

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 - Avis économique, EFLUELDA TIV HD est indiqué pour l'immunisation active des personnes âgées de 60 ans et plus en prévention de la grippe. TIV HD doit être utilisé sur la base des recommandations officielles (SANOFI-AVENTIS FRANCE), ECO-EFFI 795**

M^{me} CHEVREUL.- Le premier sujet du jour, c'est l'avis économique sur EFLUELDA. On a la chance d'avoir une mise en contexte et une présentation par une cheffe de projet qui a été experte pour la CTV. On vous remercie tous d'être là pour nous présenter le vaccin et le contexte de l'évaluation. Merci.

Une cheffe de projet, pour la HAS.- Bonjour à tous. Avant de commencer, nous souhaitons prendre quelques instants pour remercier les rapporteurs, Laetitia Huiart et Fanny Monmousseau, qui nous ont aidés à rédiger cette proposition d'avis, mais également les autres services de la HAS qui se sont beaucoup mobilisés et qui nous ont apporté des éléments d'information très utiles à notre instruction. Certains chefs de projets du SEM et du SESPEV sont présents pour répondre à vos questions éventuelles.

Au niveau du contexte, c'est celui de la grippe et son fardeau important chez les personnes âgées, en particulier du fait de la problématique de l'immunosénescence, qui entraîne une réponse sous-optimale aux vaccins antigrippaux dans la population âgée. Nous avons repris certains chiffres présentés en CTV, qui sont ici des bilans de Santé publique France sur onze saisons, de 2011 à 2022. La grippe est responsable en moyenne de 9 000 décès par an, de 20 000 hospitalisations, et nous remarquons que les personnes âgées sont les plus vulnérables, avec 90 % de décès attribuables à la grippe, et entre 28 % et 69 % d'hospitalisations.

Les virus grippaux se répartissent en deux types, le A et le B. Le lignage B/Yamagata n'a plus été détecté en circulation ces dernières saisons. En réponse à cette observation, l'OMS a recommandé début 2024 un retour à une formulation trivalente des vaccins antigrippaux, recommandation qui a été entérinée par l'EMA, avec une mise en œuvre souhaitée pour la saison 2025-2026.

Les laboratoires jusqu'ici producteurs de vaccins quadrivalents ont déposé des demandes d'AMM pour leur forme trivalente. À ce titre, Sanofi a obtenu en octobre 2024 une AMM décentralisée pour la spécialité EFLUELDA sous sa forme trivalente dans l'immunisation active des individus âgés de 65 ans et plus, ainsi que les individus de 60 à 64 ans à risque de grippe sévère ou compliquée. Il s'agit d'un vaccin haute dose qui contient quatre fois plus d'antigènes par souche qu'un vaccin à dose standard. Cela a été évoqué en introduction, l'industriel a déposé auprès de la CTV une demande de recommandation préférentielle d'EFLUELDA par rapport aux vaccins grippaux à dose standard dans l'indication de son AMM. En parallèle, l'industriel a fait une demande de remboursement avec une revendication d'un SMR important et d'une ASMR de niveau III.

Les vaccins qui seraient disponibles lors de la prochaine saison sont au nombre de trois, à dose standard, dont deux à base d'œufs, INFLUVAC et VAXIGRIP, et un produit sur cellule, FLUCELVAX. Il y a le vaccin EFLUELDA qui fait l'objet d'une évaluation économique et le vaccin adjuvanté FLUAD, qui est un vaccin qui contient l'adjuvant MF59, conçu pour augmenter et prolonger théoriquement la réponse immunologique sans augmenter la quantité d'antigènes.

Au niveau de la couverture vaccinale, sur la dernière saison, auprès des personnes âgées de 65 ans et plus, elle était de 54 %, et on observe au cours des trois dernières saisons une diminution de cette couverture vaccinale auprès de cette population.

Nous souhaitons aussi vous rappeler rapidement les instructions antérieures de la HAS pour la forme quadrivalente de EFLUELDA. En 2020, la CTV s'était prononcée pour un bénéfice additionnel modeste au regard des résultats sur la supériorité en termes de réduction du nombre de cas de grippe confirmés ; un effet limité hétérogène sur les hospitalisations ; et l'absence de démonstration d'un effet notamment sur le décès. La HAS à l'époque, avait recommandé EFLUELDA au même niveau que les autres vaccins antigrippaux disponibles. La CT, en 2020, sur la base des mêmes données, avait accordé un SMR important et une ASMR de niveau V.

À l'époque, il y a eu aussi un modèle économique qui a été évalué par la CEESP. Le RDCR de EFLUELDA était d'environ 36 000 euros par QALY par rapport au vaccin quadrivalent à dose standard. Le résultat était marqué par un très faible différentiel de QALY de 0,004 et une incertitude importante sur l'estimation de l'efficacité vaccinale contre les infections qui étaient intégrées dans le modèle, puisque cela reposait sur un essai FIM12 qui comparait des formes trivalentes au lieu de la forme quadrivalente qui était évaluée à l'époque.

L'impact budgétaire représentait une augmentation des dépenses de l'assurance-maladie de 50 %, avec sur les coûts d'acquisition une augmentation de 200 %, expliquée par la revendication

du prix des EFLUELDA quatre fois plus élevé que les vaccins à dose standard disponibles. La CEESP, à l'époque, avait conclu sur le très faible impact sur les résultats de santé en termes de consultation, d'hospitalisation et de décès, et sur l'organisation du système de soins. Cela ne justifiait pas une augmentation des coûts d'acquisition du vaccin et impliquait la nécessité de procéder à une forte baisse du prix revendiqué pour EFLUELDA.

Voici pour les éléments de contexte.

Une cheffe de projet, pour la HAS.- Je vais vous présenter la réévaluation de la CTV de mars 2025 et notamment la place des vaccins EFLUELDA et FLUAD dans la stratégie de vaccination antigrippale chez les personnes de 65 ans et plus. L'objectif de cette évaluation était d'évaluer si l'efficacité vaccinale relative de FLUAD et de EFLUELDA chez les personnes âgées de 65 ans et plus justifiait une recommandation d'utilisation préférentielle dans cette population et, dans un deuxième temps, de comparer ces deux efficacités pour définir si l'un ou l'autre des vaccins devait être placé de manière préférentielle, l'un par rapport à l'autre.

Nous avons effectué une revue systématique sur le critère d'efficacité vaccinale relative, en comparant vaccin haute dose versus vaccin standard dose, vaccin adjuvanté versus vaccin standard dose, et les deux vaccins haute dose versus adjuvanté. Nous avons six critères de jugement qui étaient hiérarchisés : la réduction du nombre de décès ; la réduction du nombre d'hospitalisations ; la réduction du nombre de passage aux urgences pour syndrome grippal ; la réduction du nombre de cas de grippe confirmés ; la réduction du nombre de cas de grippe non confirmés ; et la réduction du taux de déclin fonctionnel.

Nous rappelons que l'objectif de la stratégie vaccinale antigrippale est de réduire les formes graves de grippe et les décès attribuables à la grippe. En ce sens, la réduction du nombre de décès et la réduction du nombre d'hospitalisations étaient nos critères privilégiés.

Au niveau des résultats, je vais commencer par vous présenter l'efficacité vaccinale relative du vaccin haute dose versus vaccin dose standard. Concernant la réduction du nombre de décès, elle a été évaluée à 49 % contre les décès toutes causes dans l'essai clinique de Johansen et al., l'essai DANFLU. Elle a été non significative dans la méta-analyse de Skaarup et al., et dans l'étude de Young-Xu, qui est une étude de cohortes rétrospectives chez les vétérans militaires américains. Elle a été évaluée entre -4 et 36 % contre les décès associés à la grippe et à la pneumonie, et elle variait de 1 à 25 % contre les décès associés à une maladie cardio-respiratoire.

Au niveau de la réduction du nombre d'hospitalisations, dans l'étude de Bricout et al., qui était une étude de cohortes rétrospectives s'intéressant aux données du SNDS, elle a été évaluée à 23 % contre le critère d'hospitalisation pour grippe, et non significative pour tous les autres motifs

d'hospitalisation. Dans l'étude de Doyle et al., elle a été non significative. La revue systématique de l'ECDC reprenait l'étude de Doyle uniquement. Dans l'essai clinique, elle a été évaluée à 64 % contre le critère d'hospitalisation pour grippe ou pneumonie, et non significative pour tous les autres motifs d'hospitalisation.

Nous continuons sur la réduction du nombre d'hospitalisations. Dans la méta-analyse de Lee et al., cette efficacité vaccinale relative variait de 8 à 28 %. Dans une étude de cohortes rétrospectives, Paudel et al., elle variait de -9 à 17 %. Cela dépendait de la saison grippale et de la période grippale considérée. Dans cette étude, les auteurs s'intéressaient soit à prendre l'entièreté de la saison grippale ou à réduire leurs analyses au pic épidémique de la saison grippale.

La méta-analyse de Skaarup et al. retrouvait une efficacité vaccinale relative variable, de 23 à 7 %, dépendant du motif d'hospitalisation. L'étude la plus récente, israélienne, de Yaron et al. retrouvait des estimations non significatives sur deux saisons grippales. Toutes ces estimations étaient non significatives, qu'elles soient par saison grippale ou lorsque les saisons grippales étaient inaudible 0.11.09 audio 2.

Je passe maintenant à l'effet absolu, et la taille d'effet absolu. Dans la méta-analyse de Skaarup, il a été évalué entre -3 % et +5 %, ce qui voulait dire qu'au maximum trois hospitalisations étaient évitées pour 1 000 personnes vaccinées. Dans l'essai clinique, c'était du même ordre de grandeur, 0,3 %. Dans l'étude israélienne de Yaron et al., cet effet absolu avait été traduit en nombre de sujets nécessaires à vacciner pour éviter une hospitalisation, qui variaient de 2 200 à 7 600. Je tiens à porter votre attention sur les bornes supérieures des intervalles de confiance, qui vont jusqu'à l'infini.

Au niveau de la réduction du nombre de cas de grippe confirmés en laboratoire, il y avait trois études qui reprenaient ce critère. La méta-analyse de Lee et al. évaluée à 14 %, Paudel, avec une variation de -9 % à 17 %, et la revue systématique de l'ECDC, qui avait été mise à jour en 2023. L'essai clinique de Diaz-Granados était inclus dans la première revue de la littérature de l'ECDC, mais la mise à jour incluait uniquement l'étude de Balasubramani de 2020, dont toutes les estimations étaient non significatives. En termes d'effets absolus, seule la revue systématique de l'ECDC relevait une différence de 0,5 %.

En conclusion, pour EFLUELDA, sur les études que nous avons analysées, les limites méthodologiques de ces études sont détaillées dans notre document. Rapidement, les études étaient peu ou pas *designées* pour évaluer des critères de jugement inaudible 0.12.49 audio 2 ; au niveau des méta-analyses, il y avait une forte hétérogénéité ; et l'inclusion d'études

observationnelles avec leurs limites ne pouvait pas exclure des biais résiduels. Nous notions aussi qu'il y avait des conflits d'intérêts. Sur les douze publications analysées, seulement trois n'avaient pas de conflit d'intérêts avec le laboratoire.

En conclusion, les estimations du bénéfice additionnel étaient hétérogènes en matière de significativité, quel que soit le critère de jugement considéré, forme grave ou moins grave de la maladie. Quand ce bénéfice additionnel était estimé, c'était un effet modeste, surtout au regard des effets absolus, et ce, encore une fois, quel que soit le critère de jugement considéré. Cela variait avec une amplitude assez importante selon la saison grippale considérée, la période grippale étudiée au sein d'une même saison, la souche virale, la correspondance entre le vaccin et les souches virales circulantes, le schéma d'études considérées et les caractéristiques démographiques et sanitaires de la population d'études.

Je vais passer maintenant au résultat d'efficacité vaccinale relative du vaccin adjuvanté, FLUAD, versus les vaccins dose standard. Sur la réduction du nombre de décès, il n'y avait aucune étude qui reportait ce critère de jugement. Sur la réduction du nombre d'hospitalisations, c'était un peu les mêmes conclusions que pour EFLUELDA, à savoir une hétérogénéité en termes de significativité et une amplitude assez importante. L'étude de Coleman et al. évalue, pour exemple, l'EVR à 3,6 %, et ligne suivante, l'étude de Domnich et al., l'évalue à 59,2 % contre les hospitalisations.

En ce qui concerne la réduction du nombre de cas de grippe confirmés en laboratoire, même constat, une hétérogénéité en termes de significativité avec des amplitudes importantes. Si vous regardez le tableau de la mise à jour de l'ECDC en vert, toutes les estimations sont non significatives, à l'exception d'une seule étude, l'étude de Rondy et al.

La conclusion est similaire entre FLUAD et EFLUELDA, des études qui présentent des limites méthodologiques, des conflits d'intérêts. Sur neuf publications, seulement deux n'avaient pas de conflit d'intérêts avec le laboratoire. Les estimations du bénéfice additionnel étaient aussi hétérogènes. Les données étaient disponibles et hétérogènes en termes de population, de schémas d'études, de comparateurs, de saisons grippales. Nous notions que même si l'hétérogénéité était un gage de qualité en matière de validité externe, cela limitait la validité interne, surtout pour les estimations issues des méta-analyses. Cela conduisait également à des estimations par comparateur et par critère de jugement sur un petit nombre d'études, qui était parfois de faible qualité, tout cela engendrant probablement des biais d'estimation de l'efficacité vaccinale. Nous notions finalement que les tailles d'effet relatif pour FLUAD restaient faibles, de l'ordre de 25 % contre les cas de grippe non confirmés et de 15 % contre les hospitalisations.

En ce qui concerne maintenant la dernière partie, l'efficacité vaccinale relative du vaccin haute dose versus adjuvanté, il n'y avait pas d'étude reportant le critère de réduction du nombre de cas. Sur la réduction du nombre d'hospitalisations et la réduction du nombre d'hospitalisations pour causes respiratoires, il y avait deux études, une en faveur du vaccin adjuvanté et une autre en faveur du vaccin haute dose. L'efficacité vaccinale relative sur la réduction du nombre d'hospitalisations pour grippe, biologiquement confirmée, ne relevait aucune différence significative entre les deux vaccins. Nous notons qu'il n'y avait pas d'estimation de l'efficacité vaccinale relative entre les critères d'hospitalisations toutes causes. En conclusion, il n'avait pas été possible de conclure quant à la supériorité d'un des vaccins par rapport à l'autre.

Je passe maintenant à la recommandation et la position de la CTV, qui, au vu de l'estimation du nombre absolu d'hospitalisations évitées ; du fardeau attribuable à la grippe qui est probablement sous-estimé ; de la réalité de l'immunosénescence à savoir la réponse immunitaire sous-optimale dans une population plus âgée ; de la volonté de favoriser l'adhésion vaccinale ; et étant donné les données de sécurité qui sont identiques au vaccin haute dose standard et en l'absence de signal de sécurité provenant de l'ANSM, la CTV se prononçait en faveur d'une utilisation préférentielle chez les personnes âgées de 65 ans et plus de ces deux vaccins dans la stratégie vaccinale antigrippale, à savoir que l'on positionnait les deux vaccins de manière équivalente. La CTV précisait aussi que cette recommandation préférentielle n'excluait donc pas l'utilisation des vaccins haute dose standard dans cette même stratégie.

Une cheffe de projet, pour la HAS.- Nous allons désormais passer au point d'attention de l'analyse d'efficience. Sur les choix structurants, dans ce dossier, l'industriel fixe un premier objectif d'évaluer l'efficience d'EFLUELDA dans l'ensemble de son AMM par rapport aux vaccins grippaux dose standard. Étant donnés les choix de modélisation adoptés qui seront décrits dans la suite de cette présentation, l'objectif peut être reformulé de la manière suivante : évaluer l'efficience d'EFLUELDA au sein d'une population âgée de 65 ans uniquement et au cours d'une saison grippale moyenne.

Pour la population d'analyse, l'industriel soutient modéliser l'ensemble de la population de son AMM et il dit assimiler, sans que ce soit très clair, la population âgée de 60 à 64 ans à risque à la population âgée de 65 ans et plus. Néanmoins, lorsqu'on regarde les effectifs de la population simulée et stratifiée par âge, on se rend compte que la population de 60 à 64 ans à risque est en réalité exclue de l'analyse. Ces individus représenteraient au maximum 8 % du champ de l'AMM. On propose une réserve mineure pour le choix de la population d'analyse qui est plus restreinte que la population d'AMM et celle demandée en recommandation préférentielle, sans que cela soit justifié et clairement explicité dans le dossier. Par ailleurs, l'industriel fournit deux analyses

en sous-population chez les personnes âgées de 75 ans et plus et chez les individus de 65 à 74 ans.

Au niveau des comparateurs, dans son évaluation, l'industriel compare le vaccin EFLUELDA trivalent haute dose versus les vaccins trivalents dose standard, considéré comme un comparateur unique. FLUAD est exclu de l'analyse principale. L'exclusion de FLUAD est justifiée par l'industriel par l'absence d'AMM pour ce vaccin accordé au moment de la soumission du dossier, de l'absence d'études cliniques randomisées comparant FLUAD à EFLUELDA et l'impossibilité de conduire une méta-analyse robuste à partir des essais cliniques randomisés existants.

Il réalise une analyse complémentaire dans laquelle il intègre FLUAD en lui assimilant une efficacité similaire au vaccin dose standard et un prix supérieur au vaccin trivalent dose standard, qui correspond au prix le plus bas observé en Europe pour FLUAD. Du fait de ces deux hypothèses, FLUAD se retrouve dominé dans ce scénario.

On propose une réserve importante sur l'exclusion de FLUAD qui constitue un comparateur pertinent d'EFLUELDA, notamment en l'absence d'une documentation étayée et complète de la faisabilité d'une comparaison indirecte à partir de l'ensemble des données existantes et qui ont été notamment présentées par l'autre cheffe de projet juste avant et qui font état soit d'une légère supériorité pour FLUAD ou pour EFLUELDA, ou a minima d'une efficacité comparable entre les deux vaccins améliorés. La conséquence est que finalement, l'analyse complémentaire soumise par l'industriel est inexploitable pour nous. Elle aurait dû être a minima complétée par un scénario un peu plus réaliste dans lequel une efficacité équivalente aurait été supposée. Dans ce cas, les conclusions auraient été modifiées avec la modification de la frontière d'efficience. Même si on reconnaît aussi qu'il y a une incertitude sur le prix que revendiquera FLUAD en France.

Pour l'estimation des paramètres, le dossier est une adaptation du modèle développé en 2020, avec la mise à jour de la démographie, des coûts et de la qualité de vie, et l'application de la couverture vaccinale observée en 2024.

Les autres sources de données cliniques et épidémiologiques n'ont pas été actualisées. L'industriel justifie l'absence d'actualisation des sources par l'indisponibilité de données françaises exhaustives sur l'excès d'hospitalisation respiratoire post-Covid et par l'intérêt de faire une moyenne sur cinq saisons, même si elles sont anciennes, face aux incertitudes de la dynamique infectieuse grippale. En outre, dans son dossier, il émet l'hypothèse d'un retour à une épidémiologie grippale comparable aux saisons pré-pandémiques, illustrée par l'évolution du taux de consultation pour syndrome grippal en France entre 2017 et 2024.

On reconnaît que l'ensemble de ces arguments sont entendables sous l'hypothèse de la transposabilité des données mobilisées au contexte actuel. Néanmoins, on regrette l'absence d'une revue systématique actualisée de la littérature qui aurait pu permettre d'assurer qu'il n'y avait pas d'autres données plus pertinentes et qui auraient pu être utilisées dans la modélisation économique. C'est d'autant plus préjudiciable qu'il s'agit d'un second dépôt, cinq ans après le premier dépôt, et qu'il y a d'autres sources d'incertitudes qui émergent dans ce dossier : sur la comparaison avec un autre comparateur, sur l'estimation de l'efficacité auprès de la population à risque âgée de 60 à 64 ans, et dans un contexte évolutif quant à l'épidémiologie post-Covid.

Pour la modélisation mise en œuvre, il s'agit d'un modèle statique, un arbre de décision statique qui modélise une saison grippale moyenne. Ce qui veut dire que cela ne tient pas compte d'une efficacité distincte d'EFLUELDA en cas d'inadéquation entre la composition du vaccin et les souches en circulation. On propose une réserve mineure sur cet aspect.

Dans l'analyse principale, tous les événements sont modélisés conditionnellement à un cas de grippe, l'estimation d'une probabilité pour une consultation médicale associée à la grippe, d'hospitalisations attribuables à la grippe et de décès attribuables à la grippe. Nous avons identifié une erreur dans l'estimation du nombre de cas de grippe liés à l'application d'une couverture vaccinale de 50 % au lieu de 54 % tel qu'indiqué par l'industriel, ce qui affecte de façon limitée les probabilités de consultation médicale et de décès liés à la grippe. Après recalcul par la HAS, l'impact est au maximum de -3 %. Nous proposons une réserve mineure sur cette erreur.

Ici sont résumés les paramètres d'efficacité intégrés dans le modèle. L'efficacité vaccinale relative d'EFLUELDA versus les vaccins trivalents dose standard contre l'infection est estimée à 24,2 % et est issue de l'étude FIM12. Les consultations sont estimées à partir des données du réseau Sentinelle et l'excès de mortalité et d'hospitalisation pour causes respiratoires attribuables à la grippe sont estimées à partir d'une étude observationnelle FARDOGRIP utilisant les données du PMSI.

Nous proposons une réserve mineure sur la méthode d'estimation du nombre de consultations et de décès conditionnels à un cas de grippe qui n'est pas suffisamment décrite et dont l'impact est attendu faible sur le RDCR ; et une réserve importante sur la méthode d'estimation des probabilités d'hospitalisation conditionnelle à un cas de grippe qui n'est pas suffisamment décrite non plus et qui repose sur une approche différente des autres événements avec l'application d'une correction par l'efficacité vaccinale des vaccins dose standard. L'impact de ce paramètre sur les résultats est plus important.

En parallèle de cette approche sur la modélisation des hospitalisations, l'industriel teste une approche complémentaire dans laquelle il y a une hypothèse qu'il n'y a pas de lien entre les cas de grippe diagnostiqués et les hospitalisations attribuables à la grippe. Concrètement, cela se traduit par l'application d'une efficacité vaccinale d'EFLUELDA sur les hospitalisations, qui s'applique en plus de l'efficacité vaccinale sur les infections. Cette efficacité vaccinale est issue de la méta-analyse de Lee et al., qui a été décrite juste avant. Plusieurs définitions d'hospitalisation sont testées : l'hospitalisation pour grippe, l'hospitalisation respiratoire, cardio-respiratoire et toutes causes.

Cette modélisation des hospitalisations n'a pas été retenue par la HAS parce que, d'une part, il n'y a pas de garantie de lien entre le nombre de cas de grippe confirmés biologiquement et l'estimation du nombre d'hospitalisations attribuables à la grippe. Par ailleurs, la source dont sont issues ces estimations est soumise à une forte hétérogénéité, notamment dans la définition des motifs d'hospitalisation, puisque cette source était une méta-analyse en l'occurrence.

On vous présente à titre indicatif les résultats de ces scénarios. La colonne en gris, c'est l'analyse principale avec l'approche 1 en termes de modélisation, le premier modèle qui vous a été présenté. On estime moins 2 136 hospitalisations évitées. Ensuite il y a les 4 scénarios qui testent l'approche 2 avec l'application d'une efficacité vaccinale relative sur l'hospitalisation en testant différentes définitions d'hospitalisation. Nous obtenons une réduction d'hospitalisation pour la plus basse simulation de moins 580 jusqu'à au maximum 90 000 hospitalisations évitées toute cause.

Une cheffe de projet, pour la HAS. - Merci. Nous allons passer à l'estimation de l'utilité. Aucune donnée de qualité de vie n'a été recueillie dans les essais cliniques évaluant l'efficacité des vaccins contre la grippe. L'industriel a donc mené une revue de la littérature qui a permis l'identification de l'étude de Mao et al., publiée en 2022. Elle a été utilisée à la fois pour renseigner la durée moyenne d'un épisode grippal et la perte d'utilité associée à cet épisode, en se fondant sur la différence entre le score d'utilité mesuré une semaine après l'apparition des symptômes et le score d'utilité estimé avant l'épisode grippal.

Cette étude est une étude de cohorte européenne qui a pour objectif d'estimer les coûts moyens et l'impact sur la qualité de vie d'un cas de grippe sur une population âgée de 60 ans et plus. Elle a comme avantage de mobiliser l'EQ-5D-5L. En revanche, elle présente également des limites, puisque premièrement, il y a un faible échantillon de patients qui a in fine un épisode grippal. On est sur moins de 60 patients. De plus, la transposabilité des résultats à la population simulée n'est pas assurée. En effet, on voit que la population incluse dans cette étude est à partir de 60 ans,

versus 65 dans la population simulée. Elle est majoritairement vaccinée, 78 % dans la publication, versus 54 % dans la modélisation. En plus, aucun patient n'a été hospitalisé pour un cas de grippe dans cette étude. Ce dernier point, le fait de ne pas avoir de patients hospitalisés, remet aussi en cause la validité de la durée d'un épisode grippal qui est modélisé, puisqu'il est identique pour les patients hospitalisés et les patients non hospitalisés.

Dans l'étude FARDOGRIP, la durée des séjours hospitaliers était supérieure à dix jours pour les patients âgés de 65 ans et plus, sachant que cette durée de séjour augmentait avec l'âge. La perte d'utilité ainsi mesurée est rapportée à l'utilité de la population générale provenant de l'étude de Gautier et al., qui a été publiée en 2023. Elle est liée à une pondération par le sexe et l'âge en se fondant sur les données de l'INSEE. L'estimation de la perte d'utilité d'un cas de grippe se fonde sur un score moyen ponctuel et est appliquée à l'ensemble de la durée de l'épisode de grippe considéré, à savoir sept jours. Une autre hypothèse est faite et à partir du huitième jour, on a un retour de la qualité de vie identique à la population générale.

On a donc de l'incertitude liée à ces choix. Cette incertitude n'a pas été discutée par l'industriel. Pour autant, il y a une analyse de sensibilité déterministe qui fait varier la perte d'utilité de plus ou moins 20 % et qui montre un impact négligeable sur le RDCR.

Enfin, le dernier point sur l'estimation des utilités, c'est qu'il n'y a aucune perte d'utilité associée à l'hospitalisation en lien avec un épisode grippal. L'industriel justifie ce point sur le fait qu'il y a des patients hospitalisés dans l'étude. Or, comme je viens de vous le dire, il n'y a aucun patient hospitalisé dans cette étude. Cette justification est erronée. Pour autant, ce choix semble en faveur d'EFLUELDA, puisqu'on s'attend à ce que dans le bras d'EFLUELDA, il y ait moins de patients hospitalisés. En interne, on a mené une analyse en scénario où on a appliqué un décrétement de 0,018 pour les hospitalisations, qui est tiré de la littérature et on voit un impact négligeable sur le RDCR.

En conclusion, pour l'estimation de l'utilité, nous proposons une réserve mineure concernant la mobilisation de l'étude de Mao et al., qui est associée à une incertitude concernant la transposabilité des données à la population simulée.

Concernant l'estimation des coûts, les coûts considérés sont les coûts d'acquisition et d'administration des vaccins et le coût des consultations médicales et des hospitalisations en lien avec un épisode grippal. Comme vous pouvez le constater, de nombreux postes de coûts ne sont pas identifiés, tels que le passage aux urgences, les transports sanitaires, le traitement médicamenteux et la prise en charge des décompensations, qu'elles soient respiratoires,

cardiovasculaires, pouvant avoir lieu à la suite d'un épisode de grippe, surtout dans le cas d'une population âgée.

Certes, il s'agit d'un choix qui pourrait être considéré comme conservateur, puisque les coûts sont attendus moindres pour les patients vaccinés par EFLUELDA, mais à ce stade, cet argument n'est pas valable, d'autant qu'il y a des données qui sont disponibles, contrairement à ce que dit l'industriel, telles que les données sur le taux de passage aux urgences pour grippe et le taux d'hospitalisation après passage aux urgences par tranche d'âge grâce aux réseaux OSCOUR.

Concernant le prix d'EFLUELDA modélisé, l'industriel n'a pas mis à jour son prix par rapport au dossier de 2020 et est resté en analyse de référence sur celui publié au Journal officiel de 2020. En 2022, un nouveau prix a été publié de 30,90 euros, toutes taxes comprises. Ce choix n'est pas justifié par l'industriel. En interne, nous avons fait une analyse de sensibilité en scénario en modélisant le dernier prix publié, de 30,90 euros. On voit une augmentation du RDCR de 2,8 %.

Enfin concernant la méthode de valorisation des coûts des séjours hospitaliers, les calculs présentés par l'industriel ne permettent pas d'arriver aux mêmes résultats de coûts d'hospitalisation modélisés, ce qui amène de l'incertitude. Pour autant, nous avons fait tourner le modèle avec le coût que nous avons estimé et on voit un impact sur le RDCR qui est faible. C'est pour cela que, pour la partie estimation des coûts, nous proposons une réserve importante sur l'absence de nombreux postes de coûts identifiés ou mesurés, et deux réserves mineures sur le prix toutes taxes comprises modélisé et sur la valorisation des séjours hospitaliers.

Passons aux résultats. Sous les hypothèses et choix méthodologiques retenus par l'industriel, dont notamment le prix, le RDCR de EFLUELDA est estimé à 17 203 euros par année de vie gagnée et 17 880 euros par QALY gagné versus le vaccin trivalent dose standard. À noter que le différentiel de QALY est très faible, de 0,0005, ce qui peut s'expliquer par le nombre d'événements évités relativement faible en comparaison avec le nombre de cas de grippe. On a 951 décès évités et 2 136 hospitalisations évitées pour un peu plus de 700 000 cas de grippe dans chacun des deux bras.

Pour arriver à cet impact de santé, il faut consentir à un surcoût moyen par personne de 9,55 euros. Ce surcoût est quasiment exclusivement porté par le coût moyen d'acquisition du vaccin EFLUELDA. Il n'est pas compensé par les économies attendues en raison d'une réduction des hospitalisations et des consultations. On peut remarquer également que les résultats sont davantage en faveur de EFLUELDA dans la sous-population âgée de 75 ans et plus, du fait d'une probabilité plus importante d'être hospitalisée pour la grippe et par conséquent d'un gain d'efficacité plus élevé. Le RDCR est alors estimé à 11 317 euros par QALY.

Pour information, il faut consentir à une disposition à payer de 25 000 euros par QALY pour avoir une probabilité de 80 % que le vaccin EFLUELDA soit coût-efficace.

Concernant les autres analyses de sensibilité, on peut voir sur le diagramme en tornade que le paramètre ayant le plus d'impact sur le RDCR est l'estimation de l'efficacité vaccinale relative de EFLUELDA par rapport au vaccin trivalent dose standard. Pour rappel, dans l'analyse principale, cette EVR est estimée à 24,2 %. Lorsque la borne inférieure de l'intervalle de confiance issu de l'étude FIM12 est appliquée, à savoir 9,7 %, le RDCR augmente de 158 %.

Une autre analyse en scénario, le scénario B1, mobilise la méta-analyse de Lee et al., et estime donc une EVR de 14,3 %. Dans ce scénario, le RDCR est également fortement impacté puisqu'il passe à plus de 30 000 euros par QALY. De plus, il est important de noter que le prix d'EFLUELDA a également un fort impact puisque le prix revendiqué de ce vaccin est de 2,6 fois plus élevé que le prix du vaccin trivalent dose standard modélisé.

Enfin, pour information, l'industrie n'a pas correctement élaboré l'équation entre le RDCR et le prix. Nous avons mis à jour ces données dans le projet d'avis et on propose une réserve mineure sur ce point.

Nous allons passer à l'analyse critique de l'analyse d'impact budgétaire. Concernant l'objectif de l'industriel, c'était d'évaluer les conséquences financières annuelles sur les dépenses de l'assurance-maladie liées à l'introduction d'EFLUELDA dans la politique vaccinale au prix revendiqué. De manière similaire à l'objectif de l'analyse d'efficience, l'objectif de l'AIB est restreint puisque la population cible estimée ne prend en compte que les patients âgés de 65 ans et plus.

Concernant la perspective retenue, elle est conforme aux recommandations puisque c'est l'assurance-maladie obligatoire et l'horizon temporel est de trois ans. La population d'analyse est la population âgée de 65 ans et plus, et celle de 60 à 64 ans à risque de grippe sévère ou compliquée. Comme je viens de le dire, nous avons appliqué la réserve que nous avons mise dans l'analyse d'efficience à l'analyse d'impact budgétaire, une réserve mineure.

Concernant les scénarios comparés, on remarque que contrairement à ce qui a été fait dans l'analyse d'efficience, FLUAD a été intégré dans l'analyse principale de l'AIB de manière simultanée à EFLUELDA dans le scénario avec EFLUELDA. Or, les comparateurs doivent être cohérents avec les comparateurs de l'analyse d'efficience puisqu'il paraît invraisemblable que les arguments avancés dans l'analyse d'efficience ne le soient plus pour l'AIB, à savoir l'absence de données robustes qui permet de comparer les deux vaccins plus, à savoir le vaccin adjuvanté et le vaccin haute dose, et l'absence de prix publiés pour FLUAD.

Aussi, l'analyse incluant FLUAD repose sur des hypothèses non discutées dans l'analyse d'efficience et dont l'incertitude n'a pas été explorée. Les résultats de cette analyse principale doivent être lus avec précaution et auraient dû être proposés en analyse complémentaire. Toutefois, une analyse en scénario modélisant uniquement l'arrivée d'EFLUELDA montre une réduction de l'impact budgétaire de 4 %. Pour autant, dans cette analyse, il y avait également une redistribution des parts de marché de FLUAD entre les vaccins trivalents dose standard et EFLUELDA, qui n'étaient pas justifiés par l'industriel.

Aussi, pour compléter l'exploration de l'incertitude, nous avons mené une analyse où nous avons reporté l'incertitude des parts de marché attribuables à FLUAD sur le vaccin EFLUELDA. L'AIB est augmenté alors de 15,6 % par rapport à l'analyse principale. Nous proposons donc une réserve importante sur les scénarios comparés concernant l'inclusion de FLUAD dans l'analyse principale.

Le modèle de l'AIB se fonde sur une approche de cohorte fermée, prenant en compte les événements possibles lors d'une saison grippale, à savoir cas de grippe, consultations et hospitalisations. Les décès sont également pris en compte, mais n'ont pas d'impact direct sur les coûts. Ce modèle repose sur le modèle décisionnel de l'analyse d'efficience et ce choix nous paraissait acceptable, puisqu'on est dans le cadre d'une pathologie aiguë.

Concernant la population cible, l'estimation de cette population se fonde sur les données démographiques de la population française de 2024 publiées par l'INSEE, en considérant la population âgée de 65 ans et plus en France. Cette population est considérée comme constante au cours des trois saisons de vaccination, car d'après l'industriel, le modèle dans sa configuration actuelle ne peut intégrer la croissance démographique. L'industriel a donc artificiellement considéré une augmentation de la couverture vaccinale des saisons 2 et 3, en faisant passer le taux de couverture à 55 % contre 54 % en année 1.

Cette hypothèse nous semble simplificatrice et ne paraît pas être un bon indicateur en comparaison avec la dynamique de croissance de la population de 65 ans et plus, puisqu'on a estimé à 1,7 % cette croissance entre 2023 et 2022. On propose donc une réserve mineure. Par ailleurs, la population rejointe estimée repose sur le taux de couverture vaccinale des vaccins antigrippaux et la répartition des parts de marché entre les vaccins dose standard et les vaccins améliorés, à savoir haute dose ou adjuvanté.

Concernant l'estimation de part de marché, elle est justifiée par l'industriel par les recommandations de la Société française de gériatrie et gérontologie, la connaissance par les professionnels de santé et des patients de la forme quadrivalente d'EFLUELDA par rapport à FLUAD. Par contre, c'est contrebalancé par l'absence de la forme quadrivalente d'EFLUELDA lors

de la saison 2024-2025, et la mise en place des précommandes qui sont en cours. Le choix d'estimer en année 1 une part majoritaire aux vaccins dose standard, XX %, dans le scénario avec EFLUELDA paraît cohérent avec ce qui est attendu en pratique courante.

Toutefois, il subsiste une incertitude sur la répartition des parts de marché au-delà de l'année 1, notamment la justification de l'estimation des parts de marché entre FLUAD et EFLUELDA. Comme je viens de vous le dire, l'industriel justifie cela par la connaissance de ce vaccin et EFLUELDA des professionnels de santé par rapport à FLUAD. Autant cet argument paraît understandable pour la première année, autant cet argument paraît plus discutable pour les saisons 2 et saisons 3. De manière générale, on trouve que les estimations des parts de marché d'EFLUELDA sont insuffisamment étayées dans l'ensemble des analyses, qu'elles soient principales ou les analyses de sensibilité. On propose donc une réserve importante sur les parts de marché.

Concernant les données cliniques et les coûts mobilisés intégrés, ces données sont alignées avec le modèle de l'efficacité. Nous avons transposé les réserves. Je vous propose de passer sur ces sujets. On y reviendra si vous avez des questions.

Pour finir, les résultats de l'analyse d'impact budgétaire. Dans l'analyse principale de cet impact, le nombre de patients vaccinés par EFLUELDA en cumulé sur 3 ans est d'environ [REDACTED] de personnes sur 24 millions de patients vaccinés. Au prix revendiqué pour le vaccin EFLUELDA et selon les hypothèses des parts de marché de l'industriel, l'impact budgétaire associé à l'introduction d'EFLUELDA et FLUAD dans la stratégie vaccinale pour la population de 65 ans et plus est estimé à environ 241 500 000 euros sur 3 ans. Ce résultat s'explique par la forte augmentation des coûts d'acquisition des vaccins liés au prix d'EFLUELDA. Les économies potentiellement réalisées sur les consultations médicales et les hospitalisations ne permettent pas de compenser cette augmentation des coûts d'acquisition des vaccins.

On voit que l'AIB est diminué dans le cas où EFLUELDA serait introduit uniquement pour les personnes de 75 ans et plus. L'impact budgétaire serait alors de 114 millions d'euros. Étant donné les limites importantes liées à l'inclusion de FLUAD, dont le prix revendiqué est encore inconnu, nous tenons à mettre également en avant l'analyse de sensibilité en scénario sans FLUAD. Dans ce cas, EFLUELDA est le seul représentant des vaccins dits améliorés. Dans cette analyse, l'impact budgétaire est estimé à quasiment 232 millions d'euros sur trois ans. Ce résultat, nous l'avons également mis en avant dans la conclusion de l'impact budgétaire et la conclusion de la CEESP, comme on le verra par la suite.

Enfin, concernant l'analyse de sensibilité déterministe, nous avons mis une réserve mineure, car les bornes ne sont pas justifiées. On peut également voir que le paramètre qui a le plus d'impact est le prix d'EFLUELDA.

Pour finir, dans les analyses en scénario proposées par l'industriel, on voit que le taux de couverture vaccinale a tout de même un fort impact sur les résultats de l'analyse d'impact budgétaire. Quand on fait varier de plus ou moins 5 %, on voit que le résultat de l'IB varie de plus ou moins 9 %.

Pour conclure, on a mis cinq réserves importantes et neuf réserves mineures pour l'analyse d'efficience. Vous avez ici le tableau de synthèse, à savoir qu'il y a une réserve que nous n'avons pas vue, c'est la réserve sur la validation, puisque l'exercice de validation externe n'était pas complet. Nous proposons une réserve importante sur ce point. Enfin, pour le modèle d'impact budgétaire, nous avons mis cinq réserves importantes et huit réserves mineures.

Nous avons terminé.

M^{me} CHEVREUL.- Merci beaucoup. Nous avons deux rapporteurs, Fanny et Laetitia Huiart.

M^{me} MONMOUSSEAU.- Juste pour recontextualiser très vite, le dossier s'inscrit dans le cadre d'une évolution des recommandations vis-à-vis de la vaccination antigrippale, puisqu'on passe d'une recommandation de la forme quadrivalente à la forme trivalente. Le laboratoire a soumis un modèle d'efficience et un modèle d'impact budgétaire, qui sont une adaptation de ce qui avait été soumis en 2020 et qui concernait la forme quadrivalente.

Sur la forme, la lecture a été un peu altérée parce que le rapport renvoyait beaucoup à ce qui avait été fait en 2020, sans chercher à détailler les choix, à les discuter. Cela perturbait vraiment la lecture du dossier. Sur le fond, comme les chefs de projet l'ont signifié, le laboratoire n'a pas cherché vraiment à améliorer son dossier par rapport à ce qu'il était en 2020. Les insuffisances qui avaient été constatées en 2020 n'ont pas été corrigées, elles ont persisté dans le dossier. Les chefs de projet ont repéré des erreurs. Il y a aussi une absence d'actualisation de certaines données.

Comme vous le constatez, à la taille de la police, dans le tableau, il y a un très grand nombre de réserves, à la fois sur le modèle d'efficience et sur le modèle d'impact budgétaire. Évidemment, je ne veux pas revenir sur chacune de ces réserves. Je voudrais juste revenir sur la réserve importante sur le choix des comparateurs.

Dans l'analyse principale, EFLUELDA est comparé au vaccin inactivé trivalent à dose standard, sans prise en compte de FLUAD, qui est un vaccin trivalent adjuvanté. On comprend les raisons pour

lesquelles il n'a pas pu prendre en compte FLUAD. Il y a tout de même une analyse complémentaire qui a été faite. Mais le reproche que l'on va faire à l'analyse complémentaire, c'est que l'industriel fait l'hypothèse que FLUAD a une efficacité équivalente au vaccin à dose standard, alors que c'est plutôt une hypothèse d'équivalence à EFLUELDA qui aurait été conservatrice et plus conforme aux données actuellement disponibles.

Ce choix méthodologique a un gros impact, parce que cela va conduire à l'exclusion de FLUAD de la frontière d'efficience et produire un RDCR des EFLUELDA par rapport au vaccin trivalent à dose standard. Or, si on modifie cette hypothèse et que l'on privilégie une hypothèse d'équivalence entre FLUAD et EFLUELDA, on s'attend à ce que la composition de la frontière d'efficience soit complètement différente. On peut donc vraiment s'interroger sur le caractère réellement informatif du modèle d'efficience tel qu'il est proposé par l'industriel.

Forcément, recueillir des données complémentaires en vie réelle semble vraiment important pour avoir une évaluation réellement robuste de l'efficience d'EFLUELDA, en considérant tous les comparateurs pertinents.

Je mets en exergue aussi le fait que le RDCR estimé est très sensible à la valeur donnée à l'efficacité vaccinale relative sur l'infection, puisque, comme on l'a vu, le RDCR passe de 17 000 euros par QALY gagné dans l'analyse principale à environ 45 000 euros dans l'analyse de sensibilité déterministe lorsque l'EVR pense avoir une passe 0.51.20 audio 2.

J'avais aussi envie d'ajouter une remarque générale sur la question de l'impact organisationnel. La question de l'impact organisationnel est souvent mise de côté, l'industriel, de manière générale, se contentant de revendiquer la possible incidence sur l'organisation des soins, mais sans chercher à développer l'avantage. Or, je me dis que l'on sait qu'une épidémie de grippe, lorsqu'elle est sévère, peut exercer réellement une pression sur le système de soins, en ville et à l'hôpital. C'est vrai que dans ces cas, on aurait aimé aussi avoir une évaluation de cet impact organisationnel, en faisant des hypothèses sur des couvertures vaccinales plus ou moins élevées, avec des taux d'attaque aussi plus ou moins élevés.

Enfin, on voit que le surcoût lié à l'acquisition du vaccin est bien supérieur aux économies qu'on peut tirer des événements évités. Or, aujourd'hui, la couverture vaccinale est de l'ordre de 54 %, c'est l'hypothèse qui est prise dans l'analyse principale. On se dit que si vraiment on veut faire un effort en termes de communication pour améliorer l'adhésion vaccinale, tout en cherchant à maîtriser l'impact budgétaire d'une campagne vaccinale augmentant ce taux d'adhésion, il semblerait que la baisse de prix d'EFLUELDA soit vraiment nécessaire.

Au regard de tout cela, évidemment, je partage les réserves qui ont été émises et proposées, et les conclusions qui sont énoncées dans l'avis.

M^{me} CHEVREUL.- Merci beaucoup, Fanny. Laetitia.

M^{me} HUIART.- Je vais juste compléter. Je rejoins ce qui a été dit sur tous les points, en particulier la problématique de FLUAD où on est, en tant que rapporteurs, complètement prisonniers de la stratégie de l'industriel qui fait des hypothèses complètement irréalistes, et qui invalident complètement cette partie. Or c'est vraiment l'intérêt véritablement potentiel de ce dossier en termes de stratégie vaccinale. C'est-à-dire avec quoi il faut vacciner les personnes qui sont les plus fragiles pour être efficient ? Ou comment peut-on réorienter la décision publique pour que les 231 millions d'euros soient destinés à de la communication pour augmenter l'adhésion qui a peut-être plus d'efficacité ? Mais ce que je suis en train de dire sort complètement de l'évaluation. Mais la partie FLUAD est absolument majeure.

Je voulais d'abord vous remercier parce que vous avez fait un rapport qui est très clair. Il y a eu des temps d'échanges assez longs et vous avez répondu à beaucoup de questions. Vous avez fait un travail extrêmement important pour nous en tant que rapporteurs, puisque nous sommes dans une problématique d'évaluation de vaccins que je vais appeler saisonniers, avec une espèce de télescopage des agendas, et trois commissions dans l'agence qui vont rendre des avis. Nous, en tant que rapporteurs externes à l'agence, nous n'avons pas ces éléments. C'est-à-dire que nous avons le dossier de l'industriel qui repose sur un certain nombre d'hypothèses, dont l'efficacité relative, dont tout un tas de trucs qui sont absolument fondamentaux dans l'évaluation du dossier. Nous n'assistons pas aux échanges qui ont lieu dans les autres commissions et qui vont éclairer complètement ces hypothèses. Font-elles du sens ou pas ? Comment se positionne l'efficacité relative d'EFLUELDA par rapport à la vaccination à dose standard ? Comment se positionne FLUAD par rapport à ces éléments ? Or on est obligé de se référer à ce dossier qui, par ailleurs, sur l'efficacité vaccinale et la position du FLUAD propose des données qui ne sont pas réalistes.

Vous avez fait un énorme travail, il me semble, d'essayer de vous coordonner entre vous, c'est ce que j'ai perçu de l'extérieur, et de nous retransmettre autant que faire se peut ces informations qui nous permettent de nous positionner plus facilement par rapport au dossier. Un grand merci pour cela. Ce qu'on voit dans ce travail, c'est que vous l'avez fait volontairement et proactivement, et qu'il y a peut-être un sujet pour la HAS, qui est de voir comment s'articulent ces trois commissions, quand ces temps sont contraints.

Parce qu'il me semble qu'il y a deux enjeux : arriver à la meilleure réponse possible pour la décision publique, et on voit bien que sur le FLUAD, il y a tout de même un petit sujet de frustration parce que c'est ça qui nous intéresserait vraiment de voir ; et comment, par rapport à l'agence, vous minimisez les risques de positions divergentes entre les commissions, et ça, c'est un enjeu de crédibilité de la parole publique qui est absolument majeur. Ce sont les deux points qui sont extrêmement instructifs dans ce dossier, et peut-être que cela peut servir de modèle pour d'autres thérapeutiques. Mais là, c'est particulièrement aigu en raison des calendriers contraints, et en raison de la multiplicité des commissions pour la partie vaccination. Vraiment cela encourage à se poser la question : comment, transversalement dans l'agence, vous réfléchissez à la construction de cette décision commune autour des différents éléments ?

Je reviens sur la partie de décision publique. Ce que l'on voit, c'est qu'en termes de recommandations, il y a deux choses dans l'analyse médico-éco qui sont absolument fondamentales, c'est comment se positionne ce vaccin par rapport à d'autres vaccins plus standards qui auraient une efficacité plus faible ? Et comment se positionnent-ils par rapport à un concurrent qui arrive sur le marché et comment cela va être ? Je pense que les éléments de la partie médico-éco sont absolument majeurs pour éclairer la stratégie vaccinale qui, par ailleurs, est un peu posée en amont. Là, il y a un vrai questionnement sur le service rendu à l'aide à la décision publique, de mon point de vue. Ça, c'était le premier point.

C'est vraiment ce continuum qui, moi, me semble extrêmement important à réfléchir autour de ces *process* d'évaluation en temps contraint qui challenge vraiment à la fois votre organisation interne et les *process* que vous avez habituellement. J'ai envie de dire, il n'y a pas le choix. C'est-à-dire qu'un vaccin qui a une recommandation après le début de la campagne ou après qu'on ait pu passer les commandes, ça ne sert à rien. Il n'y a donc pas le choix que de s'organiser pour être dans la temporalité vaccinale, mais c'est fondamental.

Je me permettrai de partager deux points avec vous. La première chose, c'est ce débat qu'on a eu sur le nombre de morts évités. Dans le dossier, c'est 900 morts. On peut discuter par rapport aux évaluations qui ont été faites ailleurs, mais cela a été considéré comme « limité ». D'un point de vue santé publique, la question que j'ai posée, c'est : mais finalement, par rapport aux thérapeutiques ciblées ou sur les pathologies rares extrêmement coûteuses qu'on évalue habituellement, ces 900 morts, ne serait-ce pas tout de même pas juste « limité », mais un peu plus que limité ? C'était vraiment une question. Cela souligne l'importance de ne peut-être pas évaluer les vaccins exactement avec les mêmes référentiels en termes de ce qui est important ou pas que d'autres thérapeutiques. Même si on sait qu'évidemment, quand on va regarder le nombre de personnes vaccinées par rapport au nombre de cas qui vont être évités, les ratios sont

complètement différents que dans une approche thérapeutique, puisqu'on est dans une approche préventive. Parfois, il me semble qu'on a tendance à l'oublier.

Le dernier point, mais qui a déjà été soulevé par Fanny, c'est que j'ai vécu du point de vue agence sanitaire. Les cellules de crise quotidienne de gestion des surcharges hospitalières, c'était avec toute la terre entière, tous les matins à 8 heures pour pouvoir faire le point et tout ça. Cet impact organisationnel est absolument majeur dans les épidémies saisonnières comme la grippe. Effectivement, il passe complètement à la trappe dans ces dossiers d'évaluation médico-éco parce que je ne sais pas si c'est mesurable, quantifiable ou, ainsi de suite, mais c'est un enjeu absolument majeur. C'est ce qui fait que peut-être on sous-estime des réductions, même peut-être qu'on considérerait comme limitées comme ça, mais qui peuvent permettre à certains hôpitaux de passer une crise sans avoir à être totalement débordés, à avoir une replanification globale de leurs soins.

Voilà ce que je voulais partager avec vous, ce qui n'est pas très médico-économique, mais c'était en complément. C'est pour cette raison que je suis passée en deuxième, ça me permettait d'éviter toute la partie technique.

M^{me} CHEVREUL. - Ça m'est facile de passer après tout ça. D'abord, je vais vous remercier pour la qualité du dossier et de la présentation, que ce soit nos chargés de projets médico-économiques habituels, parce que c'est un très beau dossier. Je vous remercie également d'être venue sur la contextualisation. C'était assez clair et on voit que le travail est tout de même assez bon.

Après, on va revenir à ce qu'on s'est dit. Je te remercie Laetitia d'avoir rappelé qu'effectivement, il est peut-être nécessaire et peut-être que ce dossier rappelle cela, plus qu'un autre par rapport à cette nouvelle commission, ce qu'on a vu jusque-là. C'est le fait qu'il serait peut-être temps d'élaborer une doctrine vaccinale, une doctrine vaccin qui est différente de ce qu'on fait aujourd'hui entre CTV, CT et CEESP, avec une approche plus globale, prenant en compte justement, puisque c'est une épidémie, l'impact organisationnel et donc la valeur publique de ce qu'on est en train d'évaluer, surtout.

En même temps, l'autre point sur lequel il faut qu'on s'interroge, c'est qu'on peut se dire qu'ici, avant de faire une évaluation d'efficience, on fait aussi une sorte d'évaluation d'efficacité sur des *outcomes* comme les hospitalisations ou autres. Le résultat va pouvoir différer une autre évaluation d'efficacité qui va être faite par la CT et la CTV, et donc peut-être une difficulté de lecture extérieure qu'on pourra justement avoir à estimer. Cela peut questionner. On se dit, puisqu'on est là au moins pendant trois ans, même si ça fait déjà presque six mois qu'on est là ensemble, ce sera peut-être l'occasion aussi d'avoir un chantier et une réflexion qui dépassent

notre commission sur la doctrine vaccinale et les évaluations de vaccins. Cela devrait être engagé, on pourra y réfléchir. C'est très stimulant intellectuellement.

Pour revenir à ce dossier et à ce que Fanny vient de dire, j'ai l'impression qu'on a plusieurs regrets en lisant ce dossier. On se dit qu'il y a déjà un vaccin du même nom qui a été mis en œuvre, donc il y a déjà eu une évaluation avec des réserves importantes qui ont été mises sur ces évaluations. Je n'étais pas là, mais certains membres de la commission étaient là pour cette première évaluation. Mais on a tout de même l'impression que le monde n'a pas changé, c'est-à-dire qu'on n'a pas tenu compte des réserves importantes et qu'on nous représente exactement la même chose. Cela questionne sur la volonté de l'industriel de vouloir produire un modèle qui est valable, surtout quand on se retrouve avec cinq réserves importantes et neuf mineures, et sur la place qu'il donne à cette évaluation et à cet avis par rapport à sa demande et l'utilisation qui va en être faite dans la tarification. C'est une question qu'on peut avoir de façon générale.

Dans tous les cas, quelle que soit cette question, on va être amenés tout de même à porter un avis sur ce qui a été fait, techniquement.

Ce que je vous propose c'est qu'on discute, éventuellement, les réserves qui ont été proposées et un potentiel avis sur ce qui a été fait. Il faudrait peut-être qu'on s'assure dans ce cadre, parce que souvent on ne le fait pas : sur certaines réserves importantes, on a tendance à ne pas dire dans quel sens irait et quelle serait la magnitude de l'incertitude. C'est peut-être ce qui pourra nous être utile aussi dans ce dossier. On n'est pas obligé de conclure totalement aujourd'hui.

Je vais vous laisser la parole par rapport aux autres remarques qui sont faites, des questions qui pourraient être sur les différentes réserves ou la position qu'on pourrait prendre. Laetitia.

M^{me} HUIART.- Je voulais vous remercier sur l'analyse pour les 75 ans et plus qui est claire là aussi : comment un vaccin pourrait-il être positionné de façon beaucoup plus intelligente et beaucoup plus efficiente dans la population ? C'était juste ça.

M^{me} CHEVREUL.- J'ouvre la discussion, certains d'entre vous ont-ils des points ? Jean-Christophe.

M. MERCIER.- Je voudrais juste faire remarquer que la HAS a parfois la mémoire courte puisque dans un texte de 182 pages, la HAS ne sait pas faire court, le 28 novembre 2022, il y a toute une série de recommandations sur la vaccination des enfants. Je vous rappelle que les petits-enfants embrassent leurs grands-parents et que par conséquent, on n'est pas très éloigné de cette affaire. Ce vaccin par voie nasale a l'avantage d'être beaucoup mieux accepté puisqu'il n'y a pas la piqûre et l'aiguille. Merci de nous avoir rappelé, qu'il faudrait peut-être réfléchir à une stratégie vaccinale globale plutôt que de séparer en RDCR, etc., que j'ai encore du mal à suivre.

Je voudrais aussi remercier Laetitia Huiart, parce que pour avoir dirigé un service d'urgence pédiatrique, les épidémies hivernales perturbent considérablement l'organisation de l'hôpital. On l'a bien vu puisque vous verriez que dans la diapositive 34, l'épidémie de Covid a fait qu'il n'y a pas eu du tout de grippe et qu'ensuite, la grippe s'est vengée puisqu'il y avait un rattrapage immunitaire, etc. Les adultes ont sacrément douillé au niveau des services d'urgence avec une épidémie grippale de l'année dernière qui était sacrément complexe. Or, il faut utiliser les lits, surtout pour prendre les personnes âgées, ce n'est pas si simple. La chirurgie, on pique leurs lits, etc. Il y a toute une série de conséquences organisationnelles qui n'est pas totalement prise en compte.

Je plaide pour qu'il y ait une réflexion sur une stratégie vaccinale globale contre la grippe, mais aussi contre d'autres maladies, en particulier en n'oubliant pas les enfants. Puisque chaque fois que ces petits chérubins vont se contaminer à l'école primaire ou à l'école, ils vont embrasser leurs grands-parents et hop, c'est parti. C'est la même chose pour le VRS, maintenant, on le sait, c'est ça. Il faut vraiment une stratégie globale plutôt que de découper en petites tranches. Ce qu'on a compris, c'est que ce vaccin est plus immunogène, mais surtout, il est plus cher, donc circulez, il n'y a rien à voir. Ou vous vous alignez, ou vous ne vous alignez pas et tant pis.

M^{me} CHEVREUL.- Je vais laisser Andréa répondre sur ce point, parce qu'effectivement, c'est dans les tuyaux, comme on dit.

M^{me} LASSERRE, pour la HAS.- Je m'excuse, parce que je suis attendue depuis 15 minutes un entretien de recrutement, mais la partie la plus intéressante vient de démarrer, donc j'aurais voulu rester pour clarifier certains points. Pour répondre à votre demande, c'est prévu pour le programme de travail. On est même en train de discuter avec la DGS, qui nous pose la même question : de réfléchir à une stratégie globale pour prendre les différentes des enfants jusqu'aux adultes, mais aussi les soignants, pour réinjecter aussi des notions d'obligations vaccinales. C'est un gros dossier. Tout cela est prévu et c'est un dossier super intéressant.

Je vous rejoins complètement, sur le travail, nous sommes en train de discuter entre les deux services, entre le SEM et le SESPEV justement sur comment faire ? Faut-il créer une seule commission qui traiterait tous les sujets vaccins ? Faut-il créer une doctrine ? Comment mieux s'articuler ? Comment avoir des personnes qui suivent les trois commissions ? Faut-il encore que les chefs de projet suivent trois commissions ou pas ? C'est un gros chantier. On est en train de réagir dans nos projets de service et de direction pour les cinq années à venir. Restez à côté de nous, on a besoin de vos lumières pour réfléchir à tout cela.

M^{me} CHEVREUL.- J'imagine que, de toute façon, après ce sera soumis aux positions. Créer une commission spécifique avec toutes les compétences, c'est aussi un dédoublement de compétences de mettre des gens deux fois, donc cela peut être compliqué. Après, effectivement, la question qui se pose de façon générale, d'abord c'est : est-ce efficace, après est-ce efficient et comment se l'inscrit dans une politique publique ? Là, on a l'impression que c'est un peu fait dans l'autre sens. Mais cela peut aussi vouloir dire qu'on peut garder exactement le même ordre, les mêmes commissions pour faire les choses, les mêmes technicités, mais ce n'est pas aujourd'hui qu'on va décider.

C'est très bien parce que ce dossier nous a menés là. Par contre, je suis obligée de nous ramener à la réalité du programme de la journée, excusez-moi. La réalité c'est : parlons de cet avis d'efficience comme il est fait aujourd'hui, et de l'avis qu'on veut pouvoir former, même s'il ne sera pas soumis au vote aujourd'hui. En effet, il est conditionné par le fait qu'il faut qu'il y ait d'abord le vote du collège et d'abord l'avis de la CTV, puisque c'est la procédure actuelle, même si on vient d'en discuter peut-être le fait qu'elle soit adaptée ou pas.

Certains d'entre vous ont-ils des questions par rapport à ce qui vient d'être présenté et par rapport à ce que l'on veut laisser apparaître dans l'avis ? Je pense que ce que l'on veut aussi laisser apparaître dans l'avis, c'est tout ce que l'on regrette. C'est ce qui n'a pas avancé depuis la dernière présentation. On a l'impression qu'il y a tout de même une difficulté d'interaction entre l'industriel et la commission pour avoir une évaluation médico-économique de qualité. Mais à part ça, certains d'entre vous sont-ils en désaccord avec les réserves, qu'elles soient importantes ou mineures ?

Alexandre.

M. BARN.- J'ai une question et une remarque concernant les deux caractéristiques de ce vaccin que Fanny a rappelé. La première caractéristique, c'est le passage de quadrivalent à trivalent, c'est très bien. Pour moi, c'est même plus important cette histoire de haute dose par rapport à dose standard. C'est vrai que c'est un effet dose, comme souvent les médicaments. On augmente la dose, donc on a probablement un gain d'efficacité. Mais en contrepartie, il faut s'inquiéter aussi des effets indésirables et de la tolérance. C'est vrai que de ce point de vue, je trouve que les présentations auraient pu peut-être un peu insister plus sur l'apparition des effets indésirables. Je parle de ça, pas seulement du point de vue de la CTV, mais aussi du point de vue utilités, traduction : dans la qualité de vie et de l'utilité qui sont notre pain quotidien, l'inclusion dans le modèle.

Pour ramener un peu à la pratique réelle, parce qu'à mon avis, c'est important. Imaginez que vous êtes dans un cabinet, vous êtes médecin généraliste et quelqu'un de 75 ans arrive. C'est comme si aujourd'hui, vous lui disiez : « très bien, vous êtes venu pour un vaccin grippal, donc je veux vous faire quatre vaccins grippe, deux d'un côté et deux de l'autre. » Il y a des questions très pratico-pratiques qui se posent. Au point d'injection, la tolérance est-elle la même ? Ils ne vont pas revenir deux jours après avec le bras comme ça. Vous savez bien, souvent, après les vaccinations, c'est rare et c'est modéré, mais ça arrive qu'il y ait une petite fièvre, un « syndrome grippal » post-vaccination. Que se passe-t-il quand on injecte quatre fois la dose actuelle ? Quels sont les effets, en termes d'effets indésirables à un peu plus long terme, en termes d'immunogénicité, ça peut aller même à des allergies, à des chocs anaphylactiques, que ce soit au cabinet ou à plus long terme.

Je m'interroge un peu parce que les présentations étaient très intéressantes, mais à mon avis, soit on a inclus les effets indésirables dans ce qu'on appelle l'effet ou l'efficacité, soit il faudrait être un peu plus attentif à ça, y compris encore une fois en termes de qualité de vie et d'utilité dans nos modèles. C'est le premier sujet très concret par rapport à notre sujet.

Sinon, je suis tout à fait d'accord. Ma question était, vu qu'il s'agit d'une vaccination, tout cet impact, puisqu'on est une commission d'évaluation économique, de ce que l'on appelle les externalités positives, ont-ils été suffisamment pris en compte dans le modèle, et donc l'impact organisationnel qui découle, en termes de réduction de la transmission virale ou de réduction d'épidémies, etc. ? Cela a-t-il pu être pris en compte dans le modèle ?

C'étaient mes deux remarques.

Une cheffe de projet, pour la HAS.- Je vais commencer par répondre sur la première question après on laissera peut-être la parole aux autres cheffes de projet sur le sujet de la tolérance. Comme je l'ai dit sur l'estimation des coûts, mais j'ai peut-être été un peu rapide, l'arbre de décision ne prend en compte que les coûts d'acquisition d'administration, de consultation et d'hospitalisation. Il n'y a aucune externalité autre qui est prise en compte, notamment tous les impacts indirects liés à la vaccination ne sont pas pris en compte, que ce soit en termes de coûts ou évidemment en termes aussi d'efficacité.

Une cheffe de projet, pour la HAS.- Pour le profil de tolérance, ce qui est observé, ce sont des effets qui sont attendus après une vaccination : réaction au point d'injection, fièvre, etc. Mais ils sont un peu plus intenses avec le vaccin haute dose par rapport au vaccin à dose standard. L'ANSM n'a pas relevé d'effet indésirable grave en fréquence plus élevée avec les vaccins haute dose par rapport au vaccin à dose standard. Il est considéré qu'il y a une réactogénicité locale et

systémique pour la fièvre, légèrement plus intense avec les vaccins haute dose, mais avec un profil de tolérance similaire avec les vaccins à dose standard.

Une cheffe de projet, pour la HAS.- Merci. Juste peut-être pour compléter, c'est vrai qu'on ne l'a pas dit, mais effectivement, les événements indésirables n'ont pas été inclus dans le modèle sous cette hypothèse d'équivalence entre les deux.

M^{me} CHEVREUL.- D'accord. On l'a bien fait remarquer.

Une cheffe de projet, pour la HAS.- Oui, c'est bien indiqué.

M^{me} CHEVREUL.- On va peut-être passer à la conclusion de l'avis.

Une cheffe de projet, pour la HAS.- Oui. Par rapport à votre commentaire sur les réserves importantes, on a essayé du mieux qu'on pouvait de quantifier l'impact. Par exemple, pour le comparateur, on a dit que ce comparateur pourrait être situé sur la frontière d'efficience, ce qui veut dire que les résultats peuvent complètement changer. L'analyse de la revue de la littérature se suffit à elle-même. Les hospitalisations, on a dit que l'impact attendu était important. Pareil pour les coûts, parce qu'on ne prend pas en compte la prise en charge globale, donc l'information est réduite. Et la validité externe est un problème de validité. Pour l'AIB, on a fait la même chose.

M^{me} CHEVREUL.- Peut-être que pour accompagner le lecteur, ce qui serait intéressant qu'on réfléchisse, c'est : dans quel sens est-il important et se cumule-t-il ? Ou est-ce une fois dans un sens ou dans l'autre ? Pour le dire de façon très explicite. Sinon, on s'est rendu compte qu'il y a beaucoup de lecteurs qui comprennent que c'est important, sans vraiment savoir si ça se cumule, si c'est dans le même sens, ou une fois dans l'autre, et à la fin, est-on à peu près là. C'est aussi un effort pédagogique qu'il va falloir qu'on réussisse à faire. Peut-être peut-on essayer, pour une première fois, parce qu'on ne vote pas aujourd'hui, de rédiger dans ce sens pour le représenter au moment où on va voter, le sens et le cumul ou pas. Parce qu'effectivement, on peut s'interroger.

Je ne préjuge pas sur ce dossier, mais à partir du moment où on voit un dossier pour la deuxième fois, de façon assez rapprochée, avec des modèles qui sont assez similaires, et qu'on arrive avec des réserves qui sont les mêmes, importantes ou mineures, qui ont un impact sur les résultats, on peut s'interroger effectivement. Est-ce parce que l'industriel n'est pas en compétence de le faire ? On n'a pas de données, et là, on peut s'interroger, puisqu'effectivement, depuis, il y a eu des données observationnelles, normalement, qui sont disponibles. Ou est-ce parce qu'on va dans un sens qui est plutôt favorable à l'industriel ou pas ? Je ne dis pas que ça l'est, puisque je ne suis pas en mesure de le faire maintenant, mais ce serait intéressant qu'on puisse émettre un

avis sur dans quel sens on se trompe et dans quel sens serait le cumul de chacun et quelle pourrait être éventuellement la magnitude, surtout que c'est la deuxième fois. Je ne sais pas si tout le monde le partage, mais c'est aussi une façon d'avancer un peu plus dans la précision de l'avis.

Une cheffe de projet, pour la HAS.- Dans l'analyse critique, on a tout de même essayé de mettre toutes les analyses de sensibilité qu'on a faites en interne. On a mis l'impact. Après, il y en a certaines, notamment sur l'estimation de la valorisation des coûts hospitaliers. Ce n'est pas qu'on ne veut pas les mettre, mais déjà, il y en a certaines où on ne peut pas mesurer l'impact. Typiquement, sur l'absence de tous les postes de coûts, on ne va pas faire l'exercice. On n'a pas les ressources permettant de faire cet exercice.

Il y en a d'autres où, comme on ne sait pas exactement ce qu'a fait l'industriel, nous faisons une proposition en interne, mais de le marquer. Cela nécessite le fait qu'on soit d'accord avec tout ce qu'ils ont fait, ce qui n'est pas forcément le cas. On essaiera de le faire, mais c'est juste pour préciser.

M^{me} CHEVREUL.- Mais cela veut dire aussi que l'on peut peut-être essayer, peut-être pas que sur ce dossier, d'aller plus avant pour essayer de trouver une façon d'imager comment sont chacune de ces réserves sur chacune des dimensions. Il faudra qu'on y réfléchisse conjointement. Faut-il qu'on aille vers ces illustrations en radar qu'on fait sur chacune des dimensions ? On va se positionner par rapport à une neutralité. Soit on ne sait pas, on reste sur le neutre avec un point d'interrogation, soit sur la dimension d'à côté, on se dit qu'on est plutôt en faveur ou en défaveur. C'est juste pour pouvoir donner un résultat qui soit lisible, peut-être digérable, assimilable relativement rapidement, parce que parfois, on le précise.

Mais je parle sous un peu le contrôle des membres ici qui ne sont pas du tout économistes de la santé. Au bout du compte, je ne sais pas du tout comment on arrive à le lire de façon synthétique. Je ne dis pas qu'il faut faire l'exercice pour celui-là, mais pourquoi pas, commencer une première fois, pour essayer de visualiser dans quel sens on irait à chaque fois. Ou si on n'a pas d'avis pouvoir faire que les gens qui le lisent aient une idée. Est-ce toujours en faveur, en défaveur ou on ne sait pas ?

Une cheffe de projet, pour la HAS.- Ce qu'on peut faire, c'est comme on a fait les calculs, on peut rajouter entre parenthèses dans la réserve le plus ou moins le pourcentage en disant que c'est sur une analyse telle qu'on a.

M^{me} CHEVREUL.- Comme ça, on voit comment ça se cumule ou pas, mais peut-être qu'on peut accompagner. C'est peut-être une première expérience justement où on se retrouve dans un dossier qui pourra être utilisé comme ça. Ça vous convient ?

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

M^{me} CHEVREUL.- Y a-t-il d'autres interventions ?

M^{me} THEBAUT.- J'ai juste une réaction par rapport à la discussion sur la surcharge hospitalière qui est effectivement un point super important en l'occurrence sur ce dossier, mais en général. Imaginons qu'une nouvelle épidémie arrive, avoir une doctrine sur comment on est capable de l'intégrer dans l'évaluation, ça semble être une question importante. Je n'ai pas du tout de réponse. Pour autant, ce serait dommage de se dire que l'évaluation économique n'est pas capable du tout de le prendre en compte, ou elle n'est pas capable de l'intégrer dans la modélisation, on peut tout de même imaginer aller plus loin en termes d'identification de ces enjeux.

Je m'interrogeais sur notamment le fait que quand il y a des déclenchements de plan blanc, par exemple, y a-t-il des indicateurs en termes de seuil de prévalence ? Ces éléments serviraient-ils juste à dire que quand on dépasse un seuil, là potentiellement, il y a un impact organisationnel majeur, sans qu'on aille ensuite forcément le chiffrer, mais déjà utiliser le travail qui a été fait pour formaliser ces situations d'exception et ces impacts ?

M. SERRIER.- C'est une discussion qui dépasse ce dossier qui a déjà été menée. C'est intéressant de la remettre sur le tapis, parce qu'on leur demande s'il y a un impact organisationnel et ce n'est pas du tout encadré. Cela donne une phrase que l'on retrouve, c'est celle que vous voyez dans le dossier. Il y a un impact attendu, je ne sais plus comment c'est formulé. Sachant qu'en parallèle, il y a des travaux qui ont été menés par la HAS pour essayer justement d'évaluer l'impact organisationnel. À ma connaissance, il n'y a que la cartographie, je crois qu'elle les appelle comme cela, mais au moins elle permet de décrire un peu plus les impacts. À mon avis, c'est surtout globalement sur ces aspects, au moment où on demande à l'industriel s'il y a un impact organisationnel, il faut structurer un peu plus les choses et demander plus de détail. Déjà que dans un premier temps, il y ait le détail de tous les impacts organisationnels attendus, même s'ils ne sont pas intégrés dans la modélisation, c'est une information déjà intéressante.

M^{me} CHEVREUL.- C'est extrêmement intéressant. On a tout de même l'impression que cela concerne en priorité et surtout tout ce qui va être prévention des épidémies. On est énormément dans l'infection et donc dans le vaccin. C'est peut-être une façon de rentrer dans cette considération. C'est peut-être d'abord de se dire quelle doctrine vaccin on pourrait faire et quel cumul d'informations il faudrait avoir pour prendre une décision qui soit peut-être en plus de l'évaluation médico-économique, mais justement qui soit produite par cette nouvelle façon de faire pour avancer. J'ai bien compris que c'est à la DAEI qu'il commence à y avoir une réflexion

sur ce que serait qu'une doctrine vaccin. Cela pourrait être intégré. Nous relirons ces premiers travaux, ces premiers essais avec attention.

M. SERRIER.- Juste pour recadrer ce que tu dis, il y a des impacts organisationnels plus largement que dans les vaccins, dans les MTI notamment. Par contre, dans les vaccins, il y a systématiquement un impact organisationnel. Donc si doctrine il doit y avoir, il doit y avoir une partie organisationnelle pour les vaccins, mais cela dépasse aussi les vaccins.

M^{me} CHEVREUL.- J'ai bien compris, mais ce que je disais, c'est que globalement, cela peut être un cas d'école pour savoir comment on le fait après, comment c'est utilisé après, parce qu'on rentre sur quelque chose qui est peut-être plus large populationnellement et plus facile à intégrer si jamais on va vers une nouvelle doctrine. C'est tout ce que je voulais dire.

Voulez-vous qu'on relise l'avis ou on vous laisse le rédiger ? Comme ça on le fera au moment de la validation et le vote. Cela vous convient ?

Une cheffe de projet, pour la HAS.- Comme vous voulez. La conclusion est assez longue aussi, mais elle reprend tout ce qu'on a pu dire, donc je ne sais pas.

M^{me} CHEVREUL.- Je vais vous proposer qu'on s'arrête là pour aujourd'hui.

M. SERRIER.- Il y a un point à la relecture qui m'a fait tiquer. Je crois que vous l'avez mis, je l'ai vu dans les diapositives, il faudrait peut-être l'afficher. Je sou mets à la Commission ce qui m'a perturbé que ce soit affiché, les présentations de coûts par autre événement évité. À la limite un coût par décès, pourquoi pas, mais dans le rapport figure un coût par hospitalisation évitée et tout cela. Veut-on le voir figurer dans l'avis ? Ça me perturbe parce que cela ouvre la porte à ce qu'on valide l'utilisation de critères... En plus, par hospitalisation évitée, c'est encore plus...

Une intervenante.- Ça n'a pas de sens.

M. SERRIER.- C'est pour cette raison que ça m'a énormément perturbé. À la limite le dernier, pourquoi pas, le coût par décès supplémentaire, mais ce paragraphe, j'aurais tendance à ne pas le mettre.

M^{me} CHEVREUL.- On ne partage pas tous ce point de vue. On va vous demander quelle a été la motivation pour le mettre.

Une cheffe de projet, pour la HAS.- Déjà d'une part, en 2020, les chefs de projet à l'époque l'avaient présenté. On trouvait que c'était très intéressant et ça faisait écho aussi au calcul qu'ont pu faire d'autres personnes dans le service. C'est juste le calcul d'un autre ratio : en numérateur, le différentiel de coût d'acquisition sur le différentiel de nombre évité. Se pose donc la question

de : il n'y a pas de doctrine pour les vaccins. En plus du QALY, il peut y avoir d'autres RDCR qui peuvent être mis en avant. Comment le calculer ? Cela a-t-il du sens économiquement, épidémiologiquement ? C'est un sujet que l'on souhaite aborder. Le ferait-on pour tous les vaccins futurs ? Est-ce à titre informatif ? Comment le cadrer ?

M^{me} CHEVREUL.- Ce que je retiens de ce que vous dites, c'est que de toute façon, on l'a déjà fait et on l'a fait pour l'évaluation de l'avis d'avant, en 2020, pour ce même produit. Je trouve ça très intéressant, parce que c'est une façon d'avoir un certain retour sur l'investissement. C'est-à-dire j'investis autant pour éviter ça. Je trouve ça aussi intéressant, même si on n'est pas dans une évaluation d'efficience. On n'est pas une évaluation d'impact budgétaire, c'est une autre estimation économique qui est issue de ce que l'on fait. Je me dis pourquoi on en priverait aussi le tarificateur ? Parce que l'avis sur le tarif va aussi être fait là-dessus et argumenté là-dessus.

Fanny je vais te laisser la parole.

M^{me} MONMOUSSEAU.- Je suis tout à fait ouverte à afficher ce type de RDCR. Quand on fait des PHRC ou d'autres types d'études, on est aussi amené à exprimer des RDCR par cas évités et pas simplement par QALY gagné. D'autant plus que le delta de QALY a beaucoup de zéro au final.

M^{me} CHEVREUL.- Je vais laisser peut-être un chef de projet intervenir avant de nous redonner la parole pour qu'il y ait un vrai échange entre les services et la commission.

Un chef de projet, pour la HAS.- Je me permets d'intervenir à ce sujet. Je n'ai pas été directement impliqué dans le dossier, mais je voulais vous partager mon avis. Effectivement, l'analyse coût-résultat, dont le résultat et le QALY doit rester l'analyse principale. Pour faire le lien avec les discussions que vous avez pu avoir sur comment quantifier, comment chercher à exprimer un impact éventuel sur le système de soins, finalement, ça pourrait être aussi intéressant d'avoir à côté ces ratios, dont le critère de résultat est l'événement en question.

Après, ce n'est pas forcément parce qu'on l'indique ici inaudible 1.28.20 audio 2, qu'on s'est posé la question de ce s'il faut l'indiquer pour tous les vaccins ou pour d'autres produits. Mais ici, il me semble que ça peut faire écho aux discussions que vous avez eues sans pour autant dériver et se dire que ce n'est plus le QALY qui nous intéresse principalement. C'est l'analyse coûts-utilité et coûts-efficacité avec l'année de vie et l'année de vie ajustée sur la qualité de vie. Mais ici, ce critère de résultat que sont les hospitalisations et même les cas évités peuvent participer à la donnée de l'information, sans que ça prenne trop le dessus.

M^{me} CHEVREUL.- Dans l'ordre : Anne-Gaëlle, Carine ou Clémence, je ne sais plus, et Jennifer.

M^{me} LE CORROLLER. - Ce n'est pas le fait d'utiliser d'autres critères, des critères intermédiaires de nombre de cas évités, etc., à mon sens, c'est tout à fait pertinent. Ce qui me choque, c'est le coût pour éviter une hospitalisation supplémentaire, parce que cela veut dire qu'on considère, d'un point de vue économique, que l'hospitalisation est une mesure de résultat. Cela me choque, je ne suis pas d'accord avec ça. Pour moi, l'hospitalisation, ce n'est pas une mesure de résultat. C'est un coût par coût. C'est celui-là qui me gêne, pas les autres. Je crois qu'il faut qu'on fasse attention d'avoir des critères intermédiaires. Des critères qu'on peut relier à la mesure finale, pourquoi pas ? Mais il faut faire attention à ce que l'on utilise.

Plusieurs personnes parlent en même temps.

M^{me} CHEVREUL. - On va essayer de respirer. Je vais donner la parole à Karine.

M^{me} CHAIX-COUTURIER. - Je ne sais pas où est le problème. Je ne sais pas si c'est qu'on ne peut pas faire une première.

M^{me} CHEVREUL. - Ce n'est pas une première, non.

M^{me} CHAIX-COUTURIER. - Si on ne peut pas mettre des chiffres, si on n'est pas sûr d'où ils viennent, ou si finalement on considère que si une hospitalisation n'est pas un coût et qu'il n'est pas évitable, à ce moment-là, il faut voir avec d'autres agences qui utilisent ce type d'indicateur. Je trouve que c'est pas mal de fournir de l'information à ceux qui lisent le document. Plus on a d'informations et de comparatifs avec toutes les discussions qu'on a eues sur des aspects qui ne sont peut-être pas HAS, mais peut-être ANAP, puisque c'est de la gestion hospitalière, on ouvre la discussion plutôt qu'on la ferme. Personnellement, je ne suis pas du tout utile avec ma connaissance, si on reste dans du médico-éco pur et dur. C'est vrai qu'il y a beaucoup de choses qui m'échappent dans tous les échanges qui ont eu lieu ce matin.

M^{me} CHEVREUL. - Clémence.

M^{me} THEBAUT. - Je n'ai pas d'avis précis parce que j'entends bien tous les arguments et je me demande si une solution ne peut pas être juste dans la structuration : c'est-à-dire faire passer d'abord le résultat par décès supplémentaire évité et dire ensuite à titre complémentaire le coût par hospitalisation. Parce que dans le guide HAS, il y a vraiment l'idée de l'analyse de référence et qu'après, il y a d'autres analyses complémentaires qui peuvent être apportées qui éclairent de cette façon-là, on le met à ce titre. Effectivement, j'entends parfaitement cet argument sur les hospitalisations. Je l'aurais tout à fait partagé, mais c'est vrai que le fait de se dire que là, cela dit quelque chose sur la question de la gestion des crises à l'hôpital, dans ce contexte, je comprends

que l'information n'ait pas la même valeur que dans les analyses classiques où on nous met ce critère intermédiaire qui n'est pas celui-ci.

M^{me} CHEVREUL.- Ensuite c'était Jennifer.

M^{me} MARGIER.- Je ne peux pas en dire plus qu'Anne-Gaëlle, parce qu'on est d'accord sur ça. C'est juste l'hospitalisation qui ne convient pas parce que c'est déjà un critère qu'on a pris dans les coûts, donc on le compte deux fois.

M. BENARD.- Par rapport à ça, on peut peut-être trouver un consensus en considérant que ce qui veut être dit par « éviter une hospitalisation », c'est « éviter un cas grave qui nécessite une hospitalisation ».

M^{me} CHEVREUL.- Exactement et là, c'est mieux. Merci Antoine. Il y avait Hassan, puis Jean-Pierre.

M. SERRIER.- C'était juste pour préciser parce que j'entends que certains ne comprennent pas les réticences. Il y a deux réticences là-dedans. La première, c'est qu'on fait une évaluation médico-éco-principale en coût par QALY gagné et la collectivité y gagne, il y a de la valeur qui est créée si on achète ce QALY à un prix intéressant, si on est en dessous de la valeur du QALY. Si on est à 20 000 euros par QALY et que l'on considère que la collectivité est prête à mettre que la valeur d'un QALY est de 30 000 euros, c'est intéressant pour la collectivité et la collectivité y gagne. On n'a déjà pas de valeur pour le QALY, donc c'est difficile à interpréter.

Dès qu'on va sur un autre critère clinique, ça veut dire que là, par exemple, pour le décès évité, ça ne me pose pas de problème de l'afficher, mais ça veut dire qu'il faut qu'on se pose la question : 156 000 euros, est-ce la valeur d'un décès évité ? Il y a des choses dans la littérature là-dessus, donc ce n'est pas trop gênant. Dès qu'on s'en éloigne, ça devient compliqué. Si on met le coût par grippe, c'est intéressant, on peut le mettre, mais un cas de grippe évité vaut-il 2 000 euros ? C'est déjà dur à répondre. On peut le mettre, mais...

M^{me} CHEVREUL.-, Mais c'est informatif.

M. SERRIER.- Oui, c'est informatif, mais ce n'est pas ce qui me gêne. C'est pour cela que je suis d'accord. Par contre, il faut que ce soit pour un gain clinique. Quand on le présente en hospitalisation, ce n'est pas directement un gain clinique. J'entends et je suis d'accord si on peut le redéfinir par un cas grave à ce moment-là. C'est juste pour repositionner, pourquoi cela pose problème ?

M^{me} CHEVREUL.- J'ai entendu, mais je ne m'attendais pas du tout à ce qu'on aille sur ces points.

M. THIERRY.- Du point de vue de l'utilisateur, surtout de plus de 75 ans, une hospitalisation évitée est un critère extrêmement pertinent. Je comprends le débat entre économistes, mais replacer cela dans la pertinence du critère clinique à plus de 75 ans, éviter une hospitalisation, c'est extrêmement pertinent. Par ailleurs, cela évite les risques de l'hospitalisation, donc c'est éventuellement lié au décès évitable.

M. SERRIER.- On est d'accord, mais tel que c'est écrit là, si on sort de ce contexte, c'est une hospitalisation. On n'a pas le côté clinique derrière. Justement, il faut l'exprimer pour que l'on ressente l'impact clinique qui est derrière.

M^{me} CHEVREUL.- Je vais laisser la parole à Michael, puis on va faire un point sur ce qu'on met.

M. SCHWARZINGER.- Moi, c'est plutôt sur le décès évitable que je ne suis pas à l'aise, parce que le décès est rarement évitable. On peut le retarder, mais... Ce que j'aime bien dans l'approche coût-efficacité, c'est que l'on a suffisamment mangé de décès évitables chez des personnes très fragiles pendant la Covid. Tous les dossiers que l'on traite ici depuis quelques mois concernent des patients fragiles. Je ne vois pas pourquoi la grippe, la Covid ou certaines infections feraient exception.

M^{me} CHEVREUL.- Ce que tu veux dire : un décès prématuré ?

M. SCHWARZINGER.- Oui, mais même dans le principe. C'est tout de même suffisamment pris en compte. La démarche QALY, si je la comprends bien, c'est justement jusqu'à quel point on peut retarder un décès. C'est beaucoup de lobbying dans lequel il ne faut pas tomber.

M^{me} CHEVREUL.- OK. J'entends, mais j'entends aussi ce que dit le chef de projet, c'est-à-dire qu'il y a la doctrine avec les critères d'abord. Après, on peut aussi éclairer la décision par d'autres critères qui vont peut-être être moins durs en termes d'efficacité, mais qui peuvent alimenter la discussion. On en connaît certainement les limites. On sait aussi qu'on connaît la limite de l'utilisation aujourd'hui de l'évaluation médico-économique pure, celle qui fait référence à l'efficacité par QALY ou autre, sans sombrer dans une dérive qui soit trop simpliste. Si jamais on se met d'accord sur le fait que c'est une information supplémentaire. Peut-être qu'il faudrait juste en ajouter les limites par rapport justement à la doctrine qui est le *gold standard*, en disant à quel point on peut rajouter de façon informative avec ceci ou ceci, cela pourra toujours être utile au tarificateur dans ce cadre. Peut-être qu'on peut se retourner justement vers nos amis de l'assurance-maladie ou de la Direction générale de la santé, pour savoir s'ils ont un avis sur la question. Vous n'êtes pas obligé, je voulais juste savoir, éventuellement vous donner la parole. Si vous ne voulez pas participer au débat,

Une intervenante.- Il faut leur laisser deux minutes.

Une cheffe de projet, pour la HAS.- Je suis d'accord pour savoir inaudible 1.37.14 audio 2 qu'une information supplémentaire est une information bonne à prendre. Après, comme on peut l'utiliser par la suite, c'est plus complexe. Mais si c'est une information véridique et avérée, il n'y a pas de raison pour ne pas la mettre.

M^{me} CHEVREUL.- Merci. Je propose tout de même que dans la formulation, on ne mette pas « le SEM ». On va dire « la HAS », si ça vous convient, sans diminuer votre rôle pour autant.

Une cheffe de projet, pour la HAS.- On a bien précisé que c'était un titre informatif. Le petit 7, c'est le calcul que l'on a fait. Le fait de mettre le calcul que l'on a fait en notes de bas de page, ça permet de voir les limites de ce que l'on a fait.

M^{me} CHEVREUL.- Peut-être qu'on va le mettre plus clairement comme ça.

M^{me} CHAIX-COUTURIER.- Peut-être à titre informatif et complémentaire. C'est juste pour reprendre la terminologie dans nos guides, dans les analyses complémentaires.

M^{me} CHEVREUL.- Tout le monde peut réfléchir au fait qu'on veuille l'intégrer ou pas, puisque nous allons avoir la possibilité de relire cet avis avant de le voter, de le reconsidérer après le vote du collège la semaine prochaine. Y a-t-il d'autres remarques ?

Une cheffe de projet, pour la HAS.- Un sujet important aussi, ce sont les données complémentaires. Pour le moment, on a juste demandé des données comparant les vaccins antigrippaux disponibles. On voulait aussi vous signifier que, par rapport aux discussions qu'on a eues sur l'impact organisationnel, en 2020, la HAS avait demandé aux laboratoires de fournir des éléments qu'ils n'ont pas fournis. À quel point on veut demander d'autres éléments ?

M^{me} CHEVREUL.- Peut-être qu'on peut le rappeler certainement aussi dans l'avis. C'est important. Si jamais on se dit qu'on a émis un premier avis avec des réserves, que ces réserves n'ont pas été prises en compte et qu'on se retrouve avec les mêmes réserves, il faut le mettre dans l'avis. Je ne sais pas si vous le partagez. Si on a justement précisé qu'il faudrait avoir des données complémentaires et qu'on ne les a toujours pas, il faut le mettre aussi. On vous laisse trouver une formulation adéquate pour le faire, ça vous va ?

Je sens que ça commence à se dissiper dans les rangs parce que je suis sûre qu'on ne parle que de ça, n'est-ce pas ? Y a-t-il d'autres remarques à ce sujet ou considère-t-on que le dossier est clos aujourd'hui sur cet avis, qu'on le reconsidère à la lumière du vote du Collège ?

Une cheffe de projet, pour la HAS.- C'est une question vraiment organisationnelle. Parce que c'est un peu une idée de la façon dont on va procéder. Ce qu'on vous propose, c'est de faire les quelques modifications qu'on a vues, de vous l'envoyer assez rapidement.