

Commission Évaluation Économique et Santé Publique

10 octobre 2023

TRANSCRIPTION DES DÉBATS

AVERTISSEMENT

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

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

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

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

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

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

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

1. Validation d'un avis économique — Avis économique — SPIKEVAX 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 (MODERNA TX) – ECO-EFFI 651

M. le Dr GRALL.- Nous passons au deuxième sujet. Je crois que c'est Pierre Hertz qui se déporte.

(Pierre Hertz quitte la séance.)

M. le Dr GRALL.- Il s'agit de l'avis économique sur SPIKEVAX 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. Je passe la parole aux chefs de projet. Rapporteront Hassan Serrier et Marc Bardou.

Le chef de projet, pour la HAS.- Je suis chef de projet au SESPEV. Je vais débiter cette présentation pour vous faire un rapide rappel sur les recommandations qui ont été faites côté CTV sur le vaccin SPIKEVAX. C'est un rappel du contexte épidémiologique. Vous connaissez tous l'épidémiologie du Covid, mais rapidement, c'est donc une épidémie qui a évolué en vagues successives. En 2022, nous avons eu cinq vagues espacées de deux à trois mois, avec le gros pic que vous voyez sur le graphique qui correspond à l'arrivée du variant Omicron. Depuis 2023, nous avons plutôt des indicateurs à des niveaux faibles, même si les systèmes de surveillance sont moins prégnants qu'avant.

En termes de variants, depuis début 2022, nous avons la prédominance du variant Omicron, qui a présenté une diversification génétique importante et rapide. Néanmoins, nous observons des caractéristiques très similaires entre les différents sous-variants.

Au 31 août 2023, nous avons 3 VOI, et 7 VUM qui était observée. Sur les données de vaccination, nous avons une faible adhésion de la population à la dernière campagne de vaccination qui a eu lieu en octobre 2023. Je vous ai rapporté les chiffres de janvier 2023 pour essayer d'évaluer à peu près quel pourcentage de la population éligible on avait touché. On remarque que c'est à peu près un quart, puisqu'il y a 25,3 % des 60-79 ans et 26,9 % des plus de 80 ans qui étaient éligibles qui avaient effectivement reçu un rappel adapté au variant Omicron à l'époque.

Pour faire un point sur les recommandations qui ont été émises par le SESPEV et la CTV, les recommandations ont concerné trois différentes souches du vaccin SPIKEVAX. Il y a le vaccin original monovalent, qui a été positionné assez rapidement dans la stratégie. Ensuite, un peu avant l'automne 2023, nous avons vu l'arrivée des vaccins bivalents adaptés aux variants circulants, avec deux formes de vaccins, le bivalent original Omicron BA.1 et le vaccin bivalent original BA.4/5. C'est uniquement sur ces trois vaccins de SPIKEVAX que s'est positionnée la CTV. Nous n'avons pas émis d'avis pour le dernier vaccin monovalent.

Beaucoup de recommandations et d'avis ont été émis sur le vaccin SPIKEVAX. Il y a eu la place du vaccin MODERNA dans la Covid-19 en janvier 2021, donc la forme originale. Ensuite, il y a eu différents avis qui ont été émis, soit par extension d'indication aux sujets plus jeunes, soit par l'arrivée de nouvelles formules du vaccin, soit par saisine gouvernementale suite à des changements de l'épidémiologie.

Je vais juste vous détailler la dernière recommandation, qui est celle qui reste en vigueur aujourd'hui, qui a été rédigée en février 2023 et qui faisait suite à une saisine gouvernementale qui nous demandait de nous positionner sur les futures campagnes de vaccination à venir pour pouvoir les organiser à l'automne 2023.

Dans la recommandation qui reste toujours actuelle, nous recommandons de vacciner les personnes les plus à risque d'une forme grave de la maladie, donc les plus de 65 ans, les personnes avec comorbidités, les femmes enceintes, les immunodéprimés, l'entourage des personnes fragiles qui comprend les personnels soignants).

Nous avons recommandé, pour des raisons de logistique et d'adhésion des populations et des professionnels de santé, de coupler cette vaccination à la vaccination grippe. Comme il n'y a pas encore de saisonnalité définie pour la Covid, la date de début de campagne est calée sur la date de début de campagne grippe.

Suite à cet avis, nous ne recommandons plus la vaccination en population générale. Nous avons émis une recommandation préférentielle pour l'administration des vaccins bivalents adaptés à Omicron, quels que soient les schémas de primovaccination ou de doses de rappel reçues précédemment.

Nous n'avions pas de données nous permettant de comparer les vaccins entre eux, donc nous avons préconisé qu'ils puissent être utilisés indifféremment, en gardant la restriction pour les vaccins SPIKEVAX aux personnes de plus de 30 ans. Les personnes de moins de 30 ans qui étaient éligibles devaient donc recevoir le vaccin COMIRNATY. Nous avons émis une recommandation sur le délai, avec donc un délai de 6 mois après la dernière dose ou la dernière infection.

Je vous ai repris les considérants principaux. Cette recommandation a reposé sur le fait qu'on avait une protection supplémentaire apportée par une nouvelle dose de rappel avec un vaccin ARN bivalent contre les infections, les hospitalisations et sur les décès. Nous avons aussi des données préliminaires qui suggéraient un léger gain d'efficacité, qui était néanmoins significatif, avec un vaccin bivalent comparativement à un vaccin monovalent.

Nous observons dans toutes les données une diminution de la protection vaccinale contre l'infection et/ou les formes symptomatiques au bout de quelques semaines, et ce quel que soit l'âge de la personne, même si c'était plus flagrant chez les personnes les plus âgées.

Par ailleurs, plus le temps écoulé entre la dernière vaccination et la dose de rappel était important, plus l'efficacité relative était élevée contre les infections, mais aussi les hospitalisations.

Le chef de projet, pour la HAS.- Un grand merci pour cette contextualisation qui nous a paru importante tant les recommandations ont pu évoluer et tant ces dernières ont un impact sur les choix et le contexte de l'analyse économique qui nous est proposée par l'industriel.

Avant de nous lancer dans les analyses en tant que telles, je fais un bref rappel des revendications du laboratoire. Il revendique un service médical rendu important et une amélioration du service médical rendu de niveau II dans le périmètre de la recommandation vaccinale établie par la commission technique des vaccinations rappelée par le chef de projet.

Il y a une population cible revendiquée de 44 millions d'individus qui, nous avons pu le discuter et nous allons de nouveau le passer en revue ensemble, fait l'objet d'une réserve méthodologique importante. Le prix fabricant hors taxes revendiqué est de [REDACTED] pour [REDACTED] euros de prix public toutes taxes comprises, correspondant à un chiffre d'affaires toutes indications confondues de [REDACTED] d'euros hors taxes en deuxième année pleine de commercialisation. Enfin, il y a une revendication d'incidence sur l'organisation des soins.

Passons à l'analyse de l'efficience, à la présentation de ces choix, de la méthode et des principaux résultats. L'objectif formulé par l'industriel est d'analyser, dans le cadre des recommandations de la HAS, l'efficience de la stratégie de vaccination Covid-19 de rappel avec SPIKEVAX en comparaison à une stratégie de non-vaccination. Le type d'analyse proposé est une analyse coût-utilité, accompagnée d'une analyse coût-efficacité.

La perspective retenue est celle du système de santé. L'horizon temporel est un horizon temporel à vie entière, dans la mesure où les QALY perdus en raison d'un décès prématuré sont projetés en vie entière, mais la circulation du virus est limitée à 1 an, et les conséquences directes du virus, tant en matière de coût que de conséquences, sont cantonnées sur cette circulation du virus pendant 1 an.

Le taux d'actualisation est de 2,5 %. La population d'analyse correspond aux individus âgés de plus de 30 ans éligibles au rappel vaccinal conformément à la recommandation rappelée par le chef de projet. Nous avons deux sous-groupes distincts, les adultes âgés de 30 à 64 ans à risque de développer une forme grave et les adultes âgés de 65 ans et plus.

Enfin, concernant les options comparées, l'intervention évaluée est la stratégie de rappel vaccinal avec mise à disposition des vaccins SPIKEVAX, comparée à l'absence de rappel vaccinal. Là, comme en GT, nous souhaitons faire un focus sur ces comparateurs. Ce choix de comparateur s'explique par l'absence de données comparatives entre les vaccins disponibles et recommandés, qui s'explique notamment par leur développement concomitant, et par l'estimation de l'efficacité vaccinale attendue à partir de données de vie réelle qui ne traduisent pas l'efficacité spécifique de SPIKEVAX.

Avant de pouvoir passer à la suite, et c'est quelque chose qui a été souligné, nous souhaitons bien préciser l'objectif de l'analyse. C'est d'analyser l'efficacité de la stratégie de rappel vaccinal au cours de laquelle le vaccin SPIKEVAX est notamment mis à disposition, et ce en comparaison à une stratégie d'absence de rappel vaccinal.

Qu'est-ce que l'analyse ne permet pas ? Elle ne permet pas d'évaluer et d'informer quant à l'efficacité propre de la vaccination par SPIKEVAX comparativement aux alternatives disponibles. On rappellera bien cela dans les éléments de conclusion qui vous seront proposés par la suite.

Je donne la parole pour le modèle.

Le chef de projet, pour la HAS.- Pour estimer la charge de morbidité causée par les infections à SARS-CoV-2 et l'impact de l'immunité acquise par la vaccination et/ou l'infection, l'industriel utilise un modèle de transmission dynamique (SEIR) qui divise la population en 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 de l'immunisation par la vaccination ou par l'infection (R).

Tous les individus de la population simulée se trouvent dans les compartiments S et I au début de l'horizon temporel. La vaccination réduit la susceptibilité des individus à être infectés, de la même manière que la fin d'une période d'infection réduit la capacité d'un individu à être réinfecté pendant une période temporaire. Dans les deux cas, la protection diminue avec le temps, ce qui permet une réinfection ou l'infection des personnes vaccinées.

Le choix d'un modèle de transmission dynamique est nécessaire pour prendre en compte l'impact de l'immunité dans la population, donc la structure SEIR est fréquemment utilisée pour des modèles de transmission des maladies respiratoires.

Le chef de projet, pour la HAS.- Une fois une infection modélisée, il est appliqué un taux d'infection symptomatique et deux modes de prise en charge distincts sont considérés à travers un arbre de décision, soit une prise en charge hospitalière, soit une prise en charge en ville.

À l'hôpital, deux types d'hospitalisation distincts peuvent être considérés, l'un en soins intensifs et l'autre en soins conventionnels, et les patients sont confrontés à une mortalité hospitalière, à une mortalité post-hospitalisation et éventuellement à une réadmission.

C'est quelque chose que nous avons pu voir en détail au cours du GT économique, l'industriel distingue et modélise deux types de Covids longs, l'un faisant suite à une hospitalisation et l'autre ne faisant pas suite à une hospitalisation. Il pose une hypothèse principale qui va différer. Il va différencier la durée du Covid long selon ces deux types de Covid. Comme nous avons pu le voir ensemble, cela a fait l'objet d'une réserve méthodologique importante. Effectivement, cette différenciation selon la durée n'est pas documentée et s'avère être favorable à la stratégie évaluée.

Enfin, il y a deux types d'événements principaux intercurrents qui peuvent être modélisés au cours de la modélisation, à savoir les myocardites liées à l'infection et les événements indésirables, qui sont de trois types : les réactions systémiques et locales de grade 3, les myocardites et péricardites liées au vaccin, et ce uniquement chez les individus âgés de 30 à 39 ans à risque, et les réactions anaphylactiques.

Le chef de projet, pour la HAS.- Pour les principales hypothèses, le modèle estime le nombre d'infections, d'hospitalisations et de décès dans la population française dans son ensemble au cours de la période allant de septembre 2023 à août 2024 après une période de calibration. L'ensemble de la population française est utilisée dans le modèle car les personnes éligibles à la vaccination ont des contacts quotidiens avec des personnes trop jeunes pour être vaccinées, nécessitant la modélisation de la transmission dans l'ensemble de la population.

Les autres hypothèses importantes à mentionner sont les suivantes. En raison de l'absence de données spécifiques, il y a l'hypothèse d'équivalence entre la population des adultes âgés de 30 à 64 ans, à risque, et la population en général, et le taux de déclin de l'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.

Pour nous, l'hypothèse simplificatrice d'un déclin de l'immunité indépendant de l'âge et de l'état de santé du sujet n'a pas été justifiée par l'industriel ni testée en analyse de sensibilité. L'hypothèse d'indépendance à l'âge est contredite par les données publiées par l'ECDC en 2023. L'hypothèse d'indépendance à l'état de santé est problématique car les personnes immunodéprimées peuvent réagir différemment à la vaccination par rapport à la population saine, y compris en ce qui concerne la durée de la protection. Cela nécessite une réserve importante.

Sur cette diapositive, nous listons les sources de données pour le nombre initial d'infections dans la population et le nombre de contacts quotidiens dans la population, la couverture vaccinale entre décembre 2020 et janvier 2023, les données d'efficacité vaccinale et la perte d'immunité contre l'infection. Il est important de rappeler ici que les données d'efficacité vaccinale ne sont pas spécifiques au vaccin SPIKEVAX, mais correspondent à la moyenne poolée de l'ensemble des vaccins utilisés en France depuis le début du programme de vaccination Covid-19. Les données d'efficacité vaccinale spécifiques au vaccin SPIKEVAX sont utilisées dans la modélisation après le process de calibration pour les projections de la campagne de vaccination d'automne 2023.

Le chef de projet, pour la HAS.- Merci. Dans le tableau du dessous, vous est présenté l'ensemble des sources de données de l'arbre de décision. Là, nous voulions particulièrement attirer votre attention sur les données qui sont mobilisées pour documenter la prévalence du Covid long. Ce sont les données de Santé publique France, mais ce sont celles de 2022. Comme nous l'avons également vu en GT économique, cela fait l'objet d'une réserve méthodologique importante car des données plus récentes de 2023 sont disponibles et la considération de ces données-là conduit à une augmentation conséquente du RDCR de 1 294 %.

Concernant la mesure et valorisation de l'utilité, vous pouvez le constater, il y a également une multitude de sources de données qui sont considérées en l'absence de recueil de données de qualité de vie au cours de l'étude COVE. Ce qu'il faut retenir, c'est que l'approche de modélisation et une partie des sources de données sont similaires à celles que la CEESP a déjà pu évaluer précédemment dans des produits dans le Covid. Comme nous avons pu le voir ensemble, cette approche et les sources de données font l'objet d'une analyse critique similaire, notamment du fait de la multitude de sources de données considérées.

Cela est souligné par une réserve méthodologique importante faisant état d'un défaut de comparabilité des sources de données hétérogènes mobilisées (tant en matière de populations que de questionnaires administrés) pour documenter les scores d'utilité du modèle, complété par une absence de description des états considérés pour calculer les désutilités.

Enfin, il est rappelé que les analyses de sensibilité ont une portée limitée en raison principalement des valeurs faibles des désutilités intégrées. Vous pouvez le constater, cela est présenté dans la colonne de droite de ce tableau, où on se rend compte de désutilités relativement faibles du fait notamment de leur pondération par la durée de l'événement, qui est présentée dans la colonne juste avant. Effectivement, le Covid intervient sur des séquences relativement courtes comparativement à un horizon temporel vie entière.

Je passe la parole pour les coûts.

Le chef de projet, pour la HAS.- L'industriel a utilisé les postes de coûts suivants dans le modèle :

- le coût d'acquisition des traitements ;
- le coût d'administration des vaccins ;
- le coût des événements indésirables ;
- le coût de suivi de la pathologie ;
- le coût des hospitalisations ;
- le coût relatif aux soins de suite de réadaptation ;
- le coût des myocardites liées à l'infection ;
- le coût de prise en charge du Covid long ;
- le coût relatif au transport sanitaire.

Les postes de coûts sont présentés, la mesure des ressources consommées est décrite et la valorisation est réalisée en conformité avec les recommandations.

Concernant le process de calibration et validation, il est mal décrit dans le dossier. J'ai résumé ici les principaux points pour chaque thème. Ces deux process font l'objet de réserves importantes. Pour calibrer le modèle, l'industriel a cherché à faire correspondre les données d'incidence projetées par les modèles aux données d'incidence publiées par l'IHME. Les modélisateurs ont fait varier le paramètre de transmissibilité dans le modèle pour permettre aux deux ensembles de données de s'aligner le mieux possible.

Cependant, il ne s'agit que d'un seul critère de calibration, ce qui est inhabituel pour un modèle de ce niveau de complexité. En outre, la façon dont le dossier décrit la validation du process de calibration suggère que les modélisateurs ont comparé visuellement les données du modèle et les données de l'IHME sur les graphiques, plutôt qu'en procédant à des tests statistiques ou à des techniques d'ajustement.

Pour nous, il s'agit d'un process de calibration très faible qui nécessite une réserve importante. Dans le process de validation, le dossier décrit le fait que le modèle est basé sur un modèle précédemment publié aux États-Unis et qu'il a à être mis à jour pour la situation française. Les arguments utilisés dans le dossier me semblent ad hoc et mal décrits. Le plus important est l'absence de tout process de validation externe. Le dossier décrit la façon dont les modélisateurs ont comparé le nombre projeté d'hospitalisations et de décès attendu, mais ils n'ont pas indiqué les sources de données utilisées pour ces comparaisons.

Enfin, aucune procédure de validation croisée n'a été menée, mais il s'agit du premier avis d'efficience et du premier modèle pour un vaccin Covid-19 qui a été présenté à la CEESP, de sorte qu'il n'y a pas de comparaison possible.

Le chef de projet, pour la HAS.- Nous allons pouvoir passer à la présentation des résultats. L'absence de rappel vaccinal sur un horizon temporel vie entière est associée à un coût total de 6,438 milliards d'euros, comparé à un coût de la stratégie de rappel vaccinal avec mise à disposition de SPIKEVAX de 6,441 milliards d'euros, soit un différentiel de 300 millions d'euros.

L'absence de rappel vaccinal est associée à une perte plus importante d'années de vie et de QALY que la stratégie de rappel vaccinal, ce qui aboutit à des différentiels de QALY de 158 789 QALY, ce qui aboutit donc à un RDCR de 18 euros par QALY.

Nous vous proposons de revenir en détail sur la présentation et la description des résultats et des analyses de sensibilité à travers la lecture de la conclusion, dans laquelle nous avons un narratif des analyses de sensibilité.

Cela nous permet de passer à l'analyse d'impact budgétaire, en commençant par ses principaux choix structurants. L'objectif est d'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, et sur un horizon temporel de 1 an.

La perspective est celle de l'assurance maladie obligatoire, comme indiqué. C'est conforme. L'horizon temporel est de 1 an, avec un début de l'analyse hier, en septembre 2023, et une analyse de sensibilité à 3 ans pour se conformer aux recommandations standard en la matière.

La population d'analyse est cohérente et similaire à celle de l'analyse de l'efficience. Les scénarios comparés sont un scénario de campagne de rappel vaccinal avec la mise à disposition de SPIKEVAX et un scénario sans campagne de rappel vaccinal.

Il convient de souligner, de la même manière que nous avons pu le faire pour l'analyse de l'efficience, que l'analyse de l'impact budgétaire permet d'estimer 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. Nous souhaiterons également bien rappeler dans les conclusions de la commission ce que permet l'analyse.

L'estimation de la population cible a reposé sur deux données. La première est le nombre d'individus âgés de plus de 30 ans dans la population française, et la deuxième est le nombre des individus ayant reçu un schéma complet de primovaccination. Toutefois, il nous a semblé que ce second critère, à savoir les individus ayant reçu un schéma complet de primovaccination, ne correspondait pas à la population éligible s'agissant des 30-65 ans, qui est aujourd'hui ciblée par

la recommandation vaccinale. Cela fait donc l'objet d'une réserve méthodologique importante qui vise à indiquer que la population cible est surestimée dans la modélisation.

Néanmoins, du fait, à l'étape de l'estimation de la population rejointe, de l'application successive d'une couverture vaccinale et d'une part de marché, cela réduit l'effectif de la population, mais une incertitude importante demeure quant à l'estimation de la population cible, avec toutes les causes et les conséquences que cela peut avoir en matière d'évaluation des effectifs.

De manière générale, concernant l'estimation de la couverture vaccinale, il est fait appel aux données de Santé publique France, avec soit les données spécifiques au Covid pour la population des 30-65 ans, soit une hypothèse d'équivalence avec la grippe, ce qui paraît convaincant étant donné que les deux campagnes sont menées en même temps, et il y a l'application d'une part de marché de ■■■ % pour le vaccin SPIKEVAX qui a été formulée par l'industriel sur la base d'hypothèses internes.

Nous soulignons que le choix de cette part de marché constitue une source d'incertitude importante et qu'au regard des données à disposition, nous étant rapprochés de la task force vaccination Covid du ministère, cette part de ■■■ % pourrait paraître élevée pour cette première campagne automnale de 2023.

Nous avons un certain nombre d'analyses de sensibilité sur cette part de marché qui indiquent une variation plus importante de l'impact budgétaire qu'à la proportion, sur laquelle nous pourrions revenir en conclusion. Lorsqu'on abaisse la part de marché à ■■■ %, l'impact budgétaire se voit diminué de 25 %, et lorsqu'on augmente la part de marché pour atteindre ■■■ %, l'impact budgétaire équivalent augmente d'environ 67 %.

Le chef de projet, pour la HAS.- L'analyse d'impact budgétaire n'utilise pas le modèle de transmission dynamique utilisé pour l'analyse de l'efficacité, mais un modèle statique de cohorte fermé pour estimer l'impact clinique de la vaccination par le vaccin SPIKEVAX. Le choix de ne pas utiliser le modèle de transmission dynamique existant et d'utiliser un modèle différent avec une structure entièrement différente 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, et participe à nourrir l'incertitude quant aux résultats de l'analyse.

L'analyse d'impact budgétaire utilise plusieurs sources de données qui ont également été utilisées dans l'analyse d'efficacité, notamment l'efficacité vaccinale estimée, les taux d'événements indésirables liés à la vaccination et le taux de myocardites liées à l'infection. L'incidence des infections à SARS-CoV-2 est obtenue à partir du modèle de transmission dynamique calibré.

Je ne présenterai pas en détail ici les différents résultats d'analyses de sensibilité afin de laisser suffisamment de temps pour la discussion, mais au total, l'industriel annonce un impact net de plus de [REDACTED] d'euros sur 1 an, soit une variation de 1,2 % par rapport à l'absence de la stratégie de vaccination avec rappel.

En résumé, nous avons indiqué 3 réserves mineures et 6 réserves importantes pour l'analyse d'efficacité, ainsi que 3 réserves mineures et 4 réserves importantes pour l'analyse d'impact budgétaire.

Il y a 3 réserves mineures pour l'analyse d'efficacité et 3 réserves importantes qui ont été discutées lors du GT économique sans commentaire. Il y a également 3 réserves mineures pour l'analyse d'impact budgétaire. Je veux mettre en évidence les réserves importantes qui concernent la conformité méthodologique. En particulier, l'industriel n'a pas effectué le processus de validation externe et a utilisé un processus de calibration très faible qui aurait dû impliquer beaucoup plus de complexité. Il y a également une réserve importante concernant l'utilisation d'un modèle statique pour l'analyse d'impact budgétaire, alors que l'analyse de l'efficacité utilisait une structure de modèle très différente, sans justification de ce changement.

Le chef de projet, pour la HAS.- Étant donné que nous n'avons pas vraiment couvert les résultats dans leur intégralité, il pourrait être intéressant de les passer puis de passer à la discussion.

Finalement, comme le partage est plus compliqué que prévu, nous pouvons peut-être passer la parole aux rapporteurs.

M. le Dr GRALL.- Je passe la parole à Marc Bardou et à Hassan Serrier, comme ils veulent.

M. SERRIER.- Je veux bien commencer. Je vais commencer en rappelant que c'est un dossier particulier à bien des égards. Je pense que vous l'avez bien compris. La première raison est évidemment qu'il s'agit d'un vaccin, tout simplement. Nous voyons des vaccins, mais ce n'est pas le médicament le plus fréquent que nous voyons à la CEESP.

La deuxième raison, c'est la conséquence du fait que ce soit un vaccin. L'industriel a recours à un modèle dynamique. C'est pareil, nous ne voyons pas souvent des modèles dynamiques à la CEESP.

Il y a peut-être surtout le fait que ce soit un dossier Covid et je n'ai pas besoin de développer. Je pense que vous comprenez tous et que vous avez tous conscience de la complexité des dossiers Covid dans un contexte mouvant, avec les variants qui évoluent, avec l'immunité qui évolue, avec le besoin d'avoir l'information d'une année sur l'autre. Ce sont tout de suite des dossiers un peu plus compliqués.

Je pense que c'est important de le rappeler parce que cela explique beaucoup de choses dans le dossier. Cela explique d'abord certaines confusions. Je vais revenir sur un point qui peut sembler

être un point de détail, à savoir l'horizon temporel qui nous a été annoncé dès le début, et même après l'échange technique, comme étant à 1 an, alors qu'en réalité, oui ils prennent en compte une circulation du virus à 1 an, mais l'impact est bien en vie entière, sur un modèle de vie entière. Cela peut paraître anodin, mais dans l'interprétation des résultats, ce n'est pas du tout la même chose. Si on n'avait mesuré l'impact qu'à 1 an, le résultat ne serait pas le même, et un résultat comme celui-ci avec un ratio si faible à 1 an, cela ne signifie pas la même chose qu'un résultat obtenu comme cela sur vie entière.

Nous avons un modèle dynamique qui nécessite pas mal de données, nous avons un contexte évolutif du Covid, nous avons un manque de données entre les deux vaccins, cela a été bien précisé. Tout cela a pour conséquence le fait qu'on a pas mal d'approximations, et si beaucoup sont acceptables dans ce contexte, juste là, j'ai envie de dire que cela n'explique pas tout. Il y a quand même des points de faiblesse dans le dossier qui auraient pu être vraiment corrigés. Cela a été souligné.

Il y a des choix qui n'ont pas été suffisamment justifiés ou, pire, des alternatives plus intéressantes qui étaient disponibles et qui n'ont pas été prises, comme en témoigne le Covid long, qui a été pris en exemple. Juste pour ce sujet-là, le choix de différencier sa durée en fonction du mode de prise en charge n'a pas du tout été justifié, et il existait des données de prévalence plus récentes. Évidemment, ces choix ont à chaque fois un impact important sur les résultats.

C'est un dossier intéressant, qui a une méthodologie pertinente et plus complexe, avec un modèle dynamique, dans un contexte compliqué, et malgré tout il y a d'autres choix qui auraient pu être faits et le dossier aurait pu être meilleur.

Je vais quand même revenir sur deux points importants. Dans ce dossier, la méthodologie a été jugée acceptable, on n'a pas invalidé l'analyse d'efficacité, mais je pense que malgré tout il faut avoir une lecture de l'avis très prudente sur deux aspects. Le premier porte sur les résultats. Cela a bien été dit, mais je me permets d'y revenir parce que pour moi, c'est un point très important. Le choix du comparateur est justifié, il a été accepté, et il est justifié notamment par le manque de données, mais pour moi il modifie vraiment l'information qui est fournie derrière.

Ici, dans le dossier, on analyse l'efficacité d'une stratégie de rappel vaccinal en comparaison à une stratégie sans rappel vaccinal. Il faut donc être conscient de cela. On va répondre à la question « doit-on mettre en place un rappel vaccinal ? », plutôt que « quelle stratégie doit-on mettre en place ? ». Je pense qu'il faut bien avoir cela en tête, d'autant plus que dans des stratégies de vaccination, quand on se compare au fait de ne pas vacciner, très souvent, c'est beaucoup plus facile d'être efficace, d'avoir un ratio faible dans ces cas de figure.

Le deuxième point qui est lié à cela concerne plus la méthodologie. On se compare à « ne rien faire », donc encore une fois on arrive plus facilement à un ratio faible, et on va avoir des choix méthodologiques dont l'impact va être parfois dilué. Le message qu'il est important de comprendre aussi, ici, c'est que la gradation des réserves et la définition du niveau d'incertitude globale pourraient être différentes pour une évaluation qui utiliserait la méthodologie, qui ferait les mêmes choix, mais dans un autre contexte, avec un autre comparateur.

Il est donc important de comprendre qu'ici, le contexte a joué sur tout cela. L'évaluation est jugée acceptable, le niveau d'incertitude n'est pas majeur, mais parce qu'on a un ratio qui est faible, parce qu'on a une absence de comparateur et que rien ne nous dit que dans un contexte différent, ce serait la même chose.

Je ne vais pas être plus long. Je remercie les chefs de projet et Marc pour les échanges. Pour conclure, je suis totalement en accord avec l'ensemble des réserves soulevées et avec les conclusions de l'avis.

M. le Dr GRALL.- Merci beaucoup, Hassan. Marc, je vous passe la parole.

M. le Pr BARDOU.- Je n'ai pas grand-chose à ajouter à ce que vient de dire Hassan. Je crois que d'abord, c'est un dossier qui malgré tout a été intéressant à discuter parce qu'il a été bien travaillé par les chefs de projet. Comme l'a dit Hassan, encore une fois, c'est un dossier sur lequel nous avons beaucoup d'incertitudes sur les données parce qu'il y a énormément de choses sur lesquelles la robustesse des données est assez faible. On l'a vu notamment sur les hypothèses de déclin d'immunité, on l'a vu sur les hypothèses de prévalence du Covid long, on l'a vu sur la différence entre le Covid long chez les patients hospitalisés et non hospitalisés.

L'impression générale que l'on a sur ce dossier, c'est que la construction en elle-même du modèle soulève peu de questions, et en tout cas ne soulève pas de questions majeures pour autant que je puisse en juger. Par contre, les données qui sont utilisées pour nourrir ce modèle sont extrêmement sensibles, et comme cela a été discuté, on voit que la variation d'une des données qu'on entre dans le modèle fait varier le RDCR de façon absolument colossale. Certes, on part d'un RDCR qui est très bas donc les impacts ne sont pas forcément très importants, mais on a des variations extrêmement importantes, ce qui veut bien dire qu'on a de grandes incertitudes.

Sur les hypothèses de population, l'industriel a pris une hypothèse de population maximaliste. Je me suis dit naïvement que c'était bien, puisque de toute façon, comme on a des accords prix-volume, ils ont pris une hypothèse maximaliste et donc on sera couvert, et on m'a rappelé à l'ordre en me disant que non, puisque si l'hypothèse est maximaliste, certes la négociation du prix au départ sera peut-être moins favorable, mais derrière, on ne pourra pas leur reprocher d'avoir dépassé de beaucoup l'objectif de population qu'ils avaient fourni.

Pour résumer, il y a effectivement des choix dans le modèle qui posent des questions, et qui posent des questions quant à savoir quelle est l'intention de l'industriel dans les choix qui ont été faits. Le RDCR est très bas. Le vaccin en lui-même coûte cher. Le prix revendiqué est de [REDACTED]. Pour mémoire, le vaccin de l'hépatite B coûte 16,5 euros. C'est un vaccin qui protège à vie et qui sauve aussi des vies. On voit bien qu'il y a une stratégie industrielle assez particulière.

C'est un dossier qui malgré tout était beaucoup plus facile et beaucoup moins désespérant que le dossier d'EVUSHELD, puisqu'on parle du Covid. Encore une fois, merci à Hassan et aux chefs de projet pour les échanges et la préparation du dossier.

M. le Dr GRALL.- Merci beaucoup, Marc. Je passe la parole pour la conclusion ou la proposition d'avis.

Le chef de projet, pour la HAS.- Nous en profitons également pour vous remercier chaleureusement, Marc et Hassan.

La proposition de conclusion est la suivante. Commençons par l'analyse de l'efficience. En premier lieu, l'objectif de l'analyse est rappelé. Nous avons pu le préciser maintes fois et les rapporteurs sont revenus dessus, donc nous n'allons pas forcément le relire.

Ensuite, en ce qui concerne la conformité méthodologique, nous rappelons le nombre de réserves que soulève l'analyse, à savoir 6 réserves importantes et 3 réserves mineures, en rappelant toutefois que la méthode est acceptable.

Ensuite, en ce qui concerne l'efficience, au prix revendiqué, sur un horizon temporel vie entière au cours duquel la circulation du virus est limitée à 1 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 à une stratégie d'absence de rappel vaccinal aboutit à :

- un surcoût actualisé d'environ 3 millions d'euros égal à la différence entre les coûts totaux actualisés s'élevant à 6,441 milliards d'euros pour la stratégie de rappel vaccinal et à 6,438 milliards d'euros 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, mais compensée en partie par la diminution des coûts liés à la prise en charge de la Covid (hors Covid long) ;
- un gain de santé actualisé de 87 591 années de vie et de 158 789 années de vie ajustées sur la qualité de vie, résultant de la différence entre les QALY perdus pour la stratégie de rappel vaccinal et les QALY perdus pour la stratégie d'absence de rappel vaccinal ;

- un RDCR de 18 euros par QALY et de 15 euros par année de vie. 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'années de vie attendues 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 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 leur estimation pour l'année 2023/2024 est incertaine.

Les analyses menées mettent en évidence la très forte sensibilité des résultats de l'analyse à ces paramètres.

En particulier, les résultats de l'analyse ont été les plus sensibles aux variations dans les intervalles testés de la cinétique de 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 2 000 % pour s'établir à 379 euros par QALY, et au maximum, selon les choix, jusqu'à 24 000 % pour atteindre un RDCR de 4 442 euros par QALY lorsque le déclin d'immunité naturelle est abaissé à 1,85 % par mois (versus 3,7 % en analyse de référence). Réciproquement, lorsque ce déclin d'immunité naturelle est abaissé, il conduit à une dominance de la stratégie de rappel vaccinal.

Concernant les paramètres de l'arbre de décision, permettant la modélisation 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. C'était ce qui arrive au tout début de l'arbre de décision qu'on a pu voir. Au demeurant, son estimation (63,5 % retenus en analyse de référence) s'avère par nature difficile et incertaine.

Lorsque ce paramètre diminue pour atteindre 48 % (correspondant à la borne inférieure de l'intervalle de confiance), le RDCR simulé augmente de 10 000 % pour s'établir à 1 863 euros par QALY, alors qu'une augmentation de ce paramètre pour atteindre 79 % (la borne haute de

l'intervalle de confiance), conduit à une dominance de la stratégie de rappel de vaccinal. On voit donc la forte sensibilité de ce paramètre sur la taille du modèle.

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 +4 000 % 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.

D'autre part, 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 1 000 %, alors qu'inversement, 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 de 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 versus 1 an en analyse de référence a un impact considérable sur les résultats. Cela conduit à une augmentation de 19 000 %. Effectivement, après 6 mois, la campagne de rappel est arrivée à son terme, et 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 interviendrait 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, laissant le temps pour permettre l'adaptation du vaccin, et on est là dans un cas de dominance, le second avec l'échappement immunitaire intervenant en août, ne laissant pas le temps au développement d'un vaccin adapté, avec donc un RDCR de 2 778 euros par QALY.

Un autre scénario d'importance est celui faisant appel aux données de recours aux soins en ville, en mobilisant les données issues du Royaume-Uni (soit après ajustement un taux de 15,7 % versus

25,1 % en analyse de référence). Le RDCR s'établit alors à 82 euros par QALY, soit une augmentation de 350 %.

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 est incertaine, du fait du recours à des données non françaises en analyse de référence.

Enfin, d'autres analyses de sensibilité d'importance sont celles portant que la modélisation du Covid long. Elles soulignent l'impact des choix et paramètres retenus en analyse de référence en faveur de la stratégie évaluée, et qui confortent les deux réserves méthodologiques importantes formulées, l'une sur la prévalence et l'autre sur la distinction de la durée. Nous ne reviendrons pas dessus, elles ont été évoquées au cours de la présentation de l'analyse critique.

Enfin, l'analyse de sensibilité probabiliste montre que la stratégie de rappel vaccinal 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 euros par QALY.

Enfin, pour conclure, les estimations de l'analyse demeurent incertaines. 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 donc l'estimation du RDCR.

Nous pouvons passer à l'analyse d'impact budgétaire, dont les conclusions sont un peu plus courtes. L'objectif est rappelé en premier lieu. La conformité méthodologique est rappelée, elle soulève 4 réserves importantes et 3 réserves mineures dont certaines sont formulées en cohérence avec l'analyse de l'efficience.

Au prix revendiqué, 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, 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.

La population rejointe s'élève à environ [REDACTED], mais est très incertaine. Elle repose d'une part 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, et c'est là que c'est important. Lorsque la part de marché diminue, l'impact budgétaire du produit diminue plus 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 du 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 estimé par un modèle à transmission dynamique, il est fait recours à un modèle statique. 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.

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 les 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. Il y a donc une certaine forme de cohérence avec les résultats de l'analyse de l'efficacité. Les paramètres qui ont le plus d'impact sont similaires, donc je ne vais pas forcément reprendre le détail, mais on souligne que 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 notamment du choix d'un modèle statique.

Pour conclure, 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.

Avant de passer à la conclusion de la commission, nous souhaitons faire référence, dans les éléments de conclusion, à l'analyse de sensibilité en scénario qu'a conduite l'industriel sur un horizon temporel de 3 ans au cours duquel est considérée une dynamique de prise de parts de marché croissante (■ la première année à ■ la troisième année). Dans ce scénario, l'impact budgétaire lié à la campagne de rappel vaccinal, donc à plus moyen terme, est également empreint d'une forte incertitude, mais on est ici dans une situation où l'introduction de SPIKEVAX génère des diminutions des dépenses de l'assurance maladie.

La conclusion de la commission est la suivante.

Compte tenu de ce qui précède, la CEESP conclut que :

- l'analyse de l'efficience ne permet pas d'analyser l'efficience 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 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 euros par QALY sur un horizon temporel vie entière au cours duquel la circulation du virus est limitée à 1 an. Ce faible RDC peut s'expliquer par un faible surcoût au regard des coûts totaux associés à chacune des stratégies comparées et par un gain substantiel de QALY au sein de la population d'analyse. La réflexion est ici particulière. On raisonne en population et non pas au niveau individuel du fait des vaccins et de l'immunité conférée à la population ;
- le RDCR est très sensible à l'intensité de l'épidémie et de 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 du Covid long et n'a pas fait l'objet d'un exercice de validité externe.

S'agissant de l'analyse d'impact budgétaire, elle 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 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 et par les estimations incertaines issues du modèle statique mobilisé.

La commission souhaite également souligner :

- que l'un des facteurs permettant de maintenir un tel niveau d'efficience 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'efficience et l'impact budgétaire attendus de la vaccination.

Effectivement, 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 [REDACTED] d'euros.

J'espère ne pas vous avoir assommé. Je vous laisse la parole pour tout commentaire ou toute question.

M. le Dr GRALL.- Merci beaucoup pour l'ensemble des contributions des uns et des autres, de vous-mêmes et des rapporteurs. Je trouve que c'est un dossier très intéressant. Y a-t-il des questions complémentaires avant de procéder au vote sur les conclusions qui vous sont proposées ? Non ? À distance non plus ? C'est parfait. Nous passons donc au vote.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

Résultat du vote :

Avis favorable : 22 voix

M. le Dr GRALL.- C'est un avis favorable à l'unanimité. Merci beaucoup. Merci aux uns et aux autres.