



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

ÉVALUER

LES TECHNOLOGIES DE SANTÉ

AVIS ECONOMIQUE

NUVAXOVID (protéine Spike de SARS-CoV-2 et un adjuvant Matrix-M)

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

Validé par la CEESP le 16 avril 2024

Sommaire

1. Avis de la CEESP relatif aux produits de santé	4
1.1. Avis de la CEESP	4
1.1.1. Sur le contexte	4
1.1.2. Sur l'analyse de l'efficacité	4
1.1.3. Sur l'analyse d'impact budgétaire	6
1.1.4. Conclusion de la commission	6
1.1.5. Données complémentaires	7
1.2. Synthèse des réserves émises par la CEESP	7
2. Complément A. Contexte de la demande	10
3. Complément B. Tableaux de synthèse	12
3.1. Étude d'efficacité : synthèse de l'analyse critique	12
3.2. Étude d'efficacité : synthèse des résultats et de l'analyse de l'incertitude	24
3.3. Analyse d'impact budgétaire : synthèse de l'analyse critique	26
3.4. Analyse d'impact budgétaire : synthèse des résultats et de l'analyse de l'incertitude	30
4. Complément C. de l'analyse de l'efficacité	31
4.1. Modélisation	31
4.1.1. Population simulée	31
4.1.2. Estimation des probabilités de transitions	31
4.1.3. Mesure et valorisation des états de santé en utilité	32
4.1.4. Mesure et valorisation des coûts	33
4.1.5. Résultats dans l'analyse de référence	36
4.1.6. Exploration de l'incertitude	38
5. Complément D. de l'analyse d'impact budgétaire	41
5.1. Population cible	41
5.2. Population rejointe	42
5.3. Mesure et valorisation des coûts	42
Table des annexes	44
Table des illustrations et des tableaux	53
Références bibliographiques	55
Abréviations et acronymes	57

Ce document ainsi que sa référence bibliographique sont téléchargeables sur www.has-sante.fr 

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

Haute Autorité de santé – Service communication et information

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

00 © Haute Autorité de santé – avril 2024 – ISBN : 978-2-11-172661-1

1. Avis de la CEESP relatif aux produits de santé

1.1. Avis de la CEESP

1.1.1. Sur le contexte

1.1.1.1. Informations générales

L'évaluation, présentée par la société Medixal (exploitant en France), soutient une demande de première inscription de NUVAXOVID (protéine Spike de SARS-CoV-2 et un adjuvant Matrix-M) sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services publics.

La demande de remboursement concerne l'immunisation active afin de prévenir la Covid-19 causée par le SARS-CoV-2, chez les personnes âgées de 12 ans et plus, conformément aux recommandations officielles de la HAS. L'indication de la demande est superposable à celle de l'AMM en vigueur du produit, à la différence que l'industriel fait référence spécifiquement aux recommandations de la HAS, contrairement à l'indication de l'AMM faisant référence aux recommandations officielles.

1.1.1.2. Revendications de l'industriel

L'industriel revendique :

- un service attendu important et une amélioration du service médical rendu importante (ASMR II) ;
- un RDCR de 12 344 €/QALY de la vaccination par NUVAXOVID versus l'absence de vaccination au prix de ■■■ € PFHT par dose (■■■■ € PPTTC) retenu dans la modélisation ;
- un impact budgétaire d'environ ■■■■■ d'euros sur cinq ans au prix de ■■■ € PFHT par dose (■■■■ € PPTTC) retenu dans la modélisation.

Le chiffre d'affaires prévisionnel de NUVAXOVID (protéine Spike de SARS-CoV-2 et un adjuvant Matrix-M) dans l'indication de la demande est estimé par l'industriel à ■■■■■ d'euros HT sur la période correspondant à la 2^e année pleine de commercialisation.

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

1.1.1.3. Autre indication et extension à venir

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

1.1.1.4. Contribution d'associations de patients ou d'usagers

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

1.1.2. Sur l'analyse de l'efficience

L'objectif de l'analyse développée par l'industriel est d'analyser, dans le cadre des recommandations en vigueur (en date du 13 février 2024) relatives à la stratégie de vaccination contre la COVID-19, l'efficience de la vaccination par NUVAXOVID chez les personnes âgées de 18 à 64 ans atteints de comorbidités et chez les personnes âgées de 65 ans et plus.

1.1.2.1. En ce qui concerne la conformité méthodologique

La méthode sur laquelle repose l'analyse coût-résultat du produit dans la population analysée est acceptable, bien qu'elle soulève 9 réserves importantes et 5 réserves mineures. Les réserves importantes portent sur la population d'analyse, la définition du taux de couverture vaccinale, la structure du modèle à travers la subdivision de l'état infecté en trois sous-états, l'estimation de l'efficacité vaccinale et de l'exploration de l'incertitude liée à cette dernière, l'hypothèse de maintien de l'efficacité vaccinale, l'estimation de la prévalence du COVID-long, l'absence d'analyse de sensibilité relative au choix des périodes sur lesquelles reposent l'estimation des taux d'incidence, d'hospitalisation et de mortalité, l'absence d'exercice de validation interne, et sur la cohérence des sources de données mobilisées pour l'estimation des désutilités.

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

1.1.2.2. En ce qui concerne l'efficience

Au prix revendiqué de ■■■€ PFHT par dose (■■■■■€ PPTTC), sur un horizon temporel vie entière au cours duquel le risque d'infection au virus est limité à un an, et selon les hypothèses retenues dans la modélisation, la comparaison de la vaccination d'une cohorte constituée de 1 000 individus âgés de 18 à 64 ans atteints de comorbidités et âgés de 65 ans et plus, à l'absence de vaccination de cette cohorte, aboutit à :

- un surcoût total actualisé de 67 228 €, égal à la différence entre les coûts totaux actualisés s'élevant à 157 820 € pour la stratégie de vaccination par NUVAXOVID et à 90 592 € pour la stratégie d'absence de vaccination. Le surcoût total s'explique notamment par une augmentation des coûts liés à l'acquisition et à l'administration des vaccins (+ ■■■ k€) en partie compensée par la diminution des coûts (- 59 k€) liés à la prise en charge de la COVID-19 et de ses conséquences ;
- un gain de santé actualisé de 5,23 années de vie (AV) et de 5,45 années de vie ajustées sur la qualité de vie (QALY), résultant de la différence entre les 4,18 QALY perdus pour la stratégie de vaccination par NUVAXOVID, et les 9,62 QALY perdus pour la stratégie d'absence de vaccination ;
- un RDCR 12 344 €/QALY et de 12 851 €/AV.

Ces résultats sont empreints d'une forte incertitude, insuffisamment explorée.

L'analyse de sensibilité déterministe sur la variabilité des paramètres montre que, toutes choses égales par ailleurs, les résultats de l'analyse sont les plus sensibles à la variation de l'âge moyen du sous-groupe des personnes âgés de 65 ans et plus, à l'incidence de la COVID-19, et à l'efficacité vaccinale. En particulier concernant cette dernière, paramètre clef de l'analyse, il convient de souligner que :

- son estimation, distinguée par groupe d'âge, est documentée à partir d'analyses exploratoires en sous-groupes de l'essai clinique pivot 2019nCoV-302. De plus, la transposabilité des données de cet essai à la population d'analyse française attendue en pratique courante est incertaine ;
- son hypothèse de maintien au cours de la période de circulation du virus ne semble pas plausible cliniquement et s'avère favorable au NUVAXOVID. Il est toutefois noté, que pour les individus immunodéprimés et ceux âgés de 80 ans et plus, lesquels sont attendus être les plus concernés par le déclin d'efficacité, deux vaccinations sont comptabilisées au cours de l'année simulée, conformément aux recommandations vaccinales en vigueur.

L'analyse de sensibilité probabiliste montre que la stratégie de vaccination par NUVAXOVID est associée à une probabilité de 80% d'être coût-efficace pour une disposition à payer d'environ 16 500 €/QALY.

Au-delà de ces sources d'incertitudes identifiées, les choix notamment d'une prise en charge systématique des infections et d'une surestimation de la prévalence du COVID-long tendent à sous-estimer le RDCR.

Il est par ailleurs souligné que la couverture vaccinale totale retenue dans la stratégie de vaccination par NUVAXOVID n'est pas plausible. Les conséquences de ce choix sur les résultats de l'analyse sont toutefois attendues moindres dans le contexte d'un modèle de transmission statique ne tenant pas compte de l'immunité de groupe.

Les résultats de l'analyse sont empreints d'une forte incertitude, insuffisamment explorée, qui invite à la prudence dans leur lecture.

1.1.3. Sur l'analyse d'impact budgétaire

L'objectif de l'analyse développée par l'industriel est d'estimer les dépenses liées à la mise à disposition de NUVAXOVID pour des individus non-vaccinés autrement, en comparaison à l'absence de mise à disposition du NUVAXOVID.

1.1.3.1. En ce qui concerne la conformité méthodologique

La méthode sur laquelle repose l'analyse d'impact budgétaire du produit dans la population analysée est acceptable, bien qu'elle soulève 2 réserves importantes et une réserve mineure. Les réserves importantes portent sur l'estimation de la population rejointe et de son évolution et sur l'absence d'analyse de sensibilité en scénario.

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

1.1.3.2. En ce qui concerne l'impact budgétaire

Au prix revendiqué de ■■■ € PFHT par dose (■■■■ € PPTTC), sur un horizon temporel de 5 ans, et selon les hypothèses retenues, la mise à disposition de NUVAXOVID entraîne des dépenses pour l'assurance maladie, liées à l'acquisition et à l'administration du produit, à hauteur d'environ ■■■■ d'euros cumulés sur 5 ans.

Ce résultat repose sur une population rejointe par NUVAXOVID s'élevant à près de ■■■■ individus en 2024, en hausse au cours du temps, pour atteindre environ ■■■■ d'individus (soit environ ■■■■ de doses injectées) en 2028. Ces estimations sont fortement incertaines et n'ont pas été testées en analyse de sensibilité en scénario.

Compte-tenu de ces éléments, la crédibilité et la fiabilité des résultats de l'analyse d'impact budgétaire ne sont pas assurées.

1.1.4. Conclusion de la commission

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

- Au prix revendiqué de ■■■ € PFHT par dose (■■■■ € PPTTC), et selon les hypothèses retenues dans la modélisation, la comparaison de la vaccination par NUVAXOVID d'une cohorte constituée de 1 000 individus âgés de 18 à 64 ans atteints de comorbidités et âgés de 65 ans et plus, à l'absence de vaccination de cette cohorte, aboutit à un RDCR de 12 344 €/QALY (12 851

€/AV), sur un horizon temporel vie entière au cours duquel le risque d'infection au virus est limité à un an.

- Ce résultat est empreint d'une forte incertitude insuffisamment explorée, et est à lire avec précaution :
 - Il est particulièrement sensible à l'âge moyen de la population âgées de 65 ans et plus, à l'incidence de la COVID-19 et à l'efficacité vaccinale du NUVAXOVID. De plus, l'estimation de cette dernière repose sur des analyses exploratoires de l'essai 2019nCoV-302, et dont la transposabilité à la population attendue en pratique courante est incertaine ;
 - Il est probablement sous-estimé du fait de choix favorables à la stratégie évaluée supposant notamment une prise en charge systématique des patients infectés et une absence de déclin de l'efficacité vaccinale ;
- Au prix revendiqué de █████ € PFHT par dose (█████ € PPTTC), sur un horizon temporel de 5 ans, et selon les hypothèses retenues, la mise à disposition de NUVAXOVID entraîne des dépenses pour l'assurance maladie, liées à l'acquisition et à l'administration du produit, à hauteur d'environ █████ d'euros cumulés sur 5 ans.
 - La crédibilité et la fiabilité de ce résultat ne sont pas assurées en raison des fortes incertitudes relatives à l'estimation de la population rejointe par NUVAXOVID au cours du temps.

La Commission d'évaluation économique et de santé publique souligne par ailleurs que les résultats de l'analyse de l'efficience ne peuvent être transposés à un usage du vaccin non-conforme aux recommandations, c'est-à-dire auprès d'une population n'exprimant pas de réticence à l'égard des vaccins à ARNm ou ne présentant pas de contre-indication. Ces derniers constitueraient alors un comparateur d'intérêt dont l'impact sur la frontière d'efficience est inconnu.

1.1.5. Données complémentaires

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

1.2. Synthèse des réserves émises par la CEESP

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

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

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

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

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

Libellé de la réserve	-	+	++
Choix structurants			
Au-delà de 30 ans, le taux d'actualisation n'est pas abaissé à 1,5%.	-		

Libellé de la réserve	-	+	++
Le groupe des personnes vivant dans l'entourage ou en contacts réguliers avec des personnes immunodéprimées ou vulnérables, visé par la stratégie de vaccination et qui représenterait 17% de la population cible, n'est pas intégré à la population d'analyse.		+	
Le choix du taux de couverture vaccinale simulé n'est ni exploré en analyse de sensibilité ni discuté.		+	
Modélisation			
La structure du modèle (subdivision de l'état infecté en trois sous-états) conduit à supposer que toute infection donne lieu à une prise en charge par le système de soins (en ambulatoire ou à l'hôpital).		+	
La modélisation d'EI dont le grade est inférieur à 3 ne reflète pas fidèlement le profil de tolérance de l'intervention évaluée.	-		
L'hypothèse de maintien de l'efficacité vaccinale au cours de la période de circulation du virus (1 an) ne semble pas cliniquement plausible et est favorable à NUVAXOVID.		+	
L'efficacité vaccinale, distinguée par groupe d'âge, est documentée à partir d'analyses exploratoires en sous-groupes. La robustesse de ce choix n'a pas été discutée par l'industriel. Et l'exploration de l'incertitude liée à l'efficacité vaccinale est insuffisante (absence d'analyse de sensibilité en scénario exploitable, et bornes de variation discutables de l'efficacité vaccinale des personnes âgés de 65 ans et plus).		+	
Les choix des différentes périodes d'extraction sur lesquelles reposent l'estimation des taux d'attaque d'hospitalisations et de mortalité, n'ont pas été explorés en analyse de sensibilité.		+	
L'estimation de la prévalence du COVID-long ne tient pas compte des données les plus récentes faisant état d'une prévalence moins élevée (8% vs 30%).		+	
La fréquence cumulée des EI, rapportée par l'industriel, n'est pas retrouvée dans la source de donnée mentionnée.	-		
Validation			
Absence d'exercice de validation interne des données simulées.		+	
Mesure et valorisation des états de santé			
L'absence d'argumentation (hormis au sujet de l'âge) quant à la cohérence des données mobilisées ne permet pas d'assurer la robustesse de l'estimation des pertes de QALY.		+	
Mesure et valorisation des coûts			
La méthode de valorisation du coût de l'administration du vaccin par un médecin généraliste n'est pas conservatrice et n'était pas attendue en analyse de référence.	-		
Résultats et analyses de sensibilité			
Concernant les résultats de l'analyse de sensibilité déterministe sur la variabilité des paramètres, seuls les 10 paramètres entraînant les variations les plus importantes sont présentés, les résultats sur les autres paramètres ne sont pas présentés.	-		

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

Libellé de la réserve	-	+	++
Parts de marché et population rejointe			
L'estimation de la population rejointe au cours du temps est insuffisamment argumentée et n'est pas testée en analyse de sensibilité.		+	
Mesure et valorisation des coûts			

Libellé de la réserve	-	+	++
La méthode de valorisation du coût de l'administration du vaccin par un médecin généraliste n'est pas conservatrice et n'était pas attendue en analyse de référence.	-		
Résultats et analyses de sensibilité			
Absence d'analyse de sensibilité déterministe en scénario.		+	

2. Complément A. Contexte de la demande

Tableau 3. Contexte administratif*

Objet	Description
Traitement	NUVAXOVID, dispersion injectable. Boîte de 10 flacons multidose (10 doses de 0,5 mL) (CIP : 34009 302 457 7 4) NUVAXOVID XBB.1.5, dispersion injectable. Boîte de 2 flacons multidose (5 doses de 0,5 mL) (CIP : 34009 302 774 0 9).
Laboratoire	Medixal (exploitant en France). Novavax CZ (titulaire de l'AMM).
Domaine thérapeutique	Infectiologie.
Motif de l'examen	Primo-inscription.
Listes concernées	Spécialités remboursables aux assurés sociaux Collectivités et divers services publics (CSP L.5123-2)
Indication de l'AMM	NUVAXOVID a reçu à l'origine une AMM centralisée conditionnelle le 20/12/2021 qui a été levée le 25/05/2023. Nuvaxovid est indiqué pour l'immunisation active afin de prévenir la Covid-19 causée par le virus SARS-CoV-2 chez les personnes âgées de 12 ans et plus. L'utilisation de ce vaccin doit être conforme aux recommandations officielles. Nuvaxovid XBB.1.5 est indiqué pour l'immunisation active afin de prévenir la Covid-19 causée par le virus SARS-CoV-2 chez les personnes âgées de 12 ans et plus. L'utilisation de ce vaccin doit être conforme aux recommandations officielles.
Indication demandée au remboursement	Immunisation active afin de prévenir la Covid-19 causée par le SARS-CoV-2, chez les personnes âgées de 12 ans et plus, conformément aux recommandations officielles de la HAS.
SMR revendiqué	Important.
ASMR revendiquée	Importante (II).
Statut particulier	Sans objet.
Revendication d'incidence	Revendication d'une incidence sur l'organisation des soins.
Accès dérogatoire	Vaccin pris en charge dans le cadre de la gestion de crise pandémique (stock d'Etat).
Prévisions par année sur 3 ans dans l'indication de la demande	– Chiffre d'affaires (HT) : ████████ d'euros en année 1 ; ████████ d'euros en année 2 ; ████████ d'euros en année 3. – Population rejointe : ████████ patients en année 1 ; ████████ patients en année 2 ; ████████ patients en année 3.
Population cible revendiquée	Population cible : 23,3 millions.
CA annuel toutes indications confondues	CA toutes indications confondues : ████████ d'euros HT en 2 ^e année pleine de commercialisation de l'indication évaluée
Commercialisation et prise en charge à l'étranger dans l'indication, telle que déclarée par l'industriel lors du dépôt du dossier	Vaccin pris en charge dans le cadre de la gestion de crise pandémique (stock d'Etat) en : – Allemagne ; – Espagne ; – Italie ; – Royaume-Uni.

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

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

Tableau 4. Contexte clinique

Objet	Description (source industrielle)
Mécanisme d'action du produit évalué	Le vaccin NUVAXOVID exploite une technologie de nanoparticules à base de protéines recombinantes et les propriétés d'amélioration de l'immunogénicité d'un adjuvant Matrix-M qui provient de saponines, c'est-à-dire de composés naturellement présents dans l'écorce de l'arbre Quillaja saponaria.
Pathologie concernée	Infectiologie
Prise en charge thérapeutique	La prise en charge actuelle et place thérapeutique du NUVAXOVID correspond aux recommandations de stratégie vaccinale contre la Covid-19 de la HAS : la vaccination contre la Covid-19 devient annuelle et de préférence couplée avec la vaccination contre la grippe. Les individus pour qui la vaccination contre la Covid-19 est recommandée sont : les personnes à risque de forme grave âgés de 6 mois et plus, tous les individus de 65 ans et plus, les femmes enceintes, les aidants (les personnes vivant dans l'entourage ou en contacts réguliers avec des personnes immunodéprimées ou vulnérables, y compris les professionnels des secteurs sanitaire et médicosocial). Par ailleurs, La recommandation vaccinale prévoit pour les personnes âgées de 80 ans et plus et les personnes immunodéprimées dont la protection immunitaire diminue plus rapidement dans le temps ainsi que pour toute personne à très haut risque selon chaque situation médicale individuelle et dans le cadre d'une décision médicale partagée avec l'équipe soignante, une vaccination supplémentaire dès le printemps. NUVAXOVID en particulier est recommandé en alternative aux vaccins à ARNm bivalents pour les personnes réticentes à ce type de vaccins et celles qui ne peuvent en bénéficier (contre-indications).
Place revendiquée dans la stratégie thérapeutique	Le vaccin NUVAXOVID est proposé en alternative aux vaccins à ARNm bivalents pour les personnes réticentes à ce type de vaccins et celles qui ne peuvent en bénéficier (contre-indications).

3. Complément B. Tableaux de synthèse

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

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM	Réserve
Objectif		
Analyser l'efficacité de NUVAXOVID dans la stratégie vaccinale, définie sur base des recommandations de vaccination contre la Covid-19 de la HAS 2023 et de l'indication de NUVAXOVID.	Compte-tenu des choix structurants et de modélisation formulés par l'industriel, notamment s'agissant de la population d'analyse et du choix du modèle ne permettant pas de tenir compte de l'immunité de groupe (cf. section modèle), l'objectif de l'analyse doit ainsi être précisé : dans le cadre de la stratégie de vaccination contre la COVID-19, analyser l'efficacité de la vaccination par NUVAXOVID au sein d'une cohorte constituée de personnes âgées de 65 ans et plus et âgées de 18 à 64 ans et atteints de comorbidités. Les résultats de l'analyse ne peuvent être transposés à un usage du vaccin non-conforme aux recommandations, c'est-à-dire à une population n'exprimant pas de réticence à l'égard des vaccins à ARNm ou ne présentant pas de contre-indication (cf. options comparées).	Aucune
Choix structurants		
Type d'analyse : analyse coût-efficacité (ACE) et analyse coût-utilité (ACU)	Conforme aux recommandations méthodologiques.	Aucune
Perspective : collective	Bien que l'industriel fasse référence à une perspective collective, la perspective retenue correspond à celle du système de santé. Cette dernière est conforme aux recommandations méthodologiques.	Aucune
Horizon temporel : vie entière – Les QALY perdus en raison des décès prématurés liés aux infections sont projetés en vie entière. – Mais les coûts et bénéfices des événements sont modélisés sur une durée déterminée d'un an, correspondant à un schéma de vaccination annuel, au cours duquel les patients sont à risques de contracter la COVID-19 (cf. section gestion de la dimension temporelle).	L'approche adoptée consiste à modéliser les événements liés uniquement à une période (une année) de circulation de virus, alors que les bénéfices en matière d'année de vie ajusté sur la qualité de vie des patients non décédés de la COVID au cours de la période définie, sont considérés en vie entière. Cette approche est acceptable dans le cadre de l'objectif de l'analyse. Elle a été adoptée dans des évaluations antérieures d'autres vaccins contre des maladies infectieuses, telles que la COVID-19 et la grippe saisonnière. L'absence d'analyse de sensibilité relative à l'horizon temporel est toutefois déplorée.	Aucune
Actualisation : 2,5%	Conforme aux recommandations méthodologiques jusqu'à la 30 ^e année de simulation.	

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM	Réserve
	Toutefois, un taux d'actualisation de 1,5 % aurait dû être considéré à partir de 30 ans. L'impact attendu de ce choix sur les résultats est attendu mineur.	Mineure
Population d'analyse : correspond aux personnes âgées de 18 à 64 ans atteints de comorbidités, et aux personnes âgées de 65 ans et plus Sous-population d'analyse : deux sous-groupes ont été identifiés : – les personnes âgées de 18 à 64 ans atteints de comorbidités ; – les personnes âgées de 65 ans et plus.	Le vaccin dispose d'une AMM pour l'immunisation active afin de prévenir la Covid-19 causée par l'infection par le SARS-CoV-2 chez les personnes âgées de 12 ans et plus, pour laquelle l'industriel a fait une demande d'inscription. Les groupes suivants, identifiés dans la stratégie de vaccination, ne sont pas intégrés à la population d'analyse : – les femmes enceintes : cela est cohérent avec les recommandations vaccinales en vigueur (DGS urgent du 1^{er} décembre 2023) ; – les personnes vivant dans l'entourage ou en contacts réguliers avec des personnes immunodéprimées ou vulnérables, (y compris les professionnels des secteurs sanitaire et médicosocial) : • d'après l'industriel, ce groupe représenterait 17% de la population visée par la recommandation vaccinale. L'industriel a conduit une analyse de sensibilité dans laquelle les coûts liés à la vaccination des aidants sont considérés. En comparaison à l'analyse de référence, le RDCR est augmenté de 17%. Compte-tenu de type de modèle retenu (à transmission statique, cf. section structure du modèle), les bénéfices liés à la vaccination de cette population sur la population d'analyse ne sont pas captés. – les adolescents de 12 à 17 ans atteints de comorbidité ayant un risque plus élevé de forme grave de la maladie : • d'après l'industriel, ce groupe représenterait 1 % de la population visée par la recommandation vaccinale. L'industriel justifie cette exclusion par l'incertitude portant sur l'estimation en particulier de l'incidence de l'infection et des désutilités dans cette population sans toutefois étayer cet argument. Compte-tenu de l'effectif de ce groupe d'individus, il est attendu que la non-intégration de ce dernier ait un faible impact sur les résultats de l'analyse.	Importante
Options comparées – Intervention évaluée : vaccination avec le vaccin NUVAXOVID de l'ensemble de la cohorte – Comparateurs : absence de vaccination de l'ensemble de la cohorte. <i>Comparateurs non retenus en analyse de référence :</i> – vaccins à ARN messager (ARNm) tels que COMIRNATY, SPIKEVAX	Pour justifier le choix du comparateur de l'analyse, l'absence de vaccination et par conséquent l'absence de comparaison aux vaccins alternatifs disponibles, l'industriel s'appuie sur les recommandations en vigueur (en date du 13 février 2024), positionnant notamment le NUVAXOVID « en alternative aux vaccins à ARNm bivalents pour les personnes réticentes à ce type de vaccins et celles qui ne peuvent en bénéficier (contre-indications) ».	

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM	Réserve
VidPrevtyl Bêta	Compte-tenu de l'indication de la demande d'inscription, faisant mention des recommandations officielles, et desdites recommandations (cf. ci-dessus), la comparaison à l'absence de vaccination est acceptable. Toutefois, il pourrait ne pas être exclu, en pratique courante, que le vaccin NUVAXOVID soit proposé à des individus n'exprimant pas de réticence à l'égard des vaccins à ARNm ou ne présentant pas de contre-indication. Dans ce cas de figure, ne s'inscrivant pas dans les recommandations en vigueur, la comparaison aux vaccins à ARNm disponibles en France serait alors d'intérêt. L'industriel estime qu'une telle comparaison se heurterait à deux principales limites : l'absence de prix public disponible pour ces vaccins, et l'absence de données comparatives directes. Mais l'industriel n'a toutefois pas indiqué avoir conduit d'étude de faisabilité de comparaisons indirectes. Par ailleurs, dans l'intervention évaluée, l'industriel ne spécifie pas explicitement la couverture vaccinale considérée. Cette dernière s'avère être de 100%. La plausibilité de ce choix n'a été ni discutée ni testée en analyse de sensibilité.	Importante

Modélisation

Population simulée : Répartition des deux groupes, âges et espérance de vie moyens présentées dans le Tableau 5. Estimation à partir des données de l'INSEE et de l'assurance maladie (individus atteints d'ALD, données 2021) pour les patients atteints de comorbidités (cf. détails en complément C).

Tableau 5. Caractéristiques de la population simulée

	Répartition	Age moyen	Espérance de vie moyenne non-actualisé
18-64 ans atteints de comorbidité	26%	50 ans	34 ans
65 ans et plus	74%	75 ans	15 ans

Modèle de transmission statique de Markov à 5 états

Etats du modèle :

- susceptible ;

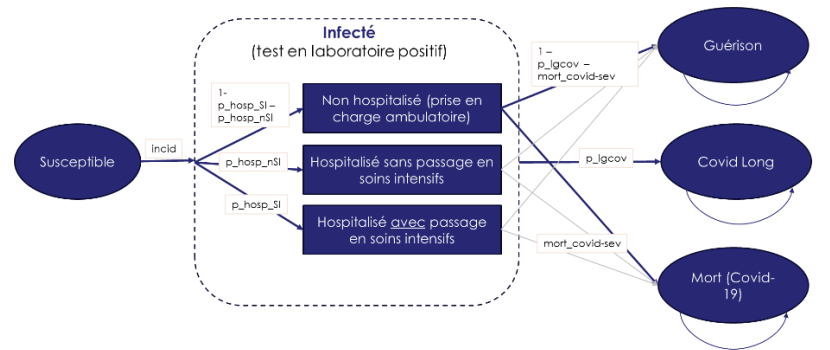
L'estimation des caractéristiques de la population simulée (âge moyen et espérance de vie) reposent sur des sources de données cohérentes avec la population française de l'indication.

En l'absence de données spécifiques (incidence, hospitalisation, mortalité et espérance de vie), l'hypothèse d'équivalence entre la population des adultes âgés de 30 à 64 ans à risque et la population générale est acceptable mais demeure incertaine. L'adoption de cette hypothèse pourrait conduire à sous-estimer les bénéfices de la vaccination.

Aucune

Modèle de transmission statique

L'industriel a fait le choix d'un modèle de transmission statique, préféré à un modèle de transmission dynamique. Par conséquent, les effets sur la transmission de l'infection à

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM	Réserve
– infecté, subdivisé en trois sous-états selon la sévérité de l'infection et la prise en charge associée : • prise en charge ambulatoire uniquement • prise en charge hospitalière sans soin intensif • prise en charge hospitalière avec soins intensifs - ces différentes modalités sont associées à des désutilités et à des coûts de prise en charge ; – COVID-long • application d'un décrétement d'utilité et de coûts de prise en charge ; – Guérison ; – Décès Le modèle permet d'estimer le nombre hebdomadaire d'infections, correspondant à une transition vers le compartiment infecté, subdivisé en trois compartiments distincts pour chacune des prises en charge présentées ci-dessus. La structure du modèle a été dérivée d'un modèle utilisé dans la grippe saisonnière chez des individus espagnols âgés de 65 ans et plus (Ruiz-Aragón et al. 2023). <i>Analyses de sensibilité : non-considération de l'état COVID-long (RDCR +34%)</i> Figure 1. Schéma de la structure du modèle 	travers l'immunité de groupe conférée par la vaccination et par une infection passée ne sont pas pris en compte. Le choix de cette approche de transmission a été justifié par l'industriel : par sa simplicité et du fait de l'incertitude entourant l'estimation des paramètres nécessaires à l'utilisation d'un modèle dynamique. L'industriel estime que l'impact de ce choix sur les résultats de l'analyse est conservateur dans la mesure où l'analyse ne tient pas compte de l'impact de la vaccination par NUVAXOVID sur la diffusion de l'épidémie. Cet argument est à nuancer dans la mesure où l'appréciation d'un tel impact a son intérêt lorsque qu'une couverture vaccinale cohérente est spécifiée, alors que dans l'intervention évaluée il est considéré que l'ensemble des individus de la cohorte sont vaccinés. Le choix d'un modèle de transmission statique est acceptable mais ne permet pas de tenir compte de l'ensemble des bénéfices liés à la vaccination (notamment de l'immunité de groupe conférée par la vaccination). Structure du modèle La représentation simplifiée de l'histoire naturelle de la pathologie et de sa prise en charge proposée par l'industriel, suscitent notamment les critiques suivantes : – Concernant la subdivision de l'état infecté selon le mode de prise en charge de l'infection : • A travers le choix des 3 sous-états de l'état infecté, il est supposé que toute infection avérée par un test, donne lieu à une prise en charge (soit en ambulatoire, soit à l'hôpital). Cette hypothèse questionne, effectivement, bien qu'à risque de développer une forme sévère de la maladie, certains patients développent une forme ne nécessitant pas une prise charge. • A l'occasion de l'échange technique, l'industriel a discuté ce choix et conduit des analyses de sensibilité en scénario avec un sous-état pour les patients ne requérant pas de prise en charge. Ces dernières ne sont toutefois pas exploitables, dans la mesure où, d'une part la méthode d'estimation des probabilités de transition n'a pas été explicitée, et d'autre part que les scénarios ont été conduits, en comparaison, à la spécification du modèle correspondant au dépôt initial ne tenant pas compte de l'ensemble des modifications introduites à l'occasion de l'échange technique (cf. section analyse de l'incertitude). – Concernant l'état COVID-long : suite à l'infection des patients, la modélisation d'un éventuel COVID-long semble cohérente avec l'histoire naturelle de la maladie.	Importante

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM	Réserve
	Toutefois, il est supposé que le risque de développer un COVID-long n'est pas lié à la sévérité de la maladie, et par extension de sa prise en charge.	
Événement intercurrent Événements indésirables de grade inférieur à 3 : fièvre, fatigue, maux de tête, douleur, rougeur et gonflement, identifiés comme étant les plus fréquents par la revue systématique conduite par Sutton et al. (2022). Modélisation d'un impact sur l'utilité uniquement.	L'industriel fait le choix de modéliser des EI dont le grade est inférieur à 3. Ce choix ne reflète pas fidèlement le profil de tolérance de l'intervention évaluée selon l'état actuel des connaissances. Il est attendu un faible impact sur les résultats de ce choix.	Mineure
Gestion de la dimension temporelle Durée au cours de laquelle les patients sont à risque de contracter la COVID-19 : 1 an mais les conséquences sanitaires des pertes d'espérance de vie due à la mortalité liée à l'infection sont projetées en vie entière (cf. section horizon temporel). Cycles : 1 semaine. Hypothèses d'extrapolation : – Maintien de l'efficacité vaccinale au cours du temps – Durée passée dans l'état de santé COVID-long bornée par la période de circulation du virus : soit 1 année depuis l'initiation. <i>Analyse de sensibilité : déclin de l'efficacité vaccinale (RDCR +23%)</i>	– Concernant la durée de la période au cours de laquelle les patients sont à risque de contracter la COVID-19 : compte tenu de la nature potentiellement saisonnière de la COVID-19, de la durée de protection des vaccins, et de la concomitance de la campagne de vaccination avec celle de la grippe, le choix d'une durée d'un an paraît acceptable. – La durée des cycles est cohérente avec la granularité des données mobilisées d'incidences de la maladie. Cette durée est acceptable. – Concernant l'hypothèse de maintien de l'efficacité formulée en analyse de référence : • L'industriel a justifié et discuté ce choix en : - expliquant notamment que le déclin concerne principalement les individus immunodéprimés et les individus âgés de 80 ans et plus, pour lesquels il est d'ailleurs supposé l'administration de deux doses par an ; - en retenant l'efficacité vaccinale observée dans l'essai pivot à 4,5 mois et non pas à 3 mois. • Toutefois, bien que le déclin d'efficacité touche plus particulièrement des groupes d'individus que d'autres, il semble être attendu que l'ensemble de la population de l'analyse soit concerné par une diminution de l'efficacité vaccinale sur une période d'un an. • Dans l'analyse de sensibilité en scénario retenant un déclin de l'efficacité vaccinale au cours du temps (paramètres retenus détaillés dans le Tableau 29), le RDCR augmente d'environ 23% par rapport à l'analyse de référence. Une exploration de l'incertitude plus approfondie aurait notamment été attendue à ce sujet. • Compte-tenu de ces éléments, l'hypothèse de maintien de l'efficacité vaccinale au cours de la période de circulation du virus ne semble pas cliniquement plausible et est favorable à NUVAXOVID. – Durée du COVID-long : le choix de la durée maximale passée dans l'état COVID-long (un an), ne repose pas sur un argument clinique, mais est dicté par la durée au cours	Importante

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM	Réserve
	de laquelle les patients sont à risque de contracter la COVID-19 dans l'analyse. Toutefois, de manière affective, les patients passent en moyenne dans l'état COVID-long entre 28,5 et 26,4, semaines selon le bras. Ces durées ne semblent pas cliniquement incohérentes avec les durées rapportées dans la littérature.	
Méthodes d'estimation des probabilités de transition Efficacité vaccinale (EV) contre la Covid-19 Source des données : – 2019nCoV-302 : essai clinique de phase III publié dans Heath et al. (2023), dont l'objectif était l'estimation de l'efficacité vaccinale contre les Covid-19 symptomatiques confirmés par un test PCR auprès de 15 138 participants âgés de 18 à 84 ans (âge moyen de 53,4 ans, écart-type de 14,82) qui ont reçu au moins une dose de NUVAXOVID ou un placebo de solution saline. La période d'observation maximale après la deuxième dose était de 7,5 mois (médiane 4,5). Toutes les doses ont été administrées entre septembre 2020 et janvier 2021, période pendant laquelle le variant Alpha est devenu dominant, dépassant la souche originale Wuhan-1 qui était auparavant dominant. Taux d'incidence Le taux d'incidence de la population non-vaccinée est estimé à partir des données présentées ci-dessous ; le taux d'attaque la population vaccinée est estimé en y appliquant l'EV. – Source de données : Geodes (Santé Public France, SPF), période d'extraction : de la S26 2022 à la S25 2023 (circulation exclusive du variant Omicron) – Méthode d'estimation : division du nombre hebdomadaire total moyen d'infections confirmées en laboratoire par le nombre total d'individus par groupe de population pour obtenir la probabilité spécifique à l'âge de passer de l'état sensible à l'état infecté par semaine. Mode de prise en charge Prise en charge hospitalière – Source de données : ScanCovid, période d'extraction : juillet 2021 à juillet 2022 (période la plus récente à disposition).	Efficacité vaccinale (EV) Des différences sont observées entre les caractéristiques des patients de l'essai 2019nCoV-302 et ceux de la population française attendue en pratique courante, notamment s'agissant : – de l'âge : à l'inclusion dans l'essai, 72% des participants étaient âgés de moins de 65 ans, contre 26 % dans la population simulée. • questionnaire sur cette différence lors de l'échange technique, l'industriel a pris la décision de documenter l'efficacité vaccinale par groupe d'âges à partir d'analyses exploratoires en sous-groupes, ce choix est méthodologiquement fragile. La robustesse des estimations associées par classe d'âges n'a pas été discutée par l'industriel, et dans la cadre de l'analyse de sensibilité déterministe sur la variabilité des paramètres, cela a conduit l'industriel à estimer des bornes de variation de l'EV des personnes âgées de 65 ans ne reposant pas sur l'intervalle de confiance à 95% (cf. section exploration de l'incertitude). – des variants en circulation : les variants dominants au cours de l'essai étaient la souche originale Wuhan-1 puis Alpha, alors que le variant actuellement dominant est Omicron. – d'antécédents d'infection ou de vaccination : la majorité des individus de l'essai n'avait pas d'immunité résiduelle contre l'infection, acquise soit par la vaccination, soit par une infection antérieure. Alors qu'actuellement, la majorité des individus ont des antécédents d'infection ou de vaccination. Les différences exposées ci-dessus, en partie discutées par l'industriel, génèrent une incertitude importante quant à la transposabilité des données d'efficacité de l'essai 2019nCoV-302 à la population française attendue en pratique courante. Dans ce contexte, des analyses de sensibilité en scénario exploitables étaient attendues (cf. section exploration de l'incertitude), mobilisant par exemple des sources de données alternatives. De plus, l'analyse de sensibilité déterministe sur la variabilité des paramètres indique que les résultats de l'analyse sont notamment les plus sensibles à la variation des paramètres relatifs à l'EV, paramètres clefs de l'analyse. Taux d'infection, mode de prise en charge, COVID-long et mortalité	Importante

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM	Réserve
– Méthode d'estimation : division du nombre d'hospitalisations issues de ScanCovid par le nombre d'infections calculé (cf. ci-dessus) sur la période, en distinguant les deux groupes d'âges. Prise en charge ambulatoire uniquement – Hypothèse : il est supposé que l'ensemble des infections non prises en charge à l'hôpital le sont en ambulatoire. Mortalité – Source de données : ScanCovid, période d'extraction : novembre 2021 à novembre 2022 (période la plus récente à disposition) – Méthode d'estimation : division de nombre de décès issus de ScanCovid (cf. ci-dessus) par le nombre d'hospitalisation (cf. ci-dessus) sur la période, sans distinction des deux groupes d'âges. COVID-long – Source de données : bulletin de SPF relatif à <i>L'affection post-COVID-19 (appelée aussi COVID long) en France point au 21 juillet 2022</i>	Mis à part l'efficacité vaccinale (cf. ci-avant), l'estimation des probabilités de transition pour la cohorte non-vaccinée, traduisant le nombre d'infection, la prise en charge des patients infectés, la mortalité liées à l'infection et la prévalence du COVID-long, repose sur des sources de données françaises. – Concernant l'estimation du nombre d'infections, des modes de prise en charge et de la mortalité : • le choix de recourir aux données de ScanCovid, préférées notamment aux données de la DREES, a été étayé et discuté par l'industriel. Ce choix est acceptable. • Toutefois, une hétérogénéité est identifiée dans le choix des périodes temporelles d'extraction des données permettant l'estimation des nombres d'infections (S26 2022 à la S25 2023) des hospitalisations (juillet 2021 à juillet 2022) et de la mortalité (novembre 2021 à novembre 2022). - L'industriel a argumenté le choix des périodes d'extraction des données : il indique avoir sélectionné une période de circulation Omicron pour l'estimation des infections, et avoir privilégié les données les plus récentes à sa disposition pour l'estimation des hospitalisations et de la mortalité. - Mais le choix des différentes périodes d'extraction n'a pas été exploré en analyse de sensibilité ; l'impact sur les résultats de cette hétérogénéité est inconnu. – Concernant l'estimation de la prévalence du COVID-long : • L'estimation de la prévalence du COVID-long ne tient pas compte des données les plus récentes, faisant état d'une prévalence du COVID-long moins élevée : un bulletin plus récent de SPF (publié en juin 2023, et portant sur la période de septembre à novembre 2022) rapporte une prévalence de 8% parmi l'ensemble des personnes ayant été infectées par le SARS-CoV-2 au cours des 3 derniers mois. Le choix de ne pas recourir à la source de données la plus récente est favorable à l'intervention évaluée. De plus, l'analyse de sensibilité déterministe sur la variabilité des paramètres ne permet pas d'explorer pleinement l'impact de ce choix sur les résultats : les bornes de variation définies [24% ; 36%] ne comprenant pas la valeur plus récente identifiée.	Importante Importante

Tableau 6. Synthèse des paramètres intégrés

	≤64 ans	≥65 ans	Source
Efficacité vaccinale [IC 95%]	84,5% [75,1 ; 90,3]	59,2 % [-46,1 ; 90,8]	Essai pivot 2019 nCoV-302
Probabilité d'infection	0,74%	2,39%	Geodes, SPF (S26 2022 à S25 2023)
Proportion hospitalisation en SI	0,12%	0,26%	ScanCovid (juillet 2021 à juillet 2022)
Proportion hospitalisation sans SI	0,28%	1,21%	
Proportion ambulatoire	99,60%	98,54%	Calcul à partir des hospitalisations

Évaluation déposée par l'industriel			Analyse critique SEM	Réserve
Probabilité COVID-long	30%	SPF (2022)		
Probabilité de décès post-hospitalisation	Sans SI : 11,40% Avec SI : 21,94%	ScanCovid (novembre 2021 à novembre 2022).		
Méthodes d'estimation des événements intercurrents L'estimation de la fréquence des EI modélisés repose sur la revue systématique de Sutton et al. (2022).			L'estimation de la fréquence des EI pose problème. La fréquence cumulée rapportée par l'industriel (1,572 par injection) n'est pas retrouvée dans la source de donnée mentionnée.	Mineure

Validation

Validation interne : non effectuée.				Importante
Validation externe : comparaison du nombre d'hospitalisation et du nombre de décès modélisés dans le bras absence de vaccination au sein d'une cohorte de 19,5 millions d'individus, avec les données issues de SPF (GEODES) et de la DREES chez les adultes âgés de 18 ans et plus entre juillet 2021 et juillet 2022 (cf. tableau 7).				
Tableau 7. Exercice de validation externe des hospitalisations et décès simulés (cohorte 19,5 millions individus)				
Nombre	Simulation (bras absence de vaccination)	SPF (GEODES)	DREES	
Hospitalisations	96 600	177 113	124 399	
Décès	10 963	18 700	12 385	
Validation croisée : non effectuée.				

Validation interne : les éléments décrits par l'industriel semblent s'apparenter à de la vérification technique du modèle et de la validation externe des résultats du modèle (cf. ci-après). L'industriel n'a pas conduit d'exercice de comparaison des données s'apparentant à de la validation interne des données.
Validation externe : des incohérences sont observées entre le nombre d'hospitalisation rapportées dans les rapports technique et de réponse à l'échange technique, et les données du modèle. Au-delà de ces incohérences, les simulations du modèle (hospitalisations et décès) s'inscrivent dans des ordres de grandeur inférieures à celles des sources de données externes mobilisées (cf. tableau 7). Ces différences peuvent en partie s'expliquer par les différentes populations au sein desquels les nombres d'évènements sont estimés : les estimations du modèle sont issues d'une cohorte de 19,5 millions constituant une approximation de l'effectif de la population française d'analyse, alors que les estimations issues de SPF et de la DREES concernent l'ensemble de la population française. Compte-tenu de ces éléments, la portée de l'exercice de validation externe est limitée.
Validation croisée : l'absence d'exercice de validation croisée est acceptable, en l'absence d'identification par l'industriel d'évaluation économique publiée relative à la stratégie évaluée.

Estimation de l'utilité

Absence de collecte de données de qualité de vie dans les études pivots 2019nCov-301 et 2019nCov-302, expliquée par l'industriel par la situation d'urgence du fait du contexte pandémique exigeant une approbation réglementaire rapide.	L'absence de collecte de donnée de qualité de vie dans les essais pivots est regrettable. Les sources de données identifiées à partir de l'étude de l'ICER (Poteet et al. 2021, Sullivan et al. 2020, Barbut et al. 2019) et à partir de l'avis économique de la CEESP relatif à	
---	---	--

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM	Réserve								
Sources de données : – Identification par l'industriel des sources de données suivantes issues de la littérature, • Poteet et al. 2021, Sullivan et al. 2020, Barbut et al. 2019 : identifiées à partir de l'étude <i>Special Assessment of Outpatients Treatments for COVID-19</i> de l'ICER ; • Hagiwara et al. 2018, Halpin et al. 2021 : identifiées à partir de l'avis économique de la CEESP relatif à EVUSHELD en 2022 ; • Janssen et al. 2019. Méthode d'estimation L'estimation des pertes de QALY totales associées à chaque stratégie se fonde sur la considération : – 1. De désutilités retranscrivant la perte de qualité de vie associée au mode de prise en charge de l'infection des patients et aux évènements cliniques modélisés (EI et COVID-long) : • dont l'estimation repose sur l'identification de désutilités issues de la littérature, pondérées par la durée moyenne supposée de la prise en charge (cf. Tableau 8). – 2. Des décès prématurés liées à la COVID-19 : • dont l'estimation repose sur l'espérance de vie moyenne par groupe d'âges (cf. section population simulée) pondérées par les scores d'utilités de la population générale française publiés par Janssen et al. 2019 (cf. Tableau 8), EI – Source de données : repose sur l'avis économique de la CEESP relatif à SPIKEVAX. Tableau 8. Synthèse des désutilités intégrées <table><tr><th>Etat de santé</th><th>Désutilité</th><th>Durée (jours)</th><th>Désutilité intégrée (QALY)</th></tr><tr><td>Prise en charge ambulatoire</td><td>-0,19</td><td>10</td><td>-0,0052 par épisode</td></tr></table>	Etat de santé	Désutilité	Durée (jours)	Désutilité intégrée (QALY)	Prise en charge ambulatoire	-0,19	10	-0,0052 par épisode	EVUSHELD en 2022 (Hagiwara et al. 2018, Halpin et al. 2021) sont décrites. Mais leur sélection n'a été ni explicitée ni discutée. Mis à part concernant le COVID-long, l'industriel n'a pas indiqué spécifiquement la source de données sur laquelle s'appuie les désutilités rapportées. S'agissant de l'estimation des durées de prise en charge des évènements infectieux, il est fait référence à deux sources de données (Sheinson et al. 2021 et Tenforde et al. 2020). Des incohérences sont observées entre les durées issues de ces études rapportées par l'industriel et celles considérées dans l'analyse. Au-delà de ces problématiques en lien avec l'identification et le choix des sources de données mobilisées, mis à part l'âge, l'industriel n'a pas présenté et discuté l'hétérogénéité constatée notamment entre : – les caractéristiques des populations des différentes études retenues, et de celles de la population d'analyse (par exemple : nationalité des patients étudiés, indications des études, période de collecte, comorbidité des patients) ; – les méthodes de recueil de qualité de vie entre les études. De plus : – l'hypothèse implicite selon laquelle les scores d'utilité de la population d'analyse sont supposés comparables à ceux de la population générale française (issus de Janssen et al. 2019) est forte s'agissant du groupe des sujets âgés de plus de 18 ans et de moins de 65 ans ayant un risque de forme sévère. – l'estimation de la désutilité liée à la survenue des EI n'est pas suffisamment décrite. Mis à part s'agissant de l'âge, l'absence d'argumentation quant à la cohérence des données mobilisées ne permet pas d'assurer la robustesse de l'estimation des pertes de QALY. Ces désutilités sont ainsi source d'une incertitude importante. Enfin, le choix des sources de données n'a pas été testé en analyse de sensibilité en scénario, mais les désutilités intégrées ont été testées par des analyses de sensibilité déterministes dont les résultats ne sont pas présentés (cf. section exploration de l'incertitude). Au cours de l'échange technique, l'industriel a comparé les désutilités intégrées relatives au mode de prise en charge des infections, à celles issues de l'avis économique de la CEESP relatif à SPIKEVAX (2023). Il est observé que les désutilités de la présente analyse sont inférieures à celles de SPIKEVAX.	Importante
Etat de santé	Désutilité	Durée (jours)	Désutilité intégrée (QALY)							
Prise en charge ambulatoire	-0,19	10	-0,0052 par épisode							

Évaluation déposée par l'industriel				Analyse critique SEM	Réserve
Prise en charge hospitalière sans SI	-0,30	17	-0,0140 par épisode		
Prise en charge hospitalière avec SI	-0.55	22	-0,0332 par épisode		
COVID-long	NA	NA	-0,00018 par cycle		
Décès prématuré	NA	NA	≥65 ans : -20 ≤64 ans : -10		
EI	-0,1	1	-0,00052 après pondération par la fréquence		

Estimation des coûts

Les coûts ont été actualisés, si nécessaire, en Euros₂₀₂₃ selon l'indice des prix à la consommation pour les services de santé de l'INSEE.

Coûts d'acquisition : nombre de doses d'après les recommandations (une dose par an pour les moins de 80 ans et deux doses par an pour les 80 et plus et immunodéprimés). Coût unitaire modélisé [REDACTED] € PPTC par dose (avec honoraire de dispensation).

Coût d'administration : répartition de l'administration entre les pharmaciens, les médecins et les infirmiers à partir de datavaccin covid ameli (Tableau 19). Valorisation à partir des tarifs ou des coûts observés dépassements le cas échéant. Concernant la consultation chez le médecin, choix d'un coût divisé par deux du fait vaccination saisonnière concomitante anti-grippe.

Analyse de sensibilité : coût-consultation médecin non-divisé (RDCR +8%)

Prise en charge des infections :

- Hypothèse : prise en charge ambulatoire par deux consultations auprès du médecin généraliste (hypothèse) et consommation de paracétamol et kétoprofène (hypothèse similaire avis de la CEESP relatif à EVUSHELD 2022)
- Hospitalisations avec et sans prise en charge en soins intensifs : valorisation via ENC 2019 (cf. Tableau 20 et Tableau 21).

D'une manière générale, les postes de coûts sont présentés, la mesure des ressources consommées est décrite et la valorisation est réalisée en conformité avec les recommandations, toutefois :

- L'administration concomitante des vaccins antigrippe et COVID par le médecin généraliste est un argument understandable, mais il n'est pas nécessairement attendu pour autant en analyse de référence la valorisation par moitié du coût de la consultation associée. Lorsque, toutes choses égales par ailleurs, le coût total d'une consultation est considéré, le RDCR augmente d'environ 8% en comparaison à l'analyse de référence.
- L'identification et la mesure des ressources consommées dans la prise en charge du COVID-long ne sont pas étayés.

Mineure

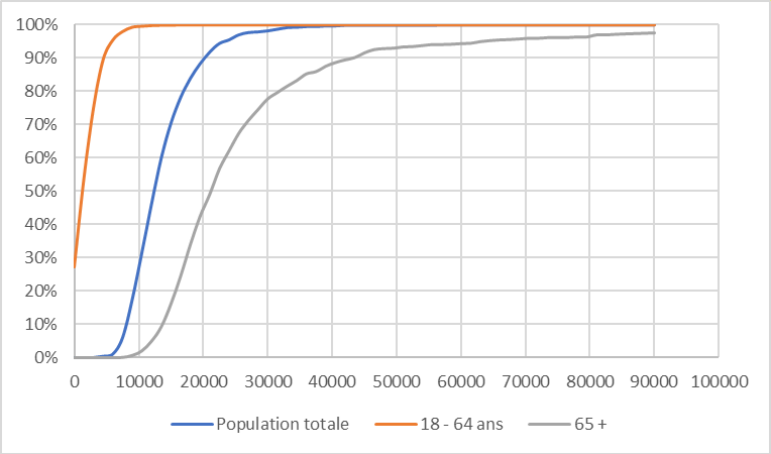
Évaluation déposée par l'industriel		Analyse critique SEM	Réserve
– Dépistages : considération uniquement des tests des individus infectés et pris en charge en ambulatoire. Répartition entre tests RT-PCR et anti-génique se fondant sur SI-DEP. Valorisation via les tarifs. – Covid-long : hypothèse de 4 visites annelles auprès d'un pneumologue et d'exams d'imageries (cf. Tableau 22).			
Tableau 9. Synthèse des principaux coûts intégrés			
	Coût		
Coût moyen de l'acquisition des vaccins par personne (prenant en compte les deux doses administrées pour les 80+ et immunodéprimés)	██████ €		
Coût moyen pondéré d'administration	12,60 €		
Coût moyen d'un test dépistage	32,03 €		
Coût d'une infection prise en charge en ambulatoire	59,97 €		
Coût d'une infection prise en charge à l'hôpital sans soin intensif	3 285 €		
Coût d'une infection prise en charge à l'hôpital avec soins intensifs	13 260 €		
Coût du Covid-long par cycle	6,48 €		

Exploration de l'incertitude

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM	Réserve
Analyse déterministe sur la variabilité des paramètres : – Bornes inférieures et supérieures des IC95% lorsqu'elles étaient disponibles (EV des personnes âgées de moins de 65 ans) sinon variations arbitraires de $\pm 20\%$ autour de la valeur moyenne. – Variables intégrées (liste complète présentée en complément C) : âge moyen des 65 ans et plus, probabilité de passage à l'état infecté, efficacité vaccinale chez les 18-64 ans, efficacité vaccinale chez les 65 ans et plus, taux d'actualisation, proportion d'hospitalisations pour les 65 ans et plus avec soins intensifs, probabilité de mortalité post-hospitalisation, probabilité de passage à l'état Covid-long, proportion d'infections ne nécessitant pas d'hospitalisations, l'âge moyen des 18-64 ans. Analyses de sensibilité en scenario déterministes – Sur des hypothèses et choix méthodologiques de modélisation (détails présentés en complément) : efficacité vaccinale, coût de la vaccination, Covid-long, coût de la consultation médicale auprès d'un médecin généraliste. – Prix d'acquisition du NUVAXOVID (PPTTC) : █████ % █████ %. Analyse probabiliste – Analyse fondée sur 1000 simulations de Monte Carlo – Distributions de probabilité associées aux paramètres du modèle : • Bêta : probabilités de transition entre les états, désutilités, facteur multiplicateur efficacité des 65 et plus ; • Gamma : paramètres portant sur les coûts ; • Normale : âge.	– Le nombre d'analyses de sensibilité en scénario est insuffisant. Des analyses de sensibilité déterministes supplémentaires étaient attendues afin d'explorer l'impact sur les résultats des choix et hypothèses de modélisation, notamment concernant l'horizon temporel, la structure du modèle, le choix des sources de données pour mobiliser pour document l'efficacité vaccinale, les taux d'attaque d'hospitalisation et de mortalité (cf. réserves section méthode d'estimation des probabilités de transition), l'estimation de des scores d'utilité et des coûts. A noter, dans le document de réponse à l'échange technique, l'industriel a conduit des analyses de sensibilité en scénario supplémentaires, ne tenant pas compte de l'ensemble des modifications introduites à l'occasion de l'échange technique. Les résultats de ces analyses de sensibilité en scénario ne sont ainsi pas exploitables. – Concernant l'analyse de sensibilité déterministe sur la variabilité des paramètres : • mis à part pour l'EV des personnes âgées de moins 65 ans, le choix des bornes de variation est arbitraire ($\pm 20\%$) et ne tient pas compte du niveau de variabilité de certains paramètres (cf. estimation de la probabilité de transition vers le Covid-long). - en particulier l'estimation des bornes de variation de l'EV des personnes âgées de 65 ans et plus pose problème : elles ne reposent pas sur l'intervalle de confiance à 95%, mais sur une variation d'environ $\pm 29\%$, menant à des bornes moins étendues que celles issues de l'intervalle de confiance. Cette variation a été estimée par l'intermédiaire d'un facteur multiplicateur vs. l'EV chez les patients âgés de moins de 65 ans. Par ailleurs, dans l'analyse de sensibilité probabiliste, c'est ce multiplicateur qui a été inclus et non pas l'EV des personnes âgées de 65 ans et plus. • seuls les résultats des 10 paramètres entraînant les variations les plus importantes sont présentés, les résultats sur les autres paramètres ne sont pas présentés. – L'équation reliant le prix au RDCR n'a pas été présentée par l'industriel mais deux prix inférieurs au prix revendiqué ont été testés.	Cf. réserves ci-avant Mineure

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

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

Résultats de l'analyse de référence						Analyse probabiliste associée
Résultats actualisés – population d'analyse (horizon temporel vie entière)						La probabilité de 80% pour la vaccination par NUVAXOVID d'être coût-efficace est atteinte pour une disposition à payer d'environ 16 500 €/QALY Courbe d'acceptabilité 
Stratégie	Coûts (€)	AV perdues	QALY perdues	RDCR (€/AV)	RDCR (€/QALY)	
Absence de vaccination	90 592	8,607	9,624			
Vaccination par NUVAXOVID	157 820	3,376	4,177	12 851	12 344	
Analyses en sous-population						
Résultats actualisés – 18 à 64 ans atteints de comorbidités (horizon temporel vie entière)						
Stratégie	Coûts (€)	AV perdues	QALY perdues	RDCR (€/AV)	RDCR (€/QALY)	
Absence de vaccination	37 2016	2,5085	3,3578			
Vaccination par NUVAXOVID	40 524	0,6102	0,9461	1 742	1 372	
Résultats actualisés – 65 ans et plus (horizon temporel vie entière)						
Résultats par sous-population						
Stratégie	Coûts (€)	AV perdues	QALY perdues	RDCR (€/AV)	RDCR (€/QALY)	
Absence de vaccination	53 376	6,0987	6,2660			
Vaccination par NUVAXOVID	117 296	2,7658	3,2313	19 178	21 064	

Variation du RDCR en fonction du prix

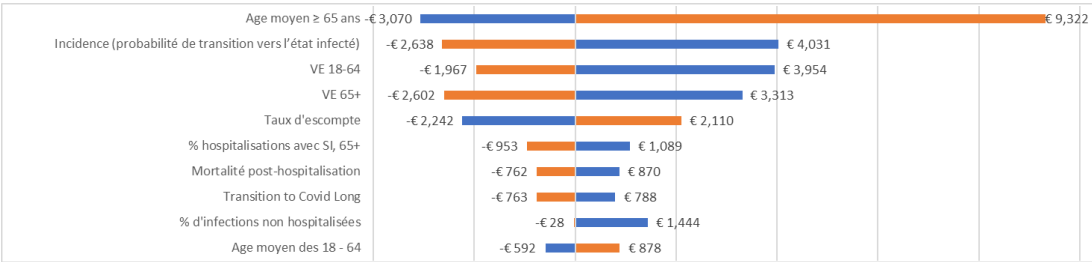
Prix PPTTC EUR 2023 par dose	■ (■)	■
Coûts totaux incrémentaux	42 025	4 981
RDCR	7 716	915

Exploration de l'incertitude

Analyse de sensibilité en scénario (détails en compléments)

Analyse de référence : 12 344 €/QALY	RDCR (en €/QALY)	variation vs. AR
Déclin de l'efficacité vaccinale	15 004	+22%
Coûts de la vaccination █████%	17 135	+39%
Non-considération du COVID-long	16 596	+34%
Coût consultation médecin adminis- tration non-divisé par 2	13 837	+8%

Principales variables sources d'incertitude statistique



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

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM	Réserve
Objectif		
Comparer les dépenses de l'Assurance Maladie sur 5 ans chez des individus non-vaccinés autrement, dans une situation où NUVAXOVID est disponible, à une situation sans NUVAXOVID.	L'objectif de l'analyse a été modifié par l'industriel à l'occasion de l'échange technique. Le présent objectif formulé par l'industriel propose de focaliser l'analyse : – sur les « individus non-vaccinés autrement » – ce choix peut paraître cohérent avec le positionnement de NUVAXOVID dans la stratégie de vaccination en vigueur, à savoir : « en alternative aux vaccins à ARNm bivalents pour les personnes réticentes à ce type de vaccins et celles qui ne peuvent en bénéficier (contre-indications) ». – uniquement sur les dépenses liées à l'acquisition et à l'administration de NUVAXOVID – les dépenses notamment liées à la prise en charge de la COVID-19 et ses conséquences ne sont ainsi pas considérées (cf. section modèle de l'AIB).	Aucune
Choix structurants		
Perspective : Assurance Maladie obligatoire (AMO).	Conforme aux recommandations méthodologiques.	Aucune
Horizon temporel : 5 ans Début de l'analyse : automne 2024.	Le choix d'un horizon temporel de 5 ans est conforme aux recommandations méthodologiques. Il a été justifié par l'industriel compte-tenu du contexte de vaccination de routine contre la COVID-19, dans laquelle la mise à disposition du NUVAXOVID s'inscrit, et de la volonté de tenir compte des évolutions démographiques à cet horizon.	Aucune
Population d'analyse : constituée des populations suivantes, pour lesquels la vaccination est recommandée : – les adolescents âgés de 12 à 17 ans à risque de développer une forme grave de l'infection à la Covid-19 ; – les adultes âgés de 18 à 64 ans à risque de développer une forme grave de l'infection à la Covid-19 ; – les adultes âgées de 65 ans et plus ; – les personnes vivant dans l'entourage ou en contacts réguliers avec des personnes immunodéprimées ou vulnérables	La population d'analyse est cohérente avec l'objectif de l'analyse, avec l'indication du NUVAXOVID, et avec les recommandations vaccinales en vigueur.	Aucune
Population cible	Les sources de données considérées pour l'estimation de la population cible semblent pertinentes. Les effectifs estimés par sous-population sont sensiblement	Aucune

Évaluation déposée par l'industriel				Analyse critique SEM		Réserve																												
Tableau 10. Estimation de l'effectif de la population cible <table><tr><th>Sous-population</th><th>Effectif</th><th>Source</th></tr><tr><td>12 – 17 ans atteints de co-morbidités</td><td>200 106</td><td>Assurance Maladie ALD (2021)</td></tr><tr><td>18 – 64 ans atteints de co-morbidités</td><td>5 060 026</td><td>Assurance Maladie ALD (2021)</td></tr><tr><td>≥65 ans</td><td>14 463 829</td><td>INSEE (2023)</td></tr><tr><td>Entourage et contact réguliers avec personnes vulnérables</td><td>3 529 064</td><td>OCDE (2021), INSEE (2023) et Assurance Maladie ALD (2021)</td></tr><tr><td>Total</td><td>23 253 025</td><td>NA</td></tr></table> Hypothèse de croissance de la population cible au cours du temps : – <65 ans : 0,3% (source : INSEE 2022) – ≥65 ans : 2,7% (source : Bonnet et al. 2021) Tableau 11. Evolution de l'effectif de la population cible <table><tr><th>2024</th><th>2025</th><th>2026</th><th>2027</th><th>2028</th></tr><tr><td>23 253 025</td><td>23 669 916</td><td>24 097 430</td><td>24 535 852</td><td>24 985 476</td></tr></table>				Sous-population	Effectif	Source	12 – 17 ans atteints de co-morbidités	200 106	Assurance Maladie ALD (2021)	18 – 64 ans atteints de co-morbidités	5 060 026	Assurance Maladie ALD (2021)	≥65 ans	14 463 829	INSEE (2023)	Entourage et contact réguliers avec personnes vulnérables	3 529 064	OCDE (2021), INSEE (2023) et Assurance Maladie ALD (2021)	Total	23 253 025	NA	2024	2025	2026	2027	2028	23 253 025	23 669 916	24 097 430	24 535 852	24 985 476	différents de ceux de l'avis de la CT relatif au NUVAXOVID, mais s'inscrivent dans des ordres de grandeurs comparables.		
Sous-population	Effectif	Source																																
12 – 17 ans atteints de co-morbidités	200 106	Assurance Maladie ALD (2021)																																
18 – 64 ans atteints de co-morbidités	5 060 026	Assurance Maladie ALD (2021)																																
≥65 ans	14 463 829	INSEE (2023)																																
Entourage et contact réguliers avec personnes vulnérables	3 529 064	OCDE (2021), INSEE (2023) et Assurance Maladie ALD (2021)																																
Total	23 253 025	NA																																
2024	2025	2026	2027	2028																														
23 253 025	23 669 916	24 097 430	24 535 852	24 985 476																														
Scénarios comparés : – Scénario sans NUVAXOVID – Scénario avec NUVAXOVID				Les scénarios comparés sont cohérents avec l'objectif formulé par l'industriel.		Aucune																												
				Dans les scénarios sans et avec NUVAXOVID, l'industriel ne définit pas explicitement les options disponibles pour les individus non-vaccinés par NUVAXOVID. Par conséquent, les individus vaccinés et non-vaccinés ne sont pas distingués, et parmi les individus vaccinés, les alternatives disponibles dans la vaccination contre la COVID-19 ne sont pas considérées dans l'analyse. Ces dernières avaient toutefois été initialement considérées par l'industriel, avant d'être retirées suite l'échange technique.																														
				L'option complémentaire à la vaccination par NUVAXOVID est dénommée par défaut et en l'absence de description par l'industriel : « non-vaccination par NUVAXOVID ».																														

Parts de marché et population rejointe

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM	Réserve																		
L'estimation de la population rejointe par NUVAXOVID repose sur les hypothèses suivantes : – atteinte en 2028 d'une couverture vaccinale de 50% de la population cible, • estimation s'appuyant sur la couverture vaccinale contre la grippe (moyenne des 5 dernières années d'environ 51,9%) ; – atteinte en 2028 d'une part de marché de ███% pour NUVAXOVID, soit ███% de la pop cible ; • estimation s'appuyant sur une étude conduite par l'industriel auprès de 10 pharmaciens d'officines : ces derniers ont rapporté que d'après eux, 20% des individus appréhenderait la vaccination contre la COVID-19, parmi lesquels 12% ont une réticence spécifique à la vaccination par ARNm ; – augmentation de la diffusion du NUVAXOVID lente entre 2024 et 2026 du fait du « <i>joint procurement agreement</i> » en place sur ces années. Tableau 12. Parts de marché scénario « Avec NUVAXOVID » <table><tr><th></th><th>2024</th><th>2025</th><th>2026</th><th>2027</th><th>2028</th></tr><tr><td>Vaccination par NUVAXOVID</td><td>██</td><td>██</td><td>██</td><td>████</td><td>████</td></tr><tr><td>Non-vaccination par NUVAXOVID</td><td>████</td><td>████</td><td>████</td><td>██████</td><td>████</td></tr></table>		2024	2025	2026	2027	2028	Vaccination par NUVAXOVID	██	██	██	████	████	Non-vaccination par NUVAXOVID	████	████	████	██████	████	L'industriel présente uniquement les hypothèses cibles à l'horizon 2028 s'agissant de la couverture vaccinale et de la part de marché du NUVAXOVID. – Concernant l'étude menée par l'industriel au sujet de la réticence à la vaccination, la représentativité et la robustesse des estimations n'ont pas été discutées et ne sont pas assurées (échantillon constitué de 10 pharmaciens). – Concernant l'évolution de la couverture vaccinale : • interrogé au cours de l'échange technique à ce sujet, l'industriel indique qu'une augmentation de cette dernière dès l'année 2024/2025 est à prévoir, avec ou sans l'introduction du NUVAXOVID, du fait de l'autorisation (en vigueur depuis l'été 2023), de la prescription et de l'administration du vaccin contre la COVID-19 par les pharmaciens, infirmiers et sage-femmes. Toutefois, il n'est pas attendu que cette augmentation ait d'impact spécifique sur la population rejointe définie en cohérence avec l'objectif de l'analyse (les individus non-vaccinés autrement), mais davantage sur l'ensemble des individus éligibles à la vaccination. Concernant les projections de 2024 à 2027 : la couverture vaccinale et la diffusion de NUVAXOVID ne sont pas distinguées par l'industriel, l'estimation de la population rejointe par NUVAXOVID n'est pas décrite par l'industriel et ne repose sur aucune donnée. L'estimation de la population rejointe par NUVAXOVID au cours du temps est insuffisamment argumentée, et n'est pas explorée en analyse de sensibilité en scénario. Ainsi, compte-tenu des limites associées à l'estimation de la population rejointe les résultats de l'impact budgétaire sont incertains.	Importante
	2024	2025	2026	2027	2028															
Vaccination par NUVAXOVID	██	██	██	████	████															
Non-vaccination par NUVAXOVID	████	████	████	██████	████															

Modèle de l'AIB

Modèle qualifié de « simple combinaison linéaire » qui permet l'estimation des populations annuelles cibles et rejointes et des coûts liés à l'acquisition et à l'administration des vaccins.

L'analyse repose sur un modèle à multi-cohorte incidentes ne tenant pas compte des infections liées au Sars-Cov2 et des conséquences de ces dernières.

Le choix d'un tel modèle conduit à focaliser l'analyse uniquement sur les dépenses liées à l'acquisition et à l'administration du vaccin et ne permet notamment pas de rendre compte des dépenses liées à la prise en charge de la COVID-19 et ses conséquences. Bien que constituant une approche très simplificatrice et non-exhaustive, il est attendu que cette approche soit conservatrice comparativement à une approche plus complète.

Aucune

Mesure et valorisation des coûts

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM	Réserve
Les postes de coûts considérés sont : – les coûts liés à l'acquisition du vaccin NUVAXOVID. • du fait du début de l'analyse en automne 2024, pour les personnes âgées de plus de 80 ans et pour personnes immunodéprimées, seule une administration est considérée en 2024. – les coûts liés à l'administration du vaccin NUVAXOVID. Les coûts sont exprimés en Euros₂₀₂₃ et actualisés si nécessaire selon l'indice des prix à la consommation pour les biens et services de santé. Les coûts intégrés sont présents en complément D.	L'estimation des coûts relatifs à l'acquisition et à l'administration du vaccin NUVAXOVID fait l'objet d'une analyse critique transposable, en particulier s'agissant de la méthode de valorisation de l'administration du vaccin par un médecin généraliste.	Mineure
Analyses de sensibilité		
Analyse déterministe sur la variabilité des paramètres : aucune. Analyse de sensibilité en scénario déterministes : aucune.	Conformément aux recommandations, des analyses de sensibilités déterministes en scénario aurait dû a minima être conduites.	Importante

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

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

Résultats de l'analyse d'impact budgétaire						
Population rejointe						
Années	2024	2025	2026	2027	2028	Cumul
Nombre d'individus vaccinés par NUVAXOVID						
Nombre de doses administrées						
Impact budgétaire						
Années	2024	2025	2026	2027	2028	Cumul
Coûts d'acquisition						
Coûts d'administration						
IB total						€

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

4.1. Modélisation

4.1.1. Population simulée

L'espérance de vie de la population simulée a été estimée en divisant la population en groupes d'âge de cinq ans puis en calculant l'âge médian de chaque groupe. Les âges moyens pondérés des deux groupes de population ont ensuite été estimés. L'espérance de vie moyenne pour chacun des deux sous-groupes a été estimée en choisissant les données d'espérance de vie de l'INSEE de 2017 à 2019 qui correspondaient le mieux à l'âge médian des sous-groupes :

Tableau 13. âge moyen pondéré de chaque sous-groupe et groupe d'âge correspondant choisi pour l'espérance de vie moyenne

Groupe	Age médian, pondéré	Groupe d'âge correspondant d'après les données de l'INSEE
18-64 ans avec comorbidités	50 ans	40 ans
65 ans et plus	75 ans	80 ans

L'espérance de vie moyenne non actualisée pour chaque sous-groupe a été pondérée par le ratio homme-femme des classes d'âge 40-44 ans et 70 ans et plus estimée à partir des estimations d'espérance de vie de l'INSEE pour 2023.

4.1.2. Estimation des probabilités de transitions

Tableau 14. Étapes du calcul du nombre total d'épisodes et de la transition de probabilité par semaine de l'état susceptible à infecté

	Nombre de patients par an (52 semaines) ayant eu au plus une confirmation de test positive par laboratoire par semaine		Nombre de patients par semaine en moyenne confirmé en laboratoire, 1 patient			Probabilité de transition de l'état susceptible à infecté, par semaine, population d'analyse	
Age	18 à 64 ans	65 ans et plus	18 à 64 ans	65 ans et plus	Agrégé	18 à 64 ans	65 ans et plus
juillet 2022 à juillet 2023	6 285 075	5 600 676	120 867	107 705	228 572	2,39%	0,74%

Source : rapport technique de l'industriel (mars 2024)

Tableau 15. Proportion d'épisodes par mode de prise en charge, par classe d'âge, de juillet 2021 à juillet 2022

	18 - 64 ans, haut risque	≥ 65 ans	Hypothèses et sources
Hospitalisations sans SI	45 797	92 701	ScanCovid
Hospitalisations avec SI	18 775	19 842	ScanCovid

Nombre de patients par an (52 semaines) ayant eu au plus une confirmation de test positive par laboratoire par semaine	16 219 509	7 685 922	Calculé
Probabilité que l'épisode infectieux soit pris en charge en ambulatoire	99,60%	98,54%	Calculé
Probabilité que l'épisode infectieux soit pris en charge en hospitalisation sans SI	0,28%	1,21%	Calculé
Probabilité que l'épisode infectieux soit pris en charge en hospitalisation avec SI	0,12%	0,26%	Calculé

Source : rapport technique de l'industriel (mars 2024)

Tableau 16. Données d'hospitalisation et décès sur novembre 2021 – novembre 2022 et calcul de la mortalité

	Effectifs rapportés par ScanCovid	Pourcentage par rapport à la population hospitalisée correspondante	Hypothèses et sources
Hospitalisation sans SI	112 180	Sans objet	ScanCovid, Novembre 2021 – Novembre 2022
Hospitalisation avec SI	26 959	Sans objet	ScanCovid, novembre 2021 – novembre 2022
Décès après hospitalisation sans SI	12 785	11,40%	ScanCovid et Calculé
Décès après hospitalisation avec SI	5 915	21,94%	ScanCovid et Calculé

Source : rapport technique de l'industriel (mars 2024)

4.1.3. Mesure et valorisation des états de santé en utilité

Tableau 17. Estimation des QALYs perdus par semaine pour les individus souffrant de Covid long

	Perte d'utilité (Evusheld avis d'efficacité : valeurs utilisées pour 6 mois)	Distribution des états tunnels dans la population âgée de 65 ans et plus	Distribution des états tunnels dans la population 18-64 avec comorbidités
Après un épisode en ambulatoire	0,0036	98,57%	99,61%
Après un épisode en hospitalisation sans SI	0,1690	1,18%	0,28%
Après un épisode en hospitalisation avec SI	0,1690	0,25%	0,11%
Proportion de patients dans chaque sous-groupe		25,92%	74,08%
Perte de QALY par semaine lors d'un Covid long	0,00018		

Source : rapport technique de l'industriel (mars 2024)

Tableau 18. Estimations des paramètres d'inputs utilisés dans le modèle

Population	Individus de 18 à 64 ans avec des comorbidités	Individus de plus de 65 ans
Age moyen	50	75
Espérance de vie (AV non actualisées)	34	15
AV actualisées	24	13

Population	Individus de 18 à 64 ans avec des comorbidités	Individus de plus de 65 ans
QALY non actualisés	29	12
QALY actualisés	20	10

Source : rapport technique de l'industriel (mars 2024)

4.1.4. Mesure et valorisation des coûts

Tableau 19. Récapitulatif des coûts d'administration par dose

	Coût unitaire	Répartition	Source pour les coûts
Pharmacien	7,50 EUR	40,93%	Tarifs publiés sur Ameli.fr ⁶⁷
Médecin	12,71 EUR	51,83%	50% * 25,41 (co-administration avec le vaccin grippe)
Infirmier	7,56 EUR	7,24%	Tarifs publiés sur Ameli.fr ⁶⁷
Total administration par dose	10,20 EUR	100%	Calcul

Source : rapport technique de l'industriel (mars 2024)

Tableau 20. Calcul de la valorisation d'une hospitalisation sans soins intensif

Code GHM	Coûts hors structure EUR 2019 ENC	Coûts hors structure (inflaté)	Nombre de séjours 2022	Durée moyenne de séjour (jour)	Forfait hospitalier	Coût total du GHM (inflaté)	Distribution (%)
Secteur privé							
04M071	1 179,32 EUR	1 170,57 EUR	1 122	2,82	20,00 EUR	1 226,97 EUR	1%
04M072	2 017,33 EUR	2 002,36 EUR	4 019	7,52	20,00 EUR	2 152,76 EUR	2%
04M073	2 723,19 EUR	2 702,98 EUR	5 875	12,23	20,00 EUR	2 947,58 EUR	3%
04M074	3 135,54 EUR	3 112,27 EUR	2 294	23,36	20,00 EUR	3 579,47 EUR	1%
04M07T	159,53 EUR	158,35 EUR	2 394	0,53	20,00 EUR	168,95 EUR	1%
Secteur public							
04M071	1 389,33 EUR	1 379,02 EUR	12 088	2,6	20,00 EUR	1 431,02 EUR	6%
04M072	2 203,20 EUR	2 186,85 EUR	40 704	7,56	20,00 EUR	2 338,05 EUR	22%
04M073	3 287,43 EUR	3 263,03 EUR	65 007	12,51	20,00 EUR	3 513,23 EUR	34%
04M074	8 777,37 EUR	8 712,22 EUR	24 683	21,77	20,00 EUR	9 147,62 EUR	13%
04M07T	611,07 EUR	606,53 EUR	31 104	0,61	20,00 EUR	618,73 EUR	16%
Coût total pondéré moyen							3 285 EUR

Source : rapport technique de l'industriel (mars 2024)

Tableau 21. Calcul de la valorisation d'une hospitalisation avec soin intensif

Code GHM	Coûts hors structure EUR 2019 ENC	Coûts hors structure (inflaté)	Nombre de séjours 2022	Durée moyenne de séjour (jour)	Forfait réa inflaté 2023	Forfait hospitalier	Coût total du GHM (inflaté)	Distribution (%)
Secteur privé (OQN)								
04M071	1 927,68 EUR	1 913,37 EUR	1 122	2,82	646,54 EUR	20,00 EUR	3 793,01 EUR	1%
04M072	3 712,70 EUR	3 685,15 EUR	4 019	7,52	646,54 EUR	20,00 EUR	8 697,53 EUR	2%
04M073	5 271,22 EUR	5 232,09 EUR	5 875	12,23	646,54 EUR	20,00 EUR	13 383,87 EUR	3%
04M074	10 995,78 EUR	10 914,17 EUR	2 294	23,36	646,54 EUR	20,00 EUR	26 484,54 EUR	1%

Code GHM	Coûts hors structure EUR 2019 ENC	Coûts hors structure (inflaté)	Nombre de séjours 2022	Durée moyenne de séjour (jour)	Forfait réa inflaté 2023	Forfait hospitalier	Coût total du GHM (inflaté)	Distribution (%)
04M07T	753,22 EUR	747,63 EUR	2 394	0,53	646,54 EUR	- EUR	1 090,30 EUR	1%
Secteur public (DGF)								
04M071	2 249,06 EUR	2 232,36 EUR	12 088	2,6	801,23 EUR	20,00 EUR	4 367,56 EUR	6%
04M072	4 072,69 EUR	4 042,46 EUR	40 704	7,56	801,23 EUR	20,00 EUR	10 250,95 EUR	22%
04M073	6 120,25 EUR	6 074,82 EUR	65 007	12,51	801,23 EUR	20,00 EUR	16 348,41 EUR	34%
04M074	12 766,59 EUR	12 671,83 EUR	24 683	21,77	801,23 EUR	20,00 EUR	30 550,01 EUR	13%
04M07T	865,96 EUR	859,54 EUR	31 104	0,61	801,23 EUR	- EUR	1 348,29 EUR	16%
Coût total pondéré moyen								13 260 EUR

Source : rapport technique de l'industriel (mars 2024)

Tableau 22. Coût des actes techniques conduits dans le cadre du suivi de la Covid-19 longue

Acte technique	Code acte	Libellé de l'acte	Valeur du modificateur	Modificateur	Tarif
Scanner du thorax	ZBQK001	Scanographie du thorax, sans injection intraveineuse de produit de contraste	ADI	[E, F, P, S, U, Y, Z]	25,27 EUR
Echographique cardiaque	DZQJ001	Échographie-doppler du cœur et des vaisseaux intrathoraciques, par voie œsophagienne [Échocardiographie-doppler transœsophagienne]	ADE	[F, P, S, U]	143,08 EUR
Coût total pour 2 imageries dans l'année	168,35 EUR				
Coût par semaine	3,24 EUR				

Source : rapport technique de l'industriel (mars 2024)

Coûts des tests de dépistages. Source : rapport technique de l'industriel (mars 2024)

Le modèle intègre les coûts associés aux tests de dépistage de la Covid-19. Ces coûts sont appliqués uniquement aux individus infectés et qui sont pris en charge en ambulatoire car l'hypothèse est faite que les tests en milieu hospitalier sont déjà intégrés dans les GHM. Pour évaluer ces coûts, des données provenant du bilan de dépistage de 2022, publié en février 2023, ainsi que des données du système d'information SI-DEP, ont été utilisées pour déterminer la répartition entre les tests antigéniques (85 500 000) et les tests RT-PCR (54 971 000). Le coût des tests est basé sur les données fournies par le gouvernement. Le coût d'un test RT-PCR est estimé à 43,89 EUR, tandis que le coût des tests antigéniques est calculé en prenant la moyenne des coûts des tests antigéniques, sans inclure les coûts de consultation (24,40 EUR).

Une moyenne pondérée en fonction de la proportion des tests a été calculée pour obtenir un coût moyen par test, qui est de 32,03 EUR. Cette approche permet de prendre en compte les différents types de tests et leur utilisation dans le calcul global des coûts liés aux tests de dépistage de la Covid-19.

4.1.5. Résultats dans l'analyse de référence

Population d'analyse

Tableau 23. Résultats agrégés pour la population dans son ensemble. Les coûts sont en EUR 2023. Pour 1000 individus dans chaque bras

	Vaccin (V)	Sans vaccin (NV)	Différence (V - NV)
AV perdues	3,376	8,607	-5,231
QALY perdus (Q)	4,177	9,624	-5,446
Coûts (C)	157 820	90 592	67 228
RDCR par AV			12 851
RDCR par QALY			12 344
Quadrant			Q>0, C>0

Source : rapport technique de l'industriel (mars 2024)

Sous-populations

Tableau 24. Résultats pour la sous population des 18 à 64 ans avec comorbidités, pour 1000, les coûts sont en EUR 2023

	Vaccin (V)	Sans vaccin (NV)	Différence (V - NV)
AV perdues	0,6102	2,5085	-1,8983
QALY perdus (Q)	0,9461	3,3578	-2,4117
Coûts (C)	40 524	37 216	3 308
RDCR par AV			1 742
RDCR par QALY			1 372
Quadrant			Q>0, C>0

Source : rapport technique de l'industriel (mars 2024)

Tableau 25. Résultats pour la sous population des 65 ans et plus, pour 1000, les coûts sont en EUR 2023

	Vaccin (V)	Sans vaccin (NV)	Différence (V - NV)
AV perdues	2,7658	6,0987	-3,3329
QALY perdus (Q)	3,2313	6,2660	-3,0346
Coûts (C)	117 296	53 376	63 920
RDCR par AV			19 178
RDCR par QALY			21 064
Quadrant			Q>0, C>0

Source : rapport technique de l'industriel (mars 2024)

Tableau 26. Résultats par poste de coût de santé, bras non vacciné, comparaison des deux sous populations, pour 1000, EUR 2023

	18 – 64 ans avec co-morbidités	65 ans et plus
Ambulatoire	11 077	14 098
Hospitalisation sans SI	1 720	9 453
Hospitalisation avec SI	2 846	8 167
Covid-19 long	11 106	12 605
Décès Covid-19	-	-
Tests	10 466	9 052
Acquisition du vaccin (2 doses pour les80+ ou immunocompromis)	████	████
Administration du vaccin (2 doses pour les80+ ou immunocompromis)	████	████

Source : rapport technique de l'industriel (mars 2024)

4.1.6. Exploration de l'incertitude

Tableau 27. Analyse de sensibilité déterministe univariée, impact sur le RDCR, EUR 2023, (« vaccination avec Nuvaxovid » moins « sans vaccination »)

Paramètre	Valeur min	Valeur max	Résultat de l'ASD pour le min	Résultat de l'ASD pour le max	Variation par rapport à la valeur de référence (min)	Variation par rapport à la valeur de référence (max)
Age moyen ≥ 65 ans	60	90	9 274	21 666	-3 070	9 322
Incidence (probabilité de transition vers l'état infecté)	1.91%	2.87%	16 374	9 706	4 031	-2 638
EV 18-64	75%	90%	16 297	10 377	3 954	-1 967
EV 65+	42%	76%	15 657	9 742	3 313	-2 602
Taux d'escompte	0,0%	5,0%	10 102	14 454	-2 242	2 110
% hospitalisations avec SI, 65+	0,96%	1,45%	13 433	11 391	1 089	-953
Mortalité post-hospitalisation	9%	14%	13 214	11 581	870	-762
Transition en Covid Long	24%	36%	13 131	11 581	788	-763
% d'infections non hospitalisées	80%	100%	13 788	12 316	1 444	-28
Age moyen des 18 - 64	39,84	59,77	11 752	13 221	-592	878

Source : rapport technique de l'industriel (mars 2024)

Analyses de sensibilité en scénario

Tableau 28. Analyses de sensibilité déterministes en scénario

Analyse principale	Analyse de scénario	Source/justification de l'option alternative testée
Simulation de l'efficacité / incidence (scénarios 1)		
Efficacité appliquée à l'incidence constante sur 1 an	Efficacité qui décroît dans le temps (équivalent à une incidence qui augmente)	La durée médiane de suivi des individus de l'essai clinique utilisé pour extraire l'efficacité est de 4.5 mois. Une analyse intérim de la même étude rapporte une EV plus élevée à 3 mois. Une extrapolation exponentielle du « taux d'EV » est faite pour simuler 3 phases dans l'année avec une EV qui diminue à chaque phase.

Simulation du Covid long (scenario 3)

Analyse principale	Analyse de scénario	Source/justification de l'option alternative testée
Probabilité de transition de l'état infecté vers le Covid long : 30% quelle que soit la sévérité	Absence de Covid long	Le but est d'estimer l'absence de poids du Covid long sur les résultats.

Absence de coûts de vaccination des aidants (aidants non pris en compte dans le modèle statique) Scenario 2

Vaccination des aidants non modélisé en analyse de référence	Augmentation des coûts de vaccination par un facteur de 1.17.	Les aidants représentent entre 3,5 et 4 millions d'individus soit 17% de la population cible. Le coût de leur vaccination n'est pas pris en compte en analyse de référence car ils ne seraient en principe vaccinés que pour éviter la transmission qui n'est elle-même pas modélisée. Toutefois compte tenu de la taille relative de cette population, il semble pertinent de tester l'impact de leur vaccination. La protection indirecte que la vaccination des aidants confère n'est pas prise en compte : seule leur protection individuelle est reflétée dans le scénario, mais l'hypothèse est faite que l'incidence et le risque d'hospitalisation est la même pour les aidants que pour les individus « à risque ».
--	---	--

Coûts de médecine générale pour 1 vaccination : 1 consultation (scenario 4)

La consultation chez le médecin généraliste n'est comptée que pour moitié (vaccination grippale concomitante)	1 consultation pour l'administration du vaccin contre la Covid 19. Ainsi, en prenant en compte les individus vaccinés deux fois et en prenant en compte le fait que le vaccin est aussi administré par d'autres professionnels de santé, les coûts d'administration par vaccination passent de 12,60 EUR à 20,73 EUR.	Demande de la HAS (CEESP)
---	---	---------------------------

Source : rapport technique de l'industriel (mars 2024)

Tableau 29. Analyse de scénario 1, calculs intermédiaires

Mois	t (semaines)	Rate (calculé à partir de p et t)	p	Source
De 0 à 3	13,5	0,168372318	89,7%	Heath et al., 2021
De 3 à 4,5	20,25	0,086640182	82,7%	Heath et al., 2023
De 4,5 à 12	27	0,045107175	70,4%	Rate extrapolé (exponentielle) et p calculé à partir du rate

Source : rapport technique de l'industriel (mars 2024)

Tableau 30. Résultats de l'analyse de scénario 1, EUR 2023, 1000 individus

	Vaccin (V)	Sans vaccin (NV)	Différence (V - NV)
AV perdues	3,938	8,607	-4,669
QALY perdus (Q)	4,804	9,624	-4,820
Coûts (C)	162 907	90 592	72 314

RDCR par AV			15 487
RDCR par QALY			15 004
Quadrant			Q>0, C>0

Source : rapport technique de l'industriel (mars 2024)

Tableau 31. Résultats de l'analyse de scénario 2, EUR 2023, 1000 individus

	Vaccin (V)	Sans vaccin (NV)	Différence (V - NV)
AV perdues	3,519	8,607	-5,088
QALY perdus (Q)	4,343	9,624	-5,281
Coûts (C)	181 072	90 592	90 480
RDCR par AV			17 781
RDCR par QALY			17 135
Quadrant			Q>0, C>0

Source : rapport technique de l'industriel (mars 2024)

Tableau 32. Résultats de l'analyse de scénario 3, EUR 2023, 1000 individus

	Vaccin (V)	Sans vaccin (NV)	Différence (V - NV)
AV perdues	3,376	8,607	-5,231
QALY perdus (Q)	3,960	8,967	-5,007
Coûts (C)	149 974	66 881	83 093
RDCR par AV			15 884
RDCR par QALY			16 596
Quadrant			Q>0, C>0

Source : rapport technique de l'industriel (mars 2024)

Tableau 33. Résultats de l'analyse de scénario 4, EUR 2023, 1000 individus

	Vaccin (V)	Sans vaccin (NV)	Différence (V - NV)
AV perdues	3,376	8,607	-5,231
QALY perdus (Q)	4,177	9,624	-5,446
Coûts (C)	165 952	90 592	75 359
RDCR par AV			14 406
RDCR par QALY			13 837
Quadrant			Q>0, C>0

Source : rapport technique de l'industriel (mars 2024)

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

5.1. Population cible

Tableau 34. Effectif de la population d'analyse de l'AIB en 2023, par sous population

	Population en France Année 1	Population rejointe : pour qui la vaccination avec Nuvaxovid est recommandée et indiquée, France, Année 1	Source
Population en France	68 042 591	23 253 025	INSEE 2023, et somme de la colonne.
12 - 17 ans	4 901 542	200 106	INSEE 2023 Assurance Maladie : ALD, 2021
18 - 64 ans	39 256 559	5 060 026	INSEE 2023 Assurance Maladie : ALD, 2021
65 ans et plus	14 463 829	14 463 829	INSEE 2023
Aidants* non "à risque"	3 529 064	3 529 064	OCDE pour les aidants moins les aidants avec ALD (% d'individus avec ALD dans la population 18-64 : 13%)

Source : rapport technique de l'industriel (mars 2024)

Tableau 35. Projections de la population

Projection de la population	Année 1 2024	Année 2	Année 3	Année 4	Année 2028	Source/hypothèse/méthode calcul
Taux de croissance de la population française (%)	0,00%	0,30%	0,30%	0,30%	0,30%	INSEE 2023
Effectif de la population française (n)	68 042 591	68 246 719	68 451 459	68 656 813	68 862 784	INSEE 2023
Accroissement de la population de 65 et plus	0,00%	2,70%	2,70%	2,70%	2,70%	INED
Evolution de la population cible pour la vaccination avec le Nuvaxovid, 65 +	14 463 829	14 854 352	15 255 420	15 667 316	16 090 334	Calcul en appliquant la croissance de la population des 65 +
Evolution de la population cible de 12 à 64 ans « à risque » ainsi que les aidants non « à risque »	8 789 196	8 815 563	8 842 010	8 868 536	8 895 142	Calcul en appliquant la croissance de la population Française en général

Projection de la population	Année 1 2024	Année 2	Année 3	Année 4	Année 2028	Source/hypothèse/méthode calcul
Evolution de la population rejointe : cible du vaccin Nuvaxovid	23 253 025	23 669 916	24 097 430	24 535 852	24 985 476	Calcul

Source : rapport technique de l'industriel (mars 2024)

5.2. Population rejointe

Tableau 36. Parts de marché et effectifs des individus vaccinés avec Nuvaxovid (scenario avec Nuvaxovid)

	2024*	2025	2026	2027	2028
Rappel : Part de la population cible vaccinée avec Nuvaxovid	████	████	████	████	████%
Effectif de la population vaccinée avec Nuvaxovid	████	████	████	████	████
dont > 80 ans et immuno-déprimés	████	████	████	████	████
dont < 80 ans et non immunodéprimés	████	████	████	████	████

Source : rapport technique de l'industriel (mars 2024)

5.3. Mesure et valorisation des coûts

Les ressources consommées et les coûts unitaires permettant de les valoriser correspondent à ceux estimés dans le cadre de l'analyse d'efficience.

Pour rappel, les coûts intégrés dans l'AIB correspondent aux coûts d'acquisition, de dispensation et d'administration du vaccin.

Plusieurs hypothèses supplémentaires sont posées (le cas échéant) :

- Le PPTTC revendiqué du NUVAXOVID est de █████ TTC par dose ;
- Le coût moyenne de dispensation de NUVAXOVID s'élève donc à 1,28 € TTC :
 - L'honoraire de dispensation lié à l'exécution d'une ordonnance contenant au moins un médicament remboursable : 0,51€ TTC.
 - L'honoraire de dispensation par unité de conditionnement : 1,02€ TTC
 - L'honoraire de dispensation en lien avec l'âge : 1,58€ TTC. Cet honoraire est appliqué uniquement aux patients de plus de 70 ans, qui représentent 16% de la population française en 2023.5
 - Une franchise médicale de 0,50 € TTC.
- Le coût moyenne d'administration de NUVAXOVID est de 7,89 € TTC par dose :
 - Le coût d'administration du vaccin par le pharmacien s'élève à 7,50€ pour les patients bénéficiant d'une prescription médicale, (et à 9,60€ pour les patients ne disposant pas d'une telle prescription), applicable à 40,93 % des dispensations du vaccin ;
 - Le coût d'administration du vaccin par un infirmier s'élève à 7,56€ pour les patients bénéficiant d'une prescription médicale, (et à 9,61€ pour les patients ne disposant pas d'une telle prescription), applicable à 51,83 % des dispensations du vaccin ;
 - Le coût d'administration du vaccin par le médecin s'élève à 16,50 € (Perspective Assurance Maladie (25 € x 70%) - 1 €). Ce coût est divisé par deux car il sera considéré que le médecin

administre en une fois les deux vaccins, contre la grippe et la Covid-19, et il est applicable à 7,24 % des dispensations du vaccin.

Table des annexes

Annexe 1.	Documents supports	45
	Échange technique avec l'industriel	46

Annexe 1. Documents supports

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

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

- rapport de présentation en vue d'une soumission à la CEESP (version actualisée du 07/03/2024 faisant suite à l'échange technique) ;
- rapport technique « Evaluation économique de NUVAXOVID » (version actualisée du 07/03/2024 faisant suite à l'échange technique) ;
- rapport technique « Analyse d'impact budgétaire de NUVAXOVID » (version actualisée du 07/03/2024 faisant suite à l'échange technique)
- version électronique du modèle économique au format Excel (version actualisée du 07/03/2024 faisant suite à l'échange technique)
- réponses aux questions techniques, adressées le 21/12/2024 ;

Des documents complémentaires ont également été fournis dans le dossier, notamment :

- Bibliographies du rapport de présentation et des rapports techniques.

Échange technique avec l'industriel

La liste de questions techniques ci-dessous a été adressée à l'industriel. L'industriel a adressé des réponses écrites à la HAS et a sollicité un échange lors du groupe technique du 2 avril 2024.

PREAMBULE

- Suite à l'actualisation de l'indication faisant l'objet de la demande d'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités (en date du 12 février 2024), il est attendu que le présent dossier soit actualisé. Les questions ci-après ont été développées en tenant compte de l'indication actualisée.
- Par ailleurs, en l'état, la qualité du dossier déposé est insuffisante au regard des recommandations des guides méthodologiques, et des formats des rapports techniques. Certaines parties ne sont pas suffisamment détaillées (notamment les sections relatives aux choix structurants de l'évaluation, à l'estimation des probabilités, à la mesure et la valorisation des utilités et des coûts), voire non décrites (notamment la section relative à la validation), et plusieurs choix méthodologiques importants ne sont pas convenablement présentés et justifiés (notamment les stratégies comparées).
- Enfin, il est attendu une analyse critique des résultats et analyses de sensibilité associées afin de montrer la cohérence clinique et méthodologique des résultats de l'analyse.

Analyse d'efficience

CHOIX STRUCTURANTS DE L'EVALUATION

Taux d'actualisation

1. Conformément aux recommandations (cf. choix méthodologiques pour l'évaluation économique à la HAS), pouvez-vous vous vérifier qu'un taux d'actualisation de 1,5% est considéré au-delà de 30 ans ?

Stratégies comparées

2. **Compte-tenu des recommandations vaccinales et de l'indication sollicitée au remboursement, pouvez-vous justifier l'exclusion comme comparateur des vaccins à ARNm et discuter de l'impact sur la frontière d'efficience de cette exclusion ?**

CHOIX DE MODELISATION

Population simulée

3. La méthode d'estimation de l'âge moyen des deux sous-groupes mentionnés dans le tableau 7 du rapport technique, et de l'espérance de vie moyenne pour chaque sous-groupe, n'est pas claire. Pouvez-vous fournir une description davantage détaillée de la manière dont les valeurs du tableau 7 ont été calculées ?

Structure du modèle

4. L'état de santé COVID-long est défini comme un état absorbant. Pouvez-vous justifier et discuter la plausibilité de ce choix au regard de la modélisation de l'histoire de la pathologie et des données disponibles relatives à la durée du COVID-long ? A l'issue de l'analyse, quelle est la durée moyenne passée par les patients dans l'état COVID-long ?

A la lumière des éléments de réponse apportés à ces questions et au regard des données à disposition quant à la durée du COVID-long, une modification de l'analyse de référence doit être envisagée.

- 5. L'absence de modélisation d'évènements indésirables liés à la vaccination repose uniquement sur les données de l'étude de phase III. Pouvez-vous rediscuter ce choix en vous fondant sur les données de pharmacovigilance disponibles, et envisager la modélisation de tels évènements ? Le cas échéant, pouvez-vous discuter de l'impact de ce choix sur les résultats de l'analyse ?**

Durée des cycles

- 6. Pouvez-vous justifier le choix de la durée des cycles du modèle (i.e. une semaine) notamment au regard de l'histoire de la pathologie et de sa prise en charge ?**

Intégration des données cliniques

D'une manière générale, il est attendu que l'identification et le choix des sources de données mobilisées soient décrits et discutés. Lorsque des sources de données différentes sont mobilisées, il est attendu une discussion relative à la cohérence des données mobilisées entre elles et au regard de la population simulée, et de l'éventuelle incertitude générée par leur utilisation.

Efficacité vaccinale

- 7. L'efficacité du vaccin NUVAXOVID est documentée dans l'analyse à partir des données de l'essai clinique 302. Pouvez-vous approfondir les limites relatives à la transposabilité des résultats de cet essai à la population française visée par la recommandation vaccinale ? Et pouvez-vous discuter de l'impact attendu de ces limites sur les résultats de l'analyse ? En particulier :**

- **Au cours de l'essai clinique 302, le variant Omicron n'avait pas encore émergé. Pouvez-vous davantage discuter du recours aux données de l'essai pour documenter l'efficacité vaccinale attendue du NUVAXOVID en pratique courante française ?**

Par exemple, pouvez-vous comparer l'efficacité vaccinale issue de l'essai à d'autres sources de données disponibles, notamment en vie réelle, portant sur des populations exposées au variant Omicron ? Le cas échéant, des analyses de sensibilité en scénario peuvent être proposées.

En particulier, pouvez-vous discuter et comparer l'efficacité vaccinale de l'analyse de référence aux données de l'étude de Mateo-Urdiales et al. (2023), faisant état d'une efficacité du vaccin en vie réelle pendant une période de prédominance d'Omicron en Italie contre le COVID-19 symptomatique chez les adultes âgés de 18 ans et plus de 50 % [IC 95 % : 40 ; 58] ?

- **Pouvez-vous discuter des différences de proportion de patients âgés de 65 et plus entre l'essai clinique et la population d'analyse ?**

Explication : La figure 5 du rapport technique, issue de l'étude publiée par Heath et al. (2023), suggère que l'efficacité vaccinale estimée dans la prévention de la COVID-19 confirmée virologiquement, est hétérogène lorsqu'elle est stratifiée en fonction de l'âge.

Déclin d'efficacité vaccinale

- 8. Pouvez-vous expliquer pourquoi une hypothèse de déclin d'efficacité vaccinale n'est pas considérée en analyse de référence ? Sauf argumentation contraire convaincante, une modification de l'analyse de référence, visant à introduire un déclin de l'immunité conférée par le vaccin, est attendue. Des analyses de sensibilité en scénario pourront également être proposées.**

Explication : Le taux de diminution des concentrations des titres d'IgG anti-spike, du nombre de lymphocytes T et des anticorps neutralisants chez les personnes ayant reçu une dose de rappel de NUVAXOVID après un schéma de primovaccination avec COMIRNATY était similaire à celui

des personnes ayant reçu des doses de rappel homologues de COMIRNATY et plusieurs autres combinaisons de doses de rappel homologues et hétérogènes.

Taux d'attaque

- 9. Est-il possible, en analyse de référence, de ne pas calculer un taux d'attaque agrégé, mais de calculer plutôt un nombre d'infection pondéré par les groupes d'âges ? A minima, pouvez-vous effectuer une discussion approfondie de l'impact de ce choix sur l'incertitude associée aux résultats du modèle ?**

Explication : Le tableau 10 du rapport technique montre comment la probabilité de transition de susceptible à infecté a été calculée, sur la base du nombre moyen de patients par semaine avec un diagnostic positif d'infection fourni par les laboratoires, agrégé pour les deux groupes d'âge. Cependant, pour les deux périodes, la probabilité agrégée est plus élevée que la probabilité de transition pour le groupe d'âge des 65 ans et plus, lorsqu'elle est calculée séparément (cf. tableau ci-dessous). Il en résulte dans le modèle, chez les 65 ans et plus, une surestimation du nombre d'infections, et chez les 18 à 64 ans une sous-estimation du nombre d'infections.

Période	Nombre de patients par an ayant eu au plus une confirmation de test positif par laboratoire par semaine		Nombre de patients par semaine en moyenne confirmé en laboratoire, 1 patient			Transition de probabilité de l'état susceptible à infecté, par semaine		
	Données issues du tableau 10 du rapport technique de l'analyse de l'efficience						Calculs réalisés par la HAS	
	18 à 64 ans	65 ans et plus	18 à 64 ans	65 ans et plus	Agrégé	Agrégé (population d'analyse)	18 à 64 ans	65 ans et plus
Juillet 2021 à Juillet 2022	16 219 509	7 685 922	311 914	147 806	459 720	2,355 %	6,16 %	1,02 %
Juillet 2022 à Juillet 2023	6 285 075	5 600 676	120 867	107 705	228 572	1,171 %	2,39 %	0,74 %

- 10. Concernant l'hypothèse selon laquelle tous les tests de laboratoire positifs donnent lieu soit à une prise en charge, soit hospitalisation soit en ambulatoire :**

- Pouvez-vous discuter cette hypothèse et son impact attendu sur les résultats de l'analyse ?** Notamment, pouvez-vous discuter de l'impact de la COVID-19 sur la qualité de vie des individus ne nécessitant pas une prise en charge par le système de soin ?

Explication : Des données françaises montrent qu'une proportion non négligeable de personnes ayant reçu un diagnostic positif pour le SARS-CoV-2 n'ont pas eu recours à des soins ambulatoires :

- une étude sérologique menée en France a rapporté que seulement 48% des personnes ayant des résultats positifs aux tests de diagnostic ELISA IgG anti-SARS-CoV-2 ont déclaré avoir eu des rendez-vous avec un médecin, 6% se sont rendues à l'hôpital et 3% ont été hospitalisées .
- Un sondage réalisé auprès d'adultes français ayant déclaré des symptômes similaires à ceux du COVID-19 a révélé que 62,2 % d'entre eux n'ont pas consulté de médecin, 31,1 % ont consulté en dehors de l'hôpital et 5,7 % ont consulté à l'intérieur de l'hôpital.
- A la lumière des éléments de discussion développés, pouvez-vous envisager l'ajout d'un quatrième nœud au compartiment des individus infectées afin de tenir compte des individus ne nécessitant pas une prise en charge par le système de soin ?

Prise en charge hospitalières des patients infectés et taux de mortalité hospitalière

11. Pouvez-vous justifier le recours aux données de ScanCOVID, comparativement aux autres sources de données disponibles (notamment les données de la DREES) ? Pouvez-vous discuter le choix de la période d'extraction considérée (respectivement juillet 2021 à juillet 2022 et novembre 2021 à novembre 2022) ? Pouvez-vous conduire des analyses de sensibilité sur le taux d'hospitalisation et le taux de mortalité ?
12. Concernant les probabilités calculées relatives au mode de prise en charge des patients et de la mortalité associée, présentées dans les tableaux 11 et 12 du rapport technique, pouvez-vous discuter de leur cohérence au regard des données disponibles ?

COVID-long

13. Des données plus récentes de SPF sont disponibles (publiées en juin 2023, et portant sur la période de septembre à novembre 2022). Sauf argumentation contraire, pouvez-vous les considérer en analyse de référence ?

IDENTIFICATION, MESURE ET VALORISATION DES UTILITES

D'une manière générale, en l'absence de données issues du développement clinique du produit, il est attendu que le choix des sources de données mobilisées dans l'analyse de référence soit :

- décrit et justifié, et que l'incertitude générée soit explorée en analyse de sensibilité en scénario ;
- effectué parmi les sources de données identifiées à travers la revue systématique de la littérature conduite à cet effet (présentée à la section 3.2 du rapport technique).

Par ailleurs, lorsque les données mobilisées sont issues d'une étude faisant appel à une source de données primaire, il est attendu que cette dernière soit explicitement identifiée et décrite (en l'occurrence les données mobilisées dans l'étude de l'ICER 2022 et dans l'avis économique relatif à EVUSHELD 2022).

14. Pouvez-vous justifier l'absence de collecte données de qualité de vie au cours de l'essai pivot ?
15. Pouvez-vous davantage décrire la méthode d'estimation des scores d'utilité en abordant notamment le choix de ne pas recourir à un score d'utilité de référence ?
16. Pouvez-vous effectuer une discussion approfondie quant à la transposabilité des sources de données mobilisées à la population d'analyse ?
17. Pouvez-vous décrire l'estimation des durées des épisodes infectieux selon leur mode de prise en charge et la source de donnée considérée ?
18. Pouvez-vous indiquer pourquoi les distributions selon le mode de prise en charge selon l'âge présentées dans le tableau 16 du rapport technique, sont différentes de celles du tableau 13 ?

IDENTIFICATION, MESURE ET VALORISATION DES COUTS

19. Pouvez-vous expliquer plus en détail la raison pour laquelle le coût d'une consultation médicale pour la vaccination avec NUVAXOVID est divisé par deux ? Quel serait l'impact de ne pas diviser ce coût sur les résultats de l'analyse ?
20. Pouvez-vous justifier l'hypothèse selon laquelle les infections ne nécessitant pas d'hospitalisation entraînent un coût total de 59,97 euros, soit l'équivalent de deux consultations médicales ?
21. Pouvez-vous davantage décrire et justifier l'estimation des coûts liés à la prise en charge du COVID-long ?

VALIDATION

Les procédures de validation du modèle et de ses résultats (vérification technique, validation interne, externe et croisée) ne sont pas suffisamment décrites et sont incomplètes. De plus amples détails sont attendus, en particulier :

22. Pouvez-vous fournir plus de détails sur le processus de vérification technique du modèle ?
23. Dans le cadre de l'exercice de validation interne, pouvez-vous davantage discuter des écarts entre les nombres d'hospitalisations modélisées et observées (cf. tableau 38 du rapport technique) ? Pouvez-vous conduire un tel exercice sur le nombre d'infections ?
24. Pouvez-vous présenter l'exercice de validation externe mentionné dans le rapport technique (section 5.9.3), et justifier la pertinence de l'étude identifiée ? Avez-vous identifié d'autres études pouvant être mobilisées pour un exercice de validation externe des résultats de l'analyse ?

ANALYSES DE SENSIBILITE

Seules quatre analyses de sensibilité en scénario sont proposées, dont deux visant à explorer l'incertitude liée à l'estimation de l'efficacité vaccinale.

En lien notamment, avec les questions soulevées au travers de cet échange technique, il est attendu la conduite d'analyses de sensibilité en scénario supplémentaires.

Par ailleurs, conformément au format du rapport technique, il est attendu que :

- les RDCR des résultats des analyses de sensibilité et les pourcentages de variation par rapport au RDCR de l'analyse de référence soient présentés. En particulier le digramme en tornade doit être présenté en fonction de l'impact sur le RDCR ;
- les résultats des analyses doivent être interprétés afin que les analyses proposées contribuent à l'analyse de la robustesse de la modélisation, en particulier au regard de la vraisemblance des hypothèses ou valeurs testées dans les analyses de sensibilité.

25. Parmi les variables incluses dans l'analyse de sensibilité déterministe sur la variabilité des paramètres, pouvez-vous indiquer celles pour lesquelles les intervalles de confiances sont disponibles ?

PRESENTATION DES RESULTATS

26. Les résultats de l'analyse sont présentés pour une cohorte de 1 000 individus. Pouvez-vous justifier ce choix ?

Analyse d'impact budgétaire

OBJECTIF

1. L'objectif formulé se propose d'estimer les dépenses liées à la « vaccination de la population éligible contre la Covid-19 avec Nuvaxovid, au sens de la population de l'indication sollicitée ». Or, conformément aux recommandations, il est attendu que l'analyse permette d'estimer l'impact lié à l'introduction du NUVAXOVID, à travers la comparaison des scénarios avec et sans la mise à disposition de ce produit. Pouvez-vous reformuler l'objectif proposé ?

CHOIX STRUCTURANTS

Horizon temporel

2. Pouvez-vous justifier la durée de l'horizon temporel retenu ? Au regard notamment de l'incertitude relative à la diffusion du produit, pouvez-vous envisager en analyse de référence de retenir un horizon temporel plus court ?

3. Au regard de la temporalité de la présente évaluation, et des parts de marché considérées en année 1, pouvez-vous retenir comme première année de l'analyse, l'année 2024/2025 ?

Estimation des populations et définition des scénarios à comparer

4. Il est attendu que les populations cible et rejointe soient définies et justifiées en cohérence avec la demande de remboursement et avec l'objectif reformulé.
5. Deux hypothèses relatives à la couverture vaccinale (hypothèses « basse » et « haute ») sont envisagées :

- il est attendu, qu'en analyse de référence, une hypothèse plausible et justifiée soit retenue. Des hypothèses alternatives peuvent être proposées à travers des analyses de sensibilité en scénario ou complémentaire avec exploration complète de l'incertitude.

En particulier, en cas d'augmentation de la couverture vaccinale suite à la mise à disposition du NUVAXOVID (hypothèse « haute »), pouvez-vous clarifier pourquoi la couverture vaccinale augmente également dans le scénario sans le NUVAXOVID ?

- Il est fait l'hypothèse que la vaccination par les vaccins ARNm se substituent strictement à la vaccination par NUVAXOVID. Il est attendu que les hypothèses relatives à la diffusion du NUVAXOVID soient explicitement formulées, discutées et justifiées.
6. Pouvez-vous décrire l'étude de marché menée par Novavax qui rapporte : « *qu'environ 20% des individus appréhenderaient la vaccination contre la Covid-19 du fait de la technologie à ARNm* » ? Entre autres :

- Quand l'étude a-t-elle été menée et dans quels pays ? Quelle était la taille de la cohorte totale ? Les participants ont-ils été contactés pour des études de suivi ?
- Parmi ces 20% d'individus, quelle proportion :
 - a déclaré que cette appréhension les conduit à ne pas se vacciner contre la COVID-19, quel que soit la technologie du vaccin ?
 - a déclaré être disposée à la vaccination contre la COVID-19 par un vaccin reposant sur une technologie autre que l'ARNm ?

Les éléments de réponses apportés pourront être mobilisés pour soutenir les choix et hypothèses relatifs à la diffusion du produit.

7. Concernant l'accroissement de la population française :
- Le tableau 2 du rapport technique mentionne un taux d'accroissement de la population française ainsi qu'un taux d'accroissement distinct pour la population âgée de 65 ans et plus. Pouvez-vous clarifier l'application de ces deux taux différents ?
 - Pouvez-vous décrire le choix de la source de données sur laquelle repose l'estimation du taux de croissance de la population des individus âgés de 65 ans et plus ?
8. Pouvez-vous retenir un taux de couverture vaccinal pour les individus âgés de moins de 65 ans qui reflète les données disponibles sur la couverture vaccinale ?

Explication : Les données issues de Santé publique France concernant la couverture vaccinale pour les deux groupes d'âge, montrent que la couverture vaccinale dans le groupe d'âge le plus jeune (inférieur à 65 ans) a été comprise entre 29,7 % et 38,7 % au cours des cinq dernières années. Ces données sont plus faibles que la couverture de 50 % supposée dans l'analyse.

RESULTATS

9. Les montants présentés dans les tableaux 18 et 19 du rapport technique devraient en principe, compte-tenu du titre des tableaux, faire état d'impacts budgétaires. Toutefois ces montants sont identiques à ceux respectivement présentés dans les tableaux 15, 16 et 17, faisant état, quant à eux, des coûts totaux des scénarios étudiés.

En lien notamment avec la question relative à l'objectif de l'analyse (question 1), il est attendu la présentation effective de montants traduisant un impact budgétaire conformément aux recommandations et bonnes pratiques méthodologiques.

ANALYSES DE SENSIBILITE

10. Conformément aux recommandations et aux indications du format du rapport technique de l'impact budgétaire, des analyses de sensibilité déterministes (en scénarios et déterministes univariées sur la variabilité des paramètres) sont attendues.

Table des illustrations et des tableaux

Table des figures

Figure 1. Schéma de la structure du modèle	15
--	----

Table des tableaux

Tableau 1. Synthèse des réserves sur l'étude d'efficience	7
Tableau 2. Synthèse des réserves sur l'étude d'impact budgétaire	8
Tableau 3. Contexte administratif*	10
Tableau 4. Contexte clinique	11
Tableau 5. Caractéristiques de la population simulée	14
Tableau 6. Synthèse des paramètres intégrés	18
Tableau 7. Exercice de validation externe des hospitalisations et décès simulés (cohorte 19,5 millions individus)	19
Tableau 8. Synthèse des désutilités intégrées	20
Tableau 9. Synthèse des principaux coûts intégrés	22
Tableau 10. Estimation de l'effectif de la population cible	27
Tableau 11. Evolution de l'effectif de la population cible	27
Tableau 12. Parts de marché scénario « Avec NUVAXOVID »	28
Tableau 13. âge moyen pondéré de chaque sous-groupe et groupe d'âge correspondant choisi pour l'espérance de vie moyenne	31
Tableau 14. Étapes du calcul du nombre total d'épisodes et de la transition de probabilité par semaine de l'état susceptible à infecté	31
Tableau 15. Proportion d'épisodes par mode de prise en charge, par classe d'âge, de juillet 2021 à juillet 2022	31
Tableau 16. Données d'hospitalisation et décès sur novembre 2021 – novembre 2022 et calcul de la mortalité	32
Tableau 17. Estimation des QALYs perdus par semaine pour les individus souffrant de Covid long	32
Tableau 18. Estimations des paramètres d'inputs utilisés dans le modèle	32
Tableau 19. Récapitulatif des coûts d'administration par dose	33
Tableau 20. Calcul de la valorisation d'une hospitalisation sans soins intensif	34
Tableau 21. Calcul de la valorisation d'une hospitalisation avec soin intensif	34
Tableau 22. Coût des actes techniques conduits dans le cadre du suivi de la Covid-19 longue	36
Tableau 23. Résultats agrégés pour la population dans son ensemble. Les coûts sont en EUR 2023. Pour 1000 individus dans chaque bras	36

Tableau 24. Résultats pour la sous population des 18 à 64 ans avec comorbidités, pour 1000, les coûts sont en EUR 2023	37
Tableau 25. Résultats pour la sous population des 65 ans et plus, pour 1000, les coûts sont en EUR 2023	37
Tableau 26. Résultats par poste de coût de santé, bras non vacciné, comparaison des deux sous populations, pour 1000, EUR 2023	37
Tableau 27. Analyse de sensibilité déterministe univariée, impact sur le RDCR, EUR 2023, (« vaccination avec Nuvaxovid » moins « sans vaccination »)	38
Tableau 28. Analyses de sensibilité déterministes en scénario	38
Tableau 29. Analyse de scénario 1, calculs intermédiaires	39
Tableau 30. Résultats de l'analyse de scénario 1, EUR 2023, 1000 individus	39
Tableau 31. Résultats de l'analyse de scénario 2, EUR 2023, 1000 individus	40
Tableau 32. Résultats de l'analyse de scénario 3, EUR 2023, 1000 individus	40
Tableau 33. Résultats de l'analyse de scénario 4, EUR 2023, 1000 individus	40
Tableau 34. Effectif de la population d'analyse de l'AIB en 2023, par sous population	41
Tableau 35. Projections de la population	41
Tableau 36. Parts de marché et effectifs des individus vaccinés avec Nuvaxovid (scénario avec Nuvaxovid)	42

Références bibliographiques

Ameli. Activité des médecins libéraux APE par région - 2016 à 2021 | L'Assurance Maladie. <https://www.assurance-maladie.ameli.fr/etudes-et-donnees/activite-medecins-liberaux-ape-region> (2023).

Ameli. Effectif, prévalence et caractéristiques des bénéficiaires d'une ALD - 2008 à 2021 | L'Assurance Maladie. <https://assurance-maladie.ameli.fr/etudes-et-donnees/prevalence-beneficiaires-ald> (2023).

Ameli. Honoraires des professionnels de santé libéraux APE par région - 2016 à 2021 | L'Assurance Maladie. <https://www.assurance-maladie.ameli.fr/etudes-et-donnees/honoraire-professionnels-sante-liberaux-ape-region> (2023).

Ameli. Tarifs en métropole. <https://www.ameli.fr/medecin/exercice-liberal/facturation-remuneration/consultations-actes/tarifs/tarifs-generalistes/tarifs-metropole>.

Ameli. Vaccination par le pharmacien d'officine. <https://www.ameli.fr/pharmacien/exercice-professionnel/sante-prevention/vaccination/vaccination-par-pharmacien-officine>.

ATIH. Stats ATIH. <https://www.scansante.fr/>.

Barbut, F. et al. Quality of life and utility decrement associated with Clostridium difficile infection in a French hospital setting. *Health Qual. Life Outcomes* 17, 6 (2019).

Bonnet, C., Cambois, E. & Fontaine, R. Dynamiques, enjeux démographiques et socioéconomiques du vieillissement dans les pays à longévité élevée. *Population* 76, 225–325 (2021).

Données vaccination par catégorie d'injecteur, hors centres de vaccination et établissements de santé. <https://datavaccin-covid.ameli.fr/explore/dataset/donnees-de-vaccination-type-dinjecteur/information/>.

DREES. En 2020, Le Nombre de Séjours Hospitaliers Hors Covid-19 a Diminué de 13 % Par Rapport à 2019 | Direction de La Recherche, Des Études, de l'évaluation et Des Statistiques. <https://drees.solidarites-sante.gouv.fr/sites/default/files/2021-09/ER1204.pdf> (2021).

Dunkle, L. M. et al. Efficacy and Safety of NVX-CoV2373 in Adults in the United States and Mexico. *N. Engl. J. Med.* 386, 531–543 (2022).

Géodes. Géodes - Santé publique France - Indicateurs : cartes, données et graphiques. https://geodes.santepubliquefrance.fr/#c=indicator&f=0&i=sp_heb.tx_pe_hebdo&s=2023-S25&t=a01&view=map1.

Hagiwara et al., 2018: Impact of Adverse Events on Health Utility and Health-Related Quality of Life in Patients Receiving First-Line Chemotherapy for Metastatic Breast Cancer: Results from the SELECT BC Study

Halpin et al., 2021: Postdischarge symptoms and rehabilitation needs in survivors of COVID-19 infection: A cross-sectional evaluation

Haute Autorité de Santé. Avis Économique EVUSHELD (Tixagevimab/Cilgavimab). https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2022-11/evusheld_30082022_avis_economique.pdf (2022).

Haute Autorité de Santé. Avis économique SPIKEVAX (élasoméran, élasomeran/davésomeran et andusoméran). (2023).

Haute Autorité de Santé. Stratégie de vaccination contre la Covid-19 - Anticipation des campagnes de vaccination en 2023. Haute Autorité de Santé Les données de la vaccination contre la Covid-19 (2023).

Heath, P. T. et al. Safety and Efficacy of NVX-CoV2373 Covid-19 Vaccine. *N. Engl. J. Med.* 385, 1172–1183 (2021).

Heath, P. T. et al. Safety and Efficacy of the NVX-CoV2373 Coronavirus Disease 2019 Vaccine at Completion of the Placebo-Controlled Phase of a Randomized Controlled Trial. *Clin. Infect. Dis.* 76, 398–407 (2023).

INSEE. Bilan démographique 2022 - Insee Première - 1935. <https://www.insee.fr/fr/statistiques/6687000>.

INSEE. coicop2016-06-Santé | Insee. <https://www.insee.fr/fr/metadonnees/coicop2016/division/06?champRecherche=false>.

INSEE. Indice annuel des prix à la consommation - Base 2015 - Ensemble des ménages - France métropolitaine - Services de santé | Insee. <https://www.insee.fr/fr/statistiques/serie/001765611> (2023).

INSEE. Population par sexe et groupe d'âges | Insee. https://www.insee.fr/fr/statistiques/2381474#figure1_radio2 (2023).

Institute for Clinical and Economic Review (ICER). Special Assessment of Outpatients Treatments for COVID-19. https://icer.org/wp-content/uploads/2021/08/ICER_COVID_19_Draft_Evidence_Report_020322.pdf (2022).

Janssen, M. F. et al. Population norms for the EQ-5D-3L: a cross-country analysis of population surveys for 20 countries. *Eur. J. Health Econ.* 20, 205–216 (2019).

Ministère de la santé et de la prévention. Campagne de Vaccination Contre Le COVID-19 à l'automne 2023 (DGS-Urgent). https://sante.gouv.fr/IMG/pdf/dgs-urgent_no2023-17_-_campagne_de_vaccination_contre_le_covid-19_a_l_automne_23.pdf (2023).

Poteet, S. & Craig, B. M. QALYs for COVID-19: A Comparison of US EQ-5D-5L Value Sets. *The Patient* 14, 339–345 (2021).

Ruiz-Aragón, J. & Márquez-Peláez, S. An Economic Comparison in the Elderly of Adjuvanted Quadrivalent Influenza Vaccine with Recombinant Quadrivalent Influenza Vaccine in Spain. *Vaccines* 11, 427 (2023).

Santé Publique France. L'affection post-COVID-19 (appelée aussi COVID long) en France. Point au 21 juillet 2022. <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/maladies-et-infections-respiratoires/infection-a-coronavirus/documents/enquetes-etudes/l-affection-post-covid-19-appellee-aussi-covid-long-en-france.-point-au-21-juillet-2022>.

ScanCovid. ScanCovid. https://scancovid.scansante.fr/scancovid/_w_d403f586/?code=open_data.

Sheinson et al. 2021: A Cost-Effectiveness Framework for COVID-19 Treatments for Hospitalized Patients in the United States

Sullivan, P. W. & Ghushchyan, V. Preference-Based EQ-5D Index Scores for Chronic Conditions in the United States. *Med. Decis. Mak. Int. J. Soc. Med. Decis. Mak.* 26, 410–420 (2006).

Sutton, N. et al. Comparing reactogenicity of COVID-19 vaccines: a systematic review and meta-analysis. *Expert Rev. Vaccines* 21, 1301–1318 (2022).

Tenforde M.W. Symptom Duration and Risk Factors for Delayed Return to Usual Health Among Outpatients with COVID-19 in a Multistate Health Care Systems Network—United States, March–June 2020. *MMWR Morb. Mortal. Wkly. Rep.* 2020;69

Abréviations et acronymes

ALD	Affection de longue durée
AMM	Autorisation de mise sur le marché
AR	Analyse de référence
ARNm	Acide ribonucléique messager
ASMR	Amélioration du service médical rendu
ATU	Autorisation temporaire d'utilisation
AV	Année de vie
CA	Chiffre d'affaires
CEESP	Commission d'évaluation économique et de santé publique
CNEDIMTS	Commission nationale d'évaluation des dispositifs médicaux et des technologies de santé
CT	Commission de la transparence
DREES	Direction de la recherche, des études, de l'évaluation et des statistiques
EI	Evènements indésirables
ENC	Étude national des coûts
EV	Efficacité vaccinale
HAS	Haute Autorité de santé
HT	Hors Taxe
ICER	Institute for Clinical and Economic Review
INSEE	Institut national de la statistique et des études économiques
OCDE	Organisation de coopération et de développement économiques
PCR	Réaction en chaîne par polymérase
PFHT	Prix fabricant hors taxes
PPTTC	Prix public toutes taxes comprises
QALY	Quality-adjusted life year (i.e. année de vie pondérée par la qualité)
RDCR	Ratio différentiel coût-résultat
RT-PCR	Réaction en chaîne de la polymérase en temps réel
SEM	Service évaluation des médicaments
SI	Soins intensifs
SI-DEP	Système d'Informations de dépistage
SMR	Service médical rendu

SPF

Santé Publique France

TTC

Toutes taxes comprises

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

