infectés dans chacun des neuf tranches d'âge) suggère toutefois que ce choix semble ne pas avoir d'impact sur les résultats de l'analyse (les analyses menées ont conduit au maximum à une variation du RDCR de 6 % en comparaison à l'analyse de référence).</p> <p>L'estimation de l'efficacité vaccinale, de la perte d'immunité et de la couverture vaccinale à partir de la littérature est acceptable, en particulier s'agissant des paramètres relatifs à l'efficacité vaccinale et à la perte d'immunité, au regard de l'incertitude dont ils font l'objet. Il est toutefois regrettable que les sources de données mobilisées au sujet de l'efficacité vaccinale et de la perte d'immunité ne portent pas sur des données françaises.</p> <p>Il est nécessaire que la procédure de calibration du modèle de transmission dynamique prenne en compte la protection immunitaire résiduelle fournie par les vaccinations et les infections antérieures, afin d'estimer le paramètre de transmissibilité. L'épidémiologie du SARS-CoV-2, en particulier la charge de l'infection dans les hôpitaux, a été influencée par la disponibilité des vaccins, la diminution de l'immunité conférée par l'infection ou la vaccination, et l'apparition de nouveaux variants ayant une plus grande capacité à infecter les personnes bénéficiant d'une protection immunitaire résiduelle due à l'infection, à la vaccination, ou aux deux.</p> <p><b>Arbre de décision</b></p> <p><b>Phase aigüe de l'infection</b></p> <p>Le pourcentage d'individus présentant des symptômes est un paramètre dont l'estimation est par nature difficile et incertaine, en raison notamment du sous-dépistage probable des patients asymptomatiques.</p>	

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM/SESPEV	Réserve
<p>schéma de primovaccination Covid-19 contre la maladie symptomatique, ainsi que la maladie grave ou l'hospitalisation, à l'aide de données provenant de plusieurs pays.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• perte d'immunité mensuelle absolue contre les formes sévères : 1,4% (Higdon <i>et al.</i> 2022).</li> </ul> <p><b>Calibration</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Une période de calibration prenant compte l'historique de vaccination a été utilisée pour estimer le niveau d'immunité préexistant médiée par la vaccination et le paramètre de transmissibilité.</li> </ul> <p><b>Arbre de décision</b></p> <p><b>Phase aigüe de l'infection</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Pourcentage d'infections présentant des symptômes cliniques : 63,5%. <ul style="list-style-type: none"> <li>• Donnée issue de l'étude de Houhamdi <i>et al.</i> (2022) portant sur la première vague du variant Omicron (1119 SARS-CoV-2) à Marseille, entre novembre et décembre 2021, et rapportant que 63,5% des patients infectés avaient déclaré des symptômes.</li> </ul> </li> </ul> <p><b>Patients non-hospitalisés</b></p> <p><i>Patients ayant recours aux soins</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Il est fait l'hypothèse d'une équivalence de prise en charge entre la grippe et la COVID.</li> <li>– Estimation du pourcentage de patients ayant recours aux soins à partir : <ul style="list-style-type: none"> <li>• Patients moins de 65 ans : données américaines issues du CDC de recours aux soins en cas de grippe (saison 2019/2020) (cf. Tableau 14).</li> <li>• Patients de 65 ans et plus : probabilités moyennes de consultation médicale conditionnelle à un cas de grippe entre 2014 et 2019 issues du réseau sentinelle (cf. Tableau 14).</li> </ul> </li> <li>– Moyenne pondérée par population et par âge : 25,1%.</li> </ul> <p><i>Analyse de sensibilité : mobilisation des données de recours aux soins au Royaume-Uni de de Yang <i>et al.</i> (2023) (RDCR +356%)</i></p> <p><b>Patients hospitalisés</b></p>	<p>La valeur retenue (63,5%), issue de l'étude de Houhamdi <i>et al.</i>, estimée à partir des données de l'IHU Méditerranée Infection (période d'analyse 28/11/21 au 31/12/21) semble cohérente mais inférieure à d'autres données observées :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Shang <i>et al.</i> 2022 rapportaient, pendant la période Omicron, 67% de patients infectés âgés de 20 à 40 ans présentant des symptômes cliniques ;</li> <li>– Santé publique France rapportait en 2020 sur la base d'une méta-analyse d'études internationales un taux de 75 % des patients symptomatiques pour la période du variant delta.</li> </ul> <p>L'analyse de sensibilité déterministe univariée sur la variabilité des bornes des paramètres, indique un impact considérable du pourcentage de patients symptomatiques sur les résultats de l'analyse. : toutes choses égales par ailleurs, pour un pourcentage de 47,6%, le RDCR s'élèverait à 1 863 €/QALY, soit une augmentation de 10 250% en comparaison à l'analyse de référence.</p> <p><b>Patients non-hospitalisés</b></p> <p><i>Patients ayant recours aux soins</i></p> <p>En l'absence de données spécifique, l'hypothèse d'équivalence de prise en charge entre la grippe et la COVID, s'agissant du taux de recours en soins hors-hospitalisation, semble acceptable.</p> <p>Concernant les moins de 65 ans, en l'absence de données française, le recours aux données du CDC, qui plus est sur la saison 2019/2020, est acceptable mais est source d'une incertitude importante :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– d'une part, le choix de la saison 2019/2020, saison d'émergence de la COVID, ayant entraîné une perturbation des systèmes de soins et des confinements des populations, questionne, et n'a pas été comparé à une autre période temporelle ;</li> <li>– d'autre part, du fait des spécificités des systèmes de soins et de prise en charge entre les pays, les taux de recours aux soins en cas d'infection ne sont pas forcément transposables d'un pays à l'autre ;</li> <li>– enfin : <ul style="list-style-type: none"> <li>• dans l'analyse de sensibilité en scénario mobilisant les données issues du Royaume-Uni pour l'ensemble des groupes d'âges, au sein duquel le taux moyen de recours au soins ajusté par la population française était de 15,7 % (vs 25,1% en analyse de référence), le RDCR s'établit à 82 €/QALY, soit une augmentation de 356% ;</li> </ul> </li> </ul>	<p>Mineure</p>

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM/SESPEV	Réserve									
<p>Les taux d'hospitalisation de la population non-vaccinée sont estimées à partir des données présentées ci-dessous. Les taux d'hospitalisation de la population vaccinée sont quant à eux estimés en appliquant l'EV.</p> <p>Les paramètres ci-dessous sont estimés à partir des données de la DREES, période d'extraction : juillet à novembre 2022, correspondant au variant Omicron ;</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– taux d'hospitalisation des patients non-vaccinés (cf. Tableau 15) ;</li> <li>– taux d'hospitalisation en soins critiques parmi les patients hospitalisés (cf. Tableau 15) ;</li> <li>– taux de mortalité en hospitalisation (cf. Tableau 16).</li> </ul> <p><i>Analyse de sensibilité : période d'extraction taux d'hospitalisation, décembre 2022 à juin 2023 (dominance de la stratégie de rappel vaccinal)</i></p> <p><b>Période post-infection</b></p> <p><b>Taux de réadmission à l'hôpital</b> : 4,1% issu de l'étude de Ramzi <i>et al.</i> (2022).</p> <p><b>Taux de mortalité en sortie d'hospitalisation</b> : 2,7% (appliqué une unique fois après la sortie de l'unique hospitalisation ou de la réadmission) issu de l'étude de Ramzi <i>et al.</i> (2022).</p> <p><b>Prévalences du COVID-long</b> (dérivées du point au 21 juillet 2022 de SPF) :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Patients non-hospitalisés : 30%</li> <li>– Patients hospitalisés : 38%</li> </ul> <p><i>Analyse de sensibilité : prévalence indifférenciée de 8% issue d'une actualisation de l'enquête de SPF sur la période de septembre à novembre 2022 (RDCR +1 294%), prévalence arbitraire des patients non-hospitalisés (35%) et hospitalisés (50%) (dominance de la stratégie de rappel vaccinal)</i></p> <p><b>Tableau 6. Durée moyenne des évènements de l'arbre de décision (hypothèses et sources)</b></p> <table border="1" data-bbox="147 1174 1037 1431"> <thead> <tr> <th>Item</th> <th>Valeur</th> <th>Source et hypothèse</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="3">Prise en charge phase aigue</td> </tr> <tr> <td>Ambulatoire</td> <td>7 jours</td> <td>Hypothèse fondée sur la durée d'isolement recommandée par le ministère des solidarités et de la santé (avant février 2023)</td> </tr> </tbody> </table>	Item	Valeur	Source et hypothèse	Prise en charge phase aigue			Ambulatoire	7 jours	Hypothèse fondée sur la durée d'isolement recommandée par le ministère des solidarités et de la santé (avant février 2023)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• dans l'analyse de sensibilité déterministe sur la variabilité (+/-25%) de ce paramètre [18,83% ; 31,38] conduit respectivement à une augmentation du RDCR de 243% et à une dominance de la stratégie de rappel.</li> </ul> <p><b>Patients hospitalisés</b></p> <p>D'une manière générale, les données de la DREES constituent une source de données adaptée pour estimer la prise en charge hospitalière des patients.</p> <p>Le choix de la période d'extraction est acceptable. L'analyse de sensibilité mobilisant les taux d'hospitalisation de la période allant de décembre 2022 à juin 2023, au cours de laquelle les taux d'hospitalisation étaient plus élevées pour les patients non-vaccinés les plus âgés, illustre l'impact important de ce paramètre sur les résultats de l'analyse :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– si les taux d'hospitalisation des patients non-vaccinés les plus âgés sont supérieurs en vie réelle en comparaison à l'analyse de référence, le RDCR diminuerait et pourrait conduire à une dominance de la stratégie de rappel vaccinal serait supérieure;</li> <li>– des analyses de sensibilité en scénario faisant également varier la période d'extraction du taux d'hospitalisation en soins critiques et du taux de mortalité en hospitalisation auraient été attendues afin d'explorer davantage l'incertitude.</li> </ul> <p><b>Période post-infection</b></p> <p><b>Taux de réadmission à l'hôpital et de mortalité en sortie d'hospitalisation</b></p> <p>Les estimations de Ramzi <i>et al.</i> (2022), reposent sur deux études françaises (Quilliot <i>et al.</i> 2021, Suárez-Robles <i>et al.</i> 2020). Ces dernières semblent porter sur des données datant de 2020, année d'émergence de l'épidémie de COVID-19. Par conséquent, la mobilisation des paramètres issus de Ramzi <i>et al.</i> (année) en analyse de référence constitue une source d'incertitude. S'agissant du taux de mortalité, l'analyse de sensibilité déterministe sur la variabilité de ce paramètre indique un impact sur les résultats marginal. S'agissant toutefois du taux de réadmission, la variabilité de ce paramètre a un impact important sur les résultats (des taux de 2% et 6,10% entraînent respectivement une dominance et une augmentation de 459% du RDCR).</p> <p><b>Prévalences du COVID-long</b></p>	
Item	Valeur	Source et hypothèse									
Prise en charge phase aigue											
Ambulatoire	7 jours	Hypothèse fondée sur la durée d'isolement recommandée par le ministère des solidarités et de la santé (avant février 2023)									

Évaluation déposée par l'industriel			Analyse critique SEM/SESPEV	Réserve
HC et réadmission	7 jours en ambulatoire 10,4 en HC	Hypothèse ScanCOVID (2022)	<p>Les prévalences du COVID-long retenues en analyse de référence posent problème :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– d'une part, la prévalence auprès des patients hospitalisés correspond effectivement à la donnée rapportée dans l'enquête ; mais la donnée de 30%, considérée pour les patients non-hospitalisés, correspond à la prévalence parmi l'ensemble des personnes ayant été infectées par le SARS-CoV-2 au cours des 3 derniers mois.</li> <li>– d'autre part, les données les plus récentes de SPF (publiées en juin 2023, et portant sur la période de septembre à novembre 2022), rapportent une prévalence de 8% parmi l'ensemble des personnes ayant été infectées par le SARS-CoV-2 au cours des 3 derniers mois. Dans l'analyse de sensibilité en scénario mobilisant cette prévalence, le RDCR s'élève à 251 €/QALY, soit une augmentation de 1 294% en comparaison à l'analyse de référence.</li> <li>– enfin, les sources de données alternatives mentionnées par l'industriel (sondage de l'institut BVA et étude de Zayet <i>et al.</i> 2021 portant sur la cohorte ANOSVID), qui font état de prévalences dans des ordres de grandeurs similaires aux valeurs retenues en analyse de référence, portent sur des périodes de données antérieures à l'actualisation de l'enquête de SPF (2020 pour la cohorte ANOSVID et entre mars et avril 2022 pour le sonde BVA).</li> </ul> <p>La prévalence du COVID-long est un paramètre dont l'impact sur les résultats de la modélisation est important. Les prévalences retenues en analyse de référence ne tiennent notamment pas compte des données les plus récentes, faisant état d'une prévalence du COVID-long moins élevée.</p>	Importante
HSC	5,2 en ambulatoire 18,4 en HSC	Hypothèse ScanCOVID (2022)		
COVID-long				
Faisant suite à une hospitalisation	90 jours	Définition OMS		
Ne faisant pas suite à une hospitalisation	180 jours	Hypothèse		
<b>Méthodes d'estimation des événements intercurrents</b>  <b>Myocardite liée à l'infection</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Estimation de taux de surrisque de survenue de myocardites liées à l'infection par classes d'âges, à partir de l'étude de cohorte de Boehmer <i>et al.</i> (2021) réalisée sur les données du CDC entre 2020 et 2021 (cf. Tableau 17)</li> </ul> <p><i>Analyse de sensibilité : estimation du surrisque à partir des données des études de Barda et al. 2021 et de Voletti et al. 2022 (RDCR +56%),</i></p> <b>Evènements indésirables</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Réactions systémiques et locales de grade 3 et 4 :</li> </ul>			<b>Myocardite liée à l'infection</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>– L'étude de Boehmer <i>et al.</i> (2021), mobilisée en analyse de référence, porte uniquement sur des patients admis à l'hôpital. Les données de Barda <i>et al.</i> (2021), mobilisées en analyse de sensibilité, portent sur une population plus large et non restreinte aux patients admis à l'hôpital. Au regard de l'impact sur les résultats du choix de la source de données mobilisées, non pris en compte par l'industriel dans sa discussion, et des limites de l'étude de Boehmer <i>et al.</i>, les données de Barda <i>et al.</i> auraient dû être privilégiées en analyse de référence.</li> </ul> <b>Evènements indésirables</b>	Mineure

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM/SESPEV	Réserve
<ul style="list-style-type: none"> <li>• estimation à partir des rapports d'études cliniques : 4,9% pour les EI locaux et 7,61% pour les EI systémiques ;</li> <li>• ajustement des données : 0,7% des sujets avaient subi un EI local et systémique, les taux de survenue des EI locaux ont ainsi été réduit pour éviter un double compte de la consommation des ressources associées à la prise en charge des EI. 0,7% du taux de survenue des EI locaux.</li> </ul> <p>– Myocardites et péricardites liées au vaccin : 0,00179 %, estimation à partir de la base de données de suivi de pharmacovigilance américaine Vaccine Safety Datalink (VSD) des Centers for Disease Control and Prevention (Shimabukuro <i>et al.</i> 2022). <i>Analyse de sensibilité : estimation du surrisque à partir des données d'Epi-Phare et de l'étude de Boehmer et al. 2021 (RDCR &gt;0,1%),</i></p> <p>– Réactions anaphylactiques : estimation à partir des données de pharmacovigilance portant sur l'administration des doses des vaccins ARNm 1273 et BNT162b2 lors de la primo-vaccination (Klein <i>et al.</i> 2021)</p>	<p>D'une manière générale, le choix des sources de données mobilisées pour l'estimation des EI semble acceptable.</p> <p>L'ajustement de la fréquence de survenues des EI de grade 3 parait pertinente s'agissant de la consommation des ressources associées. Toutefois, l'impact sur la qualité de vie de la survenue simultanée des EI systémiques et locaux n'est pas discuté, mais est attendu négligeable.</p> <p>Concernant, les myocardites et péricardites liées au vaccin, les données américaines mobilisées en analyse de référence, ont été comparées aux données françaises d'Epi-Phare. Le choix de la source de données mobilisée a un impact négligeable sur les résultats du modèle.</p>	

## Validation

<p><b>Calibration et validation interne</b> : le processus de calibration a consisté à estimer du paramètre de transmissibilité relative des souches en circulation entre le 31 janvier 2020 et le 31 décembre 2022, décrire la transmissibilité. La valeur ainsi estimée est appliquée comme paramètre constant à partir du 1<sup>er</sup> janvier 2023. La cible du processus de calibration était les infections quotidiennes des cas de Covid-19, à la fois symptomatiques et asymptomatiques, telles que rapportées par l'Institute for Health Metrics and Evaluation (IHME). La réussite du processus de calibration a été jugée par une comparaison visuelle de l'infection journalière rapportée par l'IHME et de l'infection journalière estimée obtenue à partir du modèle.</p> <p><b>Validation externe</b> : non effectuée</p> <p><b>Validation croisée</b> : non effectuée</p>	<p>La cible de calibration a reposé sur un seul paramètre cible ; pour un modèle de cette complexité, une multitude de cibles aurait apporté plus de certitude dans le résultat de la calibration.</p> <p>La calibration a reposé uniquement sur une comparaison visuelle des courbes d'infection, alors qu'une comparaison statistique formelle aurait été préférable pour compléter l'exercice de calibration. L'impact sur les résultats du modèle d'une cible de calibration et d'une calibration manuelle à l'aide de deux graphiques n'est pas connu.</p> <p>Aucun exercice de validation externe n'a été proposé. L'industriel aurait pu effectuer une comparaison avec des données issus d'autres modèles développés et publiés sur les vaccins Covid-19, qui n'ont pas été utilisées précédemment pour calibrer ou configurer ce modèle.</p> <p>L'absence d'un exercice de validation croisée est justifiée par l'absence d'évaluations économiques relatives à la stratégie évaluée et publiées (ex. articles ou rapports publiés par des agences HTA ou des organismes de santé publique).</p>	<p>Importante</p> <p>Importante</p>
---	---	-------------------------------------

## Estimation de l'utilité

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM/SESPEV	Réserve												
<p>– Absence de collecte de données de qualité de vie EQ-5D-5L dans l'étude pivot COVE, expliquée par l'industriel par la simplification du protocole de l'essai du fait du contexte pandémique.</p> <p><b>Sources de données :</b></p> <p>– Identification des sources de données issues de la littérature et retenues en analyse de référence (présentées ci-dessous) à travers une revue de littérature (description complémentaire de ces études en complément) :</p> <p><b>Tableau 7. Études issues de la littérature mobilisées dans l'estimation de l'utilité</b></p> <table border="1" data-bbox="147 544 1037 1369"> <thead> <tr> <th data-bbox="147 544 309 600">Etude</th> <th data-bbox="309 544 1037 600">Description</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="147 600 309 751"><b>Szende et al. 2014</b></td> <td data-bbox="309 600 1037 751">Etude rapportant notamment des scores d'utilité par sexe et par classe d'âges, recueillis auprès d'individus français à l'aide de l'instrument EQ-5D-3L, valorisés avec la matrice des préférences de la population française (Chevalier et al. 2011)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="147 751 309 903"><b>Smith et al. 2021</b></td> <td data-bbox="309 751 1037 903">Etude médico-économique comparant différentes stratégies de diagnostic et de traitement de la grippe aux États-Unis, et faisant appel aux données de la National Health Interview Survey et de Sackett et Torrance (1978) dans la grippe.</td> </tr> <tr> <td data-bbox="147 903 309 1054"><b>Padula et al. 2021</b></td> <td data-bbox="309 903 1037 1054">Etude conduite aux USA visant à estimer le rapport coût-utilité d'un vaccin contre la COVID-19, faisant appel aux données Khan et al. (2005) dans le SARS à l'aide de l'instrument Health Utilities Index 3 et de Sullivan et al.</td> </tr> <tr> <td data-bbox="147 1054 309 1182"><b>Van Wilder et al. 2022</b></td> <td data-bbox="309 1054 1037 1182">Etude rapportant les résultats de deux vagues d'enquête belge de santé (BHIS) sur la qualité de vie lié notamment aux maladies chroniques. Le questionnaire utilisé est l'EQ-5D-5L.</td> </tr> <tr> <td data-bbox="147 1182 309 1369"><b>Prosser et al. 2019</b></td> <td data-bbox="309 1182 1037 1369">Etude médico-économique comparant différentes stratégies de vaccination pour la prévention contre le virus herpes zoster aux Etats-Unis. Les désutilités mobilisées sont estimées à partir d'une approche de révélation des préférences individuelles reposant sur l'arbitrage temporel (TTO).</td> </tr> </tbody> </table> <p><b>Méthode d'estimation des scores d'utilité</b></p>	Etude	Description	<b>Szende et al. 2014</b>	Etude rapportant notamment des scores d'utilité par sexe et par classe d'âges, recueillis auprès d'individus français à l'aide de l'instrument EQ-5D-3L, valorisés avec la matrice des préférences de la population française (Chevalier et al. 2011)	<b>Smith et al. 2021</b>	Etude médico-économique comparant différentes stratégies de diagnostic et de traitement de la grippe aux États-Unis, et faisant appel aux données de la National Health Interview Survey et de Sackett et Torrance (1978) dans la grippe.	<b>Padula et al. 2021</b>	Etude conduite aux USA visant à estimer le rapport coût-utilité d'un vaccin contre la COVID-19, faisant appel aux données Khan et al. (2005) dans le SARS à l'aide de l'instrument Health Utilities Index 3 et de Sullivan et al.	<b>Van Wilder et al. 2022</b>	Etude rapportant les résultats de deux vagues d'enquête belge de santé (BHIS) sur la qualité de vie lié notamment aux maladies chroniques. Le questionnaire utilisé est l'EQ-5D-5L.	<b>Prosser et al. 2019</b>	Etude médico-économique comparant différentes stratégies de vaccination pour la prévention contre le virus herpes zoster aux Etats-Unis. Les désutilités mobilisées sont estimées à partir d'une approche de révélation des préférences individuelles reposant sur l'arbitrage temporel (TTO).	<p><b>Sources de données :</b></p> <p>L'absence de collecte de donnée de qualité de vie dans l'étude pivot COVE est regrettable. Les sources de données sélectionnées sont décrites, mais leur identification et leur sélection n'ont ni été explicitées ni discutées.</p> <p>L'usage de ces multiples sources de données issues de la littérature génère une incertitude portée par :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– l'hétérogénéité, entre les caractéristiques des populations des différentes études retenues, et de celles de la population d'analyse. Cette hétérogénéité est portée notamment par des différences en matière : <ul style="list-style-type: none"> <li>• de nationalité des patients étudiés : les études portent sur des patients américains (Smith et al. 2021, Padula et al. 2021 et Prosser et al. 2019), belge (Van Wilder et al. 2022) ;</li> <li>• d'indication des études et de période de collecte : les études ne portent pas toutes sur des patients atteints de la COVID-19 (Smith et al. mobilisent les données de Sackett et al. portant sur la grippe ; Padula et al. 2021 mobilisent les données de Kahn et al. dans le SARS ; les données de Van Wilder et al. 2022 portent sur des pathologies chroniques, les données de Prosser et al. 2019 portent sur l'herpes-zoster).</li> <li>• d'âge et de comorbidités des patients dans les études : l'âge des patients n'est notamment pas systématiquement documenté, ou comparable entre les populations le cas échéant.</li> </ul> </li> <li>– La combinaison de scores d'utilité estimés à partir : <ul style="list-style-type: none"> <li>• d'instruments génériques dont les méthodes de valorisation sont différentes : les deux versions du questionnaire EQ-5D, 3L (études de Szende et al. 2014 et de Sullivan et al. 2006 source primaire de Padula et al. 2021) et 5L (études de Van Wilder et al. 2022), mais également l'instrument Health Utilities Index 3 (Kahn et al. source primaire de Padula et al. 2021) ;</li> <li>• de méthodes de révélation des préférences directes différentes : méthode d'évaluation contingente dans Sackett et al. 1978 source primaire de Smith et al. 2021, et arbitrage temporel dans Prosser et al. 2019.</li> </ul> </li> </ul> <p>Ce manque de cohérence entre les populations, les indications, et la période de collecte des données, ainsi que des questionnaires utilisés et des méthodes de révélation des préférences, affecte la robustesse de l'estimation des scores d'utilité dont l'effet global est difficilement quantifiable.</p>	
Etude	Description													
<b>Szende et al. 2014</b>	Etude rapportant notamment des scores d'utilité par sexe et par classe d'âges, recueillis auprès d'individus français à l'aide de l'instrument EQ-5D-3L, valorisés avec la matrice des préférences de la population française (Chevalier et al. 2011)													
<b>Smith et al. 2021</b>	Etude médico-économique comparant différentes stratégies de diagnostic et de traitement de la grippe aux États-Unis, et faisant appel aux données de la National Health Interview Survey et de Sackett et Torrance (1978) dans la grippe.													
<b>Padula et al. 2021</b>	Etude conduite aux USA visant à estimer le rapport coût-utilité d'un vaccin contre la COVID-19, faisant appel aux données Khan et al. (2005) dans le SARS à l'aide de l'instrument Health Utilities Index 3 et de Sullivan et al.													
<b>Van Wilder et al. 2022</b>	Etude rapportant les résultats de deux vagues d'enquête belge de santé (BHIS) sur la qualité de vie lié notamment aux maladies chroniques. Le questionnaire utilisé est l'EQ-5D-5L.													
<b>Prosser et al. 2019</b>	Etude médico-économique comparant différentes stratégies de vaccination pour la prévention contre le virus herpes zoster aux Etats-Unis. Les désutilités mobilisées sont estimées à partir d'une approche de révélation des préférences individuelles reposant sur l'arbitrage temporel (TTO).													

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM/SESPEV	Réserve																										
<p><i>Approche de modélisation</i></p> <p>L'estimation des scores d'utilité associés aux états de santé du modèle se fonde sur :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- l'application de 1. désutilité(s) retranscrivant le(s) perte(s) de qualité de vie (successives) associée(s) au parcours de soins des patients, retranchée(s) au 2. score d'utilité « de base » de la population générale française en fonction de l'âge ;</li> <li>• l'estimation des désutilités (1.) reposant sur : <ul style="list-style-type: none"> <li>- i. le calcul, au sein d'une source donnée, de la différence entre l'utilité d'un état d'intérêt (correspondant au parcours de prise en charge des patients, par exemple une hospitalisation) et d'un état de référence ;</li> <li>- ii. la pondération par la durée passée dans chacun des états du parcours de prise en charge ;</li> </ul> </li> </ul> <p><i>Hypothèses :</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Scores d'utilité supposés indépendants de la stratégie reçue ;</li> <li>- Scores d'utilité associés à chaque événement du modèle considérés comme constants dans le temps ;</li> <li>- Scores d'utilité de base (sans infection) de la population d'analyse, issus de Szende <i>et al.</i> 2014, supposés comparables à ceux de la population générale française.</li> </ul>	<p><b>Méthode d'estimation des scores d'utilité</b></p> <p>L'approche de modélisation mise en œuvre a été décrite et soulève les problématiques suivantes :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- concernant le calcul des désutilités (1.) à partir des données externes, les états d'intérêts et de référence considérés ne sont pas présentés de manière systématique au sein d'une même source donnée externe ;</li> <li>- les désutilités (1.), dont l'estimation n'a pas reposé uniquement sur des données collectées via le questionnaire EQ-5D-3L, sont appliquées aux scores d'utilité de base de la population générale (2.), collectés quant à eux via le questionnaire EQ-5D-3L ;</li> <li>- l'hypothèse selon laquelle les scores d'utilité de base (sans infection) de la population d'analyse sont supposés comparables à ceux de la population générale française (issus de Szende <i>et al.</i> 2014) est forte s'agissant de la sous-population des sujets âgés de plus de 30 ans et de moins de 65 ans ayant un risque de forme sévère. Ce choix pourrait toutefois éviter la formulation hypothèses supplémentaires et/ou d'une autre source de données externes.</li> </ul> <p><b>Le défaut de comparabilité des sources de données hétérogènes mobilisées, issues de la littérature, et les limites associées aux approches d'estimation représentent deux sources d'incertitude importante.</b></p> <p>Certaines des sources de données et des hypothèses formulées ont été testées par des analyses de sensibilité déterministes. Ces analyses ont une portée limitée. Elles n'entraînent une variabilité marginale du RDCR, qui s'explique principalement par les faibles valeurs des désutilités intégrées.</p>																											
<p><b>Tableau 8. Scores d'utilité intégrés</b></p> <table border="1" data-bbox="147 938 1043 1396"> <thead> <tr> <th>Etat de santé</th> <th>Désutilité</th> <th>Source</th> <th>Durée</th> <th>Désutilité intégrée</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Etat sans infection</td> <td colspan="4">[0,9290 ; 0,7350] selon les classes d'âges (Szende <i>et al.</i> 2014)</td> </tr> <tr> <td colspan="5"><b>Phase aiguë de l'infection</b></td> </tr> <tr> <td>Ambulatoire</td> <td>-0,19</td> <td>Smith <i>et al.</i> 2002</td> <td>7 jours</td> <td>-0,0036</td> </tr> <tr> <td>Hospitalisation conventionnelle</td> <td rowspan="2">-0,63</td> <td rowspan="2">Padula <i>et al.</i> 2021</td> <td rowspan="2">17,4 jours</td> <td rowspan="2">-0,0216</td> </tr> <tr> <td>Réadmission</td> </tr> </tbody> </table>	Etat de santé	Désutilité	Source	Durée	Désutilité intégrée	Etat sans infection	[0,9290 ; 0,7350] selon les classes d'âges (Szende <i>et al.</i> 2014)				<b>Phase aiguë de l'infection</b>					Ambulatoire	-0,19	Smith <i>et al.</i> 2002	7 jours	-0,0036	Hospitalisation conventionnelle	-0,63	Padula <i>et al.</i> 2021	17,4 jours	-0,0216	Réadmission		Importante
Etat de santé	Désutilité	Source	Durée	Désutilité intégrée																								
Etat sans infection	[0,9290 ; 0,7350] selon les classes d'âges (Szende <i>et al.</i> 2014)																											
<b>Phase aiguë de l'infection</b>																												
Ambulatoire	-0,19	Smith <i>et al.</i> 2002	7 jours	-0,0036																								
Hospitalisation conventionnelle	-0,63	Padula <i>et al.</i> 2021	17,4 jours	-0,0216																								
Réadmission																												

Évaluation déposée par l'industriel					Analyse critique SEM/SESPEV	Réserve
Hospitalisation avec passage en soins critiques	-0,83		25,4 jours	-0,0466		
<b>Phase post-infection</b>						
COVID-long post hospitalisation	-0,278	Van Wilder <i>et al.</i> 2022	90 jours	-0,0685		
COVID-long post non-hospitalisation			180 jours	-0,1390		
Myocardites ou péricardites liées à l'infection	-0,7	Prosser <i>et al.</i> 2019	2 jours	-0,0038		
<b>Evènements indésirables</b>						
Réactions locales de grade 3	-0,1	Prosser <i>et al.</i> 2019	1 jour	-0,0003		
Réactions systémiques de grade 3	-0,4			-0,0011		
Myocardites ou péricardites	-0,7			-0,0019		
Réactions anaphylactiques	-0,7			-0,0019		
<i>Analyses de sensibilité : estimation désutilité ambulatoire à partir de Hollmann et al. (RDCR &lt;0,1%), 4 jours d'hospitalisation pour la prise en charge des myocardite/péricardite à la suite de la vaccination (RDCR &lt;0,1%), considération d'une désutilité faisant suite à l'infection et absence de considération des désutilités liées au COVID-long (RDCR &lt;0,1%).</i>						

### Estimation des coûts

La liste des coûts unitaires est présentée dans le tableau XY de la section XY. Les coûts sont exprimés en Euros<sub>2022</sub> et actualisés si nécessaire selon l'indice des prix à la consommation pour les biens et services de santé. Les postes de coûts identifiés sont listés ci-dessous :

- coût d'acquisition des traitements (Vaccin SPIKEVAX, Paracétamol, AINS) ;
- coût d'administration des vaccins (Pharmacien, médecin, infirmier) ;
- coût des évènements indésirables ;

Les postes de coûts sont présentés, la mesure des ressources consommées est décrite et la valorisation est réalisé en conformité avec les recommandations. En particulier les coûts d'acquisition des traitements sont obtenus à partir des RCP pour les vaccins et pour les traitements, et les coûts d'administration, des évènements indésirables, de suivi de la pathologie (etc.) sont obtenus à partir de sources de données françaises

Aucune

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM/SESPEV	Réserve
<ul style="list-style-type: none"> <li>– coût de suivi de la pathologie (coût du diagnostic, maintien à domicile ;sans/avec oxygénothérapie avec/et traitement symptomatique) ;</li> <li>– coût des hospitalisations (à domicile, conventionnelle, en soins critiques) ;</li> <li>– coût relatif aux soins de suite de réadaptation ;</li> <li>– coût des myocardites liées à l'infection ;</li> <li>– coût prise en charge du Covid-long ;</li> <li>– coût relatif au transport sanitaire.</li> </ul>	<p>L'estimation des proportions entre les différents types hospitalisations (HAD, MCO, SSR) à partir des données PMSI publiées en France en 2020, avant les campagnes de vaccination et avant toute protection résiduelle importante due à de multiples infections antérieures. Par conséquent, la répartition entre les différents types d'hospitalisation en 2023-2024 pourrait être différente de celle rapportée en 2020 dans une population majoritairement naïve d'infection. Les différences importantes de coûts entre les trois types d'hospitalisations suggèrent que ces paramètres pourraient avoir une influence sur le résultat. L'industriel n'a pas conduit d'analyse de sensibilité déterministe sur la variabilité des coût des hospitalisations, mais a effectué une analyse sur le taux d'hospitalisation.</p> <p>Toutes choses égales par ailleurs, les analyses de sensibilité déterministes sur la variabilité des coûts unitaires des hospitalisations conventionnelles et des hospitalisations en soins intensifs illustrent la sensibilité importante du modèle aux valeurs attribuées à ces paramètres. Une diminution de 25 % du coût des hospitalisations conventionnelles augmente le RDCR de 4 143 %, tandis qu'une diminution de 25 % du coût des hospitalisations en soins intensifs augmente le RDCR de 2583 %. Une augmentation de 25 % de ces deux coûts entraîne la dominance de la stratégie de vaccination de rappel.</p> <p>En revanche, la variation du coût des soins de suite et de réadaptation de 474 € conduit à une augmentation en comparaison à l'analyse de référence moins importante du RDCR (156 %).</p>	

### Analyse de l'incertitude

#### Analyse déterministe sur la variabilité des paramètres :

- Bornes minimales et maximales des IC95% lorsqu'elles étaient disponibles sinon variations de  $\pm 25\%$  de la valeur moyenne.
- Variables intégrées (liste complète présentée en complément) : pourcentage de patients symptomatiques, prévalence des EI, prévalence des myocardites liées à l'infection, taux de recours aux soins, taux d'hospitalisation non-vaccinés, taux d'hospitalisation en soins critiques, taux de mortalité en hospitalisation, prévalence du COVID-long, décrets d'utilité (EI, infection aigue, hospitalisation, COVID-long), coûts (EI, infection aigue, hospitalisation, COVID-long).

#### Analyses de sensibilité en scenario déterministes

- **Choix structurants** : horizon temporel, taux d'actualisation, perspective

D'une manière générale, les analyses de sensibilité déterministes et probabilistes sont présentées.

Les analyses de sensibilité simulant des scénarios de circulation virale alternatifs ont mis en évidence que les résultats de modèle sont le plus sensible à des variations du déclin de l'immunité conférée par l'infection ou par la vaccination (cf. Tableau). En particulier :

- Transmissibilité : les résultats de l'analyse sont très sensibles à la transmissibilité des souches de SARS-CoV-2 en circulation à la fin de la période de calibration ;
- Diminution de l'immunité naturelle : les résultats de l'analyse sont très sensibles aux variations du taux de diminution de l'immunité naturelle mensuel ;

Aucune

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM/SESPEV	Réserve
<ul style="list-style-type: none"> <li>– <b>Hypothèses et choix méthodologiques de modélisation</b> (liste complète présentée en complément) : scénarii de circulation virale alternatifs faisant varier la force d'infection et l'efficacité vaccinale (cf. Tableau), surrisque de survenue des myocardites/péricardites liés à l'infection et à la vaccination, pourcentage de recours aux soins, prévalence COVID-long, modélisation du COVID-long, durée des prises en charge (ambulatoire, myocardites/péricardites), considération d'une perte de qualité de vie pour les patients rétablis.</li> <li>– Prix d'acquisition de SPIKEVAX (PPTTC) : -50%, -20%, -10% et +20%.</li> </ul> <p><b>Analyse probabiliste :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Analyse fondée sur 1 000 simulations de Monte Carlo</li> <li>– Distributions statistiques associées aux différentes catégories de variables (liste complète présentée en complément) : <ul style="list-style-type: none"> <li>• pourcentage de patients symptomatiques : beta ;</li> <li>• prévalence des EI et des myocardites liées à l'infection : beta ;</li> <li>• taux de recours aux soins : beta ;</li> <li>• taux d'hospitalisation des patients non-vaccinés et des patients en soins critiques : beta ;</li> <li>• taux de mortalité en hospitalisation : beta ;</li> <li>• prévalence du COVID-long : beta ;</li> <li>• décrets d'utilité (EI, infection aigue, hospitalisation, COVID-long) : beta</li> <li>• coûts (EI, infection aigue, hospitalisation, COVID-long) : gamma.</li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Efficacité vaccinale : l'augmentation de l'efficacité vaccinale contre l'infection de 57,1 % à 73,0 % ainsi que la diminution de l'efficacité contre les formes graves de 95,9 % à 91,3 % conduit à une dominance de la stratégie de rappel vaccinal ;</li> <li>– Diminution de l'efficacité vaccinale contre l'infection, les formes sévères et l'hospitalisation : une stratégie de rappel vaccinal conférant une protection immunitaire contre l'infection et les formes graves qui s'affaiblit à un taux plus lent, domine l'absence de stratégie de vaccination de rappel, mais un taux plus rapide de déclin de la protection augmente considérablement le RDCR.</li> </ul> <p>Le choix des paramètres de certaines distributions de l'analyse de sensibilité probabiliste conduit à des intervalles qui paraissent trop restreints. Par exemple, la distribution du pourcentage d'individus présentant des symptômes (bêta avec une valeur moyenne de 63,5 % et une IC à 95 % de 60,3 % à 66,6 %) ne permet pas d'évaluer la sensibilité des résultats du modèle avec une variation suffisante de ce paramètre.</p>	

## 3.2. Étude d'efficience : synthèse des résultats et de l'analyse de l'incertitude

Ces résultats doivent être lus en tenant compte des réserves formulées dans l'avis de la CEESP.

Résultats de l'analyse de référence						Analyse probabiliste associée
Résultats actualisés (HT : vie entière)						<p>La probabilité de 80% pour la stratégie de rappel vaccinale avec la mise à disposition du vaccin SPIKEVAX d'être coût-efficace est atteinte pour une disposition à payer d'environ 350 €/QALY</p> <p><b>Courbe d'acceptabilité</b></p>
Stratégie	Coûts (en M€)	AV perdues	QALY perdus	RDCR (€/AV)	RDCR (€/QALY)	
Absence de rappel vaccinal	6 438	926 315	1 120 025			
Rappel vaccinal (avec mise à disposition SPIKEVAX)	6 441	738 724	961 235	15	18	

### Variation du RDCR en fonction du prix

RDCR =	Baisse de prix	Prix	RDCR (€/QALY)	Variation vs. AR
	Analyse de référence		18	NA
	%		Dominance	NA
	%		Dominance	NA
	%		Dominance	NA
	%		928	5 459 %

## Analyse de l'incertitude

### Principales hypothèses sources d'incertitude

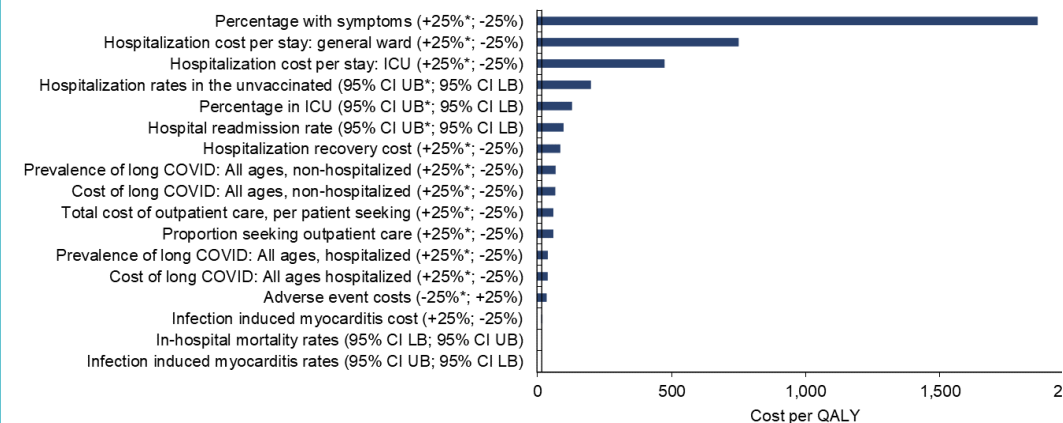
Analyse principale : 18 €/QALY	RDCR	
Durée de circulation du virus 6 mois	3 463	19 139 %
Prévalence du Covid-long (Données actualisées SPF),	251	1 294 %
Non prise en compte des effets du Covid-long	336	1 767 %
Absence de prise en compte des pertes de QALY liés aux décès prématurés	160	789%
Pourcentage de recours aux soins (issue d'une source de donnée alternative : 15,72 %)	82	356 %

### Scénarios alternatifs dynamique épidémique et efficacité vaccinale

Analyse principale : 18 €/QALY	RDCR	
Déclin d'immunité naturelle 1,85% (vs. 3,7%)	4 442	24 578 %
Transmissibilité : 0,50	379	2 006 %
Transmissibilité : 0,40	1 185	6 483 %
Déclin d'immunité naturelle = 1,85% par mois	4 442	24 578 %
Déclin d'immunité naturelle = 7,4%	Dominance	NA
Déclin d'immunité naturelle = 7,4% + recalibration avec les données de l'IHME	Dominance	NA
EV Infection initiale = 73,0% EV Forme grave initiale = 91,3%	Dominance	NA
EV taux de déclin contre l'infection = 3,05% EV taux de déclin contre la forme grave = 0,62%	Dominance	NA
EV taux de déclin contre l'infection = 6,75% EV taux de déclin contre la forme grave = 2,38%	1 203	6 583 %

### Principales variables sources d'incertitude statistique

#### Digamme de Tornado



EV taux de déclin contre l'hospitalisation : 3,99%	1 586	8 711 %
Echappement immunitaire en Mai, Transmissibilité : 0,40, adaptation du vaccin	Dominance	NA
Echappement immunitaire en Août, Transmissibilité : 0,40, non-adaptation du vaccin	2 778	15 333 %
EV Hospitalisation initiale = 84,3 %	1 558	8 556 %

### Principales variables sources d'incertitude statistique

Analyse principale RDCR €/QALY			RDCR associé à la		Pourcentage de variation du RDCR	
	Valeur de référence	Variation	valeur basse	valeur haute	min	Max
Pourcentage d'individus infectés symptomatiques	63,5%	47,63% - 79,38%	1 863,23 €	Dominance de la stratégie de rappel vaccinal 2023	10 436%	NA
Taux d'hospitalisation chez les personnes non-vaccinées	Dépendante de l'âge	Dépendante de l'âge	200,82 €	Dominance de la stratégie de rappel vaccinal 2023	1036%	NA
Taux d'hospitalisation chez les personnes non-vaccinées	Dépendante de l'âge	Dépendante de l'âge	200,82 €	Dominance de la stratégie de rappel vaccinal 2023	1036%	NA
Hospitalisation conventionnelle – Coût	4 770,11 €	3 577,58 € - 5 962,64 €	750,36 €	Dominance de la stratégie de rappel vaccinal 2023	4143%	NA
Hospitalisation en soins critiques – Coût	17 092,71 €	12 819,53 € - 21 365,89 €	474,58 €	Dominance de la stratégie de rappel vaccinal 2023	2583%	NA

### Analyse complémentaire

Tableau 9. Résultats actualisés de l'analyse complémentaire

Stratégie de vaccination	Coûts	AV	QALYs perdus	Δ Coûts	Δ QALY Gagnés*	RDCR (€/QALY)
Rappel bivalent SPIKEVAX	44 811 417 €		9 415	Ref	Ref	Dominant
Rappel bivalent COMIRNATY	45 252 537 €		9 517	441 120 €	-101	Dominé



### 3.3. Analyse d'impact budgétaire : synthèse de l'analyse critique

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM	Réserve
<b>Objectif</b>		
<p>Estimer les conséquences financières annuelles sur les dépenses de l'assurance maladie obligatoire liées à l'introduction du vaccin SPIKEVAX lors de la campagne vaccinale 2023-2024 au prix revendiqué sur un horizon temporel d'un an.</p>	<p>Conformément aux recommandations vaccinales de la HAS datant de février 2023 (préconisant uniquement les vaccins COMIRNATY chez les sujets éligibles au rappel de moins de 30 ans), l'analyse d'impact budgétaire porte sur la population des adultes âgés de 30 ans et plus à risque de développer une forme grave de la maladie, et ne tient pas compte des individus à risque âgés de moins de 30 ans.</p> <p><b>Compte-tenu des données à disposition (cf. analyse de l'efficacité) la présente analyse ne permet pas d'informer quant à l'impact budgétaire de l'introduction de la vaccination par SPIKEVAX en comparaison à un scénario de campagne de rappel vaccinal sans SPIKEVAX.</b></p> <p><b>Mais l'objectif de l'analyse doit être ainsi précisé, il vise à renseigner quant à la part attribuable à SPIKEVAX dans l'impact budgétaire lié à la campagne de rappel vaccinal, en comparaison à une absence de campagne de rappel vaccinal.</b></p>	Aucune
<b>Choix structurants</b>		
<p><b>Perspective :</b> Assurance Maladie obligatoire (AMO).</p>	<p>Conforme aux recommandations méthodologiques.</p>	Aucune
<p><b>Horizon temporel :</b> 1 an (les coûts liés à la prise en charge du COVID-long, s'étendant au-delà de l'année de l'horizon temporel sont considérées).</p> <p>Année de l'analyse : saison 2023/2024</p> <p><i>Analyses de sensibilité : 3 ans (IB négatif, diminution des dépenses vs. scénario sans rappel vaccinal : -2,8%),</i></p>	<p>Bien que ne se conformant pas aux recommandations méthodologiques, le choix d'un horizon temporel d'une année apparaît, en l'espèce, adapté au contexte et à l'incertitude quant à l'évolution de l'épidémie.</p> <p>Par ailleurs, ce choix est accompagné d'une analyse de sensibilité en scénario simulant un horizon temporel de 3 ans. A cet horizon, l'introduction du vaccin SPIKEVAX aux campagnes vaccinales, en comparaison à une absence de rappel vaccinal, génère une diminution des dépenses de l'assurance maladie de l'ordre de 2,8%. Ces résultats sont particulièrement sensibles aux parts de marché à la couverture vaccinale projetés (cf. complément D, section 5.4.2).</p>	Aucune
<p><b>Population d'analyse :</b> correspond à la population des adultes âgés de plus de 30 ans qui sont éligibles pour une dose de rappel, à savoir :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- les adultes âgés de 30 à 64 ans à risque de développer une forme grave de l'infection à la Covid-19 ;</li> <li>- les adultes âgées de 65 ans et plus.</li> </ul>	<p>La population d'analyse est cohérente avec l'objectif de l'analyse et avec la recommandation vaccinale.</p>	Aucune

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM	Réserve
<p><b>Population cible :</b></p> <p>Estimation de la population cible reposant sur :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– le nombre d'individus âgés de 30 ans et plus en France : 44,1 millions : <ul style="list-style-type: none"> <li>• estimation à parti des projections réalisées par l'INSEE.</li> </ul> </li> <li>– Le nombre d'individus éligible à recevoir un rappel vaccinal contre la COVID-19 : 39, 6 millions : <ul style="list-style-type: none"> <li>• estimation à partir des données du Centre européen de prévention et de contrôle des maladies (ECDC) faisant état de la couverture vaccinale de la population française en début 2023 ;</li> <li>• estimation par l'intermédiaire de la population inéligible au rappel vaccinal, c'est-à-dire les individus n'ayant pas reçu de schéma complet de primovaccination.</li> </ul> </li> </ul> <p>L'estimation détaillée de la population cible par classe d'âge est présentée en complément.</p>	<p>Pour les sujets dont l'âge est inférieur à 65 ans, l'estimation de la population cible porte sur une population plus large que celle visée par la recommandation de la HAS (février 2023) :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– l'éligibilité au rappel vaccinal est approchée par l'estimation de la population n'ayant pas reçu de schéma complet de primovaccination contre la COVID-19 ;</li> <li>– or cela ne constitue pas un critère permettant d'estimer la population ayant un risque élevé de forme grave de la maladie.</li> </ul> <p>Par conséquent la sous-population cible des individus de moins de 65 ans est surestimée.</p> <p>Néanmoins, l'effectif de la population cible des adultes âgés de 30 à 65 ans à risque pourrait être approché au stade de l'estimation des populations rejointes par l'application de taux de couverture vaccinale projetée, dont l'estimation a reposé sur la couverture vaccinale contre la grippe (cf. parts de marché et population rejointe). Mais cela ne saurait se substituer à une estimation robuste de la population cible.</p>	<p>Importante</p>
<p><b>Scénarios comparés :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Scénario de campagne de rappel vaccinal avec la mise à disposition de SPIKEVAX.</li> <li>– Scénario sans campagne de rappel vaccinal.</li> </ul>	<p>Les scénarios comparés sont cohérents avec les données disponibles.</p> <p>A noter que dans le cadre de la campagne de rappel vaccinal 2023/2024 contre la COVID-19, d'autres vaccins seront mis à disposition. En l'absence de données comparatives robustes et de prix publics, ces derniers ne sont pas directement considérés dans le scénario de campagne de rappel vaccinal comme des alternatives, bien que la protection conférée par ces derniers sur les patients vaccinés soit considérée par le modèle, notamment du fait de l'application d'une couverture vaccinale supérieure à la part de marché du vaccin SPIKEVAX.</p>	<p>Aucune</p>

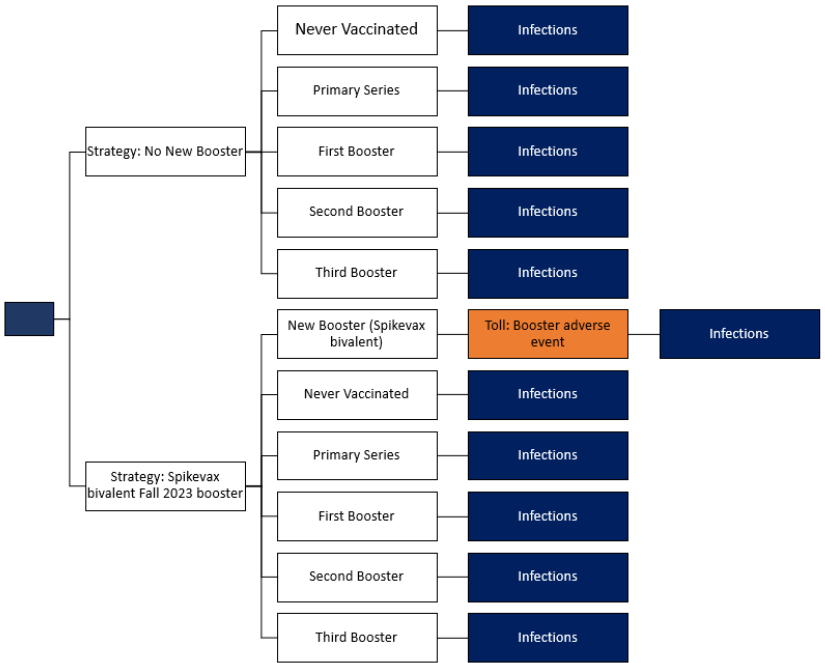
### Parts de marché et population rejointe

<p>L'estimation de la population rejointe repose sur la considération de taux de couverture vaccinale et de parts de marché.</p> <p><b>Couverture vaccinale :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– <i>Individus âgés de moins de 65 ans</i> : il est supposé que la couverture est similaire à celle observée pour le deuxième rappel du vaccin contre la COVID, visant les personnes de moins de 65 ans à risque de forme grave du Covid</li> <li>– <i>Individus âgés de 65 ans et plus</i> : il est supposé que la couverture est similaire à celle observée lors des campagne de vaccination contre la grippe en</li> </ul>	<p><b>Couverture vaccinale</b></p> <p>Les hypothèses sur lesquelles reposent l'estimation de la couverture vaccinale et de sa dynamique semblent acceptables.</p> <p><b>Parts de marché</b></p> <p>L'estimation de la part de marché projetée de vaccination par SPIKEVAX repose sur des hypothèses non détaillées par l'industriel.</p> <p>En considérant l'utilisation observée du produit en date du 09/09/23 (communiquée par la Task Force Vaccination COVID-19 du ministère de la santé), la part de marché</p>	<p>Aucune</p>
--	---	---------------

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM	Réserve
<p>2021/2022 (source SPF, année) auprès des individus âgés de 70 à 79 ans : soit 56,8% au pic de vaccination.</p> <p>– <i>Dynamique de la couverture vaccinale</i> : il a été supposé que la vaccination aurait lieu de septembre à janvier (données détaillées par mois présentées dans le Tableau 36).</p> <p><b>Parts de marché</b></p> <p>– Il est supposé que la vaccination par SPIKEVAX représente [REDACTED] de la couverture vaccinale.</p> <p><i>Analyses de sensibilité : part de marché de SPIKEVAX de [REDACTED] (IB -25%), part de marché de SPIKEVAX de [REDACTED] (IB +66,7%)</i></p>	<p>retenue en analyse de référence ([REDACTED]) correspond à l'utilisation maximale qu'a pu atteindre le produit lors des précédentes campagnes. Cela correspond à l'administration d'un vaccin SPIKEVAX à [REDACTED] individus au cours de l'année 2023/2024.</p> <p>L'industriel explore en analyse de sensibilité en scénario des parts de marché alternatives de [REDACTED]%. Le choix de ces dernières n'est pas justifié. Il est observé une variation des impacts budgétaires plus importantes que celles des parts de marché associées (IB [REDACTED] et IB [REDACTED] respectivement). Compte-tenu de l'utilisation observée du vaccin SPIKEVAX, le choix de la borne basse aurait pu être complété de scénarios complémentaires, illustrant des parts de marché plus faibles du produit.</p> <p>Dans l'analyse de sensibilité en scénario simulant un horizon temporel à 3 ans, l'industriel suppose une pénétration du vaccin plus progressive avec des parts de marché de [REDACTED] respectivement en année 1, 2 et 3.</p> <p><b>Le choix de la part de marché constitue une source d'incertitude. Au regard des données à disposition, la part de marché supposée ([REDACTED]) pour la campagne automnale 2023 de l'année 2023/2024, pourrait paraître élevée. Le choix de la part de marché entraîne une variabilité des résultats de l'analyse : toutes choses égales par ailleurs, lorsque la part de marché diminue, l'impact budgétaire du produit se voit plus que proportionnellement diminué, et réciproquement.</b></p>	

### Modèle de l'AIB

<p>L'analyse d'impact budgétaire repose sur un modèle statique de cohorte fermé pour l'estimation du nombre d'infections (cf. ci-dessous) puis sur un arbre de décision, identique à celui de l'analyse de l'efficacité, pour l'estimation de la consommation de ressources liées aux infections (cf. Figure 7).</p>	<p>Concernant l'estimation du nombre d'infections, le choix de recourir à un modèle statique pour l'analyse de l'impact budgétaire, plutôt qu'à un modèle de transmission dynamique, comme cela est le cas pour l'analyse de l'efficacité, n'a pas été expliqué par l'industriel. Cette différence interpelle dans la mesure où un modèle statique ne permet pas de tenir compte de l'immunité de la cohorte (acquise par la vaccination et par une infection antérieure), et participe à nourrir une incertitude quant aux résultats de l'analyse.</p> <p>Les estimations en matière d'événements cliniques, issues des analyses dynamiques et statiques sont différentes (après ajustement) : pour un nombre d'injections sensiblement identique, le modèle statique de l'analyse d'impact budgétaire prédit plus de cas d'infections symptomatiques évitées (+23%), d'hospitalisations évitées (+7%) et de décès évités (+7%) pour la stratégie de rappel vaccinal à l'automne 2023 par rapport à la stratégie sans rappel vaccinal (cf. Tableau 37). Sur la base de cette comparaison, le choix d'un modèle statique semble favoriser le produit évalué.</p>	<p>Importante</p>
--	--	-------------------

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM	Réserve
	<p>La structure de l'arbre de décision, identique à celle de l'analyse de l'efficacité, elle fait l'objet d'une analyse critique identique et soulève une réserve méthodologique s'agissant du choix de différencier la durée des symptômes du COVID-long selon le monde de prise en charge qui n'est pas documenté (cf. section structure du modèle de l'analyse de l'efficacité).</p>	<p>Importante</p>

### Données cliniques mobilisées

L'estimation des données cliniques mobilisées dans l'AIB reposent soit sur les mêmes sources de données que dans l'analyse de l'efficacité, soit sur les résultats du modèle de transmission dynamique :

- l'incidence de l'infection par COVID-19 chez les personnes qui n'ont pas été vaccinées durant l'horizon temporel a été obtenue à partir du modèle dynamique développé pour l'analyse d'efficacité ;
- les données relatives à l'efficacité du vaccin bivalent Spikevax et aux taux des événements indésirables et des myocardites liées à l'infection, sont identique à ceux de l'analyse d'efficacité ;

Les paramètres cliniques de l'AIB font ainsi l'objet d'une analyse critique soulevant des réserves méthodologiques identiques, en particulier s'agissant :

- du recours aux données de la saison 2019/2020 pour estimer le recours aux soins des patients non-hospitalisés, constituant une source d'incertitude qui n'a pas été testée en analyse de sensibilité (cf. section estimation des paramètres et des probabilités du modèle de l'analyse de l'efficacité) ;
- de l'estimation de la prévalence du COVID-long, qui ne tient pas compte des données les plus récentes faisant état d'une prévalence moins élevée (cf. section estimation des paramètres et des probabilités du modèle de l'analyse de l'efficacité) ;
- de l'estimation du surrisque de survenue de myocardites liées à l'infection (cf. section d'estimation des événements intercurrents de l'analyse de l'efficacité).

L'analyse de sensibilité déterministe a montré :

Mineure

Importante

Mineure

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM	Réserve
	<ul style="list-style-type: none"> <li>– un impact mineur (IB +8,3%) d'une efficacité vaccinale plus élevée contre l'infection, et plus faible contre les formes graves (données de Khoury <i>et al.</i> (2021) ;</li> <li>– un impact plus important (IB +83,3%) en cas d'efficacité moins importante contre les formes sévères (données de Tseng <i>et al.</i> (2022)) ;</li> <li>– un impact important (IB -31,5%, IB +40,8%) des variations du taux de perte de l'immunité induite par le vaccin.</li> </ul>	

### Mesure et valorisation des coûts

<ul style="list-style-type: none"> <li>– Les postes de coûts considérés sont identiques à ceux de l'analyse de l'efficacité, ainsi que les mesures de ressources consommées. Les postes de coûts identifiés sont listés ci-dessous : <ul style="list-style-type: none"> <li>• coût d'acquisition des traitements (Vaccin SPIKEVAX, Paracétamol, AINS) ;</li> <li>• coût d'administration des vaccins (Pharmacien, médecin, infirmier) ;</li> <li>• coût des évènements indésirables ;</li> <li>• coût de suivi de la pathologie (coût du diagnostic, maintien à domicile ; sans/avec oxygénothérapie avec/et traitement symptomatique) ;</li> <li>• coût des hospitalisations (à domicile, conventionnelle, en soins critiques) ;</li> <li>• coût relatif aux soins de suite de réadaptation ;</li> <li>• coût des myocardites liées à l'infection ;</li> <li>• coût prise en charge du Covid-long ;</li> <li>• coût relatif au transport sanitaire.</li> </ul> </li> <li>– Les coûts sont exprimés en Euros<sub>2022</sub> et actualisés si nécessaire selon l'indice des prix à la consommation pour les biens et services de santé.</li> </ul>	<p>Les analyses de sensibilité sur la variabilité des bornes des paramètres indiquent que :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– le poste de coût dont la variation engendre l'impact le plus important sur les résultats de l'analyse est le poste relatif à l'acquisition du vaccin. Cette analyse montre que les résultats de l'AIB sont particulièrement sensibles à une augmentation du prix du vaccin ;</li> <li>– parmi les autres paramètres de coût dont l'incertitude a été examinée dans l'analyse de sensibilité, le paramètre ayant l'impact le plus important sur le résultat est le coût de l'hospitalisation (conventionnelle et en soins critiques). L'industriel n'a pas examiné les variations potentielles du coût de l'hospitalisation à domicile ;</li> <li>– les autres paramètres de coût de l'analyse de sensibilité n'ont eu qu'une influence mineure sur les résultats.</li> </ul>	Aucune
---	---	--------

### Analyses de sensibilité

<p><b>Analyse de sensibilité déterministe sur la variabilité des paramètres :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Variables intégrées (liste complète présentée en complément) : prévalence des myocardites liées à l'infection, taux de recours aux soins, taux d'hospitalisation non-vaccinés, taux d'hospitalisation en soins critiques, taux de mortalité en hospitalisation, prévalence du COVID-long, coûts (EI, infection aiguë, hospitalisation, COVID-long).</li> <li>– Bornes minimales et maximales des IC95% lorsqu'elles étaient disponibles sinon variations de <math>\pm 25\%</math> de la valeur moyenne.</li> </ul> <p><b>Analyses de sensibilité en scénario</b> (liste complète présentée en complément)</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– L'industriel n'a pas distingué, conformément aux recommandations, les analyses de sensibilité sur la variabilité des paramètres et les analyses de sensibilité en scénario.</li> <li>– Le nombre d'analyses de sensibilité en scénario est insuffisant. L'exploration de l'incertitude générée par les choix de modélisation s'en voit limitée.</li> </ul>	Mineure
--	---	---------

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM	Réserve
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Hypothèses et choix méthodologiques de modélisation : couverture vaccinale, efficacité vaccinale, perte d'efficacité mensuelle du vaccin, parts de marché, taux de myocardites induite par le vaccin.</li> <li>- Prix d'acquisition de SPIKEVAX (PPTTC) : -50%, -20%, -10% et +20%.</li> </ul>		

### 3.4. Analyse d'impact budgétaire : synthèse des résultats et de l'analyse de l'incertitude

Ces résultats doivent être lus en tenant compte des réserves formulées dans l'avis de la CEESP.

#### Résultats de l'analyse d'impact budgétaire

##### Population rejointe

Tranche d'âge en 2023	Scenario sans administration du rappel vaccinal SPIKEVAX en 2023	Scenario avec administration du rappel vaccinal SPIKEVAX en 2023
30-39 ans	0	██████
40-49 ans	0	██████
50-59 ans	0	██████
60-64 ans	0	██████
65-69 ans	0	██████
70-79 ans	0	██████
≥ 80 ans	0	██████
<b>Total</b>	<b>0</b>	██████

##### Coûts totaux par postes dans les scénarios sans et avec SPIKEVAX

Postes de coûts	Scenario sans administration du rappel vaccinal SPIKEVAX	Scenario avec administration du rappel vaccinal SPIKEVAX	Différence
Vaccination	██████	██████████	██████████
Evènements indésirables	██████	██████████	██████████
Phase aiguë	3 263 181 034 €	3 053 344 222 €	-209 836 811 €
Myocardite liée à l'infection	22 840 411 €	22 225 327 €	-615 084 €
Covid-long	838 916 973 €	820 689 242 €	-18 227 731 €
<b>Total</b>	██████████	██████████	██████████

##### Impact budgétaire

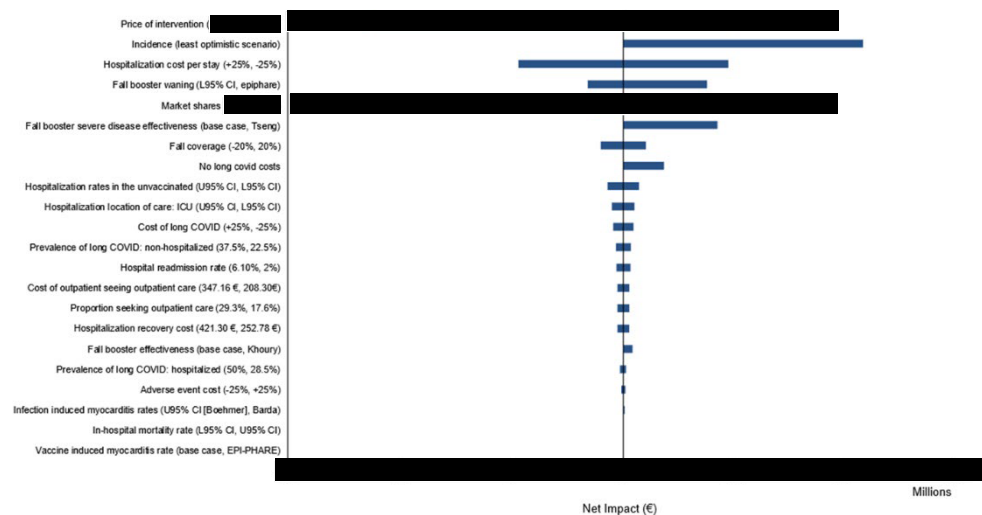
Résultat	Année 1
Vaccination	██████████
Evènements indésirables	██████████
Phase aiguë	-209 836 811 €
Myocardite liée à l'infection	-615 084 €
Covid-long	-18 227 731 €
<b>Total</b>	██████████
<b>Variation % (vs. scénario absence de rappel vaccinal)</b>	<b>1,2 %</b>

##### Impact budgétaire décomposé par sous-population

Résultat	Population 30-64 ans à risque	Population de 65 ans et plus
Absence de vaccination de rappel	██████████	██████████
Administration d'une vaccination de rappel par SPIKEVAX	██████████	██████████
Impact budgétaire	██████████	██████████
<b>Variation % (vs. scénario absence de rappel vaccinal)</b>	<b>1,5 %</b>	<b>1,0 %</b>

## Analyse de l'incertitude

### Analyse de sensibilité déterministe - Diagramme de Tornado -



### Variation du prix de SPIKEVAX

	Prix de SPIKEVAX	Impact budgétaire	Variation de l'impact budgétaire
Analyse principale	██████ €	██████	NA
Diminution de 50 %	██████ €	██████	-228,1 %
Augmentation de 20 %	██████ €	██████	91,3 %

### Analyse de sensibilité déterministe

Des analyses de sensibilité déterministes sur la variabilité des paramètres ont également été conduites et les résultats sont présentés dans le Tableau 41 dans le complément D.

### Principales analyses de sensibilité en scénario

Paramètres	AR	Analyse de sensibilité	IB	% variation
<b>IB de l'analyse principale :</b> ████████				
<b>Horizon temporel</b>	1 an	3 ans (Parts de marché : ████████ année 1, ████████ année ████████ année)	██████	-878 %
<b>Diminution de l'immunité naturelle</b>	3,7 % par mois	1,85 % par mois	██████	212 %
<b>Efficacité vaccinale</b>	57,1 % contre l'infection 95,9 % contre les formes sévères (Pratama et al. 2022)	73,0 % contre l'infection 91,3 % contre les formes sévères (Khoury et al. 2021)	██████	8,2 %
		84,3 % contre les formes sévères (Tseng et al. 2023)	██████	83,3 %
<b>Taux de perte d'immunité vaccinale</b>	4,75 % contre l'infection 1,37 % contre les formes sévères (Higton et al. 2022)	Borne basse IC 95% : 3,05 % contre l'infection et 0,62 % contre les formes sévères	██████	-31,5 %
		Borne haute IC 95% : 6,75 % contre l'infection et 2,38 % contre les formes sévères	██████	40,8 %
		3,99 % contre les formes sévères (Epi-phare)	██████	74,1 %
<b>Coût d'hospitalisation</b>	Conventionnelle : 3 358 € Soins critiques : 13 329 €	-25 %	██████	-93 %
		+ 25%	██████	93 %

# 4. Complément C. de l'analyse de l'efficience

## 4.1. Modélisation

### 4.1.1. Structure du modèle

Figure 1. Structure du modèle SEIR (source : rapport technique juillet 2023)

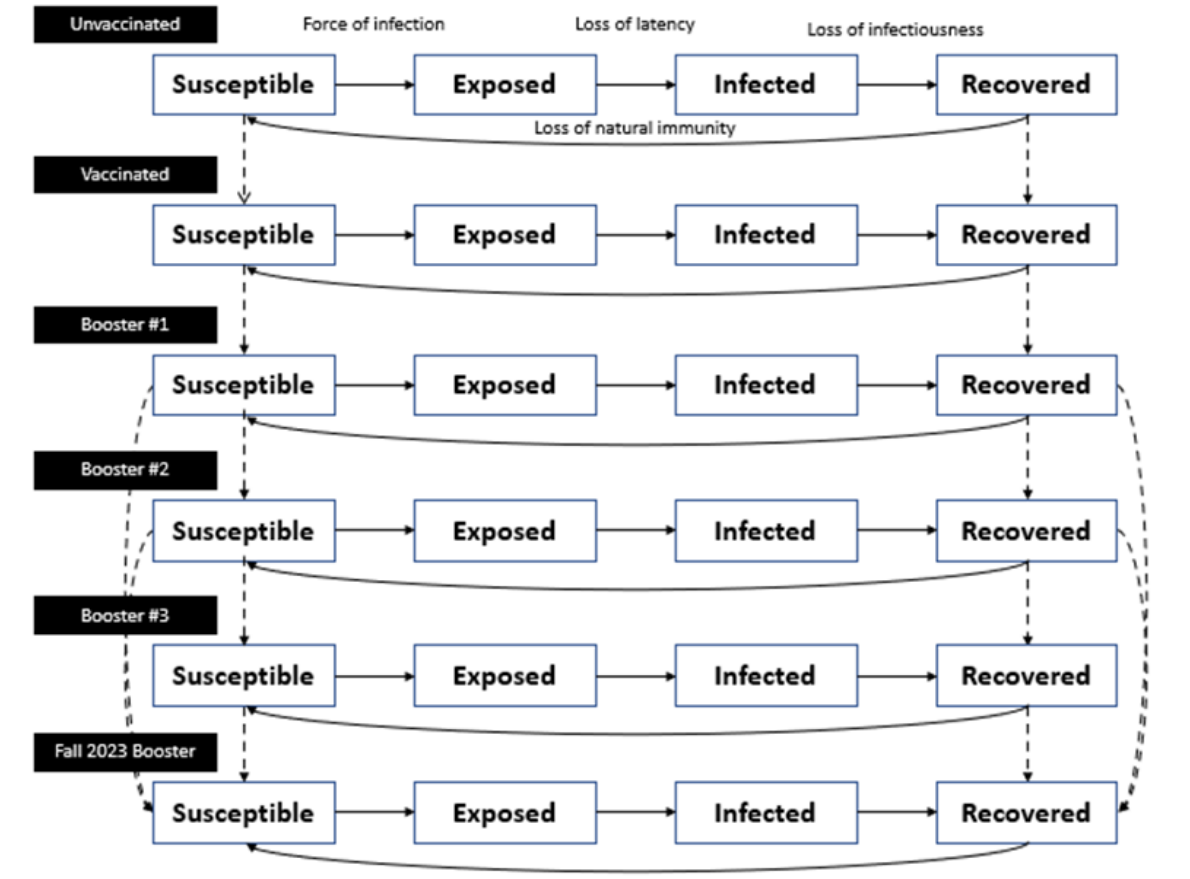
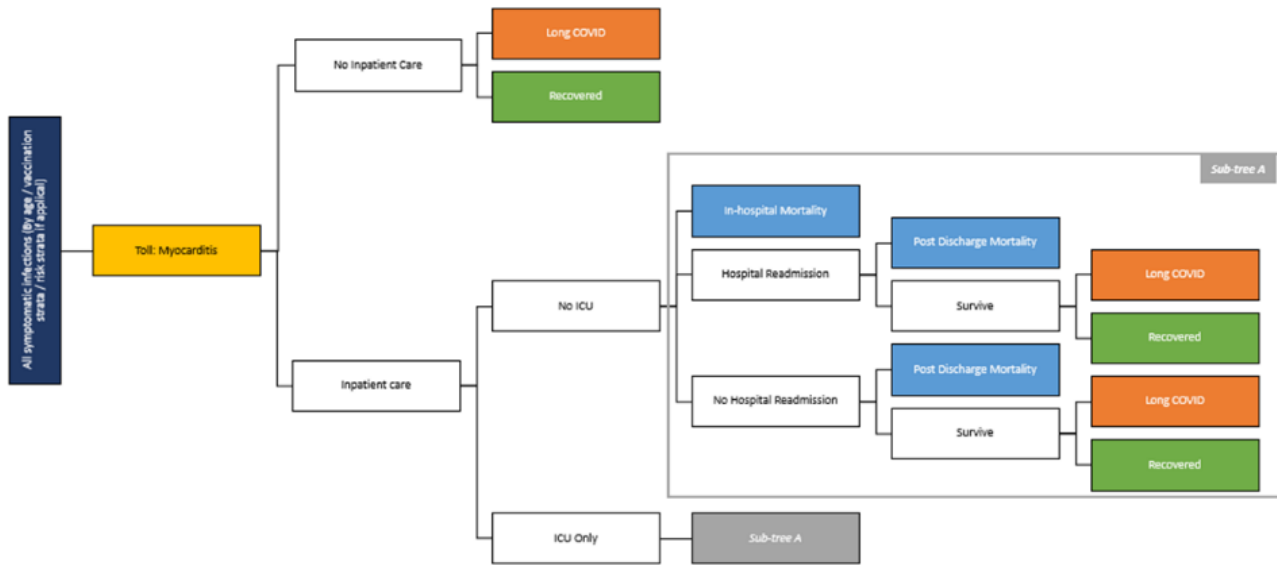


Figure 2. Structure du modèle coûts-conséquences (arbre de décision) (source : rapport technique juillet 2023)



#### 4.1.2. Estimation des paramètres et des probabilités du modèle

##### Modèle SEIR

Tableau 10. Matrice de contact utilisée dans le modèle avant l'application de l'échelle de contact (source : rapport technique juillet 2023)

Groupes d'âge des participants (ans)	Groupes d'âge des contacts (ans)								
	0-9	10-19	20-29	30-39	40-49	50-59	60-69	70-79	80+
0-9	3,805	1,106	0,412	0,255	0,342	0,753	1,209	1,042	0,496
10-19	1,062	5,033	1,011	0,273	0,164	0,415	0,921	1,138	0,845
20-29	0,238	1,538	6,986	0,846	0,287	0,244	0,403	0,827	1,081
30-39	0,124	0,308	2,301	7,832	1,360	0,651	0,531	0,762	1,025
40-49	0,200	0,168	0,256	2,165	3,934	1,708	1,168	1,133	0,970
50-59	0,533	0,249	0,144	0,731	1,944	3,458	1,777	1,471	1,263
60-69	0,722	0,848	0,530	0,423	1,005	1,720	2,919	1,894	1,457
70-79	0,704	1,072	0,837	0,683	0,765	1,407	1,760	3,211	2,098
80+	0,310	0,657	0,983	1,109	0,924	1,252	1,591	1,877	2,954

Tableau 11. Estimation du paramètre de transmissibilité (source : rapport technique juillet 2023)

Dates	Jours depuis le début de la simulation	Estimation du paramètre de transmissibilité
31 Janvier 2020	1	0,10
29 Février 2020	30	0,21

15 Mars 2020	45	0,14
23 Mars 2020	53	0,44
31 Mars 2020	61	0,35
15 Avril 2020	76	0,20
30 Avril 2020	91	0,15
31 Mai 2020	122	0,12
30 Juin 2020	152	0,10
31 Juillet 2020	183	0,15
31 Aout 2020	214	0,15
30 Septembre 2020	244	0,17
31 Octobre 2020	275	0,16
30 Novembre 2020	305	0,15
31 Décembre 2020	336	0,20
31 Janvier 2021	367	0,15
28 Février 2021	395	0,2
31 Mars 2021	426	0,17
30 Avril 2021	456	0,14
31 Mai 2021	487	0,09
30 Juin 2021	517	0,19
31 Juillet 2021	548	0,22
31 Aout 2021	579	0,12
30 Septembre 2021	609	0,15
31 Octobre 2021	640	0,35
22 Novembre 2021	662	0,35
30 Novembre 2021	670	0,3
15 Décembre 2021	685	0,27
2 Janvier 2022	703	0,29
3 Janvier 2022	704	0,38
4 Janvier 2022	705	0,38
5 Janvier 2022	706	0,34
14 Janvier 2022	715	0,39
31 Janvier 2022	732	0,34
14 Février 2022	746	0,37
28 Février 2022	760	0,68
15 Mars 2022	775	0,85

31 Mars 2022	791	0,89
24 Avril 2022	815	0,95
30 Avril 2022	821	1,00
15 Mai 2022	836	1,00
21 Mai 2022	842	0,95
22 Mai 2022	843	0,25
24 Mai 2022	845	0,25
31 Mai 2022	852	0,25
15 Juin 2022	867	0,27
30 Juin 2022	882	0,22
15 Juillet 2022	897	0,17
31 Juillet 2022	913	0,19
31 Aout 2022	944	0,27
7 Septembre 2022	951	0,42
30 Septembre 2022	974	0,42
16 Octobre 2022	990	0,29
31 Octobre 2022	1005	0,40
10 Novembre 2022	1015	0,65
23 Novembre 2022	1028	0,60
30 Novembre 2022	1035	0,60
31 Décembre 2022	1066	0,60

Tableau 12. Estimations de la future couverture vaccinale par groupes d'âge (source : rapport technique juillet 2023)

	Septembre	Octobre	Novembre	Décembre	Janvier
30 - 49 ans	0,2%	0,6%	1,4%	2,8%	3,18%
50 - 64 ans	0,7%	2,2%	5,3%	10,1%	11,65%
65 + ans	3,6%	10,6%	25,7%	49,3%	56,80%

Tableau 13. Données d'efficacité du rappel SPIKEVAX 2023 (source : rapport technique juillet 2023)

Infection (%)		Forme grave (%)	
EV initiale	Perte d'immunité mensuelle	EV initiale	Perte d'immunité mensuelle
57,1	4,8	95,9	1,4

## Arbre de décision

Tableau 14. Proportion de patients symptomatiques avec un recours aux soins en ambulatoire (source : rapport technique juillet 2023)

Groupes d'âges	Proportion de patients qui ont recours à une prise en charge ambulatoire	Sources, hypothèse d'équivalence avec la grippe (2020)

0-4 ans	39,16 %	Données US CDC ajustées à la population française : <a href="https://www.cdc.gov/flu/about/burden/2019-2020.html">https://www.cdc.gov/flu/about/burden/2019-2020.html</a> - hypothèse d'équivalence avec la grippe
5-17 ans	30,39%	
18-29 ans	21,62 %	
30-39 ans	21,62 %	
40-49 ans	25,13 %	
50-64 ans	23,11 %	
65-74 ans	29,20 %	Données Réseau Sentinelle : <a href="https://www.sentiweb.fr/">https://www.sentiweb.fr/</a> Probabilités de consultation médicale conditionnelle à un cas de grippe – hypothèse d'équivalence avec la grippe pour les + de 65 ans
75-84 ans	17,90 %	
≥85 ans	17,90 %	

Tableau 15. Proportion de patients symptomatiques hospitalisés (source : rapport technique juillet 2023)

Groupes d'âges	Proportions (%)	Sources
<b>Taux d'hospitalisation chez les personnes non-vaccinés</b>		DREES (Période d'extraction Juillet – Novembre 2022-Omicron)
0-17 ans	2,30%	<a href="https://data.drees.solidarites-sante.gouv.fr/explore/dataset/covid-19-resultats-par-age-issus-des-ap-pariements-entre-si-vic-si-dep-et-vac-si/export/">https://data.drees.solidarites-sante.gouv.fr/explore/dataset/covid-19-resultats-par-age-issus-des-ap-pariements-entre-si-vic-si-dep-et-vac-si/export/</a>
18-29 ans	2,37%	
30-39 ans	2,38%	
40-49 ans	2,33%	
50-59 ans	2,33%	
60-64 ans	11,35%	
65-69 ans	11,35%	
70-79 ans	11,35%	
+80 ans	26,60%	
<b>Taux d'hospitalisation en soins critiques (MCO – SC) / Les pourcentages restants sont associés à l'hospitalisation conventionnelle (MCO)</b>		
0-17 ans	8,55%	<a href="https://data.drees.solidarites-sante.gouv.fr/explore/dataset/covid-19-resultats-par-age-issus-des-ap-pariements-entre-si-vic-si-dep-et-vac-si/export/">https://data.drees.solidarites-sante.gouv.fr/explore/dataset/covid-19-resultats-par-age-issus-des-ap-pariements-entre-si-vic-si-dep-et-vac-si/export/</a>
18-29 ans	7,44%	
30-39 ans	7,20%	
40-49 ans	23,76%	
50-59 ans	23,76%	
60-64 ans	22,68%	
65-69 ans	22,68%	
70-79 ans	22,68%	
+80 ans	5,53%	

Tableau 16. Taux de mortalité en hospitalisation par groupes d'âges (source : rapport technique juillet 2023)

Groupes d'âges	Proportions (%)	Sources
<b>Taux de mortalité lors de l'hospitalisation (Conventionnelle et soins critiques)</b>		DREES (Période d'extraction Juillet – Novembre 2022 – Omicron)
0-17 ans	0,30%	https://data.drees.solidarites-sante.gouv.fr/explore/dataset/covid-19-resultats-par-age-issus-des-appariements-entre-si-vic-si-dep-et-vac-si/export/
18-29 ans	0,95%	
30-39 ans	1,09%	
40-49 ans	4,94%	
50-59 ans	4,94%	
60-64 ans	13,81%	
65-69 ans	13,81%	
70-79 ans	13,81%	
+80 ans	20,12%	

### 4.1.3. Estimation d'occurrence des événements intercurrents

Tableau 17. Taux de survenue de myocardite liée à l'infection par groupes d'âges (source : rapport technique juillet 2023)

Groupes d'âge	Taux de surrisque de survenue de myocardites liées à l'infection
0-17 ans	0,118 %
18-29 ans	0,080 %
30-39 ans	0,067 %
40-49 ans	0,093 %
50-59 ans	0,137 %
60-64 ans	0,137 %
65-69 ans	0,160 %
70-79 ans	0,181 %
80+ ans	0,208 %

Tableau 18. Tableau récapitulatif des événements indésirables et probabilités d'occurrences modélisés (source : rapport technique juillet 2023)

Paramètres	Valeurs	Sources
<b>Probabilité d'occurrence des évènements indésirables</b>		
El Grade 3 local	4,9 %	COVID-19 Rapport d'études cliniques (CSR-Moderna)
El Grade 3 Systémique	7,61 %	COVID-19 Rapport d'études cliniques (CSR-Moderna)
Réactions anaphylactiques SPIKEVAX	- 0,0005	Klein (2021) <a href="#">113</a>

**Myocardite/ Péricardite**

0,0018

Shimabukuro (2022)[60](#) ; représente la moyenne pondérée Homme/Femme

## 4.2. Mesure et valorisation des états de santé en utilité

Tableau 19. Désutilités liées aux événements de santé identifiées à partir de la littérature (source : rapport technique juillet 2023)

Etat de santé	Source, année	Pays	Méthode	Désutilité moyenne en QALY	Population	Pathologie / Indication
<b>Phase aiguë de l'infection</b>						
Ambulatoire	Smith & Roberts, 2002	Etats-Unis	années en bonne santé	-0,19	L'étude a simulé des patients adultes, âgés de 32 ans lors de l'enrollement, hommes et femmes, présentant des symptômes de la grippe et une température $\geq 37,8^{\circ}\text{C}$ , avec un traitement antiviral instauré dans les 48 heures suite à l'apparition de la maladie.	Grippe
Hospitalisation conventionnelle	Padula et al, 2021	USA	EQ5D-3L	-0,63	La population simulée est une population américaine (aucun âge ou sexe spécifique n'a été mentionné).	Covid-19 (évaluation médico-économique d'un vaccin)
Hospitalisation avec passage en soins critiques	Padula et al, 2021	USA	EQ5D-3L	-0,83	La population simulée est une population américaine (aucun âge ou sexe spécifique n'a été mentionné).	Covid-19 (évaluation médico-économique d'un vaccin)
Réadmission (=Hospitalisation conventionnelle)	Padula et al, 2021	USA	EQ5D-3L	-0,63	La population simulée est une population américaine (aucun âge ou sexe spécifique n'a été mentionné).	Covid-19 (évaluation médico-économique d'un vaccin)
<b>Phase post-aiguë de l'infection</b>						
Rétabli après hospitalisation / non-hospitalisation	(PHOSP), 2022	Internationale	EQ5D-5L	-0,192	Les patients âgés de 18 ans et plus en sortie d'hospitalisation (83 hôpitaux du National Health Service (NHS) dans les quatre pays du Royaume-Uni) après avoir été admis dans une unité ou un service d'évaluation médicale pour un COVID-19 confirmé ou diagnostiqué par un clinicien entre le 7 mars 2020 et le 18 avril 2021. Hommes et femmes inclus.	Covid-19
Rétabli après hospitalisation	Tarazona, 2022	France	EQ5D-5L	-0,008	150 cas de Covid-19 (PCR+ and/or CT scan+) et 260 cas témoins (PCR-) qui ont plus de 18 ans, patients sélectionnés à partir d'une base regroupant les données de 4 centres Covid en France (Février 2020 à Février 2022)	Covid-19

<b>Covid long (post-infection)</b>	Van Wilder et al 2022	Belgique	EQ5D-5L	-0,278	Population ayant répondu à l'enquête belge de santé (BHIS) de 2013 à 2018 (âge - 15 à 101 ans, sexe - hommes et femmes)	Pathologies chroniques
<b>Covid long (post-hospitalisation)</b>	Van Wilder et al 2022	Belgique	EQ5D-5L	-0,278	Population ayant répondu à l'enquête belge de santé (BHIS) de 2013 à 2018 (âge - 15 à 101 ans, sexe - hommes et femmes)	Pathologies chroniques
<b>Myocardites ou péricardites pour infection avec Covid</b>	Prosser et al. 2019	Etats-Unis	SG	-0,7	Cohorte d'adultes américains immunocompétents âgés de 50 ans et plus.	Zona Virus (Evaluation médico-économique d'un vaccin)
<b>EI</b>						
<b>Réactions locales de grade 3</b>	Prosser et al. 2019	Etats-Unis	SG	-0,1	Cohorte d'adultes américains immunocompétents âgés de 50 ans et plus.	Zona Virus (Evaluation médico-économique d'un vaccin)
<b>Réactions systémiques de grade 3</b>	Prosser et al. 2019	Etats-Unis	SG	-0,4	Cohorte d'adultes américains immunocompétents âgés de 50 ans et plus.	Zona Virus (Evaluation médico-économique d'un vaccin)
<b>Myocardites ou péricardites</b>	Prosser et al. 2019	Etats-Unis	SG	-0,7	Cohorte d'adultes américains immunocompétents âgés de 50 ans et plus.	Zona Virus (Evaluation médico-économique d'un vaccin)
<b>Réactions anaphylactiques</b>	Prosser et al. 2019	Etats-Unis	SG	-0,7	Cohorte d'adultes américains immunocompétents âgés de 50 ans et plus.	Zona Virus (Evaluation médico-économique d'un vaccin)

### 4.3. Mesure et valorisation des coûts

#### 4.3.1.1. Coûts pris en compte

Tableau 20. Ressources consommées, coûts unitaires (source : rapport technique juillet 2023)

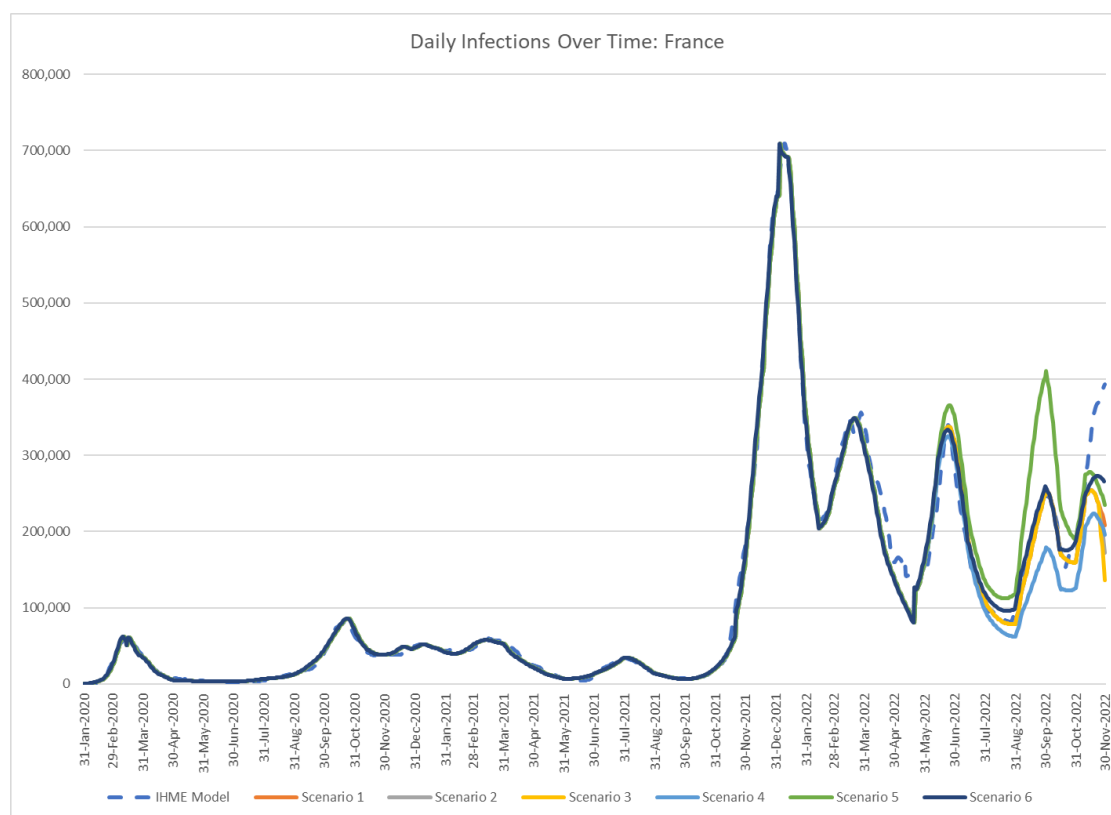
Ressource	Volume/fréquence	Coût unitaire	Sources
Vaccin SPIKEVAX	Administration unique	██████	Volume : RCP Valorisation : prix Industriel

Ressource	Volume/fréquence	Coût unitaire	Sources
<b>Injection par un professionnel de santé</b>	Injection unique / 1 fois	14,40 €	Volume : Ameli – Data Covid Valorisation : Ameli
<b>Consultation médecin généraliste</b>	2 / Proportion : 85 %	32 €	Volume : hypothèse Valorisation : Ameli
<b>Test biologique (Rt PCR)</b>	1 / Proportion : 85 %	43,89 €	Volume : hypothèse Valorisation : Ministère de la santé
<b>Test biologique (antigénique)</b>	2 / Proportion : 85 %	16,50 €	Volume : hypothèse Valorisation : Ameli
<b>Paracétamol</b>	1 / Proportion : 85 %	3,42 €	Volume : hypothèse Valorisation : Bdm_IT
<b>AINS</b>	1 / Proportion : 85 %	4,36 €	Volume : hypothèse Valorisation : Bdm_IT
<b>Consultation médecin généraliste</b>	2 / Proportion : 15%	32 €	Volume : hypothèse Valorisation : Ameli
<b>Consultation cardiologue</b>	1 / Proportion : 15%	77 €	Volume : hypothèse Valorisation : Ameli
<b>Visite à domicile (infirmière)</b>	7 / Proportion : 15%	20,80 € / séance	Volume : hypothèse Valorisation : NGAP pour les cotations, tarifs conventionnels pour les valeurs des B
<b>Séance kinésithérapeute</b>	1 / Proportion : 15%	18,28 €	Volume : hypothèse Valorisation : NGAP
<b>Paracétamol</b>	1 / Proportion : 15%	3,42 €	Volume : hypothèse Valorisation : Bdm_IT
<b>AINS</b>	1 / Proportion : 15%	4,36 €	Volume : hypothèse Valorisation : Bdm_IT
<b>Oxygénothérapie</b>	1 / Proportion : 15%	574,29 €	Volume : hypothèse Valorisation : Liste LPP, Bdm_IT
<b>Radiologie</b>	1 / Proportion : 15%	45,22 €	Volume : hypothèse Valorisation : CCAM
<b>Test biologique RT-PCR</b>	1 / Proportion : 15%	43,89 €	Volume : hypothèse Valorisation : Ministère de la santé
<b>Test biologique antigénique</b>	2 / Proportion : 15%	16,50 €	Volume : hypothèse Valorisation : Ameli

Ressource	Volume/fréquence	Coût unitaire	Sources
Séjour HAD	1 / proportion : 5%	1 963,04 €	Volume : S.Gallien Valorisation : ENC 2020
Séjour hospitalisation conventionnelle	1 / proportion : 85 %	4 935,23 €	Volume : S. Gallien Valorisation : S.Gallien
Séjour hospitalisation en soins critiques	1 / % des patients hospitalisés en soins critiques	17 092,70 €	Volume : S.Gallien Valorisation : S.Gallien
Consultation médecin généraliste	6	32 €	Volume : hypothèse Valorisation : Ameli
Séance kinésithérapeute	4	18,28 €	Volume : hypothèse Valorisation : NGAP
Paracétamol	1	3,42 €	Volume : hypothèse Valorisation : Bdm_IT
AINS	1	4,36 €	Volume : hypothèse Valorisation : Bdm_IT
Consultation médecin généraliste	9	32 €	Volume : hypothèse Valorisation : Ameli
Séance kinésithérapeute	6	18,28 €	Volume : hypothèse Valorisation : NGAP
Paracétamol	2	3,42 €	Volume : hypothèse Valorisation : Bdm_IT
AINS	2	4,36 €	Volume : hypothèse Valorisation : Bdm_IT
SSR	10% des patients hospitalisés	4 741,47 €	Volume : S.Gallien Valorisation : Avis Evusheld
Coût du transport	Lors de l'hospitalisation	116,16 €	Cour des comptes 2019
Coût de perte de productivité	1 jour / proportion : 100 %	351,13 €	Volume : hypothèse et littérature Valorisation : INSEE

## 4.3.2. Calibration

Figure 3. Infections quotidiennes au cours de la période de calibration : Tous les scénarios d'incidence comparés au nombre d'infections de l'IHME (source : rapport technique juillet 2023)



## 4.4. Présentation des résultats et exploration de l'incertitude

### 4.4.1. Résultats de l'analyse de référence

Tableau 21. Résultats des critères principaux de santé (AV-QALY) (source : rapport technique juillet 2023)

Résultats	Pas de rappel vaccinal 2023	Rappel vaccinal 2023	Différence
Années de vies perdus			
Mortalité en post-hospitalisation	256 832	231 149	-28 470
Mortalité lors de l'hospitalisation	669 483	507 575	-161 908
Total	926 315	738 724	-187 591
QALYs perdus			
QALYs perdus - décès	726 276	585 017	-141 259
QALYs perdus - morbidité			
Non Hospitalisé	51 411	50 001	-1 410
Hospitalisé	16 611	13 410	-3 201
Réadmission à l'hôpital	5 796	4 751	-1 045

Evènements indésirables	0	938	938
Myocardites liées à l'infection	67	64	-3
Affections post-Covid: Covid-long	319 863	307 054	-12 809
Total	1 120 025	961 235	-158 789

Tableau 22. Impact clinique de l'administration du rappel vaccinal 2023 (source : rapport technique juillet 2023)

Résultats de santé (Population générale)	Pas de rappel vaccinal 2023	Rappel vaccinal 2023	Différence
Nombre de vaccinations	0	████████	████████
Infections symptomatiques	14 856 744	14 354 204	-502 540
Hospitalisations	575 806	465 066	-110 741
Décès liés au Covid-19	76 190	55 513	-20 677
Myocardites liées à l'infection	17 762	16 853	-909
Myocardites liées à la vaccination	0	9	9
Episodes de Covid-long	4 474 135	4 322 371	-151 764

Tableau 23. Impact du rappel vaccinal 2023 sur les coûts (en millions), par poste de coûts (source : rapport technique juillet 2023)

Poste de coûts (Coût total, en millions)	Pas de rappel vaccinal en 2023	Rappel vaccinal 2023	Différence*
Vaccination	████	████████	████
Evènements indésirables	████	████	████
Conséquences infection aigue	5 159 €	4 332 €	-827 €
Conséquences infection post-aigue	0 €	0 €	0 €
Myocardite liée à l'infection	32 €	30 €	-2 €
Covid-long	1 248 €	1 201 €	-46 €
Total	6 439 €	6 441 €	3 €

#### 4.4.2. Analyse de l'incertitude

Tableau 24. Résultats des analyses en scénarios sur le RDCR (source : rapport technique juillet 2023)

	Valeur (Analyse principale)	Valeur (Scenarios)	RDCR (€ /QALY)	% de variation par rapport à l'analyse de référence
<b>Analyse de référence</b>			18	
<b>Scenarios d'incidence</b>				
2	Transmissibilité : 0,60	Transmissibilité : 0,50	379	2 006 %
3	Transmissibilité : 0,60	Transmissibilité : 0,40	1 185	6 483 %
4	Déclin d'immunité naturelle = perte de protection du vaccin	Déclin d'immunité naturelle = 1,85% par mois	4 442	24 578 %

	(séries primaires) = 3,7% par mois / Omicron			
5	Déclin d'immunité naturelle = perte de protection du vaccin (séries primaires) = 3,7% par mois / Omicron	Déclin d'immunité naturelle = 7,4%	Dominance de la stratégie de rappel vaccinal 2023 par rapport au non-rappel vaccinal 2023	
6	Déclin d'immunité naturelle = perte de protection du vaccin (séries primaires) = 3,7% par mois / Omicron	Déclin d'immunité naturelle = 7,4% + recalibration avec les données de l'IHME	Dominance de la stratégie de rappel vaccinal 2023 par rapport au non-rappel vaccinal 2023	
<b>Scenarios d'efficacité vaccinale</b>				
7	EV Infection initiale = 57,1% EV Forme grave initiale = 95,9%	EV Infection initiale = 73,0% EV Forme grave initiale = 91,3%	Dominance de la stratégie de rappel vaccinal 2023 par rapport au non-rappel vaccinal 2023	
8	EV taux de déclin contre l'infection = 4,8% EV taux de déclin contre la forme grave = 1,4%	EV taux de déclin contre l'infection = 3,05% EV taux de déclin contre la forme grave = 0,62%	Dominance de la stratégie de rappel vaccinal 2023 par rapport au non-rappel vaccinal 2023	
9	EV taux de déclin contre l'infection = 4,8% EV taux de déclin contre la forme grave = 1,4%	EV taux de déclin contre l'infection = 6,75% EV taux de déclin contre la forme grave = 2,38%	1 203	6 583 %
10	VE Hospitalization Waning = 1,4%	VE Hospitalization Waning = 3,99%	1 586	8 711 %
11	Pas d'échappement immunitaire Transmissibilité : 0,60	Echappement immunitaire en Mai Transmissibilité : 0,40	Dominance de la stratégie de rappel vaccinal 2023 par rapport au non-rappel vaccinal 2023	
12	Pas d'échappement immunitaire Transmissibilité : 0,60 EV Infection initiale = 57,1% EV Hospitalisation initiale = 95,9%	Echappement immunitaire en Août Transmissibilité : 0,40 EV infection initiale = 57,1% EV hospitalisation initiale = 95,9%	2 778	15 333 %
13	EV Hospitalisation initiale = 95,9 %	EV Hospitalisation initiale = 84,3 %	1 558	8 556 %

Tableau 25. Impact de l'échappement immunitaire (Scenario 11 et 12) sur le nombre d'infections et d'hospitalisations (source : rapport technique juillet 2023)

Scenarios	Pas d'administration du rappel vaccinal 2023	Administration du rappel vaccinal 2023	Différence
<b>Infections</b>			
Analyse principale	14 856 744	14 354 204	- 502 540
Scenario 11	11 209 801	10 735 144	-474 657

<b>Scenario 12</b>	15 986 862	16 012 809	25 947
<b>Hospitalisations</b>			
<b>Analyse principale</b>	575 806	465 066	-110 741
<b>Scenario 11</b>	572 043	409 385	-162 658
<b>Scenario 12</b>	838 050	757 093	-80 957

Tableau 26. Résultats des analyses en scénarios complémentaires sur le RDCR (source : rapport technique juillet 2023)

	Valeur (Analyse principale)	Valeur (Scenarios)	RDCR (€ /QALY)	% de variation par rapport à l'analyse de référence
<b>Analyse de référence</b>			18	
<b>Scénarios complémentaires</b>				
<b>14</b>	Sur-risque de survenue des Myocardites/Péricardites liés à l'infection : (Boehmer et al)	Taux de survenue des myocardites liées à l'infection (Barda et al.)	28	56 %
<b>15</b>	Myocardites / péricardites liées aux événements indésirables	Taux de survenue des Myocardite/Péricardite (EI) – Données Epi-phare	18	0 %
<b>16</b>	Prévalence du Covid-long, Non-hospitalisé = 30% Hospitalisé = 38%	Prévalence du Covid-long, Non-hospitalisé = 35% Hospitalisé = 50%	Dominance de la stratégie de rappel vaccinal 2023 par rapport au non-rappel vaccinal 2023	
		Prévalence du Covid-long (Données actualisées SPF), Non-hospitalisé = 8% Hospitalisé = 8%	251	1 294 %
<b>17</b>	Prise en compte des effets du Covid-long	Non prise en compte des effets du Covid-long (Prévalence = 0 %)	336	1 767 %
<b>18</b>	Pourcentage de recours aux soins : 25,1 %	Pourcentage issue d'une source de donnée alternative : 15,72 %	82	356 %
<b>19</b>	Coûts de prise en charge du Covid-long : Non-hospitalisé : 272,90 € Hospitalisé : 413,90 €	Prise en compte d'un coût unitaire similaire pour les patients non-hospitalisés et hospitalisés (Consommation de ressources d'une durée de 3 mois) : 272,90 €	48	167 %
<b>20</b>	Décroissement de qualité de vie associé à la myocardite/péricardite à la suite de la vaccination : Durée d'hospitalisation d'1 jour	Prise en compte d'un décroissement de qualité de vie plus important : plus grande durée d'hospitalisation (4 jours)	18	0%
<b>21</b>	Désutilité appliquée pour l'infection symptomatique en ambulatoire (Smith et al : - 0,19)	Application d'une autre valeur de désutilité (Hollmann et al : -0,42)	18	0%

	Valeur (Analyse principale)	Valeur (Scenarios)	RDCR (€ /QALY)	% de variation par rapport à l'analyse de référence
22	Désutilité appliquée pour l'état « Rétabli après hospitalisation / non-hospitalisation » (0 en analyse de référence)	Application d'une valeur de désutilité pour l'état rétabli/post-hospitalisation (PHOSP 2022) Décrément Covid-long : 0 Décrément ambulatoire : 0 Décrément rétabli/post hospitalisation : 0,1224	18	0 %
23	Perspective : Collective	Perspective : sociétale	Dominance de la stratégie de rappel vaccinal 2023 par rapport au non-rappel vaccinal 2023	

#### 4.4.2.1. Analyse de l'incertitude liée aux paramètres

Tableau 27. Résultats de l'analyse de sensibilité déterministe sur les variables du modèle (source : rapport technique juillet 2023)

Analyse principale – RDCR 18 €/ QALY				RDCR associé à la		% variation du RDCR	
		Valeur de référence	Variation	Borne basse	Borne haute	Min	Max
<b>Evènements indésirables</b>	Réactions locales de Grade 3	9 €	6,63 € - 11,05 €	Dominance de la stratégie de rappel vaccinal 2023 par rapport au non-rappel vaccinal 2023	35,72 €	/	102%
	Réactions systémiques de Grade 3	10 €	7,37 € - 12,28 €				
	Réactions anaphylactiques	401 €	300,63 € - 501,05 €				
	Myocardites/ Péricardites	410 €	307,53 € - 512,55 €				
<b>Evènements indésirables - Désutilités</b>	Réactions locales de Grade 3	-0,0003	-0,0002 / -0,0003	17,66 €	17,71 €	-0,1%	0,1%
	Réactions systémiques de Grade 3	-0,0011	-0,0008 / -0,0014				
	Réactions anaphylactiques	-0,0019	-0,0014 / -0,0024				
	Myocardites/ Péricardites	-0,0019	-0,0014 / -0,0024				
<b>Taux de survenue de myocardites liés à l'infection</b>	0-17 ans	0,12%	0,06% - 0,17%	19,43 €	16,66 €	10%	-6%
	18-29 ans	0,08%	0,06% - 0,17%				
	30-39 ans	0,07%	0,05% - 0,08%				
	40-49 ans	0,09%	0,08% - 0,11%				
	50-59 ans	0,14%	0,12% - 0,15%				
	60-64 ans	0,14%	0,12% - 0,15%				

Analyse principale – RDCR 18 €/ QALY				RDCR associé à la		% variation du RDCR	
		Valeur de référence	Variation	Borne basse	Borne haute	Min	Max
	65-69 ans	0,16%	0,14% - 0,18%				
	70-79 ans	0,18%	0,15% - 0,21%				
	80+ ans	0,21%	0,18% - 0,24%				
<b>Myocardite liée à l'infection - Coût</b>		1 802,41 €	1 351,81 € - 2 253,01 €	20,26 €	15,11 €	15%	-15%
<b>Myocardite liée à l'infection – Désutilités</b>		-0,0038	-0,0029 / -0,0048	17,69 €	17,69 €	0%	0%
<b>Proportion de recours aux soins</b>		25,10%	18,83% - 31,38%	60,66 €	Dominance de la stratégie de rappel vaccinal 2023 par rapport au non-rappel vaccinal 2023	243%	/
<b>Prise en charge ambulatoire – Coût</b>		277,73 €	208,30 € - 347,16 €	60,66 €	Dominance de la stratégie de rappel vaccinal 2023 par rapport au non-rappel vaccinal 2023	243%	/
<b>Infection aigue – Désutilité</b>		-0,0036	-0,0027 / -0,0045	17,74 €	17,63 €	0,3%	-0,3%
<b>Taux d'hospitalisation chez les personnes non-vaccinés</b>	0-17 ans	2,30%	2,20% -2,39%	200,82 €	Dominance de la stratégie de rappel vaccinal 2023 par rapport au non-rappel vaccinal 2023	1036%	
	18-29 ans	2,37%	2,24% - 2,50%				
	30-39 ans	2,38%	2,24% - 2,53%				
	40-49 ans	2,33%	2,18% - 2,49%				
	50-59 ans	2,33%	2,18% - 2,49%				
	60-64 ans	11,35%	10,92% - 11,78%				
	65-69 ans	11,35%	10,92% - 11,78%				
	70-79 ans	11,35%	10,92% - 11,78%				
	80+ ans	26,60%	25,85% - 27,36%				

Analyse principale – RDCR 18 €/ QALY				RDCR associé à la		% variation du RDCR	
		Valeur de référence	Variation	Borne basse	Borne haute	Min	Max
Taux d'hospitalisation en soins critiques	0-17 ans	8,55%	7,42% - 9,76%	130,50 €	Dominance de la stratégie de rappel vaccinal 2023 par rapport au non-rappel vaccinal 2023	638%	
	18-29 ans	7,44%	6,03% - 8,99%				
	30-39 ans	7,20%	5,73% - 8,83%				
	40-49 ans	23,76%	20,95% - 26,68%				
	50-59 ans	23,76%	20,95% - 26,68%				
	60-64 ans	22,68%	21,02% - 24,38%				
	65-69 ans	22,68%	21,02% - 24,38%				
	70-79 ans	22,68%	21,02% - 24,38%				
	80+ ans	5,53%	4,80% - 6,31%				
Hospitalisation conventionnelle – Coût		4 770,11 €	3 577,58 € - 5 962,64 €	750,36 €	Dominance de la stratégie de rappel vaccinal 2023 par rapport au non-rappel vaccinal 2023	4143%	
Hospitalisation en soins critiques – Coût		17 092,71 €	12 819,53 € - 21 365,89 €	474,58 €	Dominance de la stratégie de rappel vaccinal 2023 par rapport au non-rappel vaccinal 2023	2583%	
Soins de suite et de réadaptation (SSR) – Coût		474,14 €	355,61 € - 592,68 €	86,78 €	Dominance de la stratégie de rappel vaccinal 2023 par rapport au non-rappel vaccinal 2023	391%	
Hospitalisation conventionnelle - Désutilité		-0,0216	-0,0162 / -0,0270	17,74 €	17,63 €	0%	0%
Hospitalisation en soins critiques - Désutilité		-0,0466	-0,0350 / -0,0583	17,71 €	17,66 €	0%	0%
Taux de mortalité en hospitalisation	0-17 ans	0,30%	0,21% - 0,40%	16,28 €	19,06 €	-8%	8%
	18-29 ans	0,95%	0,81% - 1,10%				

Analyse principale – RDCR 18 €/ QALY				RDCR associé à la		% variation du RDCR	
		Valeur de référence	Variation	Borne basse	Borne haute	Min	Max
	30-39 ans	1,09%	0,94% - 1,25%				
	40-49 ans	4,94%	4,69% - 5,20%				
	50-59 ans	4,94%	4,69% - 5,20%				
	60-64 ans	13,81%	13,55% - 14,07%				
	65-69 ans	13,81%	13,55% - 14,07%				
	70-79 ans	13,81%	13,55% - 14,07%				
	80+ ans	20,12%	19,86% - 20,38%				
<b>Taux de réadmission à l'hôpital</b>		4,10%	2% - 6,10%	98,94 €	Dominance de la stratégie de rappel vaccinal 2023 par rapport au non-rappel vaccinal 2023	459%	
<b>Taux de mortalité en sortie d'hospitalisation</b>		2,70%	0% - 8,4%	17,32 €	18,23 €	-2%	3%
<b>Désutilité en post-hospitalisation</b>		0	-0,08		16,92 €		-4%
<b>Prévalence du Covid-long : Tous âges – non hospitalisé</b>		30%	22,50% - 37,50%	69,06 €	Dominance de la stratégie de rappel vaccinal 2023 par rapport au non-rappel vaccinal 2023	291%	
<b>Prévalence du Covid-long : Tous âges – hospitalisé</b>		38%	28,50% - 47,50%	40,25 €	Dominance de la stratégie de rappel vaccinal 2023 par rapport au non-rappel vaccinal 2023	128%	
<b>Coût du Covid-long (non hospitalisé)</b>		272,90 €	204,68 € - 341,13 €	68,19 €	Dominance de la stratégie de rappel vaccinal 2023 par rapport au non-rappel vaccinal 2023	286%	
<b>Coût du Covid-long (hospitalisé)</b>		413,24 €	309,93 € – 516,55 €	39,95 €	Dominance de la stratégie de rappel vaccinal	126%	

Analyse principale – RDCR 18 €/ QALY			RDCR associé à la		% variation du RDCR	
	Valeur de référence	Variation	Borne basse	Borne haute	Min	Max
				2023 par rapport au non-rappel vaccinal 2023		
<b>Désutilité Covid-long (patients non-hospitalisés)</b>	-0,0685	-0,0514 / -0,0856	17,91 €	17,46 €	1%	-1%
<b>Désutilité Covid-long (patients hospitalisés)</b>	-0,139	-0,1043 / -0,1738	17,82 €	17,55 €	1%	-1%
<b>Pourcentage d'individus infectés symptomatiques</b>	63,5%	47,63% - 79,38%	1 863,23 €	Dominance de la stratégie de rappel vaccinal 2023 par rapport au non-rappel vaccinal 2023	10 436%	

## Analyse probabiliste

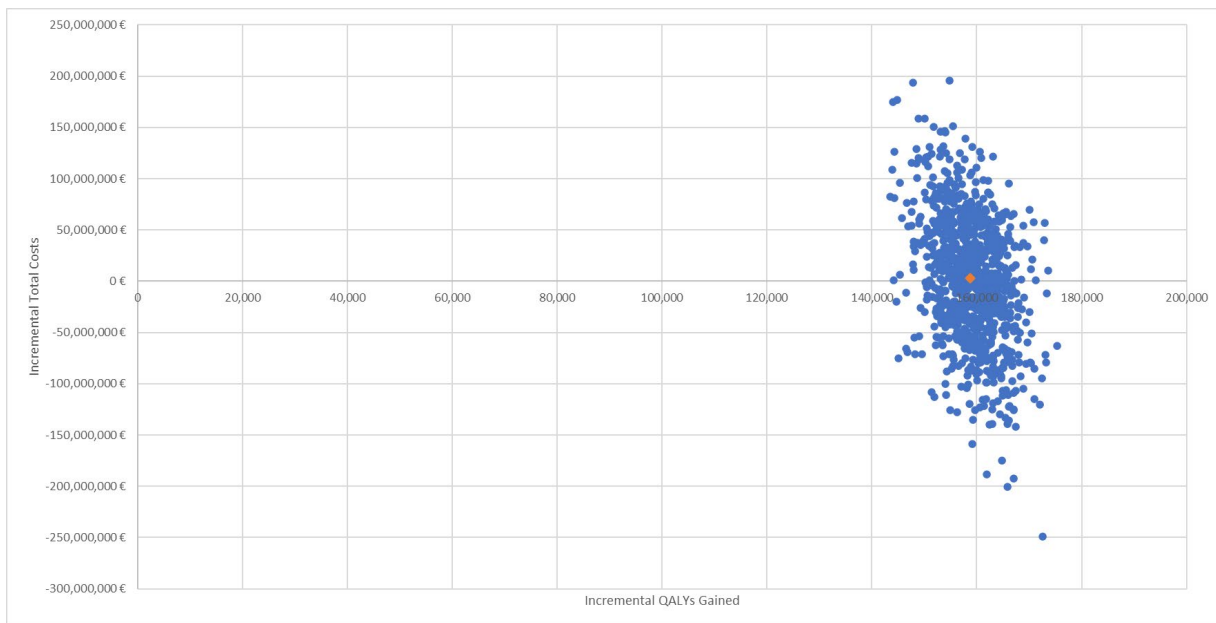


Figure 4. Résultats de l'analyse de sensibilité probabiliste (analyse de référence) (source : rapport technique juillet 2023)

### 4.4.3. Analyses complémentaires

Tableau 28. Résultats cliniques dans la population immunodéficiente (source : rapport technique juillet 2023)

Résultats cliniques	Rappel bivalent SPIKEVAX	Rappel bivalent COMIRNATY	Différence
Nombre de vaccinations	██████	██████	0
Infections symptomatiques	48 447	49 023	576
Hospitalisations	4 233	4 279	46
Décès liés au Covid-19	732	742	10
Myocardites liées à l'infection	61	62	1
Myocardites liées à la vaccination	0,05	0,05	0,00
Episodes Covid-long	14 595	14 767	172

Tableau 29. QALYs perdus dans la population immunodéficiente (source : rapport technique juillet 2023)

QALY perdus (Population totale)	Rappel bivalent SPIKEVAX	Rappel bivalent COMIRNATY	Différence*
<b>QALYs perdus - Mortalité</b>			
Mortalité en hospitalisation	6 621	6 697	76
Mortalité en post-hospitalisation	1 369	1 378	9
<b>QALYs perdus - Morbidité</b>			
Non-hospitalisé	159	161	2

Hospitalisé	126	128	1
Post-hospitalisation	0	0	0
Réadmission	41	41	0
Evènements indésirables	5	5	0
Myocardites liées à l'infection	0	0	0
Episodes Covid-long	1 094	1 106	13
<b>Total</b>	<b>9 415</b>	<b>9 517</b>	<b>101</b>

Tableau 30. Résultats économiques dans la population immunodéficiente (source : rapport technique juillet 2023)

Coûts totaux (en millions)	Rappel bivalent SPIKEVAX	Rappel bivalent COMIRNATY	Différence
Vaccinations			-
Evènements indésirables			-
Infection aiguë – coûts	35 757 688 €	36 148 023 €	390 336 €
Myocardites liées à l'infection	109 811 €	111 606 €	1 795 €
Post-infection: Covid-long	4 169 602 €	4 218 592 €	48 990 €
<b>Total</b>	<b>44 811 417 €</b>	<b>45 252 537 €</b>	<b>441 120 €</b>

Tableau 31. Résultats d'efficacité de l'analyse complémentaire (source : rapport technique juillet 2023)

Stratégie de vaccination	Total Coûts	Total QALYs perdus	Δ Coûts	Δ QALY gagnés*	RDCR (€/QALY)
Rappel bivalent SPIKEVAX	44 811 417 €	9 415			Ref
Rappel bivalent COMIRNATY	45 252 537 €	9 517	441 120 €	-101	Dominé

Tableau 32. Résultats économiques pour les scénarios (source : rapport technique juillet 2023)

	Rappel bivalent SPIKEVAX	Rappel bivalent COMIRNATY	Différence*
Analyse de référence (Immunodéficient)	44 811 417 €	45 252 537 €	441 120 €
Scénario 1 : Taux d'hospitalisation plus élevé chez les 80+	49 460 913 €	49 999 222 €	538 308 €
Scénario 2 : Taux d'hospitalisation similaire à celui de la population générale	26 666 265 €	26 929 539 €	263 274 €
Scénario 3 : Incidence de l'infection plus faible	29 383 626 €	29 614 445 €	230 819 €

Tableau 33. Résultats d'efficience pour les scénarios (source : rapport technique juillet 2023)

Stratégies de vaccination	Total Coûts	Total QALYs perdus	Δ Coûts	Δ QALY perdus*	ICER (Δ Coût/QALY Gagné)
<b>Scenario 1</b>					
Rappel bivalent SPIKEVAX	49 460 913 €	10 233	-	-	Ref
Rappel bivalent COMIRNATY	49 999 222 €	10 351	538 308 €	-118	Dominé
<b>Scenario 2</b>					
Rappel bivalent SPIKEVAX	26 666 265 €	4 688	-	-	Ref
Rappel bivalent COMIRNATY	26 929 539 €	4 742	263 274 €	-54	Dominé
<b>Scenario 3</b>					
Rappel bivalent SPIKEVAX	29 383 626 €	5 820	-	-	Ref
Rappel bivalent COMIRNATY	29 614 445 €	5 873	230 819 €	-53	Dominé

# 5. Complément D. de l'analyse d'impact budgétaire

## 5.1. Choix structurants de l'analyse d'impact budgétaire

### Population d'analyse et population cible

Tableau 34. Couverture vaccinale historique, par groupes d'âge et par statut de vaccination le plus élevé (source : rapport technique juillet 2023)

Groupes d'âge	Primo-vaccination incomplète	Primo-vaccination complète	1 <sup>er</sup> rappel	2 <sup>ème</sup> rappel	3 <sup>ème</sup> rappel
30-39 ans	11,93%	23,940%	60,950%	3,110%	0,070%
40-49 ans	11,93%	23,940%	60,950%	3,110%	0,070%
50-59 ans	8,85%	13,340%	66,160%	10,990%	0,660%
60-64 ans	9,25%	9,150%	45,350%	31,920%	4,330%
65-69 ans	9,25%	9,150%	45,350%	31,920%	4,330%
70-79 ans	6,64%	7,930%	36,200%	40,480%	8,750%
≥80 ans	13,39%	11,850%	27,980%	34,600%	12,180%

Tableau 35. Population cible finale de l'année 1 avant l'arrivée sur le marché de SPIKEVAX (source : rapport technique juillet 2023)

Population cible	Année 1	Source
<b>Population française</b>		
30-39 ans	8 162 061	Institut National de la Statistique et des Études Économiques (INSEE)
40-49 ans	8 452 839	
50-59 ans	8 880 335	
60-64 ans	4 166 019	
65-69 ans	3 888 327	
70-79 ans	6 440 522	
≥80 ans	4 160 351	
<b>Total</b>	<b>44 150 454</b>	
<b>Proportion de personnes ayant reçu une primo-vaccination et pouvant bénéficier d'un rappel (rappel prévu à l'automne 2023)</b>		
30-39 ans	88,07%	Centre européen de prévention et de contrôle des maladies (ECDC) <a href="#">6</a>
40-49 ans	88,07%	
50-59 ans	91,15%	
60-64 ans	90,75%	
65-69 ans	90,75%	
70-79 ans	93,36%	

≥80 ans	86,61%
<b>Nombre de personnes qui ont reçu la primo-vaccination et qui sont éligibles pour un rappel (prévu pour le rappel de l'automne 2023)</b>	
30-39 ans	7 188 327
40-49 ans	7 444 415
50-59 ans	8 094 425
60-64 ans	3 780 662
65-69 ans	3 528 657
70-79 ans	6 012 871
≥80 ans	3 603 280
<b>Total</b>	<b>39 652 638</b>

Figure 5. Couverture vaccinale du rappel SPIKEVAX à l'automne 2023 (source : rapport technique juillet 2023)

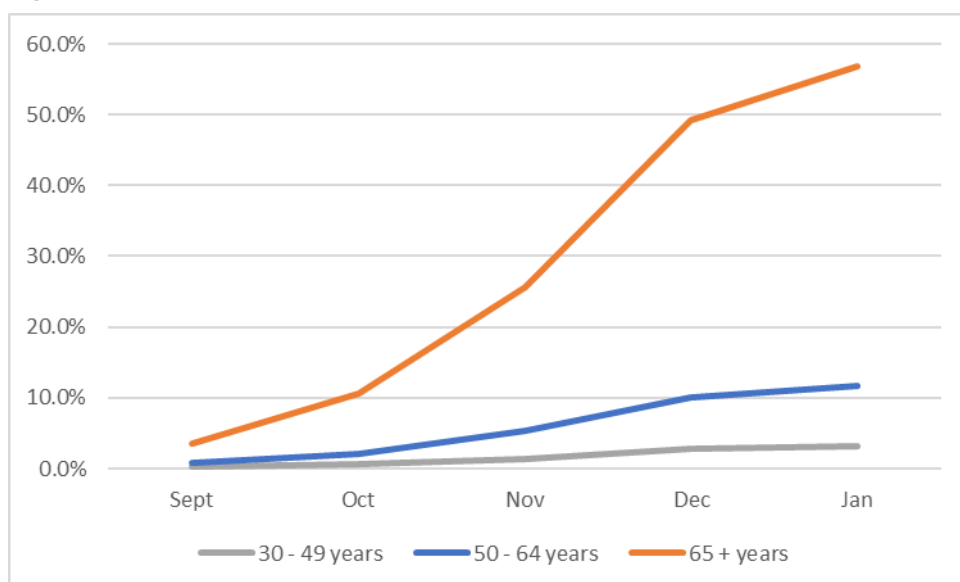


Tableau 36. Couverture vaccinale future, par groupes âge (source : rapport technique juillet 2023)

Groupes d'âge (années)	Septembre (Mois 1)	Octobre (Mois 2)	Novembre (Mois 3)	Décembre (Mois 4)	Janvier (Mois 5)	Février (Mois 6)*
30-39 ans	0,20%	0,59%	1,44%	2,76%	3,18%	3,18%
40-49 ans	0,20%	0,59%	1,44%	2,76%	3,18%	3,18%
50-59 ans	0,74%	2,18%	5,27%	10,10%	11,65%	11,65%
60-64 ans	0,74%	2,18%	5,27%	10,10%	11,65%	11,65%
65-69 ans	3,62%	10,61%	25,68%	49,27%	56,80%	56,80%
70-79 ans	3,62%	10,61%	25,68%	49,27%	56,80%	56,80%
≥80 ans	3,62%	10,61%	25,68%	49,27%	56,80%	56,80%

\* On suppose qu'il n'y a plus de prises après le mois 5. Les valeurs pour les mois 5 à 12 sont les mêmes, et les mois 7 à 12 ne sont donc pas affichés.

## 5.2. Méthode et hypothèses

### Description générale du modèle

Figure 6. Structure analytique du modèle d'impact budgétaire (source : rapport technique juillet 2023)

#### Pourcentage de la population vaccinée

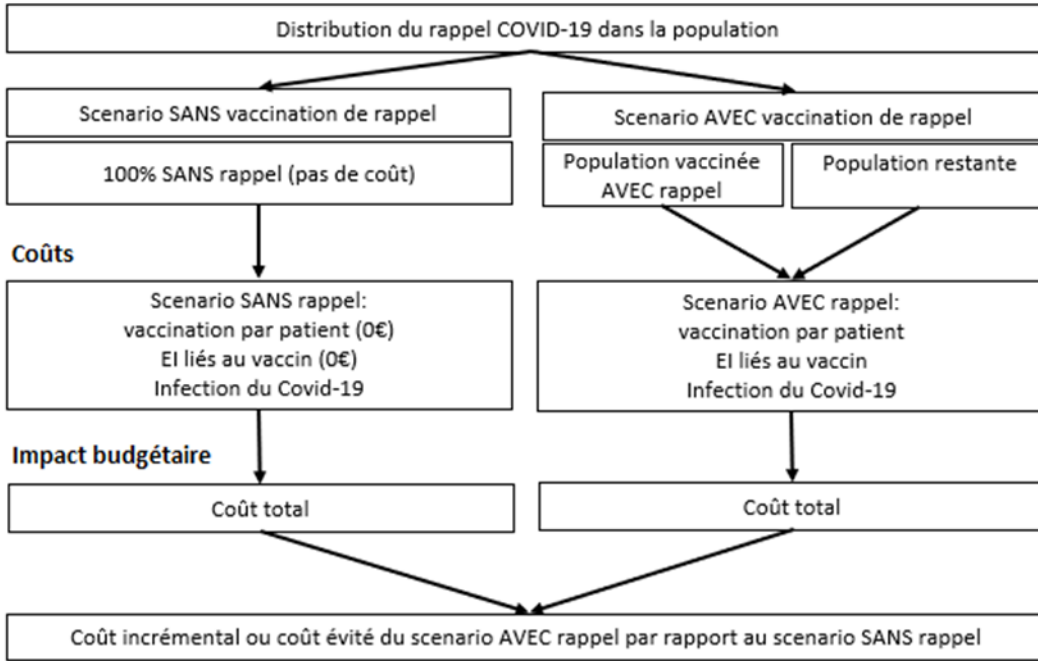
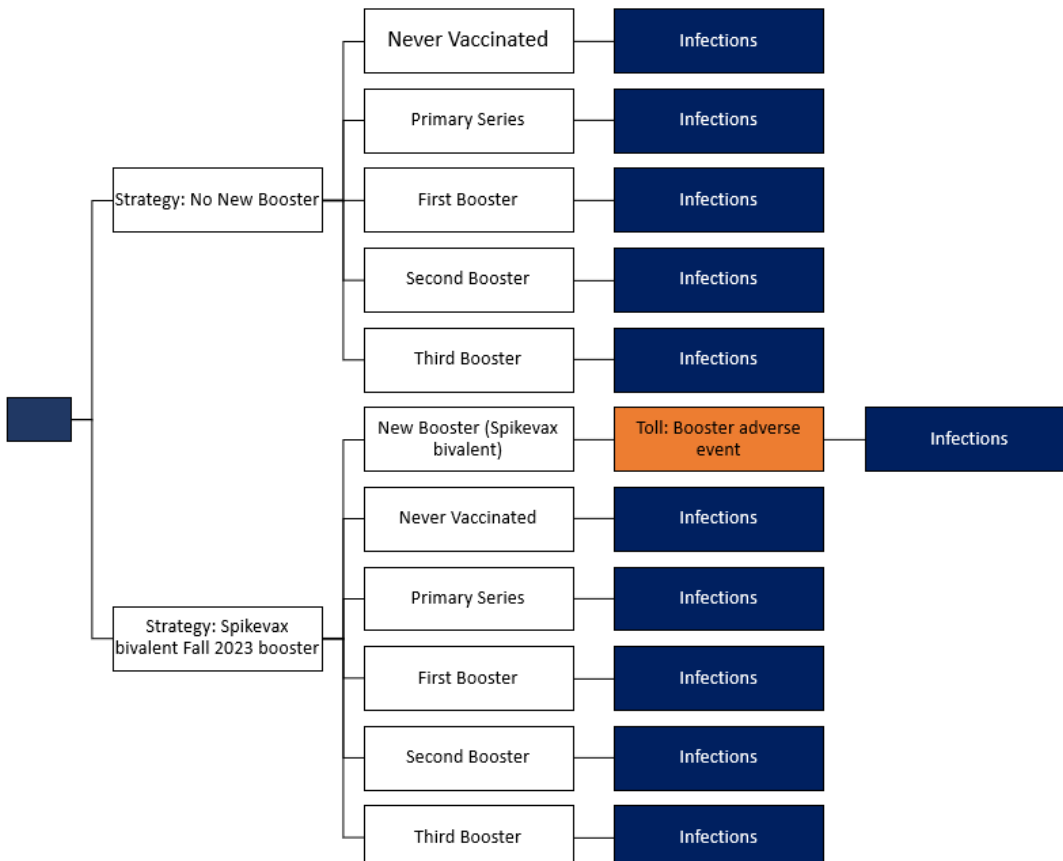


Figure 7 : Structure du modèle montrant la comparaison entre l'absence de rappel et une stratégie de rappel par SPIKEVAX à l'automne 2023 en terme d'infections (source : rapport technique juillet 2023)





60-64 ans	1,51	1,51	1,74	2,29	2,56	2,18	1,88	1,49	1,40	1,36	1,52	1,69
65-69 ans	1,51	1,51	1,74	2,29	2,56	2,18	1,88	1,49	1,40	1,36	1,52	1,69
70-79 ans	1,47	1,46	1,67	2,19	2,48	2,13	1,84	1,45	1,34	1,29	1,42	1,58
≥80 ans	1,42	1,41	1,61	2,13	2,41	2,07	1,79	1,41	1,30	1,25	1,39	1,53

## 5.4. Présentation des résultats et exploration de l'incertitude

### 5.4.1. Résultats de l'analyse d'impact budgétaire

#### Résultats cliniques

Tableau 39. Résultats cliniques (source : rapport technique juillet 2023)

Résultats	Scenario SANS administration du rappel vaccinal SPIKEVAX	Scenario AVEC administration du rappel vaccinal SPIKEVAX	Différence
<b>Infections symptomatiques</b>			
30-39 ans	1 995 282	1 989 435	-5 847
40-49 ans	2 056 945	2 050 912	-6 033
50-59 ans	2 067 036	2 044 664	-22 372
60-64 ans	879 572	869 949	-9 623
65-69 ans	820 943	777 151	-43 791
70-79 ans	1 307 268	1 237 354	-69 914
≥ 80 ans	820 395	776 493	-43 902
<b>Total</b>	<b>9 947 440</b>	<b>9 745 958</b>	<b>-201 482</b>
<b>Formes graves (Hospitalisations)</b>			
30-39 ans	38 722	38 460	-262
40-49 ans	39 078	38 814	-265
50-59 ans	36 816	35 909	-907
60-64 ans	66 576	65 006	-1 570
65-69 ans	62 138	54 994	-7 144
70-79 ans	92 534	81 908	-10 625
≥ 80 ans	149 475	132 639	-16 836
<b>Total</b>	<b>485 340</b>	<b>447 730</b>	<b>-37 609</b>
<b>Décès</b>			
30-39 ans	1 456	1 446	-10
40-49 ans	2 933	2 914	-20
50-59 ans	2 764	2 696	-68

60-64 ans	10 743	10 490	-253
65-69 ans	10 027	8 875	-1 153
70-79 ans	14 932	13 218	-1 715
≥ 80 ans	33 298	29 548	-3 751
<b>Total</b>	<b>76 155</b>	<b>69 185</b>	<b>-6 969</b>

## Coûts totaux et désagrégés par poste

Tableau 40. Coûts totaux par postes dans les scénarios SANS et AVEC SPIKEVAX (source : rapport technique juillet 2023)

Postes de coûts	Scenario SANS administration du rappel vaccinal SPIKEVAX	Scenario AVEC administration du rappel vaccinal SPIKEVAX	Différence
<b>Population 30-64 ans à risque</b>			
Vaccination	■	■	■
Evènements indésirables	0 €	729 614 €	729 614 €
Phase aiguë	1 502 772 123 €	1 481 980 398 €	-20 791 725 €
Non-hospitalisé	443 070 541 €	440 414 380 €	-2 656 161 €
Hospitalisé	1 059 701 582 €	1 041 566 018 €	-18 135 565 €
Myocardite liée à l'infection	13 133 531 €	13 037 354 €	-96 178 €
Phase post-aiguë: Covid-long	583 802 863 €	580 040 219 €	-3 762 644 €
Non hospitalisé	558 160 391 €	554 814 279 €	-3 346 112 €
Hospitalisé	25 642 472 €	25 225 941 €	-416 532 €
<b>Total</b>	■	■	■
<b>Population 65 ans et plus</b>			
Vaccination	■	■	■
Evènements indésirables	0 €	2 919 463 €	2 919 463 €
Phase aiguë	1 760 408 911 €	1 571 363 824 €	- 189 045 086 €
Non-hospitalisé	171 860 209 €	163 866 461 €	-7 993 748 €
Hospitalisé	1 588 548 702 €	1 407 497 363 €	- 181 051 339 €
Myocardite liée à l'infection	9 706 880 €	9 187 974 €	-518 906 €
Phase post-aiguë: Covid-long	255 114 110 €	240 649 022 €	-14 465 088 €
Non hospitalisé	216 501 781 €	206 431 617 €	-10 070 165 €
Hospitalisé	38 612 328 €	34 217 406 €	-4 394 923 €
<b>Total</b>	■	■	■

## Impact budgétaire

Tableau 41. Impact budgétaire net relatif à l'introduction du rappel vaccinal SPIKEVAX (source : rapport technique juillet 2023)

Résultat	Année 1
<b>Population 30-64 ans à risque</b>	
Absence de vaccination de rappel	██████████
Administration d'une vaccination de rappel par SPIKEVAX	██████████
Impact budgétaire (Vaccination de rappel par SPIKEVAX - Absence de vaccination de rappel)	██████████
Variation % par rapport au scénario (absence de vaccination de rappel)	1.5%
<b>Population de 65 ans et plus</b>	
Absence de vaccination de rappel	██████████
Administration d'une vaccination de rappel par SPIKEVAX	██████████
Impact budgétaire (Vaccination de rappel par SPIKEVAX - Absence de vaccination de rappel)	██████████
Variation % par rapport au scénario (absence de vaccination de rappel)	1.0%

## 5.4.2. Analyses de sensibilité de l'analyse d'impact budgétaire

Tableau 42. Résultats de l'analyse de sensibilité déterministes (source : rapport technique juillet 2023)

Impact budgétaire de l'analyse de référence = ████████ €			Impact budgétaire net		% de variation	
Paramètres	Référence	Sources / Hypothèses	Borne inférieure	Borne supérieure	Borne inférieure	Borne supérieure
Taux de couverture vaccinale	Tableau 34	+/- 20%	████████	████████	-20,0%	+20,0%
Incidence		Incidence plus faible	-	████████		212,3%
Prix de l'intervention	██████	████████	████████	████████	-228,1%	91,3%
EV (Rappel bivalent SPIKEVAX)		Pratama : 57,1% (infection) 95,9% (Forme grave)		Khoury : 73,0% (infection) ; 91,3% (Forme grave)		8,2%
		Tseng et al : 84,3% (forme grave)		████████		-
Taux de perte d'immunité (Rappel bivalent SPIKEVAX)		Higdon et al. 4,75% (infection) ; 1,37% (Forme grave)	3,05% - 6,75% (infection) 0,62% - 2,38% (Forme grave)	████████	████████	-31,5%
Parts de marché	█████ pour SPIKEVAX dans le scenario (pas de vaccination de rappel)	████████	████████	████████	-25,0%	66,7%
Coûts des événements indésirables			████████	████████	-1,8%	1,8%
Réactions locales de grade 3	8,84 €	6,63 € - 11,05 €				

<b>Réactions systémiques de grade 3</b>	9,82 €	7,37 € - 12,28 €				
<b>Réactions anaphylactiques</b>	400,84 €	300,63 € - 501,05 €				
<b>Myocardites/Péricardites</b>	410,04 €	307,53 € - 512,55 €				
<b>Taux de survenue de myocardites liées au vaccin</b>	CDC	Epi-phare		██████████		0,1%
<b>Taux de survenue de myocardites liées à l'infection</b>			██████████	██████████	-0,2%	0,2%
<b>30-39 ans</b>	0,07%	0,05% - 0,08%				
<b>40-49 ans</b>	0,09%	0,08% - 0,11%				
<b>50-59 ans</b>	0,14%	0,12% - 0,15%				
<b>60-64 ans</b>	0,14%	0,12% - 0,15%				
<b>65-69 ans</b>	0,16%	0,14% - 0,18%				
<b>70-79 ans</b>	0,18%	0,15% - 0,21%				
<b>80+ ans</b>	0,21%	0,18% - 0,24%				
<b>% de recours aux soins</b>	23,40%	17,6% - 29,3%	██████████	██████████	-5,3%	5,3%
<b>Coût de la prise en charge ambulatoire</b>	277,73 €	208,30 € - 347,16 €	██████████	██████████	-5,3%	5,3%
<b>Taux d'hospitalisations pour la population non-vacciné</b>			██████████	██████████	-14,0%	13,9%
<b>30-39 ans</b>	2,38%	2,24% - 2,53%				
<b>40-49 ans</b>	2,33%	2,18% - 2,49%				

<b>50-59 ans</b>	2,33%	2,18% - 2,49%				
<b>60-64 ans</b>	11,35%	10,92% - 11,78%				
<b>65-69 ans</b>	11,35%	10,92% - 11,78%				
<b>70-79 ans</b>	11,35%	10,92% - 11,78%				
<b>80+ ans</b>	26,60%	25,85% - 27,36%				
<b>Taux d'hospitalisations en soins critiques</b>			██████████	██████████	-10,1%	9,8%
<b>30-39 ans</b>	7,20%	5,73% - 8,83%				
<b>40-49 ans</b>	23,76%	20,95% - 26,68%				
<b>50-59 ans</b>	23,76%	20,95% - 26,68%				
<b>60-64 ans</b>	22,68%	21,02% - 24,38%				
<b>65-69 ans</b>	22,68%	21,02% - 24,38%				
<b>70-79 ans</b>	22,68%	21,02% - 24,38%				
<b>80+ ans</b>	5,53%	4,80% - 6,31%				
<b>Coût de l'hospitalisation</b>	Hospitalisation conventionnelle : 3 357,74 € Hospitalisation en soins critiques : 13 329,39 €	Hospitalisation conventionnelle : (2 518,31€ - 4 197,18 €) Hospitalisation en soins critiques : (9 997,05 € - 16 661,74 €)	██████████	██████████	-93,0%	93,0%
<b>Coût SSR</b>	337,04 €	252,78 € - 421,30 €	██████████	██████████	-5,3%	5,2%
<b>Taux de mortalité à l'hôpital</b>			██████████	██████████	-0,2%	0,1%
<b>30-39 ans</b>	1,09%	0,94% - 1,25%				

<b>40-49 ans</b>	4,94%	4,69% - 5,20%				
<b>50-59 ans</b>	4,94%	4,69% - 5,20%				
<b>60-64 ans</b>	13,81%	13,55% - 14,07%				
<b>65-69 ans</b>	13,81%	13,55% - 14,07%				
<b>70-79 ans</b>	13,81%	13,55% - 14,07%				
<b>80+ ans</b>	20,12%	19,86% - 20,38%				
<b>Taux de réadmission à l'hôpital</b>	4,10%	2% - 6,10%	████████	████████	-6,1%	6,4%
<b>Prévalence du Covid-long : non hospitalisé</b>	30%	22,5%-37,5%	████████	████████	-6,6%	6,6%
<b>Prévalence du Covid-long : hospitalisé</b>	38%	28,5% - 50%	████████	████████	-3,0%	2,4%
<b>Coût du Covid-long</b>	Covid-long (non hospitalisé): 272,90 €	Covid-long (non hospitalisé) : 204,68 € - 341,13 €	████████	████████	-9,0%	9,0%
	Covid-long (hospitalisé): 413,24 €	Covid-long (hospitalisé): 309,93 € - €				
		Coûts liés au Covid-long = 0		████████		███%

### Analyse de sensibilité en scénario retenant un horizon temporel de 3 ans

- Année 1 : █████ (part de marché actuelle du vaccin SPIKEVAX)
- Année 2 : █████
- Année 3 : █████

Tableau 43. Nombre d'individus vaccinés AVEC le rappel bivalent SPIKEVAX 2023 sur 3 ans en fonction des parts de marché

Ages	Scenario SANS administration du rappel vaccinal SPIKEVAX				Scenario AVEC administration du rappel vaccinal SPIKEVAX			
	Année 1	Année 2	Année 3	Effectif cumulé	Année 1	Année 2	Année 3	Effectif cumulé
30-39 ans	0	0	0	0	██████	██████	██████	██████
40-49 ans	0	0	0	0	██████	██████	██████	██████
50-59 ans	0	0	0	0	██████	██████	██████	██████
60-64 ans	0	0	0	0	██████	██████	██████	██████
65-69 ans	0	0	0	0	██████	██████	██████	██████
70-79 ans	0	0	0	0	██████	██████	██████	██████
≥ 80 ans	0	0	0	0	██████	██████	██████	██████
<b>Total</b>	0	0	0	0	██████	██████	██████	██████

Tableau 44. Impact budgétaire net relatif à l'introduction du rappel vaccinal SPIKEVAX sur un horizon temporel de 3 ans

Résultats	Année 1	Année 2	Année 3	Cumul
Population : 30-64 ans à risque				
Absence de vaccination de rappel	██████	██████	██████	██████
Administration d'une vaccination de rappel par SPIKEVAX	██████	██████	██████	██████
Impact budgétaire (Vaccination de rappel par SPIKEVAX - Absence de vaccination de rappel)	██████	██████	██████	██████
Variation % par rapport au scénario (absence de vaccination de rappel)	0.2%	1.2%	0.4%	0.6%
Population : +65 ans				
Absence de vaccination de rappel	██████	██████	██████	██████
Administration d'une vaccination de rappel par SPIKEVAX	██████	██████	██████	██████

Impact budgétaire (Vaccination de rappel par SPIKEVAX - Absence de vaccination de rappel)	██████████	██████████	██████████	██████████
Variation % par rapport au scénario (absence de vaccination de rappel)	0,2%	-2,8%	-13,8%	-6,1%
Population : +30 ans éligible au rappel vaccinal				
Absence de vaccination de rappel	██████████	██████████	██████████	██████████
Administration d'une vaccination de rappel par SPIKEVAX	██████████	██████████	██████████	██████████
Impact budgétaire (Vaccination de rappel par SPIKEVAX - Absence de vaccination de rappel)	██████████	██████████	██████████	██████████
Variation % par rapport au scénario (absence de vaccination de rappel)	0,2%	-0,9%	-7,1%	-2,8%

# Table des annexes

---

Annexe 1.	Documents supports	85
Annexe 2.	Échange technique avec l'industriel	86

## Annexe 1. Documents supports

L'analyse critique évalue la recevabilité de l'évaluation économique au regard du guide méthodologique en vigueur (HAS, 2020).

L'analyse critique est fondée sur les documents transmis par l'industriel à la HAS :

- Rapport de présentation en vue d'une soumission à la CEESP (28/04/2023) ;
- Rapport technique de l'analyse de l'efficacité (version actualisée suite à l'échange technique 30/07/2023) ;
- Rapport technique de l'analyse d'impact budgétaire (version actualisée suite à l'échange technique 30/07/2023)
- Version électronique du modèle d'efficacité au format Excel (28/04/2023)
- Version électronique du modèle d'impact budgétaire au format Excel (version actualisée suite à l'échange technique 30/07/2023)
- Réponses aux questions techniques adressées le 30/07/2023.

Des documents complémentaires ont également été fournis dans le dossier :

- Rapport soumis à la Commission de la transparence ;
- Bibliographies du rapport de présentation et des rapports techniques.
- Documents supports

## Annexe 2. Échange technique avec l'industriel

La liste de questions techniques ci-dessous a été adressée à l'industriel. L'industriel a adressé des réponses écrites à la HAS.

### Analyse d'efficience

#### CHOIX STRUCTURANTS DE L'ÉVALUATION

##### Objectif et stratégies comparées

1. La modélisation de l'efficacité de la stratégie évaluée à partir de données d'efficacité et d'immunogénicité non spécifique à un vaccin donné, conduit à évaluer l'efficience attendue de la stratégie de rappel vaccinal en comparaison à une stratégie d'absence de rappel vaccinal. **Pouvez-vous discuter des limites soulevées par l'analyse proposée, au regard notamment du principal objectif attendu des évaluations produites dans le cadre de l'inscription au remboursement des produits de santé, à savoir « d'évaluer l'efficience attendue ou constatée du produit de santé ou de la technologie dans l'indication concernée, sur la base des connaissances disponibles au moment de la demande, afin d'éclairer la revendication d'un prix »** (cf. choix méthodologiques pour l'évaluation économique à la HAS) ? Il est attendu que la discussion aborde le choix de la stratégie évaluée et de la stratégie comparée.

##### Taux d'actualisation

2. En lien avec la question 11, et conformément aux recommandations (cf. choix méthodologiques pour l'évaluation économique à la HAS), pouvez-vous vous assurer qu'un taux d'actualisation de 1,5% est considéré au-delà de 30 ans ?

##### Population d'analyse

3. En lien avec la question 2 portant sur l'analyse d'impact budgétaire, pouvez-vous discuter et envisager l'identification dans l'analyse de l'efficience des deux sous-population considérées (sous-population des 30/64 ans à risque et sous-population des 65 ans et plus) ?

##### Horizon temporel

4. Un horizon temporel vie entière a été proposée dans l'analyse de référence :
  - a. **Pouvez-vous justifier davantage le choix de cet horizon ?** (à titre indicatif et non exhaustif, au regard de la quantité du bénéfice démontrée du vaccin sur la réduction de la mortalité).
  - b. **Pouvez-vous argumenter l'absence de choix, en analyse de référence, d'un horizon temporel long** (mais pas vie entière) **compte tenu notamment de l'incertitude liée aux données d'efficacité et au contexte vaccinal ?**
  - c. En lien avec les réponses apportées aux questions a. et b., **pouvez-vous réaliser plusieurs analyses de sensibilité sur l'horizon temporel** (horizons à court terme, horizons à moyen terme et horizons à long terme) ?

---

#### CHOIX DE MODELISATION

##### Population simulée

5. Lors du choix de la matrice de contact à utiliser dans le modèle de transmission dynamique :

- a. Pourquoi avez-vous choisi la matrice de contact simulée de Prem *et al.* (PLoS Computational Biology 13(9) 2017) et non les données publiées dans Béraud *et al.* (PLoS ONE 10(7) 2015) ?
- b. Des comparaisons ont-elles été effectuées entre les deux matrices et, le cas échéant, comment la matrice de Prem *et al.* (2017) a-t-elle été jugée la plus appropriée pour le modèle ?

*Explication : Les données publiées dans Prem et al. (2017) sont le résultat d'une modélisation visant à obtenir des matrices de contact à utiliser en l'absence de données sur les contacts quotidiens dans un pays. Les données sur les contacts quotidiens pour la population française ont été publiées en 2015.*

### Choix et structure du modèle

6. Concernant la structure de l'arbre de décision :
  - a. Pouvez-vous décrire comment ont été déterminés les différents parcours de prise en charge des patients pendant la période d'infection ?
  - b. Pouvez-vous expliquer pourquoi le nœud initial est « Toll : Myocarditis » alors que cet événement est défini comme un événement intercurrent ne déterminant pas la répartition de la cohorte entre les états modélisés ?**
  - c. Pouvez-vous discuter de l'impact attendu de l'absence de considération des passages aux urgences non suivies d'hospitalisation ?
  - d. Pouvez-vous actualiser le schéma de la structure du modèle afin de faire figurer, parmi les patients non-hospitalisés, les patients ayant recours aux soins de ceux n'ayant pas recours aux soins ?**
7. Concernant la distinction de deux types de COVID-long, sévère et non-sévère, selon que la prise en charge de l'infection des patients ait eu lieu à l'hôpital ou en ambulatoire, pouvez-vous :
  - a. justifier cliniquement la différenciation de ces deux types de COVID-long ?**
  - b. discuter cette différenciation de covid-19 long au regard notamment des données disponibles pour les documenter et des hypothèses devant être formulées ?**
  - c. justifier de la relation entre le mode de prise en charge et la sévérité du COVID-long ?**
  - d. Enfin, pouvez-vous conduire une analyse de sensibilité en scénario sans modélisation du COVID-long ?**

### Intégration des données cliniques

#### *Modèle dynamique*

- 8. Pouvez-vous nous donner des précisions sur la procédure suivie pour estimer le paramètre de transmission tel qu'il est présenté dans le tableau 24 ?**
9. Pourquoi les 188 903 infections initiales du modèle ont-elles été réparties de manière égale entre les 9 groupes d'âge de la population (Tableau 5) alors que Santé publique France publie des statistiques hebdomadaires sur l'incidence des infections par le SARS-CoV-2 pour les mêmes groupes d'âge ? Sauf argumentation contraire convaincante, pouvez-vous considérer, en analyses de référence, une répartition par groupes d'âge cohérente avec les données observées en France ?

10. En ce qui concerne l'estimation des parts de marché présentées dans le tableau 14, y a-t-il une erreur dans la dernière colonne ? La somme de ces données ne devrait-elle pas être de 100 % ?

#### Arbre de décision

11. **Pouvez-vous expliciter comment est calculé dans le modèle, au-delà d'un an, « la différence entre l'âge du décès dû à Covid-19 et la survie attendue par âge » (page 42 du rapport technique) ?** Dans la continuité de cette question, pouvez-vous expliciter et indiquer comment ces différences de survies sont transformées en QALY dans le modèle ?

#### Estimation des probabilités

**D'une manière générale, il est attendu que l'identification et le choix des sources de données mobilisées soient décrits et discutés. Lorsque des sources de données différentes sont mobilisées dans l'estimation des probabilités de transition d'un événement donné, il est attendu une discussion relative à la cohérence des données mobilisées entre elles et au regard de la population simulée, et de l'éventuelle incertitude générée par leur utilisation. En particulier :**

12. **Concernant l'estimation des patients présentant des symptômes cliniques, pouvez-vous discuter de la robustesse de la source de données mobilisée notamment au regard de l'absence de différenciation par classes d'âges ? Aviez-vous identifié d'autres sources de données ? Pouvez-vous conduire des analyses de sensibilité en scénario sur ce paramètre ?**
13. Concernant l'estimation des proportions de patients ayant recours à des soins pris en charge en ambulatoire :
- a. **Pouvez-vous justifier :**
    - i. **l'hypothèse d'équivalence de la prise en charge avec celle de la grippe, au regard du recours à des données de prise en charge de la COVID pour les hospitalisation ?**
    - ii. **le choix de recourir aux données de l'année 2020, année d'émergence de l'épidémie de la COVID ?**
  - b. **Pour les patients âgés jusqu'à 64 ans, pouvez-vous justifier le choix de recourir à des données américaines, et décrire la méthode d'ajustement à la population française ?**

**A la lumière des réponses apportées aux questions a. et b., une modification des sources de données et de hypothèses de l'analyse de référence est attendu.**

14. Concernant l'estimation des proportions de patients symptomatiques hospitalisés à partir des données de la DREES, pouvez-vous justifier et discuter le choix de la période d'extraction ? Pouvez-vous tester d'autres périodes en analyse de sensibilité en scénario ?
15. Concernant l'estimation de la prévalence du COVID-long des patients dont l'infection n'a pas été prise en charge à l'hôpital, pouvez-vous discuter de la valeur considérée (30%), alors que cette dernière fait état de de la prévalence du COVID-long parmi les personnes ayant été infectées par le SARS-CoV-2 ?
16. Dans la continuité de la présentation de la moyenne pondérée (par population et par âge) de la proportion supposée de personnes ayant recours à des soins ambulatoires (page 82 du rapport technique), **pouvez-vous également présenter les moyennes pondérées (par population et par âge) des autres probabilités de l'arbre de décision ?**

- 17. En lien avec la question 6.d, pouvez-vous présenter explicitement et discuter la probabilité, pour un patient infecté symptomatique, de ne pas être pris en charge à l'hôpital et de ne pas avoir recours aux soins ?**

## IDENTIFICATION, MESURE ET VALORISATION DES UTILITES

18. Pouvez-vous justifier l'absence de collecte données de qualité de vie au cours de l'essai pivot ?

D'une manière générale, il est attendue la **présentation** des sources de données identifiées (à travers une revue systématique la littérature et des précédents avis économique de la CEESP dans des indications portant sur la COVID-19), et la **description** et **la justification** du choix des sources de données mobilisées en analyse de référence parmi les sources identifiées.

S'agissant du choix des sources de données mobilisées en analyse de référence :

- 19. Pouvez-vous davantage décrire les sources de données en complétant le tableau 32 et en renseignant pour chacune d'entre elles la pathologie/l'indication étudiée et les caractéristiques de la population étudiée ?**
- 20. Compte-tenu notamment des effets d'ancrage connus entre les deux versions du questionnaire EQ-5D, pouvez-vous, favoriser une homogénéité des caractéristiques des sources en analyse de référence ? À défaut, une discussion approfondie des limites inhérentes est attendue.**
- 21. Pouvez-vous effectuer une discussion approfondie quant à la transposabilité des sources de données mobilisées à la population simulée et à la population d'analyse ?**
22. Concernant la désutilité relative à la phase aigüe de l'infection prise en charge en ambulatoire, estimée à partir de l'étude de Smith *et al.* 2002 :
- pouvez-vous davantage décrire la méthode d'élicitation sur laquelle a reposé l'estimation des données d'utilité mobilisées dans l'étude de Smith *et al.* 2002, et décrire le calcul réalisé permettant d'aboutir à la désutilité rapportée dans le rapport technique (-0,19) ?
  - au regard notamment des choix adoptés suite aux questions 20 et 21, des éléments de réponses apportées à la question 22.a, et des sources de données identifiées (revue systématique la littérature et des précédents avis économique, **pouvez-vous envisager de reconsidérer le choix de la source de données mobilisée en analyse de référence ?**
23. Concernant les désutilités relatives à la phase aigüe de l'infection prise en charge à l'hôpital, pouvez-vous discuter de leur estimation à partir de l'étude de Padula *et al.* datant de 2021 préférentiellement à celle datant de 2022 ?
- 24. Pouvez-vous confirmer et clarifier, qu'en analyse de référence, il n'est pas considéré l'application de désutilité traduisant le rétablissement des patients, et ce quelque soit la source de données mobilisée ? Pouvez-vous présenter les analyses de sensibilité en scénarios conduites ? Et pouvez-vous décrire la source de données PHOSP 2022 ?**
- 25. Pouvez-vous documenter et justifier la durée de modélisation des symptômes des effets indésirables ?**

## IDENTIFICATION, MESURE ET VALORISATION DES COUTS

26. Il est indiqué que « les hypothèses de fréquences de traitements sont extraites des référentiels de la HAS à destination des professionnels de santé pour la prise en charge de la Covid-19 ».

**Concernant le poste de coûts de suivi de la pathologie, pouvez-vous davantage justifier comment sont dérivés la mesure des ressources consommées ?**

*Explication : les fréquences de consommation de certaines ressources paraissent élevées au regard des référentiels.*

27. Concernant le poste de coût relatif à la perte de productivité (considéré dans l'analyse de sensibilité en scénario retenant une perspective sociétale) :
- Pouvez-vous préciser si vous avez considéré la part du PIB relative à la rémunération des salariés ou le PIB total ? Pouvez-vous discuter ce choix ?
  - Pouvez-vous préciser si vous avez considéré la population active salariée ou la population active totale ?
  - Pouvez-vous discuter de la vraisemblance des durées non travaillées considérées, par exemple s'agissant de l'infection symptomatique, en nuanciant la durée des événements et la durée de l'éventuel empêchement causé par ce dernier ?

## **VALIDATION**

28. Pouvez-vous préciser les procédures standard utilisées pour les contrôles de qualité de la modélisation épidémiologique et de la modélisation économique ?

29. Pouvez-vous réaliser un exercice de validation externe ?

## **ANALYSES DE SENSIBILITE**

Seules trois analyses de sensibilité en scénario visant à explorer l'incertitude liées à des hypothèses de modélisation et choix de sources de données du modèle coûts-conséquences (arbre de décision) sont proposées. En lien notamment, avec les questions soulevées au cours de cet échange technique, et avec les résultats des analyses de sensibilité en scénario supplémentaires (par ex : choix de la période d'extraction des données de prise en charge hospitalière des patients, taux de couverture vaccinal plus faible, les hypothèses concernant les durées de protection fournies par l'immunité naturelle et l'immunité vaccinale).

30. Concernant le scénario 15 relatif à la prévalence du COVID long, pouvez-vous justifier et documenter les valeurs testées, et ainsi discuter de la pertinence de ce scénario ?

31. Concernant les analyses de sensibilité déterministes sur la variabilité des paramètres :
- lorsque l'intervalle de confiance à 95 % n'est pas disponible, une variation arbitraire plus importante est attendue.
  - pourquoi les coûts de prise en charge du COVID-long ne sont pas inclus ? Pouvez-vous les inclure à l'analyse ?
  - pourquoi les pertes de QALY liées à la prise en charge des patients (hospitalisation, réamincissions, soins ambulatoires) ne sont pas inclus ? Pouvez-vous les inclure à l'analyse ?

**Suite aux avis de l'OMS, de l'ECDC, de l'EMA et de la FDA, Moderna a choisi d'adapter le vaccin Spikevax pour la prochaine saison automnale (vaccin monovalent ciblant le sous-variant XxB1.5).** Cela pourrait avoir un impact sur la réponse immunitaire à la vaccination, à la fois en matière d'efficacité du vaccin et de réactogénicité, deux éléments clés de l'analyse d'efficience et de l'analyse de l'impact budgétaire.

32. Pouvez-vous réaliser des analyses de sensibilité en scénario pour tenir compte du vaccin adapté et de son impact potentiel sur les résultats de l'analyse de l'efficacité ?

## PRESENTATION DES RESULTATS

33. Toutes choses égales par ailleurs, pouvez-vous indiquer, dans le tableau 62 du rapport technique, le taux de variation du RDCR des analyses de sensibilité en scénario en comparaison à celui de l'analyse de référence ?
34. Pouvez-vous commenter les résultats des analyses de sensibilité en scénarios ?

---

### Analyses d'impact budgétaire

Lorsque l'analyse d'impact budgétaire est liée à l'analyse de l'efficacité, toute modification de l'analyse d'efficacité entraîne une modification adaptée de l'AIB.

### CHOIX STRUCTURANTS

#### Horizon temporel

1. Au-delà de l'horizon temporel de l'analyse, fixé à un an, il est indiqué que « *les coûts sanitaires attribuables aux infections qui surviennent au cours de l'horizon temporel sont projetés sur l'intégralité de la vie des patients* ».
  - a. **Pouvez-vous décrire et quantifier ces événements sanitaires intervenant au-delà de l'année de la simulation ?**
  - b. **Conformément au fondement des analyses d'impact budgétaire, pouvez-vous, exclure les coûts sanitaires projetés au-delà de l'année de la simulation ?**

#### Population d'analyse

2. Dans la présentation des résultats, en complément des résultats en population totale, il est fait le choix de présenter les résultats par sous-populations, auprès des individus âgés de 30 à 64 ans à risque et auprès des individus de 65 ans et plus. Pouvez-vous justifier et discuter l'identification de ces sous-populations ?

#### Population cible

3. Pouvez-vous clarifier le diagramme synthétisant les étapes d'estimation de la population cible : est-il appliqué un pourcentage d'individus âgés de 30 ans et plus parmi la population française, ou est-il fait appel directement au effectifs des patients âgés de 30 ans et plus ?
4. Pouvez-vous privilégier le recours aux projections de l'INSEE plutôt qu'à celles de l'ONU pour estimer l'effectif de la population française ?
5. Pour estimer le statut de vaccination, il a été fait appel aux données du centre européen de prévention et de contrôle des maladies (ECDC). **Pouvez-vous préciser si les données mobilisées sont spécifiques à la population française ? Le cas contraire, pouvez-vous envisager une source de données alternative ?**

#### Parts de marché

6. En lien notamment avec la formulation de l'objectif de l'analyse (« *estimer les conséquences financières liées à [...] l'introduction du vaccin SPIKEVAX lors de la campagne vaccinale 2023/2024 [...]* ») et avec le contexte dans lequel s'inscrit le développement de cette analyse d'impact budgétaire (demande d'inscription au remboursement de SPIKEVAX) :

**Il est attendu que l'analyse de référence renseigne quant à l'impact budgétaire lié à l'utilisation de SPIKEVAX au cours de la prochaine campagne de rappel vaccinal, et non pas quant à l'impact budgétaire lié à la stratégie de rappel vaccinal dans son ensemble. Ainsi, sauf argumentation contraire convaincante, pouvez-vous, en analyse de référence, considérer des parts de marché de SPIKEVAX traduisant l'utilisation attendue du produit ?**

Une analyse de sensibilité en scénario ou complémentaire, visant à estimer l'impact budgétaire lié à la campagne de rappel vaccinal (retenant un horizon temporel d'un an et supposant 100% de parts de marché pour SPIKEVAX) pourra néanmoins être proposée pour accompagner l'analyse de référence.

#### **DONNES CLINIQUES MOBILISEES**

7. Pouvez-vous comparer les données cliniques (nombres d'individus vaccinés, d'infections symptomatiques, d'hospitalisation, et de décès) mobilisées dans l'analyse d'impact budgétaire à celles issues du modèle de transmission dynamique de l'analyse de l'efficacité ? Pouvez-vous discuter les éventuelles différences observées en valeurs absolues et relatives ?

#### **ANALYSES DE SENSIBILITE**

8. **Conformément aux recommandations, il est attendu la conduite d'analyses de sensibilité en scénario sur les choix et les paramètres de l'AIB.**
9. **Comme indiqué précédemment, compte tenu de l'adaptation du vaccin au sous-variant XxB1.5, pouvez-vous réaliser des analyses de sensibilité en scénario pour tenir compte du vaccin adapté et de son impact potentiel sur les résultats de l'impact budgétaire ?**

# Table des illustrations et des tableaux

---

## Table des figures

Figure 1. Structure du modèle SEIR (source : rapport technique juillet 2023)	46
Figure 2. Structure du modèle coûts-conséquences (arbre de décision) (source : rapport technique juillet 2023)	47
Figure 3. Infections quotidiennes au cours de la période de calibration : Tous les scénarios d'incidence comparés au nombre d'infections de l'IHME (source : rapport technique juillet 2023)	58
Figure 4. Résultats de l'analyse de sensibilité probabiliste (analyse de référence) (source : rapport technique juillet 2023)	68
Figure 5. Couverture vaccinale du rappel SPIKEVAX à l'automne 2023 (source : rapport technique juillet 2023)	72
Figure 6. Structure analytique du modèle d'impact budgétaire (source : rapport technique juillet 2023)	73
Figure 4 : Structure du modèle montrant la comparaison entre l'absence de rappel et une stratégie de rappel par SPIKEVAX à l'automne 2023 en terme d'infections (source : rapport technique juillet 2023))	73
Figure 7. Modèle coûts-conséquences (arbre de décision) (source : rapport technique juillet 2023)	74

## Table des tableaux

Tableau 1. Synthèse des réserves sur l'étude d'efficience	10
Tableau 2. Synthèse des réserves sur l'étude d'impact budgétaire	11
Tableau 3. Contexte administratif*	13
Tableau 4. Contexte clinique	14
Tableau 5. Essais cliniques en cours	15
<b>Tableau 6. Durée moyenne des évènements de l'arbre de décision (hypothèses et sources)</b>	26
<b>Tableau 7. Études issues de la littérature mobilisées dans l'estimation de l'utilité</b>	29
Tableau 8. Scores d'utilité intégrés	30
Tableau 9. Résultats actualisés de l'analyse complémentaire	36
Tableau 10. Matrice de contact utilisée dans le modèle avant l'application de l'échelle de contact (source : rapport technique juillet 2023)	47
Tableau 11. Estimation du paramètre de transmissibilité (source : rapport technique juillet 2023)	47
Tableau 12. Estimations de la future couverture vaccinale par groupes d'âge (source : rapport technique juillet 2023)	49
Tableau 13. Données d'efficacité du rappel SPIKEVAX 2023 (source : rapport technique juillet 2023)	49

Tableau 14. Proportion de patients symptomatiques avec un recours aux soins en ambulatoire (source : rapport technique juillet 2023)	49
Tableau 15. Proportion de patients symptomatiques hospitalisés (source : rapport technique juillet 2023)	50
Tableau 16. Taux de mortalité en hospitalisation par groupes d'âges (source : rapport technique juillet 2023)	51
Tableau 17. Taux de survenue de myocardite liée à l'infection par groupes d'âges (source : rapport technique juillet 2023)	51
Tableau 18. Tableau récapitulatif des événements indésirables et probabilités d'occurrences modélisés (source : rapport technique juillet 2023)	51
Tableau 19. Désutilités liées aux événements de santé identifiées à partir de la littérature (source : rapport technique juillet 2023)	53
Tableau 20. Ressources consommées, coûts unitaires (source : rapport technique juillet 2023)	55
Tableau 21. Résultats des critères principaux de santé (AV-QALY) (source : rapport technique juillet 2023)	58
<b>Tableau 22. Impact clinique de l'administration du rappel vaccinal 2023 (source : rapport technique juillet 2023)</b>	59
Tableau 23. Impact du rappel vaccinal 2023 sur les coûts (en millions), par poste de coûts (source : rapport technique juillet 2023)	59
Tableau 24. Résultats des analyses en scénarios sur le RDCR (source : rapport technique juillet 2023)	59
Tableau 25. Impact de l'échappement immunitaire (Scénario 11 et 12) sur le nombre d'infections et d'hospitalisations (source : rapport technique juillet 2023)	60
Tableau 26. Résultats des analyses en scénarios complémentaires sur le RDCR (source : rapport technique juillet 2023)	61
Tableau 27. Résultats de l'analyse de sensibilité déterministe sur les variables du modèle (source : rapport technique juillet 2023)	63
Tableau 28. Résultats cliniques dans la population immunodéficiente (source : rapport technique juillet 2023)	68
Tableau 29. QALYs perdus dans la population immunodéficiente (source : rapport technique juillet 2023)	68
Tableau 30. Résultats économiques dans la population immunodéficiente (source : rapport technique juillet 2023)	69
Tableau 31. Résultats d'efficacité de l'analyse complémentaire (source : rapport technique juillet 2023)	69
Tableau 32. Résultats économiques pour les scénarios (source : rapport technique juillet 2023)	69
Tableau 33. Résultats d'efficacité pour les scénarios (source : rapport technique juillet 2023)	70
Tableau 34. Couverture vaccinale historique, par groupes d'âge et par statut de vaccination le plus élevé (source : rapport technique juillet 2023)	71

Tableau 35. Population cible finale de l'année 1 avant l'arrivée sur le marché de SPIKEVAX (source : rapport technique juillet 2023)	71
Tableau 36. Couverture vaccinale future, par groupes âge (source : rapport technique juillet 2023)	72
Tableau 37. Tableau comparatif des résultats cliniques des modèles des analyses de l'efficacité et d'impact budgétaire (source : rapport technique juillet 2023)	74
Tableau 38. Projections d'incidence de l'infection symptomatique par la Covid-19 chez les personnes non vaccinées en France (%) (source : rapport technique juillet 2023)	74
Tableau 39. Résultats cliniques (source : rapport technique juillet 2023)	75
Tableau 40. Coûts totaux par postes dans les scénarios SANS et AVEC SPIKEVAX (source : rapport technique juillet 2023)	76
Tableau 41. Impact budgétaire net relatif à l'introduction du rappel vaccinal SPIKEVAX (source : rapport technique juillet 2023)	77
Tableau 42. Résultats de l'analyse de sensibilité déterministes (source : rapport technique juillet 2023)	78
Tableau 43. Nombre d'individus vaccinés AVEC le rappel bivalent SPIKEVAX 2023 sur 3 ans en fonction des parts de marché	82
Tableau 44. Impact budgétaire net relatif à l'introduction du rappel vaccinal SPIKEVAX sur un horizon temporel de 3 ans	82

# Références bibliographiques

---

- Antinori A, Bausch-Jurken M. The burden of COVID-19 in the immunocompromised patient: Implications for vaccination and needs for the future. *The Journal of Infectious Diseases*. 2023 Aug 1;228(Supplement\_1):S4-12.
- Baguelin M, Flasche S, Camacho A, Demiris N, Miller E, Edmunds WJ. Assessing optimal target populations for influenza vaccination programmes: an evidence synthesis and modelling study. *PLoS medicine*. 2013 Oct 8;10(10):e1001527.
- Bahremand T, Yao JA, Mill C, Piszczek J, Grant JM, Smolina K. COVID-19 hospitalisations in immunocompromised individuals in the Omicron era: a population-based observational study using surveillance data in British Columbia, Canada. *Lancet regional health Americas*. 2023;20:100461.
- Barda N, Dagan N, Ben-Shlomo Y, et al. Safety of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine in a Nationwide Setting. *N Engl J Med*. 2021;385(12):1078-1090.
- Boehmer TK, Kompaniyets L, Lavery AM, Hsu J, Ko JY, Yusuf H, Romano SD, Gundlapalli AV, Oster ME, Harris AM. Association between COVID-19 and myocarditis using hospital-based administrative data—United States, March 2020–January 2021. *Morbidity and Mortality Weekly Report*. 2021 Sep 9;70(35):1228.
- Dickerman BA, Gerlovin H, Madenci AL, Kurgansky KE, Ferolito BR, Figueroa Muñoz MJ, Gagnon DR, Gaziano JM, Cho K, Casas JP, Hernán MA. Comparative effectiveness of BNT162b2 and mRNA-1273 vaccines in US veterans. *New England Journal of Medicine*. 2022 Jan 13;386(2):105-15.
- European Centre for Disease Prevention and Control. Interim public health considerations for COVID-19 vaccination roll-out during 2023. 5 April 2023. Stockholm: ECDC; 2023.
- Houhamdi L, Gautret P, Hoang VT, Fournier PE, Colson P, Raoult D. Characteristics of the first 1119 SARS-CoV-2 Omicron variant cases, in Marseille, France, November– December 2021. *Journal of Medical Virology*. 2022 May;94(5):2290-5.
- (IHME) IfHME. COVID-19 Projections. United States of America. 2022
- Islam N, Sheils NE, Jarvis MS, Cohen K. Comparative effectiveness over time of the mRNA-1273 (Moderna) vaccine and the BNT162b2 (Pfizer-BioNTech) vaccine. *Nature Communications*. 2022 May 2;13(1):2377.
- Klein KP, VSCMCRIVSDISO. Rapid cycle analysis to monitor the safety of COVID-19 vaccines in near real-time within the Vaccine Safety Datalink : Myocarditis and anaphylaxis. 2021.
- Mossong J, Hens N, Jit M, Beutels P, Auranen K, Mikolajczyk R, Massari M, Salmaso S, Tomba GS, Wallinga J, Heijne J. Social contacts and mixing patterns relevant to the spread of infectious diseases. *PLoS medicine*. 2008 Mar 25;5(3):e74.
- Padula WV, Malaviya S, Reid NM, et al. Economic value of vaccines to address the COVID-19 pandemic: a U.S. cost-effectiveness and budget impact analysis. *Journal of medical economics*. 2021;24(1):1060-1069.
- Puranik A, Lenehan PJ, Silvert E, Niesen MJ, Corchado-Garcia J, O'Horo JC, Virk A, Swift MD, Gordon JE, Speicher LL, Geyer HL. Comparative effectiveness of mRNA-1273 and BNT162b2 against symptomatic SARS-CoV-2 infection. *Med*. 2022 Jan 14;3(1):28-41.
- Prem K, Cook AR, Jit M. Projecting social contact matrices in 152 countries using contact surveys and demographic data. *PLoS computational biology*. 2017 Sep 12;13(9):e1005697.
- Prosser LA, Harpaz R, Rose AM, et al. A Cost-Effectiveness Analysis of Vaccination for Prevention of Herpes Zoster and Related Complications: Input for National Recommendations. *Annals of internal medicine*. 2019;170(6):380-388.
- Quilliot D, Gérard M, Bonsack O, Malgras A, Vaillant MF, Di Patrizio P, Jaussaud R, Ziegler O, Nguyen-Thi PL. Impact of severe SARS-CoV-2 infection on nutritional status and subjective functional loss in a prospective cohort of COVID-19 survivors. *BMJ open*. 2021 Jul 1;11(7):e048948.
- Ramzi ZS. Hospital readmissions and post-discharge all-cause mortality in COVID-19 recovered patients; A systematic review and meta-analysis. *The American journal of emergency medicine*. 2022;51:267-279.
- Rotshild V, Hirsh-Racah B, Miskin I, Muszkat M, Matok I. Comparing the clinical efficacy of COVID-19 vaccines: a systematic review and network meta-analysis. *Scientific reports*. 2021 Nov 23;11(1):22777.
- Sackett DL, Torrance GW. The utility of different health states as perceived by the general public. *J Chron Dis*. 1978;31:697–704.
- Salje H, Tran Kiem C, Lefrancq N, Courtejoie N, Bosetti P, Paireau J, Andronico A, Hozé N, Richet J, Dubost CL, Le Strat Y. Estimating the burden of SARS-CoV-2 in France. *Science*. 2020 Jul 10;369(6500):208-11.
- Sandmann FG, van Leeuwen E, Bernard-Stoecklin S, Casado I, Castilla J, Domegan L, Gherasim A, Hooiveld M, Kislaya I, Larrauri A, Levy-Bruhl D. Health and economic impact of seasonal influenza mass vaccination strategies in European settings: A mathematical modelling and cost-effectiveness analysis. *Vaccine*. 2022 Feb 23;40(9):1306-15.

- Shang W, Kang L, Cao G, Wang Y, Gao P, Liu J, Liu M. Percentage of asymptomatic infections among SARS-CoV-2 omicron variant-positive individuals: a systematic review and meta-analysis. *Vaccines*. 2022 Jun 30;10(7):1049.
- Shimabukuro T. COVID-19 vaccine safety update: Primary series in young children and booster doses in older children and adults. Paper presented at: Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) 2022.
- Shiri T, Evans M, Talarico CA, Morgan AR, Mussad M, Buck PO, McEwan P, Strain WD. Vaccinating adolescents and children significantly reduces COVID-19 morbidity and mortality across all ages: A population-based modeling study using the UK as an example. *Vaccines*. 2021 Oct 15;9(10):1180.
- Smith KJ, Roberts MS. Cost-effectiveness of newer treatment strategies for influenza. *The American journal of medicine*. 2002;113(4):300-307.
- Stein C, Nassereldine H, Sorensen RJ, Amlag JO, Bisignano C, Byrne S, Castro E, Coberly K, Collins JK, Dalos J, Daoud F. Past SARS-CoV-2 infection protection against re-infection: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet*. 2023 Mar 11;401(10379):833-42.
- Suárez-Robles M, del Rosario IguaranBermúdez M, García-Klepizg JL, Lorenzo-Villalba N. Ninety days post-hospitalization evaluation of residual COVID-19 symptoms through a phone call check list. *Pan African Medical Journal*. 2020 Dec 1;37(1).
- Sullivan PW, Ghushchyan V. Preference-Based EQ-5D index scores for chronic conditions in the United States. *Medical decision making : an international journal of the Society for Medical Decision Making* 2006;26(4):410–20. doi: 10.1177/0272989x06290495 [published Online First: 2006/07/21] [PubMed: 16855129]
- Szende A, Janssen MF, Cabases J, Ramos-Goni JM, Burström K. Socio-demographic indicators of self-reported health based on EQ-5D-3L: A cross-country analysis of population surveys from 18 countries. *Frontiers in public health*. 2022;10:959252.
- Van Wilder L, Devleeschauwer B, Clays E, et al. QALY losses for chronic diseases and its social distribution in the general population: results from the Belgian Health Interview Survey. *BMC Public Health*. 2022;22(1):1304.
- Wang X, Haeussler K, Spellman A, Phillips LE, Ramiller A, Bausch-Jurken MT, Sharma P, Krivelyova A, Vats S, Van de Velde N. Comparative effectiveness of mRNA-1273 and BNT162b2 COVID-19 vaccines in immunocompromised individuals: a systematic review and meta-analysis using the GRADE framework. *Frontiers in Immunology*. 2023;14.
- Zayet S, Zahra H, Royer PY, Tipirdamaz C, Mercier J, Gendrin V, Lepiller Q, Marty-Quinternet S, Osman M, Belfeki N, Toko L. Post-COVID-19 syndrome: nine months after SARS-CoV-2 infection in a cohort of 354 patients: data from the first wave of COVID-19 in Nord Franche-Comté Hospital, France. *Microorganisms*. 2021 Aug 12;9(8):1719.

# Abréviations et acronymes

---

<b>AV</b>	Année de vie
<b>CEESP</b>	Commission d'évaluation économique et de santé publique
<b>CNEDIMTS</b>	Commission nationale d'évaluation des dispositifs médicaux et des technologies de santé
<b>DREES</b>	Direction de la recherche, des études, de l'évaluation et des statistiques
<b>ECDC</b>	European Centre for Disease Prevention and Control
<b>EV</b>	Efficacité vaccinale
<b>HAS</b>	Haute Autorité de santé
<b>IB</b>	Impact budgétaire
<b>IHME</b>	Health Metrics and Evaluation
<b>HT</b>	Hors Taxe
<b>OMS</b>	Organisation Mondiale de la Santé
<b>PPTTC</b>	Prix public toutes taxes comprises
<b>QALY</b>	Quality-adjusted life year (i.e. année de vie pondérée par la qualité)
<b>RDCR</b>	Ratio différentiel coût-résultat
<b>SEM</b>	Service évaluation des médicaments
<b>SEIR</b>	Susceptible-Exposé-Infecté-Immunié
<b>SESPEV</b>	Service d'évaluation de santé publique et d'évaluation des vaccins
<b>SPF</b>	Santé Publique France

---

Retrouvez tous nos travaux sur  
[www.has-sante.fr](http://www.has-sante.fr)

---

