



TRANSCRIPTION DES DÉBATS

AVERTISSEMENT

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

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

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

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

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

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

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

Validation d'un avis économique - Avis économique – ABRYSVO 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 (PFIZER PFE FRANCE) – ECO-EFFI 739

M^{me} CHEVREUL.- Je vais laisser la parole aux cheffes de projet pour qu'elles nous présentent le dossier ABRYSVO.

Une cheffe de projet, pour la HAS.- Merci. Bonjour à tous. On va vous présenter l'instruction du dossier ABRYSVO dans la protection passive contre les maladies des voies respiratoires inférieures causées par le virus respiratoire syncytial 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.

Avant de commencer ce dossier, nous tenions à remercier nos rapporteurs, Driss Berdaï et Hassan Serrier, ainsi que notre référent méthodologique.

Concernant le contexte réglementaire, il s'agit d'une primo-inscription, une demande d'inscription sur la liste des spécialités remboursables et de la collectivité. ABRYSVO a obtenu une AMM centralisée en août 2024. En juin 2024, il y a eu la publication des recommandations vaccinales contre les infections à VRS chez les femmes enceintes qui ont été publiées par la HAS.

À titre d'information, aujourd'hui, nous avons la présence de la cheffe de projet au SEM côté médico-technique, également d'un chef de projet au SESPEV et de l'adjoint au SESPEV, qui ont tous participé du côté médico-technique ou du côté SESPEV sur ce dossier ABRYSVO. Si jamais vous avez des questions ou si jamais on aborde certains points de discussion, ils seront évidemment les bienvenus s'ils souhaitent compléter ce que nous allons vous présenter aujourd'hui.

Concernant la prise en charge, elle se fait essentiellement par des soins de support avec des supplémentations en hydratation, en nutrition ou une assistance respiratoire. Mais il existe aussi des traitements préventifs disponibles en France pour l'immunisation passive par administration d'anticorps monoclonal aux nourrissons après la naissance, qui sont SYNAGIS, le palivizumab et BEYFORTUS, le nirsevimab.

Les recommandations vaccinales publiées par la HAS en 2024 précisent que la vaccination maternelle et l'immunisation passive par anticorps monoclonaux sont deux stratégies alternatives. Elles précisent également que dans le cas où la vaccination n'a pas été réalisée chez la femme enceinte ou qu'elle n'est probablement pas efficace lorsque les nouveau-nés naissent de manière prématurée et que l'intervalle entre la vaccination et la naissance est inférieur à 14 jours, alors il est préconisé d'un rattrapage par immunisation passive par anticorps monoclonaux.

Concernant les revendications de l'industriel dans ce dossier, il est revendiqué un SMR important et une ASMR II important, avec un impact sur l'organisation des soins. La population cible est estimée à 349 000 femmes enceintes et à 351 000 nourrissons par an. Le prix revendiqué est de ■■■ euros hors taxe pour une injection d'ABRYSVO, ce qui correspond à ■■■ euros toutes taxes comprises.

Les données cliniques étaient issues de l'essai MATISSE qui est un essai de phase III, multicentrique, randomisé, en double aveugle, contrôlé par placebo. Dans cet essai, il y avait deux co-critères de jugement principal. Le premier critère était les infections des voies respiratoires inférieures liées au VRS qui nécessitaient une consultation médicale et qui survenaient dans les 90, 120, 150 et 180 jours après la naissance. Ces différentes IVRI étaient définies par des critères cliniques qui sont présentés sur la diapositive, avec l'identification de symptômes, de critères et d'un test PCR positif au VRS. Sur ce critère, vous avez les résultats qui sont présentés également sur la diapositive. On voit l'incidence cumulée dans le bras placebo et dans le bras ABRYSVO.

Le second co-critère de jugement principal était les IVRI sévères qui nécessitaient également une consultation médicale et qui survenaient dans les 90, 120, 150 ou 180 jours après la naissance. On avait d'autres critères cliniques qui étaient définis pour caractériser ce critère de jugement ainsi qu'un test PCR positif. On a également les résultats qui sont présentés sur le côté avec l'incidence cumulée dans les deux bras.

Je vous propose de passer sur l'analyse d'efficience. A noter avant sur les conclusions de l'avis, comme vous avez pu le voir dans l'avis qu'on vous a transmis, nous avons proposé une première conclusion dans l'avis qui propose d'identifier les limites, mais qui n'invalide pas les résultats. Toutefois, nous souhaitons aussi vous alerter sur la possibilité d'une conclusion alternative dans l'avis qui sera à discuter selon nous à l'issue de cette présentation. Elle aurait pour objectif d'identifier également les limites, mais proposerait d'invalider les résultats en raison d'une incertitude globale majeure, notamment étant donné une estimation de paramètres trop incertaine, en particulier sur l'efficacité. On vous le présentera au cours de cette CEESP.

Concernant les objectifs et les choix structurants, l'objectif était d'évaluer l'efficience d'ABRYSVO par rapport à l'absence de vaccination dans la protection passive des IVRI-VRS sévères et nécessitant une hospitalisation, dans la population d'analyse. Il s'agissait d'une analyse de coûts-utilité accompagnée par une analyse coûts-efficacité qui a été conduite dans une perspective système de santé sur un horizon temporel vie entière de 80 ans, avec un taux d'actualisation de 2,5 % jusqu'à 30 ans, puis 1,5 %. À noter toutefois qu'initialement, l'industriel proposait une perspective collective avant l'ET, mais que finalement nous avons demandé une restriction au système de santé.

La population d'analyse correspond à la population des recommandations vaccinales publiées par la HAS, à savoir l'ensemble des nourrissons nés de femmes enceintes susceptibles d'être vaccinés entre la 32^e semaine et la 36^e semaine d'aménorrhées, entre septembre et janvier. Les comparateurs retenus sont l'absence de vaccination. On a donc une non-inclusion des anticorps monoclonaux, à savoir le palivizumab et le nirsevimab. Par rapport à ces éléments, nous proposons l'analyse critique suivante qui est qu'effectivement, les comparateurs retenus dans l'analyse ne sont pas exhaustifs. Cependant, le choix d'exclure ces dernières est recevable puisque l'industriel précise l'impossibilité de conduire une comparaison indirecte robuste comme cela a notamment été notifié par la commission de transparence et dans les recommandations vaccinales émises par la HAS. Cependant, nous avons une absence de documentation quant à l'utilisation en pratique courante de l'anticorps, notamment nirsevimab, pour lequel on attend une utilisation plus importante au regard de son indication plus large par rapport au palivizumab.

Au regard de l'ensemble de ces éléments, nous proposons finalement de préciser dans les conclusions que « L'exclusion du nirsevimab 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. »

Pour la population simulée, deux cohortes, sujets maternels et nourrissons, ont été modélisées. Les caractéristiques de ces deux cohortes sont issues de données françaises de la population générale. L'industriel propose une analyse de la représentativité pour comparer la population simulée aux caractéristiques de la population de l'essai MATISSE.

Il est à noter que la population de l'AMM qui correspond à la population de l'essai MATISSE et qui correspond également à la population simulée correspond aux nourrissons de la naissance jusqu'à l'âge de 6 mois à la suite de l'immunisation de la mère pendant la grossesse. Alors que cette population simulée est plus large que la population des recommandations vaccinales qui correspond à 45 % de la population de l'essai MATISSE, puisqu'il s'agit dans les recommandations vaccinales des nourrissons nés de femmes enceintes susceptibles d'être vaccinées entre la 32^e et la 36^e semaine d'aménorrhée, et entre septembre et janvier.

En termes d'analyse critique, nous avons relevé le fait qu'il n'y avait pas d'analyse de la représentativité de la population des recommandations vaccinales par rapport aux données qui étaient mobilisées dans le modèle, qui sont notamment les données de la population totale de l'essai MATISSE. Toutefois, l'industriel discute les résultats d'efficacité dans cette population des recommandations vaccinales qui sont effectivement cohérents avec les résultats estimés dans la population totale de l'essai MATISSE.

Pour la structure du modèle, nous avons un modèle de Markov non homogène à trois états de santé : « susceptible d'être atteint d'une infection des voies respiratoires inférieures sévères », l'état de santé « IVRI-IVRS sévère » et le « décès ». Les nourrissons entrent dans le modèle mensuellement, ce qui permet de prendre en compte les différences d'incidence des infections en fonction de l'âge des nourrissons et des mois. Enfin, nous souhaitons notifier que le modèle avait été simplifié suite à l'échange technique pour ne prendre en considération que les hospitalisations.

Le choix de la structure du modèle d'un Markov non homogène est acceptable. Toutefois, il est tout de même à noter que la simplification du modèle ne permet que de prendre en considération les infections sévères. Par conséquent, nous proposons encore une fois de préciser dans les conclusions que : « La portée de l'analyse restreinte aux hospitalisations ne permet pas de statuer sur l'efficacité du vaccin ABRYSCO chez les patients pris en charge en ambulatoire ou uniquement aux urgences. »

Concernant les événements intercurrents, je vous propose de passer rapidement sur les événements indésirables puisqu'aucun n'est pris en considération et que ce choix est justifié puisqu'on observe peu de différences entre les deux bras. Nous n'avons pas d'arrêt de traitement puisque le vaccin ABRYSCO est une injection unique, et nous n'avons par contre aucun traitement de rattrapage qui est pris en considération dans la modélisation.

Sur ce point, lors de l'échange technique, nous avons demandé à l'industriel de considérer le nirsevimab comme un traitement de rattrapage. Notamment au regard des recommandations vaccinales qui précisent qu'un rattrapage par anticorps monoclonal peut être à préconiser dans le cas où la vaccination n'est probablement pas efficace. Comme on l'a précisé, c'est lorsque les nourrissons naissent de manière prématurée, et que finalement, entre le moment de l'injection et la naissance, nous avons moins de 14 jours, ce qui ne permet pas d'immuniser le nourrisson.

Sur ce choix, l'industriel propose de conduire une analyse exploratoire qui inclut notamment le nirsevimab. Cependant cette analyse n'étant pas conduite toute chose égale par ailleurs, il est particulièrement complexe d'interpréter les résultats de cette dernière.

Enfin, dernier point, effectivement, l'impact attendu sur les résultats de ce choix est difficilement quantifiable, puisque nous ne connaissons pas la part de nourrissons qui est concernée par ce rattrapage. Toutefois, comme précisé, il s'agirait de nourrissons prématurés et qui naîtraient trop tôt après l'injection du vaccin, donc on s'attend tout de même à ce qu'elle soit faible. C'est pour ça qu'au regard de ces éléments, nous proposons une réserve mineure qui est la suivante : « Non-intégration du traitement par l'anticorps monoclonal nirsevimab dans les cas où la vaccination n'est probablement pas efficace. »

Concernant les hypothèses de modélisation, il est fait l'hypothèse d'une protection vaccinale de 12 mois. Pour rappel, l'efficacité vaccinale est observée dans l'essai MATISSE jusqu'à 6 mois. Ici, il est proposé par la suite d'appliquer une décroissance linéaire. Ce choix semble justifié. Par ailleurs, il est également exploré en analyse de sensibilité avec des variations du RDCR qui sont comprises entre 10 et 6 %.

Une cheffe de projet, pour la HAS. - Je vais continuer la présentation avec la partie sur l'efficacité et les probabilités de transition du modèle. Comme il vous a été présenté sur la diapositive sur la structure du modèle, il y a trois grands paramètres à estimer dans les probabilités de transition. Pour la partie efficacité, tout d'abord la probabilité de contracter une infection qui va être prise en charge à l'hôpital. Pour documenter cette probabilité, on a un taux d'incidence d'hospitalisation liée au VRS en France qui a été estimé sur données externes, puisque le laboratoire justifie le fait de ne pas recourir aux données de l'essai clinique MATISSE qui ne seraient pas représentatives de la prise en charge hospitalière en France aujourd'hui. Pour cela, il utilise une étude qui s'appelle EPIBREATHE. C'est une étude que le laboratoire a réalisée sur le PMSI visant à estimer le nombre de patients et d'hospitalisations en France liés au VRS. Sachant qu'il a exclu l'année 2020 dans l'analyse du fait du Covid.

Le deuxième paramètre va être l'application de l'efficacité vaccinale sur les hospitalisations. Aujourd'hui, le critère d'hospitalisation étudié dans l'essai clinique MATISSE n'est pas retenu par le laboratoire. Il a recours au co-critère de jugement principal, c'est-à-dire la réduction des maladies sévères nécessitant une consultation médicale. Ce proxy va être plus détaillé sur la diapositive suivante.

Le troisième paramètre est le taux de mortalité. Il y en a deux à documenter. Le premier est lié aux hospitalisations dues au VRS et de la population générale pour l'état de santé « susceptible ». Pour documenter ces taux, on a également recours à des données externes. Tout d'abord, pour le taux de mortalité lié aux hospitalisations, l'industriel explique que le taux observé dans EPIBREATHE pourrait être sous-estimé. Il a conduit une revue de la littérature, une étude de Li et al. est utilisée. Pareil ce sera détaillé sur la diapositive un peu plus tard. Pour les taux de mortalité dans l'état susceptible c'est la mortalité de la population générale qui est utilisée, selon les données de l'INSEE.

Ici, c'était pour vous présenter les sources de données qui sont utilisées dans la modélisation. On vous propose de présenter plus de détails sur chacun des paramètres, ainsi que l'analyse critique qui est proposée.

Tout d'abord sur le taux d'incidence d'hospitalisations liées au VRS. Dans le PMSI, il a été identifié les hospitalisations à partir de codes, avec des hospitalisations qui vont être associées à un

diagnostic principal ou relié, entre 2015 et 2021. Quels sont les codes qui ont été identifiés ? Les pneumopathies, les bronchites aiguës, les bronchites aiguës dues au VRS. Ce sont les codes J121, 205 et 210. Ensuite, d'autres codes ont également été analysés, les codes liés à l'asthme et sifflement respiratoire, qui ont finalement été exclus de l'analyse après l'échange technique.

Un dernier point sur lequel on voudrait revenir, c'est qu'il y a des bronchiolites sans précision, le code J129, qui sont identifiées dans le PMSI. On ne sait pas s'ils sont reliés au VRS ou pas. Pour les considérer, cela reprend une part non négligeable de l'ensemble des hospitalisations qui sont observées par le laboratoire. Il recourt à une approximation de ces bronchiolites sans précision qui seraient reliées au VRS, en considérant que dans les recommandations de prise en charge de la HAS, il est mentionné que le VRS est le principal agent infectieux de la bronchiolite du nourrisson, en mentionnant 60 à 90 cas selon les auteurs. Là-dessus, il pose une hypothèse que 75 %, c'est-à-dire la moyenne entre 60 et 90 %, des bronchiolites sans précision sont liées au VRS.

Sur ce taux d'hospitalisation, nous avons quelques remarques. Tout d'abord, sur les codes asthme et respiration sifflante, l'industriel retrace la part d'hospitalisation de ces codes chez les 6 à 12 mois pour les exclure des taux d'hospitalisation considérés. Par contre, entre 0 et 6 mois, on ne sait pas trop pour quelles raisons, mais elles sont considérées, ce qui représente 5,3 % des hospitalisations qui sont considérées dans l'analyse.

Par ailleurs, sur les bronchiolites non précisées, on a un taux moyen qui est retenu. Pour information, cela a vraiment un impact sur les résultats, puisque lorsqu'on a les analyses de sensibilité qui testent un taux de bronchiolites sans précision de 60 % et de 90 %, cela fait bouger les résultats entre -47 % et +70 %. Sur la méthode de calcul, il nous est apparu qu'appliquer le 75 % des bronchiolites sans précision dans la mesure où les 60 % à 90 % des cas qui seraient dus au VRS comprennent également des hospitalisations qui seraient bien identifiées, semble peut-être surestimer un peu le calcul du taux d'hospitalisation.

A ces différentes remarques, nous avons proposé une réserve importante sur cette méthode d'estimation de l'incidence des hospitalisations qui pourrait conduire à une surestimation de ce taux dans la modélisation.

Le deuxième point sur l'efficacité et l'efficacité vaccinale. Dans le tableau sur la gauche, nous avons rapporté les critères d'efficacité vaccinale sur les hospitalisations dans l'essai clinique. Dans l'essai clinique, le critère d'hospitalisation était non significatif.

Par ailleurs, l'industriel avance l'argument que les différences de prise en charge des infections liées au VRS entre les différents pays peuvent varier, et que l'essai clinique ne serait donc pas représentatif de la prise en charge hospitalière du VRS. Sur ce point, nous avons vérifié dans le CSR comment étaient définies les hospitalisations dans l'essai clinique MATISSE. Il y a assez peu

d'informations sur comment sont définies ces hospitalisations, sur quels critères, ce qui n'est pas évident pour valider avec robustesse cette approximation.

En revanche, l'industriel, pour pouvoir utiliser le proxy en disant que la réduction des hospitalisations dans le modèle, l'application vaccinale qui est appliquée est celle de la réduction des maladies sévères observées dans l'essai clinique. Dans le tableau, c'est la deuxième ligne que vous voyez ici. Le 82 % à J90, c'est le critère sur les maladies sévères qui va être appliqué sur les hospitalisations. Là-dessus, l'industriel compare les critères d'hospitalisation dans les recommandations de prise en charge du VRS sur les formes sévères par rapport aux critères de maladies sévères dans l'essai clinique.

Il y a des critères pour lesquels cela pourrait être en faveur de considérer le proxy puisqu'il y a des ressemblances dans les critères de maladies sévères qui pourraient conduire à une hospitalisation. En revanche, il y a peut-être un ou deux critères pour lesquels on ne peut pas faire de comparaison entre les critères d'hospitalisation en France et les critères de maladies sévères dans l'essai clinique. On a l'analyse de sensibilité qui retient le critère d'hospitalisation de l'essai clinique qui conduit à augmenter les résultats de 66 %.

On a beaucoup discuté sur ce recours à ce proxy. On vous propose, au regard des différents éléments qui ont été présentés, une réserve importante sur : « Le recours à ce proxy sur la réduction des hospitalisations par la réduction des infections sévères, qui est incertain en absence de démonstration d'une efficacité vaccinale sur les hospitalisations à ce jour, et au regard de l'impact que cela peut avoir sur les résultats. »

Dernier point sur le taux de mortalité. Tout d'abord, le taux de mortalité lié aux infections prises en charge à l'hôpital. Un taux de mortalité est observé dans l'étude EPIBREATHE, jugé sous-estimé par l'industriel, mais pour lequel on n'a pas beaucoup d'explications sur les raisons de cette sous-estimation.

Il propose d'utiliser un taux moyen entre l'étude PMSI, EPIBREATHE, qui est utilisée avant sur les taux d'incidence d'hospitalisation, et une étude de la littérature, Li et al. C'est une étude qui a regardé les taux de létalité liés au VRS pris en charge à l'hôpital dans les pays industrialisés, fondée sur 26 études. Ce taux moyen est utilisé. En revanche, on n'a pas de discussion sur la transposabilité de cette étude Li et al. aux données que l'on mobilise dans la modélisation. Les analyses de sensibilité ont bien été conduites sur le choix de cette source.

Lorsqu'on utilise uniquement le taux de mortalité lié aux hospitalisations d'EPIBREATHE, on augmente de 90 % les résultats. Lorsqu'on utilise uniquement le taux de mortalité lié aux hospitalisations de l'étude Li et al., on diminue de 32 % les résultats. Sur ce taux de mortalité lié aux hospitalisations, on a proposé également une réserve importante avec le libellé suivant :

« Absence de discussion d'une part sur la transposabilité des données de la publication Li et al. 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, avec un impact sur les résultats qui est jugé important. »

Dernier point sur le taux de mortalité ensuite de l'état susceptible. La mortalité de la population générale est appliquée avec les données de l'INSEE. En revanche, il y a l'application d'un risque relatif supplémentaire qui est issu de l'étude EPIBREATHE par rapport à la mortalité infantile. Là-dessus, on a eu l'impression qu'il y a un double comptage sur ce surrisque supplémentaire lié à la mortalité infantile, puisque dans les données de mortalité de l'INSEE que l'on utilise, on les utilise déjà par classe d'âge, notamment avec la classe 0-1 an. Il nous a donc semblé qu'on avait déjà la mortalité infantile prise en compte, auquel on applique finalement ce surrisque supplémentaire.

On a proposé également une réserve importante sur ce point, sachant qu'on ne peut pas vous donner une idée de l'impact sur les résultats, puisqu'on n'a pas d'analyse de sensibilité liée à ce taux de mortalité de la population générale.

On vous propose ensuite de continuer sur la qualité de vie. Dans l'essai clinique MATISSE, il n'y a pas eu de collecte de données de qualité de vie. L'industriel a recours à une revue de la littérature pour identifier des publications pertinentes.

Au début de la présentation, il vous a été dit qu'il y avait une perspective au départ collective qui avait été retenue, dans laquelle il y avait une perte de la qualité de vie des aidants qui avait été modélisée. Aujourd'hui, elle est proposée en analyse uniquement exploratoire, avec une perte de la qualité de vie des aidants qui est évaluée par l'étude Mao et al. 2014, qui a été identifiée dans la littérature par le laboratoire.

Dans l'analyse de référence, tout d'abord pour l'état de santé susceptible, c'est l'utilité de la population générale qui est utilisée, la publication Szende et al., que l'on retrouve souvent. En revanche, il n'y a pas la qualité de vie chez les nourrissons. Une hypothèse d'équivalence est retenue par l'industriel, des 18-24 ans, qui est de 0,948, qui est appliquée aux moins de 18 ans.

Ensuite, dans les états de santé sur l'infection qui va être prise en charge à l'hôpital, on a finalement une perte de qualité de vie qui est soustraite à l'utilité de la population générale. Cette perte de qualité de vie est issue de la littérature, de la publication Mao et al. 2014, qui est une étude observationnelle prospective qui a été menée en Angleterre, en Espagne, en Finlande et aux Pays-Bas. Elle a cherché à estimer la qualité de vie chez les parents pour lesquels il a été demandé de répondre au questionnaire pour eux et pour leurs enfants.

Toutefois, toutes les dimensions de l'EQ-5D-3L-Y, qui a été utilisé lorsque les parents ont répondu pour les enfants, n'ont pas toutes été mesurées. Seules deux dimensions ont été utilisées, et on a une matrice de pondération espagnole qui a été utilisée. La perte de qualité de vie journalière estimée dans la publication a été transformée en perte de qualité de vie annuelle. On obtient une perte de qualité de vie de 1,01023, qui est utilisée dans le modèle.

Lorsqu'on regarde plus précisément dans la publication comment a été estimée cette perte de qualité de vie, on a assez peu de discussion sur les deux dimensions qui ont été utilisées dans l'EQ-5D-Y, et pourquoi ces deux dimensions en particulier ont été utilisées. On n'a pas forcément de discussion sur la transposabilité de cette étude à la population modélisée.

Par ailleurs, lorsque l'on creuse un peu sur l'effectif sur lequel a été estimée cette perte de qualité de vie, on se rend compte qu'il a été estimé sur sept épisodes de VRS.

Pour ces différents éléments, on a proposé une réserve importante sur la méthode d'estimation de cette perte de qualité de vie liée aux épisodes d'hospitalisation.

Je repasse la parole à l'autre cheffe de projet pour la suite sur la validation.

Une cheffe de projet, pour la HAS.- Concernant la validation, nous n'avons pas identifié de réserve particulière et elle est globalement acceptable. Nous vous proposons de passer directement à la diapositive suivante, à moins que vous ayez des questions et évidemment on pourra revenir dessus.

Concernant les coûts, les coûts pris en compte dans l'analyse sont le coût d'acquisition d'ABRYSVO ainsi que son coût d'administration. Il est considéré nul puisqu'il est considéré que lorsque les femmes sont enceintes, elles ont un suivi lors de consultation, et que le vaccin peut être administré lors de ces consultations relatives au suivi des femmes enceintes.

Enfin, le dernier poste de coût qui est pris en considération est le coût lié aux états de santé. Ce poste de coût est constitué de plusieurs types de consultations, à savoir une consultation en ambulatoire, donc une consultation en ambulatoire de suivi après avoir été hospitalisée, un coût d'hospitalisation et également il avait été identifié que 83 % des nourrissons qui étaient hospitalisés avaient d'abord un passage aux urgences.

Il est proposé d'estimer le coût des passages aux urgences à partir d'un rapport du Sénat qui identifie un coût global moyen estimé par la CNAM.

Sur cette méthode d'estimation, nous avons notifié qu'effectivement valoriser un coût de passage aux urgences lorsque le passage aux urgences est suivi d'une hospitalisation est non conforme puisque cela génère un double comptage, puisque le coût lié aux passages aux urgences est pris en considération que ce soit dans les tarifs ou que ce soit dans les coûts de l'ENC.

Sur ce point, nous proposons une réserve mineure qui est la suivante : « Valorisation du passage aux urgences suivi d'une hospitalisation non recevable en raison d'un double comptage de ce poste de coût inclus dans l'ENC conduisant à une surestimation des coûts d'hospitalisation. »

Deuxième élément concernant les coûts, l'industriel retient dans la modélisation le prix revendiqué hors taxe. Effectivement, ce choix est non conforme puisque l'on retient habituellement le prix toutes taxes comprises qui est ici de ■■■ euros. Suite à une analyse du service, on identifie que le RDCR, lorsque l'on retient ce prix toutes taxes comprises, augmente de 43 %.

Au regard de cet élément, nous proposons une réserve importante sur ce point qui est la suivante : « Intégration du coût d'acquisition du vaccin ABRYVO non conforme, retenant le prix revendiqué hors taxe au lieu du prix public toutes taxes comprises. »

Concernant les résultats, dans un premier temps nous vous présentons les résultats revendiqués par l'industriel qui considère le prix hors taxe de ■■■ euros, ce qui aboutit à un RDCR de 52 511 euros par QALY et 39 828 euros par année de vie versus l'absence de vaccination sur un horizon temporel de 80 ans. Lorsque nous avons conduit l'analyse en retenant le prix revendiqué toutes taxes comprises de ■■■ euros, nous obtenons un RDCR de 75 285 euros par QALY et 57 101 euros par année de vie versus l'absence de vaccination, ce qui correspond à 43 % d'augmentation du RDCR par rapport à l'analyse initialement proposée par l'industriel.

Concernant l'interprétation des résultats des analyses de sensibilité, ils sont à interpréter avec précaution puisque, comme on l'a dit, ils sont conduits avec le prix hors taxe. Toutefois, nous pouvons tout de même identifier, grâce à la DSA, les variables qui avaient le plus d'impact, qui sont notamment les taux d'hospitalisation liés au VRS, mais également l'efficacité vaccinale des IVRI et VRS sévères, ainsi que les coûts liés aux maladies dues au VRS, qui comprennent les trois postes de coûts : ambulatoires, hospitalisations et passages aux urgences.

Les analyses de sensibilité en scénario mettent également en évidence que les paramètres qui peuvent avoir un impact important sont notamment l'horizon temporel dans un premier temps, mais également le taux de bronchiolites sans précision considérée. En troisième, on voit effectivement l'analyse de sensibilité où l'on retient 60 % des bronchiolites non précisées et on voit également que cette analyse arrive en cinquième position lorsque l'on passe à 90 % avec des variations que l'on considère importantes, même si les chiffres, encore une fois, sont à interpréter avec précaution, et également l'efficacité vaccinale lorsque l'on a recours aux critères d'hospitalisation plutôt que le critère IVRI/VRS.

Concernant l'analyse de sensibilité probabiliste, avec un prix revendiqué hors taxe de ■ euros, ABRYSV0 a une probabilité d'être coût-efficace de 80 % pour une disposition à payer de 70 000 euros par QALY.

Je propose maintenant de passer à l'analyse d'impact budgétaire. L'objectif de cette analyse d'impact budgétaire est d'estimer l'impact sur les dépenses de l'assurance-maladie de l'introduction sur le marché du vaccin ABRYSV0 dans la population définie par les recommandations vaccinales publiées par la HAS. Cette analyse est conduite dans une perspective assurance-maladie sur un horizon temporel de cinq ans. Les scénarios comparés sont le scénario sans ABRYSV0 où l'on a l'absence de vaccination seule, et le scénario avec ABRYSV0 où l'on a ABRYSV0 et l'absence de vaccination.

Nous avons également comme intervention non retenue dans cette analyse les anticorps monoclonaux. Encore une fois, les comparateurs dans cette analyse sont jugés non exhaustifs et le choix d'exclure ces interventions est justifié dans la mesure où il est impossible de conduire une comparaison indirecte robuste. Toutefois, nous n'avons pas de documentation quant à l'utilisation en pratique courante de nirsevimab.

Au regard de l'aspect financier de l'analyse d'impact budgétaire et contrairement à l'analyse d'efficacité où il est possible d'évaluer l'efficacité uniquement dans une partie de la stratégie thérapeutique, ici il nous semble que : « La non-inclusion de ces comparateurs cliniquement pertinents, en particulier du nirsevimab, dont l'utilisation en pratique courante n'est pas documentée, est un choix qui entraîne une réserve importante. » Puisque cela limite de manière assez forte la capacité de l'analyse d'estimer les dépenses de l'assurance-maladie.

Concernant le modèle, ici nous avons un modèle à cohortes incidences et, similairement au modèle d'efficacité, nous avons la même modélisation. Par conséquent nous avons des réserves en miroir du modèle d'efficacité, notamment sur la méthode d'estimation de l'incidence des hospitalisations ; sur le recours à un proxy pour la réduction des hospitalisations ; sur l'intégration du coût d'acquisition du vaccin ABRYSV0 qui est non conforme ; et sur la valorisation du passage d'urgence qui entraîne un double comptage.

Pour la population cible, elle repose sur les données de l'INSEE avec une projection de la population cible sur les cinq prochaines années. Vous l'avez présentée sur la diapositive et nous l'avons jugée acceptable.

Concernant les parts de marché, elles sont estimées à partir d'une étude de marché réalisée par le laboratoire et par rapport à la pénétration sur le marché observée pour les vaccins contre la coqueluche. Vous avez les parts de marché avec ABRYSV0 qui sont présentées et l'on peut voir que le pic de pénétration ne dépasse pas ■ %. En termes d'analyse, nous avons considéré que

les sources de données utilisées étaient acceptables. Toutefois, les résultats de l'étude IPSOS qui est l'étude de marché réalisée par le laboratoire quant à l'acceptabilité des femmes d'une vaccination chez la femme enceinte mettaient en évidence que finalement, 71 % des femmes enceintes sont favorables à une vaccination pendant la grossesse.

Au regard de cet élément, effectivement, il nous a semblé que le pic de pénétration d'ABRYSVO ne dépassait pas ■■■ %, et que les analyses de sensibilité qui faisaient varier les parts de marché de plus ou moins ■■■ % étaient peu informatives puisque cela ne permettait pas de dépasser ■■■ %. Nous avons cependant une analyse de sensibilité extrême selon le laboratoire qui a été conduite, avec des parts de marché à ■■■ %, qui entraînent une variation importante du RDCR de 60,5 %.

Au regard de ces éléments, nous proposons une réserve importante qui est : « Pic de pénétration du vaccin ABRYSVO sur le marché non cohérent avec les données fournies par l'industriel pour documenter l'acceptabilité du vaccin dans la population cible. L'impact de ce choix sur les résultats est jugé important ».

Une cheffe de projet, pour la HAS.- Par rapport au résultat de l'impact budgétaire sur la population rejointe. Dans le scénario avec ABRYSVO, le nombre de nourrissons immunisés cumulés en cinq ans va être de ■■■■ nourrissons nés dès ■■■■ mamans ayant reçu le vaccin, alors que de ■■■■ nourrissons nés de ■■■■ mères n'ont pas reçu le vaccin.

Concernant les résultats de l'analyse d'impact budgétaire, de la même manière que pour l'efficience, il vous est présenté les résultats qui sont revendiqués par le laboratoire et les résultats en ayant refait tourné les analyses avec le prix. Il y a une petite subtilité supplémentaire ici dans l'analyse d'impact budgétaire, puisque, comme pour l'analyse d'efficience, le prix hors taxe a été retenu au lieu du toutes taxes comprises. En plus, il y a l'application d'un taux de remboursement de 65 % que l'industriel a retenu dans l'analyse.

Finalement cela revient à considérer un prix modélisé dans l'analyse d'impact budgétaire de ■■■ euros, ce qui conduit à avoir un impact cumulé budgétaire de ■■■■ sur cinq ans. Le souci c'est que le taux de remboursement de 65 % est une hypothèse qui est retenue d'emblée par le laboratoire, avant la validation de l'analyse. C'est dans le modèle Excel que l'on s'en rend compte, ce n'est pas décrit dans le rapport technique.

Lorsqu'on a fait tourner les analyses en considérant le prix toutes taxes comprises et sans présager du taux de remboursement qui sera validé *in fine*, on a un impact budgétaire qui est plutôt de ■■■■ d'euros sur cinq ans, soit une augmentation de 500 %.

C'est vrai que les pourcentages globalement dans le dossier sont parfois gros, parce que l'on a des chiffres vite doublés. On passe de [REDACTED] [REDACTED] en retenant le prix toutes taxes comprises et sans appliquer ce taux de remboursement.

De la même manière que pour l'efficience, les analyses de sensibilité reposent sur le prix hors taxe avec l'application d'un taux de remboursement de 65 %. Vous verrez que dans le projet d'avis, il a été bien précisé quand il y a des résultats à chaque fois sur quel prix les résultats reposent. Les paramètres qui font le plus bouger les résultats, ce sont le nombre de femmes enceintes en France, le taux d'infection sévère issu de EPIBREATHE, les coûts des hospitalisations et l'efficacité vaccinale estimée sur les infections sévères.

Sur les analyses de sensibilité en scénario, on retrouve les paramètres qui font le plus bouger les résultats, le critère d'hospitalisation qui va être retenu de l'essai clinique qui augmente l'impact budgétaire de 105 %, l'ajustement des données avec EPIBREATHE avec les bronchiolites sans précision, les parts de marché et l'efficacité vaccinale qui est également testée sur l'extrapolation dans le temps.

En synthèse de l'analyse critique, il est proposé six réserves importantes sur l'analyse d'efficience et deux réserves mineures. Sur l'analyse d'impact budgétaire, cinq réserves importantes et une mineure, sachant que plusieurs réserves sont en miroir de l'analyse d'efficience.

Pour les propositions de conclusion, comme l'autre cheffe de projet vous a présenté au début, la conclusion du projet d'avis qui est proposée, l'option 1, identifie toutes les limites qui sont rapportées dans l'analyse et n'invalide pas les résultats, mais propose peut-être trois blocs de discussion dans la conclusion. Il y a deux premières limites, une première sur la restriction des options comparées avec l'exclusion de BEYFORTUS ; la représentation simplifiée et partielle de la prise en charge pour rappeler que le modèle aujourd'hui proposé est centré sur les hospitalisations.

Le deuxième bloc, quels sont les paramètres qui ont un certain degré d'incertitude ? C'est la méthode d'estimation des taux d'hospitalisation, ainsi que le proxy qui est utilisé, l'intégration de la mortalité spécifique aux hospitalisations et l'histoire du double compte qu'on vous a présenté tout à l'heure, et la perte de qualité de vie des nourrissons liés aux épisodes d'hospitalisation. Il est proposé de rapporter ces trois points dans la lecture de la conclusion.

Le dernier bloc, il est proposé de rapporter les résultats avec le prix conforme.

Voici une première proposition de conclusion, pour rapporter pour le lecteur de la conclusion tous les éléments de mettre au regard tous les résultats avec les limites identifiées.

Une seconde alternative pourrait être discutée qui viendrait invalider les résultats en raison de l'estimation de certains paramètres trop incertains qui pourraient conduire à une forte instabilité/variabilité des résultats. On propose là-dessus un contenu de conclusion qui rapporterait également les deux limites sur l'exclusion de BEYFORTUS et un modèle centré sur les hospitalisations, et un focus particulier sur l'estimation de l'efficacité avec les différentes réserves et points d'attention qui ont été présentés dans la présentation.

On soumet à la discussion, et à l'issue de la présentation, on espère que tous les éléments présentés vous ont permis de vous positionner sur la conclusion. Dans le projet d'avis qui est proposé aujourd'hui, c'est l'option de gauche, l'option 1, qui n'invalide pas les résultats, mais on vous soumet à la discussion si vous pensez qu'une alternative serait plus adaptée.

La présentation a été dense, mais n'hésitez pas s'il y a des choses qui ne se font pas claires ou des questions. Sandrine, comme je vois votre main levée, vos interrogations ont-elles été adressées ?

M^{me} LOUBIERE. - Je ne sais pas si c'était moi qui avais des interrogations, mais à la lecture de l'avis que j'ai faite hier, j'étais vraiment convaincue d'une conclusion qui serait plutôt celle de droite. Le fait qu'il y avait tout de même beaucoup d'incertitudes, et au fur et à mesure que l'on lisait les points et les réserves, on se disait que ça peut difficilement passer, donc j'étais un peu surprise.

Vous avez fait une très bonne présentation, et il me semble qu'un des points qui, pour moi, était important, qui était l'absence d'être exhaustif sur les comparateurs, vous avez tout de même ajouté quelque chose qui n'est pas, me semble-t-il, dans l'avis, mais il faudrait que je m'y replonge et peut-être que vous pouvez me le confirmer. Vous nuancez la réserve, même si vous ne la mettez pas importante, je ne sais plus quel niveau vous mettez sur l'absence d'exhaustivité sur les comparateurs, mais vous dites bien que finalement c'est recevable du fait qu'on ne puisse pas mettre en place une comparaison indirecte. Je ne suis pas sûre que dans l'avis, vous y fassiez référence dans vos commentaires et dans les conclusions.

Ah, il n'y a même pas de réserve du tout sur l'absence de comparateur, de la non-exhaustivité dans l'analyse d'efficience ? C'est vrai que quand j'avais vu ça, en l'absence de cette précision sur le fait qu'il n'y avait pas de comparaison indirecte, j'étais tout de même un peu surprise qu'on n'en mette pas. Maintenant, on peut peut-être l'entendre. Je pencherai tout de même sur la conclusion alternative de droite, qui serait : au vu des incertitudes conséquentes, je mettrai « invalidation des résultats ». C'est mon avis.

M^{me} CHEVREUL. - Merci, Madame Loubière. Ce que je vais proposer, c'est, avant de lancer la discussion générale sur les différentes réserves point par point, ensuite de l'avis, je vais peut-être donner la parole à Monsieur Berdaï et Monsieur Serrier, qui étaient les rapporteurs sur le dossier.

Je ne sais pas si vous avez une préférence pour l'ordre. Je vais vous laisser vous décider entre vous, Messieurs.

M. BERDAI.- Je promets d'être court parce que l'exposé qui a été fait est extrêmement complet et merci aux cheffes de projet pour ce gros travail. Je n'ai finalement pas grand-chose à rajouter. Mon option à la fin, je l'avais déjà exprimée au cours des entretiens de préparation de cette réunion. Simplement quelques observations.

C'est le premier vaccin anti-VRS qui est proposé avec l'indication en pédiatrie, c'est-à-dire avec l'idée de l'administrer au cours de la grossesse, et plus précisément suivant les recommandations de la CTV au huitième mois pour pouvoir effectivement assurer un développement d'anticorps par la mère, une transmission transplacentaire et donc une couverture par rapport au risque d'infection à VRS chez l'enfant à naître. Sachant que l'enfant bénéficie d'une couverture par les anticorps maternels pendant 6 mois. Cette période de 6 mois est tout à fait opportune pour l'infection par VRS, puisque l'infection par VRS touche principalement l'enfant en cours de ses six premiers mois de vie, avec une médiane en termes d'âge d'hospitalisation pour l'infection à VRS qui se situe à peu près à trois mois.

Pour revenir sur certains points de l'histoire de la maladie. C'est une infection qui est fréquente, qui touche quasiment tous les enfants avant l'âge de deux ans, qui touche même pour un tiers de ces enfants avant deux ans sur deux saisons, puisque c'est une infection virale saisonnière. Elle est vraiment très ubiquitaire, mais en contraste, elle est rarement mortelle. Dans nos pays développés, on a une mortalité qui est inférieure à 0,5 %. Evidemment, c'est toujours trop, mais ce n'est pas un élément déterminant dans la vie, heureusement, de ce virus et l'issue des infections.

Quelques chiffres que je rappellerai pour donner une perspective populationnelle. Chaque année, on a à peu près un peu plus de 700 000 accouchements par an en France. Comme cela a été très bien dit, on a une population cible qui est estimée à 350 000, ce qui paraît tout à fait raisonnable puisque c'est une infection saisonnière avec une administration qui cible sur une période particulière de l'année de manière à protéger justement pour les infections hivernales.

Chaque hiver, chez les nourrissons, chez les enfants de moins de deux ans, on estime à un peu moins d'un demi-million, c'est-à-dire 480 000 nourrissons qui présentent une bronchiolite. Là aussi, cela a été dit, 75 % de ces bronchiolites sont estimées liées au VRS. Il y a d'autres virus qui peuvent occasionner des bronchiolites.

Cela occasionne beaucoup d'encombrements des services d'urgence qui représentent un impact au-delà de la population des nourrissons présentant une infection à VRS, un facteur de risque en termes de prise en charge dans les parcours de ces patients nécessitant la prise en charge par des

urgences pédiatriques. Cela occasionne à peu près 30 000 hospitalisations par an chez les 0-6 mois. Des réseaux surveillent ces infections et notamment sur le dernier hiver, il y a des données pour l'hiver 2022-2023, le réseau OSCOUR a compté 26 000 admissions aux urgences et hospitalisations pour ces infections à VRS, c'est pour donner un peu une échelle.

Évidemment, depuis l'hiver dernier, nous avons un nouvel acteur, le BEYFORTUS. Un autre anticorps monoclonal est disponible depuis beaucoup plus longtemps, depuis 1999, mais il est utilisé de façon très marginale, c'est le SYNAGIS, le palivizumab, cela a été mentionné. Mais d'abord il a une demi-vie plus courte, il nécessite des administrations répétées chez l'enfant et sur des indications très ciblées, chez des nourrissons qui sont immunodéprimés, qui présentent des pathologies pour lesquelles il y a un facteur de risque supplémentaire d'atteinte par VRS. Celui-là, c'est vraiment le BEYFORTUS, pour lequel d'ailleurs on a été informé que 5 000 doses allaient être mises à disposition pour le prochain hiver. C'est véritablement celui-là qui est le comparateur.

Évidemment, la difficulté de la comparaison en termes d'évaluation clinique, c'est qu'il est disponible de façon récente, il s'administre à une personne différente et avec une chronologie distincte. Néanmoins, on estime qu'à peu près 6 000 hospitalisations lors de l'hiver dernier ont été évitées par BEYFORTUS, si je me souviens bien, la source c'était Santé Publique France.

L'essai clinique, là aussi, ça a été dit, c'est une phase III, MATISSE, avec un résultat positif sur l'un des deux critères d'évaluation principale sur la survenue d'infections respiratoires à VRS sévères et qui montrent une diminution par 5 du risque, une protection à 80 % significative.

Peut-être un dernier chiffre de contexte en termes de développement de médicaments, c'est que ce vaccin n'est pas le premier vaccin anti-VRS, il y en a un qui est déjà commercialisé en France, qui est celui de [REDACTED], mais avec l'indication chez l'adulte. Il a été développé chez l'enfant, mais le développement a été interrompu suite à observations au cours de l'essai clinique d'un risque d'accouchement prématuré plus élevé. Évidemment, c'était un élément d'attention particulière pour ce dossier.

Néanmoins, les derniers chiffres disponibles, il y a notamment eu une publication il y a deux semaines dans le *New England Journal of Medicine* d'une cohorte de deux hôpitaux new-yorkais qui semblent invalider ce risque pour ce vaccin, celui qu'on examine.

Très rapidement, l'un des points sur lequel j'ai été plus attentif a été l'extrapolation de cette histoire naturelle de la maladie et de ces données épidémiologiques par rapport aux données présentées, notamment le modèle de Markov. J'étais d'emblée surpris par la simplicité, à mon sens, excessive du modèle présenté. Dans le sens où il ne fait état que de deux états de santé, soit infection sévère, soit décès, alors que l'impact de l'infection par VRS est important en termes

d'admission aux urgences, avec ou sans hospitalisation, puis hospitalisation. Il y a tout de même des situations qui n'ont pas été considérées et qui m'apparaissent importantes à considérer.

Notamment par rapport à la discussion sur sévérité versus hospitalisation. Là aussi, cela a été très bien dit par les cheffes de projet. Lorsqu'on regarde dans les résultats de l'essai MATISSE, on s'aperçoit qu'il n'y a pas de superposition entre les chiffres d'hospitalisation et les chiffres de sévérité. Lorsqu'on regarde les deux groupes comparés dans l'étude MATISSE, on a notamment pour le groupe de jeunes patients vaccinés, plus de trois fois plus de patients hospitalisés que répondant aux critères de sévérité de l'essai clinique, ce qui est normal.

D'ailleurs, c'est même repris dans les recommandations disponibles et notamment la recommandation de la HAS, qui va dans le sens bien évidemment pour les cas graves d'une hospitalisation systématique. Mais les formes modérées relèvent d'une évaluation bien évidemment en cas par cas, sur des facteurs qui vont au-delà d'une sévérité d'un point de vue clinique et biologique, tel qu'elles apparaissent dans les critères d'examen des nourrissons lorsqu'ils sont admis aux urgences pour des infections par VRS.

Il y aurait beaucoup d'autres choses à commenter et à dire, mais je pense que la discussion va nous amener à peut-être aller un peu plus dans le détail. D'ailleurs, je serais curieux de savoir quelle est l'option prise par rapport aux données cliniques par la Commission de transparence qui a dû examiner ce dossier il y a peu.

Sur ma préférence, je l'ai exprimé au cours des discussions précédentes avant la tenue de cette réunion plénière, peut-être que je suis sévère, mais je suivrai l'avis de Sandrine sur l'option de droite. Merci.

M. SERRIER. - Merci Driss. Merci aux cheffes de projet pour les échanges nombreux et vraiment intéressants qu'on a eus et pour le travail fourni. Parce que là, pour le coup, il y a eu vraiment un gros travail sur ce dossier. Je vais revenir sur quelques points rapidement.

Le premier, c'est l'histoire des aidants, parce qu'effectivement, même si on les voit encore là, en analyse de scénario, si on voit l'impact sur les QALY notamment, avant l'échange technique, il y avait vraiment une intégration des aidants avec le coût de l'aide informelle également. Je voulais revenir sur ce point parce que, certes, le fait de les inclure selon la perspective collective n'est pas remis en question, mais on voit bien tout de même les difficultés à la fois d'évaluer le coût de l'aide informelle, mais aussi les QALY des aidants posent beaucoup de questions. Je voulais juste rappeler qu'il faut vraiment être très prudent quant à leur intégration dans une analyse principale.

Je reviendrai deux secondes sur le BEYFORTUS. Effectivement, le choix était justifié. Ce n'était pas possible de conduire une comparaison. On l'accepte. Pour autant, c'est important de souligner que cela ne permet pas de statuer sur l'efficacité d'ABRYSVO au regard de l'ensemble des comparateurs, puisque ce comparateur n'est pas là. C'est un point qui méritait d'être souligné.

Sur la simplification du modèle, je voulais revenir là-dessus parce qu'on a évoqué à plusieurs reprises le fait que cette simplification ne permettait pas de refléter au mieux le parcours des patients. Je voulais insister sur le fait qu'on ne remettait pas en cause le fait d'avoir choisi un modèle statique. On est dans la vaccination, ce n'est pas un modèle dynamique, mais c'est tout à fait acceptable un modèle statistique. Ce n'est pas ça qu'on remet en cause dans ce modèle, c'est vraiment de s'être centré sur les hospitalisations et uniquement les hospitalisations.

Sur l'incertitude globale majeure, vous aurez compris qu'on s'est questionné. J'avoue que j'ai du mal à me positionner entre les deux. Il y a beaucoup de réserves importantes, il y en a huit, mais c'est surtout le fait que ces réserves importantes ont un impact non négligeable à chaque fois et touchent toutes les parties de l'évaluation, à la fois les coûts, l'utilité, la modélisation. C'est ça qui pose question. Quoiqu'il arrive, la lecture de l'avis doit se faire avec beaucoup de prudence. Qu'on invalide ou pas ces résultats, il y a de l'incertitude, c'est certain.

Peut-être un dernier point un peu atypique aussi. Dans l'analyse d'impact budgétaire, l'utilisation d'un taux de remboursement de 65 %. Pour apporter des précisions sur le principe, appliquer un taux de 65 %, un taux de remboursement, j'ai envie de dire pourquoi pas, dans le sens où l'analyse d'impact doit refléter l'impact vraiment attendu. Mais là, en l'occurrence, le taux n'est pas fixé et rien n'indique qu'ils vont obtenir 65 %. En analyse principale, ça aurait dû être un taux de 100 %, il n'y a aucune raison d'aller sur un taux de 65 %.

Voilà pour mes principales remarques. Pour conclure, je suis totalement d'accord avec l'ensemble des réserves soulevées et les conclusions de l'avis, et je m'en remets à vous pour trancher entre ces deux choix.

M^{me} CHEVREUL.- Merci Monsieur Berdaï et Monsieur Serrier. Avant de laisser la parole à Alexandre, je vais vous remercier aussi pour cette présentation et tout le travail fourni et surtout pour la célérité de l'évaluation que vous avez pu en faire et de la conduite du dossier, puisque c'est passé en priorité et que vous avez traité le dossier très rapidement. Ça a été très clair. J'ai une question, mais Alexandre veux-tu parler tout de suite ou je peux poser ma question ?

M. BEAUFILS, pour la HAS.- C'est sur les hospitalisations, donc je peux parler après. Il n'y a pas de souci.

M^{me} CHEVREUL.- C'est pareil, c'est juste d'ordre technique pour la compréhension. Je n'ai pas bien compris la discussion sur les parts de marché, et sur le fait qu'ils aient annoncé que 71 % des femmes voulaient être vaccinées. Est-ce parce que cela allait trop vite ou que je n'ai pas été très attentive à ce moment-là ? Pouvez-vous me réexpliquer quel est le problème ? Ce que je comprends, c'est que jusque-là, dans les parts de marché, ils ont évalué entre [REDACTED] % ?

Une cheffe de projet, pour la HAS.- Je peux réexpliquer. Ce qui nous a dérangés dans les parts de marché, c'est que l'industriel nous propose deux sources de données. C'est vrai que les parts de marché, on est tout de même toujours sur des hypothèses. La plupart du temps, on a du mal à se positionner. Là, l'industriel arrive avec deux approches : d'une part, regarder la pénétration sur le marché des vaccins contre la coqueluche pour la première année, et d'autre part, l'étude de marché qui met en évidence l'acceptabilité du vaccin auprès des femmes.

Ce qui nous a dérangés, c'est qu'entre les sources de données retenues pour documenter ces hypothèses, et ce qui est finalement modélisé, on a tout de même un écart qui nous semble assez important. On voit qu'on a tout de même une part de femmes qui semble plus importante, qui serait prête à être vaccinée. Dans l'étude, on n'a remis que le chiffre de 71 %, mais on a plusieurs chiffres qui précisent bien les femmes multipares, les femmes première grossesse, seconde grossesse. On a pas mal de données, et c'est vrai que finalement, elles ne sont pas retrouvées dans le choix fait *in fine* dans les parts de marché.

On se questionne sur quel est le rationnel derrière ce [REDACTED] % au regard des données qui sont présentées dans le rapport technique. Ce n'est pas justifié, ce n'est pas discuté. On nous présente toute l'étude IPSOS et finalement, on retient [REDACTED] % sans le préciser. Cela ne semble pas cohérent avec ce qui est proposé pour documenter ces parts de marché. C'est vrai que l'on s'interroge et l'impact étant important dans les analyses de sensibilité, il nous semble que ce choix a une conséquence importante sur les résultats.

Est-ce plus clair ?

M^{me} CHEVREUL.- Oui, bien sûr, c'est ce que j'avais compris au départ, mais je voulais juste avoir une confirmation. Ça ne me choque pas des tonnes, mais c'est surtout parce qu'entre ce qui est acceptable et ce que l'on accepterait de faire et ce que l'on fait réellement, il y a toujours une différence majeure. On le sait par exemple pour le tabac ou plein d'autres comportements de prévention. Ce qui va manquer, c'est la justification. On sait très bien qu'en fait, 70 % des gens voudraient arrêter de fumer, mais souvent, il n'y en a que 20 %, 30 % qui le font et c'est compliqué. On sait aussi que là, on a interrogé des femmes, c'est aussi une décision de couple en sachant qu'après, on pourrait aussi avoir une autre solution de rattrapage par BEYFORTUS et tout ça.

Cela ne me choque pas du tout comme décision pour le dire. Par contre, effectivement, ce n'est pas justifié. Je ne sais pas si j'irai jusqu'à une réserve majeure, parce que le chiffre ne me semble pas du tout incohérent. Je laisse éventuellement les gens réagir à ce sujet.

Monsieur Peigne.

M. PEIGNE.- Je voulais réagir sur ça et sur ce que disait Driss sur le fait qu'il n'y ait pas d'étude avec BEYFORTUS comme comparateur. Parce que justement pour cette étude de marché, il y a une très forte différence d'acceptabilité pour les gens entre un vaccin et une immunisation passive. Ce n'est pas du tout présenté de la même façon aux patients, et ce n'est pas accepté de la même façon. Si l'étude propose vaccination contre rien, ce n'est pas du tout la même chose que vaccination contre immunisation passive. Par exemple, pour les parts de marché, cela peut changer radicalement l'analyse.

C'est pareil, je vais vous pousser en lien avec un papier qui est sorti la semaine dernière dans le *New England* qui dit que le BEYFORTUS fonctionne pour réduire, sur des estimations de données françaises en vie réelle, de 83 % les hospitalisations pour infections à VRS. C'est tout de même très questionnant qu'il n'y ait pas ce comparateur pour ces parts de marché, mais en général aussi. Je trouve que c'est une vraie faiblesse de l'évaluation parce qu'il y a deux ans, on n'avait rien et maintenant, on a deux options qui sont valables. C'est compliqué de ne pas les comparer pour pouvoir savoir laquelle est la plus efficiente et pouvoir comparer les prix.

Je vous poste le lien sur le papier de la semaine dernière.

Une cheffe de projet, pour la HAS.- Si je peux juste répondre sur les parts de marché à titre d'indication, l'étude IPSOS prenait tout de même en considération les anticorps monoclonaux. Quand je disais qu'effectivement, on avait plusieurs données, que je suis en train d'essayer de retrouver, mais de mémoire, effectivement, on a tout de même cette comparaison entre vaccin et anticorps monoclonal. On a des questions de plus en plus larges en sachant que les premières questions sont : les femmes accepteraient-elles d'immuniser leurs enfants ? De quelle méthode ? Le vaccin est-il accepté ? Les anticorps monoclonaux sont-ils acceptés ? On a toute cette visibilité dans l'étude. Après, effectivement, comme ça a été dit par Karine, le problème est plus le manque de justification. C'est ce qui nous a posé question. Encore une fois, si d'autres personnes pensent qu'on devrait diminuer la réserve en réserve mineure, n'hésitez pas à revenir vers nous.

M^{me} CHEVREUL.- Surtout qu'en fait, ils ont tout de même utilisé justement le taux de vaccination de la coqueluche.

Une cheffe de projet, pour la HAS.- J'allais le dire oui. Mais honnêtement, c'est très limité. Cette section, on nous donne des sources de données, on nous donne un début de piste. La coqueluche,

ils nous disent que c'est 35 % selon le GERS. Sauf qu'ils retiennent, on pense, le ■ % sur la base de ces 35 %. Mais encore une fois, ce n'est pas discuté, ce n'est pas justifié.

Une critique qu'on fait également dans le projet d'avis, c'est que finalement, il n'y a aucun rationnel un peu poussé sur le recours au vaccin contre la coqueluche plutôt qu'un autre. Encore une fois, ce sont des éléments qui ne sont pas vraiment discutés. C'est vrai qu'on a trouvé que c'était un peu léger pour qu'on puisse réellement se positionner sur les chiffres qu'on a *in fine* dans le tableau.

M^{me} CHEVREUL.- Merci. Alexandre, si vous voulez donner suite à cet échange.

M. BEAUFILS, pour la HAS.- Ce n'est pas suite à cet échange, c'est sur un autre sujet.

M^{me} CHEVREUL.- Je proposerais une réserve mineure plutôt qu'une majeure parce que de toute façon, il y a déjà tellement de réserves majeures.

Une cheffe de projet, pour la HAS.- Importante, Karine.

M^{me} CHEVREUL.- Pardon, plutôt importante, excusez-moi. Je pense que l'approximation qu'ils ont faite ne pourrait pas être très loin de la réalité. J'ai compris que ce n'était pas hyper justifié, mais ça me semble raisonnable. Je préférerais avoir l'avis d'autres sur le sujet avant qu'on passe à un autre sujet. Si ça te va Alexandre.

Un chef de projet, pour la HAS.- Je voulais juste intervenir, pas par rapport aux différents éléments qui sont évoqués, et je partage ton point de vue Karine pour ton appréciation de l'incertitude sur ces estimations. Je reviens plutôt à la question principale de la CEESP. Il y avait deux propositions. Il y a la proposition actuelle, et personnellement, c'est mon point de vue, c'est qu'on a un avis avec un RDCR qui se lit avec précaution, il y a une très forte incertitude. Quand on utilise le mot très forte, c'est qu'on est un peu sûr de nous, parce que très forte, ça dit beaucoup de choses.

M^{me} CHEVREUL.- Excuse-moi de te couper, mais peut-on juste décaler l'échange, si jamais ce n'est pas pour qu'on se mette d'accord, ou qu'on se prononce juste sur cette réserve, pour ne pas qu'on repasse d'un point à l'autre ? Ça te convient si on fait comme ça ?

Un chef de projet, pour la HAS.- Pour parler tout à l'heure ?

M^{me} CHEVREUL.- Non, ce que je voulais dire, c'est que peut-être qu'on peut laisser chacun s'exprimer sur cette réserve de part de marché avant de passer à autre chose, parce qu'après, j'ai peur qu'on oublie. Mais j'ai bien entendu ta demande d'intervenir. Si tu veux parler de ce point, il n'y a pas de souci. Je vois qu'une cheffe de projet voulait peut-être rajouter un point.

Une cheffe de projet, pour la HAS.- Sur la part de marché, si on part sur une réserve mineure, cela nous convient, mais il faudrait juste qu'on modifie le libellé, parce qu'il ne serait pas en adéquation avec une réserve mineure, et qu'on ajuste un peu l'analyse critique pour que cela corresponde, et que cela reflète une réserve mineure et pas une réserve importante. Sur le libellé, si vous avez une idée en particulier de formulation, n'hésitez pas.

M^{me} CHEVREUL.- Peut-être qu'il y a d'autres gens de la CEESP qui ne partagent pas cet avis sur le fait que cela puisse être plutôt une réserve mineure. Je ne sais pas s'il y a des gens qui sont plutôt contre cet avis. D'autres personnes veulent-elles intervenir ?

Un chef de projet, pour la HAS.- Par rapport aux deux approches, l'approche de l'incertitude majeure globale me semble personnellement pas très adaptée parce qu'on connaît plus ou moins l'histoire de la pathologie. Pierre Hertz se rappelle quand on a fait [REDACTED] et les autres modèles du Covid, où il nous manquait plusieurs choses sur l'histoire de la pathologie. Le modèle économique est simplifié, c'est vrai il y a une certaine caricature présentant des états de santé présimplifiés.

En revanche, si on a beaucoup plus d'états de santé, comme vous l'avez constaté, déjà avec ces états simplifiés, on n'a pas beaucoup de données, et on a des soucis. Du coup, il y a une très forte incertitude par rapport aux éléments sur les estimations, où nous avons un ordre de grandeur du RDCR vers les 100 000 euros par QALY. Dans les vaccins, il n'y a pas que le RDCR qui compte, il y a aussi l'impact budgétaire. Il n'y avait peut-être pas des éléments qui convergent plus vers une incertitude globale majeure, où on a vraiment du flou, des nuages très épais concernant la corrélation entre les données, les hypothèses et tout.

C'est pour cette raison qu'avec les cheffes de projet, on a convergé plus dans cette vision qui semble plus raisonnable dans le sens où on tire des résultats, mais au même temps, on a une très forte incertitude. Si on va plus loin dans l'incertitude majeure globale, c'est qu'on connaît des choses et ces choses, en termes de modélisation et de qualité de vie, l'industriel aurait pu le faire. C'est un peu pour dire pourquoi converger vers la première option tout en mentionnant l'incertitude très forte, qui est déjà très compréhensible par le décideur, par le CEPS. Déjà, il a beaucoup plus de facilité avec le mot très incertain, un fort degré important de l'incertitude.

C'était à propos de la question de Hassan, un point de vue méthodologique et un point de vue par rapport à la collaboration avec les collègues que je remercie à l'occasion. Pour dire aussi pourquoi je suis un peu sceptique par rapport à l'incertitude majeure globale qui peut aller dans un sens où on ne peut pas estimer un ordre de grandeur du RDCR. Or, avec l'objectif formulé par l'industriel, on a un certain ordre de grandeur du RDCR avec une certaine forte variabilité. Merci.

M^{me} CHEVREUL.- Merci. Avant qu'on aille plus loin, je vous propose tout de même qu'on finisse par trancher sur cette réserve, et qu'éventuellement on voit les autres et qu'on écoute Alexandre sur ce que tu voulais dire sur les hospitalisations.

Quelqu'un voit-il un inconvénient à ce que l'on requalifie en réserve mineure en proposant une explication qui soit plus liée à la justification des choix faits, avec le parallèle sur la pénétration de la vaccination sur la coqueluche ou justement la différence avec les résultats de l'étude IPSOS sur l'acceptabilité et leur choix ? Cela vous conviendrait-il ou préférez-vous rester sur une réserve importante ? J'ai l'impression que personne ne va contre ce que je propose, mais est-ce effectivement parce que tout le monde est plutôt pour la réserve importante ?

M. BERDAÏ.- Je n'ai pas levé la main, mais étant co-rapporteur, je me permets de dire un mot vu le silence. Je n'y vois pas d'opposition, même si effectivement, on peut s'interroger sur l'aléa lié à cette évaluation, aussi bien dans un sens comme dans l'autre. Je n'y vois aucun inconvénient, personnellement.

M. SERRIER.- Je me joins à Driss. Je ne suis pas intervenu pour les mêmes raisons.

M^{me} CHEVREUL.- On va aller dans ce sens. Sandrine, vous voulez intervenir ?

M^{me} LOUBIERE.- C'est aux plus anciens, ceux qui sont là depuis plus longtemps de me conforter ou pas, mais il me semblait que parfois le choix de dire réserve mineure ou importante était justement sur l'impact. Si un impact était jugé important sur le RDCR, il pouvait nous inciter à décider que la réserve était justement mineure ou importante. C'était juste sur ce point, dans mes souvenirs, c'était une possible règle à utiliser quand on hésitait entre plusieurs réserves. Sinon, de fait, je ne saurais pas comment reformuler la phrase. Il faudrait vraiment enlever : « l'impact de ce choix sur les résultats est donc jugé important ». Il ne faudrait plus que cela apparaisse, semble-t-il.

M^{me} CHEVREUL.- Oui, vous avez raison. C'est selon l'impact qu'on présume sur les résultats. Après, ce que je vous disais, c'est que cette hypothèse, même si elle était mal justifiée, ne me semblait pas du tout délirante par rapport à l'utilisation du vaccin coqueluche, et par rapport en général à la différence qu'il y a entre une acceptabilité déclarée et un passage à l'acte. C'est peut-être ce qu'il faut qu'on discute pour savoir si on est d'accord. Driss.

M. BERDAÏ.- Juste très rapidement, il me semblait qu'il y avait aussi dans la discussion, que je ne retrouve pas immédiatement, de cette acceptabilité la situation particulière par rapport à la coqueluche du fait que la mère était confrontée à un choix entre un vaccin qui était administré à elle-même versus l'administration future d'un médicament par injection chez l'enfant. De ce fait, on ne pouvait pas aussi considérer complètement extrapolable la situation de la coqueluche.

C'était simplement pour compléter par rapport à cet aspect de rattrapage, mais par injection chez l'enfant. Et la mère, là aussi, si je me souviens bien, le contenu, je pense que c'était par rapport à l'enquête IPSOS, et que la mère était plutôt encline à recevoir cette injection de vaccin plutôt que d'exposer dans le futur son enfant à une injection d'anticorps.

M^{me} CHEVREUL.- Merci.

Un chef de projet, pour la HAS.- Juste pour revenir maintenant à cette réserve, justement, il y a deux scénarios. Entre-temps, j'ai posé une question à la cheffe de projet, c'est que si on part du principe qu'il y avait deux choses, la première, c'est qu'il y a une non-cohérence clinique pertinente, il y a vraiment un *mismatch* important, plus un impact de ce choix sur les résultats qui est jugé important, on est là dans le scénario classique, standard et intuitif de la réserve importante.

En revanche, d'après ce que tu disais Karine, que oui, peut-être ce n'est pas tout à fait exact, il y a certaines similarités qui existent, il y a un problème peut-être de chiffre précis, là, si on part de ce principe, la réserve pourrait être reformulée dans un principe de réserve mineure, puisque la première partie de la réserve actuelle est discutable. Elle n'est pas complètement non cohérente, parce que oui, on constate quelque chose, mais au même temps, on n'a pas une contrepartie de données qui montrent le contraire. Du coup, selon la première partie de cette réserve, tout le monde pense-t-il exactement que le pic de pénétration du vaccin sur le marché est non cohérent avec les données fournies par l'industriel pour documenter l'acceptation ? Si on a un raisonnement très fort là-dessus, il va s'enchaîner avec l'impact, et c'est important. Si ce raisonnement nous paraît, pour une raison ou une autre, que oui, comme je le disais, dans ce cas, la réserve pourrait être complètement formulée dans une perspective de réserve mineure.

M^{me} CHEVREUL.- Je vois que la cheffe de projet a fait une proposition dans la conversation, mais je n'arrive pas à la voir.

Une cheffe de projet, pour la HAS.- On a mis plusieurs idées de formulation, mais c'est vraiment soit on axe plutôt la réserve sur le pic qu'on trouve non cohérent, ou le manque de justification. C'est peut-être ça qu'il faut trancher.

Après, c'est vrai que de toute façon, les parts de marché, on a aussi toujours un peu du mal à finalement savoir ce qui aurait été acceptable, parce que ça reste une estimation du laboratoire. On sait que ce n'est pas toujours évident. Il faut peut-être trancher entre le pic non cohérent ou le manque de justification.

M^{me} CHEVREUL.- Pour aller dans le sens de ce que disait Driss aussi, c'est à la différence de la coqueluche. Effectivement, la coqueluche, c'est soit je vaccine l'enfant, soit moi, pour le coup, le

choix peut être fait en faveur de la vaccination. Sinon, pour le cas dans lequel on est aujourd'hui, il y a le rattrapage aussi, ce qui pourrait justement ne pas être en défaveur du fait que ce soit ■ % qui acceptent à la fin. C'est ça qui est un peu compliqué, on est d'accord.

Je serai en faveur du manque de justification, ça ne va pas changer grand-chose. On est d'accord, ça évite juste de charger la barque à n'en plus finir sur les réserves majeures, surtout que là, on ne sait pas trop. Je mettrai plutôt une réserve mineure en argumentant sur le manque de justification. Je vous laisse éventuellement faire une proposition pendant qu'on discute le reste. Ça convient aux cheffes de projet si on fait comme ça ?

Une cheffe de projet, pour la HAS.- Oui.

M^{me} CHEVREUL.- Super, merci beaucoup. Après, je vais te laisser la parole, Alexandre.

M. BEAUFILS, pour la HAS.- Merci Karine. Oui, c'était juste pour nuancer un peu ce qui a été dit à l'oral, et éventuellement aussi ce qui est écrit à ce jour dans le projet d'avis sur l'efficacité vaccinale, sur la réduction des hospitalisations. Il y a bien une réduction des hospitalisations qui est montrée dans l'essai. C'est simplement que c'est un critère de jugement secondaire. Ce que dit le CSR, c'est que ça serait significatif, à partir du moment où la borne inférieure de l'intervalle de confiance est supérieure à zéro. C'est bien le cas sur la réduction des hospitalisations, mais c'est à interpréter avec prudence parce qu'en fait, les bornes inférieures d'intervalle de confiance sont tout de même très proches de zéro. Je crois que c'est 15 %, je ne sais pas si vous avez les chiffres sur vos diapositives. Peut-être dans la décision finale entre une incertitude globale majeure ou pas d'incertitude globale majeure, sachez qu'on nuancera dans le projet d'avis final. Il y a bien une réduction des hospitalisations, par contre, les chiffres qui aujourd'hui ressortent, et c'est pour ça qu'ils partent aussi sur un peu plus (*inaudible 1.33.43*) cliniques, sont tout de même à interpréter avec prudence.

Une autre cheffe de projet est là, qui a participé à l'évaluation au niveau des recommandations, et au niveau de la CT de ces chiffres. Ce sont bien des formulations prudentes qu'on reprend dans l'ensemble des avis aujourd'hui rendus à ce jour. Vous avez les chiffres d'efficacité vaccinale à 90 jours après la naissance jusqu'à 360 jours après la naissance. Vous voyez bien qu'il y a une efficacité vaccinale à 90 jours jusqu'à 180 jours. À 360 jours après la naissance, cela devient pour le coup non significatif, puisque la borne inférieure de l'intervalle de confiance est en dessous de zéro. C'est pour cela qu'en termes de formulation, on adaptera. Ce n'est pas blanc noir, c'est gris.

M^{me} CHEVREUL.- Merci, Alexandre. Driss.

M. BERDAÏ.- Je voulais absolument aller dans le sens de ce que dit Alexandre très justement. Le seul élément que l'on a et que l'on peut dire, c'est qu'il y a une réduction significative des cas

d'infection à VRS sévère, mais pas sur les hospitalisations. On a deux critères principaux, un seul qui ressort, c'est celui-là, c'est les cas d'infection sévère. Les hospitalisations, c'est un critère secondaire sur lequel on observe effectivement un pourcentage qui semble favorable, mais cela ne reste qu'un critère secondaire avec son intervalle de confiance. C'est pour appuyer ce que dit très justement Alexandre.

M^{me} CHEVREUL.- Merci Monsieur Berdaï. Monsieur Perrier.

M. PERRIER.- Merci pour ces échanges. J'ai une petite remarque par rapport à la formulation dans la conclusion, parce que c'est vrai que l'industriel se base sur le prix hors taxe, c'est bien le prix TTC, de toute façon, qui doit être le prix de référence, et c'est bien les résultats, tant pour l'efficacité que pour l'impact budgétaire, qui sont exprimés en TTC dans la conclusion.

Je ne sais pas tout de même s'il ne faudrait pas mettre une petite phrase en disant que c'est recalculé par le service. Parce qu'à la lecture d'une des diapositives, les +492 % en augmentation d'AIB, c'est suite à un calcul qui a été effectué par le service.

Concernant le tableau de synthèse, il y a la mention, toujours pareil, sur l'exclusion du comparateur qui est gênante. Par contre, cela me gêne peut-être de ne pas mettre de réserve à moins que ce soit vraiment motivé par l'industriel.

Une cheffe de projet, pour la HAS.- Si vous voulez, je peux vous répondre. Effectivement, on prend en note le fait de préciser que ça a été recalculé par le service.

Concernant le choix de ne pas mettre de réserve dans l'analyse d'efficacité. L'objectif précise qu'on va évaluer l'efficacité du produit uniquement versus l'absence de vaccination. C'est un premier point, mais ce n'est pas bien sûr le principal, selon nous, ce qui est aussi important, c'est qu'au regard de la doctrine, on précise qu'on peut conduire une analyse d'efficacité qui pourrait être restreinte si c'est justifié. Là, on est vraiment dans un cas de mesure où l'impossibilité de conduire la comparaison indirecte a été non pas documentée par l'industriel dans le rapport technique, mais bien précisé d'ores et déjà par avant par la CT et par le SESPEV lorsqu'ils ont émis leurs recommandations. C'est vrai qu'on savait que cette comparaison, en incluant le nirsevimab, n'était pas réalisable.

Ils ont fait aussi une analyse exploratoire avec une comparaison naïve qu'on interprète, qu'on ne présente pratiquement pas dans l'avis puisqu'encore une fois, comme on le dit pour les traitements de rattrapage, elle n'est pas tout à fait conduite toute chose égale par ailleurs, donc elle est difficilement interprétable. Mais ils ont essayé de produire ce qu'ils pouvaient produire pour nous aider justement dans cette décision et on a bien conscience qu'elle n'est pas envisageable.

C'est vrai que mettre une réserve importante sur ce choix, ça ne nous semblait pas justifié dans la mesure où finalement, on peut évaluer l'efficacité d'ABRYSVO, mais uniquement versus l'absence de vaccination. On souhaitait insister fortement dans les conclusions pour dire que cette analyse avait une portée restreinte, elle se limitait à cette analyse versus l'absence de vaccination, ce qui est dommage puisqu'on aurait aimé pouvoir se positionner, mais d'un point de vue technique, cela ne nous semblait pas réalisable et ça, on l'entendait.

M. PERRIER.- Merci pour ce point important.

M^{me} CHEVREUL.- Merci. Madame Le Coroller.

M^{me} LE COROLLER.- Bonjour. Je suis parfaitement d'accord avec Lionel. Je suis un peu surprise par le choix qu'ils ont fait d'utiliser un coût hors taxe. Je comprends parfaitement les difficultés qu'ils ont eues sur les hospitalisations, sur le choix des comparateurs et on est obligé d'émettre des réserves parce que ça génère une forte incertitude. Je comprends parfaitement la remarque de la cheffe de projet qui dit que dans la doctrine, on dit qu'il est parfois difficile de trouver des comparateurs ou de réaliser des comparaisons, et on accepte le fait qu'il y ait un problème avec le comparateur.

En revanche, dans la doctrine, il est clairement établi qu'il faut un prix unitaire TTC, qui correspond au prix unitaire TTC demandé. Là, on n'est pas dans de l'incertitude, on est vraiment dans quelque chose qui est complètement écrit dans la doctrine, qui ne dépend pas de quoi que ce soit d'externe, sur lequel on n'aurait aucune information. On est vraiment sur un choix méthodologique délibéré de l'industriel, qui a des répercussions, à mon sens, d'après ce que j'ai vu dans les diapositives, absolument majeures sur les résultats du ratio coût-efficacité.

Je suis aussi parfaitement d'accord avec ce qu'a dit Sandrine tout à l'heure. Je pensais également à la lecture des documents que nous avons reçus, qu'on se dirigeait plus sur la partie droite de l'avis des conclusions sur ce vaccin.

M^{me} CHEVREUL.- Merci. La cheffe de projet, vous voulez répondre ?

Une cheffe de projet, pour la HAS.- Oui, merci. Effectivement, le prix est un choix qui est non conforme, qui a un impact sur les résultats. Effectivement, il y a bien une réserve importante qui est proposée, que ce soit sur l'efficacité et sur l'impact budgétaire.

Après, je vous fais un petit *teasing* de la suite. Le prix hors taxe et le prix TTC, c'est vrai que l'impact sur les résultats peut être assez différent suivant finalement les situations. Vous verrez peut-être dans le dossier d'après, avec le prix hors taxe, effectivement, cela fait vite une augmentation de 43 % qui paraît importante, mais nous sommes dans une situation où l'on a un RDCR qui est aussi plus petit.

Oui, dans l'idéal, on s'en est rendu compte, pour être tout à fait honnête, après l'échange technique, sinon nous aurions pu mettre à jour l'analyse, mais c'est quelque chose qui est gênant dans l'analyse. C'est pour cela que, dans les conclusions, et merci Lionel pour la remarque parce que c'était l'idée que nous avions en tête de bien remettre que c'est fait tourné par le SEM, mais de bien rapporter les résultats avec le prix correspondant.

Un élément aussi qui a guidé notre réflexion sur le choix de la conclusion, c'est que, contrairement à d'autres dossiers que nous avons pu avoir qui peuvent avoir un peu des similitudes par rapport à ce dossier, nous avons parfois des épidémiologies qui étaient assez incertaines. Je pense un peu au Covid, où sur l'environnement, l'épidémiologie, nous avons eu assez peu de recul, etc. Là, nous avons assez bien caractérisé l'épidémiologie. C'est vrai qu'après, certes, il y a une certaine variabilité des résultats, mais les analyses de sensibilité, nous les avons. Ce qui fait beaucoup varier, c'est parfois le choix de la source.

Effectivement, nous sommes capables de donner les analyses de sensibilité associées aux paramètres où la source de données n'est pas toujours évidente. Mais c'est vrai que les résultats, suivant la source de données, nous l'avons vu sur la mortalité par exemple ou les taux d'hospitalisation, font beaucoup varier les résultats.

M^{me} LE CORROLLER.- Merci beaucoup.

M^{me} CHEVREUL.- Merci. Madame Monmousseau.

M^{me} MONMOUSSEAU.- Je voulais rester sur ce sujet, parce qu'effectivement, cela m'a perturbée que ce soit le prix hors taxe. C'est bien de rajouter à certains moments du texte le fait que cela a été recalculé et que finalement, c'est plutôt une valeur de 75 000 euros par QALY gagné. Mais après, on a une analyse de sensibilité déterministe univariée qui va considérer d'autres valeurs de paramètres pour certaines variables, mais toujours en considérant ce prix hors taxe. Finalement, on va borner l'incertitude autour du RDCR, certes, mais toujours en considérant ce prix hors taxe et pas ce prix TTC. Finalement, les valeurs basses du RDCR ou les valeurs hautes du RDCR ne sont pas tout à fait celles que l'on a dans notre analyse déterministe. C'est tout de même assez gênant que l'industriel ait conservé ce prix hors taxe, parce que finalement, il faut considérer d'autres valeurs en réalité pour l'analyse déterministe pour ce RDCR.

Après, j'avais une deuxième remarque, c'est sur l'AIB, dans la formulation « sans application d'un taux de remboursement », en réalité, vous appliquez un taux de remboursement, mais il est de 100 %. Je trouve que la formulation n'est pas tout à fait juste. Il faudrait dire en appliquant un taux de 100 %.

M^{me} CHEVREUL.- Merci pour cette remarque. J'avais un questionnement par rapport justement au choix entre la version droite et la version gauche. J'ai tout de même l'impression, mais peut-être qu'il faudrait revoir les réserves une par une, qu'à chaque fois que le choix méthodologique où on a une réserve importante, c'est plutôt toujours en faveur de l'industriel. C'est-à-dire que c'est toujours quelque chose qui fait qu'on aurait tendance à avoir une baisse du niveau de RDCR, n'est-ce pas ? Cela m'embête vraiment. C'est peut-être maladroit d'avoir choisi le prix hors taxe et qu'on ne le découvre que dans le fichier, parce que c'est peut-être une erreur, mais on a tout de même l'impression qu'à chaque fois qu'il y a une réserve, mais c'est peut-être important qu'on les regarde une par une en les repassant, c'est toujours en faveur, justement, d'un RDCR qui soit plutôt bas. Cela m'interroge, et j'aimerais le partager avec vous. C'est tout de même étrange qu'on aille toujours dans le même sens. Justement, étant donné que c'est toujours dans le même sens, n'est-on pas sur une incertitude globale majeure ?

Une cheffe de projet, pour la HAS.- Pour répondre à ce point, effectivement, c'est une sensation qu'on partage aussi sur le dossier. On a l'impression que certains choix sont un peu optimisés. On a plutôt un gonflement des hospitalisations, ou ce genre de choses.

Après, pour revenir plus sur le côté, malgré tout, quand on reprend la totalité des réserves, on a tout de même des réserves qui, à chaque fois, sont explorées en analyse de sensibilité, qui montrent certes de fortes variations. Les variations, encore une fois, comme le disait Fanny, on n'est pas sur les bonnes bornes de RDCR. Par contre, comme on a un RDCR qui est plus important en réalité, on s'attend tout de même à ce que le pourcentage de ces variations soit un peu plus faible. Mais effectivement, ça ne nous permet pas d'avoir de chiffres et de pouvoir se positionner d'un RDCR le plus bas à un RDCR maximum. Ça, on l'entend.

C'est vrai que par rapport à d'autres dossiers qu'on a pu voir où on propose une incertitude globale majeure, ce qui nous a fait hésiter, c'est qu'on n'avait pas l'impression que ces choix méthodologiques qui sont non conformes, sur lesquels on propose des réserves, on ait réellement des doutes sur une incertitude sur la plausibilité, le fait de ne pas croire finalement dans ce qui est fait dans le dossier, à l'exception potentiellement du paramètre clé de l'efficacité.

C'est pour ça aussi que sur l'incertitude globale majeure, je voulais bien rappeler ce point, on ne propose pas une incertitude globale majeure parce qu'il y aurait un cumul de réserves importantes. Mais vraiment, on propose une incertitude globale majeure plutôt parce que finalement, sur les quatre, deux réserves importantes sur les probabilités de transition, deux réserves importantes sur la mortalité, de manière générale, sur le paramètre de l'efficacité, on a l'impression qu'il y a de l'incertitude sur laquelle on a du mal à se positionner. C'est vraiment sur ce point qu'on doutait de mettre une incertitude globale majeure parce qu'on se dit : croit-on

réellement dans ces années de vie qui sont modélisées dans le modèle. On a un point d'interrogation et c'est pour ça qu'on voulait en discuter aujourd'hui avec vous.

M^{me} CHEVREUL.- Globalement, ce qu'on peut tout de même se dire, c'est que là, si on regarde chacune des réserves qui sont importantes, elles vont toujours dans le même sens : en cumulé, on ne sait pas. On a une idée sur l'incertitude en déterminisme et sur un coût qui n'est pas le bon, et donc pas en cumulé. J'ai tout de même une incertitude globale majeure sur quelle pourrait être ce RDCR, ou quelle est la fourchette dans laquelle il serait, et tout autant sur l'impact budgétaire.

Je serai plutôt en faveur, et je vais laisser les autres s'exprimer, à cause de cela. Parce qu'en fait, globalement, quand on a une réserve où on se dit que cela peut aller dans un sens ou dans un autre, et qu'en cumulé, peut-être que cela se rétablit, et tout cela, j'entends. Mais là, ça va toujours dans le même sens, et cela peut jusqu'à être très important. A moins que pour le prix, ils ont peut-être déjà décidé de faire une ristourne de 20 %, on ne sait pas, mais pour le coup, c'est tout de même étonnant. En plus, c'est lié au fait que vous l'avez découvert par surprise dans le tableau Excel. Est-ce effectivement une erreur, cela arrive, ou est-ce justement quelque chose qui est encore non justifié ? Je ne sais pas, mais je pencherai plutôt pour la droite. Je vais laisser le reste de la commission s'exprimer sur ce point. Quelqu'un a-t-il d'autres remarques, justement, sur l'approche par rapport à l'incertitude globale ?

Une cheffe de projet, pour la HAS.- Je reprenais juste les différentes analyses de sensibilité. C'est vrai qu'il y en a un certain nombre qui fait effectivement plutôt monter le RDCR, après on a aussi tout de même quelques analyses qui font diminuer le RDCR. Mais typiquement à titre d'exemple sur la mortalité, quand on prend la mortalité liée aux hospitalisations, quand on prend la source EPIBREATHE, on augmente de 91 %. Quand on prend la source Li et al., on diminue 32 %. On a aussi quelques analyses dans un autre sens, après c'est vraiment la question de la source de données, quelle était celle la plus appropriée. Ai-je d'autres exemples ? Typiquement sur le taux d'hospitalisation, effectivement, les bronchiolites non précisées, suivant le taux qu'on prend, le 60 ou 90 %, ça impacte beaucoup les résultats à la hausse ou à la baisse, suivant le taux qu'on prend. Après, il reste tout de même la méthode, comment elle est appliquée, sur laquelle on a des doutes.

M^{me} CHEVREUL.- Au-delà du taux, on est d'accord, c'est qu'en fait, ils ont fait 60 % de celles qui sont considérées non vérifiées.

Une cheffe de projet, pour la HAS.- Oui, c'est pour ça que je disais, mise à part la méthode de calcul qui nous paraît un peu effectivement surestimée.

M^{me} CHEVREUL.- À mon avis, c'est encore plus discutable même que le taux. Parce qu'on a pris le taux de 75 %, entre 60 % et 90 %, sauf qu'effectivement, on n'utilise pas du tout la bonne base pour calculer, donc on fait exploser, toujours en faveur d'un RDCR plutôt en faveur de l'industriel. Je vous laisse finir.

Une cheffe de projet, pour la HAS.- C'est sûr, parce que finalement le modèle est simple en termes de structure, du coup tout ce qui touche au taux d'hospitalisation, effectivement, ça fait énormément varier les résultats. Là-dessus, on n'a pas de doutes suivant la donnée qu'on met, l'impact peut être très important.

M^{me} CHEVREUL.- Merci. Monsieur Hertz.

M. HERTZ.- Je n'ai pas compris du tout la rapproche PMSI que vous évoquez dessus, premièrement parce qu'aujourd'hui, les règles de facturation sont telles et d'orientation en atypie par la TIH sont telles que les hôpitaux ont une incitation à ne pas utiliser le point 9. On peut penser que quand on a utilisé un code en point 9, le J129, c'est que vraiment, on ne savait pas ce qu'il en était. Mettre un 60 % de VRS dessus, ça me paraît complètement illusoire.

Deuxièmement, je ne comprends pas pourquoi ils sont allés chercher des diagnostics reliés, les DR, parce que quand on a un diagnostic relié, ça veut dire qu'on a pris en charge le patient pour lui faire un traitement, mais qu'on n'est pas dans un épisode aigu, mais dans une prise en charge qui est plutôt d'ordre chronique.

Troisièmement, je ne comprends pas pourquoi ils n'ont pas été cherchés également les DAS en J121, puisqu'on aurait très bien pu avoir des séjours au cours duquel la pathologie se serait déclarée. Ils auraient eu un taux de pathologie inclus dans l'ensemble de leur étude qui aurait été plus important.

Pour ces trois éléments, je trouve que c'est extrêmement léger et du coup suspicieux la façon dont ils ont fait leur étude. En lisant cela, je me suis vraiment interrogé sur quelle était leur stratégie méthodologique. Peut-être que je suis complètement en train de me fourvoyer et que c'est complètement autre chose, mais rien que là-dessus... Ça m'a mis le doute sur l'ensemble de l'étude après, parce que je me suis dit sur quelle base ils sont en train de construire leurs modèles ? On est sur du sable mouvant, à quel moment ça va s'écrouler ?

M^{me} CHEVREUL.- Merci, Monsieur Hertz. Je ne sais pas qui veut nous parler, mais nous vous laissons la parole.

Un chef de projet, pour la HAS.- Je voulais juste ajouter un élément qui va aider, parce que souvent, au niveau de l'étape de l'arbitrage qui a aidé peut-être à arbitrer, par rapport à notre doctrine et par rapport au sens commun et au bon sens tout court, si on est à droite ou à gauche,

et si on penche vers une incertitude majeure globale, c'est qu'il y a des éléments qui convergent vers la remise en question de l'ordre de grandeur du RDCR.

Si tous les éléments en discutant vont dans ce sens, comme tu l'as dit, Karine, il y a un instant, certains doutes, plus des accumulations qui sont un peu hybrides, hétérogènes, d'aspects quantitatifs, d'aspects qualitatifs, plus une multitude d'aspects hybrides qui vont vers la remise en question de l'ordre de grandeur du RDCR, on peut converger, je parle de la manière globale, à droite.

En revanche, si le raisonnement est de dire le RDCR varie, on n'a pas borné, on n'a pas des illibits qui indiquent sur les bornes, ce n'est pas bon. Pourquoi ? Parce que l'industriel a utilisé un modèle simple, un modèle stationnaire, il n'a pas utilisé un modèle dynamique. Nous savons très bien que l'interprétation des modèles dynamiques et stationnaires en fonction des bornes des analyses de sensibilité est très compliquée. Parce qu'il faut voir le point de stationnarité de l'horizon temporel. Il faut voir la structure du modèle initial qui est fondé ici, c'est vrai, sur une manière hyper simplifiée, comme l'a mentionné Driss, comme cela a été mentionné par les différents intervenants.

Du coup, si on converge à droite, c'est qu'on a de bons éléments qui nous disent qu'on remet en question l'ordre de grandeur du RDCR. C'est un peu comme une stat en iconométrie. Il y a tout d'abord la propriété, si l'estimateur est biaisé ou non biaisé, après la variabilité. Parce que la variabilité, on peut la dire aussi avec la première option.

C'est pour cette raison, quand je suis intervenu la première fois, que je disais : si on va dans le sens de la variabilité du RDCR, hormis hors taxe ou toutes taxes comprises, on l'a fait et on trouve plus. De toute façon l'impact budgétaire est linéaire, le modèle, il y a une certaine non-linéarité, en revanche, elle est linéaire. Parce que les états de santé sont simplifiés avec un modèle de Markov trop simple, générant une pseudo-linéarité puisqu'on n'a pas un modèle dynamique, un modèle homogène ou autre chose.

Je pense que des éléments vont aider. Invalide-t-on l'ordre de grandeur, il y a des raisons, dans ce cas, on converge à droite. Si on n'invalide pas l'ordre de grandeur, on est dans un scénario où les deux se valent, la droite et la gauche, c'est-à-dire incertitude très forte, incertitude majeure globale. J'ai essayé de dire ça par rapport aux autres avis, pour qu'on soit aussi cohérent avec notre doctrine et la doctrine du bon sens par rapport au RDCR et la spécificité des vaccins. Parce que souvent, quand on regarde les analyses de sensibilité des vaccins, faisons attention. Parfois la simplicité, l'apparence est trompeuse au niveau des valeurs, parce qu'on ne connaît pas suffisamment le mécanisme épidémiologique faisant les liens entre les différents paramètres. Ici le modèle est hyper simplifié.

Voilà peut-être des éléments qui peuvent aider à aller dans un sens ou dans un autre. Merci.

M^{me} CHEVREUL.- Merci. C'est à l'une des cheffes de projet, maintenant.

Une cheffe de projet, pour la HAS.- Je vais répondre à la remarque tout à l'heure de Pierre Hertz sur le collège des hospitalisations, qui reprend aussi le commentaire de Vincent dans le tchat. Effectivement, la raison avancée par le laboratoire pour utiliser le code J219, c'est que le test du VRS ne serait pas systématique lors des hospitalisations, et notamment lors des années précédant la pandémie Covid.

A cela, ils rapportent qu'en 2021, on avait 35 % des hospitalisations qui étaient retenues avec la présence du code 219 en diagnostic principal. Cette proportion était de plus de 50 % entre 2015 et 2019. C'est la raison qu'ils avancent pour le fait d'avoir considéré les bronchiolites sans précision.

M^{me} CHEVREUL.- Merci. Il va être temps qu'on finisse de débattre sur version de droite ou version de gauche. Je ne sais pas comment vous voulez procéder. Voulez-vous qu'on continue à échanger ? Y a-t-il d'autres personnes qui veulent exprimer pourquoi elles sont plutôt pour la version de droite ou pour la version de gauche ? Si ce n'est pas le cas, procède-t-on d'abord à un premier vote pour savoir si on est plutôt pour la droite ou pour la gauche ? C'est très à la mode en ce moment. Y a-t-il des gens qui veulent reparler de ce choix, sachant que certains d'entre nous se sont déjà exprimés sur leur préférence pour la version de droite sur l'incertitude globale ? Mais personne n'a encore défendu la version de gauche, à part les services de la HAS ? On a bien entendu l'argumentaire. Quelqu'un dans la commission souhaite-t-il plutôt s'exprimer en faveur du modèle de gauche pour que chacun se soit exprimé sur les deux possibilités avant qu'on procède à un vote ?

Il n'y a pas de défenseur du modèle de gauche pour l'instant, mais cela ne veut pas dire qu'il ne soit pas pour le modèle de droite. Ce qu'on peut peut-être faire dans un premier temps, c'est faire à main levée le premier choix pour qu'on comprenne vers où se dirigerait à la louche la commission. Effectivement les gens qui sont plutôt sur la partie droite veulent-ils bien au moins lever la main qu'on voit si on doit aller plus loin dans les discussions ?

Je ne vois pas le décompte aujourd'hui, mais cela me semble aller plutôt vers la majorité. Ne sachant pas encore, ce que je vous propose, et vous me direz si cela peut correspondre aux méthodes que l'on peut faire dans la commission, qu'on vote plutôt sur l'avis de droite, qu'on soumette le vote sur l'avis de droite, et si jamais il n'est pas le bon, à ce moment-là, on remettra le vote sur l'avis de gauche. Cela convient-il à chacun si on fait comme ça ?

M. BEAUFILS, pour la HAS.- Oui, c'est parfait.

M^{me} CHEVREUL.- On va faire comme ça. Après, sur les réserves une par une, tout le monde a l'air d'accord, on a requalifié une réserve importante et non majeure en réserve mineure. Peut-être qu'on pourrait remettre à l'écran les deux avis, droite et gauche, si cela vous convient. Celui que vous avez présenté ici, qui a été relu par chacun, c'est plutôt celui de gauche, qu'on se remette bien d'accord sur le texte.

Une cheffe de projet, pour la HAS.- Il me semble aussi qu'on est en mesure de vous présenter des conclusions. On avait anticipé de rédiger deux conclusions, on peut vous présenter les conclusions qu'on avait faites en cas d'invalidation des résultats, comme on le fait habituellement. On peut vous présenter ce qu'on avait prévu en alternative.

M^{me} CHEVREUL.- Vous voulez les présenter avant qu'on vote ? Cela sera certainement plus facile.

Une cheffe de projet, pour la HAS.- Oui, il faut juste que l'on retourne dans une version pour récupérer.

M^{me} CHEVREUL.- Si c'est l'histoire d'une minute, cela laisse le temps à chacun de se lever une minute, parce que là, cela fait tout de même deux heures que tout le monde est assis. Au niveau santé publique, c'est super mauvais. On vous laisse le mettre à l'écran, d'accord ?

Une cheffe de projet, pour la HAS.- Voulez-vous que l'on vous envoie aussi la conclusion dans le chat, si vous voulez copier et coller sur vos écrans pour mieux voir, ou là, cela vous convient-il ? Vous voulez peut-être que l'on procède à la lecture ?

Une cheffe de projet, pour la HAS.- On peut peut-être les lire rapidement.

Une cheffe de projet, pour la HAS.- OK, je me lance. « Selon les hypothèses de l'industriel et en considérant le prix revendiqué toutes taxes comprises dans la modélisation, » effectivement, on repréciserait, « analyse réalisée par le SEM, le RDCR du vaccin ABRYVO de 75 285 euros par QALY versus l'absence de vaccination n'est pas retenu par la CEESP en raison d'une incertitude globale majeure associée à ce résultat. Les résultats ne peuvent être interprétés en raison de l'estimation de certains paramètres clés trop incertaine et conduisant à une forte » là, il faudra peut-être choisir « instabilité ou variabilité des résultats.

Bien que des analyses de sensibilité en scénario aient été conduites par l'industriel, ces résultats soulignent la très forte variabilité des résultats, reflétant une très forte incertitude sur les résultats, 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 utilisée et les hypothèses retenues pour les paramètres d'efficacité intégrés (incidences 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'hospitalisation lié au VRS en France, dont la méthode d'identification des hospitalisations n'exclut pas une surestimation de ces taux.

À cela s'ajoute le recours du critère de réduction des maladies sévères comme proxy de réduction des hospitalisations, alors que l'impact sur la réduction des hospitalisations n'est pas démontré statistiquement à ce jour. » Ce sera peut-être à modifier ici. « Une incertitude forte demeure sur l'estimation et la réduction des hospitalisations modélisées chez les patients vaccinés par ABRYSV0. Enfin, le choix de la source de données pour estimer la mortalité liée aux hospitalisations est discutable, et un risque de double pontage 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 premier ne permet pas de statuer sur l'efficience du vaccin ABRYSV0 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 proxy des hospitalisations liées 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 chez les patients pris en charge en ambulatoire ou uniquement aux urgences. »

C'était pour la partie efficience. S'il est proposé d'invalidier les résultats de l'efficience, il nous semble que cela s'applique également pour l'impact budgétaire en miroir. La proposition de conclusion sur l'impact budgétaire était très succincte. On disait juste qu'on ne pouvait pas retenir les résultats au regard de l'incertitude globale majeure qui s'appliquait également sur l'AIB.

La conclusion de la commission est également succincte, à voir si vous voulez compléter. « Étant donné ce qui précède, la CEESP conclut que l'efficience de la vaccination par ABRYSV0 ne peut être démontrée en raison d'une incertitude globale majeure.

En effet, l'incertitude générée par les choix méthodologiques retenus dans la modélisation et par la variabilité statistique des paramètres ne permet pas de définir les conditions de l'efficience de la vaccination par ABRYSV0 versus l'absence de vaccination, avec un degré acceptable d'incertitude.

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. »

M^{me} CHEVREUL.- D'accord, comme c'est assez long, ce que l'on peut peut-être regarder ensemble, ce sont les différents points que l'on veut inclure. Tout au départ, quand vous parliez soit de variabilité, soit d'incertitude à la fin, j'ai tout de même l'impression qu'à l'issue de nos discussions, c'est surtout l'instabilité des résultats plutôt que leur variabilité. Comme on le dit, il y a tout de même une étude d'incertitude qui est faite, mais l'instabilité est aussi liée au choix du prix au départ qui est hors taxe et autre. Si jamais cela convenait à tout le monde, je mettrai plutôt cela.

Après, selon le vote qu'il va y avoir par la CEESP, peut-être qu'on pourrait décider de la réécriture en fonction de ce qui s'est dit, et que la réécriture précise de l'avis soit revalidée par le bureau, et on pourrait justement demander à certains s'ils avaient des remarques à faire. Je pense que ce sera bien qu'on le relise de façon posée, et voir si on a intégré toutes les remarques qui ont été faites, sur le nombre, sur le choix des hospitalisations, sur le coût qu'intègrent les urgences, etc., pour bien relisser les réserves qu'on a mises qui peuvent justement justifier cette instabilité.

J'ouvre la discussion à la Commission pour savoir si vous avez des remarques à faire par rapport à ce qui n'a pas été inclus dans l'avis.

Madame Le Corroller.

M^{me} LE CORROLLER.- L'avis est très bien, mais le point qui a été soulevé, je ne sais plus si c'était Fanny ou Charline, qui disait qu'on ne peut pas, au vu du choix qui a été fait du prix hors taxe, analyser correctement les analyses de sensibilité. L'incertitude est difficile à analyser en fonction de ce choix qui a été fait. C'est quelque chose qui, en tant que tel, pose un souci, mais qui, en plus, nous gêne dans l'interprétation des analyses de sensibilité. Je crois que c'est peut-être à ajouter.

M^{me} CHEVREUL.- D'accord, on le prendra en compte. Si tout le monde en est d'accord, je propose qu'on revoie la rédaction de l'avis en fonction de ce qui s'est dit. Si cela vous convient aux cheffes de projet, et si la tenure générale de l'avis est votée, à ce moment-là, on repropose une rédaction plus précise à la prochaine réunion de bureau afin de pouvoir statuer. Cela vous va ?

Un chef de projet, pour la HAS.- Je pense que c'est pas mal, c'était juste pour préciser que le service donne tous les éléments à la CEESP pour qu'elle puisse trancher et arbitrer plutôt, même si, bien sûr, les voix peuvent diverger pour une raison ou une autre. Cela a été fait. Vous avez les deux options, la gauche et la droite.

La deuxième chose où je voulais attirer votre attention, encore une fois, c'est que si le vote souverain de la CEESP converge vers la droite, c'est plus pour l'ordre de grandeur du RDCR. C'est-à-dire qu'on ne peut pas arriver à l'estimer. Parce que l'incertitude est toujours très forte, elle est toujours globale et c'est un peu confus, parfois, le concept de l'incertitude majeure globale. Il faut qu'on dise clairement que l'on ne croit pas à cet ordre de grandeur. Comme tu l'as dit, Karine, peut-être après le vote, après le bureau, cela pourrait être bien sûr formulé.

Le troisième élément très bref, à un certain moment, la cheffe de projet écrivait « conditions d'efficience ». Je pense qu'il faut parler des choses préalables à l'analyse, mais à ma connaissance, personnellement, on n'a pas de conditions de l'efficience dans notre guide, dans notre doctrine. Quelles sont les conditions d'efficience ? On ne les a pas. Du coup, il faut qu'on précise exactement par rapport à votre discussion très riche aujourd'hui et très intéressante sur le sens dans lequel vous convergez, avec des mots exacts. Parce que l'industriel, après, reprendra aussi les termes exacts et non incertains. Dans l'évaluation économique des vaccins, encore une fois, qu'on avait depuis 2013, souvent les choses sont simplifiées, mais après la simplification, on ne connaît pas.

Ce sont juste des éléments pour que l'on puisse vraiment rédiger des choses par rapport à ces discussions très intéressantes en utilisant les mots. On aura le temps après le bureau, après votre vote, que ce soit pour les conditions d'efficience, l'ordre de grandeur, parce que l'instabilité peut être, il faut le savoir, avec un modèle stationnaire et un modèle de transmission dynamique, et les autres éléments évoqués sur le hors taxe, sur tout ce que vous avez évoqué.

Merci beaucoup.

M^{me} CHEVREUL.- Merci. Pour donner suite à ce qui vient de se dire, ce que je vous propose, c'est qu'on vote l'esprit de l'avis avec sa direction en reprenant les discussions qu'on a eues et les points qu'on a mis en avant, et qu'ensuite, l'avis soit rédigé de façon plus précise et qu'il soit représenté au bureau. Le prochain bureau a lieu en fin de semaine, vendredi, ce qui vous laisse peu de temps, mais beaucoup de temps, par rapport à la longueur de l'avis. On fait comme ça, si vous en êtes d'accord. Je vais demander à Samantha de procéder à l'appel au vote sur la ligne de droite.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

M^{me} FERNANDES, pour la HAS.- J'ai 22 votes favorables.

M^{me} CHEVREUL.- Merci.