



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

ÉVALUER

LES TECHNOLOGIES DE SANTÉ

AVIS ECONOMIQUE


ABRYSVO (VACCIN RSVpreF 120 µG)

Protection passive contre la maladie des voies respiratoires inférieures causée par le virus respiratoire syncytial (VRS) chez les nourrissons de la naissance jusqu'à l'âge de 6 mois à la suite de l'immunisation de la mère pendant la grossesse

Validé par la CEESP le 16 juillet 2024

Sommaire

1. Avis de la CEESP relatif aux produits de santé	4
1.1. Avis de la CEESP	4
1.1.1. Sur le contexte	4
1.1.2. Sur l'analyse de l'efficience	4
1.1.3. Sur l'analyse d'impact budgétaire	6
1.1.4. Conclusion de la commission	7
1.1.5. Données complémentaires	7
1.2. Synthèse des réserves émises par la CEESP	7
2. Complément A. Contexte de la demande	10
3. Complément B. Tableaux de synthèse	13
3.1. Étude d'efficience : synthèse de l'analyse critique	13
3.2. Étude d'efficience : synthèse des résultats et de l'analyse de l'incertitude	25
3.3. Analyse d'impact budgétaire : synthèse de l'analyse critique	30
3.4. Analyse d'impact budgétaire : synthèse des résultats et de l'analyse de l'incertitude	36
4. Complément C. Résultats de l'étude d'efficience	39
4.1. Présentation de la méthodologie	39
4.1.1. Modélisation	39
4.1.2. Mesure et valorisation des états de santé en utilité	46
4.1.3. Mesure et valorisation des coûts	48
4.1.4. Validation	48
4.1.5. Analyse de l'incertitude (méthode)	49
4.2. Présentation des résultats et exploration de l'incertitude	54
4.2.1. Résultats dans l'analyse de référence	54
4.2.2. Analyse de l'incertitude dans l'analyse de référence	55
5. Complément D. Résultats de l'analyse d'impact budgétaire	60
5.1. Présentation de la méthodologie	60
5.1.1. Choix structurants de l'analyse d'impact budgétaire	60
5.1.2. Méthode et hypothèses	62
5.2. Présentation des résultats et exploration de l'incertitude	64
5.2.1. Analyses de sensibilité de l'analyse d'impact budgétaire	64
Table des annexes	66
Table des illustrations et des tableaux	75
Références bibliographiques	78

Ce document ainsi que sa référence bibliographique sont téléchargeables sur 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 – juillet 2024 – ISBN : 978-2-11-172665-9

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 le laboratoire PFIZER, soutient une demande de première inscription du vaccin ABRYSVO (VACCIN RSVpreF 120 µG) sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et des médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services publics.

La demande de remboursement concerne la population des nourrissons nés de femmes enceintes susceptibles d'être vaccinées entre la 32^e et la 36^e semaine d'aménorrhée durant la période de septembre à janvier. La demande de remboursement est plus restreinte par rapport à l'indication de l'AMM obtenue le 23/08/2023 en procédure centralisée.

L'industriel estime la population cible à environ 349 795 femmes enceintes et 351 153 nourrissons par an.

1.1.1.2. Revendications de l'industriel

L'industriel revendique :

- un service médical rendu important et une amélioration du service médical rendu important *versus* l'absence de vaccination (ASMR II) ;
- un RDCR de 52 511 €/QALY *versus* l'absence de vaccination au prix de █████ € HT retenu dans la modélisation ;
- un impact budgétaire de █████ d'€ sur cinq ans au prix de █████ € HT retenu dans la modélisation.

Le chiffre d'affaires prévisionnel du vaccin ABRYSVO (VACCIN RSVpreF 120 µG) pour l'ensemble de ses indications est estimé par l'industriel à █████ d'€ HT sur la période correspondant à la 2^e année pleine de commercialisation.

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

1.1.1.3. Autre(s) indication(s) et extension(s) à venir

L'industriel mentionne que plusieurs études sont en cours et sont susceptibles de donner lieu à des extensions d'indication concernant l'immunisation active des personnes âgées de 60 ans et plus pour la prévention de la maladie des voies respiratoires inférieures causée par le VRS.

1.1.1.4. Contribution d'association(s) de patients ou d'usagers

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 est d'évaluer l'efficience du vaccin ABRYSVO (VACCIN RSVpreF 120 µG) par rapport à l'absence de vaccination dans la protection passive des maladies des voies respiratoires inférieures (MVRI) sévères causées par le virus respiratoire syncytial (VRS) et nécessitant une prise en charge

médicale (hospitalisation), chez les nourrissons nés de femmes susceptibles d'être vaccinées entre la 32^e et la 36^e semaine d'aménorrhée entre septembre et janvier suite à l'immunisation de la mère pendant la grossesse.

1.1.2.1. En ce qui concerne la conformité méthodologique

La méthode sur laquelle repose l'analyse coût-résultat du vaccin ABRYSV0 dans la population de l'indication est acceptable, bien qu'elle soulève 6 réserves importantes et 2 réserves mineures (cf. tableau de synthèse des réserves) portant sur :

- la méthode d'estimation de l'incidence des hospitalisations, qui est peu plausible et discutable au regard de l'identification des diagnostics principaux dans l'étude PMSI, pouvant conduire à une surestimation de ce paramètre clé de la modélisation ;
- le recours à un proxy de la réduction des hospitalisations via la réduction des infections sévères est incertain au regard de la quantité d'effet limitée observée sur la réduction des hospitalisations dans l'essai clinique. L'impact de ce choix sur les résultats est jugé important ;
- l'absence de discussion d'une part sur la transposabilité des données de la publication Li et al. (2022) à la population française susceptible d'être traitée et d'autre part sur le rationnel justifiant une sous-estimation du taux de mortalité dans l'étude EPIBREATHE. L'impact de ce choix sur les résultats est jugé important ;
- l'application d'un risque relatif supplémentaire aux données de mortalité issues de l'INSEE, ne pouvant exclure un double comptage de la mortalité infantile ;
- la méthode d'estimation de la désutilité liée aux épisodes d'hospitalisation manque de robustesse et génère de l'incertitude au regard du manque de documentation et de discussion sur les 2 dimensions de l'EQ-5D-Y mobilisées, et la transposabilité de la population de l'étude Mao et al., ainsi que l'effectif sur lequel repose la désutilité estimée (n=7 épisodes) ;
- l'intégration du coût d'acquisition du vaccin ABRYSV0 qui est non conforme, puisque le prix revendiqué hors taxe est retenu, au lieu du prix public toutes taxes comprises.

Les réserves mineures sont développées dans le tableau de synthèses des réserves.

1.1.2.2. En ce qui concerne l'efficience

Selon les hypothèses de l'industriel et en considérant le prix revendiqué toutes taxes comprises de █████ € (TTC) dans la modélisation, le RDCR du vaccin ABRYSV0 de 75 285 €/QALY *versus* l'absence de vaccination (analyse conduite par le SEM sur le modèle de l'industriel) n'est pas retenu par la CEESP en raison d'une incertitude globale majeure associée à ce résultat. La CEESP ne peut pas se prononcer sur l'estimation du RDCR du vaccin ABRYSV0 par rapport à l'absence de vaccination avec un degré acceptable d'incertitude.

Bien que des analyses de sensibilité en scénario aient été conduites par l'industriel, l'interprétation des résultats de ces analyses est peu informative dans la mesure où l'impact sur les résultats de ces analyses en scénario est calculé par rapport aux résultats de l'analyse de référence reposant sur le prix hors taxes qui est non conforme. Par ailleurs, ces analyses soulignent la très forte variabilité des résultats, reflétant une très forte incertitude, conjuguée à des hypothèses et des choix méthodologiques ne permettant pas de disposer de résultats fiables pour le décideur.

En particulier, selon la source de données utilisées, et les hypothèses retenues pour les paramètres d'efficacité intégrés (incidence des hospitalisations, efficacité vaccinale et mortalité), les résultats de l'analyse sont fortement impactés. Il est fait le choix de recourir à des données externes issues du

PMSI pour estimer le taux d'hospitalisations liées au VRS en France, dont la méthode d'identification de ces hospitalisations n'exclut pas une surestimation de ces taux. À cela s'ajoute le recours du critère de réduction des maladies sévères comme un proxy de la réduction des hospitalisations, alors qu'une quantité d'effet limitée est observée dans l'essai clinique à ce jour. Une incertitude forte demeure sur l'estimation et la réduction des hospitalisations modélisées chez les patients vaccinés par ABRYSSVO. Enfin, le choix de la source de données pour estimer la mortalité liée aux hospitalisations est discutable, et un risque de double comptage est identifié dans l'application d'un surrisque pour la mortalité infantile.

À cela s'ajoute un faisceau d'éléments limitant la portée de l'analyse d'efficience proposée contribuant à l'incertitude des résultats, à savoir :

- l'absence d'inclusion du comparateur nirsevimab. En effet, la non-exhaustivité des comparateurs et en l'absence de documentation quant à l'utilisation en pratique courante de nirsevimab, l'exclusion de ce dernier ne permet pas de statuer sur l'efficience du vaccin ABRYSSVO au regard de l'ensemble des stratégies disponibles à ce jour. La portée de l'analyse proposée est susceptible d'être peu représentative de la pratique clinique courante dans l'immunisation passive du nourrisson contre le VRS.
- la simplification du modèle considérant uniquement la modélisation des infections sévères nécessitant une prise en charge médicale comme un proxy des hospitalisations dues au VRS, ne permet pas d'intégrer l'impact de la vaccination sur la prise en charge ambulatoire et aux urgences. La portée de l'analyse restreinte aux hospitalisations ne permet pas de statuer sur l'efficience du vaccin ABRYSSVO chez les patients pris en charge en ambulatoire ou uniquement aux urgences.

1.1.3. Sur l'analyse d'impact budgétaire

1.1.3.1. En ce qui concerne la conformité méthodologique

La méthode sur laquelle repose l'évaluation de l'impact budgétaire du vaccin ABRYSSVO est acceptable, bien qu'elle soulève 4 réserves importantes et 2 réserves mineures. Les réserves importantes et portent sur :

- l'absence d'inclusion du comparateur cliniquement pertinent nirsevimab dont l'utilisation en pratique courante est non documentée, mais attendue importante au regard des recommandations de prise en charge ;
- la méthode d'estimation de l'incidence des hospitalisations, qui est peu plausible et discutable au regard de l'identification des diagnostics principaux dans l'étude PMSI, pouvant conduire à une surestimation de ce paramètre clé de la modélisation ;
- le recours à un proxy pour la réduction des hospitalisations par la réduction des infections sévères, qui est incertain, au regard de la quantité d'effet limitée observée sur la réduction des hospitalisations dans l'essai clinique. L'impact de ce choix sur les résultats est jugé important ;
- l'intégration du coût d'acquisition du vaccin ABRYSSVO qui est non conforme, puisque le prix revendiqué hors taxe est retenu au lieu du prix toutes taxes comprises et un taux de remboursement fixé à 65% non établi est appliqué.

La réserve méthodologique mineure est développée dans le tableau de synthèses des réserves.

1.1.3.2. En ce qui concerne l'impact budgétaire

Selon les analyses de l'industriel, et en considérant le prix revendiqué **toutes taxes comprises** de ████████ € (TTC) dans la modélisation et **avec application d'un taux de remboursement de 100%**, l'impact budgétaire cumulé à 5 ans lié à l'introduction du vaccin ABRYSSVO de ████████ d'euros

(analyse conduite par le SEM), n'est pas retenu par la CEESP en raison d'une incertitude globale majeure associée à ce résultat, en cohérence avec l'analyse d'efficacité. Les résultats ne peuvent pas être interprétés en raison de l'estimation de certains paramètres clés conduisant à une forte variabilité des résultats induisant une forte incertitude.

Les sources d'incertitudes identifiées dans l'analyse d'efficacité impactent également fortement les résultats de l'analyse d'impact budgétaire, en particulier la méthode d'estimation des taux d'hospitalisation liées au VRS, conjuguée à l'application d'une réduction des maladies des voies respiratoires inférieures sévères comme proxy de la réduction des hospitalisations.

A l'instar de l'analyse de l'efficacité, la portée de l'analyse d'impact budgétaire contribue à l'incertitude des résultats compte-tenu de l'exclusion de nirsevimab, ne permettant pas d'estimer l'impact sur les dépenses de l'Assurance maladie de l'introduction d'ABRYSVO sur le marché français au regard de l'ensemble des stratégies disponibles à ce jour dans l'immunisation passive du nourrisson contre le VRS.

1.1.4. Conclusion de la commission

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

- l'efficacité de la vaccination par ABRYSVO ne peut être évaluée en raison d'une incertitude globale majeure. En effet, la CEESP ne peut pas se prononcer sur l'estimation du RDCR du vaccin ABRYSVO par rapport à l'absence de vaccination. L'incertitude générée par les choix méthodologiques retenus dans la modélisation et par la variabilité statistique des paramètres ne permet pas d'interpréter les résultats de l'analyse.
- les résultats de l'AIB ne peuvent être retenus comme valides, au regard de l'incertitude globale majeure qui s'applique également sur l'AIB.

1.1.5. Données complémentaires

Considérant les sources d'incertitude identifiées, les résultats l'analyse de l'efficacité ont besoin d'être corroborés par des données comparatives recueillies en vie réelle, visant notamment à documenter :

- données comparatives en vie réelle permettant de corroborer le recours à un proxy pour documenter la réduction des hospitalisations ;
- l'impact de la vaccination sur la prise en charge ambulatoire et aux urgences ;
- l'efficacité de la vaccination au regard de l'ensemble des stratégies d'immunisation passive du nourrisson.

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'efficience

Libellé de la réserve	-	+	++
Modélisation			
<p>Traitements de rattrapage</p> <p>Non intégration du traitement par l'anticorps monoclonal nirsevimab dans les cas où la vaccination n'est probablement pas efficace.</p>	-		
<p>Probabilité de transition</p> <p>Méthode d'estimation de l'incidence des hospitalisations, peu plausible et discutable au regard de l'identification des diagnostics principaux dans l'étude PMSI, pouvant conduire à une surestimation de ce paramètre clé de la modélisation.</p> <p>Recours à un proxy pour la réduction des hospitalisations par la réduction des infections sévères, incertain, au regard de la quantité d'effet limitée observée sur la réduction des hospitalisations dans l'essai clinique. L'impact de ce choix sur les résultats est jugé important.</p>		+	
<p>Mortalité</p> <p>Absence de discussion d'une part sur la transposabilité des données de la publication Li et al.(2022) à la population française susceptible d'être traitée et d'autre part sur le rationnel justifiant une sous-estimation du taux de mortalité dans l'étude EPIBREATHE. L'impact de ce choix sur les résultats est jugé important.</p> <p>Application d'un risque relatif supplémentaire aux données de mortalité issues de l'INSEE, ne pouvant exclure un double comptage de la mortalité infantile.</p>		+	
Mesure et valorisation des états de santé			
<p>Méthode d'estimation de la désutilité liée aux épisodes d'hospitalisation qui manque de robustesse et génère de l'incertitude au regard du manque de documentation et de discussion sur les 2 dimensions de l'EQ-5D-Y mobilisées, et la transposabilité de la population de l'étude Mao et al., ainsi que de l'effectif sur lequel repose la désutilité estimée (n=7 épisodes).</p>		+	
Mesure et valorisation des coûts			
<p>Valorisation du passage aux urgences (suivi d'une hospitalisation) non recevable en raison d'un double comptage de ce poste de coûts inclus dans l'ENC, conduisant à une surestimation des coûts d'hospitalisation.</p> <p>Intégration du coût d'acquisition du vaccin ABRYVVO non conforme retenant le prix revendiqué hors taxe, au lieu du prix public toutes taxes comprises.</p>	-	+	

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

Libellé de la réserve	-	+	++
<p>Scénarios comparés</p> <p>Non-inclusion du comparateur cliniquement pertinent nirsevimab dont l'utilisation en pratique courante est non documentée, mais attendue importante au regard des recommandations de prise en charge.</p>		+	
<p>Part de marché</p> <p>Manque de justification du pic de pénétration sur le marché retenu au regard de l'argumentaire fourni par l'industriel sur l'acceptabilité du vaccin dans la population cible</p>	-		

Libellé de la réserve	-	+	++
<p>Données cliniques (en cohérence avec l'ACU)</p> <p>Méthode d'estimation de l'incidence des hospitalisations, peu plausible et discutable au regard de l'identification des diagnostics principaux dans l'étude PMSI, pouvant conduire à une surestimation de ce paramètre clé de la modélisation.</p> <p>Recours à un proxy pour la réduction des hospitalisations par la réduction des infections sévères, incertain, en l'absence de démonstration d'une efficacité vaccinale sur les hospitalisations dans l'essai clinique. L'impact de ce choix sur les résultats est jugé important.</p>		+	
<p>Estimation des coûts (en cohérence avec l'ACU)</p> <p>Valorisation du passage aux urgences (suivi d'une hospitalisation) non recevable en raison d'un double comptage de ce poste de coûts inclus dans les tarifs des GHS, conduisant à une surestimation des coûts d'hospitalisation.</p> <p>Intégration du coût d'acquisition du vaccin ABRYSV0 non conforme, retenant le prix revendiqué hors taxe, au lieu du prix toutes taxes comprises et un taux de remboursement fixé à 65% non établi.</p>	-	+	

2. Complément A. Contexte de la demande

Tableau 3. Contexte administratif*

Objet	Description
Traitement	ABRYSVO (RSV preF) 0,5 mL, injection unique par voie intramusculaire.
Laboratoire	Pfizer.
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	AMM centralisée en date du 23/08/2024. Libellé de l'indication AMM : protection passive contre la maladie des voies respiratoires inférieures causée par le virus respiratoire syncytial (VRS) chez les nourrissons de la naissance jusqu'à l'âge de 6 mois à la suite de l'immunisation de la mère pendant la grossesse.
Indication demandée au remboursement	« ABRYSVO est indiqué pour la protection passive contre la maladie des voies respiratoires inférieures causée par le virus respiratoire syncytial (VRS) chez les nourrissons de la naissance jusqu'à l'âge de 6 mois à la suite de l'immunisation de la mère pendant la grossesse ».
SMR revendiqué	Important.
ASMR revendiquée	II (important).
Statut particulier	NA.
Prix revendiqué	Coût pour une dose : ■■■ € HT (■■■■ € TTC).
Population cible	Population cible : 349 795 femmes enceintes et 351 153 nourrissons.
Dépense moyenne/patient	Dépense moyenne : ■■■ € HT (■■■■ € TTC) Montant remboursable dans l'indication :
Montant remboursable	■■■■ d'€ par an à 2 ans (donnée à 3 ans non fournie).
CA annuel	CA dans l'indication : ■■■■■ d'€ par an (à 2 ans) HT.
Commercialisation et prise en charge à l'étranger dans l'indication, telle que déclarée par l'industriel	Allemagne : 179,5 € par flacon. Espagne : 180 € par flacon. Italie : non commercialisé. Royaume-Uni : 158 £ par flacon.

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	ABRYSVO (RSV preF) est un vaccin protéique non adjuvanté contenant deux variants de la protéine de fusion (protéine F), stabilisés en conformation pré-fusion, du virus respiratoire syncytial (VRS), chacun représentant les deux principaux sous-groupes de virus, VRS-A et VRS-B.

	L'administration par voie intramusculaire du vaccin ABRYSSVO (RSVpreF) induit une réponse immunitaire contre la protéine F en conformation préfusion et permet le transfert placentaire d'anticorps neutralisants polyclonaux, produits par la mère, au fœtus.
Pathologie concernée	Maladie des voies respiratoires inférieures causée par le virus respiratoire syncytial.
Prise en charge thérapeutique	<p>Les recommandations de bonnes pratiques de la HAS précisent la prise en charge du premier épisode de bronchiolite aiguë chez le nourrisson de moins de 12 mois.</p> <p>En l'absence de traitement antiviral spécifique, la prise en charge des IVRI dues au VRS est limitée aux soins de support tels que la supplémentation en hydratation et nutrition et l'assistance respiratoire avec hospitalisation le cas échéant. La supplémentation en oxygène est fréquemment utilisée chez les enfants hospitalisés pour une infection à VRS et la ventilation mécanique invasive peut être requise chez les enfants admis en unités de soins intensifs et chez les nourrissons les plus jeunes.</p> <p>Les traitements préventifs actuellement approuvés par l'EMA et disponibles en France reposent uniquement sur l'immunisation passive par administration d'anticorps monoclonal aux nourrissons après la naissance :</p> <ul style="list-style-type: none"> • SYNAGIS (palivizumab) ; • BEYFORTUS (nirsevimab).
Place revendiquée dans la stratégie thérapeutique	En tant que premier vaccin ciblant le VRS administré aux femmes enceintes entre la 32 ^e et la 36 ^e semaine d'aménorrhée, ABRYSSVO constitue la seule option de prévention par une vaccination au cours de la grossesse permettant la protection de son enfant à naître contre les infections dues au VRS.

Tableau 5. Essais cliniques en cours

L'industriel déclare plusieurs études cliniques en cours concernant l'aire thérapeutique. Des demandes d'extension sont susceptibles dans les 3 années à venir.

Le Tableau suivant décrit le plan de développement clinique du vaccin ABRYSSVO (RSVpreF) dans les deux indications d'AMM :

- La protection passive contre la maladie des voies respiratoires inférieures causée par le virus respiratoire syncytial (VRS) chez les nourrissons de la naissance jusqu'à l'âge de 6 mois à la suite de l'immunisation de la mère pendant la grossesse (objet du présent dossier).
- L'immunisation active des personnes âgées de 60 ans et plus pour la prévention de la maladie des voies respiratoires inférieures causée par le VRS. Cette indication fera l'objet d'une demande de remboursement après publication des recommandations de la Commission Technique des vaccinations (estimée en octobre 2024 d'après la note de cadrage disponible sur le site de la HAS).

	Etude	Phase	Statut	Description	Population incluse
Etudes spécifiques aux femmes enceintes	MATISSE C3671008 (NCT04424316)(65)	Phase III Etude pivot	En cours	Efficacité, et tolérance et immunogénicité	Femmes enceintes
	SAVVY C3671003 (NCT04032093)(66)	Phase IIb	Terminée	Immunogénicité, efficacité et tolérance	Femmes enceintes
Etudes spécifiques aux personnes âgées	RENOIR C3671013 (NCT05035212)(67)	Phase III Etude pivot	En cours	Efficacité, tolérance et immunogénicité	Personnes âgées de ≥ 60 ans

	C3671006 (NCT05301322)(68)	Phase III	En cours	Co-administration avec le vaccin de la grippe	Personnes âgées de ≥ 65 ans
	C3671023 (NCT05842967)	Phase III	En cours	Immunogénicité et tolérance	A : 18-59 ans à risque B : 18-59 ans + ≥ 60 ans immuno-déprimés
	C3671002 (NCT03572062)(69)	Phase I/II	Terminée	Immunogénicité et tolérance	Personnes âgées de 65 à 85 ans
Etudes sur des patients adultes sains	C3671014 (NCT05096208)(70)	Phase III	Terminée	Cohérence de lot	Sujets sains de 18 à 49 ans
	C3671004 (NCT04071158)(71)	Phase IIb	Terminée	Co-administration avec le vaccin dTca	Femmes saines non-enceintes de 18 à 49 ans
	WI257521 (NCT04785612)(72)	Phase IIa	Terminée	Etude dite « de provocation »	Sujets sains de 18 à 50 ans
	C3671001 (NCT03529773)(73)	Phase I/II	Terminée	Première administration à l'homme Seul ou en co-administration avec le vaccin de la grippe	Sujets sains de 18 à 85 ans
Etudes sur des patients adultes présentant des comorbidités	MONET C3671023 (NCT05842967)	Phase III	En cours	Tolérance, sécurité et immunogénicité	Sujets âgés de 18 à 59 ans à risque élevé d'infections à VRS en raison de comorbidités Adultes immunodéprimés
Etudes sur des enfants à risque élevé d'infection à VRS	PICASSO C3671016 (NCT05900154)	Phase III	En cours	Sécurité, immunogénicité de chaque niveau de dose sélectionnée en phase I dans chaque groupe d'âge.	Sujets âgés de 2 à 17 ans à risque élevé d'infection à VRS

3. Complément B. Tableaux de synthèse

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

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM	Réserve
Objectif		
<p>Evaluer l'efficacité du vaccin ABRYSV0 par rapport à l'absence de vaccination dans la protection passive des maladies des voies respiratoires inférieures (MVRI) sévères causée par le virus respiratoire syncytial (VRS) et nécessitant une prise en charge médicale (hospitalisations), chez les nourrissons nés de femmes susceptibles d'être vaccinées entre la 32^e et la 36^e semaine d'aménorrhée entre septembre et janvier suite à l'immunisation de la mère pendant la grossesse.</p>	<p>L'objectif est restreint par rapport à l'indication de l'AMM afin d'être cohérent avec les recommandations vaccinales de la HAS, qui préconisent une vaccination uniquement chez les femmes enceintes susceptibles d'être vaccinées entre la 32^e et la 36^e semaine d'aménorrhée entre septembre et janvier. Ce dernier est également cohérent avec la demande de remboursement.</p> <p>En raison de l'impossibilité d'inclure l'ensemble des comparateurs cliniquement pertinents (cf. section options comparées), en particulier l'anticorps monoclonal nirsevimab, l'objectif de l'analyse économique précise que l'efficacité du produit est évaluée comparativement à l'absence de vaccination uniquement et non dans la stratégie de prise en charge dans la prévention passive du nourrisson. Il convient de souligner que les résultats de l'analyse économique ont une portée très limitée dans la mesure où l'immunisation passive n'est pas incluse dans l'analyse. La construction de la frontière d'efficacité ne tient pas compte de la possibilité de traitement par nirsevimab.</p>	cf. Options Comparées
Choix structurants		
<p>Type d'analyse : Analyse coût-utilité (ACU) accompagnée par une analyse coût-efficacité (ACE)</p> <p><i>Analyses complémentaires : hospitalisations et décès associées au VRS évités</i></p>	Conforme aux recommandations méthodologiques.	Aucune
<p>Perspective : système de santé</p> <p><i>Analyse de sensibilité : collective intégrant la perte de qualité de vie de l'aidant (RDCR -9%)</i></p>	<p>La perspective adoptée est acceptable.</p> <p>Suite à l'échange technique, la perspective a été restreinte au système de santé au lieu d'une perspective collective. En effet, le coût d'aide informelle et la perte de qualité de vie des aidants ont été exclus de l'analyse de référence, notamment en raison de la difficulté méthodologique d'estimer de manière robuste le coût de l'aide informelle. L'analyse de sensibilité en scénario intégrant la perte de qualité de vie de l'aidant conduit à une diminution de 9% du RDCR.</p>	Aucune

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM	Réserve
<p>Horizon temporel : vie entière (80 ans)</p> <p>L'argumentaire du choix de l'horizon temporel repose sur :</p> <ul style="list-style-type: none"> – les recommandations de l'OMS qui préconisent que les conséquences durables d'un impact à court-terme (par exemple, les années de vie gagnées grâce à la mortalité évitée au cours de la période de protection) soient comptabilisées jusqu'à la fin de vie et non pas jusqu'à la fin de la période de protection ; – l'incertitude liée à l'extrapolation très faible, compte-tenu d'une extrapolation de la période de protection à 12 mois ; – l'espérance de vie à la naissance de 80 ans pour les hommes et 85,7 ans pour les femmes. <p><i>Analyse de sensibilité</i> : 2 ans (RDCR 196,8%), 5 ans (RDCR 158,7%) et 30 ans (RDCR 27,5%)</p>	<p>L'horizon temporel dans l'analyse de référence est défini comme un horizon temporel « vie entière » afin de prendre en compte les bénéfices en termes d'année de vie ajusté sur la qualité de vie des patients non décédés suite à une infections des voies respiratoires inférieures liée au VRS. Après 12 mois, aucun événement lié au VRS n'est modélisé et seule l'espérance de vie est prise en compte. La durée de 80 ans est en cohérence avec l'espérance de vie moyenne des patients, pour lesquels la mortalité de la population française est appliquée.</p> <p>Cette approche repose donc sur l'hypothèse selon laquelle q les infections des voies respiratoires inférieures n'ont aucun impact en termes de morbidité au-delà de 12 mois et aucun coût associé.</p>	Aucune
<p>Actualisation : 2,5% jusqu'à 30 ans puis dégressif jusqu'à un plancher fixé à 1,5%</p> <p><i>Analyses de sensibilité</i> : 0% (RDCR -3,3%), 4,5% (RDCR +2,6%)</p>	Conforme aux recommandations méthodologiques.	Aucune
<p>Population d'analyse : population pour laquelle la vaccination est recommandée par les recommandations vaccinales publiées par la HAS, à savoir l'ensemble des nourrissons nés de femmes enceintes susceptibles d'être vaccinées entre la 32^e et la 36^e semaine d'aménorrhée entre septembre et janvier.</p> <p>Sous-population d'analyse : aucune</p>	La population d'analyse est cohérente avec les recommandations vaccinales émises par la HAS et l'objectif de l'analyse. Ce choix est acceptable.	Aucune
<p>Options comparées</p> <p><i>Les interventions retenues en analyse de référence sont :</i></p> <ul style="list-style-type: none"> – Intervention évaluée : ABRYSV0. – Comparateurs : absence de vaccination. <p><i>Les interventions non retenues sont :</i></p> <ul style="list-style-type: none"> – Palivizumab ; – Nirsevimab. <p><i>Analyse exploratoire : inclusion de nirsevimab (RDCR -XX%).</i></p>	<p>Les recommandations vaccinales émises par la HAS préconisent de laisser le choix éclairé aux patients entre une prise en charge par anticorps monoclonal ou par le vaccin ABRYSV0 pour une immunisation passive au VRS, conduisant à considérer les anticorps monoclonaux palivizumab et nirsevimab comme des interventions cliniquement pertinentes.</p> <p>Cependant, l'industriel justifie le choix d'exclure ces comparateurs de l'analyse compte-tenu de l'impossibilité de conduire une comparaison indirecte robuste. Bien que l'industriel n'ait pas fourni toute la documentation relative à la faisabilité d'une comparaison indirecte, ne permettant pas au service de la HAS d'analyser l'impossibilité de conduire cette dernière, les recommandations vaccinales de la HAS</p>	Aucune

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM	Réserve
	<p>précisent que la comparaison n'est réalisable compte-tenu des populations et des critères de jugements des essais qui diffèrent.</p> <p>Aucune étude fournie par l'industriel ne permet de documenter le taux d'utilisation des anticorps monoclonaux dans la pratique courante. Toutefois, au regard de la restriction de l'indication du palivizumab par rapport à l'indication d'ABRYSVO, seul 1,7% des patients de la population cible d'ABRYSVO sont susceptibles de le recevoir. L'inclusion de palivizumab aurait nécessité de conduire des analyses dans la sous-population de nourrissons nés à 35 semaines d'âge gestationnel ou moins et atteints d'une cardiomyopathie congénitale avec retentissement hémodynamique.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Les comparateurs retenus dans l'analyse ne sont pas exhaustifs et le choix d'exclure les interventions non retenues dans l'analyse est recevable. Cependant, en l'absence de documentation quant à l'utilisation en pratique courante de nirsevimab, l'exclusion de ce dernier, ne permet pas de statuer sur l'efficacité d'ABRYSVO au regard de l'ensemble des stratégies disponibles à ce jour dans l'immunisation passive du nourrisson contre le VRS. 	

Modélisation

Population simulée : 2 cohortes dont les caractéristiques des sujets maternels et des nourrissons inclus dans le modèle (âge gestationnel à la naissance, décès à la naissance selon l'âge gestationnel à la naissance, mois calendaire de la naissance) issues de sources françaises, portant sur la population générale (indicateurs de santé périnatales et données de l'INSEE).

Analyse de la représentativité : les caractéristiques de la population de l'essai MATISSE ont été comparées aux caractéristiques de la population française susceptible d'être immunisée par ABRYSVO.

Les caractéristiques des cohortes maternelles et des nourrissons sont présentées Complément C.

La population susceptible d'être vaccinée au regard des recommandations vaccinales de la HAS, concerne les nourrissons nés de femmes enceintes susceptibles d'être vaccinées entre la 32^e et 36^e semaines d'aménorrhée (septembre-janvier). Toutefois, la population simulée dans la modélisation est différente, et correspond à une population plus large, à savoir la population de l'AMM, soit l'ensemble des nourrissons nés des femmes vaccinées, en cohérence avec l'essai clinique MATISSE.

L'industriel présente une analyse de la représentativité de la population totale de l'essai clinique MATISSE par rapport des données démographiques françaises (INSEE), pour laquelle les caractéristiques de la cohorte maternelle et de la cohorte des nourrissons sont similaires entre l'essai clinique MATISSE et la population française. Cette population simulée correspond à la population sur laquelle repose les données d'efficacité intégrées dans la modélisation, mais diffère de la population des recommandations vaccinales de la HAS, qui correspond à 45% de la population de l'essai clinique MATISSE. Il aurait ainsi été attendu une analyse de la représentativité de la population des recommandations vaccinales de la HAS afin de

Aucune

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM	Réserve
	<p>s'assurer de la transposabilité de cette dernière à la population susceptible d'être vaccinée en pratique courante.</p> <p>Il convient de souligner que l'âge gestationnel à la vaccination pourra impacter l'efficacité de la vaccination, dans la mesure où l'incidence du VRS et le taux d'hospitalisation sont dépendants des mois calendaires.</p>	
<p>Modèle : Markov non homogène à 3 états</p> <p>Etats du modèle :</p> <ul style="list-style-type: none"> - « Susceptible », état dans lequel les nourrissons sont susceptibles d'être atteints d'une maladie causée par le VRS ; - « IVRI-VRS – sévères », état de santé dans lequel les nourrissons sont atteints d'une maladie causée par le VRS sévères ; - « Décès », état de santé absorbant. <p>A l'entrée du modèle, deux cohortes de femmes enceintes sont définies et comparées : une cohorte avec vaccination par ABRYVVO et une cohorte sans vaccination. Ces cohortes de femmes sont considérées afin d'estimer le coût total d'acquisition d'ABRYVVO. Deux cohortes de nourrissons sont ensuite modélisées, la cohorte de nourrissons nés de femmes vaccinées, et une cohorte de nourrissons nés de femmes non vaccinées.</p> <p>Les cohortes de nourrissons entrent dans le modèle mensuellement au cours d'une année. Cette entrée progressive dans le modèle permet de prendre en compte les différences d'incidence des infections à VRS selon l'âge et le mois calendaire. Ces cohortes parcourent ensuite le modèle tout au long de l'horizon temporel.</p> <p>La figure du modèle et les probabilités de transition possible sont présentées en Complément C.</p>	<p>Le choix de privilégier un modèle de Markov pour modéliser la pathologie est acceptable. Un modèle de transmission statique ne peut évaluer aucun impact indirect ou d'immunité de groupe chez les individus non vaccinés. Cependant un modèle dynamique aurait nécessité de disposer davantage de données, et en particulier sur l'impact de la transmission du VRS. De plus, il n'est pas attendu que la vaccination ait un impact sur la transmission mais plutôt sur la réduction du fardeau lié à la prise en charge des infections VRS.</p> <p>Bien que ce choix soit succinctement décrit dans le rapport technique, le recours à un modèle de Markov non homogène permet de tenir compte du temps passé dans l'état « susceptible ». Ce choix permet de modéliser la transition vers l'état « susceptible » ou « décès » après 12 mois d'entrée dans le modèle, ce qui est cohérent avec l'hypothèse d'une durée de protection de la vaccination de 12 mois maximum.</p> <p>La définition d'un modèle qui reflète l'impact du vaccin sur le fardeau lié à la prise en charge du VRS est acceptable. Le modèle a été simplifié suite à l'échange technique par l'industriel et la reformulation de l'objectif, considérant uniquement la modélisation des infections sévères nécessitant une prise en charge médicale comme un proxy des hospitalisations dues au VRS et n'intégrant plus une prise en charge aux urgences et en ambulatoire des patients. La simplification de la structure du modèle permet de pallier le manque de données robustes pour intégrer une prise en charge aux urgences et en ambulatoire. Ce choix crée tout de même une incertitude en réduisant le parcours de prise en charge des nourrissons à l'hospitalisation uniquement, ne permettant pas d'évaluer l'impact de la vaccination sur la prise en charge ambulatoire et aux urgences.</p> <p>Enfin, la structure proposée considère une absence de réinfection des patients au cours de l'horizon temporel. Au regard de l'épidémiologie du VRS, des réinfections à tout âge et durant toute la vie sont susceptibles de se présenter, bien que la gravité puisse être moins importante.</p>	Aucune
Événements intercurrents		Aucune

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM	Réserve
<ul style="list-style-type: none"> • Effets indésirables (EI) : aucun. Ce choix est justifié par l'industriel au regard de la fréquence d'EI observés dans l'essai clinique chez les mères et les nourrissons et des faibles différences entre les deux bras de traitement. • Arrêts de traitement : injection unique de 0,5 mL contenant 60 µg de chaque protéine de pré-fusion F. • Traitement de rattrapage » : aucun. <p><i>Analyse exploratoire : inclusion de nirsevimab</i></p>	<p>Effets indésirables : Il n'est pas relevé de différence particulièrement notable entre les deux bras de traitement. Il est à noter toutefois une proportion non statistiquement significative plus élevée avec 5,7% des nourrissons qui sont nés prématurés dans le bras ABRYVSO versus 4,7% dans le bras placebo. Au regard de ces éléments, le choix de ne pas modéliser les EI dans l'analyse semble acceptable.</p> <p>Arrêts de traitement : Acceptable, compte-tenu de l'injection unique.</p> <p>Traitement de rattrapage : L'argument selon lequel aucun traitement ultérieur n'est modélisé compte-tenu de l'absence de publications des recommandations vaccinales lors de la soumission initiale du dossier est discutable. En effet, lors de l'échange technique, il a été demandé de considérer les anticorps monoclonaux comme traitement ultérieur, au vu des recommandations vaccinales qui préconisent un rattrapage par nirsevimab, dans les cas où la vaccination n'est probablement pas efficace, à savoir chez les nouveau-nés prématurés avant 37 semaines d'aménorrhée (intervalle entre la vaccination et la naissance insuffisant). L'industriel conduit une analyse exploratoire intégrant un rattrapage par nirsevimab dans les deux bras. Cependant l'efficacité du nirsevimab est intégrée au moyen d'une comparaison naïve. Compte-tenu des limites de la comparaison naïve, les résultats de cette analyse sont à interpréter avec précaution. A minima, une analyse intégrant uniquement les coûts de nirsevimab en traitement ultérieur aurait été attendue. L'impact attendu sur les résultats est difficilement quantifiable dans la mesure où la part de nourrissons concernée n'est pas connue.</p>	Mineure
<p>Gestion de la dimension temporelle</p> <ul style="list-style-type: none"> • Durée de simulation : 80 ans. • Cycles : 1 mois. • Hypothèse d'extrapolation : <p>– la durée de protection vaccinale est de 12 mois. L'efficacité vaccinale observée dans l'essai MATISSE est appliquée dans le modèle jusqu'à 6 mois, puis une décroissance linéaire est appliquée entre 6-12 mois pour atteindre une efficacité nulle. Ce choix est justifié par l'industriel compte-tenu des quatre temps d'évaluation des critères principaux dans l'essai clinique MATISSE (90 jours, 12 jours, 15 jours et 180 jours) et de l'efficacité vaccinale qui reste significativement supérieure à 20% à 180 jours post-naissance (69,4% [44,3 – 84,1]) pour le critère de jugement principale IVRI-VRS sévères.</p>	<p>La durée de simulation de 80 ans est cohérente avec l'horizon temporel et est acceptable.</p> <p>Le choix d'un cycle de 1 mois est justifié par la saisonnalité des épidémies de VRS et les incidences des maladies dues au VRS qui varient d'un mois à l'autre.</p> <p>L'hypothèse selon laquelle la durée de protection vaccinale est supérieure à 6 mois est acceptable dans la mesure où l'efficacité vaccinale est statistiquement significative dans l'essai clinique MATISSE. Aucun élément ne permet de justifier une efficacité nulle à 12 mois. Toutefois, le choix d'appliquer une décroissance linéaire entre 6 et 12 mois est exploré en analyse de sensibilité en scénario. Ces dernières engendrent des variations du RDCR comprise entre +10,1% pour une efficacité nulle à 6 mois et -6,8% pour une efficacité nulle à 24 mois.</p>	Aucune

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM	Réserve
<ul style="list-style-type: none"> – les scores d'utilité relatifs aux états de santé évoluent en fonction de l'âge de la cohorte dans l'état de santé « susceptible » (cf. Méthode d'estimation de l'utilité) ; <p><i>Analyses de sensibilité : efficacité vaccinale nulle à 6 mois (RDCR +10,1%) efficacité nulle à 24 mois (RDCR -6,8 %)</i></p>		
<p>Méthodes d'estimation des probabilités de transition</p> <ul style="list-style-type: none"> • Sources de données : <ul style="list-style-type: none"> – Essai clinique MATISSE : étude de phase 3 randomisée en double aveugle ayant évalué l'efficacité et la tolérance d'ABRYSVO par rapport au placebo ; – Etude EPIBREATHE : étude menée par le laboratoire à partir des données du PMSI sur le VRS chez les enfants âgés de moins de 1 an dont l'objectif est de décrire le nombre de patients et d'hospitalisations liées au VRS en France sur la période du 1^{er} janvier 2015 au 31 décembre 2021 (en excluant l'année 2020) ; – Etude de Li et al. (2022) : analyse fondée sur une revue systématique de la littérature dont l'objectif est d'estimer la morbidité et la mortalité associées au VRS chez les enfants de moins de 5 ans en 2019. – Données de l'INSEE : données françaises de mortalité. • Méthode d'estimation des probabilités de transition <ul style="list-style-type: none"> – Probabilité de contracter une IVRI-VRS prise en charge à l'hôpital : il est fait le choix de retenir des données françaises issues de sources externes (étude EPIBREATHE : étude sur le PMSI) pour modéliser l'histoire naturelle des infections à VRS ; <ul style="list-style-type: none"> - Nombre d'hospitalisation relatives au VRS de 2015 à 2021 (hors 2020) par âge et par mois : identification des hospitalisations dans le PMSI à partir des codes pour hospitalisations associée à un diagnostic principal ou relié de pneumopathie, bronchites aiguës, et bronchiolites aiguës dues au VRS (J121, 205 et 210) et asthme, sifflements respiratoires (J45 et R062), ainsi que les bronchiolites sans précisions (J129) sont retenues. - Ajustement des données EPIBREATHE identifiées pour exclure les hospitalisations reliées à l'asthme et sifflements respiratoires, et considérer que 75% des bronchiolites sans précision sont liées au VRS - Estimation de taux d'hospitalisation pour 1000 personnes par classe d'âge et par mois à partir du nombre : à partir des données ajustées 	<p>La méthode d'estimation des probabilités de transition est clairement présentée.</p> <p>En termes de sources de données, à l'exception de l'efficacité relative d'ABRYSVO issue de l'essai clinique MATISSE, les probabilités de transition intégrées dans le modèle de Markov reposent sur des données externes.</p> <p>Afin d'estimer le nombre d'hospitalisation liées au VRS, les données médico-administratives du PMSI ont été choisies (étude EPIBREATHE) permettant de refléter la prise en charge française. Dans l'algorithme d'identification des codes, l'intégration du code J219 pour bronchiolite sans précision est retenu. D'après les recommandations de la HAS, le VRS est le principal agent infectieux de la bronchiolite du nourrisson (60 à 90% des cas selon les auteurs). Ainsi, l'hypothèse retenue est de considérer un facteur d'ajustement moyen de 0,75 pour les bronchiolites sans précision, ce qui revient à considérer que 75% des bronchiolites sans précision sont comptabilisées comme liées au VRS. Les hospitalisations avec un DP liées à l'asthme et sifflements sont également retranchées du calcul pour les 6-12 mois uniquement, sans préciser la raison pour laquelle ces hospitalisations pour les 0-12 mois (environ 5,3%) sont conservées. D'un point de vue clinique, ce choix semble discutable, dans la mesure où 3 autres GHM ont d'ores et déjà été identifiés comme étant liés au VRS, il y aurait un double comptage lors de l'application du facteur de 0,75 aux données d'hospitalisation. Par ailleurs, bien que le test PCR pour identifier le VRS ne soit pas toujours réalisé chez les adultes, il est attendu qu'il soit davantage réalisé chez les nourrissons. Par conséquent, le taux d'hospitalisations pourrait être surestimé dans l'analyse. Deux analyses de sensibilité en scénario sont proposées, retenant les bornes de la fourchette 60-90%, conduisant, toutes choses égales par ailleurs, à une variabilité du RDCR de +71% et -47%.</p> <p>L'industriel fait le choix de ne pas retenir le critère de jugement sur les hospitalisations issu de l'essai clinique MATISSE, en raison des différences de prises en charge des IVRI-VRS et des critères d'hospitalisations entre les pays. Le choix de considérer l'efficacité vaccinale sur la réduction des hospitalisations estimée à partir d'un proxy avec le critère de jugement de survenue des infections sévères demeure</p>	<p>Importante</p> <p>Importante</p>

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM	Réserve
<p>EPIBREATHE et du nombre de naissances vivantes en France de 2024-2021 (INSEE)</p> <ul style="list-style-type: none"> - Application de l'efficacité vaccinale : réduction de la probabilité de contracter une maladie sévère due au VRS nécessitant une consultation médicale issue de l'essai clinique MATISSE <ul style="list-style-type: none"> - Recours à un proxy : critère de l'efficacité vaccinale sur la réduction des maladies sévères nécessitant une consultation médicale retenu pour modéliser la réduction des cas de VRS pris en charge à l'hôpital - L'EV ayant été évaluée à 4 pas de temps, une régression linéaire a été réalisée sur les données, pour obtenir une EV cumulative jusqu'à 6 mois ; - Calcul d'une EV marginale par âge du patient : soustraction de l'efficacité marginale des classes précédentes à l'EV cumulative jusqu'à cet âge ; - Extrapolation de l'EV au-delà de 6 mois selon une hypothèse de décroissance linéaire afin d'attendre une efficacité nulle entre 12 et 13 mois d'âge. En effet, à partir de 6 mois, l'efficacité vaccinale décroît de manière constante, avec une perte d'efficacité identique entre chaque mois. - Probabilité de décès des patients atteints d'une IVRI-VRS : moyenne du taux de létalité issu de l'étude EPIBREATHE (0,0186%) et de l'étude de Li et al (2022) (0,1%) ; - Probabilité de décès dans l'état « susceptible » : taux de mortalité de la population générale selon l'âge et prise en compte d'un RR de mortalité infantile par âge et par statut de prématurité ; - Probabilité de retourner vers l'état « susceptible » : 1 - probabilité de décès des patients atteints d'une IVRI-VRS sévère. <p><i>Analyses de sensibilité : sur la source des taux d'hospitalisations liées au VRS par mois et par âge, sur le RR d'hospitalisations pour les prématurés, EV chez les prématurés tardifs, sources de données d'efficacité pour les IVRI-VRS prises en charge à l'hôpital, mortalité liée aux IVRI-VRS prises en charge à l'hôpital [cf Complément C].</i></p>	<p>une hypothèse forte. La quantité d'effet observée sur le critère secondaire d'hospitalisation est limitée dans l'essai clinique. Il est difficile de valider la robustesse de ce proxy, dans la mesure où les critères d'hospitalisations ne sont pas décrites dans le protocole de l'essai clinique MATISSE, ainsi que la pratique clinique des différents pays inclus dans l'essai. Néanmoins, au regard des recommandations HAS de prise en charge du VRS, les critères cliniques conduisant à une hospitalisation des nourrissons se recoupent avec la définition des cas où les formes de VRS nécessitent une hospitalisation des nourrissons. Toutefois, l'un des critères de formes sévères de l'essai clinique MATISSE ne peut être comparé directement aux recommandations de la HAS. Bien que certains des éléments de justifications puissent argumenter en faveur de considérer le critère de réduction des maladies sévères comme un proxy de réduction des hospitalisations, il n'en demeure pas moins que la quantité d'effet observée sur la réduction des hospitalisations est limitée à ce jour. Une incertitude demeure sur cette efficacité vaccinale sur les hospitalisations, paramètre clé de la modélisation. L'analyse de sensibilité en scénario intégrant le critère d'hospitalisation de l'essai clinique MATISSE conduit à une augmentation du RDCR de 66%.</p> <p>Les données d'efficacité intégrées reposent sur l'analyse principale de l'essai clinique MATISSE, et l'analyse finale est fournie dans une analyse de sensibilité en scénario.</p> <p>Les sources de données de mortalité pour intégrer la probabilité de décès sont discutables. En effet, le taux de mortalité observé dans EPIBREATHE semble sous-estimé dans cette étude selon l'industriel, sans que cela ne soit discuté de manière plus approfondie dans le rapport technique. Par conséquent, il est proposé d'avoir recours à une revue systématique de la littérature de Li et al. (2022), qui permet d'estimer un taux de létalité lié au VRS pris en charge à l'hôpital dans les pays industrialisés fondé sur 26 études. La transposabilité des caractéristiques de cette source de données à la population simulée n'est pas discutée par l'industriel. Les analyses de sensibilité conduites soulignent que le choix de la source de données du taux de mortalité liée aux IVRI-VRS affecte fortement la variabilité du RDCR. Des variations du RDCR de +91% avec l'étude EPIBREATHE et de -32% avec l'étude Li et al (2022) sont observées.</p> <p>Concernant la mortalité infantile, il est considéré un risque relatif supplémentaire appliqué aux données de mortalité issues de l'étude EPIBREATHE. Il ne peut être exclu qu'un double comptage n'a pas lieu, dans la mesure où les données de</p>	<p></p> <p>Importante</p> <p>Importante</p>

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM	Réserve
	mortalité de l'INSEE rapportent les données par classe d'âge, avec notamment la classe des 0-1 ans.	

Validation

<p>• Validation interne :</p> <ul style="list-style-type: none"> – Comparaison du nombre de IVRI-VRS sévères par âge modélisées dans le bras placebo par rapport aux données ajustées annualisées d'EPIBREATHE. – Comparaison de l'estimation de la réduction du nombre de cas modélisés entre les deux bras par rapport à l'efficacité vaccinale intégrée dans la modélisation. Afin d'être cohérent avec les recommandations vaccinales, l'exercice a également été conduit dans la cohorte du mois d'octobre, à titre d'exemple, ou l'ensemble des mères ont été vaccinées. <p>• Validation externe : Comparaison du nombre moyen d'hospitalisation lors de la saison épidémique pour les nourrissons de moins d'un an observé dans l'étude Demont et al. (2023) conduite sur les données exhaustives du Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information (PMSI) des enfants de moins de 5 ans hospitalisés en lien avec le VRS entre 2010 et 2018 en France et le nombre d'hospitalisations en l'absence de vaccination dans le modèle.</p> <p>• Validation croisée : Aucun processus de validation croisée n'a été conduit en l'absence d'étude médico-économique sur la prévention contre les IVRI-VRS en France.</p> <p>L'industriel discute les évaluations médico-économiques rapportées dans les recommandations vaccinales publiées par la HAS, qui montrent que notamment que la vaccination maternelle n'est pas coût-efficace en comparaison avec l'absence d'intervention et que la vaccination maternelle annuelle pendant la grossesse serait une stratégie coût-efficace par rapport à l'immunisation par anticorps monoclonal (AcM), si le prix par dose de la vaccination pendant la grossesse était au moins de 50% inférieur au prix de l'AcM monoclonal.</p>	<p>Validation interne : La comparaison du nombre de IVRI-VRS sévères par âge modélisées dans le bras placebo par rapport aux données ajustées annualisées d'EPIBREATHE met en évidence de légères différences selon les mois mais est cohérente dans l'ensemble.</p> <p>La comparaison de l'efficacité vaccinale modélisée en octobre avec l'efficacité intégrée dans la modélisation est cohérente.</p> <p>Validation externe : la source de données retenue pour la validation externe est acceptable dans la mesure où de nombreuses sources externes ont été mobilisées dans la modélisation. La comparaison du nombre d'hospitalisations en l'absence de vaccination dans l'étude Demont et al. (2023) et dans le modèle indique une légère sous-estimation dans le modèle avec respectivement 35 230 et 32 182 hospitalisations.</p> <p>Bien que la discussion des évaluations médico-économiques soit appréciée, compte-tenu de l'hétérogénéité entre les choix méthodologiques des évaluations économiques identifiées, la comparaison des résultats de ces évaluations n'est pas pertinente.</p>	Aucune
--	---	--------

Estimation de l'utilité

<p>Sources de données : Absence de collecte de données de qualité de vie dans l'essai clinique MATISSE.</p>	<p>En l'absence de collecte de qualité de vie dans l'essai clinique, l'industriel précise que peu d'évènements impactant la qualité de vie ne sont attendus. Toutefois, la collecte des données de qualité de vie des patients est essentielle pour l'analyse</p>	
--	---	--

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM	Réserve						
<p>• Revue de la littérature : Mao et al 2014, étude observationnelle prospective (UK, Espagne, Finlande et Pays-Bas) ayant recueilli la qualité de vie chez les parents ayant des enfants atteints du VRS entre juillet 2017 et novembre 2019 (pour eux-mêmes et par procuration pour les enfants). Toutes les dimensions de l'EQ-5D-3L-Y n'ayant pas été mesurées, seules des désutilités sont calculées en considérant la matrice de pondération espagnole u).</p> <p>Scores d'utilité introduits dans le modèle</p> <ul style="list-style-type: none"> • Etat « susceptible » : qualité de vie issue de la population générale française, celle des adultes a été utilisée en l'absence de données chez les moins de 18 ans (Szende et al.2014). • Etats « IVRI-VRS » : perte de qualité de vie à cause du VRS issue de la publication Mao et al. 2014. • Perte de qualité de vie des aidants : uniquement en analyse exploratoire, reposant sur l'étude Mao et al. 2014. <table border="1" data-bbox="147 767 983 1177"> <thead> <tr> <th>Etat de santé</th> <th>Utilité</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Etat « susceptible »</td> <td>Population générale. Classe des moins de 18 ans équivalent aux 18-24 ans soit 0,948.</td> </tr> <tr> <td>Etat « IVRI-VRS » nécessitant une prise en charge hospitalière</td> <td>0,01023 : IC %95(0,0089 ; 0,0117).</td> </tr> </tbody> </table> <p><i>Analyses de sensibilité : utilité de 1 pour les patients de moins de 18 ans (RDCR-1,6%) publication de Hodgson et al. pour la perte (RDCR -22 ,5%).</i></p>	Etat de santé	Utilité	Etat « susceptible »	Population générale. Classe des moins de 18 ans équivalent aux 18-24 ans soit 0,948.	Etat « IVRI-VRS » nécessitant une prise en charge hospitalière	0,01023 : IC %95(0,0089 ; 0,0117).	<p>économique, dès lors que des conséquences sur la qualité de vie des patients dans la pathologie sont attendues.</p> <p>L'absence de données de qualité de vie dans l'essai clinique contraint d'utiliser deux sources de données externes et de recourir à des hypothèses entraînant une forte incertitude sur l'estimation des scores d'utilité et dont l'impact sur le RDCR reste inconnu. En effet, bien que l'approche d'estimation utilisée soit assez décrite, elle demeure arbitraire et associée à une forte incertitude au regard de :</p> <ul style="list-style-type: none"> – l'hypothèse selon laquelle les scores d'utilité (correspondant à l'état susceptible de la population d'analyse (nourrissons) sont supposés comparables à ceux de la population générale française (issus de Szende et al.(2014). Sans être étayée, une hypothèse forte d'équivalence a été retenue sur les désutilités chez les 18-65 ans aux nourrissons. Il ne peut être exclu une sur ou sous-estimation de l'impact des événements cliniques sur la qualité de vie. L'analyse de sensibilité en scénario intégrant une utilité égale à 1 ne montrant pas d'impact notable sur les résultats de l'analyse n'est pas justifiée et demeure arbitraire. – Le choix des 2 dimensions intégrées dans l'estimation de la perte de qualité de vie n'est pas clairement présenté et argumenté dans le rapport technique, ni dans la publication de Mao et al. Aucune information sur la prise en compte des deux dimensions EQ-5D-Y pour les nourrissons n'est fournie. La perte moyenne de qualité de vie journalière de 3,7 estimée pour les cas hospitalisés repose sur un nombre très limité d'épisodes dus au VRS, à savoir n=7. Enfin, La validation de la transposabilité des caractéristiques des épisodes de VRS est incertaine, compte tenu du peu de données disponibles pour assurer la cohérence des sources de données la matrice de pondération espagnole a été utilisée dans cette publication, aucun individu français n'ayant été intégré dans l'analyse. 	<p>Importante</p>
Etat de santé	Utilité							
Etat « susceptible »	Population générale. Classe des moins de 18 ans équivalent aux 18-24 ans soit 0,948.							
Etat « IVRI-VRS » nécessitant une prise en charge hospitalière	0,01023 : IC %95(0,0089 ; 0,0117).							
<p>Estimation des coûts</p>								
<p>Actualisation des coûts en Euros₂₀₂₄ selon l'indice des prix à la Consommation base de l'INSEE.</p>	<p>De manière générale, la méthode d'identification des ressources consommées repose sur l'étude EPIBREATHE et les recommandations de prise en charge des bronchiolites chez le nouveau-né de la HAS. Cette approche est acceptable.</p>							

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM	Réserve
<p>Coûts d'acquisition d'ABRYSVO : mesurée d'après RCP et prix revendiqué par l'industriel.</p> <p>Coût d'administration d'ABRYSVO : aucun coût puisque pris en compte lors des consultations de suivi d'une grossesse (3^e échographie programmée entre la 30^e et la 35^e semaine d'aménorrhée et prélèvement vaginal pour la recherche de Streptocoque B entre la 35^e et la 38^e semaine d'aménorrhée).</p> <p>Coûts liés aux états de santé :</p> <ul style="list-style-type: none"> – Consultation ambulatoire : répartition des consultations des enfants de moins de 2 ans entre les médecins généralistes et les pédiatres en 2018, d'après le rapport de l'IGAS sur la pédiatrie et l'organisation des soins en France. Valorisation à partir d'Open DAMIR 2020. – Coût de passage aux urgences : coût estimé publié dans un rapport du Sénat de juillet 2017 qui correspond à un coût moyen global d'un passage aux urgences estimé par la CNAM auquel s'ajoute le coût des consultations et actes. – Coût d'hospitalisation : distribution des GHS par âge estimée à partir des données de l'étude EPIBREATHE et distribution par âge des suppléments tarifaires relatifs aux passages en unités spécialisées remboursés par l'Assurance Maladie. Valorisation des GHS à partir des tarifs (taux de sondage inférieur à 20%). 	<p>Les sources de données mobilisées et la méthode de valorisation des postes de coûts sont acceptables, à l'exception du coût d'acquisition du vaccin ABRYSVO. En effet, le prix revendiqué HT a été intégré dans la modélisation au lieu du prix TTC, ce qui n'est pas conforme. En considérant le prix revendiqué toutes taxes comprises ████████ € (TTC) dans la modélisation, la vaccination par ABRYSVO est associée à un RDCR de 75 285 €/QALY et 57 101 €/AVG versus l'absence de vaccination, soit une variation de 43% du RDCR.</p> <p>Les sources de données présentent toutefois quelques limites :</p> <ul style="list-style-type: none"> – le choix de valoriser les GHS identifiés par les tarifs 2024 au lieu des coûts de l'ENC est conforme au guide méthodologique de la HAS. Toutefois, il est observé une différence entre les coûts d'hospitalisations estimés dans l'étude EPIBREATHE et les coûts estimés par l'industriel. Or, ce point n'est pas discuté par l'industriel ; <p>La valorisation d'un passage aux urgences pour 83% des nourrissons hospitalisés n'est pas recevable. En effet, dans le cas d'une hospitalisation à la suite d'un passage aux urgences, le coût de la prise en charge aux urgences est inclus dans le GHS associé à l'hospitalisation valorisé par l'ENC. Ainsi, afin d'éviter un double comptage, aucun coût n'aurait dû être considéré pour le passage aux urgences puisqu'il est suivi d'une hospitalisation. Selon une analyse réalisée par le SEM, le coût de passage aux urgences est toutefois négligeable du coût des hospitalisations. Par ailleurs, la source de données retenue pour estimer ce poste de coût était discutable. Le rapport du Sénat permet d'estimer un coût moyen global d'un passage aux urgences, sans distinction de la prise en charge ou encore de l'âge d'un patient. L'industriel justifie le choix d'un coût global moyen, compte-tenu de la difficulté à estimer les suppléments. Toutefois, d'après les modalités de financement aux urgences, les suppléments sont dépendants de l'âge, de la prise en charge du patient et des examens réalisés (actes biologiques ou imagerie).</p>	<p>Importante</p> <p>Mineure</p>
<p>Analyse de l'incertitude</p> <ul style="list-style-type: none"> • Analyses de sensibilité déterministes testant l'impact de la variabilité des paramètres : <ul style="list-style-type: none"> – Proportion de mort-nés chez les non-prématurés, prématurés tardifs, grands prématurés et prématurés extrêmes ; – Taux d'hospitalisation liées au VRS ; 	<p>La méthode des analyses de sensibilité est décrite. Le choix des distributions pour les analyses probabilistes aurait pu être davantage justifié pour chacun des paramètres.</p>	<p>Aucune</p>

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM	Réserve
<ul style="list-style-type: none"> – Risque relatif d'infections à VRS chez les non-prématurés, prématurés tardifs, grands prématurés et prématurés extrêmes ; – Taux de létalité dus au VRS ; – Efficacité vaccinale IVRI-VRS sévères et pour les prématurés tardifs ; – Coût lié aux maladies à VRS prises en charge à l'hôpital et d'une consultation ambulatoire ; – Perte de QALY associée à une maladie à VRS prise en charge à l'hôpital. <p>Choix des bornes IC95% si disponible ou variation arbitraire +/-20% à défaut.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Analyses de sensibilité sur les choix structurants et de modélisation <ul style="list-style-type: none"> – Choix structurants : horizon temporel, taux d'actualisation ; – Probabilités d'être atteint par une IVRI-VRS : source des taux d'hospitalisations liées au VRS par mois et par mois d'âge, Risques relatifs d'hospitalisations pour les prématurés ; – Efficacité vaccinale : efficacité vaccinale pour les prématurés tardifs, source des données d'efficacité pour les IVRI-VRS prises en charge à l'hôpital, durée de protection ; – Mortalité : mortalité liée aux IVRI-VRS prises en charge à l'hôpital – Qualité de vie : désutilités liées aux épisodes de VRS, utilités de la population générale ; – Coûts : coût de la prise en charge en ville, prix d'ABRYSVO. • Analyse de sensibilité probabiliste (synthèse des variables incluses) : – Proportion de mort-nés chez les non-prématurés, prématurés tardifs, grands prématurés et prématurés extrêmes : loi beta. – Taux d'hospitalisation liées au VRS : loi normale. – Risque relatif d'infections à VRS chez les non-prématurés, prématurés tardifs, grands prématurés et prématurés extrêmes : loi log-normale. – Taux de létalité dus au VRS : loi beta. – Efficacité vaccinale IVRI-VRS sévères (loi multinormale) et pour les prématurés tardifs (loi log-normale) ; – Coût lié aux maladies à VRS prises en charge à l'hôpital et d'une consultation ambulatoire : loi gamma ; – Perte de QALY associée à une maladie à VRS prise en charge à l'hôpital : loi gamma. 		

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

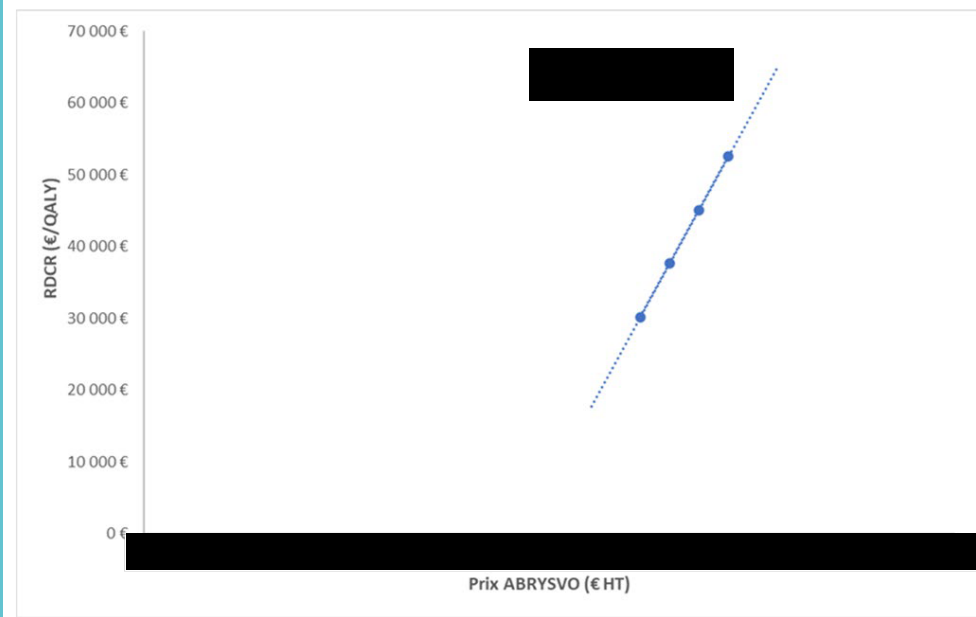
Ces résultats doivent être lus en tenant compte des réserves formulées dans l'avis de la CEESP.

Résultats de l'analyse de référence						Analyse probabiliste associée
Résultats						<p>La probabilité de 80% pour ABRYSV0 d'être efficace est atteinte pour une disposition à payer de 70 000€/QALY (en considérant le prix revendiqué de ■■■■ € (correspondant au PFHT revendiqué, et non pas au prix TTC conformément aux recommandations)).</p> <p>Courbe d'acceptabilité</p>
Stratégie	Coûts (€)	QALYs	AV	RDCR (€/AV)	RDCR (€/QALY)	
Absence de vaccination	97 452 903 €	28 152 496	53 442 448	-	-	
Vaccination maternelle par ABRYSV0	119 348 182 €	28 152 913	53 442 998	39 828	52 511	
<p>La stratégie vaccinale ABRYSV0 par rapport à l'absence de vaccination génère un RDCR de 52 511 €/QALY et de 39 828 €/AV. Ces résultats reposent sur la modélisation du prix revendiqué hors taxes par l'industriel, à savoir ■■■■ € l'injection, au lieu du prix toutes taxes comprises (■■■■■ €) qui aurait dû être considéré.</p>						

Variation du RDCR en fonction du prix

(en considérant le prix revendu de [REDACTED] € (correspondant au PFHT revendu, et non pas au prix TTC conformément aux recommandations)).

	RDCR	
Prix ABRYSSVO [REDACTED] %	45 063 €/QALY	-14,18%
Prix ABRYSSVO [REDACTED] %	37 615 €/QALY	-28,37%
Prix ABRYSSVO [REDACTED] %	30 167 €/QALY	-42,55%



Analyse de l'incertitude

Principales hypothèses sources d'incertitude (en considérant le prix revendu de [REDACTED] € (correspondant au PFHT revendu, et non pas au prix TTC conformément aux recommandations)).

Analyse principale : 52 511 €/QALY	RDCR	
Horizon temporel : 2 ans	155 834 €	196,8%
Horizon temporel : 5 ans	135 861 €	158,7%
EPIBREATHE ajustée (60% chez les moins de 6 mois, 42% chez les plus de 6 mois) 2015-2021 (excl. 2020)	89 750 €	70,9%
Efficacité vaccinale mesurée par la réduction des hospitalisations pour IVRI-VRS dans l'analyse principale de MATISSE	87 039 €	65,8%
EPIBREATHE ajustée (90% chez les moins de 6 mois, 63% chez les plus de 6 mois) 2015-2021 (excl. 2020)	27 685 €	-47,3%

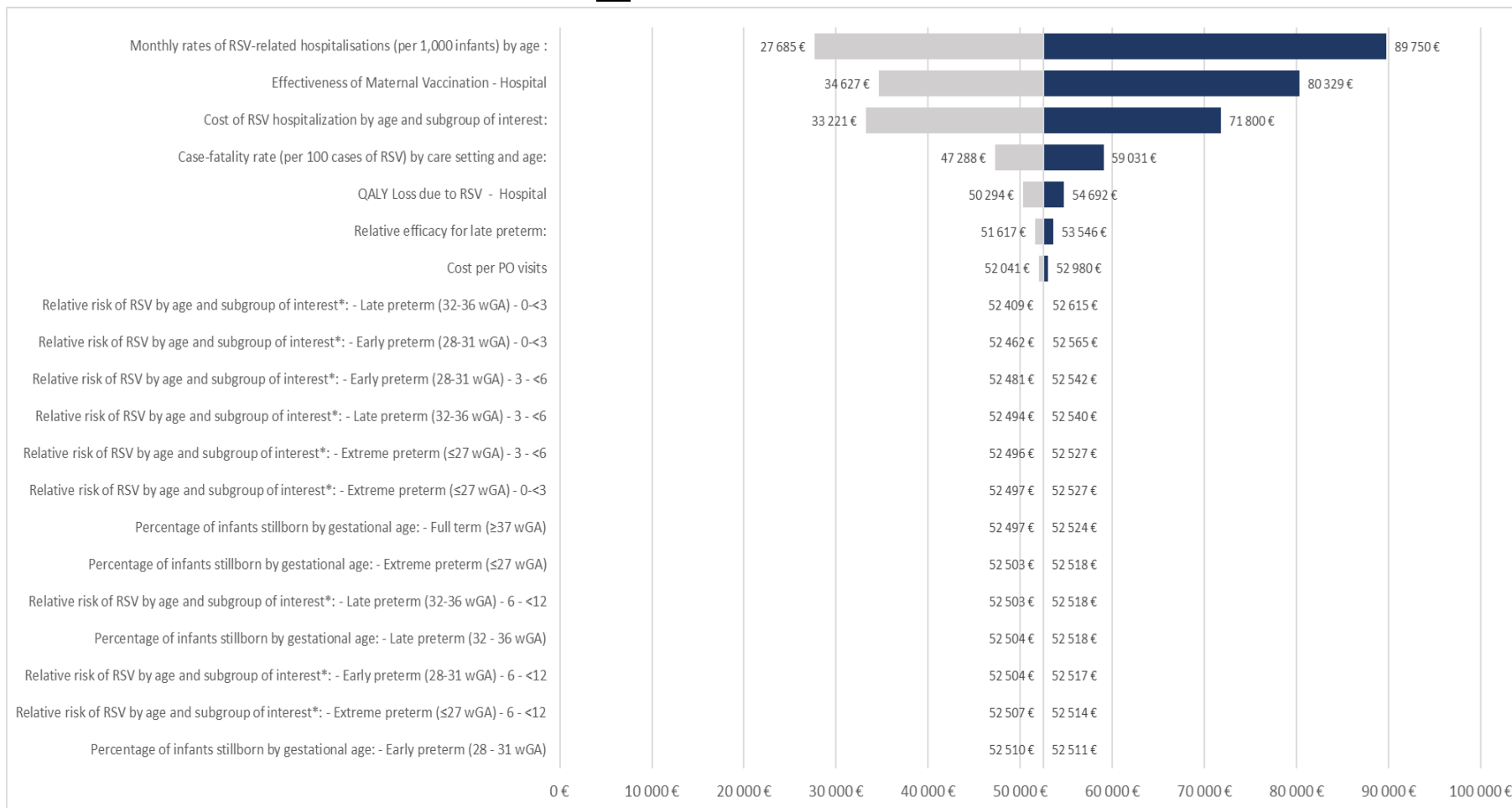
Mortalité liée aux IVRI-VRS prises en charge à l'hôpital : Li et al.(2022) (0.1)	35 587 €	-32,2%
EPIBREATHE ajustée (75% chez les moins de 6 mois, 52,5% chez les plus de 6 mois) 2019	38 177 €	-27,3%
Désutilités obtenues de Hodgson et al.	64 342 €	22,5%

Principales variables sources d'incertitude statistique (en considérant le prix revendiqué de ■■■ € (correspondant au PFHT revendiqué, et non pas au prix TTC conformément aux recommandations)).

Analyse principale RDCR €/QALY			RDCR (€/QALY) associé à la		Pourcentage de variation du RDCR	
	Valeur de référence	Variation	Valeur basse	Valeur haute	Min	Max
Taux d'hospitalisations liées au VRS (par 1000) par âge	1,00	0,80-1,20	89 750	27 685	70,92%	-47,28%
Efficacité vaccinale - IVRI-VRS sévères	1,00	0,80-1,20	80 329	34 627	52,98%	-34,06%
Coût lié aux maladies à VRS prises en charge à l'hôpital par âge et sous-groupe (analyse multivariée)	1,00	0,80-1,20	71 800	33 221	36,73%	-36,73%
Taux de létalité dû au VRS	0,0593	0,0474-0,0712	59 031	47 288	12,42%	-9,95%
Perte de QALY associée à une maladie à VRS prise en charge à l'hôpital	0,0102	0,0089-0,0117	54 692	50 294	4,15%	-4,22%
Efficacité relative pour les prématurés tardifs	0,8333	0,6429-1,0000	53 546	51 617	1,97%	-1,70%
Coût unitaire d'une consultation ambulatoire (€)	39,1000	31,2800-46,9200	52 980	52 041	0,89%	-0,89%

Risque relatif d'infection à VRS pour les prématurés tardifs (0-3 mois)	0,9014	0,8736-0,9301	52 409 €	52 615 €	-0,19%	0,20%
---	--------	---------------	----------	----------	--------	-------

Diagramme de Tornado (en considérant le prix revendiqué de █████ € (correspondant au PFHT revendiqué, et non pas au prix TTC conformément aux recommandations)).



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

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM	Réserve
Objectif		
Estimer l'impact sur les dépenses de l'Assurance Maladie (AM) de l'introduction sur le marché français du vaccin ABRYSSVO dans la population définie par les recommandations vaccinales publiées par la CTV.	<p>L'objectif est restreint par rapport à l'indication de l'AMM afin d'être cohérent avec les recommandations vaccinales de la HAS, qui préconisent une vaccination uniquement chez les femmes enceintes susceptibles d'être vaccinées entre la 32^e et la 36^e semaine d'aménorrhée entre septembre et janvier. Ce dernier est également cohérent avec la demande de remboursement.</p> <p>Cependant, compte-tenu de l'exclusion de comparateurs cliniquement pertinents (cf. section scénario comparés), en particulier l'anticorps monoclonal nirsevimab, l'interprétation des résultats de l'analyse d'impact budgétaire doit être faite au regard de la portée très limitée de l'analyse. En effet, cette exclusion ne permettant pas d'estimer l'impact sur les dépenses de l'AM de l'introduction d'ABRYSSVO sur le marché français au regard de l'ensemble des stratégies disponibles à ce jour dans l'immunisation passive du nourrisson contre le VRS.</p>	Cf. Scénarios comparés
Choix structurants		
Perspective : Assurance Maladie obligatoire	Conforme aux recommandations méthodologiques.	Aucune
Horizon temporel : 5 ans Le choix de l'horizon temporel est justifié par l'industriel puisqu'il permet de simuler la montée en charge du vaccin et au regard des connaissances disponibles sur l'évolution de l'épidémie de VRS et des potentiels futurs traitements. <i>Analyses de sensibilité : 3 ans (-35,2% IB)</i>	Conforme aux recommandations méthodologiques.	Aucune
Population d'analyse : population pour laquelle la vaccination est recommandée par les recommandations vaccinales publiées par la HAS, à savoir l'ensemble des nourrissons nés de femmes enceintes susceptibles d'être vaccinées entre la 32 ^e et la 36 ^e semaine d'aménorrhée entre septembre et janvier. Sous-population d'analyse : aucune	Similairement à l'analyse de l'efficacité, la population d'analyse est cohérente avec les recommandations vaccinales émises par la HAS et avec l'objectif. Ce choix est acceptable.	Aucune
Population cible :	Les sources de données et la méthode d'estimation de la population cible et de la projection de la population cible sont acceptables.	Aucune

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM	Réserve																		
<p>Estimation de la population cible : à partir des données de l'INSEE de 2022, à savoir :</p> <ul style="list-style-type: none"> – Nombre de femmes enceintes et nombre total de naissances en France ; – Distribution des naissances en France par mois ; – Distribution des naissances pas semaines d'aménorrhée en France. <p>Les distributions des naissances par mois et par semaine d'aménorrhée permettent d'estimer la proportion de naissance à prendre en considération chaque mois, au regard des recommandations vaccinales qui préconisent une vaccination des femmes entre la 32^e et 36^e semaine d'aménorrhée entre septembre et janvier.</p> <p>Projection de la population cible : estimée à partir des projections de l'INSEE de l'évolution des naissances sur les 5 prochaines années.</p> <table border="1" data-bbox="147 651 999 979"> <thead> <tr> <th></th> <th>Année 1</th> <th>Année 2</th> <th>Année 3</th> <th>Année 4</th> <th>Année 5</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Projection de la population de femmes enceintes (n)</td> <td>342 917</td> <td>342 245</td> <td>341 907</td> <td>341 894</td> <td>342 086</td> </tr> <tr> <td>Projection de la population de nourrissons (n)</td> <td>345 501</td> <td>350 412</td> <td>350 065</td> <td>350 052</td> <td>350 249</td> </tr> </tbody> </table> <p><i>Analyse de sensibilité : projection de la population cible borne haute/borne basse (IB +/-9%)</i></p>		Année 1	Année 2	Année 3	Année 4	Année 5	Projection de la population de femmes enceintes (n)	342 917	342 245	341 907	341 894	342 086	Projection de la population de nourrissons (n)	345 501	350 412	350 065	350 052	350 249	<p>Aucune analyse de sensibilité en scénario n'a été conduite sur l'estimation de la population cible. L'industriel justifie ce choix, compte-tenu de la robustesse de la source de données utilisée. Les analyses de sensibilité en scénario autour de la projection de la population cible mettent en évidence une variation de 9% de l'impact budgétaire.</p>	
	Année 1	Année 2	Année 3	Année 4	Année 5															
Projection de la population de femmes enceintes (n)	342 917	342 245	341 907	341 894	342 086															
Projection de la population de nourrissons (n)	345 501	350 412	350 065	350 052	350 249															
<p>Scénarios comparés :</p> <p>Les interventions retenues sont identiques à celle retenue dans l'analyse d'efficacité.</p> <ul style="list-style-type: none"> – Scénario sans ABRYSV0 : prise en charge actuelle en France, soit l'absence de vaccination ; – Scénario avec ABRYSV0 : ABRYSV0 et absence de vaccination. 	<p>Le choix des options thérapeutiques incluses dans les scénarios comparés est identique à celle de l'analyse de l'efficacité et a fait l'objet d'une analyse critique qui s'applique également dans le cadre de l'AIB (cf. section options comparées).</p> <p>En effet, les recommandations vaccinales émises par la HAS conduisent à considérer les anticorps monoclonaux palivizumab et nirsevimab comme des interventions cliniquement pertinentes.</p> <p>L'industriel justifie le choix d'exclure ces comparateurs de l'analyse compte-tenu de l'impossibilité de conduire une comparaison indirecte robuste mais ne fournit aucune étude permet de documenter le taux d'utilisation des anticorps monoclonal dans la pratique courante. Compte-tenu de la restriction de l'indication du palivizumab par</p>	<p>Importante</p>																		

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM	Réserve																		
	<p>rapport à l'indication d'ABRYSVO, seul 1,7% des patients de la population cible d'ABRYSVO sont susceptibles de le recevoir.</p> <p>Finalement, les comparateurs retenus dans l'analyse ne sont pas exhaustifs et en l'absence de documentation quant à l'utilisation en pratique courante de nirsevimab, l'exclusion de ce dernier est une limite très forte, ne permettant pas d'estimer l'impact sur les dépenses de l'AM de l'introduction d'ABRYSVO sur le marché français au regard de l'ensemble des stratégies disponibles à ce jour dans l'immunisation passive du nourrisson contre le VRS.</p>																			
Modélisation de l'AIB et hypothèses	Modélisation																			
<p>Modèle de l'AIB : Cohortes incidentes</p> <p>Evolution de la population dans le modèle :</p> <p>Des cohortes successives de femmes enceintes entrent chaque saison pour lesquelles une part de marché d'ABRYSVO est appliquée pour estimer le coût total relatif à la vaccination. Les nourrissons nés de mères vaccinées ou non vaccinées sont ensuite suivis sur une durée de 12 mois comme dans l'analyse d'efficacité.</p>	<p>Le choix de la structure du modèle est cohérent avec l'histoire de la pathologie. La structure du modèle est bien décrite.</p>	Aucune																		
Parts de marché et population rejointe																				
<p>Les parts de marché ont été estimées à partir d'une étude de marché réalisée par le laboratoire et la pénétration sur le marché observée pour les vaccins contre la coqueluche.</p> <p>Scénario SANS ABRYSVO : aucun traitement préventif n'est considéré et 100% des patients ne sont pas vaccinés.</p> <table border="1" data-bbox="147 1082 999 1374"> <thead> <tr> <th>Comparateurs</th> <th>2025-2026</th> <th>2026-2027</th> <th>2027-2028</th> <th>2028-2029</th> <th>2029-2030</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Population de femmes enceintes (n)</td> <td>342 917</td> <td>342 245</td> <td>341 907</td> <td>341 894</td> <td>342 086</td> </tr> <tr> <td>Absence de vaccination</td> <td>100%</td> <td>100%</td> <td>100%</td> <td>100%</td> <td>100%</td> </tr> </tbody> </table>	Comparateurs	2025-2026	2026-2027	2027-2028	2028-2029	2029-2030	Population de femmes enceintes (n)	342 917	342 245	341 907	341 894	342 086	Absence de vaccination	100%	100%	100%	100%	100%	<p>Les sources de données utilisées pour documenter les parts de marché sont acceptables.</p> <p>L'étude IPSOS conduite par l'industriel suggère que 71% des femmes sont favorables à la vaccination pendant la grossesse pour protéger leur enfant et la couverture vaccinale contre la coqueluche est de 35% selon les données du GERS. Au regard de ces éléments, l'industriel propose une pénétration d'ABRYSVO sur le marché de [REDACTED] la première année. L'industriel ne discute pas le choix de se fonder sur la couverture vaccinale observée pour la coqueluche, pour estimer les parts de marché de la première année. De plus, le pic de pénétration modélisé ne dépasse pas [REDACTED] en analyse de référence. Ce choix n'est pas discuté et justifié par l'industriel, au regard notamment des résultats de l'étude IPSOS. Les analyses de sensibilité en scénario conduites faisant varier les parts de marché de plus ou moins 10% sont peu informatives, dans la mesure où le pic de pénétration d'ABRYSVO ne dépasse pas [REDACTED]. L'analyse de sensibilité en scénario extrême proposant de retenir un taux</p>	Mineure
Comparateurs	2025-2026	2026-2027	2027-2028	2028-2029	2029-2030															
Population de femmes enceintes (n)	342 917	342 245	341 907	341 894	342 086															
Absence de vaccination	100%	100%	100%	100%	100%															

Évaluation déposée par l'industriel						Analyse critique SEM	Réserve
<p>Scénario AVEC ABRYSV0 : l'étude IPSOS conduite par le laboratoire permet d'identifier l'acceptabilité de l'immunisation maternelle contre le VRS des futures mères</p>						<p>de [REDACTED] dès la première année engendre une variation importante de l'impact budgétaire (60,5%).</p>	
Comparateurs	Année 1	Année 2	Année 3	Année 4	Année 5		
Population de femmes enceintes (n)	342 917	342 245	341 907	341 894	342 086		
Absence de vaccination	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]		
Vaccination par ABRYSV0	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]		
<p><i>Analyses de sensibilité : variation des parts de marché de +/- 10% (+/- 10% IB)) pénétration ABRYSV0 à [REDACTED] dès la première année (+60,5%)</i></p>							

Données cliniques mobilisées

Les données utilisées sont issues des mêmes sources que celles utilisées dans l'analyse d'efficience, la méthodologie des études est donc décrite en détail dans l'analyse d'efficience.

- Sources de données :
 - Essai clinique MATISSE : étude de phase 3 randomisée en double aveugle ayant évalué l'efficacité et la tolérance d'ABRYSV0 par rapport au placebo ;
 - Etude EPIBREATHE : étude PMSI du laboratoire ;
 - Etude de Li et al. (2022): analyse systématique de la littérature.
- Méthode d'estimation de l'efficacité
 - Probabilité de transition des IVRI-VRS prises en charge à l'hôpital : données issues de EPIBREATHE ajustées par un facteur de 0,75 ;
 - Efficacité vaccinale : réduction des IVRI-VRS prises en charge à l'hôpital (essai clinique MATISSE) : Utilisation du critère de VE sur la réduction des IVRI-VRS sévères

Les données d'efficacité sont identiques au modèle d'efficience.

L'industriel mentionne que les données cliniques mobilisées (taux d'hospitalisation, mortalité associée aux niveaux de prise en charge etc.) sont identiques entre les deux analyses. Toutefois, la mortalité liée aux IVRI-VRS à l'hôpital n'est pas intégrée dans la modélisation. En effet, ce paramètre n'est décrit ni dans le rapport technique, ni dans le fichier Excel®. Dans la logique de l'approche de l'AIB, il n'est pas attendu d'impact de ce choix, puisqu'une approche de cohorte incidente est retenue, et qu'il n'y pas de coût lié à la mortalité.

A l'instar de l'analyse critique de l'analyse d'efficience, les sources de données et la méthode d'estimation de l'efficacité sont identiques à celles de l'analyse de l'efficience et font l'objet d'une analyse critique qui s'applique également dans le cadre de l'AIB, notamment :

- La méthode d'estimation de l'incidence des hospitalisations, peu plausible et discutable au regard de l'identification des diagnostics principaux dans l'étude PMSI, pouvant conduire à une surestimation de ce paramètre clé de la modélisation.

Importante
(Cf analyse d'efficience)

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM	Réserve
<p><i>Analyses de sensibilité : Source des taux d'hospitalisations liées au VRS par mois et par mois d'âge ; Risques relatifs d'hospitalisations pour les prématurés ; Source des données d'efficacité pour les IVRI-VRS prises en charge à l'hôpital ; Efficacité vaccinale pour les prématurés tardifs [cf Complément D]</i></p>	<p>– Le recours à un proxy pour la réduction des hospitalisations par la réduction des infections sévères, incertain, en l'absence de démonstration d'une efficacité vaccinale sur les hospitalisations dans l'essai clinique. L'impact de ce choix sur les résultats est jugé important.</p> <p>L'analyse de sensibilité en scénario retenant le critère de réduction des hospitalisations de l'essai clinique conduit à augmenter l'impact budgétaire de 105%.</p>	

Coûts pris en compte

<p>Actualisation des coûts en Euros₂₀₂₄ selon l'indice des prix à la Consommation base de l'INSEE.</p> <p>Les postes de coûts considérés et la mesure des ressources consommées sont similaires à l'analyse de l'efficience, à savoir :</p> <ul style="list-style-type: none"> – les coûts d'acquisition d'ABRYSVO ; – les coûts d'administration d'ABRYSVO ; – les coûts liés aux états de santé : <ul style="list-style-type: none"> • consultation ambulatoire ; • coût de passage aux urgences ; • coût d'hospitalisations. <p>Seuls les coûts directs sont considérés. Les tarifs GHS ont été considérés pour la valorisation des coûts hospitaliers.</p> <p><i>Analyses de sensibilité : prix d'ABRYSVO [] (IB -32%), [] (IB -64%)</i></p>	<p>L'identification et la mesure des ressources consommées est identique à celle de l'analyse de l'efficience.</p> <p>Le coût d'acquisition du vaccin ABRYSVO intégré dans la modélisation est non conforme. Le prix modélisé dans l'analyse ne correspond pas au prix revendiqué par l'industriel toutes taxes comprises (similairement à l'analyse d'efficience). En effet, un prix de [] € HT est revendiqué, et un taux de remboursement de 65% est appliqué, conduisant à retenir un coût du vaccin de [] € (honoraires de dispensation inclus). Ce choix n'est pas présenté dans le rapport technique. Bien que l'AIB retienne la perspective de l'Assurance maladie, il ne peut être préjugé à ce stade de l'évaluation du taux de remboursement du vaccin dans le cadre de son inscription au remboursement. En retenant le prix revendiqué toutes taxes comprises dans l'analyse et sans appliquer de taux de remboursement, l'impact budgétaire est alors de [] d'euros, au lieu de [] d'euros comme proposé dans l'analyse de référence, soit une variation de 492% de l'impact budgétaire.</p> <p>Les coûts font l'objet d'une analyse critique qui s'applique également dans le cadre de l'AIB. La valorisation d'un passage aux urgences pour 83% des nourrissons hospitalisés n'est pas recevable. En effet, dans le cas d'une hospitalisation à la suite d'un passage aux urgences, le coût de la prise en charge aux urgences est inclus dans le tarif GHS associé à l'hospitalisation valorisée. Ainsi, afin d'éviter un double comptage, aucun coût n'aurait pas dû être considéré pour le passage aux urgences puisqu'il est suivi d'une hospitalisation. Selon une analyse réalisée par le SEM, sans ce coût de passage aux urgences, l'impact budgétaire augmente de [] d'euros. Néanmoins, le coût de passage aux urgences est toutefois négligeable au regard du coût des hospitalisations.</p>	<p>Importante</p> <p>Mineure</p>
--	--	----------------------------------

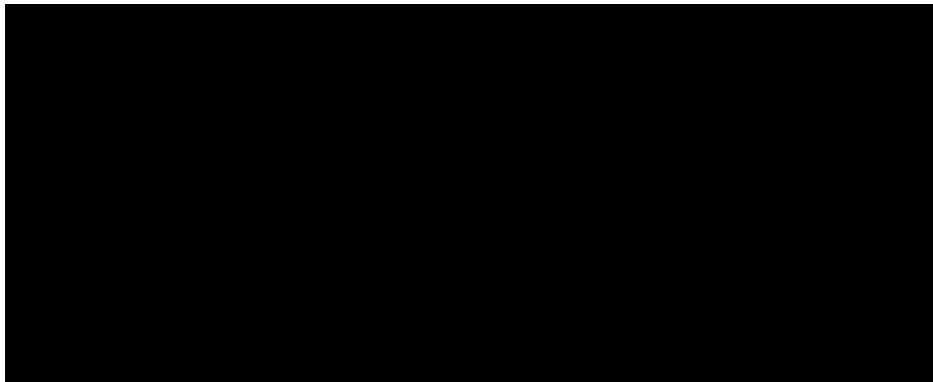
Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM	Réserve
	Les résultats de l'analyse de sensibilité en scénario avec une augmentation du prix de 5% d'ABRYSVO sont incohérents, puisqu'ils conduisent à une diminution de l'impact budgétaire.	

Analyses de sensibilité

<p>Analyses de sensibilité déterministes (ASD) sur la variabilité des bornes des paramètres du modèle.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Paramètres : évolution de la population cible, coûts de prise en charge des IVRI-VRS, efficacité d'ABRYSVO. - Choix des bornes : intervalles de confiance à 95% (IC95%) ou bornes arbitraires +/- 20% si IC95% non disponibles. <p>Analyses de sensibilité en scénario</p> <ul style="list-style-type: none"> - Horizon temporel ; - Projection de la population cible (borne haute et basse) ; - Parts de marché +/-10% et pénétration à [REDACTED] la 1^{re} année ; - Taux d'hospitalisation : données EPIBREATHE 2019 et 2021 ; - Facteurs d'ajustement des hospitalisations : 0,6 et 0,9 ; - Maintien de l'efficacité : efficacité nulle à 6 mois et dynamique observée dans l'essai MATISSE ; - Source de données d'efficacité : Analyse finale essai MATISSE ; - Pris d'ABRYSVO : [REDACTED] 	<p>Les analyses de sensibilité déterministes et en scénario sont décrites.</p> <p>La population cible et l'incidence des hospitalisations n'ont pas été intégrés dans l'ASD. L'argument proposé par l'industriel justifiant qu'aucun échantillonnage n'a été réalisé et qu'aucune incertitude paramétrique n'est observée sur ces données est discutable.et n'est pas étayé.</p>	Aucune
---	--	--------

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							Analyse de l'incertitude		
Population rejointe							Analyse de sensibilité déterministe		
<p>Dans le scénario avec ABRYSV0, le nombre de patients nourrissons immunisés en cumulé sur 5 ans est de 948 312 nourrissons nés des 941 220 mères ayant reçu le vaccin alors que 775 629 nourrissons nés de 769 829 mère n'ont pas reçu le vaccin.</p>							<p>En considérant le prix revendiqué de [REDACTED] € et l'application d'un taux de remboursement de 65% (correspondant au PFHT revendiqué, et non pas au prix TTC conformément aux recommandations).</p>		
Effectifs des populations de nourrissons									
Populations d'intérêt	Saison 1	Saison 2	Saison 3	Saison 4	Saison 5	Cumul			
Populations rejointes- Scénario SANS ABRYSV0									
Nourrissons nés vivants de mères non vaccinées	345 501	344 824	344 483	344 470	344 663	1 723 941			
Populations rejointes - Scénario AVEC ABRYSV0									
Nourrissons nés vivants de mères vaccinées	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]			
Nourrissons nés vivants de mères non vaccinées	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]			
Effectifs des populations mères							Principales analyses de sensibilité en scénario		
Populations d'intérêt	Saison 1	Saison 2	Saison 3	Saison 4	Saison 5	Cumul	Analyse de sensibilité	Impact budgétaire total (€)	Variation de l'impact budgétaire par rapport à AR
Population cible	342 917	342 245	341 907	341 894	342 086	1 711 048	[REDACTED] €	-	
Populations rejointes – Scénario SANS ABRYSV0							Incidence hospitalisations : Ajustement par 0,6 : [REDACTED] € 108,2%		
Mères non vaccinées	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED] €	-108,2%	
							Hospitalisations liées au VRS issues de l'essai MATISSE : [REDACTED] € 104,7%		

Populations rejointes - Scénario AVEC ABRYSVO						
Mères non vaccinées	██████	██████	██████	██████	██████	██████
Mères vaccinées	██████	██████	██████	██████	██████	██████

Impact budgétaire

L'impact budgétaire est estimé à ████████ € en année 1, ████████ € en année 2, ████████ € en année 3, ████████ € en année 4 et ████████ € en année 5, soit un impact budgétaire cumulé de ████████ € sur 5 ans (en considérant le prix revendiqué de ████████ € et l'application d'un taux de remboursement de 65% (correspondant au PFHT revendiqué, et non pas au prix TTC conformément aux recommandations)).

	Année 1	Année 2	Année 3	Année 4	Année 5	Total
Scénario sans ABRYSVO						
Coût des IVRI-VRS prises en charge à l'hôpital	51 759 268 €	53 207 574 €	54 749 635 €	56 390 058 €	58 114 327 €	274 220 862 €
Scénario avec ABRYSVO						
Coût d'acquisition	██████	██████	██████	██████	██████	██████
Coût des IVRI-VRS prises en charge à l'hôpital	42 179 363 €	38 435 625 €	37 860 668 €	38 995 059 €	40 187 433 €	197 658 148 €
Coûts totaux	██████	██████	██████	██████	██████	██████
IB total	██████	██████	██████	██████	██████	██████

Estimation issue de l'étude EPIBREATHE 2021	██████ €	-97,0%
Parts de marché : Pénétration rapide dès la 1ère saison	██████ €	60,5%
Efficacité nulle à partir de 6 mois (scénario pessimiste)	██████ €	41,3%
Horizon temporel : 3 ans	██████ €	-35,2%
Taux constant au cours du temps (fardeau diminué au cours du temps)	██████ €	34,4%
Estimation issue de l'étude EPIBREATHE 2019	██████ €	-29,6%
Efficacité décroissante selon la pente observée dans MATISSE (scénario optimiste)	██████ €	-20,7%
Parts de marché : Variation -10%	██████ €	-10,0%
Parts de marché : Variation +10%	██████ €	10,0%
Population cible : Scénario extrême de projection de l'INSEE – population basse	██████ €	-8,8%
Population cible : Scénario extrême de projection de l'INSEE – population haute	██████ €	8,9%

Variation du prix d'acquisition d'ABRYSVO

En considérant le prix revendiqué de ■■■ € et l'application d'un taux de remboursement de 65% (correspondant au PFHT revendiqué, et non pas au prix TTC conformément aux recommandations).

	Prix de ABRYSVO	Impact budgétaire total (€)	Variation de l'impact budgétaire par rapport à AR
Analyse de référence	Prix revendiqué de ■■■ € par dose	■■■■■ €	-
Analyses de sensibilité	-5%	■■■■■ €	-31,8%
	-10%	■■■■■ €	-63,6%
	5%	■■■■■ €	-95,5%

4. Complément C. Résultats de l'étude d'efficacité

4.1. Présentation de la méthodologie

4.1.1. Modélisation

4.1.1.1. Population simulée

Tableau 6. Comparaison des caractéristiques des sujets maternels de l'essai MATISSE par rapport aux femmes enceintes françaises – [source : rapport technique de l'industriel, juin 2024]

Caractéristiques	Essai MATISSE	Population française	Sources (Population française)
Femmes enceintes	N = 3682	N = 739 375	INSEE 2021
Age à la vaccination (années)			
Moyenne	29,0 (5,69)	30,9*	Enquête périnatale 2021
Age gestationnel à la vaccination			
≥24 semaines à <28 semaines	1850 (25,1)		En accord avec les recommandations vaccinales des vaccins pendant la grossesse
≥28 semaines à <32 semaines	2213 (30,1)		
≥32 semaines à ≤36 semaines	3285 (44,7)	-	
>36 semaines	9 (0,1)		
Antécédents de grossesse			
0	2 441 (33,2)	41,3%	Enquête périnatale 2021
1	2 261 (30,7)	35,1%	
2	1 404 (19,1)	14,7%	
3	709 (9,6)	8,9%	
≥ 4	542 (7,4)		

* L'âge présenté pour la population française est l'âge à l'accouchement

Tableau 7. Comparaison des caractéristiques des nourrissons de l'essai MATISSE par rapport aux nourrissons français – [source : rapport technique de l'industriel, juin 2024]

Caractéristiques	Essai MATISSE	Population française	Sources
Enfants	N = 7126		
Sexe (n (%))			
Masculin	50,6%	51,2%	INSEE 2021
Féminin	49,4%	48,8%	

Age gestationnel à la naissance (n (%)) ¹			
24 à < 28 semaines	2 (<0,1)	5 676 (0,8)	
28 à < 37 semaines	368 (5,1)	48 489 (6,5)	INSEE 2021
≥37 semaines	6750 (94,7)	697 096 (92,7)	
Score d'Apgar, 5 min			
< 4 (n (%))	8 (0,2)	2,5%	
4 à < 7 (n (%))	29 (0,8)		Enquête périnatale 2021
7 à 10 (n (%))	3491 (99,0)	97,5%	
Médiane (intervalle)	9 (1 - 10)	ND	
Poids de naissance (n (%))			
≤ 1 500 g	0,2%	1,0%	
> 1 500 à ≤ 2 500 g	4,5%	6,0%	Enquête périnatale 2021
> 2 500 g	95,3%	93,0%	

4.1.1.2. Structure du modèle

Figure 1. Structure du modèle (source : rapport technique 24/06/24)

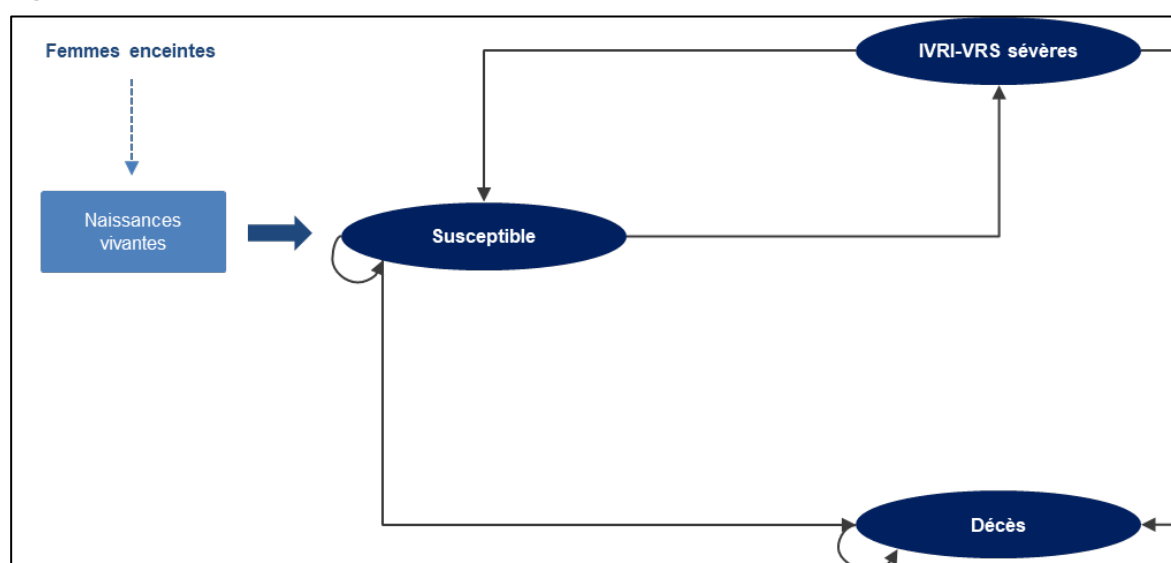


Tableau 8. Transitions incluses dans le modèle de Markov – [source : rapport technique de l'industriel, juin 2024]

Transitions	Définitions
p1	Probabilité de contracter une maladie sévère due VRS, nécessitant une hospitalisation
p2	Probabilité de décès associé à une maladie sévère due au VRS, nécessitant une hospitalisation
p3	Probabilité de décès toutes causes (mortalité de la population générale)

¹ Les groupes d'âges gestationnels à la naissance de l'essai MATISSE étant plus détaillés que ceux trouvés sur le site de la DREES 2020, ils ont été regroupés afin de permettre une comparaison entre les données de l'essai MATISSE et les données de la DREES.

p4	Probabilité de retourner à l'état « Susceptible » à la suite d'une maladie sévère due au VRS nécessitant une hospitalisation
-----------	--

4.1.1.3. Prise en compte de la dimension temporelle

Hypothèses d'extrapolation des données disponibles

Tableau 9. Résultats du co-critère principal d'efficacité sur les maladies sévères – [source : rapport technique de l'industriel, juin 2024]

	ABRYSSVO N = 3 495	Placebo N = 3 480	
Cas d'infections sévères des voies respiratoires inférieures dues au VRS	Nombre de cas, n (%)	Nombre de cas, n (%)	Efficacité vaccinale (%) [IC%]*
90 jours post-naissance	6 (0,2)	33 (0,9)	81,8 [40,6 – 96,3]
120 jours post-naissance	12 (0,3)	46 (1,3)	73,9 [45,6 – 88,8]
150 jours post-naissance	16 (0,5)	55 (1,6)	70,9 [44,5 – 85,9]
180 jours post-naissance	19 (0,5)	62 (1,8)	69,4 [44,3 – 84,1]

* Intervalle de confiance à 99,5% à 90 jours, et intervalle de confiance à 97,58% à 120, 150 et 180 jours

4.1.1.4. Estimation des probabilités de transitions

Sources de données

Tableau 10. Sources des probabilités de transition – [source : rapport technique de l'industriel, juin 2024]

	Définitions	Sources des données
p1	Probabilité de contracter une maladie sévère due au VRS, nécessitant une hospitalisation	Données issues de l'étude EPIBREATHE
p2	Probabilité de décès associé à une maladie sévère due au VRS, nécessitant une hospitalisation	Données issues de l'étude EPIBREATHE et de la littérature
p3	Probabilité de décès toutes causes (mortalité de la population générale)	Données issues de l'INSEE (population générale)
p4	Probabilité de retourner à l'état « Susceptible » à la suite d'une maladie sévère due au VRS nécessitant une hospitalisation	Estimée par la modélisation (1 – probabilité de décès)

Méthode d'estimation et données intégrées

Tableau 11. Répartition des hospitalisations identifiées selon la présence des codes dans la sélection – [source : rapport technique de l'industriel, juin 2024]

	Nombre d'hospitalisations. 2015-2021	Hospitalisations identifiées avec un code J205 – J210	Hospitalisations identifiées avec un code J121 (absence des codes J205-J210)	Hospitalisations identifiées avec un code J219 (absence d'autres codes)	Hospitalisations identifiées avec un code J45 ou R062 (absence d'autres codes)

0 – 3 mois	163 128	88 713 (54%)	538 (0,3%)	73 416 (45%)	461 (0,3%)
3 – 6 mois	97 927	39 743 (41%)	328 (0,3%)	52 550 (54%)	5 306 (5%)
6 – 12 mois	95 144	24 182 (25%)	676 (0,7%)	43 240 (45%)	27 046 (28%)
Pendant la saison	239 941	106 550 (44%)	1 022 (0,4%)	114 933 (48%)	17 427 (7%)
Hors saison	116 258	46 079 (40%)	520 (0,5%)	54 273 (47%)	15 386 (13,2%)

Tableau 12. Données ajustées d'EPIBREATHE – [source : rapport technique de l'industriel, juin 2024]

	Jan	Fev	Mars	Avril	Mai	Juin	Juil	Aout	Sept	Oct	Nov	Dec
[0-1[4473	2209	1346	993	514	422	481	195	492	1566	3405	7328
[1-2[8104	4085	2670	1912	1004	910	907	390	827	2782	6321	13035
[2-3[5518	2991	1934	1343	788	725	683	296	608	1965	4417	8981
[3-4[3981	2305	1621	1253	634	627	523	224	527	1601	3251	6447
[4-5[2828	1882	1376	1088	608	527	463	202	407	1356	2659	5066
[5-6[2285	1601	1300	975	627	548	437	193	430	1149	2256	4190
[6-7[1301	927	738	623	431	397	271	111	279	694	1253	2355
[7-8[991	752	660	498	392	356	259	99	271	561	1031	1864
[8-9[841	650	618	495	330	351	244	101	258	496	875	1496
[9-10[664	549	509	405	282	274	206	87	266	433	713	1215
[10-11[617	449	436	371	271	274	197	82	258	434	702	1041
[11-12[542	422	393	312	294	279	208	89	258	436	639	950

Tableau 13. Taux d'hospitalisations pour 1 000 personnes par âge et mois calendaires – EPIBREATHE ajustée (75% chez les moins de 6 mois, 52,5% chez les plus de 6 mois) 2015-2021 (excl. 2020) et INSEE – [source : rapport technique de l'industriel, juin 2024]

	Jan	Fev	Mars	Avril	Mai	Juin	Juil	Aout	Sept	Oct	Nov	Dec
[0-1[12,48	6,82	3,30	2,90	1,40	1,16	1,23	0,51	1,31	4,08	9,41	19,99
[1-2[22,10	11,40	8,24	5,46	2,93	2,47	2,49	1,00	2,15	7,40	16,46	36,04
[2-3[15,23	8,16	5,39	4,14	2,25	2,12	1,86	0,81	1,55	5,11	11,75	23,38
[3-4[10,30	6,36	4,42	3,49	1,96	1,79	1,53	0,61	1,45	4,09	8,45	17,15
[4-5[7,45	4,87	3,80	2,97	1,70	1,63	1,32	0,59	1,11	3,72	6,80	13,17
[5-6[5,91	4,21	3,36	2,69	1,71	1,53	1,35	0,55	1,26	3,12	6,19	10,71
[6-7[3,29	2,40	1,94	1,61	1,19	1,08	0,76	0,34	0,80	2,03	3,41	6,46
[7-8[2,67	1,90	1,71	1,31	1,02	0,98	0,71	0,28	0,84	1,60	3,01	5,07
[8-9[2,25	1,75	1,57	1,28	0,87	0,91	0,67	0,28	0,72	1,53	2,50	4,37

[9-10[1,93	1,47	1,37	1,02	0,73	0,72	0,53	0,24	0,73	1,21	2,20	3,47
[10-11[1,72	1,30	1,17	1,00	0,69	0,71	0,52	0,21	0,71	1,18	1,96	3,21
[11-12[1,61	1,18	1,14	0,84	0,79	0,71	0,54	0,23	0,67	1,20	1,74	2,65

Tableau 14. Comparaison des critères de sévérité – [source : rapport technique de l'industriel, juin 2024]

Critères de MATISSE	Critères des recommandations de la HAS (Forme sévères)	Critères des recommandations de la HAS (Forme modérées)
Tachypnée: rythme respiratoire (RR) ≥ 70 bpm pour les nourrissons de moins de 2 mois RR ≥ 60 bpm pour les nourrissons entre 2 et 12 mois RR ≥ 50 bpm pour les enfants de plus d'un an	≥ 70 /min ou < 30 /min	60-69 min
SpO2 $< 93\%$	$\leq 90\%$ ou cyanose	90 – 92%
Perte de conscience	Etat général altéré	Etat général non altéré

Tableau 15. Comparaison des IVRI-VRS sévères et des hospitalisations dues au VRS – [source : rapport technique de l'industriel, juin 2024]

Jours post-naissance	IVRI-VRS sévères Placebo (nombre de cas)	Hospitalisations VRS Placebo (nombre de cas)
90	33	31
120	46	37
150	55	39
180	62	57

Tableau 16. Efficacité vaccinale cumulative de la naissance jusqu'à 6 mois – [source : rapport technique de l'industriel, juin 2024]

Jours depuis la naissance	Efficacité vaccinale (%)
	IVRI-VRS sévères
0	92,2
30	88,1
60	84,0
90	79,9
120	75,8
150	71,7
180	67,6

4.1.1.5. Estimation de la mortalité

Tableau 17. Taux de mortalité pour cause de VRS – [source : rapport technique de l'industriel, juin 2024]

Age	Mortalité pour 100 cas de VRS
0 à 3 mois	0,05930
3 à 6 mois	0,05930
6 à 12 mois	0,05930

Tableau 18. Taux de mortalité (pour 1 000) selon l'âge en mois – [source : rapport technique de l'industriel, juin 2024]

Age	
<1 mois	2,9865
1 - <2 mois	0,3576
2 - <3 mois	0,1738
3 - <4 mois	0,1097
4 - <5 mois	0,0855
5 - <6 mois	0,0627
6 - <7 mois	0,0598
7 - <8 mois	0,0271
8 - <9 mois	0,0271
9 - <10 mois	0,0385
10 - <11 mois	0,0185
11 - <12 mois	0,0228

Tableau 19. Risque relatif de mortalité infantile, par âge et par statut de prématurité – [source : rapport technique de l'industriel, juin 2024]

Statut de prématurité	<1 mois	1 - <6 mois	6 - <12 mois
Naissance à terme	1,0	1,0	1,0
Prématurés (32-36 semaines de gestation)	11,2	4,5	4,5
Grands prématurés (28-31 semaines de gestation)	53,4	10,6	10,6
Prématurés extrêmes (≤ 27 semaines)	297,0	25,3	25,3

4.1.1.6. Synthèse des hypothèses et choix méthodologiques concernant la modélisation

Tableau 20. Synthèse des hypothèses et choix méthodologiques concernant la modélisation – [source : rapport technique de l'industriel, juin 2024]

Libellé	Hypothèses	Justification/référence	Analyse de sensibilité
---------	------------	-------------------------	------------------------

Population simulée

Caractéristiques des cohortes simulées	Caractéristiques provenant de données de la population générale française	Données non disponibles dans l'essai	Non
Tailles des cohortes	Population française	Permet d'estimer les résultats épidémiologiques sur la population française	Non

Gestion de la dimension temporelle

Durée de simulation	80 ans (avec un suivi du VRS pendant 1 année post-naissance)	Espérance de vie en vie réelle	2, 5 et 30 ans
Durée des cycles	1 mois	Saisonnalité du VRS peut être prise en compte	Non
Extrapolation de l'effet traitement	Durée de protection fixée à 12 mois. Décroissance constante entre 6 et 12 mois	Données disponibles à 6 mois Analyse secondaire jusqu'à 12 mois avec un niveau d'efficacité vaccinale à 12 mois disponible	Arrêt de la protection à 6 mois Décroissance d'effet plus lente
Extrapolation de l'utilité	Réduction des scores d'utilité avec l'âge	Données issues de la littérature	Non

Probabilités de transition

IVRI-VRS prises en charge à l'hôpital	Données issues de EPIBREATHE ajustées par un facteur de 0,75	Données concernant la population générale française Données exhaustives Données issues de MATISSE non utilisables du fait de la pandémie COVID	Facteur d'ajustement variant entre 0,6 et 0,9
	2015-2021 (en excluant 2020)	L'année 2020 a été exclue pour cause de COVID	Analyse 2021 Analyse 2019
Décès pour IVRI-VRS	Moyenne entre le taux de létalité d'EPIBREATHE (sous-estimé d'après les experts cliniciens) et le taux de létalité issu de la littérature	Au regard des différences entre les deux études, et des incertitudes, une valeur moyenne a été utilisée.	Donnée issue d'EPIBREATHE

Efficacité de transition

Source des données d'efficacité	Analyse principale de l'essai MATISSE	En accord avec la mesure de l'effet	Analyse finale de l'essai MATISSE
Réduction des IVRI-VRS prises en charge à l'hôpital	Utilisation du critère de VE sur la réduction des IVRI-VRS sévères	Correspondance entre les définitions de l'essai MATISSE et les RBP de la HAS Biais de l'essai MATISSE sur les hospitalisations du au système de santé de certains pays	Utilisation du critère de VE sur la réduction des hospitalisations

Evènements intercurrents

EI	Pas de modélisation des EI associés à ABRYSVO	Pour les mères, la fréquence des EI est faible. Aucune différence n'a été observée entre les groupes Pour les enfants nés de mères vaccinées, aucune différence n'a été	Non
----	---	--	-----

observée entre les groupes ABRYVVO et placebo. Ainsi, la survenue des événements indésirables n'a pas été prise en compte dans la modélisation.

4.1.2. Mesure et valorisation des états de santé en utilité

4.1.2.1. Sources de données

Tableau 21. Comparaison des sources de données de désutilité liée à l'infection à VRS – [source : rapport technique de l'industriel, juin 2024]

Sources	Méthodes	Valeurs	Avantages	Inconvénients
Roy et al. 2013 (78)	Arbitrage temporel par vignettes	Désutilité moyenne pour VRS avec prise en charge hospitalière : 0,41 Désutilité moyenne pour VRS avec prise en charge ambulatoire : 0,16 Pour des durées de symptômes de 12,6 pour les cas pris en charge en ambulatoire et de 13,3 pour les cas hospitalisés : Perte de QALY pour VRS avec prise en charge hospitalière : 0,01493 Perte de QALY pour VRS avec prise en charge ambulatoire : 0,00552	Valeurs de désutilité directement disponibles qui peuvent donc être pondérées par des durées d'épisodes spécifiques à la France	Méthodologie de vignettes non recommandée par la HAS
Hodgson et al. 2019 (77)	Parent répond à l'échelle VAS de l'EQ-5D	Perte de QALY pour VRS sans symptôme ou symptômes légers : 0,002336 Perte de QALY pour VRS avec symptômes sévères : 0,004098 Perte de QALY pour VRS avec prise en charge médicale : 0,003024 Perte de QALY pour VRS sans prise en charge médicale : 0,003823	Valeurs disponibles par sévérité et non pas par type de prise en charge, qui peut varier d'un pays à l'autre	Echelle VAS, et non valeurs issues du questionnaire EQ-5D Estimation d'après 1 seul remplissage de l'échelle (jour avec le plus de symptômes) Population non transposable, car les enfants inclus ont jusqu'à 5 ans
Mao et al. 2023 (79)	Parent répond aux questions correspondant à deux dimensions de l'EQ-5D-3LY pour son enfant	Perte de QALY pour VRS avec prise en charge hospitalière : 0,010219 Perte de QALY pour VRS avec prise en charge ambulatoire : 0,006247	Méthodologie robuste et étude internationale. Perte de QALY rapportée par prise en charge hospitalière versus ambulatoire	Matrice espagnole utilisée pour valoriser les réponses à l'EQ-5D

4.1.2.2. Méthode d'estimation

Tableau 22. Utilités spécifiques à l'âge dans la population française en bonne santé – [source : rapport technique de l'industriel, juin 2024]

Classe d'âge (années)	Utilité pour les hommes et les femmes
18-24	0,948
25-34	0,946
35-44	0,913
45-54	0,922
55-64	0,853
65-74	0,810
75+	0,735

Tableau 23. Utilités incluses dans la modélisation pour l'état « Susceptible » – [source : rapport technique de l'industriel, juin 2024]

Classe d'âge (années)	Utilité pour les hommes et les femmes
≤ 18	0,948
18-24	0,948
25-34	0,946
35-44	0,913
45-54	0,922
55-64	0,853
65-74	0,810
75+	0,735

Tableau 24. Perte de QALD des nourrissons atteints d'une IVRI-VRS selon le type de prise en charge – [source : rapport technique de l'industriel, juin 2024]

Type de prise en charge	Moyenne (IC95%)	Médiane (Q1 – Q3)
– Hôpital	3,7 (3,3 – 4,3)	3,6 (3,3 – 4,1)
– Ambulatoire	2,3 (2,0 – 2,6)	2,1 (1,4 – 2,9)
– Pas de prise en charge médicale	1,3 (1,1 – 1,6)	1,1 (0,5 – 1,9)

Tableau 25. Synthèse des données d'utilité et de QALY incluses dans le modèle – [source : rapport technique de l'industriel, juin 2024]

	Etat susceptible (valeur d'utilité)	Etat « IVRI-VRS – Hôpital » (valeur d'utilité)
≤ 12 mois	0,9480	0,9378 (0,9480 – 0,0102)
1 – 24 ans	0,9480	Non modélisé
25 – 34 ans	0,9460	Non modélisé

35 – 44 ans	0,9130	Non modélisé
45 – 54 ans	0,9220	Non modélisé
55 – 64 ans	0,8530	Non modélisé
65 – 74 ans	0,8100	Non modélisé
≥ 75 ans	0,7350	Non modélisé

4.1.3. Mesure et valorisation des coûts

Tableau 26. Ressources consommés, coûts unitaires et coûts par cycle – [source : rapport technique de l'industriel, juin 2024]

Ressource	Volume/fréquence/Répartition	Coût unitaire Coût par cycle	Sources
-----------	------------------------------	---------------------------------	---------

Coût d'acquisition

ABRYSVO	Injection unique de 0,5 ml contenant 60 µg de chaque protéine	■ €	Volume : RCP Valorisation : Prix revendiqué pour ABRYSVO
---------	---	-----	---

Coûts liés à la prise en charge des maladies à VRS

IVRI-VRS Hôpital	0 à 1 mois	3 602,35 €	Volume : Etude PMSI EPIBREATHE permet de renseigner les GHM ainsi que le nombre de suppléments tarifaires correspondant à des passages en unité médicales spécifiques RBP de la HAS pour les consultations de suivi Valorisation : Tarif GHS, open DAMIR
	1 à 2 mois	3 198,49 €	
	2 à 6 mois	3 057,49 €	
	6 à 12 mois	2 662,68 €	

4.1.4. Validation

Validation interne

Tableau 27. Validation interne pour le bras placebo par rapport aux données ajustées annualisées d'EPIBREATHE – [source : rapport technique de l'industriel, juin 2024]

	IVRI-VRS sévères (modélisées dans le bras absence de vaccination)	Validation (absence de vaccination - EPIBREATHE ajustée annualisée)	Différence
0 – 1	3 853	3 904	-1,29%
1 – 2	7 216	7 158	0,82%
2 – 3	5 097	5 041	1,10%

3 – 4	3 846	3 832	0,36%
4 – 5	3 069	3 077	-0,28%
5 – 6	2 639	2 665	-0,96%
6 – 7	1 545	1 608	-3,90%
7 – 8	1 276	1 326	-3,73%
8 – 9	1 116	1 158	-3,64%
9 – 10	919	961	-4,38%
10 – 11	829	880	-5,75%
11 – 12	777	827	-5,97%
Total	32 182	32 435	-0,78%

Tableau 28. Validation interne pour le bras ABRYSVO et son efficacité vaccinale – [source : rapport technique de l'industriel, juin 2024]

	IVRI-VRS sévères (modélisées dans le bras ABRYSVO)	IVRI-VRS sévères (modélisées dans le bras absence de vaccination)	EV modélisée	EV intégrée dans la modélisation
0 – 1	1 085	3 853	71,84%	88,08%
1 – 2	2 555	7 216	64,59%	79,88%
2 – 3	2 481	5 097	51,33%	71,69%
3 – 4	2 652	3 846	31,03%	63,49%
4 – 5	2 502	3 069	18,48%	55,29%
5 – 6	2 315	2 639	12,28%	47,10%
6 – 7	1 407	1 545	8,97%	40,37%
7 – 8	1 178	1 276	7,69%	33,63%
8 – 9	1 029	1 116	7,75%	26,91%
9 – 10	840	919	8,52%	20,18%
10 – 11	770	829	7,07%	13,46%
11 – 12	747	777	3,95%	6,72%
Total	19 562	32 182	39,22%	

4.1.5. Analyse de l'incertitude (méthode)

Tableau 29. Analyses de sensibilité sur les choix structurants et sur les choix de modélisation – [source : rapport technique de l'industriel, juin 2024]

Paramètre	Analyse principale	Analyse de sensibilité	Justification
Choix structurants			
Horizon temporel	80 ans	2 ans	

		5 ans	Les bénéfiques observés sur la période de protection du vaccin peuvent être extrapolées sur une vie entière. Cependant, l'impact de cette extrapolation est testé.
		30 ans	
Taux d'actualisation	2,5% par an (puis décroissance après 30 ans)	0% par an	Guide méthodologique HAS
		4,5% par an	

Probabilités d'être atteint par une IVRI-VRS

Source des taux d'hospitalisations liées au VRS par mois et par mois d'âge	EPIBREATHE ajustée (75% chez les moins de 6 mois, 52,5% chez les plus de 6 mois) 2015-2021 (excl. 2020)	EPIBREATHE ajustée (75% chez les moins de 6 mois, 52,5% chez les plus de 6 mois) 2021	Tester l'impact de changement d'incidence pour les taux d'hospitalisations liées aux VRS
		EPIBREATHE ajustée (75% chez les moins de 6 mois, 52,5% chez les plus de 6 mois) 2019	
		EPIBREATHE ajustée (60% chez les moins de 6 mois, 42% chez les plus de 6 mois) 2015-2021 (excl. 2020)	
		EPIBREATHE ajustée (90% chez les moins de 6 mois, 63% chez les plus de 6 mois) 2015-2021 (excl. 2020)	
Risques relatifs d'hospitalisations pour les prématurés	Risques issus de l'étude EPIBREATHE	Non prise en compte d'un risque relatif	Tester l'impact de l'hypothèse de risque relatif d'hospitalisation

Efficacité vaccinale

Efficacité vaccinale pour les prématurés tardifs	83,3 % de l'efficacité vaccinale chez les nourrissons nés à terme	Efficacité nulle chez les prématurés tardifs	Tester l'impact de l'incertitude autour de l'efficacité vaccinale chez les prématurés tardifs
		100% de l'efficacité vaccinale chez les nourrissons nés à terme	
Source des données d'efficacité pour les IVRI-VRS prises en charge à l'hôpital	Efficacité vaccinale mesurée par la réduction des IVRI-VRS sévères dans l'analyse principale de MATISSE (Population mITT)	Efficacité vaccinale mesurée par la réduction des IVRI-VRS sévères dans l'analyse finale de MATISSE	Tester l'impact de la source des données d'efficacité du modèle
		Efficacité vaccinale mesurée par la réduction des hospitalisations pour IVRI-VRS dans l'analyse principale de MATISSE	
		Efficacité vaccinale mesurée par la réduction des IVRI-VRS sévères dans l'analyse principale de MATISSE (Population sous-groupe 32 à 36 semaines)	
Durée de protection	Efficacité observée jusqu'à 6 mois puis	Efficacité observée jusqu'à 6 mois puis efficacité nulle	Tester l'impact des hypothèses relatives à la perte de

	décroissance linéaire jusqu'à l'âge de 12 mois.	Effacité observée jusqu'à 6 mois, puis appliquée jusqu'à 12 mois mais selon une décroissance linéaire avec une durée de protection nulle à l'âge de 24 mois	la protection vaccinale au cours du temps
Mortalité			
Mortalité liée aux IVRI-VRS prises en charge à l'hôpital	Moyenne entre Li et al. et EPIBREATHE	Li et al. (2022) (0.1)	L'estimation issue d'EPIBREATHE est fondée sur les décès intra-hospitaliers des séjours identifiés. Les décès liés au VRS peuvent apparaître lors de séjours ultérieurs ou en dehors de l'hôpital. De fait, l'impact de cette source est testé via l'utilisation d'une donnée de la littérature et via l'absence de mortalité spécifique au VRS
		EPIBREATHE (0,0186)	
		Mortalité nulle	
Qualité de vie			
Désutilités liées aux épisodes de VRS	Mao et al.	Désutilités obtenues de Hodgson et al.	Cette analyse permet de tester une source de la littérature alternative.
Utilités de la population générale	Szende et al.	Prise en compte d'une utilité de 1 pour les patients de moins de 18 ans	Cette analyse permet de tester l'impact de l'hypothèse d'équivalence d'utilité.
Coûts			
Coût de la prise en charge en ville	62% de MG	100% de MG	Cette analyse permet de tester l'impact de l'incertitude autour de la répartition selon les professionnels de santé
	38% de pédiatres	100% de pédiatres	
Prix d'ABRYSVO	■ € par dose	■%	Guide méthodologique de la HAS
		■%	
		■%	

Tableau 30. Analyses de sensibilité déterministes - Variabilité des paramètres – [source : rapport technique de l'industriel, juin 2024]

Paramètres	Analyse de référence	Borne basse	Borne Haute	Source de variation
Proportion de mort-nés chez les non prématurés	0,0015	0,0014	0,0016	IC95% estimé d'après le SE disponible d'après les données publiées par l'ATIH
Proportion de mort-nés chez les grands prématurés	0,0275	0,0259	0,0290	
Proportion de mort-nés chez les prématurés tardifs	0,1587	0,1496	0,1679	
Proportion de mort-nés chez les prématurés extrêmes	0,5120	0,4994	0,5247	
Taux d'hospitalisation liées au VRS (par 1000)	1,0000	0,8000	1,2000	Variation multivariée arbitraire de +/-20%**

Risque relatif d'infection à VRS pour les prématurés tardifs (0 - 3 mois)	0,9014	0,8736	0,9301	IC95% estimé d'après le SE
Risque relatif d'infection à VRS pour les grands prématurés (0 - 3 mois)	0,5555	0,4997	0,6175	
Risque relatif d'infection à VRS pour les prématurés extrêmes (0 - 3 mois)	0,1413	0,1143	0,1748	
Risque relatif d'infection à VRS pour les prématurés tardifs (3 - 6 mois)	1,5354	1,4991	1,5998	
Risque relatif d'infection à VRS pour les grands prématurés (3 - 6 mois)	3,3026	3,1173	3,4989	
Risque relatif d'infection à VRS pour les prématurés extrêmes (3 - 6 mois)	2,5461	2,3823	2,7213	
Risque relatif d'infection à VRS pour les prématurés tardifs (6 - 12 mois)	1,5673	1,5181	1,6181	
Risque relatif d'infection à VRS pour les grands prématurés (6 - 12 mois)	3,3482	3,1633	3,5439	
Risque relatif d'infection à VRS pour les prématurés extrêmes (6 - 12 mois)	3,2738	3,0890	3,4697	
Taux de létalité du au VRS	0,0593	0,0474	0,0712	IC95% estimé d'après le SE
Efficacité vaccinale - IVRI-VRS sévères	1,0000	0,8000	1,2000	Variation multivariée de la régression utilisée (matrice de variance-covariance des coefficients de la régression)
Efficacité relative pour les prématurés tardifs	0,8333	0,6429	1,0000	Variation maximale d'après les IC95% des ratios GMT
Coût lié aux maladies à VRS prises en charge à l'hôpital	3 602 €	2 882 €	4 323 €	Variation multivariée arbitraire de +/-20%
Coût lié aux maladies à VRS prises en charge à l'hôpital	3 198 €	2 559 €	3 838 €	
Coût lié aux maladies à VRS prises en charge à l'hôpital	3 057 €	2 446 €	3 669 €	
Coût lié aux maladies à VRS prises en charge à l'hôpital	2 663 €	2 130 €	3 195 €	
Coût unitaire d'une consultation ambulatoire	39,1 €	31,3 €	46,9 €	Variation arbitraire de +/-20%
Perte de QALY associée à une maladie à VRS prise en charge à l'hôpital	0,0102	0,0089	0,0117	IC95% disponibles dans la littérature

Tableau 31. Analyses de sensibilité probabilistes - Variabilité des paramètres – [source : rapport technique de l'industriel, juin 2024]

Paramètres	Donnée AR	Distribution	Ecart-type	α	β	Source
------------	-----------	--------------	------------	----------	---------	--------

Proportion de mort-nés chez les non prématurés	0,0015	Beta	0,000047	985,00	67240,00	Indicateurs de santé périnatale - estimation de l'écart type d'après les données disponibles	
Proportion de mort-nés chez les grands prématurés	0,0275	Beta	0,000791	1172,97	41521,03		
Proportion de mort-nés chez les prématurés tardifs	0,1587	Beta	0,004663	974,84	5166,16		
Proportion de mort-nés chez les prématurés extrêmes	0,5120	Beta	0,006444	3080,49	2935,51		
Taux d'hospitalisation liées au VRS (par 1000)		Normal				Ecart type estimé d'après $\pm 20\%$	
Risque relatif d'infection à VRS pour les prématurés tardifs (0 - 3 mois)	0,9014	Log-normal	1,016116			EPIBREATHE - estimation de l'écart type d'après les données disponibles	
Risque relatif d'infection à VRS pour les grands prématurés (0 - 3 mois)	0,5555	Log-normal	1,055482				
Risque relatif d'infection à VRS pour les prématurés extrêmes (0 - 3 mois)	0,1413	Log-normal	1,114462				
Risque relatif d'infection à VRS pour les prématurés tardifs (3 - 6 mois)	1,5354	Log-normal	1,016723				
Risque relatif d'infection à VRS pour les grands prématurés (3 - 6 mois)	3,3026	Log-normal	1,029898				
Risque relatif d'infection à VRS pour les prématurés extrêmes (3 - 6 mois)	2,5461	Log-normal	1,034522				
Risque relatif d'infection à VRS pour les prématurés tardifs (6 - 12 mois)	1,5673	Log-normal	1,016407				
Risque relatif d'infection à VRS pour les grands prématurés (6 - 12 mois)	3,3482	Log-normal	1,029407				
Risque relatif d'infection à VRS pour les prématurés extrêmes (6 - 12 mois)	3,2738	Log-normal	1,030092				
Taux de létalité du au VRS	0,0593	Beta	0,006052	90,28	1432,08		EPIBREATHE - estimation de l'écart type d'après les données disponibles
Efficacité vaccinale - IVRI-VRS sévères	1,0000	Multi-normal	0,102043				Matrice de variance-covariance et décomposition de Cholesky des régressions
Efficacité relative pour les prématurés tardifs	0,8333	Log-normal	1,119310				PRISERO

Coût lié aux maladies à VRS prises en charge à l'hôpital	3 602 €	Gamma	367,593 91	96,04	37,51	Ecart type estimé d'après ±20%
Coût lié aux maladies à VRS prises en charge à l'hôpital	3 198 €	Gamma	326,382 04	96,04	33,30	
Coût lié aux maladies à VRS prises en charge à l'hôpital	3 057 €	Gamma	311,994 793	96,04	31,84	
Coût lié aux maladies à VRS prises en charge à l'hôpital	2 663 €	Gamma	271,706 59	96,04	27,73	
Coût unitaire d'une consultation ambulatoire	39,1 €	Gamma	3,98986 9	96,04	0,41	Ecart type estimé d'après ±20%
Perte de QALY associée à une maladie à VRS prise en charge à l'hôpital	0,0102	Gamma	0,00067 9	227,27	0,00	Ecart type rapporté dans Mao et al.

4.2. Présentation des résultats et exploration de l'incertitude

4.2.1. Résultats dans l'analyse de référence

4.2.1.1. Résultats de l'étude des résultats de santé

Tableau 32. Résultats en termes d'années de vie – Analyse de référence – [source : rapport technique de l'industriel, juin 2024]

	Résultats en termes d'AV	Vaccination ternelle ABRYSVO	ma-par	Absence de vaccination	Différence
AV par naissance vivante	1ère année post-entrée dans le modèle	0,9736		0,9736	0,0000
	Années suivantes	72,3728		72,3721	0,0007
	Total (par naissance vivante)	73,3464		73,3457	0,0008
AV au total (co-horte)	1ère année post-entrée dans le modèle	709 398,92		709 392,91	6,01
	Années suivantes	52 733 598,83		52 733 055,08	543,74
	Total	53 442 997,75		53 442 448,00	549,75

Tableau 33. Résultats en termes de QALY – Analyse de référence – [source : rapport technique de l'industriel, juin 2024]

	Résultats en termes de QALY	Vaccination ternelle ABRYSVO	ma-par	Absence de vaccination	Différence
QALY par naissance vivante	Patients (1ère année post-entrée dans le modèle)	0,9227		0,9225	0,0002
	Patients (années suivantes)	37,7150		37,7146	0,0004
	Aidants (perte de QALY)	0,0001		0,0001	-0,0001
	Total (par naissance vivante)	38,6377		38,6371	0,0006
	Patients (1ère année post-entrée dans le modèle)	672314,2817		672180,6689	133,6128

QALY au total (cohorte)	Patients (années suivantes)	27480598,9178	27480315,5621	283,3557
	Aidants (perte de QALY)	62,9506	104,0564	-41,1058
	Total (cohorte)	28152850,2490	28152392,1746	458,0743

4.2.1.2. Résultats de l'étude de coût

Tableau 34. Résultats sur les coûts totaux et désagrégés – Analyse de référence – [source : rapport technique de l'industriel, juin 2024]

Résultats de coûts	Vaccination maternelle par ABRYSVO	Absence de vaccination	Différence
Coûts associés à la vaccination (coût d'acquisition)	██████████ €	0,00 €	██████████ €
Coût lié à la prise en charge des maladies à VRS sévères (hospitalisations)	██████████ €	97 452 903,37 €	██████████ €
Coût total	119 348 181,74 €	97 452 903,37 €	21 895 278,37 €

4.2.1.3. Résultats de l'étude d'efficacité

Tableau 35. Résultats de l'analyse coût-utilité – Analyse de référence – [source : rapport technique de l'industriel, juin 2024]

Stratégies	Coût total (€)	QALY	Résultats incrémentaux		RDCR (€/QALY)
			Coût	QALY	
Absence de vaccination	97 452 903 €	28 152 496	-	-	--
Vaccination maternelle par ABRYSVO	119 348 182 €	28 152 913	21 895 278 €	416,969	52 511 €

QALY : année de vie ajustée sur la qualité de vie ; RDCR : ratio différentiel coût-résultat.

Tableau 36. Résultats de l'analyse coût-efficacité en AVG (analyse de référence) – [source : rapport technique de l'industriel, juin 2024]

Stratégies	Coût total (€)	AV	Résultats incrémentaux		RDCR (€/AVG)
			Coût	AVG	
Absence de vaccination	97 452 903 €	53 442 448	-	-	--
Vaccination maternelle par ABRYSVO	119 348 182 €	53 442 998	21 895 278 €	549,7501	39 828 €

AVG : année de vie gagnée ; RDCR : ratio différentiel coût-résultat.

4.2.2. Analyse de l'incertitude dans l'analyse de référence

4.2.2.1. Analyse de l'incertitude liée aux choix structurants

Tableau 37. Analyses de sensibilité sur les choix structurants – [source : rapport technique de l'industriel, juin 2024]

Paramètre	Analyse de référence	Analyse de sensibilité	RDCR (€/QALY)	% de variation par rapport à l'analyse de référence

Horizon temporel	80 ans	2 ans	155 834 €	196,8%
		5 ans	135 861 €	158,7%
		30 ans	66 945 €	27,5%
Taux d'actualisation	2,5% par an (puis décroissance après 30 ans)	0% par an	50 768 €	-3,3%
		4,5% par an	53 898 €	2,6%

4.2.2.2. Analyse de l'incertitude liée aux choix de modélisation

Tableau 38. Analyses de sensibilité sur les hypothèses et choix méthodologiques de modélisation – [source : rapport technique de l'industriel, juin 2024]

Paramètre	Analyse de référence	Analyse de sensibilité	RDCR (€/QALY)	% de variation / à l'AR
Source des taux d'hospitalisations liées au VRS par mois et par mois d'âge	EPIBREATHE ajustée (75% chez les moins de 6 mois, 52,5% chez les plus de 6 mois) 2015-2021 (excl. 2020)	EPIBREATHE ajustée (75% chez les moins de 6 mois, 52,5% chez les plus de 6 mois) 2021	54 127 €	3,1%
		EPIBREATHE ajustée (75% chez les moins de 6 mois, 52,5% chez les plus de 6 mois) 2019	38 177 €	-27,3%
		EPIBREATHE ajustée (60% chez les moins de 6 mois, 42% chez les plus de 6 mois) 2015-2021 (excl. 2020)	89 750 €	70,9%
		EPIBREATHE ajustée (90% chez les moins de 6 mois, 63% chez les plus de 6 mois) 2015-2021 (excl. 2020)	27 685 €	-47,3%
Risques relatifs d'hospitalisations pour les prématurés	Risques issus de l'étude EPIBREATHE	Non prise en compte d'un risque relatif	52 645 €	0,3%
Efficacité vaccinale pour les prématurés tardifs	83,3 % de l'efficacité vaccinale chez les nourrissons nés à terme	Efficacité nulle chez les prématurés tardifs	57 149 €	8,8%
		100% de l'efficacité vaccinale chez les nourrissons nés à terme	51 617 €	-1,7%
Source des données d'efficacité pour les IVRI-VRS prises en charge à l'hôpital	Efficacité vaccinale mesurée par la réduction des IVRI-VRS sévères dans l'analyse principale de MATISSE (Population MITT)	Efficacité vaccinale mesurée par la réduction des IVRI-VRS sévères dans l'analyse finale de MATISSE	52 343 €	-0,3%
		Efficacité vaccinale mesurée par la réduction des hospitalisations pour IVRI-VRS dans l'analyse principale de MATISSE	87 039 €	65,8%
		Efficacité vaccinale mesurée par la réduction des IVRI-VRS sévères dans l'analyse principale de MATISSE		-100,0%

		(Population sous-groupe 32 à 36 semaines)		
Durée de protection	Efficacité observée jusqu'à 6 mois puis décroissance linéaire jusqu'à l'âge de 12 mois.	Efficacité observée jusqu'à 6 mois puis efficacité nulle	57 793 €	10,1%
		Efficacité observée jusqu'à 6 mois, puis appliquée jusqu'à 12 mois mais selon une décroissance linéaire avec une durée de protection nulle à l'âge de 24 mois	48 949 €	-6,8%
Mortalité liée aux IVRI-VRS prises en charge à l'hôpital	Moyenne entre Li et al. et EPIBREATHE	Li et al. (2022) (0.1)	35 587 €	-32,2%
		EPIBREATHE (0,0186)	100 129 €	90,7%
		Mortalité nulle	171 058 €	225,8%
Désutilités liées aux épisodes de VRS	Mao et al.	Désutilités obtenues de Hodgson et al.	64 342 €	22,5%
Utilités de la population générale	Szende et al.	Prise en compte d'une utilité de 1 pour les patients de moins de 18 ans	51 677 €	-1,6%
Coût de la prise en charge en ville	62% de MG	100% de MG	52 754 €	0,5%
	38% de pédiatres	100% de pédiatres	52 115 €	-0,8%

4.2.2.3. Analyse de l'incertitude liée aux paramètres

Analyse déterministe

Tableau 39. Résultats des analyses de sensibilité déterministes sur la variabilité des paramètres – Analyse de référence – [source : rapport technique de l'industriel, juin 2024]

Paramètres	Analyse de référence	Borne basse	Borne haute	RDCR (€/QALY) - Borne basse	RDCR (€/QALY) - Borne haute	%- Borne basse	%- Borne haute
Analyse de référence	52 511 €						
Taux d'hospitalisations liées au VRS (par 1000) par âge	1,00	0,80	1,20	89 750 €	27 685 €	70,92%	-47,28%
Efficacité vaccinale - IVRI-VRS sévères	1,00	0,80	1,20	80 329 €	34 627 €	52,98%	-34,06%
Coût lié aux maladies à VRS prises en charge à l'hôpital par âge et sous-groupe (analyse multivariée)	1,00	0,80	1,20	71 800 €	33 221 €	36,73%	-36,73%
Taux de létalité dû au VRS	0,0593	0,0474	0,0712	59 031 €	47 288 €	12,42%	-9,95%
Perte de QALY associée à une maladie à VRS prise en charge à l'hôpital	0,0102	0,0089	0,0117	54 692 €	50 294 €	4,15%	-4,22%
Efficacité relative pour les prématurés tardifs	0,8333	0,6429	1,0000	53 546 €	51 617 €	1,97%	-1,70%

Coût unitaire d'une consultation ambulatoire	39,1000	31,2800	46,9200	52 980 €	52 041 €	0,89%	-0,89%
Risque relatif d'infection à VRS pour les prématurés tardifs (0-3 mois)	0,9014	0,8736	0,9301	52 409 €	52 615 €	-0,19%	0,20%
Risque relatif d'infection à VRS pour les grands prématurés (0-3 mois)	0,5555	0,4997	0,6175	52 462 €	52 565 €	-0,09%	0,10%
Risque relatif d'infection à VRS pour les grands prématurés (3-6 mois)	3,3026	3,1173	3,4989	52 481 €	52 542 €	-0,06%	0,06%
Risque relatif d'infection à VRS pour les prématurés tardifs (3-6 mois)	1,5354	1,4991	1,5998	52 494 €	52 540 €	-0,03%	0,06%
Risque relatif d'infection à VRS pour les prématurés extrêmes (3-6 mois)	2,5461	2,3823	2,7213	52 496 €	52 527 €	-0,03%	0,03%
Risque relatif d'infection à VRS pour les prématurés extrêmes (0-3 mois)	0,1413	0,1143	0,1748	52 497 €	52 527 €	-0,03%	0,03%
Proportion de mort-nés chez les non prématurés	0,0015	0,0014	0,0016	52 497 €	52 524 €	-0,03%	0,03%
Proportion de mort-nés chez les prématurés extrêmes	0,5120	0,4994	0,5247	52 503 €	52 518 €	-0,01%	0,01%
Risque relatif d'infection à VRS pour les prématurés tardifs (>6 mois)	1,5673	1,5181	1,6181	52 503 €	52 518 €	-0,01%	0,01%
Proportion de mort-nés chez les prématurés tardifs	0,0275	0,0259	0,0290	52 504 €	52 518 €	-0,01%	0,01%
Risque relatif d'infection à VRS pour les grands prématurés (>6 mois)	3,3482	3,1633	3,5439	52 504 €	52 517 €	-0,01%	0,01%
Risque relatif d'infection à VRS pour les prématurés extrêmes (>6 mois)	3,2738	3,0890	3,4697	52 507 €	52 514 €	-0,01%	0,01%
Proportion de mort-nés chez les grands prématurés	0,1587	0,1496	0,1679	52 511 €	52 510 €	0,00%	0,00%

Analyse probabiliste

Tableau 40. Résultats de l'analyse de sensibilité probabiliste – Analyse de référence – [source : rapport technique de l'industriel, juin 2024]

Stratégies	Coût total (€)	QALY	Résultats incrémentaux		RDCR (€/QALY)
			Coût	QALY	
Analyse de référence					
Absence de vaccination	97 452 903 €	28 152 496	-	-	--

Vaccination maternelle par ABRYSVO	119 348 182 €	28 152 913	21 895 278 €	417	52 511 €
Analyse probabiliste					
Absence de vaccination	97 700 131 €	28 152 471	-	-	--
Vaccination maternelle par ABRYSVO	119 451 719 €	28 152 890	21 751 588 €	419	51 937 €

Figure 2. Plan coût-QALY de l'analyse probabiliste – [source : rapport technique de l'industriel, juin 2024]

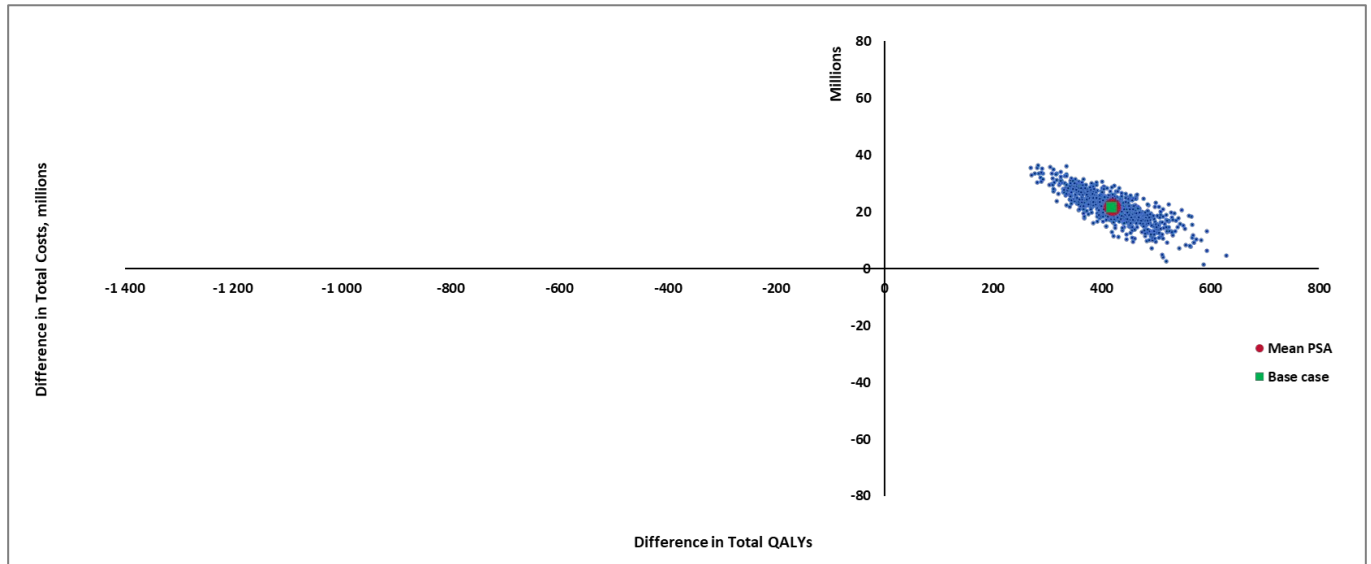
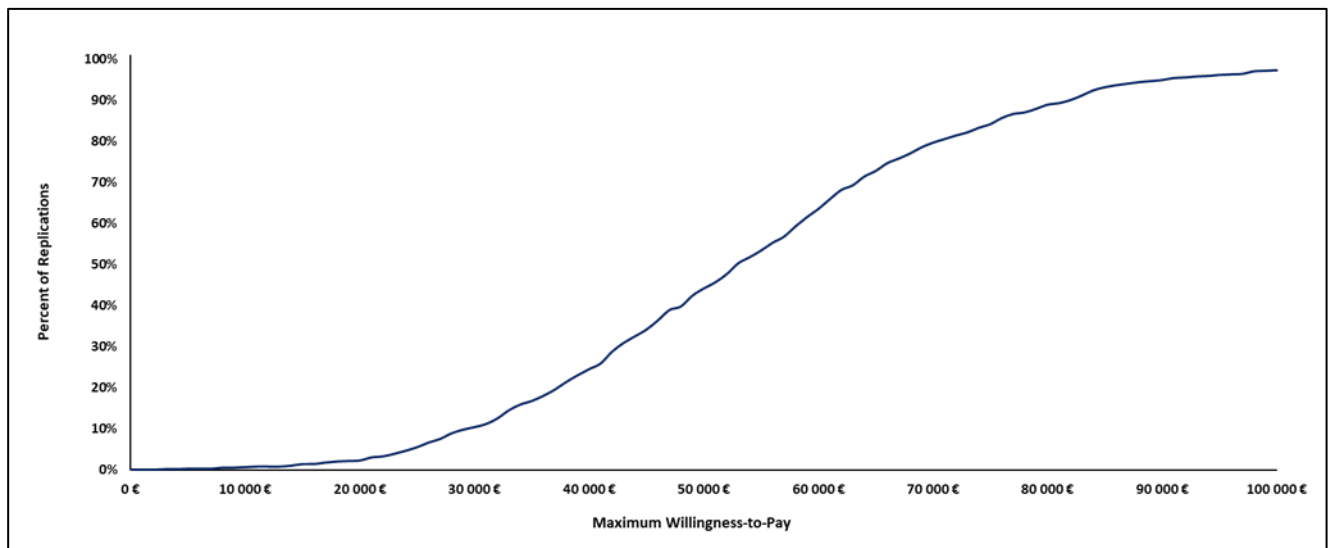


Figure 3. Courbe d'acceptabilité – [source : rapport technique de l'industriel, juin 2024]



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

5.1. Présentation de la méthodologie

5.1.1. Choix structurants de l'analyse d'impact budgétaire

Population d'analyse et population cible

Tableau 41. Naissances à prendre en compte selon le mois de vaccination– [source : rapport technique de l'industriel, juin 2024]

Mois calendaire de vaccination	Naissances à prendre en compte
Septembre	Naissances entre la semaine 32 et la semaine 39 en septembre Naissance entre la semaine 36 et semaine 42 en octobre Naissance entre la semaine 40 et 42 en novembre
Octobre	Naissances entre la semaine 32 et la semaine 39 en octobre Naissance entre la semaine 36 et semaine 42 en novembre Naissance entre la semaine 40 et 42 en décembre
Novembre	Naissances entre la semaine 32 et la semaine 39 en novembre Naissance entre la semaine 36 et semaine 42 en décembre Naissance entre la semaine 40 et 42 en janvier
Décembre	Naissances entre la semaine 32 et la semaine 39 en décembre Naissance entre la semaine 36 et semaine 42 en janvier Naissance entre la semaine 40 et 42 en février
Janvier	Naissances entre la semaine 32 et la semaine 39 en janvier Naissance entre la semaine 36 et semaine 42 en février Naissance entre la semaine 40 et 42 en mars

Tableau 42. Naissances à prendre en compte selon le mois de naissance– [source : rapport technique de l'industriel, juin 2024]

Mois calendaire de naissance	Naissances à prendre en compte
Septembre	Naissances entre la semaine 32 et la semaine 39 en septembre
Octobre	Naissances entre la semaine 32 et la semaine 42 en octobre
Novembre	Naissances entre la semaine 32 et la semaine 42 en novembre
Décembre	Naissances entre la semaine 32 et la semaine 42 en décembre
Janvier	Naissances entre la semaine 32 et la semaine 42 en janvier
Février	Naissance entre la semaine 36 et semaine 42 en février
Mars	Naissance entre la semaine 40 et 42 en mars

Tableau 43. Distribution des naissances en France en 2022 par mois calendaire– [source : rapport technique de l'industriel, juin 2024]

Distribution des naissances par mois calendaire	Valeurs
Janvier	7,28%
Février	7,04%
Mars	8,28%
Avril	8,13%
Mai	8,25%
Juin	8,20%
Juillet	8,90%
Aout	8,86%
Septembre	8,78%
Octobre	9,05%
Novembre	8,52%
Décembre	8,71%

INSEE. Les naissances en 2021 - T79MNAIS – Répartition mensuelle des naissances vivante

Tableau 44. Distribution des naissances par semaine d'aménorrhée (SA) – [source : rapport technique de l'industriel, juin 2024]

Semaines d'aménorrhée	Proportion de naissances en 2022
< 22 semaines	0,005%
22 à 23 semaines	0,238%
24 semaines	0,137%
25 - 27 semaines	0,446%
28 - 31 semaines	0,843%
32 semaines	0,387%
33 - 36 semaines	5,476%
37 - 39 semaines	55,028%
40 – 41 semaines	36,685%
≥ 42 semaines	0,755%

Tableau 45. Naissances à prendre en compte selon le mois de naissance – [source : rapport technique de l'industriel, juin 2024]

Mois calendaire de naissance	Naissances à prendre en compte	Proportion des naissances annuelles à prendre en compte
Septembre	Naissances entre la semaine 32 et la semaine 39 en septembre	5,35%
Octobre	Naissances entre la semaine 32 et la semaine 42 en octobre	8,90%
Novembre	Naissances entre la semaine 32 et la semaine 42 en novembre	8,38%
Décembre	Naissances entre la semaine 32 et la semaine 42 en décembre	8,56%
Janvier	Naissances entre la semaine 32 et la semaine 42 en janvier	7,16%

Février	Naissance entre la semaine 36 et semaine 42 en février	6,51%
Mars	Naissance entre la semaine 40 et 42 en mars	3,10%

5.1.2. Méthode et hypothèses

Description générale du modèle

Figure 4. Méthode de calcul de l'AIB de l'introduction et de la diffusion du vaccin ABRYSCO en France dans l'indication d'intérêt – [source : rapport technique de l'industriel, juin 2024]

	Scénario « sans »	Scénario « avec »
Population cible & Population impactée	La population cible est définie comme les femmes enceintes susceptibles d'être vaccinées entre la 32 ^{ème} et la 36 ^{ème} semaine d'aménorrhée entre septembre et janvier	
Options thérapeutiques incluses	Absence de vaccination	<ul style="list-style-type: none"> Vaccination par ABRYSCO Absence de vaccination
Parts de marché considérées	100% pour l'absence de vaccination	Hypothèses relatives à l'introduction de la nouvelle stratégie (cf section 2.5.1.2)
Postes de coûts inclus	<ul style="list-style-type: none"> Prise en charge des IVRI-VRS sévères (hospitalisations) 	<ul style="list-style-type: none"> Acquisition du vaccin Prise en charge des IVRI-VRS sévères (hospitalisations)

Différentiel de coût :
Impact budgétaire lié à l'arrivée de ABRYSCO dans la protection passive contre les IVRI-VRS chez les nourrissons de la naissance jusqu'à l'âge de 6 mois à la suite de l'immunisation de la mère pendant la grossesse

Données cliniques intégrées dans le modèle

Tableau 46. Source des données utilisées pour la modélisation des IVRI-VRS – [source : rapport technique de l'industriel, juin 2024]

	IVRI-VRS prises en charge à l'hôpital
Source de données	Etude EPIBREATHE réalisée sur le PMSI

	Ajustement par un facteur de 0,75 pour les moins de 6 mois et de 0,525 pour les plus de 6 mois, afin de limiter l'incertitude liée à la virologie du VRS
Période d'observation	2015-2021 (en excluant 2020). Des analyses de sensibilité sont conduites sur 2019 et 2021 de manière indépendante.
Exhaustivité	Données PMSI exhaustives sur les hospitalisations en France

Mesure et valorisation des coûts

Tableau 47. Ressources consommées et coût total d'une IVRI-VRS prise en charge à l'hôpital – [source : rapport technique de l'industriel, juin 2024]

	Coût unitaire	Ressource consommée	[0-1[[1-2[[2-6[[6-12[
Hospitalisations et suppléments tarifaires	-	100,0%	3 602,35 €	3 198,49 €	3 057,49 €	2 662,68 €
Urgences	296,14 €	83,4%	246,98 €	246,98 €	246,98 €	246,98 €
Consultations de suivi	22,91 €	2	45,82 €	45,82 €	45,82 €	45,82 €
Total			3 895,15 €	3 491,29 €	3 350,29 €	2 955,48 €

Tableau 48. Synthèse sur les choix méthodologiques de l'AIB d'ABRYSVO – [source : rapport technique de l'industriel, juin 2024]

	Choix méthodologiques	Argumentaire/hypothèses	Références : guide HAS ou autres
Perspective	Assurance maladie obligatoire	Conformément au guide HAS de l'analyse de l'impact budgétaire	Guide HAS sur l'évaluation de l'AIB
Horizon temporel	5 ans	Délai correspondant à la ré-inscription du produit évalué	Guide HAS sur l'évaluation de l'AIB
Actualisation	Résultats de l'AIB non actualisés	Présentation des résultats sous forme de flux annuels	Guide HAS sur l'évaluation de l'AIB
Populations d'intérêt	Méthode et hypothèses permettant l'estimation de la population rejointe à partir de la population cible	Données épidémiologiques disponibles	INSEE
Scénarios à comparer	- Un scénario « sans » : n'intégrant pas ABRYSVO dans l'indication -Un scénario « avec » : intégrant ABRYSVO dans l'indication évaluée	Conformément au guide HAS de l'analyse de l'impact budgétaire	Guide HAS sur l'évaluation de l'AIB
Coûts	-Coûts d'acquisition du vaccin -Coûts de prise en charge des IVRI-VRS (hospitalisation, urgence, ambulatoire)	Conformément au guide HAS de l'analyse de l'impact budgétaire	Prix établi par Pfizer Guide HAS sur l'évaluation de l'AIB

Présentation des résultats	-Sous forme d'impact budgétaire non actualisé, en unité monétaire -Présentation détaillée des coûts par scénario et par traitement	Conformément au guide HAS de l'analyse de l'impact budgétaire	Guide HAS sur l'évaluation de l'AIB
Analyses de sensibilité	Analyse de scénario sur les choix de modélisation, la variabilité des paramètres, et sur les hypothèses de parts de marché et de prix d'ABRYSVO	Conformément au guide HAS de l'analyse de l'impact budgétaire	Guide HAS sur l'évaluation de l'AIB

5.2. Présentation des résultats et exploration de l'incertitude

5.2.1. Analyses de sensibilité de l'analyse d'impact budgétaire

Tableau 49. Paramètres testés dans l'ASD et variations– [source : rapport technique de l'industriel, juin 2024]

Paramètre	Valeur du paramètre en AR	Variation du paramètre	Valeur min	Valeur max
Taux d'évolution population 2022-2023	-0,28%	± 20%	-0,220%	-0,330%
Taux d'évolution population 2023-2024	-0,42%	± 20%	-0,333%	-0,499%
Taux d'évolution population 2024-2025	-0,35%	± 20%	-0,277%	-0,415%
Taux d'évolution population 2025-2026	-0,23%	± 20%	-0,184%	-0,276%
Taux d'évolution population 2026-2027	-0,13%	± 20%	-0,106%	-0,160%
Taux d'évolution population 2027-2028	-0,04%	± 20%	-0,028%	-0,042%
Taux d'évolution population 2028-2029	0,06%	± 20%	0,044%	0,066%
Efficacité - IVRI-VRS sévère	(analyse multi-variée)	IC95%		/
Coût unitaire des hospitalisations	(analyse multi-variée)	± 20%	-	-
Coût unitaire d'une visite aux urgences	293,15 €	± 20%	234,52 €	351,78 €
Coût unitaire d'une consultation en ambulatoire	22,91 €	± 20%	18,33 €	27,49 €

Tableau 50. Synthèse sur les choix méthodologiques de l'AIB d'ABRYSVO– [source : rapport technique de l'industriel, juin 2024]

#	Paramètre	Analyse de référence	Analyses de sensibilité	Justification
1	Horizon temporel	5 ans	3 ans	Tester l'impact de l'horizon temporel
2	Projection de la population cible	Projections issues du scénario central de projection de la population de l'INSEE	Scénario extrême de projection de l'INSEE – population basse	Estimation de l'impact de la méthode de projection de la population cible
3			Scénario extrême de projection de l'INSEE – population haute	

4	Parts de marché	Etude de marché réalisée en interne par Pfizer et la pénétration sur le marché observée pour le vaccin contre la coqueluche	Variation de -10%	Tester l'impact de la variation de la pénétration du marché d'ABRYSVO
			Variation de +10%	
5			Pénétration rapide de la vaccination maternelle	
6	Fardeau du VRS	Evolution de 3% chaque année du fardeau, en lien avec la diminution de la population cible mais l'augmentation / maintien du fardeau d'après les données observées	Taux constant au cours du temps (fardeau diminué au cours du temps)	Tester l'impact d'un fardeau diminuant au cours du temps en lien avec la baisse de la population cible au cours du temps
7	Taux d'hospitalisations associées au VRS	Estimation issue de l'étude EPIBREATHE, en incluant les années 2015 à 2021 mais en excluant 2020 (COVID-19)	Estimation issue de l'étude EPIBREATHE en utilisant uniquement les taux estimés sur 2019 d'une part et sur 2021 d'autre part	Tester l'impact de l'estimation des taux d'hospitalisations
8		Ajustement des données d'hospitalisation par un facteur de 0,75 pour ne considérer que les cas dus au VRS	Facteur de 0,6	La HAS met en évidence une proportion variant de 60% à 90%. Les deux valeurs extrêmes sont donc testées.
9			Facteur de 0,9	
10	Extrapolation de l'efficacité	Utilisation des estimations issues de MATISSE jusqu'à 6 mois post-naissance, puis décroissance linéaire pour atteindre une efficacité nulle à 12 mois	Efficacité nulle à partir de 6 mois (scénario pessimiste)	Tester l'impact de l'extrapolation de l'efficacité
11			Efficacité décroissante selon la pente observée dans MATISSE (scénario optimiste)	
12	Source de l'efficacité	Analyse principale de MATISSE	Analyse finale de MATISSE	Tester l'impact de la maturité des données
13	Critère d'efficacité pour les IVRI-VRS prises en charge à l'hôpital	Efficacité vaccinale définie comme la réduction des IVRI-VRS sévères	Efficacité vaccinale définie comme la réduction des hospitalisations liées au VRS	Tester l'impact du rapprochement du diagnostic d'IVRI-VRS sévère et d'une prise en charge à l'hôpital
14	Prix d'ABRYSVO	Prix revendiqué de ■■■ € par dose	■■■	Tester l'impact du prix d'ABRYSVO
15			■■■	
16			■■■	

Table des annexes

Annexe 1.	Documents supports	67
Annexe 2.	Échange technique avec l'industriel	68

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 (dépôt le 27/02/2024 puis actualisé le 24/06/2024) ;
- Rapport technique de l'analyse économique (dépôt le 27/02/2024 puis actualisé le 24/06/2024) ;
- Version électronique du modèle économique au format Excel (dépôt le 27/02/2024 puis actualisé le 24/06/2024) ;
- Rapport technique de l'impact budgétaire (dépôt le 27/02/2024 puis actualisé le 24/06/2024) ;
- Version électronique du modèle d'impact budgétaire au format Excel (dépôt le 27/02/2024 puis actualisé le 24/06/2024) ;
- Réponses aux questions techniques adressées le 10/06/2024 et reçues le 24/06/2024.

Des documents complémentaires ont également été fournis dans le dossier :

- Bibliographies du rapport de présentation et des rapports techniques.

Annexe 2. Échange technique avec l'industriel

La liste de questions techniques ci-dessous a été adressée à l'industriel.

ABRYSVO (VACCIN RSVpreF 120 µG)

Avertissements

L'échange technique est à l'initiative du SEM et n'a pas vocation à être systématique. Il a pour objectif de questionner certains choix méthodologiques retenus par l'industriel, sans visée d'exhaustivité à ce stade de l'expertise.

Ce point d'étape du processus d'expertise du dossier par le service n'a pas valeur de validation des choix et hypothèses retenus par l'industriel.

Les approches recommandées par la CEESP sont développées dans les guides méthodologiques dédiés à l'évaluation économique et à l'analyse d'impact budgétaire.

Les éléments en gras doivent être traités en priorité. Lorsque des modifications de l'analyse principale sont recommandées dans le modèle d'efficience ou les modèles d'impact budgétaire, l'ensemble des analyses de sensibilité doivent être mises à jour.

Le(s) rapport(s) technique(s) et le(s) modèle(s) mis à jour suite à l'échange technique doit(ont) être fourni(s). Le rapport technique est mis à jour en identifiant clairement les éléments modifiés.

Tout dossier incomplet entraînera sa suspension.

Analyse d'efficience

Données cliniques

1. Pouvez-vous fournir les derniers résultats de l'étude EPIBREATHE datant de 2022 ?
2. Pouvez-vous présenter sous forme de tableau les différentes analyses prévues aux protocoles de l'essai clinique MATISSE en précisant les dates de cut-off et les données finalement intégrées dans la modélisation ?

Modèle économique

3. Il est attendu que les macros bloquant accès à certaines feuilles du modèle Excel® soient supprimées, afin notamment de pouvoir analyser les feuilles de calcul. Dans un souci de lisibilité, certaines feuilles du modèle Excel peuvent toutefois être masquées (à titre d'exemple, les feuilles de calcul de sous-populations ou de comparateurs non retenus).

Explication : Les informations disponibles dans le modèle doivent être mises à disposition pour optimiser l'analyse du dossier.

CHOIX STRUCTURANTS DE L'EVALUATION

Objectif

4. Pouvez-vous reformuler l'objectif pour préciser que l'efficience du vaccin ABRYSVO est évalué uniquement chez les patients symptomatiques qui nécessitent une prise en charge médicale, en lien avec les éléments de réponses apportés à la question 14 ?
5. En fonction des éléments de réponse apportés aux questions 6 et 7 sur les comparateurs, une mise à jour de l'objectif de l'analyse économique pourra être apportée.

Comparateurs

6. Sauf argumentation méthodologique robuste et convaincante, il est attendu l'inclusion de l'anticorps monoclonal nirsevimab comme un comparateur de l'analyse économique, puisqu'il s'agit d'une alternative thérapeutique à la vaccination et qu'un prix public est désormais disponible. Le cas échéant, une justification approfondie est attendue et l'impact sur les résultats de son exclusion sur la frontière d'efficacité sera dûment discuté.
7. Concernant l'exclusion du comparateur palivizumab, pouvez-vous :
 - mettre à jour la proportion de patients susceptible d'être éligible au traitement palivizumab par rapport à la population d'analyse mise à jour, à savoir les nourrissons nés de femmes susceptibles d'être vaccinées entre le 32^e et 36^e semaines d'aménorrhée entre septembre et janvier ?
 - justifier le choix de ne pas conduire une analyse de sous-population incluant le palivizumab chez les enfants :
 - nés à 35 semaines d'âge gestationnel ou moins et de moins de 6 mois au début de l'épidémie saisonnière à VRS
 - atteints d'une cardiopathie congénitale avec retentissement hémodynamique.

Selon les éléments apportés, il est attendu une justification approfondie quant au choix d'exclure palivizumab et une discussion sur l'impact de ce choix sur les résultats de l'analyse économique.

Population d'analyse

8. Pouvez-vous mettre à jour la population d'analyse afin de considérer uniquement les nourrissons nés de femmes enceintes susceptibles d'être vaccinées entre la 32^e et la 36^e semaine d'aménorrhée durant la période de septembre à janvier ?
9. Pouvez-vous présenter et discuter les résultats des analyses en sous-groupes selon les facteurs de stratification ou des facteurs d'intérêt dans la pathologie issus de l'essai clinique MATISSE ?

Horizon temporel

10. Pouvez-vous justifier davantage le choix d'un horizon temporel de 80 ans en lien avec la prise en compte de l'histoire naturelle de la maladie et sa prise en charge dans le cadre du modèle économique ? Toute mise à jour jugée pertinente pourra être apportée. Par ailleurs, il est attendu davantage d'analyse de sensibilité explorant ce choix.

Explication : actuellement, le choix de retenir une durée déterminée de 80 ans pour un horizon temporel n'est pas suffisamment justifié. Des éléments de justifications sont attendus pour clarifier la durée retenue en analyse de référence.

Perspective

11. Il est attendu de ne pas retenir en analyse de référence le coût d'aide informelle, compte-tenu des limites et de l'incertitude forte autour de l'estimation du poste de coût relatif à l'aide informelle.

CHOIX DE MODELISATION

Population simulée

12. Il est attendu une mise à jour des cohortes simulées, afin de considérer uniquement les nourrissons nés femmes enceintes susceptibles d'être vaccinées entre la 32^e et la 36^e semaine d'aménorrhée, au début de la période épidémique et jusqu'à la fin de cette période (septembre et janvier pour la métropole).

Choix et structure du modèle

13. Concernant la définition des états de santé simplifiant l'évolution de la maladie et le parcours de soins des patients, pouvez-vous :
 - clarifier le parcours simulé de soins des patients dans les différents états de santé ?
 - mettre à jour ou le cas échéant justifier davantage l'hypothèse selon laquelle les prises en charge aux urgences et en ambulatoire correspondent à des infections non sévères ?
 - discuter l'hétérogénéité des hospitalisations et préciser le type d'hospitalisations correspondant au parcours de soins des patients dans l'indication ?
 - discuter qu'une fraction de nourrissons de plus de deux mois pourrait ne pas nécessiter de prise en charge particulière, ce qui ne semble pas être pris en considération actuellement dans les modèles ?
14. Il a été fait le choix de ne pas considérer dans l'analyse les cas asymptomatiques et les patients symptomatiques ne nécessitant pas de prise en charge médicale dans la modélisation. Pouvez-vous confirmer que ces sujets ne sont pas comptabilisés dans l'estimation de paramètres de la modélisation et de consommation de ressources ?
15. Pouvez-vous justifier l'absence de modélisation de réinfection possible au-delà de 12 mois, au regard de l'évolution clinique et de la plausibilité d'être réinfecté au cours du temps ? Le cas échéant, pouvez-vous discuter l'impact d'une réinfection sur les résultats de l'analyse économique ?

Gestion de la dimension temporelle

16. Pouvez-vous présenter de manière détaillée la méthode d'extrapolation de l'efficacité vaccinale et l'intégration de l'hypothèse de maintien de l'effet traitement dans le temps dans le modèle économique ?
17. Concernant l'hypothèse d'une durée maximale de protection de 12 mois (intégrant une efficacité vaccinale jusqu'à 6 mois puis une décroissance linéaire), pouvez-vous discuter cette hypothèse au regard :
 - de la robustesse des critères de l'essai clinique utilisés dans l'argumentaire sur le maintien de l'efficacité vaccinale au cours du temps et des bornes des intervalles de confiance inférieures à 20% (notamment tableau 10 et 11 du rapport technique) ?
 - des données de l'essai clinique MATISSE (tableau 23 du rapport technique) qui mettent en évidence une diminution de l'efficacité vaccinale ?

Estimation des paramètres d'efficacité :

Sources de données

18. Pouvez-vous décrire la dépendance de la circulation virale selon les mois calendaires, et l'âge des nourrissons lors d'une période épidémique ? Sont-ils pris en compte dans la modélisation ?
19. Pouvez-vous confirmer que les sources de données utilisées portent sur les cas de bronchiolites dues au VRS ?
20. Concernant les données mobilisées pour estimer l'efficacité vaccinale, pouvez-vous :
 - préciser si l'âge gestationnel au moment de l'administration du vaccin est un critère de stratification dans l'essai clinique MATISSE ?
 - discuter la robustesse (ex. nombre d'évènements observés) des données d'efficacité estimées dans le sous-groupe de femmes enceintes entre la 32^e et 36^e semaines d'aménorrhée ?

- discuter de la transposabilité des résultats de l'essai clinique MATISSE de la population mITT à la population simulée mise à jour suite à la question 12 ?

Toute modification ou analyse de sensibilité en scénario jugées pertinentes pourront être versées au dossier.

Intégration des données

21. Pouvez-vous justifier davantage l'hypothèse de considérer l'efficacité vaccinale estimée à partir du critère de jugement de survenue des infections sévères pour modéliser la réduction des hospitalisations ?

Explication : l'effet de la vaccination sur la réduction des hospitalisations n'a pas été démontré à ce jour, alors qu'une réduction significative du nombre d'infections sévères a été observée dans l'essai clinique MATISSE.

22. En lien avec la question précédente, sauf argumentation contraire solide, il est attendu que les données sur les hospitalisations proviennent du critère de jugement sur les hospitalisations prévues dans l'essai clinique MATISSE.
23. Pouvez-vous discuter davantage :
 - les différences observées entre les symptômes identifiés pour définir une infection sévère/non sévère dans l'essai clinique MATISSE et dans les recommandations de prise en charge de la bronchiolite de la HAS
 - les différences de prise en charge proposées dans le modèle et dans ces recommandations ?
24. Pouvez-vous documenter ou le cas échéant justifier davantage l'hypothèse selon laquelle aucun décès ne survient chez les patients pris en charge pour une infection aux urgences ?
25. En lien avec la structure de modèle markovienne, pouvez-vous discuter du choix des états de santé (et de leur proxys) au regard de niveau de sévérité sachant la propriété du modèle d'états mutuellement exclusifs ?
26. Pouvez-vous fournir une analyse approfondie de la représentativité des données externes mobilisées aux données de l'essai clinique MATISSE et discuter l'impact des différences sur la modélisation de l'efficacité dans le modèle et sur les résultats de l'analyse économique ?

Explication : l'application de l'efficacité vaccinale estimée dans l'essai clinique MATISSE à des données externes questionne, et une justification approfondie d'ordre méthodologique est attendue.

27. Concernant les données d'efficacité chez les nourrissons prématurés, pouvez-vous :
 - expliquer si les données du tableau 26 sont utilisés dans la modélisation ?
 - justifier la raison pour laquelle une efficacité vaccinale calculée de 83% a été privilégiée en analyse de référence plutôt que les données de l'essai clinique MATISSE ?
 - discuter l'impact sur les résultats d'appliquer une efficacité vaccinale selon le statut de prématurité alors que ces patients devraient recevoir un rattrapage par anticorps monoclonal ?

Evènements intercurrents

28. Pouvez-vous présenter les données de tolérance issues de l'essai clinique MATISSE et en particulier les évènements indésirables (EI) de grade 3-4 liés au traitement survenus au cours de l'essai ?

Explication : Il est attendu davantage d'éléments de justifications quant à l'absence de prise en compte des EI dans le modèle.

29. Pouvez-vous justifier le choix de ne pas considérer la possibilité d'un rattrapage par immunisation passive par anticorps monoclonal après vaccination, en particulier chez les nouveau-nés

prématurés, et lorsque l'intervalle entre la vaccination et la naissance de moins de 14 jours ?

IDENTIFICATION, MESURE ET VALORISATION DES UTILITES

30. Il est attendu une justification de l'absence de planification de collecte de données de qualité de vie dans le cadre de l'analyse économique soumise (via l'essai clinique ou autre étude).
31. Pouvez-vous mettre à jour la revue de littérature sur les données portant sur la qualité et confirmer la référence retenue dans l'analyse de référence ?
32. En lien avec la question portant sur la perspective (11) et si vous retenez la publication de Mao et al. (2023) dans l'analyse de référence, pouvez-vous :
 - justifier et décrire la transposabilité des caractéristiques de la population relative à cette référence pour estimer les pertes de qualité de vie à celles de la population simulée et mise à jour du modèle ? Pouvez-vous explorer l'impact des éventuelles différences entre les deux populations dans des analyses de sensibilité en scénario (le cas échéant, pouvez-vous discuter de l'impact de ces éventuelles différences sur les résultats de l'analyse économique ?)
 - décrire la méthode d'estimation des pertes de qualité de vie, en particulier, les aspects méthodologiques spécifiques aux aidants ?
 - identifier et discuter l'impact des limites de l'approche utilisée dans cette publication (ou sa mise à jour) sur l'incertitude associée aux caractéristiques la population d'analyse et du modèle retenu.

IDENTIFICATION, MESURE ET VALORISATION DES COUTS

33. Pouvez-vous préciser si des consultations médicales sont prévus entre la 32e et la 36e semaine d'aménorrhée chez les femmes enceintes, selon les recommandations de suivi de grossesse, justifiant l'absence de consultation pour l'administration du vaccin ABRYSSVO ?
34. En l'absence de description de la méthode d'estimation du coût moyen global d'un passage aux urgences estimé par la CNAM, pouvez-vous envisager une source alternative de données, en particulier compte-tenu de l'âge des patients ?
35. Pouvez-vous privilégier les GHS de l'ENC 2019 actualisés en euros 2023, lorsque le taux de sondage est supérieur à 20% conformément aux recommandations de la HAS ?

Explication : Compte-tenu de la période pandémique, l'ENC 2019 peut être établie comme un référentiel, contrairement à l'ENC 2021.

VALIDATION

36. Il est attendu que l'exercice de validation interne soit conduit avec les données du bras ABRYSSVO dans l'essai clinique MATISSE et les données d'efficacité obtenues in fine par le modèle économique.

Explication : La comparaison des données issues de l'essai MATISSE aux données modélisées pour le bras ABRYSSVO semble envisageable et permettrait d'apporter des éléments importants pour discuter les hypothèses de modélisation retenues dans la modélisation.

37. Dans le cadre de la validation interne, pouvez-vous conduire en particulier une comparaison des résultats du critère de réduction des hospitalisations pour le bras ABRYSSVO par rapport au taux d'hospitalisation modélisé à partir des données de réduction des infections sévères dans le modèle et discuter les résultats ?
38. Pouvez-vous mettre à jour l'exercice de validation externe du modèle économique ?

39. Pouvez-vous mettre à jour les informations sur la validation croisée du modèle économique ? Une validation croisée d'un modèle ne se limite pas à des comparaisons à des modèles antérieurement soumis à la HAS.

ANALYSES DE SENSIBILITE

40. Pouvez-vous préciser dans les tableaux décrivant les paramètres d'analyses de sensibilité déterministe et probabiliste ceux qui sont extraits de l'essai clinique MATISSE ?
41. Dans le rapport technique de l'analyse de l'efficacité (tableau 70, page 100), il est attendu une documentation relative aux distributions statistiques des paramètres associés à « Incidence des IVRI-VRS prises en charge à l'hôpital », « l'efficacité vaccinale-IVRI-VRS sévère » et « l'efficacité vaccinale-IVRI-VRS » intégrées dans l'analyse probabiliste.
42. Dans le rapport technique de l'analyse de l'efficacité (tableau 70, page 100), il est attendu une documentation et une justification des distributions statistiques associées aux paramètres de QALY intégrés dans l'analyse probabiliste.
43. Pouvez-vous conduire a minima une analyse de sensibilité en scénario intégrant les données du bras placebo de l'essai clinique MATISSE ?

PRESENTATION DES RESULTATS

44. Une mise à jour de la présentation des résultats et analyses de l'incertitude est attendue au regard des différentes modifications apportées, ainsi qu'une interprétation des résultats associés au QALY.

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 DE MODELISATION

Population cible

1. Une mise à jour des estimations de la population cible est attendue, afin d'être cohérente avec les caractéristiques de la population d'analyse de l'analyse de l'efficacité.

Parts de marché

2. Pouvez-vous justifier davantage les parts de marché retenues en analyse de référence, notamment au regard de la population concernée par l'indication ? Par ailleurs, pouvez-vous présenter les principaux éléments de l'étude de marché citée dans le rapport technique ?
3. Il est attendu des analyses de sensibilité en scénario reflétant des dynamiques de pénétration sur le marché alternatives, et non seulement une variation arbitraire de +/-10%.

Modèle et données d'efficacité

4. Dans le rapport technique de l'analyse d'impact budgétaire (page 13), il est mentionné que compte tenu de la pathologie étudiée et de l'impact du vaccin ABRYSVO, une approche des

cohortes fermées a été retenue. Pouvez-vous expliquer davantage via une figure ou un diagramme comment cette approche a été implémentée dans le modèle ?

5. Pouvez-vous confirmer que la même méthode d'intégration a été appliquée entre le modèle d'efficacité et d'impact budgétaire ? En particulier, pouvez-vous expliquer si les taux d'occurrence IVRI-VRS ont été intégrés également par mois (tableau 12 dans l'analyse d'impact budgétaire versus tableau 27 du rapport d'efficacité) ? De plus, l'évolution du fardeau des infections à VRS a-t-elle été intégrée avec une méthode similaire entre l'efficacité et l'impact budgétaire ?
6. Toutes les modifications apportées sur les paramètres d'efficacité dans l'analyse d'efficacité seront intégrées pour l'analyse d'impact budgétaire.

Table des illustrations et des tableaux

Table des figures

Figure 1. Structure du modèle (source : rapport technique 24/06/24)	40
Figure 2. Plan coût-QALY de l'analyse probabiliste – [source : rapport technique de l'industriel, juin 2024]	59
Figure 3. Courbe d'acceptabilité – [source : rapport technique de l'industriel, juin 2024]	59
Figure 4. Méthode de calcul de l'AIB de l'introduction et de la diffusion du vaccin ABRYSCO en France dans l'indication d'intérêt– [source : rapport technique de l'industriel, juin 2024]	62

Table des tableaux

Tableau 1. Synthèse des réserves sur l'étude d'efficience	8
Tableau 2. Synthèse des réserves sur l'étude d'impact budgétaire	8
Tableau 3. Contexte administratif*	10
Tableau 4. Contexte clinique	10
Tableau 5. Essais cliniques en cours	11
Tableau 6. Comparaison des caractéristiques des sujets maternels de l'essai MATISSE par rapport aux femmes enceintes françaises – [source : rapport technique de l'industriel, juin 2024]	39
Tableau 7. Comparaison des caractéristiques des nourrissons de l'essai MATISSE par rapport aux nourrissons français – [source : rapport technique de l'industriel, juin 2024]	39
Tableau 8. Transitions incluses dans le modèle de Markov – [source : rapport technique de l'industriel, juin 2024]	40
Tableau 9. Résultats du co-critère principal d'efficacité sur les maladies sévères – [source : rapport technique de l'industriel, juin 2024]	41
Tableau 10. Sources des probabilités de transition – [source : rapport technique de l'industriel, juin 2024]	41
Tableau 11. Répartition des hospitalisations identifiées selon la présence des codes dans la sélection – [source : rapport technique de l'industriel, juin 2024]	41
Tableau 12. Données ajustées d'EPIBREATHE – [source : rapport technique de l'industriel, juin 2024]	42
Tableau 13. Taux d'hospitalisations pour 1 000 personnes par âge et mois calendaires – EPIBREATHE ajustée (75% chez les moins de 6 mois, 52,5% chez les plus de 6 mois) 2015-2021 (excl. 2020) et INSEE – [source : rapport technique de l'industriel, juin 2024]	42
Tableau 14. Comparaison des critères de sévérité – [source : rapport technique de l'industriel, juin 2024]	43
Tableau 15. Comparaison des IVRI-VRS sévères et des hospitalisations dues au VRS – [source : rapport technique de l'industriel, juin 2024]	43

Tableau 16. Efficacité vaccinale cumulative de la naissance jusqu'à 6 mois – [source : rapport technique de l'industriel, juin 2024]	43
Tableau 17. Taux de mortalité pour cause de VRS – [source : rapport technique de l'industriel, juin 2024]	44
Tableau 18. Taux de mortalité (pour 1 000) selon l'âge en mois – [source : rapport technique de l'industriel, juin 2024]	44
Tableau 19. Risque relatif de mortalité infantile, par âge et par statut de prématurité – [source : rapport technique de l'industriel, juin 2024]	44
Tableau 20. Synthèse des hypothèses et choix méthodologiques concernant la modélisation – [source : rapport technique de l'industriel, juin 2024]	44
Tableau 21. Comparaison des sources de données de désutilité liée à l'infection à VRS – [source : rapport technique de l'industriel, juin 2024]	46
Tableau 22. Utilités spécifiques à l'âge dans la population française en bonne santé – [source : rapport technique de l'industriel, juin 2024]	47
Tableau 23. Utilités incluses dans la modélisation pour l'état « Susceptible » – [source : rapport technique de l'industriel, juin 2024]	47
Tableau 24. Perte de QALD des nourrissons atteints d'une IVRI-VRS selon le type de prise en charge – [source : rapport technique de l'industriel, juin 2024]	47
Tableau 25. Synthèse des données d'utilité et de QALY incluses dans le modèle – [source : rapport technique de l'industriel, juin 2024]	47
Tableau 26. Ressources consommés, coûts unitaires et coûts par cycle – [source : rapport technique de l'industriel, juin 2024]	48
Tableau 27. Validation interne pour le bras placebo par rapport aux données ajustées annualisées d'EPIBREATHE – [source : rapport technique de l'industriel, juin 2024]	48
Tableau 28. Validation interne pour le bras ABRYSV0 et son efficacité vaccinale – [source : rapport technique de l'industriel, juin 2024]	49
Tableau 29. Analyses de sensibilité sur les choix structurants et sur les choix de modélisation – [source : rapport technique de l'industriel, juin 2024]	49
Tableau 30. Analyses de sensibilité déterministes - Variabilité des paramètres – [source : rapport technique de l'industriel, juin 2024]	51
Tableau 31. Analyses de sensibilité probabilistes - Variabilité des paramètres – [source : rapport technique de l'industriel, juin 2024]	52
Tableau 32. Résultats en termes d'années de vie – Analyse de référence – [source : rapport technique de l'industriel, juin 2024]	54
Tableau 33. Résultats en termes de QALY – Analyse de référence – [source : rapport technique de l'industriel, juin 2024]	54
Tableau 34. Résultats sur les coûts totaux et désagrégés – Analyse de référence – [source : rapport technique de l'industriel, juin 2024]	55
Tableau 35. Résultats de l'analyse coût-utilité – Analyse de référence – [source : rapport technique de l'industriel, juin 2024]	55

Tableau 36. Résultats de l'analyse coût-efficacité en AVG (analyse de référence) – [source : rapport technique de l'industriel, juin 2024]	55
Tableau 37. Analyses de sensibilité sur les choix structurants – [source : rapport technique de l'industriel, juin 2024]	55
Tableau 38. Analyses de sensibilité sur les hypothèses et choix méthodologiques de modélisation – [source : rapport technique de l'industriel, juin 2024]	56
Tableau 39. Résultats des analyses de sensibilité déterministes sur la variabilité des paramètres – Analyse de référence – [source : rapport technique de l'industriel, juin 2024]	57
Tableau 40. Résultats de l'analyse de sensibilité probabiliste – Analyse de référence – [source : rapport technique de l'industriel, juin 2024]	58
Tableau 41. Naissances à prendre en compte selon le mois de vaccination– [source : rapport technique de l'industriel, juin 2024]	60
Tableau 42. Naissances à prendre en compte selon le mois de naissance– [source : rapport technique de l'industriel, juin 2024]	60
Tableau 43. Distribution des naissances en France en 2022 par mois calendaire– [source : rapport technique de l'industriel, juin 2024]	60
Tableau 44. Distribution des naissances par semaine d'aménorrhée (SA) – [source : rapport technique de l'industriel, juin 2024]	61
Tableau 45. Naissances à prendre en compte selon le mois de naissance – [source : rapport technique de l'industriel, juin 2024]	61
Tableau 46. Source des données utilisées pour la modélisation des IVRI-VRS – [source : rapport technique de l'industriel, juin 2024]	62
Tableau 47. Ressources consommées et coût total d'une IVRI-VRS prise en charge à l'hôpital – [source : rapport technique de l'industriel, juin 2024]	63
Tableau 48. Synthèse sur les choix méthodologiques de l'AIB d'ABRYSVO – [source : rapport technique de l'industriel, juin 2024]	63
Tableau 49. Paramètres testés dans l'ASD et variations– [source : rapport technique de l'industriel, juin 2024]	64
Tableau 50. Synthèse sur les choix méthodologiques de l'AIB d'ABRYSVO– [source : rapport technique de l'industriel, juin 2024]	64

Références bibliographiques

Demont C, Petrica N, Bardoulat I, Duret S, Watier L, Chosidow A, et al. Economic and disease burden of RSV-associated hospitalizations in young children in France, from 2010 through 2018. *BMC Infect Dis.* 2 août 2021;21(1):730.

Demont C, Petrica N, Bardoulat I, Duret S, Watier L, Chosidow A, et al. Correction: Economic and disease burden of RSV-associated hospitalizations in young children in France, from 2010 through 2018. *BMC Infect Dis.* 27 févr 2023;23(1):122.

Epidemiology and Economic Burden of Respiratory Syncytial Virus (RSV) Hospitalizations among Young Infants in France: a Real-World Analysis using Data From the French Hospitalization Database (PMSI) EPIBREATHE study. 2023.

Haute Autorité de santé. Prise en charge du premier épisode de bronchiolite aiguë chez le nourrisson de moins de 12 mois Méthode Recommandations pour la pratique clinique - Argumentaire Scientifique [Internet]. 2019. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2019-11/hascnpp_bronchiolite_argumentaire_2019_vd.pdf

Haute Autorité de santé. Recommandation vaccinale contre les infections à VRS chez les femmes enceintes. Recommandations des stratégies de santé publiques. [Internet]. 2024. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2024-06/recommandation_vaccinale_contre_les_infections_a_vrs_chez_les_femmes_enceintes_2024-06-12_16-22-54_898.pdf

Hodgson D, Atkins KE, Baguelin M, Panovska-Griffiths J, Thorrington D, van Hoek AJ, et al. Estimates for quality of life loss due to Respiratory Syncytial Virus. *Influenza Other Respir Viruses.* janv 2020;14(1):19-27.

Li Y, Wang X, Blau DM, Caballero MT, Feikin DR, Gill CJ, et al. Global, regional, and national disease burden estimates of acute lower respiratory infections due to respiratory syncytial virus in children younger than 5 years in 2019: a systematic analysis. *The Lancet.* mai 2022;399(10340):2047-64.

Mao Z, Li X, Dacosta-Urbieta A, Billard MN, Wildenbeest J, Korsten K, et al. Economic burden and health-related quality-of-life among infants with respiratory syncytial virus infection: A multi-country prospective cohort study in Europe. *Vaccine.* mars 2023;S0264410X23002864

Newall AT, Chaiyakunapruk N, Lambach P, Hutubessy RCW. WHO guide on the economic evaluation of influenza vaccination. *Influenza Other Respir Viruses.* mars 2018;12(2):211-9.

Sénat [Internet]. 2023 [cité 3 mai 2023]. Les urgences hospitalières, miroir des dysfonctionnements de notre système de santé. Disponible sur: <https://www.senat.fr/rap/r16-685/r16-685.html>

Simões EAF, Madhi SA, Muller WJ, Atanasova V, Bosheva M, Cabañas F, et al. Efficacy of nirsevimab against respiratory syncytial virus lower respiratory tract infections in preterm and term infants, and pharmacokinetic extrapolation to infants with congenital heart disease and chronic lung disease: a pooled analysis of randomised controlled trials. *Lancet Child Adolesc Health.* mars 2023;7(3):180-9.

Szende et al. Self-Reported Population Health: An International Perspective based on EQ-5D. 2014;

Abréviations et acronymes

ACE	Analyse Coût Efficacité
AcM	Anticorps monoclonal
ACU	Analyse Coût Utilité
AIB	Analyse d'impact budgétaire
AMM	Autorisation de Mise sur le Marché
AMO	Assurance Maladie Obligatoire
AR	Analyse de Référence
AS	Analyse de Sensibilité
ASD	Analyse de Sensibilité Déterministe
ASMR	Amélioration du Service Médical Rendu
ASP	Analyse de Sensibilité Probabiliste
AV	Année de vie
AVG	Années de Vie Gagnées
CEESP	Commission d'évaluation économique et de santé publique
CIM-10	Classification Internationale des Maladies
CNAM	Caisse Nationale d'Assurance Maladie
CSP	Code de la Santé Publique
CSR	Clinical Study Report
CTV	Commission Technique des Vaccins
DEAI	Direction de l'évaluation et de l'accès à l'innovation
DP	Diagnostic principal
EI	Evenement indésirable
ENCC	Etudes Nationales de Coûts à Méthodologie Commune
ET	Ecart-Type
EV	Efficacité vaccinale
FPU	Forfait de Passage aux Urgences
GHM	Groupe Homogène de Malade
GHS	Groupe Homogène de Séjour
HAS	Haute Autorité de santé
IB	Impact budgétaire

IC	Intervalle de confiance
INSEE	Institut national de la statistique et des études économiques
IPC	Indice des Prix à la Consommation
IVRI	Infection des voies respiratoires inférieures
IVRS	Infection des voies respiratoires supérieures
MVRI	Maladies des voies respiratoires inférieures
MVRS	Maladies des voies respiratoires supérieures
NA	Non applicable
NR	Non reporté
PFHT	Prix fabricant hors taxe
PMSI	Programme de médicalisation des systèmes d'information
PNDS	Protocole national de diagnostic et de soins
PPTTC	Prix public toutes taxes comprises
PSA	Analyse de sensibilité probabiliste
QALY	Quality-adjusted life year (i.e. année de vie pondérée par la qualité)
RCP	Résumé des caractéristiques produits
RDCR	Ratio différentiel coût-résultat
SD	Standart deviation
SEM	Service évaluation des médicaments
SLR	Revue systématique de la littérature
SMR	Service médical rendu
TFR	Tarif forfaitaire de responsabilité
TTO	Time Trade-Off
VRS	Virus respiratoire syncitial

Retrouvez tous nos travaux sur
www.has-sante.fr

