

Commission Évaluation Économique et Santé Publique

5 juillet 2022

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.

1. Adoption d'un projet d'avis : Avis économique XEVUDY (GLAXOSMITHKLINE) - ECO-EFFI 530

M^{me} PARIS.- Nous pouvons donc passer au dossier XEVUDY. Les chefs de projet qui ont instruit ce dossier vont nous le présenter et les rapporteurs sont Pierre Hertz et Dominique Polton.

Un Chef de Projet, pour la HAS.- Bonjour à tous. Nous allons vous présenter XEVUDY, le sotrovimab.

Il s'agit du premier dossier Covid que nous voyons en CEESP. Il est indiqué dans le traitement des patients adultes et des adolescents (âgés de 12 ans et plus et pesant au moins 40 kilogrammes) atteints de la Covid, qui ne nécessitent pas de supplémentation en oxygène et qui risquent d'évoluer vers une Covid sévère.

Nos rapporteurs sont Dominique Polton et Pierre Hertz, que nous remercions pour tous ces échanges au cours de l'instruction de ce dossier. Nous adressons un grand merci également aux chefs de projet côté CT, qui nous ont pas mal aiguillés sur les aspects cliniques et qui ont relu le projet d'avis.

Pour commencer, j'apporte quelques éléments de contexte, notamment pour commencer sur la pathologie. La Covid-19 est une pathologie que vous connaissez, qui a un impact fort sur la qualité de vie et un impact émotionnel, notamment pour ces patients. Il s'agit d'une maladie infectieuse pouvant être grave et invalidante, pouvant menacer le pronostic vital du fait de complications. Entre 10 % et 20 % des patients vont évoluer rapidement en un syndrome de détresse respiratoire aigu. Il s'agit du facteur de mortalité principal associé à la Covid-19.

Les facteurs pronostiques identifiés à ce jour sont l'âge et les comorbidités qui peuvent être associées, comme le diabète ou autres. Actuellement, les soins standard sont composés d'une prise en charge hospitalière des patients symptomatiques avec des formes graves, notamment des traitements de support afin de prévenir la détérioration de la fonction respiratoire des patients à l'aide d'oxygénothérapie, ventilation mécanique, etc.

Nous allons désormais vous présenter très rapidement XEVUDY, qui est un traitement curatif de première intention. Il s'agit du sotrovimab, qui est injecté par voie intraveineuse en une seule prise. Il s'agit d'un anticorps monoclonal entièrement d'origine humaine à double action : une action neutralisante, en empêchant le virus d'infecter de nouvelles cellules, et une action effectrice puissante en tuant les cellules déjà infectées.

Au niveau des différents statuts, à ce jour, le sotrovimab a eu une AMM le 17 décembre 2021. Une autorisation d'accès précoce a été octroyée début janvier 2022 dans l'indication que j'ai mentionnée, à savoir les patients tels que définis par l'ANRS-Maladies Infectieuses Émergentes.

En fait, la définition du risque d'évolution vers une forme grave a été précisée dans le cadre de l'accès précoce.

L'avis CT a été octroyé le 18 mai 2022. La CT considère donc que la spécialité XEVUDY apporte, en cas de souche sensible au traitement, une ASMR III dans la prise en charge des adultes et des adolescents.

L'indication octroyée par l'EMA est celle que j'ai lue tout à l'heure, donc le traitement des patients adultes et des adolescents atteints de la maladie à coronavirus qui ne nécessitent pas de supplémentation en oxygène et qui risquent d'évoluer vers une Covid sévère. L'industriel revendique une ASMR II versus soins standard, un prix de [REDACTED] euros par injection et donc par dose de 500 milligrammes, un RDCR de 95 230 euros par QALY versus soins standard, et également un impact sur l'organisation des soins.

Aucun impact budgétaire n'a été déposé dans le cadre de ce dossier pour les raisons suivantes. L'industriel revendique un maximum de 20 % du nombre de nouveaux cas de Covid-19. Au niveau de la population cible, la CT a conclu que compte tenu des différents éléments que vous connaissez, à savoir l'évolution rapide de la pathologie, etc., la population incidente des patients éligibles à XEVUDY ne peut être estimée. Ainsi, la population cible dépendra de l'évolution de l'épidémie, de la sensibilité vis-à-vis des variants circulants et d'éventuels variants à venir du SARS-CoV-2 en France.

Comme vous vous en doutez, il était donc difficile de quantifier le chiffre d'affaires puisque celui-ci sera dépendant de la circulation du virus et de ses variants. L'industriel précise toutefois qu'il pourrait être inférieur à 50 millions d'euros, et même inférieur à 20 millions d'euros.

Entrons dans le vif du sujet. Pour commencer, nous allons vous présenter rapidement l'essai clinique. C'est ce qui permet d'alimenter le modèle. Il s'agit d'une étude de phase 2-3 réalisée aux États-Unis, au Canada, au Brésil, au Pérou et en Espagne entre septembre 2020 et avril 2021. Je précise que c'était avant l'apparition des principaux variants d'intérêt que nous connaissons actuellement et que les patients étaient majoritairement non vaccinés.

S'agissant de la population incluse dans cet essai, ce sont des patients adultes non hospitalisés avec une infection confirmée dont les symptômes étaient d'intensité légère à modérée, avec un âge inférieur à 55 ans mais à haut risque de développer une forme sévère de la Covid ou un âge supérieur à 55 ans.

Au niveau du critère de jugement principal, l'objectif de cet essai était donc de mesurer la proportion de patients ayant une progression de la Covid. La progression était définie soit par une hospitalisation supérieure à 24 heures, soit par le décès à J29. Comme vous pouvez le voir, le

résultat était significatif. C'est un faible effectif, mais le résultat était significatif. 6 patients sous sotrovimab ont progressé de la Covid versus 30 patients sur 529 côté placebo. Le risque relatif associé à ce résultat est de 0,21.

Au niveau des critères de jugement secondaires hiérarchisés, ils ont également mesuré la progression de la Covid, mais cette fois en intégrant l'admission aux urgences en plus des deux critères du critère de jugement principal. Ce critère était significatif. L'autre critère qui est intéressant est le troisième. C'est la mortalité toutes causes. Comme vous pouvez vous en apercevoir, il n'y a pas d'impact sur la mortalité, avec 0 patient décédé côté sotrovimab et 2 patients côté placebo.

Au niveau de la tolérance, les événements intercurrents les plus fréquents étaient la pneumonie, qui était liée à la Covid, les céphalées, les nausées et la diarrhée, avec toutefois des effets indésirables plus importants côté placebo par rapport au sotrovimab.

Passons maintenant aux choix structurants. L'objectif de cette évaluation économique était d'évaluer l'efficacité de la prise en charge des adultes atteints de Covid-19 ne nécessitant pas de supplémentation en oxygène et à risque de développer une forme sévère traités par sotrovimab en ambulatoire.

Nous allons vous présenter les réserves importantes et nous allons aborder très rapidement les réserves mineures sans trop nous étaler, mais à ce niveau-là, nous vous proposons une réserve mineure puisque l'évaluation économique reposait sur l'essai pivot COMET-ICE que je viens de vous présenter, qui porte sur une population plus restreinte que la population du libellé d'AMM et de la demande de remboursement puisque l'essai n'intégrait pas par exemple les sujets à haut risque que nous identifions à ce jour en France, comme les immunodéprimés, qui sont les patients qui risquent d'être le plus concernés aujourd'hui par ce type de traitement.

Ces patients n'étaient pas intégrés. C'est pour cela que nous parlons de la non-intégration de l'ensemble des sujets à haut risque et des adolescents, puisque l'AMM couvre les adolescents, et l'essai inclut des patients ayant un âge supérieur à 18 ans.

Concernant le type d'analyse, il s'agit d'une analyse coût-utilité et coût-efficacité, assez standard, complétée également d'analyses coût-événements évités. Il s'agissait d'hospitalisations, d'hospitalisations avec réanimation et de décès.

La perspective est assez standard également. Il s'agit d'une perspective système de santé englobant l'assurance maladie, les mutuelles et le reste à charge patient. C'est une actualisation à 2,5 % et un horizon temporel à 5 ans, qui a été réduit suite à l'échange technique et qui était à 10 ans initialement.

On vous a présenté également quelques résultats d'analyses de sensibilité. À 1 an, le RDCR augmente de 204 % et à 2 ans de 87 %. Le choix d'un horizon temporel de 5 ans nous a semblé acceptable mais reste associé à une très forte incertitude compte tenu de l'évolution rapide de cette pathologie et également de cette activité du traitement qui va vraiment évoluer en fonction des souches. Il peut être plus ou moins sensible, et actuellement le sotrovimab n'est pas sensible aux sous-variants BA.1 et BA.2. Actuellement il y a le BA.4 et le BA.5, pour lesquels nous n'avons pas de données, mais sur le BA.2, des données in vitro suggéraient qu'il y avait une perte d'activité.

Au niveau de la population d'analyse, sur la définition du risque d'évolution vers une Covid-19 sévère, nous avons proposé également une réserve mineure puisque les facteurs de risque ont évolué depuis la mise en place de l'essai. Au moment de l'essai, les facteurs de risque de l'âge supérieur à 55 ans et d'une obésité définie par un IMC supérieur à 35 kilogrammes par mètre carré avaient été retenus alors qu'aujourd'hui, le HCSP identifie d'autres facteurs de risque, et notamment au niveau de l'âge, qui ne sont pas les mêmes que ceux des critères d'inclusion de COMET-ICE, et également sur l'obésité, puisque vous pouvez voir que c'est un IMC supérieur à 30 qui a été retenu. Je ne m'étale pas trop sur cela.

Concernant le comparateur retenu dans le modèle économique, il s'agit des soins standard. C'est le comparateur de l'essai. L'industriel n'a pas suffisamment discuté de ces soins standard. Il nous dit qu'il s'agit d'une prise en charge ambulatoire et hospitalière sans toutefois décrire cette prise en charge. Il n'a pas discuté de l'évolution potentielle de ces soins standard. On imagine qu'en deux ans, au vu des connaissances acquises sur cette pathologie, les soins standard ont évolué. Aucune discussion n'a été apportée sur ce point.

Au niveau des comparateurs qui n'ont pas été inclus dans le modèle et qui sont actuellement en accès précoce, nous avons EVUSHELD, que nous avons vu ce matin, en traitement préventif, et nous avons également, au niveau du traitement curatif et qui sont donc plutôt similaires à notre traitement, le RONAPREVE et le PAXLOVID, qui n'ont pas été inclus du fait de développements concomitants, d'une part, et d'autre part du fait des incertitudes. En effet, actuellement RONAPREVE n'est pas recommandé puisqu'il n'a pas montré d'efficacité sur le variant Omicron. Il était donc assez difficile d'inclure ces traitements.

Toutefois, sans émettre de réserve, nous soulignons le fait que l'on a quand même une absence de discussion et de justification de l'absence de comparaison indirecte, même si sa portée demeurerait limitée et très incertaine en raison des différences entre les différentes populations de ces essais et leurs objectifs. Par exemple, le critère principal n'était pas défini de la même manière entre les traitements. La progression n'était pas la même entre ces différents essais. Nous avons

également des périodes de mise en place des essais qui étaient différentes, avec des variants qui étaient différents, et des quantités de bénéfice clinique qui varient selon l'émergence de nouveaux variants.

Passons désormais à la modélisation et pour commencer à la population simulée. L'industriel a comparé les caractéristiques des patients inclus dans l'essai à des données d'accès précoce. Ils ont comparé l'âge, le poids et l'IMC, donc vraiment uniquement au niveau de trois caractéristiques, donc nous avons une comparaison assez limitée.

Sur les caractéristiques fournies, on peut voir qu'il y a des différences entre les patients de l'essai et les patients français qui sont actuellement traités en accès précoce. Nous vous proposons une réserve importante sur ce point, c'est-à-dire la transposabilité de la population simulée à la population française, qui est très incertaine. Premièrement, les données d'accès précoce montrent qu'en pratique réelle, les patients français sont plus âgés et ont un IMC plus faible que les patients de l'essai. Deuxièmement, les autres caractéristiques ne sont pas comparées, hormis ces trois caractéristiques. Enfin, pour terminer, l'essai n'intégrait pas les personnes vaccinées en raison de la disponibilité limitée des vaccins au moment de sa mise en place. Nous comprenons bien qu'il était difficile de les inclure. Toutefois, nous tenions à le souligner comme une limite au sein de cette réserve.

La deuxième réserve importante porte sur la part des patients qui sont simulés dans le modèle. En fait, à l'entrée du modèle, l'industriel va retenir des parts de patients issues de la littérature. C'est une estimation à partir des données de Santé publique France, de ScanCovid et de l'Insee. Ils font une moyenne pondérée et c'est cette part de patients qui va être incluse à l'entrée du modèle.

Nous vous proposons une réserve importante sur ce point, puisque finalement la distribution par classe d'âge et comorbidité des patients à l'entrée du modèle est estimée à partir de différentes sources de données françaises, ce qui va entraîner une distorsion entre les données de l'essai renseignées dans le modèle et la distribution mutualisée. Je vais m'exprimer autrement. La réduction du taux d'hospitalisations est issue de l'essai par classe d'âge, donc on a une certaine répartition, et eux vont retenir une autre répartition qui est issue de la littérature. C'est vraiment ce point-là qui va entraîner une distorsion en sachant qu'en analyse de sensibilité, lorsqu'on reprend les distributions observées dans l'essai, on a un RDCR qui augmente de 25 %. Il s'agit donc d'un choix qui nous semble peu justifié, et en plus non conservateur.

Je laisse la parole.

Un Chef de Projet, pour la HAS.- Merci beaucoup. Je vais continuer la présentation de la modélisation, en commençant par la structure du modèle. Le modèle utilisé dans cette évaluation

est un modèle qui utilise la structure de la simulation DICE (discretely integrated condition event) sous une forme de Markov. La simulation DICE est une simulation utilisée auparavant par la NHS et le NICE et constitue une troisième génération des modèles de microsimulation actuellement dans la littérature de modélisation économique. Elle est sous forme de conditions et d'événements et elle intègre des transitions entre états pour une variété de profils de patients.

Cela veut dire qu'il y a une forme de flexibilité dans le package qui intègre l'état initial et une souplesse pour intégrer les profils de patients parce que généralement, quand on a des modèles de Markov classiques, malgré leur simplicité et leur transparence, ils simplifient la réalité en considérant un patient moyen comme l'individu économique dans la théorie économique, donc l'individu qui a une fonction d'utilité moyenne. Ici, le modèle DICE a été utilisé.

Tout d'abord, j'apporte un petit avant-goût pour sa structure globale, sous forme de modules. Nous sommes dans le cadre d'une pathologie aiguë, d'une infection. Le traitement est curatif et pas préventif, donc il y a des patients atteints de Covid après leur prise en charge ambulatoire. Il y a l'hospitalisation, qui est l'état central, le centre de gravité du modèle, qui par la suite mène à la sortie de l'hôpital ou au Covid long ou au décès, en fonction du taux de décès observé à l'hôpital, qu'il soit en réanimation ou en absence de réanimation.

Quel est le plus important à retenir ici ? C'est que le passage aux urgences est un état tunnel associé à l'hospitalisation. C'est un état correspondance. L'hospitalisation regroupe la réanimation et l'hospitalisation conventionnelle, ce qui va nous permettre d'aborder la structure du modèle dans sa globalité, dans son intégralité. On trouve donc les événements et les états sur les lignes, et le croisement entre les événements et les états donne les probabilités de transition qui sont intégrées dans le modèle.

On voit qu'au-delà de la quatrième colonne, les données sont comparables entre les deux groupes. Cela s'arrête jusqu'à urgence et hospitalisation, puisque jusqu'à ce niveau on utilise les données de l'essai clinique pivot qui sont ajustées par les classes d'âge de la population.

Voilà la structure du modèle. Les hypothèses les plus importantes d'extrapolation que l'on peut synthétiser sont qu'au-delà de l'horizon temporel de l'étude clinique, l'extrapolation n'est pas nécessaire puisque l'essai capture l'effet primaire du sotrovimab pour le risque d'hospitalisation lors de la phase aiguë. C'est un classique pour ces extrapolations pour les phases aiguës.

Aucun effet traitement n'est pris en compte dans le modèle en cas de rémission, en sortie d'hospitalisation.

Finalement, les scores d'utilité dépendent du statut d'hospitalisation, avec ou sans réanimation, mais en fonction des classes d'âge.

Au-delà du fait que nous ayons accepté la structure du modèle parce qu'elle repose sur un modèle classique et adapté dans l'évaluation et la littérature actuelle des modèles qui sont plutôt statiques, parce qu'on part d'une cohorte, nous avons fait une remarque sur la justification du choix des cycles. Dans le modèle, il y a un cycle journalier jusqu'à 90 jours et annuel au-delà de 90 jours. L'impact de ce choix sur le résultat n'a pas été discuté. Faut-il prendre, après les périodes aiguës, un cycle de 6 mois, de 3 mois, de 1 an ? On connaît toutes les discussions sur les taux d'infection, les primo-infections. L'hypothèse de l'évaluateur, même si elle part d'un souci de simplification acceptable, n'a pas été discutée compte tenu du recul insuffisant sur les données et sur l'histoire de la pathologie.

Pour les probabilités de transition, force est de constater que la donnée principale est la réduction du risque d'hospitalisation. Encore une fois, il faut la préciser pour que les choses soient plus claires. Elle est issue de cet essai. Elle est appliquée au taux d'hospitalisations par classe d'âge des patients atteints du Covid, mais en fonction de la littérature française. Dans la littérature, on peut trouver dans d'autres modèles, jusqu'à aujourd'hui aux États-Unis ou en Angleterre, des données étrangères sur les probabilités de transition. Ici, les données de probabilité sont issues de sources françaises.

Quelque chose de très important à signaler au niveau de l'hospitalisation aiguë et que nous avons discuté lors du GT économique est que les nouveaux patients arrivent aux urgences, dans l'état tunnel, et sont soit transférés en hospitalisation conventionnelle, soit en réanimation, et aujourd'hui il n'y a aucune donnée disponible relative aux urgences sans séjour hospitalier. Les distributions du ScanCovid étaient utilisées.

Ensuite, si on veut parler des probabilités de transition, on va mettre l'accent sur le fait, comme vous l'observez dans le module un peu augmenté en termes d'explications, dans l'état central hospitalisation, qu'il y a des passages de la réanimation vers l'hospitalisation conventionnelle et pas l'inverse. Par la suite, on a la sortie de l'hôpital qui est considérée comme Covid long.

Lors du GT économique, nous avons bien discuté du fait que les patients sortent de l'hôpital, mais l'industriel a défini une sorte d'état de santé de Covid long, mais ce qui sort de ce modèle in fine, c'est que les patients sortent de l'hôpital. Nous n'avons pas vraiment une modélisation d'état de santé Covid long qui est reconnu par l'industriel lui-même dans l'explication et suite aux réponses aux questions de l'échange technique.

Il y a donc un passage d'hospitalisation à réanimation non modélisé compte tenu de l'absence de données et de la granularité des données. Si on s'amuse à distinguer et à différencier, il faut que les données soient cohérentes avec le cycle, sa granularité et sa périodicité. Les patients transitent par l'hospitalisation conventionnelle après le passage en réanimation, avant de sortir.

Il y a des durées moyennes de séjour par classe d'âge qui sont calculées. À titre indicatif, il y a une probabilité journalière que nous avons vérifiée à plusieurs reprises de transfert de réanimation vers l'hospitalisation conventionnelle et de sortie d'hospitalisation qui est sous la forme suivante et qui exige, comme vous l'avez constaté, l'utilisation de plusieurs sources de données au-delà de données de l'essai clinique.

Enfin, il y a une chose à dire pour les probabilités de transition, puisque nous avons suffisamment développé ces aspects qui sont trop importants dans le modèle. Encore avec ce module, il faut souligner que les conséquences à long terme sont non prises en compte faute de données disponibles, puisque sur le Covid long l'industriel disait que l'on n'avait pas suffisamment de données et de critères par rapport à l'absence de définition standard dans la littérature, même si on arrive à définir les symptômes. À chaque état de mortalité général est appliquée la probabilité de décès associée à l'hospitalisation des patients et appliquée exclusivement aux patients hospitalisés.

Par ailleurs, il y a une donnée très importante puisque comme vous le remarquez, on est dans l'hôpital et le taux de mortalité des patients hospitalisés est indifférencié entre ceux ayant fait un séjour en réanimation et ceux ne l'ayant pas fait. Il y a des données disponibles, mais encore une fois, le fait de trouver une granularité pour son cycle aigu pour trouver des patients en réanimation et non en réanimation à l'hôpital chaque jour poussait l'industriel à ne pas différencier la mortalité et à dire en gros qu'en fine ils sortent de l'hôpital.

Voilà en quelque sorte les hypothèses et explications qui ont soulevé deux réserves importantes :

Il y a une absence de documentation des étapes de calcul des probabilités de transition intégrées dans le modèle, même si nous avons vu le principe et même s'il y a à peu près le calcul parfois quand on fait des approximations, mais le passage in fine du calcul de probabilité ne demeure quand même pas clair et pas détaillé, parce qu'on ne voit pas toutes les différentes étapes. C'est une réserve technique qui est justifiée par le manque de détails et de données sur ces calculs.

Il y a une deuxième réserve qui concerne l'absence de justification des hypothèses relatives aux probabilités et aux extrapolations de décès, et par conséquent, a fortiori, une absence d'analyse de sensibilité sur l'impact de la Covid sur la mortalité au-delà de la phase aiguë. Quand on voit la littérature, pour ce genre de produit, puisque c'est un produit curatif, dans d'autres évaluations ce produit a un effet sur l'hospitalisation et sur la mortalité puisque le critère principal est un critère composite. On peut se demander, au-delà de cette phase aiguë, ce qu'il en est de l'extrapolation de la mortalité, puisqu'il y a la mortalité liée au Covid et celle qui n'est pas liée au Covid, et ce qu'il en est de l'impact sur l'état de santé.

Du coup, on n'a pas instruit d'analyse de sensibilité en scénario à ce propos au-delà de la phase aiguë. Cela aurait pu être un peu différent s'il s'agissait d'un traitement préventif.

Avant de laisser la parole, je vais parler de la qualité de vie. Quid de la qualité de vie ? Dans la littérature actuelle sur la Covid, on déplore de manière générale l'absence de données spécifiques compte tenu de l'émergence de cette infection. Nous allons voir ici comment l'industriel a pu intégrer et analyser les données de qualité de vie.

Tout d'abord concernant les sources de données, c'est de la littérature. Il n'y a pas d'essai qui ait été mis en place. Vous voyez un peu la période, donc on peut toujours déplorer cela, mais pour des raisons de faisabilité on ne va pas non plus penser qu'il était faisable de mettre en place ce type de questionnaire, et en l'occurrence notre questionnaire proposé dans notre guide d'évaluation économique à la HAS.

Ils ont utilisé quand même, suite à l'échange technique, une étude de Demoule et ses co-auteurs de 2022 pour 94 patients français avec un âge médian de 63 ans, hospitalisés et admis en réanimation entre avril et juin 2020, donc à la première vague, après la sortie de réanimation, dans le cadre de soins ambulatoires ou d'entretiens téléphoniques.

La valorisation est bien sûr celle de l'ancienne matrice. Ils ont utilisé les durées de séjour de Demoule, qui sont des données françaises, et si nécessaire les données de ScanCovid.

Quelles sont les hypothèses principales qui ont été faites ? Il s'agit de :

- l'utilité de la population générale appliquée pendant l'hospitalisation conventionnelle ;
- l'utilité estimée à 1 à 2 mois et à 12 mois à partir de cette étude de Demoule en faisant un calcul par une autre méthode pour obtenir des moyennes, puisque malheureusement dans l'étude de Demoule les auteurs ont publié des valeurs médianes pour les scores d'utilité, donc il a fallu faire des hypothèses là-dessus pour ne pas prendre les valeurs surestimées ;
- une troisième hypothèse au niveau de l'utilité des patients après sortie de l'hôpital, qui est supposée identique pour ceux admis ou non en réanimation, et in fine, aucune désutilité, aucune perte de qualité de vie n'a été associée à l'infection sans hospitalisation, parce que dans le modèle ils pensaient que c'était à peu près comparable que ce soit dans le scénario à comparer ou le scénario de soins standard.

Il me reste, pour les scores d'utilité, à décrire la méthode d'estimation. Vous avez une idée sur les valeurs brutes, leur extraction et leur valorisation. Pour la méthode d'estimation, il a fallu ajuster des scores d'utilité des différentes classes d'âge de la population et les réassocier aux états de santé dans cette publication française. Il y avait tout d'abord une estimation des scores d'utilité

moyens des patients admis en réanimation et non admis en réanimation. Le détail est donné dans l'avis parce que c'est très long et il a fallu un temps d'expertise et de vérification très important.

Il y a l'estimation des désutilités moyennes par la suite appliquées aux patients hospitalisés, encore une fois en réanimation et non en réanimation à partir des données de Demoule. Enfin, on peut calculer les désutilités relatives aux patients admis en réanimation, qui sont plus importantes que les désutilités appliquées aux patients non admis en réanimation. Par la suite, ces désutilités sont ajustées au profil des patients dans le DICE, et ensuite en fonction des classes d'âge.

Toute cette description méthodologique que l'on a faite pour les scores d'utilité ne cache pas les insuffisances. Nous avons essayé de vous montrer les choses d'une manière pédagogique, mais nous avons quand même souligné deux réserves importantes.

La première concerne les hypothèses fortes qui sont peu plausibles en pratique réelle et non explorées en analyse de sensibilité. On utilise toujours la même chose. Il ne suffit pas de critiquer la méthode, mais il faut aussi la lier à l'absence d'analyse de sensibilité pour que l'on puisse avoir un impact fort en termes de réserve importante. Il n'y a aucune perte de qualité de vie associée à l'infection sans hospitalisation, et l'utilité des patients après sortie de l'hôpital est supposée identique pour ceux admis ou non en réanimation.

Nous avons des publications, voire même une évaluation faite aux États-Unis par l'ICER, pour considérer quand même qu'après sortie de l'hôpital, après 24 heures, il reste quand même des séquelles pour des patients qui ont un profil de patients présentant des facteurs de risque. On peut supposer dans l'immédiat que ces séquelles ne vont pas disparaître tout de suite au moins.

La deuxième réserve importante porte sur la méthode d'estimation des scores, qui n'est pas robuste malgré l'effet et la bonne intuition, et même par rapport à d'autres évaluations de traitements préventifs ou autres, et la portée des analyses de sensibilité sur les scores d'utilité qui est limitée. Il ne suffit pas d'utiliser des analyses de sensibilité pour dire « on a testé ». Si les méthodes des analyses de sensibilité elles-mêmes sont sujettes à des insuffisances, on ajoute de l'incertitude à de l'incertitude.

Nous avons donc ici la juxtaposition de deux réserves importantes sur les scores d'utilité.

Je laisse la parole.

Un Chef de Projet, pour la HAS.- Merci. Pour terminer sur la partie de l'analyse critique de l'efficience, au niveau des coûts, nous vous avons formalisé cela un peu sous la forme d'un schéma pour que ce soit plus compréhensible. Pour le coût d'acquisition et d'administration, comme je l'ai mentionné, il s'agit d'une injection unique qui est administrée en hospitalisation de

jour. Le GHM « chimiothérapie pour affection non tumorale en séance » a été valorisé pour l'administration de ce traitement, puisqu'aujourd'hui il n'existe pas de codage spécifique à ce type de traitement.

Au niveau des consultations en ambulatoire, donc au niveau de la prise en charge en ambulatoire, l'industriel a associé cette prise en charge en ambulatoire à des coûts de consultation chez un médecin généraliste, sans toutefois préciser quelle est la proportion de ces patients. Vraiment, il nous manque pas mal de détails sur ces coûts de consultation en ambulatoire. On ne sait pas pour quelle raison ils consultent, quel est le nombre de patients, etc.

Au niveau des hospitalisations trois postes de coût sont valorisés. On a le coût de passage en urgences. Il s'agit d'un coût de visite aux urgences pondéré par la part des patients arrivés aux urgences mais non hospitalisés sur la part des patients hospitalisés à la suite d'un passage aux urgences. C'est un peu compliqué, mais c'est un ratio qui a été fait, des non-hospitalisations sur les hospitalisations. Le coût de passage aux urgences a donc été valorisé, ce qui entraîne un risque de double comptage. Comme nous en avons discuté en GT économique, les patients vont être aux urgences, et c'est suivi d'une hospitalisation derrière. Lorsqu'une hospitalisation succède à une consultation en urgence, on n'a pas de coût des urgences. Le coût des urgences est intégré dans le coût des hospitalisations.

Nous avons également un deuxième poste de coût qui a été intégré dans l'hospitalisation. On a le coût de l'hospitalisation conventionnelle. Il s'agit du GHM « infections et inflammations respiratoires, âge supérieur à 17 ans », moins les coûts de réanimation, puisque ces patients passent en hospitalisation conventionnelle après les urgences. Ensuite, on a une part de ces patients qui va passer en réanimation, donc il va être associé un coût de réanimation. Il s'agit du même GHM, mais cette fois divisé par la durée moyenne de séjour pour obtenir le coût journalier. Je ne sais pas si vous vous en souvenez, mais la probabilité était journalière dans le modèle. Il était donc plus pertinent de parler en coût journalier pour les coûts de réanimation.

Enfin, au niveau du Covid long, l'industriel a associé à ce Covid long des dépenses de santé non liées au Covid qui vont être appliquées aux patients en rémission. Il s'agit de dépenses issues de rapports de la DRESS sur le reste à charge des patients toutes pathologies confondues. Ces dépenses vont être associées. On ne sait pas vraiment pour quelle raison en sachant que comme vous le savez, le Covid long est associé à de nombreuses incertitudes à ce jour. Nous ne comprenons pas bien pourquoi l'industriel applique des dépenses de santé non liées au Covid dans le dossier.

Pour toutes ces raisons, nous vous proposons trois réserves importantes. J'en ai parlé très rapidement. La première porte sur ces fameuses dépenses de santé qui ont été prises en compte

sans justification de la part de l'industriel. Ces dépenses sont donc en contradiction avec la perspective considérée et les hypothèses de modélisation.

Nous avons également la deuxième réserve importante sur la prise en charge en ambulatoire dont je vous ai parlé, pour laquelle ce n'est pas suffisamment détaillé et nous ne comprenons pas puisqu'aucune discussion n'a été apportée sur cette prise en charge symptomatique dans le cadre du suivi en ambulatoire.

Enfin, la dernière réserve importante porte sur la considération d'un coût de passage aux urgences, qui n'est pas cohérente avec les hypothèses du modèle, qui stipulent qu'un séjour aux urgences est accompagné d'une hospitalisation. Cette prise en compte risque d'entraîner un double comptage avec le coût d'hospitalisation qui a été considéré dans le modèle.

Je vais très rapidement parler des résultats. Comme vous vous en doutez, les résultats sont associés à une incertitude majeure. Nous avons deux types d'incertitudes dans ce dossier. On a une incertitude systémique et non explorable liée à l'évolution rapide de l'histoire naturelle de la pathologie et de sa prise en charge. Ici, c'est indépendant de la méthodologie et des choix qui ont été faits par l'industriel.

L'autre type d'incertitudes est l'ensemble des choix méthodologiques et la succession d'hypothèses fortes qui ont été prises en compte pour pallier un état des connaissances sur la pathologie et un recul sur les données insuffisants. On soupçonne que ces résultats soient également sous-estimés en raison de tous les choix non conservateurs qui ont été faits dans ce dossier.

Très rapidement, j'ajoute que nous avons peu de différentiel en années de vie gagnées entre les deux traitements et au niveau des QALY. Je vais peut-être le répéter, mais le sotrovimab va avoir un impact sur le taux d'hospitalisations, donc on aura moins de patients hospitalisés dans le bras sotrovimab, et après cette hospitalisation, les patients vont avoir le même risque d'évolution au cours de la pathologie entre les deux traitements. L'effet va vraiment être au niveau du risque d'hospitalisation. C'est pour cette raison que l'on observe peu de différentiel sur les années de vie gagnées et sur les QALY. Cela répond également partiellement à la question de Dominique. C'est pour cela que j'insiste volontairement.

Au niveau du diagramme de Tornado, les principaux key drivers sont le taux d'hospitalisations et le coût du sotrovimab, qui ont un impact fort sur le RDCR. Au niveau des analyses en scénario, il s'agit de l'horizon temporel et de cette fameuse distribution qui est appliquée à l'entrée du modèle et qui va avoir un impact important sur le RDCR.

Au niveau des analyses de sensibilité probabilistes, la probabilité de 80 % pour que le sotrovimab soit coût-efficace était atteinte pour une disposition à payer de 118 000 euros par QALY. Nous vous proposons une réserve importante sur ce point puisque l'intégration de l'effet traitement dans l'analyse de sensibilité probabiliste n'est pas fondée sur les données observées de l'essai COMET-ICE. En fait, puisqu'il s'agit d'une variable qui a été mesurée dans l'essai, l'industriel aurait pu utiliser les variables permettant de calculer les intervalles de confiance, et il s'est servi de variables aléatoires. C'est plus ou moins 20 %, si je ne dis pas de bêtise.

Je vous récapitule les réserves très rapidement. Au total, nous avons onze réserves importantes et sept réserves mineures que je ne vais peut-être pas vous décrire. Nous vous avons évoqué toutes les réserves, à peu près. Si besoin, nous pouvons revenir sur ces points. Les deux réserves mineures que nous n'avons pas évoquées portent sur :

- la validation, où aucune précision n'a été donnée sur l'affirmation selon laquelle le modèle est validé dans le contexte des six derniers mois, puisque c'est ce que dit l'industriel dans le rapport, et pourtant on ne trouve pas cette validation ;
- les coûts de transport, qui n'ont pas été considérés dans le modèle, sans aucune explication de l'industriel, ce qui fait que nous avons proposé une réserve mineure parce que nous nous doutons qu'il y aura peu d'impact sur le RDCR, mais l'industriel aurait pu au minima discuter de ce poste de coût qui n'a pas été intégré dans le dossier économique.

Voilà.

M^{me} PARIS.- Merci beaucoup. Nous laissons parler les rapporteurs et peut-être que nous regardons la conclusion après. Dominique et Pierre, qui souhaite commencer ?

M. HERTZ.- Tout d'abord, merci beaucoup aux chefs de projet pour la qualité du travail qu'ils ont fourni sur ce dossier et à Dominique pour les échanges que nous avons eus dans tous les travaux préparatoires, à la fois au groupe technique et à cette CEESP.

Le dossier qui nous est soumis concerne une intervention thérapeutique lors des infections à la Covid-19 pour les patients qui sont à risque d'évoluer vers une forme sévère. Compte tenu du fait que la Covid évolue très rapidement, on comprend que la méthodologie suivie par le laboratoire s'en retrouve rapidement fragilisée, avec des questions concernant notamment les variants et les évolutions successives à venir. On comprend parfaitement les limites qui sont liées à l'évolution des variants, mais on peut s'interroger sur la faible prise en compte de la vaccination dans les modèles.

Il y a également la construction des parcours patients atteints du Covid-19 au sein de l'hôpital qui n'est pas forcément aisée à comprendre, avec une répartition par pourcentage dans les différents

bras qui est parfois difficilement compréhensible et qui a nécessité beaucoup de temps pour nous sans avoir nécessairement toutes les subtiles compréhensions.

Il y a le regret que le Covid long soit finalement assez peu pris en considération alors que c'est en train d'être considéré comme une affection longue durée. En tout cas, la réflexion est en cours.

Il y a également les limites méthodologiques et les interrogations qui vous ont été présentées de façon très complète, sur lesquelles je ne vais rien ajouter parce que je pense que c'est probablement très exhaustif et que l'ensemble des réserves aux dossiers vous ont été largement explicitées.

Outre les conclusions qui vous sont proposées, que l'on va discuter, et auxquelles je me rattache entièrement pour les aspects calculatoires et méthodologiques, il subsiste encore la pertinence rattachée au contexte évolutif et incertain concernant ce dossier.

Voilà ce que je pouvais vous en dire.

M^{me} PARIS.- Merci. Dominique ?

M^{me} POLTON.- Je n'ai pas forcément énormément à ajouter parce qu'effectivement, ce qui est tout à fait frappant dans ce dossier, c'est que la situation très particulière dans laquelle on se retrouve avec ce traitement, c'est que par rapport à ce qu'on voit dans l'essai clinique, quelque part, toutes les conditions de son administration et de son efficacité ont complètement évolué.

Tout a changé, que ce soit l'infection elle-même avec la succession de nouveaux variants, dont on disait ce matin que la contagiosité et la létalité sont différentes, mais aussi les réponses qui sont apportées, et notamment en premier lieu la diffusion des vaccins, qui démarrait à peine au moment de l'essai, ce qui fait qu'il n'y a pas de personnes vaccinées dans l'essai. Il n'y a pas non plus un certain nombre de groupes qui sont très à risque aujourd'hui et dont on pense qu'ils seraient parmi les populations les plus indiquées pour ce traitement.

Nous avons donc une espèce de décalage mais qui est presque inhérent à l'évolutivité du contexte de la maladie, et je pense que nous avons des chances de retrouver cela dans d'autres traitements de cette pathologie. Il y a un aspect un peu systémique dans cette incertitude qui est difficile à lever. Même si l'industriel a fait un effort pour essayer d'actualiser un certain nombre de données, elles sont quand même décalées de ce que l'on voit dans l'essai clinique, assez logiquement, puisqu'il est intervenu dans une situation qui n'avait pas grand-chose à voir avec la situation actuelle.

Après, comme Pierre l'a souligné aussi, nous avons beaucoup travaillé avec les chefs de projet, que je remercie énormément. Leur travail était énorme pour essayer de tout décortiquer et c'est un dossier qui n'était pas facile. Je trouve qu'il ne reste pas totalement clair dans un certain

nombre d'éléments de modélisation. Par exemple, on a l'impression que la modélisation est presque compliquée inutilement par le fait d'avoir ce passage aux urgences dont on s'est demandé à un moment donné ce qu'on faisait, mais qui en réalité ne joue pas de rôle puisqu'il est complètement associé à l'hospitalisation, ou bien le Covid long qui est mentionné mais qui n'est pas du tout modélisé. C'est une sorte de rémission.

Il y a pas mal de choses qui rendent le dossier pas totalement facile à comprendre, ce qui, en plus de l'évolution du contexte, ajoute des éléments de perplexité. Nous sommes tout à fait d'accord avec toutes les réserves et toutes les remarques faites par les chefs de projet.

J'ai juste une dernière remarque. Nous avons beaucoup travaillé et discuté ensemble et à la relecture, je me suis juste posé une dernière question sur cette histoire de coût de passage aux urgences qui nous a beaucoup occupés. Je me suis demandé si cela ne concernait pas plutôt justement les patients soignés en ambulatoire et qui sont parfois amenés à passer aux urgences mais sans être hospitalisés.

Je livre cela à votre sagacité pour un dernier regard sur cette longue liste de réserves que nous avons identifiées dans le dossier.

Sinon, je suis en plein accord avec les conclusions exposées par les chefs de projet. Je les remercie beaucoup parce que c'était un dossier passionnant. C'est quand même la première fois que nous voyons un dossier d'un traitement curatif du Covid, donc c'était un peu une nouvelle aventure.

M^{me} PARIS.- Merci beaucoup. Y a-t-il des questions ou des commentaires ? Marc ?

M. BARDOU.- J'ai juste une question. Vous avez émis une réserve intermédiaire, modérée, sur une incertitude sur les hypothèses de transition d'un état à l'autre. J'ai bien compris que c'était sur la modélisation, mais il me semble que la réserve est majeure sur les hypothèses parce qu'encore une fois, ils n'ont rien pris en compte de ce qui est l'écologie de la maladie actuellement.

Un Chef de Projet, pour la HAS.- En fait, si, justement, ils se sont servis de la littérature existante pour calculer et estimer ces probabilités de transition. C'est peut-être plus clair ici. Comme vous voyez sur le schéma, on a des probabilités de transition moyennes. La réserve portait vraiment là-dessus. En fait, on a une distribution par classe d'âge à l'entrée du modèle et on se retrouve avec des probabilités de transition uniques pour toutes ces classes d'âge.

Il y a une première réserve qui porte là-dessus en disant « étapes de calcul des probabilités de transition intégrées dans le modèle non détaillées ». Nous donnons un exemple avec le passage du calcul des probabilités par classe d'âge au calcul des probabilités moyennes, où ce n'est vraiment pas clair. Nous ne comprenons pas comment ils ont fait et ce qu'ils ont fait. On imagine

qu'ils ont fait une moyenne pondérée, mais on n'en est pas sûr. Je ne sais pas si cela répond à votre question.

La deuxième porte vraiment sur les probabilités et les extrapolations liées aux décès dans le modèle. Nous allons peut-être revenir dessus. Voulez-vous que nous revenions sur la mortalité ?

M. BARDOU.- Encore une fois, c'est plus sur les hypothèses utilisées. Ils ont utilisé hospitalisation ou décès. Ils ont un critère de jugement composite.

Un Chef de Projet, pour la HAS.- Oui, c'est le critère principal de l'essai.

M. BARDOU.- Dans l'essai qui avait été fait, il n'y avait pas de différence.

Un Chef de Projet, pour la HAS.- Si, au niveau du critère du moment principal, on avait un risque relatif qui était significatif.

M. BARDOU.- Oui, mais cela combinait les deux. Sur le décès, il n'y a pas de différence.

Un Chef de Projet, pour la HAS.- Effectivement, cela combinait les deux. Dans les pourcentages que vous avez là, ce sont des pourcentages associés à l'hospitalisation. Le décès représentait 0 et 1, donc vous avez raison. Vraiment, le sotrovimab n'a un impact que sur l'hospitalisation dans ce modèle.

Un Chef de Projet, pour la HAS.- Nous avons attribué deux réserves importantes qui sont d'ailleurs liées. En fait, l'idée était de dire, conformément à la doctrine de la CEESP actuelle, que nous avons des éléments qui s'accumulent, des insuffisances qui s'accumulent, mais qu'en tant que telles elles ne représentent pas vraiment une réserve majeure qui invalide complètement leurs idées, mais des limites trop importantes avec un manque d'analyses de sensibilité.

On s'approche un peu de l'aspect majeur, mais sans y aller parce que comme nous l'avons vu pour d'autres dossiers, et comme l'a dit Dominique tout à l'heure, un effort a été fait pour explorer certains aspects. Nous restons plutôt factuels sur les limites sans pour autant donner un jugement qui peut cacher la difficulté de l'exercice pour tout le monde aujourd'hui dans la modélisation de cette pathologie dont l'évolution est rapide et dont le recul sur les données est insuffisant.

Dans la conclusion générale, vous verrez comment nous avons abordé cet aspect.

Un Chef de Projet, pour la HAS.- Pour illustrer ce propos, sur la deuxième réserve importante, ils font une hypothèse que les patients vont sur une mortalité qui va être similaire à la population générale française. Peut-être que c'est vrai. Peut-être que c'est faux. Mettre une réserve majeure sur ce point, c'est délicat. C'est pour cela que l'on propose vraiment une réserve importante dans une hypothèse forte qui n'est pas justifiée et qui n'est pas explorée en sensibilité, parce que même nous, du fait du manque de recul sur la pathologie, nous ne le savons pas vraiment.

M^{me} PARIS.- Hassan ?

M. SERRIER.- Sur des « points de détail », je voudrais juste explorer et bien comprendre une réserve en particulier.

Je fais juste une petite remarque. Si j'ai bien compris ce matin, ce n'est plus une incertitude majeure que l'on doit dire dans l'avis. C'est cela ? J'ai entendu « incertitude très forte ». C'est de la forme, mais si j'ai bien compris, c'est le terme que nous devons employer maintenant.

Je voulais revenir sur la réserve sur les hypothèses fortes peu plausibles en pratique réelle. C'est dans la valorisation des états de santé. C'était juste pour que l'on soit clair sur la raison de la réserve. Avons-nous vraiment une incertitude sur le sens de l'impact ? Cela ne change pas forcément le degré de la réserve. C'est juste pour ma compréhension. La réserve n'est pas sur le fait que l'on ait vraiment une incertitude sur le fait que ce soit des hypothèses peu plausibles. C'est qu'elles ne sont pas testées, mais a priori les deux hypothèses qui sont citées, c'est-à-dire « aucune désutilité associée à l'infection sans hospitalisation » et l'utilité après sortie qui est la même selon que l'on soit passé en réanimation ou pas, sont conservatrices. Non ?

Un Chef de Projet, pour la HAS.- Pas forcément. Pour la première, « aucune désutilité associée à l'infection sans hospitalisation », on aura plus de patients sans hospitalisation dans le bras sotrovimab que dans le bras standard of care, donc ce n'est pas conservateur de ne pas considérer cette désutilité.

M. SERRIER.- Du coup, s'il y a une incertitude, même sur un, d'accord.

Un Chef de Projet, pour la HAS.- C'est très important. L'utilité des patients après sortie de l'hôpital est supposée identique entre la réanimation et l'absence de réanimation. Dans l'étude de Demoule, ce sont quand même des patients qui ont subi des soins intensifs. Dans d'autres littératures, on trouve quand même quelques éléments qui pourraient être explorés. Par exemple, dans l'évaluation de l'ICER aux États-Unis, ils ont essayé d'explorer ces aspects en disant que les patients, au moins dans un premier temps, après sortie de l'hôpital, ne peuvent pas forcément conserver le même niveau d'utilité qu'une personne normale, sans infection.

Un Chef de Projet, pour la HAS.- Sauf si des membres nous disent le contraire du côté des médecins, nous imaginons, et c'est pour cela que nous disons « peu plausible », qu'une personne qui va en réanimation ne va pas avoir la même utilité qu'une personne qui n'ira pas en réanimation. Après, si vraiment le « peu plausible » te dérange, Hassan...

M. SERRIER.- Non, ce n'était vraiment pas cela. Je pensais que c'était des hypothèses conservatrices et du coup, la réserve ne portait que sur le fait qu'elles n'avaient pas été explorées,

mais qu'a priori elles étaient plutôt en défaveur du produit, mais j'entends les arguments. Si elles ne le sont pas, il n'y a pas de problème.

M^{me} POLTON.- Pour la réanimation, il me semble que c'est neutre. En réalité la seule chose qui varie entre le sotrovimab et le bras contrôle, c'est le taux d'hospitalisations. Ensuite, si j'ai bien compris, tout est pareil. La proportion de ceux qui vont en réanimation ou en hospitalisation conventionnelle est la même, puisque cela fait partie de ce qui ne change pas entre les deux bras.

D'une certaine manière, ce que vous dites est tout à fait juste, mais je ne sais pas si cela change. Je ne sais pas si c'est un choix non conservateur. Il me semble que c'est un choix neutre, mais peut être que ce que je dis n'est pas juste.

Un Chef de Projet, pour la HAS.- Je ne suis pas sûre de bien comprendre, Dominique. À l'entrée du modèle, on va avoir beaucoup plus de patients dans le bras standard of care qui vont être hospitalisés, donc une proportion plus importante. Ensuite, dans tout le reste du modèle, on aura toujours cette proportion plus importante. Du coup, cela aura un impact.

M^{me} POLTON.- La répartition entre réanimation et hospitalisation conventionnelle, une fois que l'on est hospitalisé, sur le modèle avec les probabilités de transition, est la même. On a les mêmes proportions entre hospitalisation conventionnelle et réanimation. C'est dans le petit schéma un peu plus haut.

Quand on regarde le transfert depuis les urgences, on a 76 % versus 23 % entre hospitalisation conventionnelle et réanimation, si je comprends bien, et c'est la même chose pour le bras contrôle et le sotrovimab. Non ?

Un Chef de Projet, pour la HAS.- Oui, c'est bien cela. Les probabilités de transition sont les mêmes, mais elles vont être appliquées à des proportions différentes.

M^{me} POLTON.- D'une certaine manière, le taux d'hospitalisation global est plus faible dans le bras sotrovimab, mais après, sur l'utilité pondérée, il y a les mêmes proportions de réanimation et d'hospitalisation conventionnelle. Je ne me trompe pas en disant cela ?

M^{me} PARIS.- Oui, mais qui s'appliquent à des proportions de départs différentes. Est-ce que c'est favorable au produit ? Je m'embrouille. Il a moins d'hospitalisations, donc moins de réanimations aussi.

M^{me} POLTON.- C'est la même chose pour les deux. Si la proportion entre réanimation et autres hospitalisations changeait, d'accord, mais là ce n'est pas le cas. Je ne sais pas. Il me semblait que c'était neutre.

M^{me} PARIS.- Est-ce que vous voulez nous proposer les conclusions ou est-ce qu'il y avait d'autres commentaires ?

Un Chef de Projet, pour la HAS.- Compte tenu de ce qui précède, la commission de l'évaluation économique et de santé publique conclut que :

- l'évaluation économique déposée par l'industriel ne permet pas de démontrer l'efficience de sotrovimab + soins standard dans l'indication pour laquelle il demande le remboursement en raison d'une incertitude globale majeure. ;
- deux sources d'incertitudes structurelles, interdépendantes et importantes sont à distinguer dans l'évaluation économique du sotrovimab de l'industriel.

La première source de l'incertitude, qui affecte les résultats du modèle au-delà du degré de la rigueur méthodologique de l'évaluation, est une incertitude systémique et non explorable liée à l'évolution rapide de l'histoire naturelle de la pathologie et de sa prise en charge. Ici, nous mentionnons que les données in vitro suggéraient une perte totale d'activité de sotrovimab vis-à-vis du variant Omicron BA.2.

Un deuxième point était que les caractéristiques en termes de facteurs de risque ont évolué au cours des différentes vagues de l'épidémie et depuis la mise en place de l'essai COMET-ICE.

La seconde source d'incertitude qui s'ajoute à l'incertitude systémique, et dont la portée est strictement méthodologique, concerne l'ensemble des choix méthodologiques et la succession d'hypothèses fortes, prises en compte pour pallier un état des connaissances sur la pathologie et un recul sur les données insuffisants. Elle est notamment imputable aux choix de modélisation, aux estimations des résultats de santé, donc les scores d'utilité, et aux coûts ainsi qu'à la portée limitée des analyses de sensibilité compte tenu des sources d'incertitude contextuelles.

Enfin, pour terminer, ces sources d'incertitude affectant l'évaluation du sotrovimab au même titre que d'autres médicaments de la Covid-19 à venir mettent en exergue les défis méthodologiques liés à la modélisation économique des pathologies infectieuses émergentes et dont l'histoire de la pathologie, le contexte épidémiologique et la prise en charge évoluent rapidement.

S'agissant des données complémentaires, considérant les sources d'incertitude identifiées et liées à l'évolution de la pathologie et de la sensibilité vis-à-vis des variants circulants et d'éventuels variants à venir du SARS-CoV-2 en France, il n'est pas opportun d'identifier des données complémentaires pour optimiser l'évaluation économique déposée dans ce dossier.

M^{me} PARIS.- Merci beaucoup.

M^{me} POLTON.- Je trouve la conclusion très bien.

Un Chef de Projet, pour la HAS.- C'est parce que tu étais rapporteur, Dominique.

M^{me} POLTON.- Non, mais vous l'avez écrite de façon claire.

M^{me} PARIS.- Tu n'es pas la seule. Cela nous posera la question plus tard de savoir comment l'on peut réellement faire l'évaluation médico-économique des produits Covid, mais nous allons laisser cette question en l'air pour l'instant parce que je ne pense pas que nous soyons en mesure d'y répondre. Peut-être qu'il faudrait quand même que nous nous la posions sérieusement.

Tu voulais ajouter quelque chose ?

Un Chef de Projet, pour la HAS.- Oui. Tu évoques un aspect très important pour notre CEESP et notre service, Valérie. Depuis mars 2020, il y a un discours parmi les économistes de la santé, notamment en Angleterre. Il y a des réticences. Il y a des gens qui disent « on ne modélise pas ». Il y a des personnes qui disent « on modélise », mais ceux qui sont réticents disent, pour ne pas fermer la porte, s'interrogent sur le fait de modéliser avec les taux d'hospitalisations évitées et avec des résultats de santé autres que le RDCR. Je pense que c'est un vaste chantier pour nous parce que dans notre évaluation actuelle, que ce soit en France ou au NICE, nous avons des critères reproductibles d'un point de vue économique : le RDCR, les années de vie gagnées, le QALY.

Intégrer aujourd'hui les hospitalisations évitées, et d'ailleurs nous le mentionnons même dans notre guide pour certains types de critères, est très critiquable dans la littérature économique classique. Aujourd'hui, nous avons vraiment des discussions. Est-ce qu'on ouvre la porte à d'autres critères, puisqu'on a des hospitalisations ? C'est le critère principal, comme cela a été mentionné tout à l'heure. Il réduit les hospitalisations, et on sait que cela crée un souci de santé publique, quand on se souvient des premières vagues, et même maintenant.

C'est une question qui est ouverte et qui mérite peut-être que nous nous demandions si nous sortons un peu de notre guide ou non. Pour cette raison, avec Dominique, Pierre et l'autre chef de projet, nous avons proposé ces dernières lignes à la fin pour ne pas fermer la porte mais pour ne pas dire que nous avons la solution binaire pour ce type d'évaluation économique émergente.

M^{me} PARIS.- Tout à fait, et la définition des résultats d'intérêt est intéressante pour l'évaluation médicoéconomique, mais elle le serait aussi pour l'évaluation clinique, sans doute.

Ce qui est frappant aussi et qui est quand même assez particulier à ce secteur, et peut être les infections émergentes aussi, mais en l'occurrence ce sont les produits Covid que nous avons à traiter, c'est le changement complet de contexte entre le moment où l'essai a été fait et aujourd'hui.

La CT s'en sort en disant « si le médicament était à nouveau efficace sur un variant quelconque d'Omicron, alors il aurait telle ASMR », mais nous n'avons pas tout à fait cette position. Pourrions-nous dire quelque chose sur l'incertitude, modéliser une incertitude, ou faut-il que nous renoncions ?

Peut-être qu'il faut effectivement que nous prévoyions de consacrer une petite séance à cette question pour éviter de nous retrouver, dossier après dossier, devant les mêmes contradictions et pour avoir une manière un peu systématique et cohérente de les régler.

Là, nous avons un traitement et dans quinze jours nous passerons en CEESP une prophylaxie, qui est encore un autre type de problème et de défi. Il y a les mêmes problèmes, plus d'autres, sur la modélisation. Effectivement, il serait certainement bon que nous prenions le temps d'y réfléchir.

Je vois que Dominique a un commentaire.

M^{me} POLTON.- C'était pour réagir à ce que tu viens de dire. D'ailleurs, nous parlions ce matin de la façon dont la commission de transparence pouvait quand même utiliser les données, même si elles étaient en décalage par rapport à l'évolution du contexte, pour dire des choses en se demandant finalement à quel moment ce médicament pouvait être utile. C'est ce qu'elle a dit pour XEVUDY en disant « à partir du moment où l'on a des variants et des souches sensibles, cela redevient intéressant ».

D'une certaine manière, elle délivre un message assez clair et elle voit dans quelles conditions on retrouve de l'efficacité, mais le problème que nous avons, c'est que nous ne sommes pas seulement sur le fait de nous demander si ce médicament a une efficacité ou pas. Nous cherchons quand même un résultat final à chiffrer, qui inclut énormément d'éléments précis. Je pense que dans notre cas, il est plus compliqué d'avoir ce type de raisonnement. J'y réfléchissais ce matin pendant que nous en discutons.

Pouvons-nous avoir un raisonnement similaire ? C'était mon questionnement. J'ai l'impression que pour nous, c'est beaucoup plus compliqué.

M^{me} PARIS.- D'une certaine façon, on pourrait avoir un résultat similaire en faisant des analyses de sensibilité. C'est-à-dire que si l'efficacité est de zéro, cela ne sert à rien de payer pour ce médicament, mais c'est un peu tautologique. On n'a pas besoin de l'analyse économique pour dire cela, je te l'accorde, mais cela pourrait être en faisant des analyses de sensibilité en fonction de l'efficacité du traitement sur la souche circulante. Encore une fois, ce n'est pas la seule difficulté que nous avons.

Un Chef de Projet, pour la HAS.- Même à zéro, je trouve cela intéressant d'avoir le RDCR pour voir actuellement, puisqu'il est utilisé, quelle est son efficience, puisqu'apparemment il n'est pas

efficace, pour voir combien cela va coûter. Je trouvais même intéressant de mettre un zéro pour voir le RDCR, parce qu'il n'y aura pas de différentiel mais au niveau des coûts, cela peut être intéressant. Je ne sais pas. Je crois qu'actuellement, XEVUDY est utilisé en accès précoce. Je crois qu'il l'est de moins en moins.

M^{me} PARIS.- Mais il ne doit plus l'être si on s'aperçoit qu'il n'est pas efficace, parce que l'adaptation des pratiques va assez vite si on s'aperçoit que cela ne marche pas du tout, en tout cas j'espère.

Passons-nous au vote ?

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

Résultat du vote :

Favorable : 21 voix

M^{me} PARIS.- Merci.