



TRANSCRIPTION DES DÉBATS

AVERTISSEMENT

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

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

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

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

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

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

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

Validation d'un avis économique – Avis économique – NUVAXOVID 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. (MEDIXAL) – ECO-EFFI 708

M. SERRIER.- Nous pouvons démarrer avec le premier et unique dossier qui est le dossier NUVAXOVID.

Un chef de projet, pour la HAS.- Bonjour à tous, c'est l'examen du dossier NUVAXOVID, un vaccin protéique dans l'immunisation active afin de prévenir la COVID-19 causée par le SARS-CoV-2. Nous avons été deux chefs de projet sur ce dossier, avec Hassan Serrier et Sébastien Lazzarotto, en rapporteurs que je remercie, et avec l'appui méthodologique d'un chef de projet, que je remercie également.

Un petit point de contexte. L'AMM du produit est 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, tout en précisant que l'utilisation de ce vaccin doit être conforme aux recommandations officielles. Le SMR qui avait été revendiqué était important. L'ASMR revendiquée était de II dans l'indication de l'AMM, et c'est ce qui a été octroyé par la CT. Le prix revendiqué est de ■ euros, prix fabricant hors taxes correspondant à un prix public tout taxe comprise de ■ euros pour un chiffre d'affaires annuel, toutes indications confondues, en deuxième année pleine de commercialisation de ■ d'euros hors taxes. L'industriel a revendiqué une incidence sur l'organisation des soins.

Tout d'abord, un bref rappel sur la stratégie de lutte contre la COVID-19. La vaccination a été considérée comme un élément clé de la lutte contre la COVID-19. Les recommandations vaccinales ont évolué en fonction de l'épidémiologie, de la mise à disposition des différents vaccins et également de l'évolution de leur AMM en matière d'âge notamment.

Les séquences principalement ont été les suivantes : initialement, la primo-vaccination avec deux doses, puis un rappel, puis des rappels ultérieurs chez les personnes à risque, listées par la HAS, on reviendra sur ces populations à risque, puis l'utilisation en rappel de vaccins adaptés aux variants micro-monovalent ou divalent originale, puis BA5, enfin l'utilisation de vaccins adaptés aux variants XBB.1.5 en dose unique, et ce, quel que soit le statut vaccinal antérieur.

Concernant les populations visées par la recommandation vaccinale, la HAS préconise d'anticiper la vaccination annuelle chez les personnes les plus à risque de formes graves de la maladie, en particulier les personnes âgées de 65 ans et plus, les personnes à partir de six mois, atteintes de comorbidité ayant un risque plus élevé de formes graves de la maladie. Ce sont ces deux sous-

populations que nous allons retrouver dans l'analyse de l'efficience. Mais également, et on verra qu'elles ne sont pas incluses, les femmes enceintes, les personnes immunodéprimées, les personnes atteintes de toute autre comorbidité ou les personnes vivant dans l'entourage ou en contact régulier avec les personnes immunodéprimées ou vulnérables, y compris les professionnels des secteurs sanitaires et médico-sociaux.

Plusieurs avis de la HAS et du ministère, à travers des DGS-urgent, sont venus positionner le vaccin NUVAXOVID dans la stratégie vaccinale. À date, la position du vaccin NUVAXOVID XBB.1.5 de la stratégie vaccinale est la suivante : c'est auprès des adultes et des adolescents de 12 ans et plus qui souhaitent être vaccinés contre la COVID-19. Ils peuvent recevoir une dose unique, quel que soit leur statut vaccinal, tout en notant que ce nouveau vaccin peut être utilisé pour la campagne en cours et offre une alternative pour les personnes qui ne souhaitent pas, ou ne peuvent pas, recevoir un vaccin ARN messenger. Il est précisé que les rappels vaccinaux doivent toutefois être réalisés préférentiellement avec des vaccins ARN messenger. C'est dans ce contexte que s'inscrit l'évaluation du produit.

Cela nous permet de passer à la présentation de l'analyse de l'efficience. L'objectif présenté par l'industriel est d'analyser l'efficience du NUVAXOVID dans la stratégie vaccinale définie sur la base des recommandations de vaccination qu'on vient de voir ensemble. On reviendra sur cet objectif.

Les populations d'analyse sont, comme indiqué, les personnes âgées de 18 à 64 ans atteintes de comorbidité et les personnes âgées de 65 ans et plus. On remarque que les adolescents de 12 à 17 ans atteints de comorbidité sont exclus, mais cela ne semble pas forcément poser de problème au regard de la proportion qu'ils représentent dans la population visée par la recommandation. Par contre, la non-intégration des personnes vivant dans l'entourage, ou en contact régulier avec les personnes immunodéprimées, représenterait 17 % de la population visée par la recommandation. Cette non-intégration a été insuffisamment discutée. L'impact de ce choix sur les résultats de l'analyse est inconnu. C'est pour cela que nous avons proposé et vu ensemble une réserve méthodologique importante à ce sujet.

Étant donné cette population spécifique, il nous paraît important de préciser l'objectif, et donc bien indiquer que l'analyse de l'efficience a lieu au sein d'une cohorte constituée de personnes âgées de 65 ans et plus, et âgées de 18 à 65 ans atteintes de comorbidités.

Concernant les options comparées, l'intervention évaluée est la vaccination avec le vaccin NUVAXOVID pour l'ensemble de la cohorte modélisée, comparée à une absence de vaccination de l'ensemble de la cohorte. L'identification de ces interventions est acceptable au regard des recommandations actuelles. Toutefois, on souligne, et on insistera également là-dessus dans la

proposition de conclusion qui vous sera partagée, que les résultats de l'analyse ne peuvent être transposés à un usage du vaccin non conforme aux recommandations, c'est-à-dire auprès d'une population soit n'exprimant pas de réticence à l'égard des vaccins ARN-Messenger, soit ne présentant pas de contre-indication.

Enfin, on souligne également que dans l'intervention évaluée, il est supposé que l'ensemble de la population est vacciné. Ce choix de couverture vaccinale simulée n'a été ni discuté ni exploré en analyse de sensibilité. On peut dire que sa plausibilité questionne.

Pour en finir avec les principes restructurants, les types d'analyses proposées sont une analyse coût-utilité et coût-efficacité. Cela est acceptable. La perspective est celle du système de santé. Un horizon temporel vie entière a été retenu, mais au cours duquel le risque de contracter le virus est uniquement possible pendant un an. Cela nous a paru cohérent avec notamment le rythme de la vaccination saisonnière. Le taux d'actualisation est de 2,5 %.

Le choix du modèle : l'industriel a proposé un modèle de transmission statique de Markov à cinq états. Ces cinq états sont les suivants : un état dans lequel les patients sont susceptibles d'être infectés, un état dans lequel les patients sont infectés et cet état est subdivisé en trois sous-états selon différents modes de prise en charge, l'un suppose une prise en charge en ambulatoire et les deux autres supposent une prise en charge à l'hôpital avec ou sans soins intensifs. Enfin, il y a trois autres états : la guérison, le COVID long et le décès.

Il a été estimé que le choix d'un modèle de transmission statique est acceptable, mais qu'il ne permet pas de tenir compte de l'ensemble des bénéfices liés à la vaccination, et notamment de l'immunité de groupe conféré par cette dernière.

Toutefois, à travers le choix des trois sous-états de santé relatifs à l'état infecté, l'industriel fait l'hypothèse que toute infection avérée par un test donne lieu à une prise en charge. On l'a vu ensemble, c'est un choix qui a été notamment discuté au cours de son intervention en GT Eco. Cette hypothèse questionne, effectivement. Bien qu'ils risquent de développer une forme sévère de la maladie, certains patients pourraient développer une forme ne nécessitant pas une prise en charge. C'est ainsi que ce point fait l'objet d'une réserve méthodologique importante.

L'estimation de l'efficacité vaccinale repose sur l'essai 2019nCoV-302. Suite à l'échange technique, et cela a été également en partie abordé en GT Eco, l'industriel a fait le choix de modéliser à partir de cet essai l'efficacité vaccinale extraite à partir de deux analyses exploratoires en sous-groupe selon l'âge des patients.

En premier lieu, ce choix nous apparaît méthodologiquement fragile, car ce sont des analyses exploratoires en sous-groupe. On insiste sur le fait que la robustesse de ce choix n'a pas été discutée par l'industriel.

Dans ce contexte, une exploration de l'incertitude approfondie était vivement attendue, mais l'exercice d'exploration proposé par l'industriel n'a pas été au rendez-vous, et est insuffisant, selon nous. Il s'agit de l'absence d'analyses de sensibilité en scénario exploitables, on l'a vu dans le détail en GT Eco, de l'estimation de bornes de variation dans l'analyse déterministe de l'efficacité vaccinale des 65 ans et plus, qui de même est indiscutable. C'est un premier point qui fait l'objet d'une réserve méthodologique importante.

Par ailleurs, on souligne notamment à la lumière des éléments de comparaison avec la population française attendue en pratique courante qu'il peut y avoir des différences, notamment en matière de variants en circulation entre l'essai et la période actuelle, et notamment en matière d'historique immunisation des patients qui sont observés. Elles ont été en partie discutées par l'industriel, certes, mais qui génèrent une incertitude importante quant à la transposabilité des données d'efficacité de l'essai clinique pivot à la population française attendue en pratique courante.

De plus, et toujours concernant l'estimation de l'efficacité vaccinale, l'industriel suppose un maintien de l'efficacité vaccinale au cours du temps. C'est également un sujet sur lequel il a souhaité intervenir au cours du GT Eco. Ces principaux arguments sont entendables. Toutefois, sur une période d'un an, il semblerait qu'un déclin d'efficacité vaccinale soit attendu. Au regard notamment de la plausibilité de ce choix et du caractère favorable au produit évalué, nous proposons une réserve méthodologique importante à ce sujet, comme cela a été discuté précédemment.

Dans ce tableau, vous sont récapitulées les principales sources de données mobilisées pour l'estimation du taux d'infection, du taux d'hospitalisation, du taux de décès et du taux de COVID long. Il est fait appel aux données de Santé publique France et de ScanCovid. Le choix de ces données a été discuté, notamment préféré, s'agissant de celle de ScanCovid et celle de la DREES. Tout cela a été discuté et étayé, donc ces choix sont acceptables.

Toutefois, et on avait insisté là-dessus, on observe une certaine hétérogénéité dans le choix des sources de données qui ont été discutées, mais l'impact de cette hétérogénéité n'a pas été exploré et est inconnu. L'impact sur les résultats fait l'objet d'une réserve méthodologique importante.

Enfin, concernant l'estimation de la prévalence du COVID long, il n'a pas été fait recours à la source de données la plus récente. La source estimée est plus élevée. 30 % versus 8 % fait l'objet d'une réserve méthodologique importante également.

Concernant la mesure et la valorisation de l'utilité, au cours des essais cliniques pivots, la qualité de vie n'a pas été recueillie. L'industriel a identifié des sources de données dans la littérature.

Les pertes de QALY sont comptabilisées par bras et deux catégories sont considérées : d'une part, celles retranscrivant des pertes de qualité de vie associées au mode de prise en charge de l'infection des patients et des événements cliniques d'intérêts, notamment le COVID long, et d'autre part, des pertes liées au décès prématuré imputable à la COVID-19.

En fin de compte, après pondération par la durée, des utilités intégrées vous sont présentées. Ce qu'il faut souligner, d'une manière générale, c'est, d'une part, des imprécisions et des incohérences importantes dans l'estimation des désutilités, des descriptions parfois très sommaires des sources de données considérées, ce qui ne nous permettait pas forcément de remonter sur les données présentées.

Enfin, et c'est ce point qui fait l'objet d'une réserve méthodologique importante, c'est que mis à part l'âge, l'industriel n'a pas discuté la cohérence des données mobilisées. Cela ne permet pas d'assurer la robustesse de l'estimation des pertes de QALY qui sont présentées. Cette réserve est proposée en cohérence avec notamment les précédents avis portants sur des produits dans la COVID.

Pour passer à la mesure de la valorisation des coûts, les principaux postes de coûts considérés sont : l'acquisition du vaccin, l'administration de ce dernier avec une répartition entre pharmaciens, médecins et infirmiers, et la prise en charge des infections en ville, prenant en compte les coûts de dépistage à l'hôpital et la prise en charge du COVID long.

Pour les résultats, brièvement, ce qu'il faut retenir c'est que sur l'horizon temporel considéré, au sein d'une cohorte de 1 000 patients, le RDCR comparant la vaccination par NUVAXOVID à l'absence de vaccination est de 12 344 euros par QALY. Pour le détail des résultats et des analyses de sensibilité, je vous propose de les parcourir ensemble à travers la lecture de la proposition de la conclusion de la commission. On peut peut-être, toutefois avant de passer à l'analyse d'impact budgétaire, souligner les résultats des deux analyses en sous-population.

Dans la population atteinte de comorbidité des patients âgés de 18 à 64 ans, le RDCR s'élève à 1 372 euros par QALY, alors que dans la population des patients âgés de 65 ans et plus, le RDCR s'élève à 21 064 euros par QALY.

Pour l'analyse de l'exploration de l'incertitude, comme expliqué, on parcourra cela ensemble à travers la conclusion, ce qui me permet d'aborder l'analyse d'impact budgétaire.

L'objectif formulé par l'industriel est de comparer les dépenses de l'assurance maladie sur cinq ans chez des individus non vaccinés autrement dans une situation où NUVAXOVID est disponible à une situation sans NUVAXOVID.

Il faut souligner que l'objectif formulé propose de focaliser l'analyse sur les individus non vaccinés autrement. Cela nous paraît cohérent avec le positionnement de NUVAXOVID dans la stratégie vaccinale. Il propose également de focaliser l'analyse uniquement sur les dépenses liées à l'acquisition et à l'administration de NUVAXOVID. Les dépenses liées à la prise en charge de la COVID et ses conséquences ne sont pas considérées. C'est quelque chose que nous avons pu discuter ensemble. C'est une analyse relativement simple, mais qui ne vient pas forcément mettre en évidence les économies qui pourraient être générées par l'accès à la vaccination.

La perspective est celle de l'assurance maladie obligatoire. C'est conforme aux recommandations.

L'horizon temporel, comme mentionné dans les objectifs, est de cinq ans avec un début d'analyse à l'automne 2024. Les populations d'analyse sont plus exhaustives que pour l'analyse de l'efficacité. Elles se conforment à la recommandation vaccinale. Les scénarios comparés sont un scénario avec la mise à disposition de NUVAXOVID, comparé à un scénario sans la mise à disposition de NUVAXOVID.

L'estimation de la population cible a reposé sur les données de l'INSEE, de l'assurance maladie pour venir estimer le nombre de patients souffrant d'ALD, donc de patients comorbides, et sur les données de l'OCDE pour l'estimation de l'entourage et des contacts réguliers avec personnes vulnérables. Ces sources de données nous ont semblé pertinentes pour l'estimation de l'effectif de la population cible. L'effectif s'élève à un total d'environ 23 millions d'individus.

En ce qui concerne la population rejointe, c'est là que c'est plus compliqué, l'industriel suppose une croissance de la diffusion du produit pour atteindre en 2028 une part de marché de ■■%. Cette part de marché de ■■% suppose, d'une part, une couverture vaccinale de 50 %, cela s'appuie sur les données de la couverture vaccinale antigrippale et cela peut paraître cohérent avec les données à disposition. Par contre, cela repose également et suppose que 20 % des individus appréhenderaient la vaccination contre la COVID-19. Son estimation nous apparaît fragile, cela repose sur une étude conduite par l'industriel, auprès de dix pharmaciens, dont la représentativité n'est pas assurée et la robustesse de l'estimation associée, ce 20 %, n'est de même pas assurée.

Il faut aussi avoir à l'esprit que, si ce n'est expliqué que la diffusion sera croissante au cours du temps, l'industriel n'a ni dissocié la couverture vaccinale ni expliqué suffisamment les estimations des prises de marché de son produit de 2024 à 2027. Cela ne repose pas sur des données à l'appui.

Pour ces raisons, nous vous proposons une réserve méthodologique importante dont l'intitulé est le suivant : « L'estimation de la population rejointe au cours du temps est insuffisamment argumentée et n'est pas explorée en analyse de sensibilité. » C'est un point que j'ai failli oublier et qui est très important. C'est que, d'une part, ce parallèle clé de l'analyse des parts de marché menant à la population rejointe n'est pas exploré en analyse de sensibilité. Par ailleurs, il n'y a aucune analyse de sensibilité dans cette analyse d'impact budgétaire.

Ce qu'il faut retenir des résultats, c'est qu'on a une population rejointe cumulée sur les cinq ans de l'horizon temporel d'environ [REDACTED] d'individus pour un impact budgétaire cumulé d'environ [REDACTED] d'euros. En première année, c'est environ [REDACTED] d'euros pour atteindre, en 2028, un impact budgétaire d'environ [REDACTED] d'euros.

On reviendra sur ces résultats également à l'occasion de la lecture de la proposition de conclusion.

La synthèse des réserves. Je vous ai présenté la majorité des réserves, celles qui m'ont paru être les plus importantes, c'est-à-dire, avec quasi-exhaustivité, les réserves importantes. Pour simplifier la présentation, je n'ai pas évoqué les réserves mineures. On totalise neuf réserves importantes dans l'analyse de l'efficience, cinq réserves mineures et, dans l'analyse d'impact budgétaire, deux réserves importantes et une réserve mineure.

Je vous propose de passer à la lecture de la conclusion, si cela vous va dans cet ordre. Ensuite, les rapporteurs pourront intervenir. Ou préférez-vous intervenir maintenant ?

M. SERRIER.- Personnellement, tu peux aller jusqu'au bout. Lis la conclusion et on interviendra après, on prendra les questions après.

Un chef de projet, pour la HAS.- OK. Merci, Hassan. Sur l'analyse de l'efficience, il est rappelé en premier lieu l'objectif recherché par l'analyse et précisé, comme on a pu le voir à l'occasion de l'analyse critique.

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 neuf réserves importantes et cinq 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 infection 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.

En ce qui concerne l'efficacité. Au prix revendiqué de ■ euros prix fabricant hors taxes par dose, 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 de 1 000 patients constituée de personnes âgées de 18 à 64 ans atteints de comorbidités et de personnes âgées de 65 ans et plus, à l'absence de vaccination de cette cohorte aboutit à : un surcoût total actualisé de 67 228 euros égale à la différence entre les coûts totaux actualisés, s'élevant à environ 158 000 euros pour la stratégie de vaccination par NUVAXOVID et environ 90 000 euros 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, en partie compensée par la diminution des coûts liés à la prise en charge de la COVID-19 et de ses conséquences.

Cette comparaison aboutit également à un gain de santé actualisé de 5,23 années de vie et de 5,08 années de vie ajustée sur la qualité de vie, résultant de la différence entre les 4,18 QALY perdus pour la stratégie de vaccination par NUVAXOVID et les 9,26 QALY perdus pour la stratégie d'absence de vaccination.

Enfin, cela aboutit à un RDCR de 12 344 euros par QALY et de 12 851 euros par année de vie.

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 âgées de 65 ans et plus, à l'incidence de la COVID-19, et à l'efficacité vaccinale. En particulier concernant cette dernière, paramètre clé de l'analyse : 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 dans le temps ne semble pas plausible cliniquement et s'avère favorable au NUVAXOVID.

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 euros par 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.

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

Sur l'analyse d'impact budgétaire, il est également rappelé l'objectif recherché par l'analyse, rappelé la conformité méthodologique avec le fait que l'analyse soulève deux réserves importantes et une réserve mineure.

En ce qui concerne l'impact budgétaire, au prix revendiqué de ■ euros au prix fabricant taxe par dose, sur un horizon temporel de cinq ans et selon les hypothèses retenues, la mise à disposition du 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 cinq 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. Les contenus de ces éléments, la crédibilité et la fiabilité des résultats de l'analyse dans l'impact budgétaire ne sont pas assurés.

Pour conclure, la conclusion de la commission. Étant donné ce qui précède, la CEESP conclut que : au prix revendiqué et selon les hypothèses retenues dans la modélisation, la comparaison de la vaccination par NUVAXOVID d'une cohorte de 1 000 patients constitués de personnes âgées de 18 à 64 ans comorbides et de personnes âgées de 65 ans et plus, à l'absence de vaccination de cette cohorte, aboutit à un RDCR de 12 344 euros par QALY sur un horizon temporel vie entière au cours duquel le risque d'infection du virus est limité à un an.

Ce résultat est empreint d'une forte incertitude insuffisamment explorée, et est à lire avec précaution. Ce résultat est particulièrement sensible à l'âge moyen de la population âgée 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.

Ce résultat 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, sur un horizon temporel de cinq ans et selon les hypothèses retenues, la mise à disposition du NUVAXOVID entraîne des dépenses pour l'assurance maladie liées à l'acquisition et à l'administration du produit, à hauteur d'environ [REDACTED] d'euros cumulés sur cinq ans. La crédibilité et la fiabilité de ce résultat ne sont pas assurées en raison de fortes incertitudes relatives à l'estimation de la population rejointe par NUVAXOVID au cours du temps.

Enfin, la CEESP souligne que, par ailleurs, 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 ARN-messager ou ne présentant pas de contre-indication vis-à-vis de ces derniers.

En ajout par rapport à la version qui vous a été partagée, on souhaite ajouter que ces derniers, les vaccins ARN-messager, constitueraient alors un comparateur d'intérêts dont l'impact de la non-inclusion sur la frontière d'efficience est inconnu. C'était pour aller jusqu'au bout du raisonnement.

Les données complémentaires rapidement. Considérant les sources d'incertitudes 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'efficience vaccinale du vaccin en pratique courante, ce qui nous a semblé le plus important à souligner pour un éventuel recueil de données.

M. SERRIER.- Merci pour cette présentation très claire. J'en profite parce que tu viens d'aborder ce point. L'ajout que tu as fait, je le trouve totalement pertinent parce que c'était une des remarques que je voulais faire. Je me demandais s'il ne fallait pas aller plus loin et être très clair sur le fait que si on n'explique pas... Je vois quelqu'un qui dit « Je ne comprends pas la dernière phrase ». La question qu'on se pose, c'est qu'aujourd'hui, si on suit les recommandations, ce

vaccin est destiné à des personnes qui ne sont pas vaccinées, et qui ne se vaccineraient pas du tout, donc le comparateur pertinent, c'est le vaccin.

Du coup, ce qui nous embête, c'est que si dans la pratique ce vaccin est finalement donné à des personnes qui se feraient vacciner par un vaccin ARN, par exemple, mais qui sont réticentes et en apprenant la disponibilité de ce vaccin, prennent ce vaccin, cela veut dire que les vaccins ARN deviennent le comparateur. Dans ce cas, ce n'est plus du tout la même analyse.

C'est pour cela que je trouvais pertinent d'ajouter la phrase. On met un point de vigilance sur : attention, il faut qu'il soit utilisé vraiment tel que le soulignent les recommandations vaccinales, mais s'il est utilisé par une population différente, ce n'est pas la même analyse, ce n'est pas le même comparateur.

M. BARDOU.- J'ai bien compris, mais c'est peut-être essentiellement la formulation que j'ai un peu du mal à comprendre. Sur le principe, je suis d'accord que comme on est sur une population d'exclusion des autres vaccins, le focus de l'analyse est très particulier. Mais c'est plus la formulation de la phrase qui ne me paraît pas immédiatement facile à comprendre.

M. SERRIER.- Elle me paraît accessible, mais si vous avez des propositions de modification, si elle ne paraît pas claire. Je connais bien le dossier, donc c'est vrai que peut-être je suis biaisé, mais comme cela, elle me paraît très claire. On va cesser le temps de réfléchir à la formulation, on y reviendra. On va peut-être passer à l'avis des rapporteurs. Les rapporteurs étaient Sébastien et moi-même. Je vais te laisser démarrer, Sébastien, si cela te va.

M. LAZZAROTTO.- Oui, je vais être assez rapide. C'est un dossier qui était complexe à instruire. Merci beaucoup au chef de projet qui a fait un énorme travail. Merci à toi, Hassan, aussi. Merci à l'autre chef de projet pour son appui méthodo.

Trois points pour moi qui sont importants, c'est-à-dire qu'on a de l'incertitude d'un point de vue méthodologique, de l'incertitude qui impacte l'efficacité et qui impacte aussi le budget avec [REDACTED] éventuellement sur cinq ans.

Deuxièmement, j'ai un problème avec l'efficacité vaccinale et son maintien dans le temps qui va générer beaucoup d'incertitude, avec une histoire naturelle de la maladie qui est très volatile et très changeante, on l'a vu.

Le troisième point, il n'y a encore aucune contribution de patients. Il n'y a aucun recueil de vécu, de qualité de vie. Ça commence à me gêner de plus en plus parce qu'on propose à la population française des produits de santé qui sont certes intéressants, comme la stratégie vaccinale est très

importante pour diminuer l'atteinte des personnes les plus fragiles et pour diminuer la maladie dans le temps, mais on propose cela sans avoir le point de vue de celui qui va se faire vacciner.

Donc beaucoup d'incertitude, un manque de discussion de la part de l'industriel au niveau de l'écrit. Il est bien venu nous voir au GT Eco, mais je n'ai pas été convaincu. Je suis assez content parce qu'on arrive à donner pas mal d'informations pour le décideur qui prendra ses positions par rapport à ce qu'on peut lui donner. Je vous remercie.

M. SERRIER.- Merci Sébastien. Avant de dire quelques mots sur le dossier, juste dans le tchat, il y avait une remarque d'Emmanuel Fourneyron sur des coquilles.

Un chef de projet, pour la HAS.- J'en ai pris connaissance. Merci.

M. SERRIER.- Pour revenir sur ce dossier, effectivement, même si l'échange technique a permis de mieux comprendre l'évaluation, c'est un dossier qui manquait d'éléments, qui manquait un peu de justification. On l'a dit, c'est un dossier qui est dans un contexte encore une fois particulier, le contexte du COVID, avec en plus le choix de l'industriel de faire un modèle statique qui n'est pas forcément problématique. Il peut être perçu comme conservateur, mais là, en l'occurrence, comme le chef de projet l'a bien présenté, il y a tout de même des choix qui sont discutables, des choix structurants notamment, et plutôt en faveur du produit. Il faut être prudent quand on regarde ces résultats.

C'est une analyse qu'on n'a pas invalidée, mais qui est entachée d'une incertitude forte, puisque, comme vous l'avez vu, il y a un grand nombre de réserves, 14 au total, sur l'avis d'efficience. Il faut lire cet avis avec pas mal de prudence.

On l'a évoqué à l'instant, mais je vais revenir là-dessus. C'est vraiment important de reposer le contexte, parce qu'encore une fois, c'est un dossier qui a changé dans les intitulés, dans la formulation. Il a toujours été en phase avec les recommandations, mais il mentionnait au début « pour les patients qui ne veulent pas, ne peuvent pas être vaccinés ». On voit bien qu'il y a une espèce de frontière floue.

Pour le moment, ce vaccin est indiqué pour des patients qui, aujourd'hui, ne se font pas vacciner, ne se feraient pas vacciner, mais attention vraiment à l'idée que, si, à un moment donné, il arrivait vers des personnes qui se font vacciner et qui basculeraient sur ce vaccin, cette évaluation ne fournit pas d'informations sur ce cas de figure. C'est important de le rappeler, parce que là, on est face à une absence de vaccination, et que le résultat serait sans doute totalement différent si on comparait à un autre vaccin. Il faut le préciser.

Un point qui me semble important, c'est la présentation des résultats. Je n'ai rien contre la présentation des résultats, mais il faut préciser les choses, il faut clarifier parce qu'on présente les résultats pour une cohorte de 1 000 individus. Cela ne correspond ni à la population totale de patients qui va se faire vacciner ni à une moyenne par individu. C'est un peu dur de lire ces résultats, 5 et quelques QALY supplémentaires, oui, mais pour 1 000 individus, c'est important de remettre les choses. Si on revient en moyenne, on est vraiment à 0,0545 QALY. C'est faible, mais encore une fois, c'est particulier. Ce n'est pas un médicament pour traiter une maladie, c'est un vaccin qui vise des patients qui ne sont pas malades. Cela correspond à deux jours (*inaudible* - 0.44.00) de santé, pour vous donner une idée.

Surtout sur le surcoût, pareil, 67 000 pour 1 000 individus, qu'est-ce que cela signifie ? Cela signifie 67 euros par individu. Quand on voit le prix du vaccin qui est autour de ■ euros, cela donne une idée de l'économie qui est faite sur ce surcoût de départ.

Le dernier point qui a aussi été évoqué sur l'analyse d'impact budgétaire restreinte à l'acquisition et à l'administration du NUVAXOVID, c'est intéressant, mais ce n'est pas très informatif puisqu'on n'a pas d'idée des économies qui pourraient être réalisées par ailleurs.

Sinon, je me joins aux remerciements de Sébastien pour les chefs de projet, et pour la présentation très claire.

Un chef de projet, pour la HAS.- Merci à vous.

M. SERRIER.- Je suis totalement d'accord avec les réserves et les conclusions de l'avis. On peut peut-être revenir sur le point qu'a évoqué Marc juste avant. Voulez-vous modifier cette phrase du coup ? Il y a une main levée. Hans.

M. SPATH.- Oui, pour être plus clair, je voulais juste ajouter, Hassan, ce que tu as dit à la fin, qu'à ce moment-là, le comparateur devient un autre vaccin. Il faut juste ajouter ce que tu as dit à l'oral à la fin, comme ça, cela devient clair pour tout le monde.

M. SERRIER.- Oui, je vois ce que tu veux dire, dire très clairement que c'est un comparateur, mais je ne sais pas comment le formuler.

M. SPATH.- Oui, effectivement, à la suite de cette phrase, on peut effectivement reformuler la phrase en rouge pour pouvoir l'intégrer.

M. BARDOU.- C'est la formulation « l'impact de la non-inclusion sur la frontière d'efficience est inconnu ». Je préfère les phrases en tournure plus directes, c'est-à-dire « dont on ne connaît pas l'impact ».

M. SERRIER.- Peut-être même que « de la non-inclusion » n'est pas nécessaire. C'est-à-dire que « ces derniers constitueraient alors un comparateur d'intérêt dont l'impact sur la frontière d'efficience est inconnu. » C'est déjà peut-être plus simple.

M. BARDOU.- Probablement oui.

M. SERRIER.- Cela paraît plus clair comme ça, Marc ?

M. BARDOU.- Ça me paraît plus clair. La formulation « l'impact de la non-inclusion » me paraissait assez obscure.

M. SERRIER.- Tu as raison, puisque en plus, quelque part, cela prêtait à confusion.

Un chef de projet, pour la HAS.- Pour être le plus factuel possible, ce qu'on voulait souligner, mais nuancer toutefois, c'est qu'on ne peut pas préjuger du positionnement qu'auraient ces vaccins ARN-messager dans la frontière d'efficience. À la fois, c'est pour dire que ça constituerait des comparateurs d'intérêts, mais on ne sait pas. Peut-être que la comparaison le long de la frontière d'efficience serait tout de même NUVAXOVID versus absence de vaccination. Ça m'étonnerait. Ce n'est pas très audible, mais c'est pour ça que cela avait été proposé ainsi. Je conviens qu'une formulation plus directe est aussi acceptable.

M. BARDOU.- À partir du moment où ils n'ont pas été considérés, l'impact est inconnu, aussi bien qu'on les inclue ou qu'on ne les inclut pas. On n'a pas besoin de mettre la non-inclusion. C'est le nouveau point de comparaison qui n'existe pas, donc on ne peut définir l'impact sur la frontière d'efficience.

Un chef de projet, pour la HAS.- Effectivement. Si c'est clair pour tout le monde, c'est très bien.

M. SERRIER.- C'était important de le souligner, même si, encore une fois, dans le contexte dans lequel est présenté ce dossier, en théorie, l'évaluation est très bien, le comparateur est bon, mais on ne peut pas s'empêcher de se dire que s'il y a une utilisation un peu différente du vaccin, un positionnement un peu différent, ça change complètement l'évaluation.

M. BARDOU.- Sur le principe, je suis entièrement d'accord. Là, où je suis un peu interpellé, c'est que je ne sais pas si on a déjà eu cette approche pour d'autres médicaments. Là, on est dans une situation très caricaturale où le vaccin est restreint aux personnes qui ont une contre-indication ou une réticence, ce qui est déjà une notion assez particulière. A-t-on d'autres situations où on a dit : l'analyse d'efficience du médicament, on ne peut pas dire ce qu'elle serait si on l'utilisait en dehors des recommandations ? Parce que là globalement, c'est ce qu'on dit. On a des

recommandations et on dit : on ne sait pas ce qui se passera. Mais c'est vrai pour tous les médicaments.

M. SERRIER.- C'est vrai pour tous, mais là, la particularité, et tu l'as bien dit d'ailleurs, c'est cette question de réticence. C'est-à-dire qu'au final, le fait de dire que dans les recommandations, il y ait : « soit réticent au vaccin », ce n'est pas la formulation exacte, c'est : « ne veulent pas », je crois. Mais se pose la question de se dire : quelqu'un qui ne veut pas, est-ce aujourd'hui quelqu'un qui ne veut pas être vacciné parce qu'il existe les vaccins ARN ? Ou est-ce quelqu'un qui est réticent au vaccin ARN qui va tout de même se faire vacciner, mais s'il apprend qu'il y a un vaccin qui n'est pas ARN, il va basculer sur l'autre ? C'est là où c'est une particularité pour moi par rapport aux médicaments et autres. Je trouve qu'il y a un loup dans la pratique concrètement. Il faudrait être sûr que ce soit des vaccins qui sont proposés aux gens qui ont dit : « non, je ne veux pas être vacciné parce qu'aujourd'hui, seuls les vaccins ARN sont... » Dans les faits, est-ce que ce sera vraiment comme ça ? C'est là où il y a un petit point de vigilance, je pense.

M. BARDOU.- Je comprends, effectivement, c'est un cas de figure assez particulier.

M. SERRIER.- Emmanuelle, tu voulais intervenir ?

M^{me} FOURNEYRON.- Ce n'est pas sur cette phrase, c'est sur une autre. C'est un peu plus haut, sur le 1.1.2.1, sur la conformité méthodologique. J'ai un peu tiqué sur la première phrase qui est pourtant une formulation assez habituelle de nos avis. Quand on marque que « la méthode est acceptable, bien qu'elle soulève neuf réserves », etc. Le « acceptable » m'a fait un peu réagir cette fois-ci parce que, comme vous le disiez, on a tout de même pointé une telle accumulation, juxtaposition de problèmes, d'incohérences, d'incertitudes, même dans vos rapports à Sébastien et Hassan, vous avez dit qu'il fallait prendre les résultats avec beaucoup de prudence. Mais du coup, cette première phrase me dérange un peu. C'est acceptable jusqu'au point où ça ne l'est pas. Je ne sais pas si on ne peut pas démarrer directement par « La méthode soulève neuf réserves importantes ».

M. SERRIER.- Je vais laisser la parole aux autres, mais c'est vrai que c'est une façon de dire, a priori, qu'on n'invalide pas.

M^{me} FOURNEYRON.- Oui, je sais bien.

M. SERRIER.- Marc, tu voulais intervenir ?

M. BARDOU.- C'est sur ce sujet précis, parce qu'effectivement, ça me revient. J'avoue que je ne sais plus très bien dans quelles situations on parle d'incertitude globale majeure, c'est-à-dire quand il n'y a pas de réserves disqualifiantes. Parce que là, je suis d'accord, on a un nombre

colossal de réserves, un nombre très important de réserves importantes. Qu'est-ce qui fait qu'on parle d'incertitude globale majeure ou qu'on n'en parle pas, comme c'est le cas pour ce dossier, malgré un nombre de réserves assez conséquent ?

M. SERRIER.- Nous allons avoir un éclairage d'un chef de projet.

Un chef de projet, pour la HAS.- J'avais deux points, mais je commence par ce point. C'est vrai qu'il y a, ici, neuf réserves importantes, mais d'une part, c'est la structure qui est assez homogène pour tous les avis d'efficience, sauf un jour modification pour des raisons qui expliquent que notre *process* devrait être amendé. Ici, comme nous ne sommes pas dans un contexte d'incertitudes majeures, quel que soit le nombre de réserves. Même si on avait des avis où on avait douze réserves importantes, c'était comme ça.

Ici, l'enjeu, c'est qu'il y a une incertitude forte qui a été soulevée d'une manière très claire et brillamment par le chef de projet. Il y avait plusieurs aspects qui génèrent une forte incertitude, qui sont des limites bien sûr, mais nous ne sommes pas dans un contexte où on invalide l'analyse ou dans un contexte d'incertitudes majeures.

On est dans le contexte où on a très fortes incertitudes qui portent sur certains éléments, mais ces éléments ne sont pas si articulés, si liés, comme on avait des cas sur HEXEVIDU, sur d'autres produits, où il y avait une incertitude sémantique. Si on utilise l'expression de Pierre qu'on a utilisée il y a deux ans « une incertitude systémique » et une incertitude sémantique aussi. Ici on est dans le cas où on a de très fortes incertitudes qui n'invalident pas la méthode parce qu'on a la méthode et l'incertitude. On a parfois la méthode et l'incertitude au même temps, l'invalidation, et on a l'incertitude majeure globale qui s'articule sur plusieurs hypothèses, sur plusieurs choses.

Ici il y a tout de même, comme vous l'avez constaté aussi, et Hassan et le chef de projet l'ont dit, l'industriel a répondu à des éléments, mais ces éléments suscitent des interrogations concernant l'efficacité vaccinale, concernant la forme très simplifiée. Du coup, par rapport à notre nomenclature aujourd'hui, je ne dis pas que ce n'est pas choquant. Même s'il y a 9 ou 10, on reste toujours, puisque nous n'avons pas statué sur l'incertitude majeure ou sur la réserve majeure. Cela reste acceptable globalement avec une forte incertitude. C'est le message qui est passé.

Le deuxième point est important, mais c'est un point pour nous, pour qu'on réfléchisse un jour vers une approche écosystème, vers une approche structurée et pas fragmentée dans le futur. Ce n'est pas propre à ce dossier d'ailleurs. Je rejoins le point de vue de Sébastien et de Pierre. On en parle tout le temps, et je dis à chaque fois que je ne vais pas en parler, mais là Sébastien et Hans

en ont parlé. Nous avons des vaccins, mais ce n'est pas souvent comme les médicaments en oncologie, ils touchent une population pour des raisons de prévention. La perception du patient, du consommateur, parce que l'évaluation économique des vaccins, c'est comme l'évaluation économique sur des consommateurs, donc la perception du consommateur est très importante, surtout pour un vaccin qui porte sur le COVID. Nous connaissons tout le discours national depuis trois ou quatre ans.

Du coup, il faut qu'on pense un jour, au niveau de la CEESP ou au niveau de la HAS, à trouver un pont pour transmettre que si on accepte des évaluations des industriels sur des préventions de santé, normalement, ce sont des agences de santé publique ou nous, si un jour on fait nous-mêmes ces évaluations économiques, il faut faire attention au niveau du retour des patients et au niveau de la qualité de vie. On a commencé avec Pierre, dans d'autres dossiers, avec Marc aussi sur EVUSHELD, je me souviens, on a toujours des recueils de la littérature.

Si un jour on veut renforcer l'évaluation économique, ce n'est pas, avec chaque fois des données de la littérature qu'on va la renforcer un jour. On aura le temps et on décidera comment on pourrait amender cette stratégie de l'évaluation des vaccins pour que la CEESP aussi dise les choses. Elle le dit très clairement dans cet avis, sauf que dans cet avis, on a un effet volume, comme pour les autres vaccins, c'est-à-dire un effet consommation. Mais les autres aspects ne passent pas, on ne donne pas l'information aux professionnels de santé, aux autres utilisateurs, sur la qualité de vie et sur le retour des patients.

C'est un *warning* et à chaque fois on insiste là-dessus, il n'est pas spécifique à ce dossier, mais il faut qu'un jour ou l'autre, on l'aborde pour rendre encore l'évaluation des vaccins plus utilisable, plus facile à lire par les professionnels de santé à l'extérieur, pour les utilisateurs, et plus convaincante pour nous-mêmes en tant qu'évaluateur que ce soit à la HAS ou à la CEESP. Merci.

M. SERRIER. - Merci. Ce que j'entends sur la première remarque pour revenir sur le point qui avait été abordé, notamment par Emmanuelle, je crois, sur le fait que la phrase est une formulation habituelle et acceptable, que ça veut juste dire qu'il n'y a pas de réserve majeure. C'est à discuter à l'avenir, si on revient sur ces questions, sur la façon de formuler. N'existe-t-il pas finalement un entre-deux entre : « il n'y a pas de réserve majeure » et « la méthode n'est pas parfaite ».

Mais j'ai compris que ce n'était pas central sur ce dossier, et que c'était à garder dans un coin de la tête pour une discussion plus tard, et qu'on devait rester plutôt sur la formulation habituelle, si ça convient à tout le monde.

Y a-t-il d'autres remarques sur ce point, sur un autre point ? Je ne vois pas de mains levées. Il n'y a de demandes d'intervention, on va pouvoir passer au vote, Samantha.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

M^{me} FERNANDES, pour la HAS.- 22 favorable.

M. SERRIER.- C'est parfait. Je vois Aurore qui nous dit : « Bonjour à tous. » Désolé, Aurore, je ne sais pas si tu viens de nous rejoindre seulement, mais malheureusement, nous sommes en train de conclure cette réunion. L'avis vient d'être voté. Merci à tous. Cette courte CEESP est terminée. Je vous souhaite à tous une très bonne journée.

(La séance est levée à 10 heures 58.)