



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

ÉVALUER

LES TECHNOLOGIES DE SANTÉ

AVIS ECONOMIQUE

XEVUDY (sotrovimab)

Traitement des patients adultes et des adolescents (âgés de 12 ans et plus et pesant au moins 40 kg) atteints de la COVID-19 qui ne nécessitent pas de supplémentation en oxygène et qui risquent d'évoluer vers une COVID-19 sévère

Validé par la CEESP le 19 juillet 2022

Sommaire

1. Avis de la CEESP relatif aux produits de santé	3
1.1. Avis de la CEESP	3
1.1.1. Sur le contexte	3
1.1.2. Sur l'analyse de l'efficacité	4
1.1.3. Sur l'impact budgétaire	5
1.1.4. Conclusion de la commission	5
1.1.5. Données complémentaires	6
1.2. Synthèse des réserves émises par la CEESP	7
2. Complément A. Contexte de la demande	9
3. Complément B. Tableaux de synthèse	12
3.1. Étude d'efficacité : synthèse de l'analyse critique	12
3.2. Étude d'efficacité : synthèse des résultats et de l'analyse de l'incertitude	26
4. Complément C. Résultats de l'étude d'efficacité	28
4.1. Choix structurants	28
4.1.1. Population d'analyse	28
4.1.2. Comparateurs	30
4.2. Modélisation	30
4.2.1. Population simulée	30
4.2.2. Estimation des probabilités de transitions	37
4.3. Mesure et valorisation des états de santé en utilité	48
4.4. Mesure et valorisation des coûts	50
4.5. Présentation des résultats et exploration de l'incertitude	55
4.5.1. Résultats dans l'analyse de référence	55
4.5.2. Analyse de l'incertitude dans l'analyse de référence	57
Table des annexes	64
Table des illustrations et des tableaux	72
Références bibliographiques	75
Abréviations et acronymes	76

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

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

Haute Autorité de santé – Service communication et information

5 avenue du Stade de France – 93218 SAINT-DENIS LA PLAINE CEDEX. Tél. : +33 (0)1 55 93 70 00

© Haute Autorité de santé – juillet 2022 – ISBN : 978-2-11-167552-0

1. Avis de la CEESP relatif aux produits de santé

1.1. Avis de la CEESP

1.1.1. Sur le contexte

1.1.1.1. Informations générales

L'évaluation, présentée par la société GlaxoSmithKline, soutient une demande de première inscription de XEVUDY (sotrovimab) sur la liste des spécialités agréées aux collectivités et divers services publics.

La demande de remboursement concerne le traitement des patients adultes et des adolescents (âgés de 12 ans et plus et pesant au moins 40 kg) atteints de la maladie à coronavirus 2019 (COVID-19) qui ne nécessitent pas de supplémentation en oxygène et qui risquent d'évoluer vers une COVID-19 sévère. La demande de remboursement est superposable à l'indication de l'AMM obtenue le 16/12/2021 en procédure centralisée.

L'industriel estime la population cible à un maximum de 20% du nombre de nouveaux cas de COVID-19.

La mise à disposition de XEVUDY dans le cadre de l'accès précoce ne relève pas du droit commun mais d'une situation particulière (contrat d'achat européen). Il n'y a donc pas d'indemnité maximale fixée dans le cadre de cet accès précoce.

1.1.1.2. Revendications de l'industriel

L'industriel revendique :

- un service médical rendu important et une amélioration du service médical rendu importante dans la stratégie de prise en charge (ASMR II) ;
- un RDCR de 95 230 €/QALY *versus* soins standards au prix de [REDACTED] € par dose de 500 mg retenu dans la modélisation – **non retenu par la CEESP** ;
- un impact sur l'organisation des soins. Une revue de littérature traitant de l'impact de la maladie sur l'organisation des soins a été fournie. Cette revue décrit les effets délétères attendus de la saturation des services de soins hospitaliers durant la pandémie. La CEESP considère que les éléments fournis ne permettent pas de quantifier l'impact de sotrovimab sur la population de l'indication dans le contexte épidémiologique actuel (autre variant dominant au moment de l'évaluation et incertitude sur les futurs variants de la COVID-19).

Selon l'industriel, le chiffre d'affaires « n'est à ce jour pas quantifiable, dépendant de la circulation du virus et de ses variants, il sera néanmoins inférieur à 50 000 000 € et pourrait même être inférieur à 20 000 000 € ».

1.1.1.3. Autre(s) indication(s) et extension(s) à venir

L'industriel mentionne que plusieurs études sont en cours dans le traitement des patients adultes atteint du COVID-19 dont l'une dans le traitement de la COVID-19 léger à modéré et non-hospitalisé.

1.1.1.4. Contribution d'association(s) de patients ou d'usagers

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

1.1.2. Sur l'analyse de l'efficience

L'objectif de l'évaluation économique est d'évaluer l'efficience de sotrovimab associé aux soins standards pour la population des patients adultes et des adolescents (âgés de 12 ans et plus et pesant au moins 40 kg) atteints de la maladie à coronavirus 2019 (COVID-19) qui ne nécessitent pas de supplémentation en oxygène et qui risquent d'évoluer vers une COVID-19 sévère.

L'objectif de l'évaluation est restreint par rapport à l'AMM et à la demande de remboursement. En effet l'évaluation économique n'intègre pas l'ensemble des sujets à hauts risques concernés par l'indication (par exemple les immunodéprimés sévères pour lesquels ce traitement est particulièrement destiné) et les adolescents (patients de 13 à 17 ans).

1.1.2.1. En ce qui concerne la conformité méthodologique

La méthode sur laquelle repose l'analyse coût-résultat du sotrovimab dans la population de l'indication soulève 9 réserves importantes (cf. tableau de synthèse des réserves) portant sur :

- la transposabilité de la population simulée par rapport à la population française est très incertaine ;
- la distribution par classes d'âge et comorbidités des patients à l'entrée du modèle, estimée à partir de différences sources, entraîne une distorsion entre la distribution observée de l'essai (dont est issue la réduction du taux d'hospitalisation) et la distribution considérée dans le modèle ;
- aucune justification sur le choix des cycles (suivi journalier jusqu'à 90 jours, et annuel au-delà de 90 jours) n'est apportée ;
- les étapes de calcul intermédiaire des probabilités de transition intégrées dans le modèle ne sont pas suffisamment détaillées ;
- les hypothèses relatives aux probabilités et aux extrapolations de décès ne sont pas justifiées et absence d'analyse de sensibilité sur l'impact de la COVID-19 sur la mortalité au-delà de la phase aiguë ;
- la méthode d'estimation des scores d'utilité n'est pas robuste et la portée des analyses de sensibilité sur les scores d'utilité (sources et méthodes d'estimation) est limitée ;
- certaines hypothèses fortes pour l'estimation de la qualité de vie semblent peu plausibles en pratique réelle et sont sujettes à des interrogations non explorées en analyse de sensibilité ;
- la prise en compte d'un coût de passage aux urgences dans le modèle n'est pas cohérente avec les hypothèses du modèle et risque d'entraîner un double comptage avec le coût d'hospitalisation ;
- 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.

1.1.2.2. En ce qui concerne l'efficience

Selon les analyses de l'industriel, au prix revendiqué de [REDACTED] € par dose de 500 mg, sotrovimab + soins standards est associé à un RDCR de 95 230 €/QALY *versus* soins standards sur un horizon temporel de 5 ans. **L'incertitude autour de ce résultat est majeure.**

Deux sources d'incertitudes importantes et interdépendantes sont à distinguer dans l'évaluation économique du sotrovimab de l'industriel :

- l'une est liée à la transposabilité des données de l'essai pivot COMET-ICE au contexte sanitaire actuel (patients vaccinés, évolution de la prise en charge, risques de développer des formes graves évolutifs), accentuée par une évolution rapide de la pathologie (variant dominant et futurs variants dans les prochains mois). À titre indicatif, des données in vitro suggèrent une perte totale d'activité de sotrovimab vis-à-vis du sous-lignage BA.2 du variant Omicron (sous-variant actuellement majoritaire en France) ;
- l'autre est imputable : 1) aux choix de modélisation (ex. hypothèses sur la structure du modèle et les probabilités de transition) ; 2) aux méthodes d'estimation relatives aux résultats de santé (i.e. les scores d'utilité) et aux coûts et leurs valorisations ; et 3) à la portée limitée des analyses de sensibilité compte tenu des sources d'incertitude méthodologiques et contextuelles.

1.1.3. Sur l'impact budgétaire

L'impact budgétaire n'a pas été fourni en raison de la difficulté de l'estimation de la population cible.

La population cible de XEVUDY (sotrovimab) dans le cadre de l'AMM comprend les adolescents et les adultes (âgés de plus de 12 ans et plus et pesant au moins 40 kg) atteints de la maladie à coronavirus 2019 (COVID-19) qui ne nécessitent pas de supplémentation en oxygène et ayant un risque accru d'évolution vers une forme sévère de la COVID-19.

Selon l'avis de la Commission de la Transparence « il est hasardeux de tenter de prévoir l'évolution de cette pandémie en France et de définir, même de façon approximative, une valeur absolue de la taille de la population cible pouvant bénéficier d'un traitement par XEVUDY (sotrovimab). Le contexte épidémiologique pourrait évoluer favorablement dans les prochains mois en raison d'une moindre sévérité de l'infection par le variant Omicron, la progression de la campagne de rappel vaccinal en population générale. Cependant, l'émergence et la propagation de nouveaux variants du SARS-CoV-2 plus contagieux engendrant une possible aggravation des tensions hospitalières n'est pas à exclure.

En raison de la prédominance du sous-lignage BA.2 du variant Omicron en France à la date de l'évaluation, l'utilisation de XEVUDY (sotrovimab) devient très marginale voire nulle.

La population incidente des patients éligibles à XEVUDY (sotrovimab) ne peut être estimée. 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 ».

1.1.4. Conclusion de la commission

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'efficacité de sotrovimab associé aux soins standards dans l'indication pour laquelle l'industriel 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 exploratoire** liée à l'évolution rapide de l'histoire naturelle de la pathologie et de sa prise en charge. Une forte incertitude porte sur la transposabilité des données de l'essai COMET-ICE à la pratique clinique et au contexte épidémique actuel :
 - la COVID-19 continue d'évoluer rapidement, à mesure que de nouvelles variantes émergent et notamment depuis la mise en place de l'essai de nombreux variants

se sont succédés. Actuellement, le variant Omicron est majoritaire en France et les données in vitro suggèrent une perte totale d'activité de sotrovimab vis-à-vis du sous-variant d'Omicron BA.2 ;

- les facteurs de risque ont évolué au cours des différentes vagues de l'épidémie et depuis la mise en place de l'essai COMET-ICE. Les caractéristiques en termes de facteurs de risque de la population française en pratique réelle sont peu similaires à celles de la population de l'essai, notamment du fait qu'aujourd'hui les personnes sont majoritairement vaccinées.
- **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 insuffisant. Elle est notamment imputable aux choix de modélisation, aux estimations des résultats de santé (i.e. les scores d'utilité) et aux coûts ; et à la portée limitée des analyses de sensibilité compte tenu des sources d'incertitude contextuelles.
- 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.

1.1.5. Données complémentaires

Considérant les sources d'incertitude identifiées et liées à l'évolution de la pathologie et de la sensibilité du traitement vis-à-vis des variants circulants et d'éventuels variants à venir de la COVID-19 en France, il n'est pas opportun d'identifier des données complémentaires pour optimiser l'évaluation économique déposée dans ce dossier.

1.2. Synthèse des réserves émises par la CEESP

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

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

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

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

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

Libellé de la réserve	-	+	++
Choix structurants			
Objectif L'évaluation économique repose sur l'essai pivot COMET-ICE et porte sur une population plus restreinte que la population du libellé d'AMM et de la demande de remboursement (non-intégration de l'ensemble des sujets à hauts risques et des adolescents).	-		
Population d'analyse Les facteurs de risques associés à une forme grave de COVID-19 ont évolué depuis la mise en place de l'essai, impliquant qu'aujourd'hui les facteurs de risques identifiés par le HCSP et la HAS sont différents que ceux des critères d'inclusion de l'essai pivot COMET-ICE.	-		
Compareurs Les soins standards tels que définis dans l'essai ne sont pas suffisamment développés et aucune discussion n'est apportée sur l'éventuelle évolution de ces soins.	-		
Modélisation			
Population simulée La transposabilité de la population simulée à la population française est très incertaine : 1) 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 COMET-ICE ; 2) les autres caractéristiques ne sont pas comparées ; 3) l'essai n'intégrait pas les personnes vaccinées en raison de la disponibilité limitée des vaccins au moment de sa mise en place.		+	
La distribution par classes d'âge et comorbidités des patients à l'entrée du modèle est estimée à partir de différentes sources de données françaises, entraînant une distorsion entre les données de l'essai renseignées dans le modèle (réduction du taux d'hospitalisation) et la distribution considérée.		+	
Gestion de la dimension temporelle Aucune justification sur le choix des cycles (suivi journalier jusqu'à 90 jours, et annuel au-delà de 90 jours) n'est apportée. L'impact de ce choix sur les résultats n'a pas été discuté.		+	
Probabilités de transition et extrapolations - Les étapes de calcul intermédiaire des probabilités de transition intégrées dans le modèle ne sont pas suffisamment détaillées. - Les hypothèses relatives aux probabilités et aux extrapolations de décès ne sont pas justifiées et absence d'analyse de sensibilité sur l'impact de la COVID-19 sur la mortalité au-delà de la phase aiguë.		+	
		+	
Validation			

Libellé de la réserve	-	+	++
Aucune précision n'est donnée sur l'affirmation selon laquelle « le modèle est validé dans le contexte des 6 derniers mois ».	-		
Mesure et valorisation des états de santé			
La méthode d'estimation des scores d'utilité n'est pas robuste et la portée des analyses de sensibilité sur les scores d'utilité (sources et méthodes d'estimation) est limitée.		+	
Certaines hypothèses fortes semblent peu plausibles en pratique réelle et sont sujettes à des interrogations non explorées en analyse de sensibilité : – aucune désutilité associée à l'infection sans hospitalisation n'a été prise en compte dans le modèle ; – l'utilité des patients après une sortie d'hôpital est supposée identique pour ceux admis ou non en réanimation.		+	
Mesure et valorisation des coûts			
Des dépenses de santé non liées à la COVID-19 ont été prises en compte pour les patients de l'état « COVID long », sans justification détaillée. La prise en compte de ces dépenses est en contradiction avec la perspective considérée et les différentes hypothèses de modélisation, et notamment le fait que l'état « COVID long » n'est pas modélisé selon l'industriel	-		
Les coûts de transports n'ont pas été considérés dans le modèle, sans aucune justification.	-		
La prise en charge en ambulatoire pour une part des patients n'est pas étayée, et des coûts de consultations chez un médecin généraliste sont seulement considérés. Aucune discussion n'est apportée sur la prise en charge symptomatique dans le cadre du suivi en ambulatoire.	-		
La prise en compte d'un coût de passage aux urgences dans le modèle n'est pas cohérente avec les hypothèses du modèle stipulant qu'un séjour aux urgences est accompagné d'une hospitalisation. Ceci risque d'entraîner un double comptage avec le coût d'hospitalisation.		+	
Résultats et analyses de sensibilité			
L'intégration de l'effet traitement dans l'analyse de sensibilité probabiliste n'est pas fondée sur des données observées dans l'essai COMET-ICE (i.e. bornes inférieures et supérieures de l'intervalle de confiance à 95%).		+	

2. Complément A. Contexte de la demande

Tableau 2. Contexte administratif*

Objet	Description
Traitement	XEVUDY (sotrovimab), flacon de 8 ml contenant 500 mg de sotrovimab (62,5 mg/ml). La dose recommandée est une perfusion intraveineuse unique de 500 mg administrée après dilution.
Laboratoire	GlaxoSmithKline.
Domaine thérapeutique	Immunologie.
Motif de l'examen	Primo-inscription.
Listes concernées	Collectivités et divers services publics (CSP L.5123-2).
Indication de l'AMM	AMM centralisée en date du 17/12/2021. Traitement des adultes et des adolescents (âgés de 12 ans et plus et pesant au moins 40 kg) atteints de la maladie à coronavirus 2019 (COVID-19) qui ne nécessitent pas de supplémentation en oxygène et qui présentent un risque accru d'évolution vers une forme sévère de la COVID-19.
Indication demandée au remboursement	Identique au libellé d'AMM. Traitement des adultes et des adolescents (âgés de 12 ans et plus et pesant au moins 40 kg) atteints de la maladie à coronavirus 2019 (COVID-19) qui ne nécessitent pas de supplémentation en oxygène et qui présentent un risque accru d'évolution vers une forme sévère de la COVID-19.
SMR revendiqué	Important.
ASMR revendiquée	ASMR II dans la stratégie de prise en charge.
Statut particulier	-
Accès précoce	Accès précoce depuis le 06/01/2022. Indication : traitement des adultes et des adolescents (âgés de 12 ans et plus et pesant au moins 40 kg) atteints de la maladie à coronavirus 2019 (COVID-19) qui ne nécessitent pas de supplémentation en oxygène et qui risquent d'évoluer vers une COVID-19 sévère (ANRS-Maladies Infectieuses Émergentes).
Indemnité maximale d'AAP	Pas d'indemnité maximale.
Population cible	– Population cible : 20% du nombre de nouveaux cas de COVID-19 maximum.
Dépense moyenne/patient	– Dépense moyenne : ████████ € TTC pour un traitement en une seule prise.
Montant remboursable	– Montant remboursable dans l'indication : difficilement quantifiable.
CA annuel	– CA dans l'indication : difficilement quantifiable.
Prise en charge du produit à l'étranger au moment de la soumission du dossier	– Allemagne : non commercialisé. – Espagne : non commercialisé. – Italie : non commercialisé. – Royaume-Uni : non commercialisé.

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

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

Tableau 3. Contexte clinique

Objet	Description (source industrielle)
Mécanisme d'action du produit évalué	Sotrovimab est un anticorps IgG1κ 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. Le sotrovimab est issu de l'anticorps parent S309, isolé à partir d'un plasma de patient convalescent infecté en 2003 par le SARS-CoV-1. Son mécanisme d'action ciblant un épitope hautement conservé de la protéine de spicule du SARS-CoV-2 démontre une action neutralisante puissante sur ces souches. La fixation du SARS-CoV-2 au récepteur ACE2 des cellules saines est ainsi bloquée, et l'infection de la cellule par le virus est inhibée. La liaison à cet épitope hautement conservé permet, contrairement aux autres anticorps monoclonaux neutralisants en cours de développement dans l'infection à SARS-CoV-2 à ce jour, d'espérer une efficacité persistante contre des variants, lui conférant ainsi une barrière génétique élevée. Des données in vitro montrent que sotrovimab reste actif contre les variants du SARS-CoV-2, dits « alpha », « beta », « gamma », « delta » et « omicron » avec une augmentation moyenne de la EC50 qui demeure inférieure à 3 pour chacun de ces variants. Les dernières données in vitro suggèrent une perte totale d'activité de sotrovimab vis-à-vis du sous-variant d'Omicron BA.2.
Pathologie concernée	Le SARS-CoV-2 est un virus à ARN simple brin enveloppé qui peut être transmis d'humain à humain. Le SARS-CoV-2 est environ 50% génétiquement identique au MERS-CoV et environ 79% identique au SARS-CoV, avec lequel il partage une structure de domaine de liaison aux récepteurs similaire. Les données actuelles suggèrent que le SARS-CoV-2 est principalement transmis lors de contacts rapprochés par des gouttelettes respiratoires (particules de 5 à 10 µm). Ces gouttelettes contenant des particules virales sont émises en toussant, en éternuant et en parlant. La transmission par aérosols, particules inférieures à 5 µm, peut également se produire, notamment dans des lieux clos avec une ventilation inadéquate, dans lequel les aérosols contaminés se concentrent suffisamment pour infecter des individus à distance de la personne malade. Le SARS-CoV-2 est un virus contagieux avec un risque de base de transmission (R0) estimé à 2,7 (entre 2,2 et 5,7). En France métropolitaine, au 13 décembre 2021, le taux de répllication virale était de 1,1, signalant une reprise épidémiologique, et l'augmentation des nouveaux cas. Ce taux varie toutefois, en fonction des régions (0,9 à 1,3) et de l'évolution des comportements. En décembre 2021, le COVID-19 avait infecté environ 271 millions d'individus et causé plus de 4 millions de décès dans le monde. L'Organisation mondiale de la santé (OMS) a constaté que 80 % des cas diagnostiqués sont d'une gravité légère ou modérée et ne nécessitent pas de soins médicaux particuliers. Cependant, un patient sur cinq souffrant de COVID-19 développe des difficultés respiratoires et nécessite des soins hospitaliers. Les recherches ont estimé que jusqu'en novembre 2020, le poids des cas asymptomatiques dans le monde a représenté environ un tiers du total des cas de COVID-19 diagnostiqués. La COVID-19 a une période d'incubation de 1 à 14 jours, le plus souvent comprise entre 3 à 7 jours. On estime qu'entre 15% et 50% des patients infectés par le SARS-cov-2 sont totalement asymptomatiques. Les symptômes initiaux les plus courants chez les patients sont ceux d'un syndrome grippal : la fièvre, la fatigue, et une toux sèche, les céphalées, la congestion nasale, une douleur pharyngée, des myalgies et des arthralgies. Une minorité de patients présente des symptômes gastro-intestinaux, tels que nausées, vomissements et diarrhée, surtout chez les enfants. Certains signes sont particulièrement évocateurs comme l'anosmie et, dans une moindre mesure l'agueusie. Une partie des patients peut évoluer vers une dyspnée, généralement au cours de la deuxième semaine de la maladie, et vers l'hypoxémie. Chez ces patients ayant une tachypnée, un tirage sous-costal ou une incapacité à se nourrir ou boire, une pneumopathie sévère doit être évoquée. Celle-ci nécessite en général une hospitalisation et une oxygénothérapie, au moins transitoire. Chez 10% à 20% de ces patients, la maladie respiratoire évoluera rapidement (dans les 10 jours après le début des symptômes) en un syndrome de détresse respiratoire aigüe (SDRA) pendant une durée moyenne de 8 à 14 jours. Le SDRA est défini par un ratio de la pression partielle d'oxygène (PaO2)

	sur la fraction inspirée d'oxygène (FiO2) inférieur à 300 mmHg, ainsi que par la présence d'un œdème pulmonaire non cardiogénique. Le SDRA est le facteur de mortalité principal associé à la COVID-19. Les facteurs pronostiques de la maladie liés au patient sont multiples : ils sont liés à son âge et/ou aux comorbidités que celui-ci présente. Les risques d'être hospitalisé ou de décéder des suites de la COVID-19 augmentent avec l'âge. Par rapport aux 40-44 ans, le risque d'hospitalisation est doublé chez les 60-64 ans, triplé chez les 70-74 ans, multiplié par 6 chez les 80-84 ans et par 12 chez les 90 ans et plus. L'association est encore plus marquée pour le risque de décès avec, par rapport aux 40-44 ans, un risque multiplié par 12 chez les 60-64 ans, par 30 chez les 70-74 ans, par 100 chez les 80-84 ans et par presque 300 chez les 90 ans et plus. Concernant les comorbidités, la quasi-totalité des affections chroniques est associée à des risques accrus d'hospitalisation et de décès pour COVID-19.
Prise en charge thérapeutique	Selon l'avis d'accès précoce de Xevudy, « la vaccination associée aux mesures dites « barrières » constituent les piliers de la prévention de l'infection SARS-CoV-2, permettant de prévenir l'infection par le coronavirus, l'apparition d'une forme symptomatique de la COVID-19, et de réduire la progression de la maladie vers l'hospitalisation ou le décès. L'association d'anticorps monoclonaux casirivimab/imdevimab bénéficie actuellement d'un Accès Compassionnel dans le traitement de la COVID-19 confirmée par un test virologique de détection du SARS-CoV-2 positif chez les patients âgés de 12 ans et plus, ne nécessitant pas d'oxygénothérapie du fait de la COVID-19 et étant à risque élevé d'évolution vers une forme grave de la maladie à savoir les populations telles que définies par l'ANRS-Maladies Infectieuses Émergentes. Pour être éligibles au traitement, les patients doivent être en capacité de recevoir le traitement dès que possible après l'obtention du test RT-PCR au SARS-CoV-2 positif et dans un délai maximum de 5 jours après le début des symptômes. Au moment du dépôt du dossier, les traitements disposant d'une AMM européenne dans le traitement des formes légères à modérées de la COVID-19 (non oxygéno-réquerant) et à haut risque de progression vers une forme sévère de la COVID-19 sont : RONAPREVE (date AMM : 12/11/2021) ; REGKIRONA (date AMM : 12/11/2021) et VEKLURY (date AMM : 20/12/2021). À noter que le REGKIRONA et le VEKLURY ne bénéficient pas de dispositifs de prise en charge en France. À noter également que les données actuelles concernant le variant Omicron, suggèrent une perte d'activité neutralisante in vitro importante de la plupart des anticorps monoclonaux à l'exception du sotrovimab qui est faiblement impacté ». Le standard de soins consiste en une prise en charge hospitalière des patients symptomatiques avec des formes graves de la COVID-19, comportant un traitement de support, principalement pour prévenir la détérioration de la fonction respiratoire des patients. Ce traitement de soutien peut inclure : une oxygénothérapie, une ventilation mécanique, une oxygénation par membrane extra-corporelle (ECMO), des stratégies de ventilation protectrice du poumon, l'utilisation de drogues inotropes, d'un traitement antibiotique pour prévenir ou traiter les infections secondaires et l'hémodialyse. Elle inclut désormais les corticoïdes dans les formes graves et critiques de la COVID-19.
Place revendiquée dans la stratégie thérapeutique	Le sotrovimab est un traitement de première intention chez les adultes et les adolescents (âgés de 12 ans et plus et pesant au moins 40 kg) atteints de la maladie à coronavirus 2019 (COVID-19) qui ne nécessitent pas de supplémentation en oxygène et qui risquent d'évoluer vers une COVID-19 sévère.

L'industriel déclare 2 essais en cours :

COMET-PEAK : Étude de phase 2 multicentrique, randomisée en double aveugle comparant la tolérance et la sécurité de la seconde génération de sotrovimab par rapport à la première chez les patients adultes atteints du COVID-19 léger à modéré et non-hospitalisé (NCT04779879).

COMET-TAIL : Étude de phase 3, multicentrique, randomisée en ouvert comparant l'efficacité de sotrovimab en intramusculaire par rapport à une injection intraveineuse dans le traitement des patients adultes atteints du COVID-19 léger à modéré et non-hospitalisé (NCT04913675).

3. Complément B. Tableaux de synthèse

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

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM	Réserve
Objectif		
Évaluer l'efficience 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 traitée par sotrovimab en ambulatoire.	– L'objectif de l'évaluation économique, tel que formulé par l'industriel, est cohérent avec l'AMM et la demande de remboursement. – Cependant, le périmètre de l'essai pivot COMET-ICE sur lequel repose l'évaluation économique est restreint par rapport à l'AMM et à la demande de remboursement : l'évaluation économique n'intègre pas l'ensemble des sujets à hauts risques concernés par l'indication (exemple, les immunodéprimés sévères pour lesquels ce traitement est particulièrement destiné ne sont pas inclus). – L'évaluation économique n'intègre également pas les adolescents, concernés par l'AMM et la demande de remboursement.	Mineure
Choix structurants		
Type d'analyse : analyse coût-utilité et analyse coût-efficacité <i>Analyses complémentaires : analyses coût-événements évités (hospitalisation, hospitalisation avec réanimation et décès).</i>	Conforme.	Aucune
Perspective : système de santé (Assurance Maladie, assurances complémentaires et patient).	Conforme.	Aucune
Horizon temporel : 5 ans (10 ans dans la soumission initiale avant échange technique). <i>Analyses de sensibilité : 1 an (RDCR +204%), 2 ans (RDCR +87%), 6 ans (RDCR -11%), 10 ans (RDCR -31%), 20 ans (RDCR -41%)</i>	– Le choix d'un horizon temporel vie entière serait le plus pertinent si on tient compte les éléments suivants liés à l'histoire de la pathologie : • la COVID-19 est susceptible d'avoir un impact sur la survie et la qualité de vie à moyen et long terme ; • chez les patients vivants, les séquelles d'une forme sévère ou la présence de symptômes longs de la COVID-19 peuvent durablement affecter la qualité de vie ; • les choix de l'horizon temporel de certaines modélisations économique disponibles dans la littérature, à l'instar de celles de l'ICER (2022), Huttington et al (2022) et Raffia et al. (2022).	Aucune

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM	Réserve
	– Dans le cadre de cette évaluation, le choix d'un horizon temporel de 5 ans est conservateur et acceptable mais reste associé à une forte incertitude liée à : • l'évolution rapide du contexte épidémique actuel comprenant différents variants pouvant affecter la sensibilité des traitements ; • au maintien du bénéfice clinique de sotrovimab pour le variant actuel de la COVID-19. Des données in vitro suggérant une perte totale d'activité de sotrovimab vis-à-vis du sous-lignage BA.2 du variant Omicron (sous-variant actuellement majoritaire en France) ; • l'évolution rapide de la prise en charge de la pathologie depuis la mise en place de l'essai pivot COMET-ICE ; • aux connaissances limitées des séquelles de la COVID-19 à long terme.	
Actualisation : 2,5% <i>Analyses de sensibilité</i> : 0% (RDCR -5%), 4% (RDCR +3%)	Conforme.	Aucune
Population d'analyse : – Population de l'indication, à savoir les patients adultes et des adolescents (âgés de 12 ans et plus et pesant au moins 40 kg) atteints de la maladie à coronavirus 2019 (COVID-19) qui ne nécessitent pas de supplémentation en oxygène et qui risquent d'évoluer vers une COVID-19 sévère. Sous-population d'analyse – Aucune sous-population d'analyse n'a été identifiée dans l'évaluation économique.	– Dans l'essai COMET-ICE, un patient à risque de forme grave de COVID-19 est défini comme un patient âgé de plus de 55 ans et/ou présentant un des facteurs de risques suivant : • Diabète (nécessitant un traitement) ; • Obésité (IMC>35kg/m²) ; • Maladie rénale chronique (DFGe<60 mL/min/1,73m² selon l'équation MDRD), insuffisance cardiaque congestive (classe NYHA ≥ II) ; • Bronchopneumopathie chronique obstructive (antécédents de bronchite chronique, de maladie pulmonaire obstructive chronique ou d'emphysème avec dyspnée à l'effort), et asthme modéré à sévère (traitement par corticostéroïde inhalé afin de contrôler les symptômes / prescription de corticostéroïde par voie orale datant de moins d'un an). – Les facteurs de risque tels que définis par les critères d'inclusion de l'essai pivot COMET-ICE ont évolué depuis la mise en place de l'essai. À titre indicatif et non exhaustif, le HCSP (octobre 2020) considère les patients de plus de 65 ans ainsi que les patients avec un IMC > 30 kg/m² comme à risque.	Mineure
Options comparées – Intervention évaluée : sotrovimab + soins standards – Comparateurs : soins standards	– Les soins standards dans l'essai pivot COMET-ICE sont associés à la prise en charge ambulatoire et hospitalière sans que celle-ci ne soit étayée par l'industriel. Il aurait pu <i>a minima</i> discuter de sa transposabilité en pratique réelle française. De plus, l'industriel ne discute pas de l'éventuelle évolution des soins standards depuis la mise en place de l'essai, sans oublier que les patients sont	Mineure

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM	Réserve
Comparateurs non retenus – Médicaments • EVUSHELD (tixagévimab/cilgavimab) : indiqué chez les patients insuffisamment ou non répondeurs après un schéma vaccinal complet conformément aux recommandations en vigueur et appartenant à l'un des sous-groupes à très haut risque de forme sévère de COVID-19 tels que définis par l'ANRS-MIE. Cette indication en préexposition diffère donc de celle de XEVUDY qui est indiqué en curatif sur une population différente. • RONAPREVE (casirivimab/imdevimab) possède une indication similaire à celle de XEVUDY mais n'a pas montré d'efficacité sur le variant omicron et n'est plus recommandé actuellement suite à l'émergence du variant Omicron. • PAXLOVID (nirmatrelvir/ Ritonavir) : possède une indication similaire à celle de XEVUDY. Ce comparateur n'a néanmoins pas été inclus en raison de la concomitance de développement. – Vaccins : non considérés compte tenu de l'objectif de l'évaluation économique.	actuellement et majoritairement vaccinés et que la vaccination a notamment un impact sur le risque de forme grave de la COVID-19. – L'absence d'intégration dans l'évaluation économique des 3 anticorps monoclonaux et antiviraux actuellement disponibles dans la prise en charge de la COVID-19 est justifiée par l'industriel (arguments ci-contre). Le SEM regrette le manque de discussion et de justification de l'absence d'une comparaison indirecte même si sa portée demeure limitée en raison des différences entre : • les populations des essais (limite d'âge des patients, définition des critères de risque élevé, médicaments concomitants autorisés) et leurs objectifs (ex. visée prophylactique pour EVUSHELD) ; • les critères de jugement retenus (définition de la progression de la COVID-19, tests virologiques utilisés pour évaluer la charge virale et instruments utilisés pour évaluer la charge et l'atténuation des symptômes) ; • les périodes de mise en place des essais cliniques marquées par l'émergence de différents variants de la COVID-19 depuis mars 2020, associés à des sensibilités différentes en fonction des traitements et des variants circulants. Le contexte de développement épidémiologique de ces produits est différent ; • les quantités des bénéfices cliniques des médicaments indiqués pour la COVID-19 qui varient selon l'émergence de nouveaux variants et diffèrent de celles observée lors de la période de l'essai clinique. – L'absence de prise en compte de la vaccination comme comparateur est acceptable compte tenu du fait que : • XEVUDY est indiqué chez les patients symptomatiques atteints d'une infection confirmée par le COVID-19 qui présentent un risque élevé de maladie grave et ce indépendamment du statut vaccinal ; • le collège de la HAS rappelle que « la mise en œuvre des traitements par anticorps monoclonaux, ne dispense pas les patients du respect des mesures barrières et de distanciation physique dans le cadre de la lutte contre la COVID-19 et que XEVUDY n'est pas destiné à être utilisée comme substitut de la vaccination contre le SARS-CoV-2 » (avis d'accès précoce HAS)¹ – Toutefois, une analyse en sous-groupe de l'efficacité du sotrovimab en lien avec le statut vaccinal aurait pu renseigner sur le bénéfice de santé attribuable au sotrovimab.	

¹ Avis Commission de transparence du 6/01/2022 . Accès précoce Xevudy .Haute Autorité de Santé - XEVUDY (sotrovimab) (has-sante.fr)

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM	Réserve
	L'incertitude associée à cette analyse est non explorable car la proportion de patients vaccinés dans l'essai COMET-ICE n'était pas suffisante pour envisager cette option du fait que la disponibilité des vaccins était encore trop limitée au moment de l'étude (32 patients vaccinés sur un total de 1049 patients dans COMET-ICE) ² . Cette incertitude aurait pu être discutée davantage par l'industriel.	

Modélisation

Population simulée

- La population ITT de l'essai COMET-ICE, soit les patients symptomatiques atteints d'une infection confirmée par le COVID-19 qui présentent un risque élevé de maladie grave³, correspondant aux patients ayant une forte probabilité d'être hospitalisés pour une infection confirmée par le SARS-Cov2.
- La population simulée est restreinte par rapport à la population d'AMM et de la demande de remboursement. Il a été fait l'hypothèse qu'elles étaient identiques dans la mesure où les données de l'essai ne permettent pas d'envisager une simulation ajustée sur l'ensemble des facteurs de risques identifiés par le HCSP pour la population française.
- Afin de prendre en compte les différents profils de risque de développer une forme sévère de COVID-19, les patients ont été répartis en quatre groupes en fonction de leur âge :
 - patients âgés de 18 à 54 ans à haut risque (présentant une ou plusieurs comorbidités à haut risque, notamment le diabète, l'obésité, une maladie rénale chronique, insuffisance cardiaque congestive, maladie pulmonaire obstructive chronique et asthme modéré à sévère ;
 - patients entre 55 et 64 ans ;
 - patients entre 65 à 80 ans ;
 - patients de plus de 80 ans.

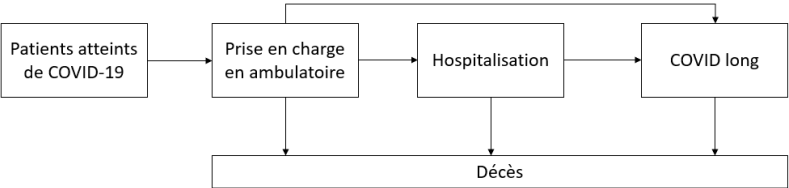
En dépit de la mise à jour des données épidémiologiques alimentant les états du modèle, la transposabilité de la population de l'essai pivot COMET-ICE à la population de l'indication en pratique réelle est partiellement décrite et très incertaine :

- Les caractéristiques de la population de l'essai pivot COMET-ICE sont les suivantes :
 - la majorité des patients étaient des femmes (54%) et d'origine caucasienne (87%). L'âge médian des patients était de 53 ans (min-max : 17 - 96 ans) avec une majorité de patients (79%) entre 19 et 64 ans et 20 % âgés de 65 ans et plus ;
 - les quatre facteurs de risque les plus fréquents dans les deux groupes de traitement à l'inclusion étaient l'obésité (63%), l'âge ≥ 55 ans (47%), le diabète nécessitant un traitement (22%), l'asthme modéré à sévère (17%).
- Un tableau descriptif de la population de l'accès précoce (AP) contenant trois variables démographiques (âge, poids, taille) a été fourni en plus d'un calcul sur le sexe ratio H/F (1,12) et l'indice de masse corporelle IMC (25,9 kg/m²). Ces données montrent des différences importantes entre la population de l'AP et celle de l'essai clinique : âge moyen : 64 ans (AP) vs 52 ans (essai COMET-ICE) ; IMC : 25,9 kg/ m² (AP) vs 32,3 Kg/m² (essai COMET-ICE). L'impact des différences entre ces variables affectant notablement les facteurs risque n'a pas été discutée. De plus, le nombre de patient inclus dans l'AP (6183 patients) aurait pu renseigner sur la distribution des patients par classe d'âge en pratique courante française.
- L'hypothèse stipulant une transposabilité des données mesurées chez les patients dans l'essai COMET-ICE à l'ensemble des patients à haut risque d'évolution vers une forme sévère de la maladie non inclus dans l'essai COMET-ICE

Importante

² Clinical Study Report Xevudy, 30-SEP-2021, p 1258

Évaluation déposée par l'industriel				Analyse critique SEM	Réserve																		
Profil	Part des patients simulée	Part des patients dans l'essai pivot		(ex. les immunodéprimés, les patients atteints d'un cancer) est incertaine, et ce d'autant plus les données disponibles n'intégraient pas des patients vaccinés et que les facteurs de risques ont évolués depuis la mise en place de l'essai. – La distribution par classes d'âge et comorbidités des patients à l'entrée du modèle a été estimée à partir de différentes sources de données françaises afin de refléter la situation épidémiologique actuelle. Cette méthode entraine une distorsion entre la distribution simulée et celle observée dans l'essai dont sont issues les probabilités d'hospitalisation des patients. Une analyse de scénario simulant des distributions calculées à partir des données Santé publique France pour les patients diagnostiqués positifs au SARS-CoV-2 entre mai 2020 et juillet conduit à une augmentation du RDCR de 23%. ➔ Il existe une forte incertitude sur la transposabilité de la population simulée à celle de l'indication en pratique réelle en raison notamment des différences observées entre les facteurs de risque caractérisant les critères d'inclusion de l'essai pivot COMET-ICE et la population française de l'indication dont les caractéristiques en termes de facteurs de risque ont évolué depuis les différentes vagues de l'épidémie.	Importante																		
18-54 ans HR	15,91 %	79%																					
55-64 ans*	30,68 %																						
65-79 ans	38,71 %	20%																					
≥ 80 ans	14,71 %																						
– Ces distributions ont été estimées à partir des données de l'observatoire Géodes de Santé Publique France (SPF), de ScanCovid et de l'INSEE afin de refléter la situation épidémiologique actuelle en présence du variant omicron. Analyse de la transposabilité de la population simulation à celle de la population française de l'indication : – Une extraction à partir des données de l'accès précoce a été réalisée le 18/03/2022 sur un total de 6183 patients a permis d'obtenir les éléments <table><tr><td></td><td>Moyenne</td><td>Médiane</td><td>Min-Max</td><td>[Q1-Q3]</td></tr><tr><td>Age(année)</td><td>63,97</td><td>66</td><td>[12-104]</td><td>[51-78]</td></tr><tr><td>Poids (Kg)</td><td>73,14</td><td>70</td><td>[38-200]</td><td>[60-83]</td></tr><tr><td>Taille (cm)</td><td>167,9</td><td>168</td><td>[120-199]</td><td>[160-175]</td></tr></table> – les données épidémiologiques françaises actuellement disponibles (ScanCovid, Santé publique France) ne permettent pas de documenter spécifiquement les caractéristiques de la population à risque de progression vers une forme sévère. <i>Analyse de sensibilité : distribution par profil des patients modélisés (avant échange technique) calculée à partir des données SPF (RDCR +23%)</i>					Moyenne	Médiane	Min-Max	[Q1-Q3]	Age(année)	63,97	66	[12-104]	[51-78]	Poids (Kg)	73,14	70	[38-200]	[60-83]	Taille (cm)	167,9	168	[120-199]	[160-175]
	Moyenne	Médiane	Min-Max	[Q1-Q3]																			
Age(année)	63,97	66	[12-104]	[51-78]																			
Poids (Kg)	73,14	70	[38-200]	[60-83]																			
Taille (cm)	167,9	168	[120-199]	[160-175]																			

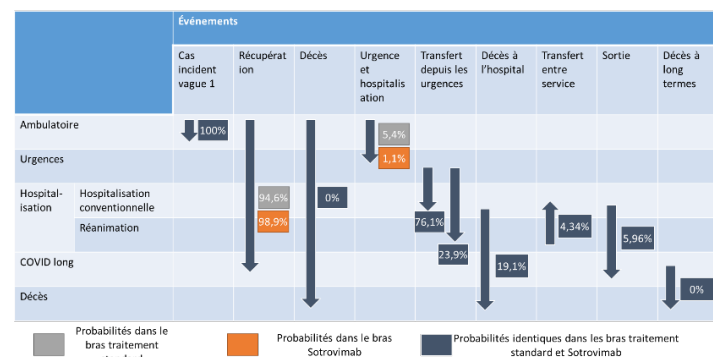
Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM	Réserve
– Type et structure du modèle • Modèle de Markov simulé à l'aide de la simulation DICE⁴ (<i>Discretely Integrated⁵ Condition Event</i>). – États du modèle • Le modèle comprend initialement 5 états : ambulatoire, urgences, hospitalisation conventionnelle, réanimation, rémission et décès. • Dans la structure du modèle ci-dessous l'hospitalisation conventionnelle et la réanimation ont été regroupés à un seul état : l'hospitalisation. Et le passage aux urgences est un état tunnel. Figure 1 : les modules implémentés dans le modèle  <pre> graph LR A[Patients atteints de COVID-19] --> B[Prise en charge en ambulatoire] B --> C[Hospitalisation] B --> D[Décès] C --> E[COVID long] C --> D E --> E E --> D </pre>	– Le choix de ne pas retenir un modèle de transmission dynamique (fréquemment utilisé dans la modélisation économique des vaccins) est acceptable dans le cadre de cette évaluation, compte tenu de : • l'objectif de l'évaluation économique du sotrovimab qui ne vise pas à évaluer le nombre d'infections évitées ; • la littérature émergente sur l'évaluation des médicaments prescrits dans les indications du COVID-19 considère des modèles économiques classiques (ex. arbre de décision + Markov) pour simuler les parcours des patients ; • la complexité des modèles de transmission qui exige la disponibilité et la faisabilité d'un modèle épidémiologique décrivant la dynamique de la transmission du virus entre les individus. – L'utilisation d'une simulation DICE traduisant un modèle de Markov est acceptable. Toutefois, le choix d'un arbre de décision modélisant la phase aigüe et un modèle Markov décrivant l'évolution de la pathologie au-delà de 3 mois aurait pu : • rendre plus facile la compréhension des transitions simulées au sein du modèle décrit par la figure 2 (cf. analyse critique des probabilités de transition) ; • présenter les sources de données associées aux états du modèle de la phase ambulatoire à la sortie de l'hôpital ; • présenter clairement la transition entre les différents états.	

⁴ La simulation DICE conceptualisent la maladie sous forme de « conditions » et d'« événements ». Les conditions : paramètres du modèle (caractéristiques de la population, effets du traitement, etc.). Celles-ci sont constantes sur un cycle mais peuvent être modifiées par la survenue d'un événement. Les événements sont des instances dans le temps où une ou plusieurs conditions changent de valeur.

⁵ L'« intégration discrète » (*Discrete Integration*) fait référence à l'occurrence d'événements à des points discrets dans le temps selon certaines situations définies par un ensemble de caractéristiques ayant un impact sur l'évolution de la maladie et permettant de prendre en compte des différences entre les patients

Évaluation déposée par l'industriel

Figure 2 : structure de la simulation DICE : états, événements, probabilités de transition.



Hypothèses de transition : cf section probabilités de transition

Prise en compte des événements intercurrents

- Aucun EI n'a été intégré dans le modèle : choix jugé comme conservateur compte tenu du taux de survenue d'EI supérieur pour les patients du bras placebo de COMET-ICE.
- Arrêts de traitement : pas d'arrêt de traitement en raison de l'injection unique des traitements.

Gestion de la dimension temporelle

- Durée de simulation : 5 ans
- Cycles : quotidien jusqu'à 90 jours et annuel jusqu'à 5 ans, avec correction de demi-cycle. Une correction de demi-cycle déterminé à chaque cycle est appliquée à chaque moment de la simulation.
- Hypothèses d'extrapolation :
 - l'extrapolation au-delà de l'horizon temporel de l'étude clinique COMET-ICE n'était pas nécessaire. L'étude capture l'effet primaire du sotrovimab pour le risque d'hospitalisation lors de la phase aiguë ;
 - aucun effet traitement n'est pris en compte dans le modèle en cas de rémission et/ou sortie d'hospitalisation ;
 - les scores d'utilité dépendent du statut d'hospitalisation (avec ou sans réanimation) et des classes d'âges.

Analyse critique SEM

- L'absence de prise en compte des EI dans la modélisation est documentée et justifiée. Cependant la tendance observée sur la bonne tolérance de sotrovimab reste à confirmer en pratique réelle.

- Au-delà du choix du cycle quotidien jusqu'à 90 jours, la justification d'un cycle d'un an n'est pas discutée en fonction de l'histoire naturelle de et de l'état des connaissances sur l'évolution de la prise en charge de la pathologie.
- La justification selon laquelle « l'extrapolation au-delà de l'horizon temporel de l'étude clinique COMET-ICE n'était pas nécessaire car l'étude capture l'effet primaire du sotrovimab pour le risque d'hospitalisation lors de la phase aiguë » est recevable dans la mesure où le critère de jugement principal mesure la proportion de patients ayant une progression (hospitalisation >24h ou décès) de la COVID-19, même si elle n'a pas été suffisamment décrite.
- L'industriel n'aborde pas la possibilité d'une réinfection des patients dans le modèle. A minima, l'incertitude liée à l'impact d'une probable réinfection aurait pu être discutée au niveau de la structure du modèle et des résultats obtenus.

Réserve

Aucune

Importante

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM	Réserve
- Probabilités associées à la mortalité : - Hypothèses : 1) les patients dans l'état ambulatoire ont une probabilité de décroître identique à celle de la population générale ; 2) les patients peuvent décroître de la COVID-19 exclusivement en hospitalisation conventionnelle ; 3) le taux de mortalité des patients hospitalisés est indifférencié entre ceux ayant fait un séjour en réanimation et ceux ne l'ayant pas fait - Les autres probabilités (cf. figure 2. structure du modèle) : transfert urgence vers réanimation, transfert urgence vers hospitalisation conventionnelle, probabilité de récupération. <i>Analyse de sensibilité : taux d'hospitalisation issu de la publication de Yordanov et al (RDCR -72%), taux d'hospitalisation par profil issu de l'essai COMET-ICE (RDCR -37%)</i>	- le raisonnement selon lequel cette approche est conservatrice n'est pas évident en raison de la faiblesse de la proportion des patients admis aux urgences (1% dans le bras sotrovimab vs 2% dans le bras soins standards). - A la sortie de l'hospitalisation les patients sont dans l'état « rémission », et aucun coût et aucune désutilité due à l'impact du COVID n'est associé à cet état de santé, faute de données disponibles. L'industriel applique à ces patients un taux de mortalité similaire à celui de population générale française jusqu'à un horizon temporel de 5 ans. Il s'agit d'une hypothèse forte et non justifiée. De plus, contrairement à ce que mentionne l'industriel, des coûts de rémission sont appliqués aux patients sortant de l'hôpital (cf. analyse critique sur les coûts) - In fine, la rémission s'apparente à une sortie d'hôpital sans suivi fondé sur les symptômes du COVID long, suivant une mortalité similaire à celle de la population générale française.	
Méthodes d'estimation des événements intercurrents - Effets indésirables : non intégrés dans le modèle. - Arrêts de traitement : pas d'arrêt de traitement en raison de l'injection unique des traitements.	Les EI n'ont pas été inclus dans la modélisation (cf. analyse critique des événements intercurrents). Leur estimation est fondée sur les proportions des événements indésirables intégrés dans l'essai COMET-ICE.	Aucune
Validation		
Validation technique : - Évaluation par un examinateur interne non impliqué dans la programmation originale. - Contrôle de qualité : ex. validation de la structure logique du modèle, des formules mathématiques ; calculs intermédiaires et test des valeurs extrêmes ; vérification des paramètres d'entrée du modèle et des aspects spécifiques au contexte français. Validation interne : - Réalisation d'analyses de sensibilité avec des valeurs extrêmes pour s'assurer que le modèle produisait des résultats réalistes par rapport aux paramètres d'entrée et les résultats de l'essai clinique. Validation externe : - les données épidémiologiques (risques d'hospitalisation, d'admission en réanimation, de mortalité et les durées de séjour) ont été mises à jour en tenant compte de l'impact de la vaccination et de la circulation du variant omicron. - Le modèle mis à jour est validé dans le contexte des 6 derniers mois selon l'industriel.	- Des exemples relatifs aux exercices de validité technique et interne sont redondants (ex. réalisation d'analyse de sensibilité avec des valeurs extrêmes). - La description de la validation externe ne contient aucun exercice de validation faisant appel à des données provenant de sources externes. De plus aucune précision n'est donnée sur l'affirmation de l'industriel selon laquelle « le modèle est validé dans le contexte des 6 derniers mois ». Toutefois, au regard de l'évolution rapide de l'histoire naturelle de la pathologie et de l'émergence des variants dominants, une telle validation est incertaine.	Mineure

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM	Réserve
Estimation de l'utilité		
Sources de données – Scores d'utilités : littérature • Szende et al (2014) : utilité moyenne correspondant à la population générale calculée à partir des scores d'utilités par groupe d'âge. • Demoule et al. 2022) : étude française sur 94 patients (âge médian = 63 ans) hospitalisés et admis en réanimation à l'AP-HP pour une infection au COVID-19 entre avril et juin 2020 puis pris en charge dans une unité de rééducation respiratoire. • 73 (78%) avaient été intubés pour syndrome de détresse respiratoire aigu (1 (1%) léger, 42 (58%) modéré, 30 (41%) sévère). La durée médiane de séjour était de 25 jours. • L'EQ-5D-3L a été collecté 1 à 2 mois après la sortie de réanimation dans le centre de rééducation puis 12 mois après la sortie de réanimation dans le cadre de soins ambulatoires ou par entretien téléphonique. • Valorisation : matrice française de l'EQ-5D-3L (Chevalier et al, 2013). • Les durées de séjour à l'hôpital et en réanimation sont fondées sur les données ScanCovid et Demoule et al (2022). Hypothèses • En l'absence de données sur les scores d'utilité pendant l'hospitalisation : - Une utilité égale à celle de la population générale a été appliquée pendant l'hospitalisation conventionnelle. - Une utilité nulle a été supposée pendant le séjour en réanimation des patients, comme rapporté par Hettle et al (2021). • L'estimation des scores d'utilités à 1 à 2 mois et à 12 mois se fondent sur la publication de Demoule et al. (2022) mais l'utilité moyenne a été estimée à partir de la médiane et de l'écart interquartile à l'aide de la méthode de Luo et al, 2018. • Il a été supposé que les patients retrouvent progressivement une utilité égale à celle de la population générale entre 43 jours et 12 mois. • L'utilité des patients après sortie d'hôpital est supposée identique pour ceux admis ou non en réanimation. • Aucune désutilité associée à l'infection sans hospitalisation n'a été prise en compte dans le modèle.	– L'estimation des scores d'utilité se fonde sur des données issues de la littérature. Il est regrettable que l'industriel n'ait pas planifié la collecte d'un questionnaire générique de qualité de vie (i.e. EQ-5D) dans l'essai au moins dans les états du modèle hors réanimation (patients non hospitalisés, hospitalisation conventionnelle sans réanimation, hospitalisation conventionnelle après sortie de la réanimation, sortie de l'hôpital). La publication française (Demoule et al, 2022) retenue par l'industriel dans la modélisation montre que des données de qualité de vie après hospitalisation pouvaient être collectées. A minima, les arguments justifiant l'impossibilité de recueillir les données de qualité de vie auraient dû être précisés. – La méthode d'estimation des scores d'utilité pose des interrogations et génère une incertitude concernant les scores d'utilités estimés : • le principe du calcul des désutilités associées aux hospitalisations sans et avec réanimation fondé sur l'ajustement des scores d'utilité des différentes classes d'âge de la population française et les durées associées aux états de santé de Demoule et al (2022) est acceptable. Cependant : - aucune documentation de la comparabilité de la population de Demoule et al (2022) à la population d'analyse de l'essai COMET-ICE n'a été présentée. - dans la publication de Demoule et al (2022), seules des valeurs médianes de scores d'utilité ont été présentées et semblent être surestimées (comme le mentionne l'industriel). L'estimation d'une utilité moyenne des scores d'utilité à partir de la valeur médiane et d'autres paramètres (justifiée à l'aide de la méthode utilisée dans la publication de Luo et al, 2018) pour pallier l'absence des valeurs moyennes des scores d'utilité est non détaillée et entraîne une source supplémentaire d'incertitude. - Le calcul et/ou l'origine de la valeur du score d'utilité «0,684 » (43 jours après la sortie de l'hôpital) n'est pas précisé. On ignore si «0,684» correspond à une utilité estimée à partir de la publication de Luo et al (2018) et la formule exacte du calcul n'a pas été donnée. Par exemple, les deux formules présentées ci-dessous pour calculer l'utilité moyenne ne pas sont claires et sont erronées. De plus, les formules des estimations des désutilités ne sont pas claires.	Importante

Évaluation déposée par l'industriel								Analyse critique SEM					Réserve
Estimation des scores d'utilité - Calcul de l'utilité moyenne relative à la population générale à partir des utilités par groupe d'âge (Szende et al, 2014) selon la distribution de l'âge des patients hospitalisés et admis en réanimation. - Calcul des désutilités moyennes appliquées pendant un an aux patients hospitalisés et admis en réanimation à partir des résultats de Demoule et al. (2022).								Période	Hospitalisation conventionnelle	Hospitalisation réanimation	43 jours après sortie	12 mois après sortie	
								Patients admis en réanimation (utilité de base = 0,818)					
								Durée	11,16	4,43	43	307	
								Utilité	0,818	0	0,684	0,818	
								Utilité moyenne	11,16*0,818+4,43*0+43*0,684+307,66*0,684+0,818/2 = 0,736				
Désutilité appliquée pendant un an dans le modèle aux patients admis en réanimation					0,0823								
Patients hospitalisés (utilité de base = 0,802)													
Durée	11,16	0	43	311									
Utilité	0,802	0	0,684	0,818									
Utilité moyenne	11,16*0,802+0+43*0,684+311*0,684+0,818/2 = 0,738												
Désutilité appliquée pendant un an dans le modèle aux patients non admis en réanimation					0,0642								
Scores d'utilité introduits dans le modèle selon le temps et les classes d'âge													
	18-24 ans	25-34 ans	35-44 ans	45-54 ans	55-64 ans	65-74 ans	≥75 ans						
Utilité pré-hospitalisation	0,924	0,921	0,883	0,893	0,836	0,804	0,756						
Utilité post-hospitalisation avec réa (1 an)	0,842	0,839	0,801	0,811	0,754	0,722	0,674						
Utilité post-hospitalisation sans réa (1 an)	0,860	0,857	0,819	0,829	0,772	0,740	0,692						
Utilité post-hospitalisation	0,924	0,921	0,883	0,893	0,836	0,804	0,756						
- La portée des analyses de sensibilité en scénario fondées sur les sources externes est limitée et les méthodes d'estimation utilisées dans la production de ces sources externes de scores d'utilité posent également problème. Par exemple, les scores d'utilité issus de la publication d'Andrade et al (2021) : - sont issus des patients adultes hospitalisés pour une pneumonie à pneumocoque (étude PNEUMOCOST, Andrade et al, 2021). - ne reflètent aucune distinction de la qualité de vie des patients en fonction d'un séjour en réanimation ou en hospitalisation conventionnelle. - ne sont pas issus d'une population comparable à celle de la population simulée en matière de facteurs de risque faisant l'objet des critères d'inclusion de l'essai COMET-ICE.													

Évaluation déposée par l'industriel								Analyse critique SEM		Réserve	
au-delà d'1 an								Certaines hypothèses fortes sont sujettes à des interrogations : - l'hypothèse selon laquelle « aucune désutilité associée à l'infection sans hospitalisation n'a été prise en compte dans le modèle » est forte. Compte tenu du profil des patients de l'indication (i.e. patients présentant des facteurs de risques), une désutilité moyenne naturellement plus faible que celles des patients hospitalisés aurait pu être intégrée dans le modèle. Cette hypothèse alternative n'a pas fait l'objet d'une analyse de sensibilité en scénario ni d'une discussion en fonction des données de la littérature. - L'hypothèse selon laquelle « l'utilité des patients après sortie d'hôpital est supposée identique pour ceux admis ou non en réanimation » semble peu plausible en pratique courante au moins au cours des premiers mois après la sortie de l'hôpital. L'impact de ce choix sur les résultats n'a pas été suffisamment discuté par l'industriel ni testé en analyse de sensibilité.		Importante	
Analyse de sensibilité : désutilités Andrade (RDCR +3%) et absence de prise en compte de la désutilité lié au COVID-19 pour les patients en ambulatoire (RDCR -7%)											
Estimation des coûts											
– Coûts intégrés : coûts d'acquisition, coûts d'administration, coûts de passage aux urgences, coût journalier de séjour en hospitalisation conventionnelle et réanimation, coût des consultations externes, coût de dépenses de santé											– D'une manière générale, la description des coûts et leur valorisation n'est pas clairement structurée. – Les coûts de transports n'ont pas été considérés dans le modèle, sans aucune explication de l'industriel. – Dans l'analyse de référence, des dépenses de santé non liées au COVID-19 ont été intégrés dans le modèle afin de prendre en compte l'impact à long terme de la survie des patients en rémission. La prise en compte de ce poste de coûts : - n'est pas justifiée au regard de la perspective retenue. Les ressources considérées dans la perspective système de santé sont restreintes à celles qui concourent à la production de la prise en charge sanitaire ; - ne semble pas cohérente avec la modélisation de l'industriel qui ne prend pas en compte l'état COVID long dans le modèle : il est mentionné dans le rapport technique page 46 que « l'accumulation des coûts et des désutilités due à l'impact du COVID long est intégrée au modèle en tant qu'option ». À contrario, l'industriel ne discute pas de la possibilité d'une prise en charge en soins de suite et de réadaptation (SSR) après un séjour en hospitalisation. – Ce choix ne semble pas favoriser le sotrovimab puisqu'une analyse de sensibilité en scénario n'intégrant pas ces dépenses permet une baisse du RDCR de 12%.
Ressource	Volume/fréquence	Coût unitaire	Coût par cycle	Sources							
Coût d'acquisition											
Sotrovimab	500mg/8ml		€	Prix Laboratoire TTC							
Coût d'administration											
Passage en hôpital de jour	Une seule administration	583 €		Volume : PMSI 2020 public/privé Valorisation : ENCC2018 (GHM 28Z07Z)							
Coûts de prise en charge du COVID-19											

Évaluation déposée par l'industriel				Analyse critique SEM	Réserve
Consultation MG en ambulatoire	Coût par consultation	25,52 €	Valorisation : CCAM, Ameli Dépassement : CNAMTS 2016	– Il est supposé qu'une part des patients est prise en charge lors de consultations en ambulatoire seulement par un médecin généraliste. L'industriel ne justifie pas la prise en compte de ce poste de coût, sachant qu'aucune information n'est donnée sur cette proportion de patients ni sur leurs profils, ni même sur le nombre de consultations, alors qu'il est noté dans la Fiche Professionnelle de Santé « <i>Prise en charge par les médecins de ville des patients atteints de COVID-19 en phase de déconfinement</i> » publiée par le Ministère des Solidarité et de la Santé, une fois le patient diagnostiqué, différents parcours en ambulatoire sont possibles : • maintien à domicile ; • maintien à domicile avec traitement symptomatique ; • maintien à domicile avec suivi médical, selon une fréquence définie par le médecin traitant lors de la consultation initiale ; • suivi renforcé à domicile ou en centre d'hébergement par télésurveillance ; • suivi renforcé à domicile ou en centre d'hébergement avec un suivi par un infirmier diplômé d'État (IDE), en complément du suivi médical ; ➔ L'industriel aurait pu a minima discuter de ces options, et intégrer le coût des traitements symptomatiques dans le cadre du suivi en ambulatoire.	Mineure
Passage aux urgences	Coût pondéré par hospitalisation	201,77 €	Valorisation : ATIH 2019		
Séjour en hospitalisation conventionnelle	Coût moyen en cas de passage en hospitalisation conventionnelle	4 773 €	Volume : PMSI 2020 public/privé Valorisation : ENCC2018 (GHM 04M07)		
Séjour en réanimation	Coût journalier	984 € / j	Volume : PMSI 2020 public/privé Valorisation : ENCC2018 (GHM 04M07)		
Dépenses de santé					
Dépenses de santé moyennes	Coût annuel par tranche d'âge	De 850 €/an à 8800 €/an	Valorisation : DRESS 2020	– Un coût de passage aux urgences pour les patients arrivant aux urgences mais n'étant pas hospitalisés a été considéré. Pour ce faire, il a été appliqué un coût de visite aux urgences pondéré par la part des patients arrivé aux urgences mais non hospitalisés sur la part des patients hospitalisés à la suite d'un passage aux urgences. La prise en compte et le calcul de ce coût ne semblent pas cohérents avec l'hypothèse du modèle qui stipule qu'un passage aux urgences est suivi d'une hospitalisation. Alors qu'en pratique, en cas d'hospitalisation, le coût lié aux urgences est inclus dans le coût d'hospitalisation. ➔ La prise en compte d'un coût de passage aux urgences risque d'entraîner un double comptage avec le coût d'hospitalisation.	Importante

Analyse de sensibilité : ajout d'une aide financière de 377 millions d'euros reçue par les hôpitaux (RDCR -6%)

Analyse de sensibilité : ajout d'une aide financière de 377 millions d'euros reçue par les hôpitaux (RDCR -6%)

Analyse de l'incertitude

Analyse déterministe sur la variabilité des paramètres

- Bornes arbitraires (+/- 20%).
- Paramètres analysés : transfert réanimation à hospitalisation conventionnelle, probabilité de décès, Probabilité de sortie depuis hospitalisation

- Dans le rapport technique (Tableau 43, Paramètres considérés dans les analyses de sensibilité déterministes et probabilistes), l'industriel ne précise pas la source des paramètres.

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM	Réserve
conventionnelle, transfert urgence vers réanimation, transfert urgence vers hospitalisation conventionnelle, Probabilité de récupération, ambulatoire, probabilité d'hospitalisation, effet traitement, scores d'utilités (Désutilité pour les patients après hospitalisation sans passage en réanimation, Désutilité pour les patients après hospitalisation après passage en réanimation), paramètres sur les coûts (coûts d'administration, coûts d'hospitalisation conventionnelle, coûts consultation ambulatoire). Analyses de sensibilité en scénario déterministes – Horizon temporel : 1, 2, 10 et 20 ans. – Taux d'actualisation : 0% et 4%. – Population cible : distributions alternatives des cohortes de patients. Analyse probabiliste (liste des variables incluses) – Les estimations du RDCR déterministe et probabiliste sont réalisées à partir de 2000 itérations. – Distributions de probabilité associées aux paramètres du modèle : • Distribution Beta : tous les paramètres mentionnés plus haut dans l'analyse de sensibilité sur la variabilité des paramètres (ex. efficacité, probabilité de transition, désutilités) à l'exception des paramètres portant sur les coûts • Distribution Gamma : paramètres sur les coûts (ex. coûts d'administration, coûts d'hospitalisation conventionnelle, coûts consultation ambulatoire).	– Les « probabilités de récupération, ambulatoire » selon les termes de l'industriel mentionnées dans le Tableau 43 (rapport technique page 80) testées en analyse de sensibilité sont citées uniquement dans ce tableau et ne sont pas étayées (citées pour la première fois dans le rapport dans ce tableau). – Les bornes des paramètres inclus dans les analyses déterministes et probabilistes sont toutes arbitraires et ne se fondent pas sur une variabilité observée de ces paramètres dans l'essai COMET-ICE. Leur portée dans l'exploration de l'incertitude demeure limitée mais reste acceptable en l'absence de données observées et fiables sur les bornes inférieure et supérieure des paramètres. Toutefois, le choix d'une borne arbitraire pour la valeur de l'effet traitement (0,21) pose problème (rapport technique, Tableau 43, page 80). La valeur de l'effet traitement est issue de données observées (i.e. l'essai pivot COMET-ICE) et il est donc possible de calculer un intervalle de confiance à 95% portant sur la variable résumant l'effet traitement (proportion ou risque relatif) comme l'illustre la présentation des résultats clinique dans le rapport technique de l'efficience. Dans ce cas, l'approximation des bornes inférieure et supérieure de l'effet traitement par une variation arbitraire n'est pas appropriée et ne permet pas d'explorer correctement l'incertitude déterministe et notamment probabiliste.	Importante

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

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

Résultats de l'analyse de référence (non retenus par la CEESP)

Résultats actualisés

Pour un horizon temporel de 5 ans, le RDCR de sotrovimab + soins standards vs soins standards est de 95 230 €/QALY.

Interventions	Coûts totaux	AVs	QALYs	RDCR (€/AVG)	RDCR (€/QALY)
sotrovimab + soins standards	21 420 €	5,042	4,035	72 299 €	95 230 €
Soins standards	18 229 €	4,998	4,001	Référence	Référence

Équation RDCR=f(coûts d'acquisition)

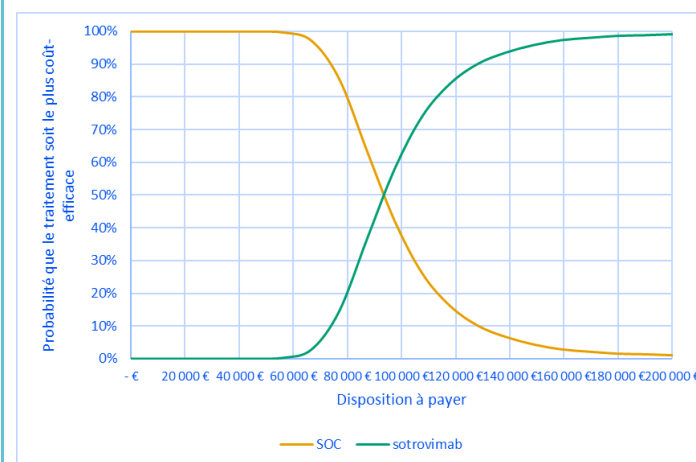
RDCR = [REDACTED]

Analyses de sensibilité

Analyse probabiliste

La probabilité de 80% pour que le sotrovimab soit coût-efficace est atteinte pour une disposition à payer de 118 000 €/QALY.

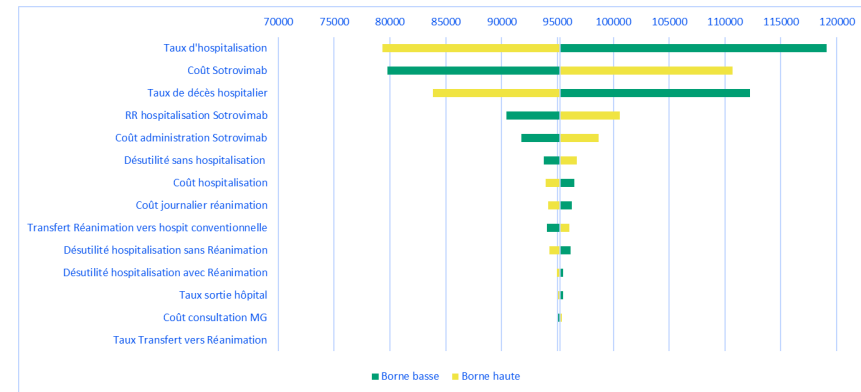
Courbe d'acceptabilité



Analyse déterministe

Les principales variations des bornes des paramètres qui affectent la variabilité du RDCR (toutes choses égales par ailleurs) sont :

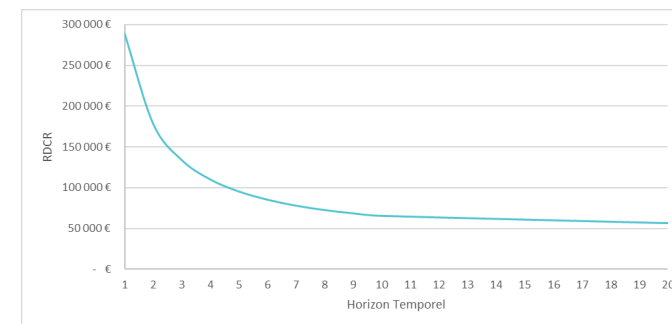
- le taux d'hospitalisation (variation de 0,04 à 0,06), le RDCR varie de -16,17% à -16,7% ;
- le coût d'acquisition de sotrovimab (variation de [REDACTED] €) : le RDCR varie de +16,2% à -16,2% ;
- Le taux de décès hospitalier (variation de 0,153 à 0,23) : le RDCR varie de 17,9% à -12,00.



Analyses de sensibilité en scénario

Scénarios (analyse de référence : RDCR = 95 230 €/QALY)	RDCR de Sotro- vimab + soins standards vs soins standards (€/QALY)	Variation par rapport à l'AR
Horizon temporel de 1 à 4 ans	289 255 € à 109 999 €	204 à 16%

Figure : RDCR selon l'horizon temporel de l'analyse



4. Complément C. Résultats de l'étude d'efficience

4.1. Choix structurants

4.1.1. Population d'analyse

Tableau 4. Comparaison des facteurs de risque de développer une forme grave de COVID-19 défini par le HCSP par rapport aux critères d'inclusions de l'étude COMET-ICE. Source : rapport technique de l'industriel

Facteurs de risques définis par le HCSP	Critères d'inclusions COMET-ICE
Age ≥65 ans	Age ≥55 ans
Pathologies cardio-vasculaires : hypertension artérielle (HTA) compliquée (avec complications cardiaques, rénales et vasculo-cérébrales), antécédent d'accident vasculaire cérébral, antécédent de coronaropathie, antécédent de chirurgie cardiaque, insuffisance cardiaque stade NYHA III ou IV.	Insuffisance cardiaque obstructive congestive (classe NYHA ≥ II).
Diabète non équilibré ou compliqué	Diabète nécessitant un traitement
Pathologies respiratoires chroniques susceptibles de décompenser lors d'une infection virale : broncho pneumopathie obstructive, asthme sévère, fibrose pulmonaire, syndrome d'apnées du sommeil, mucoviscidose notamment.	Bronchopneumopathie chronique obstructive (antécédents de bronchite obstructive, de maladie pulmonaire obstructive chronique ou d'emphysème avec dyspnée à l'effort), asthme modéré à sévère (traitement par corticostéroïde inhalé afin de contrôler les symptômes / prescription de corticostéroïde par voie orale datant de moins d'un an).
Insuffisance rénale chronique dialysée.	Maladie rénale chronique (DFGe<60 mL/min/1,73 m3 selon l'équation MDRD).
Obésité avec indice de masse corporelle (IMC) ≥ 30.	Obésité (IMC>35kg/m²).
Cancer évolutif sous traitement (hors hormonothérapie).	
Cirrhose au stade B du score de Child Pugh au moins.	
Immunodépression congénitale ou acquise.	
Syndrome drépanocytaire majeur ou antécédent de splénectomie.	
Maladies du motoneurone, myasthénie grave, sclérose en plaques, maladie de Parkinson, paralysie cérébrale, quadriplégie ou hémiplégie, tumeur maligne primitive cérébrale, maladie cérébelleuse progressive.	
Données actualisées HCSP (Oct.2020).	
• Situations ou pathologies avec sur-risque significatif (HR > 1 et ≤ 3) : - âge de 60 à 69 ans ; - sexe masculin ; - obésité (IMC ≥ 35 kg/m2) ; - déprivation matérielle	

Facteurs de risques définis par le HCSP	Critères d'inclusions COMET-ICE
- plusieurs comorbidités ; - diabète avec HbA1c ≥ 58 mmol mol⁻¹ ; - pathologies entraînant une immunodépression - cancer des voies respiratoires ou autres cancers solides de diagnostic datant de moins de 5 ans ; - hémopathies malignes y compris si le diagnostic date de plus de 5 ans ; - chimiothérapie grade A ; - radiothérapie dans les 6 mois précédents ; - insuffisance rénale stade 3 à 5 (risque plus élevé si stade plus élevé) ; - maladies neurologiques autres qu'AVC dont épilepsie ; - BPCO, Hypertension artérielle pulmonaire, asthme nécessitant la prise de corticoïdes inhalés ; - insuffisance cardiaque, artériopathies périphériques, fibrillation auriculaire ; - maladie thrombo-embolique ; - fracture ostéoporotique (hanche, rachis, poignet, humérus) ; - troubles de l'apprentissage ; - cirrhose du foie (sans définition de stade) ; - polyarthrite rhumatoïde, lupus systémique, psoriasis. • Situations ou pathologies avec sur-risque significatif élevé (HR >3 et ≤ 5) : - diabète de type 1 ; - drépanocytose ; - déficit immunitaire combiné sévère ; - insuffisance rénale stade 5 avec dialyse. Situations ou pathologies avec sur-risque significatif très élevé (HR > 5) - âge ≥ 70 ans ; - syndrome de Down (trisomie 21) ; - greffe de cellules souches ; - chimiothérapie grade B et C ; - insuffisance rénale stade 5, ou greffée ; - syndromes démentiels ; - paralysie cérébrale. Auxquels ont été ajoutés : Les maladies rares par principe de précaution ;	

Facteurs de risques définis par le HCSP	Critères d'inclusions COMET-ICE
les multiples associations possibles de ces comorbidités, ou entre comorbidités et terrain génétique, peuvent entraîner un risque de forme grave élevé, voire supérieur, à celles des comorbidités isolées les plus à risque.	

4.1.2. Comparateurs

Tableau 5. Statut des principaux antiviraux en France dans le traitement des formes légères à modérées de la COVID-19 en janvier 2022. Source : rapport technique de l'industriel – Avril 2022

NOM (DCI) Laboratoire	CPT* iden- tique Oui / Non	AMM (Décision CE)	Date de l'avis HAS	SMR Indiquer entre paren- thèses lorsqu'il y a eu un ISP	ASMR (Libellé)	Prise en charge Oui / Non / en cours
Bamlanivimab / Ete- sevimab Eli Lilly	Oui	Retrait de la de- mande d'AMM à l'EMA	N/A	N/A	N/A	Non
RONAPREVE 300 mg + 300 mg solution pour injection/perfu- sion (Casirivimab / imde- vimab) Roche/Regeneron	Oui	12 novembre 2021	11 novembre 2021 (AP)	N/A	N/A	Oui Accès Com- passionnel
REGKIRONA 60 mg/mL, solution à di- luer pour perfusion (regdanvimab) Cell- trion	Oui	12 novembre 2021	N/A (pas de demande en cours)	N/A	N/A	Non

4.2. Modélisation

4.2.1. Population simulée

Description de la population simulée

Tableau 6. Étude COMET-ICE - Principales caractéristiques démographiques des patients à l'inclusion – Source : rapport technique de l'industriel - Avril 2022

	Groupe Placebo (N = 529)	Groupe Sotrovimab 500 mg IV (N = 528)	Total (N = 1057)
Sexe, nombre de patients			
Femme	273 (52)	299 (57)	572 (54)
Homme	256 (48)	229 (43)	485 (46)

Age, ans			
Moyenne (ET)	52,6 (14,76)	51,6 (15,07)	52,1 (14,92)
Médiane (Min ; max) *	53 (17 ; 88)	53 (18; 96)	53 (17 ; 96)
Groupes d'âges, n (%)			
≤ 18	4 (<1)	2 (<1)	6 (<1)
19-64	417 (79)	421 (80)	838 (79)
≥ 65	108 (20)	105 (20)	213 (20)
Strates de groupe d'âges, n (%)			
≤ 70	473 (89)	472 (89)	945 (89)
> 70	56 (11)	56 (11)	112 (11)
Origine ethnique, nombre de patients			
Américo-indien ou natif d'Alaska	2 (<1)	1 (<1)	3 (<1)
Asiatique	21 (4)	24 (5)	45 (4)
Afro-américain ou d'origine africaine	42 (8)	40 (8)	82 (8)
Natifs d'Hawaï ou d'autres îles du Pacifique	0	0	0
Caucasien	463 (88)	458 (87)	921 (87)
Mixte	0	4 (<1)	4 (<1)
Hispanique / latino	346 (65)	345 (65)	691 (65)
Non hispanique / latino	183 (35)	183 (35)	366 (35)
Poids, kg			
Moyenne (ET)	90,05 (21,3)	89,5 (21,5)	89,8 (21,4)
Médiane (min ; max)	89 (41 ; 238,6)	86,6 (49 ; 183)	87 (41 ; 238,6)
IMC, kg/m ²			
Moyenne (ET)	32,2 (6,6)	32,3 (6,7)	32,3 (6,6)
Médiane (min ; max)	31,7 (17,7 ; 71,2)	31,9 (17,0 ; 71,1)	31,8 (17,0 ; 71,2)
* Les patients marqués comme âgés de 17 ans sont un résultat du mode de calcul de l'âge et ne constituent pas une déviation au protocole.			

Tableau 7. Étude COMET-ICE – Principales caractéristiques liées à la maladie des patients à l'inclusion – Source : rapport technique de l'industriel - Avril 2022

	Groupe Placebo (N = 529)	Groupe Sotrovimab 500 mg IV (N = 528)	Total (N = 1057)
Test positif à l'infection à SARS-CoV2, n (%)			
Oui	529 (100)	528 (100)	1057 (100)
Méthode diagnostique, n (%)			
RT-PCR	450 (85)	444 (84)	894 (85)
Test antigénique	79 (15)	84 (16)	163 (15)
Charge virale de SARS-CoV2 dans les sécrétions nasales à l'inclusion, log10 copies/mL			
n	470	451	921
Moyenne (ET)	5,915 (2,0945)	5,824 (2,0392)	5,87 (2,0669)
Médiane (Min ; max)	6,073 (2,873; 9,941)	6,039 (2,873; 9,985)	6,064 (2,873; 9,985)
Non détectable	63 (13)	60 (13)	123 (13)
< limite inférieure de quantification (<2228 copies/mL)	32 (7)	33 (7)	65 (7)
≤ 5 log 10	83 (18)	68 (15)	151 (16)
>5 log 10 – ≤6 log 10	55 (12)	63 (14)	118 (13)
>6 log 10 – ≤7 log 10	58 (12)	71 (16)	129 (14)
>7 log 10	179 (38)	156 (35)	335 (36)
Facteurs de risque de progression de la COVID-19, n (%)			
Tout facteur de risque	526 (>99)	525 (>99)	1051 (>99)
Obésité (IMC>30kg/m2)	341 (64)	330 (63)	671 (63)
Age ≥ 55 ans	256 (48)	243 (46)	499 (47)
Diabète nécessitant un traitement	109 (21)	119 (23)	228 (22)
Asthme modéré à sévère	88 (17)	90 (17)	178 (17)
Bronchopneumopathie Chronique obstructive (BPCO)	27 (5)	34 (6)	61 (6)
Maladie Rénale Chronique (DFGe < 60 mL/min/1,73m2 par la formule MDRD)	8 (2)	5 (<1)	13 (1)
Insuffisance cardiaque congestive (classe NYHA ≥ II)	3 (<1)	4 (<1)	7 (<1)
Nombre de facteurs de risque, n (%)			
0*	3 (<1)	3 (<1)	6 (<1)
1	304 (57)	290 (55)	594 (56)
2	153 (29)	178 (34)	331 (31)
3	55 (10)	50 (9)	105 (10)

>3	14 (3)	7 (1)	21 (2)
Symptômes, n (%)			
Toux	432 (82)	423 (80)	855 (81)
Céphalées	380 (72)	373 (71)	753 (71)
Myalgie	376 (71)	373 (71)	749 (71)
Fatigue	319 (60)	329 (62)	648 (61)
Malaise	294 (56)	299 (57)	593 (56)
Mal de gorge	293 (55)	299 (57)	592 (56)
Fièvre	286 (54)	281 (53)	567 (54)
Agueusie	283 (53)	282 (53)	565 (53)
Anosmie	274 (52)	282 (53)	556 (53)
Arthralgie	272 (51)	278 (53)	550 (52)
Frissons	264 (50)	279 (53)	543 (51)
Essoufflement	220 (42)	214 (41)	434 (41)
Diarrhée	179 (34)	164 (31)	343 (32)
Nausées	142 (27)	159 (30)	301 (28)
Vomissements	60 (11)	60 (11)	120 (11)
Durée des symptômes, jours			
≤ 3	310 (59)	314 (59)	624 (59)
4-5	219 (41)	213 (40)	432 (41)
>5	0	1 (<1)	1 (<1)
*Considéré comme déviation au protocole. Cependant, aucun de ces patients n'a atteint les critères d'évaluation de la progression de la COVID-19.			

Distribution des profils d'âge et de comorbidités des patients atteints d'une infection légère à modérée

La distribution par classes d'âge et comorbidités des patients adultes ayant un diagnostic positif au SARS-COV-2 pris en charge en ambulatoire pour une forme légère à modérée de la maladie au COVID-19 en France a été estimée à partir :

De la distribution par classe d'âges des individus en population générale en France en 2019 fournie par l'INSEE (dernière année de disponibilité des données) ;

Des données relatives au nombre de tests positifs au SARS-COV-2 par classe d'âge effectués en France depuis l'apparition du variant omicron du virus redistribuées par âge et ajustés aux proportions de patients présentant au moins une comorbidité en population générale, basé sur les données de l'observatoire Géodes (SPF) pour les patients vaccinés depuis décembre 2021 (période : du 1er décembre 2021 au 18 février 2022) ;

Le taux de patients présentant au moins une comorbidité en population générale a été estimé à partir du nombre de personnes, avec ou sans comorbidité, par classes d'âge, qui ont été vaccinées par au moins 1 dose de vaccin contre la COVID-19 sur la période comprise entre le 28 décembre 2020 et le

1er avril 2021 en France (la base de données ayant été gelée au 1er avril 2021, des données plus récentes ne sont à ce jour pas disponibles), sur la base des résultats de l'observatoire Géodes.

En dehors de l'âge ≥ 60 ans, les comorbidités retenues dans la base de données Géodes est en ligne avec la liste des comorbidités considérées dans la définition de la population d'analyse et les recommandations françaises (voir encart ci-dessous).

Tableau 8. Nombre de tests positifs par groupe d'âge (données SPF 1er décembre 2021 – 18 février 2022) – Source : rapport technique de l'industriel - Avril 2022

Âge	10-19	20-29	30-39	40-49	50-59	60-69	70-79	80-89	90+	Total
Tests positifs	2 853 791	2 223 743	2 540 785	2 182 130	1 406 678	77 9635	420 506	211 277	93 533	14 542 735

Tableau 9. Détermination de la distribution des cas entre les profils d'âge et de comorbidités

Âge	Distribution par âge population générale	Tests positifs	Patients ayant reçu au moins 1 dose de vaccin	Patients ayant reçu au moins 1 dose de vaccin avec au moins 1 comorbidité	Part des patients avec au moins 1 comorbidité par groupe d'âge	Nombre de cas de COVID-19 correspondant à la population d'analyse	Distribution des différents groupes d'âge dans la population d'analyse
Source/ calcul	INSEE	Redistribution des tests positifs (tableau précédent) aux données de recensement	Données Géodes SPF patients vaccinés	Données Géodes SPF patients vaccinés	= Patients ayant reçu au moins 1 dose de vaccin avec au moins 1 comorbidité / Patients ayant reçu au moins 1 dose de vaccin	= Tests positifs * Part des patients avec au moins 1 comorbidité par groupe d'âge	= Nombre de cas de COVID-19 correspondant à la population d'analyse dans une classe d'âge/nombre total
18-19	1 636 224	561 534	33 765	76	0,22%	1 262	0,06%
20-24	3 734 173	1 103 867	77 057	173	0,22%	2 480	0,12%
25-29	3 788 328	1 119 876	133 831	876	0,65%	7 330	0,35%
30-34	4 060 353	1 243 806	172 503	2 539	1,47%	18 305	0,88%
35-39	4 233 936	1 296 979	179 877	2 647	1,47%	19 088	0,92%
40-44	4 105 622	1 034 648	239 275	3 943	1,65%	17 048	0,82%
45-49	4 553 362	1 147 482	265 370	4 372	1,65%	18 907	0,91%
50-54	4 458 118	713 956	620 322	213 140	34,36%	245 312	11,84%
55-59	4 325 528	692 722	601 873	206 800	34,36%	238 016	11,48%
60-64	4 079 638	397 826	N/A	N/A	100,00%	397 826	19,19%

65-69	3 915 381	381 809	N/A	N/A	100,00%	381 809	18,42%
70-74	3 264 972	252 235	N/A	N/A	100,00%	252 235	12,17%
75-79	2 178 120	168 271	N/A	N/A	100,00%	168 271	8,12%
80-84	1 873 163	122 712	N/A	N/A	100,00%	122 712	5,92%
85-89	1 351 914	88 565	N/A	N/A	100,00%	88 565	4,27%
90+	879 424	93 533	N/A	N/A	100,00%	93 533	4,51%

4.2.2. Estimation des probabilités de transitions

4.2.2.1. Données intégrées dans le modèle

Ambulatoire

Le taux d'hospitalisation des patients atteints d'une infection légère à modérée au COVID-19 a été estimé à partir des résultats de l'étude de Salje et al (2020) ajustés aux résultats de l'étude Semenzato et al (2021) et du rapport de la DRESS sur « le nombre d'hospitalisations liées à la vague omicron est en baisse, pour les patients admis pour Covid-19 comme pour l'ensemble de ceux porteurs du virus ». Un RR (RR = 0,21 ; IC95% [0,09 ; 0,5], $p < 0,001$) ajusté selon la durée des symptômes (≤ 3 jours vs ≥ 4 jours), l'âge (≤ 70 ans vs > 70 ans), le sexe (femme vs homme), la région et identique entre les différents sous-groupes modélisés a été obtenu à partir de l'essai COMET-ICE et appliqué aux probabilités d'hospitalisation des patients traités par sotrovimab lors de la phase aiguë de la COVID-19.

L'étude de Salje et al (2020) permet d'estimer le taux d'hospitalisation pour cause d'infection au COVID-19 par classes d'âge en France lors de la première vague épidémique. Ces résultats ont été ajustés par le hazard ratio d'hospitalisation associé à l'existence d'au moins une comorbidité par classe d'âge fourni par l'étude de Semenzato et al (2021).

Tableau 10. Taux d'hospitalisation des patients COVID-19 par âge d'après l'étude de Salje et al.(2020) – Source : rapport technique de l'industriel - Avril 2022

	18-19	20-24	25-29	30-34	35-39	40-44	45-49	50-54	55-59	60-64	65-69	70-74	75-79	80-84	85-89	90+
Taux d'hospitalisation	0,10%	0,50%	0,50%	1,10%	1,10%	1,40%	1,40%	2,90%	2,90%	5,80%	5,80%	9,30%	9,30%	26,20%	26,20%	26,20%

Tableau 11. Détermination du HR d'hospitalisation pour COVID-19 selon la présence ou l'absence de comorbidité

	HR	log(HR)	%
Obésité	2,37	0,37474835	1,3%
Diabète	2,03	0,30749604	5,8%
HTA	1,46	0,16435286	18,1%
Maladies coronaires	1,57	0,19589965	3,0%
Insuffisance cardiaque	2,54	0,40483372	1,1%
Maladies valvulaires	1,8	0,25527251	1,0%
AVC	1,83	0,26245109	1,3%
Maladies respiratoires chroniques	1,92	0,28330123	5,3%
Mucoviscidose	6,19	0,79169065	0,0%
Démence	2,66	0,42488164	0,9%
Insuffisance rénale chronique terminale en dialyse	7,3	0,86332286	0,1%
Transplantation hépatique	3,25	0,51188336	0,0%
Transplantation rénale	7,18	0,85612444	0,1%
Cancer du sein actif	1,49	0,17318627	0,3%
Cancer du sein surveillance	1,04	0,01703334	0,7%
Cancer colorectal actif	1,55	0,1903317	0,2%
Cancer colorectal surveillance	1,13	0,05307844	0,3%
Cancer poumon actif	3,6	0,5563025	0,1%

Cancer poumon surveillance	1,97	0,29446623	0,1%
Cancer prostate actif	1,21	0,08278537	0,3%
Cancer prostate surveillance	1,05	0,0211893	0,5%
Cancer autres actifs	1,82	0,26007139	1,1%
Cancer autres surveillance	1,23	0,08990511	1,3%
Moyenne pondérée	1,248829346	0,22220659	N/A

De plus, afin de prendre en compte l'évolution épidémiologique des infections au COVID-19 et l'impact du variant omicron par rapport au variant delta sur le risque d'hospitalisation, ces résultats ont également été ajustés au différentiel de risque d'hospitalisation, par classes d'âge et selon le statut vaccinal, lors d'une infection au variant omicron ou delta du COVID-19 fourni par le rapport de la DRESS (Figure ci-dessous) en tenant compte de la distribution du statut du vaccinal par classe d'âge renseigné par les données actualisées de l'Assurance Maladie et selon l'hypothèse conservatrice (car conduisant à diminuer le risque de base d'hospitalisation) que les patients ayant reçu une seule dose de vaccin ont reçu une vaccination complète sans rappel.

Figure 1. Risque conditionnel à un test positif d'entrer en hospitalisation conventionnelle quel que soit le motif (haut) ou pour motif COVID-19 (bas) pour les personnes non-vaccinées (gauche), complètement vaccinées sans rappel (centre) et avec (droite) - Source : rapport technique de l'industriel - Avril 2022

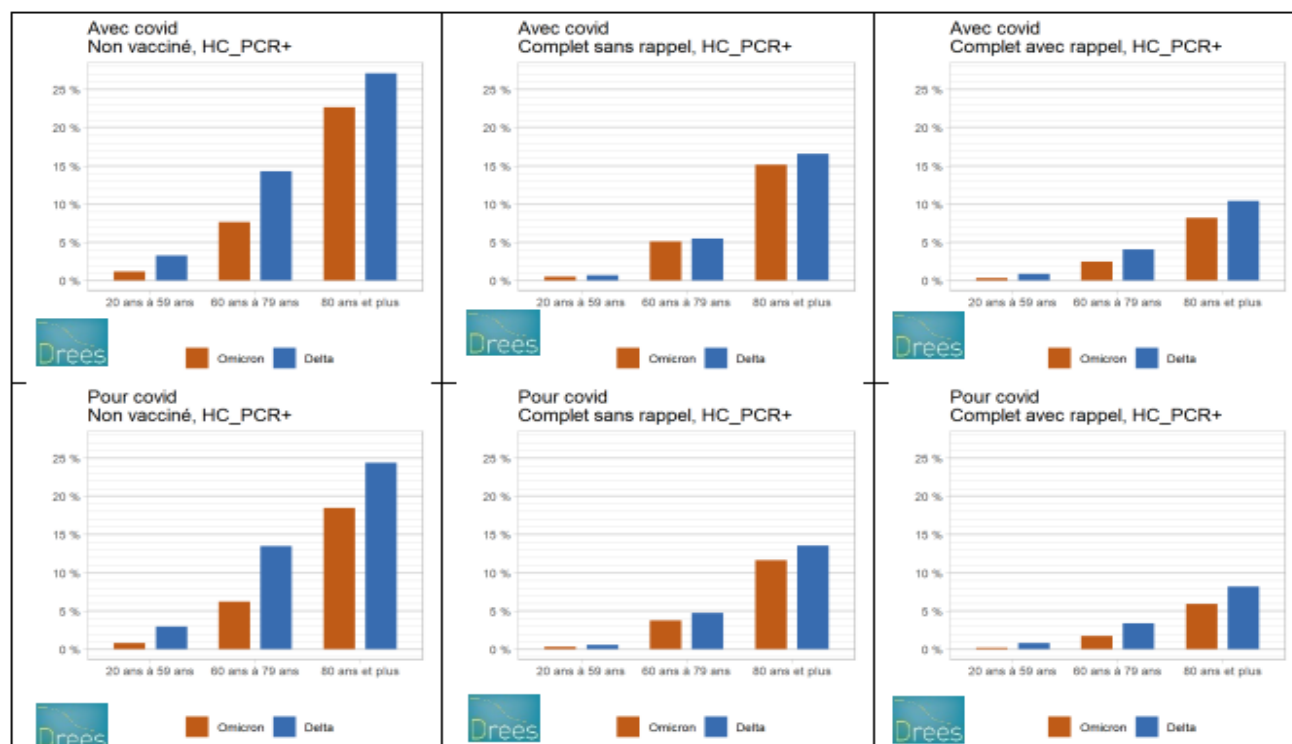


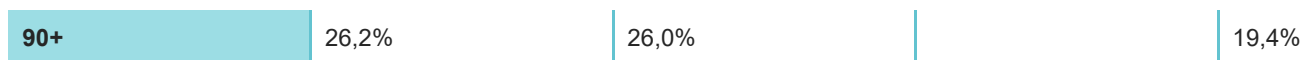
Tableau 12. Calcul de l'impact du variant omicron sur le risque d'hospitalisation dans la population d'analyse -- Source : rapport technique de l'industriel - Avril 2022

Âge	Proportion Non-vacciné	Proportion Vaccination complète	Proportion Vaccination complète + rappel	Risque d'hospitalisation variant delta patients non-vaccinés	Risque d'hospitalisation variant omicron patients non-vaccinés	Risque d'hospitalisation variant delta patients vaccination complète	Risque d'hospitalisation variant omicron patients vaccination complète	Risque d'hospitalisation variant delta patients vaccination complète + rappel	Risque d'hospitalisation variant omicron patients vaccination complète + rappel	Risque relatif d'hospitalisation avec le variant omicron en tenant compte de la vaccination
Source/ calcul	Assurance Maladie			DRESS						*
18-19	2,3%	36,7%	61,0%	3,0%	0,8%	0,6%	0,4%	57,9%	0,3%	57,9%
20-24	2,3%	36,7%	61,0%	3,0%	0,8%	0,6%	0,4%	57,9%	0,3%	57,9%
25-29	7,0%	34,3%	58,7%	3,0%	0,8%	0,6%	0,4%	58,8%	0,3%	58,8%
30-34	7,0%	34,3%	58,7%	3,0%	0,8%	0,6%	0,4%	58,8%	0,3%	58,8%
35-39	7,0%	34,3%	58,7%	3,0%	0,8%	0,6%	0,4%	58,8%	0,3%	58,8%
40-44	6,7%	22,7%	70,6%	3,0%	0,8%	0,6%	0,4%	62,5%	0,3%	62,5%
45-49	6,7%	22,7%	70,6%	3,0%	0,8%	0,6%	0,4%	62,5%	0,3%	62,5%
50-54	6,7%	22,7%	70,6%	3,0%	0,8%	0,6%	0,4%	62,5%	0,3%	62,5%
55-59	5,7%	14,4%	79,9%	3,0%	0,8%	0,6%	0,4%	65,1%	0,3%	65,1%
60-64	5,7%	14,4%	79,9%	13,5%	6,3%	4,8%	3,8%	45,2%	1,7%	45,2%
65-69	4,0%	10,5%	85,5%	13,5%	6,3%	4,8%	3,8%	46,2%	1,7%	46,2%
70-74	4,0%	10,5%	85,5%	13,5%	6,3%	4,8%	3,8%	46,2%	1,7%	46,2%
75-79	7,5%	13,3%	79,2%	13,5%	6,3%	4,8%	3,8%	45,6%	1,7%	45,6%
80-84	7,5%	13,3%	79,2%	24,4%	18,5%	13,6%	11,7%	26,0%	5,9%	26,0%
85-89	7,5%	13,3%	79,2%	24,4%	18,5%	13,6%	11,7%	26,0%	5,9%	26,0%

90+	7,5%	13,3%	79,2%	24,4%	18,5%	13,6%	11,7%	26,0%	5,9%	26,0%
-----	------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	------	-------

Tableau 13. Calcul de la part des patients COVID-19 hospitalisés – Source : rapport technique de l'industriel - Avril 2022

Âge	Taux d'hospitalisation	Risque relatif d'hospitalisation avec le variant omicron en tenant compte de la vaccination	HR hospitalisation lié aux comorbidités	Part des patients hospitalisés
Source/ calcul	Salje et al (2020)	Cf. tableau précédent	Cf. tableau précédent	$=1-((1-(\text{Taux d'hospitalisation} \times (1 - \text{Risque relatif d'hospitalisation avec le variant omicron en tenant compte de la vaccination})))^{\wedge} \text{HR hospitalisation lié aux comorbidités}}$
18-19	0,1%	57,9%	1,248829346	0,1%
20-24	0,5%	57,9%		0,3%
25-29	0,5%	58,8%		0,3%
30-34	1,1%	58,8%		0,6%
35-39	1,1%	58,8%		0,6%
40-44	1,4%	62,5%		0,7%
45-49	1,4%	62,5%		0,7%
50-54	2,9%	62,5%		1,4%
55-59	2,9%	65,1%		1,3%
60-64	5,8%	45,2%	1	3,2%
65-69	5,8%	46,2%		3,1%
70-74	9,3%	46,2%		5,0%
75-79	9,3%	45,6%		5,1%
80-84	26,2%	26,0%		19,4%
85-89	26,2%	26,0%		19,4%



Le tableau ci-dessous résume le taux d'hospitalisation par classes d'âge des patients adultes ayant un diagnostic positif au SARS-COV-2, présentant au moins une comorbidité, et initialement atteints d'une forme légère à modérée de la maladie au COVID-19 en France selon les profils de patients modélisés et présente les probabilités journalières qui leur sont associées.

Tableau 14. Taux d'hospitalisation par profil – Source : rapport technique de l'industriel - Avril 2022

Classe d'âge	Taux d'hospitalisation des patients avec une infection au COVID-19 initialement légère à modérée
18-54 ans HR	1,15 %
55-64 ans*	2,46 %
65-79 ans	4,12 %
≥ 80 ans	19,38 %

*Patients avec comorbidités de 55 à 60 ans

Urgences et hospitalisations

À partir de l'état ambulatoire, les patients sont hospitalisés à partir des urgences et transférés soit en hospitalisation conventionnelle soit en réanimation. En cas d'hospitalisation, des probabilités de transitions entre les différents états et types d'hospitalisations ont été considérées comme identiques entre les bras sotrovimab et SOC.

La distribution par classes d'âge des patients hospitalisés, uniquement en hospitalisation conventionnelle et avec passage en service de réanimation, pour cause d'infection au COVID-19 a été estimée à partir du nombre d'hospitalisations complètes, avec ou sans passage en soins critiques, par âge et pour cause de COVID-19, fourni par ScanCovid (base de données de l'Agence Technique de l'Information Hospitalière (ATIH)) sur la période de mars 2020 à novembre 2021 (Tableau ci-dessous).

Tableau 15. Distribution des patients hospitalisés pour COVID-19 selon le service de sévérité maximum – Source : rapport technique de l'industriel - Avril 2022

Age	Hospitalisation conventionnelle	Réanimation
18-19	84,01%	15,99%
20-24	83,56%	16,44%
25-29	82,42%	17,58%
30-34	81,00%	19,00%
35-39	79,14%	20,86%
40-44	78,16%	21,84%
45-49	77,46%	22,54%
50-54	75,53%	24,47%
55-59	74,39%	25,61%
60-64	72,76%	27,24%
65-69	71,95%	28,05%
70-74	73,32%	26,68%
75-79	76,86%	23,14%

80-84	84,35%	15,65%
85-89	89,75%	10,25%
90+	93,22%	6,78%

Ainsi, la distribution par profil des patients adultes hospitalisés, entre hospitalisation conventionnelle et hospitalisation avec passage en service de réanimation, pour cause d'infection au COVID-19 est résumée dans le Tableau ci-dessous.

Tableau 16. Distribution par profil des patients adultes hospitalisés en hospitalisation conventionnelle et en hospitalisation avec passage en service de réanimation pour cause d'infection au COVID-19 – Source : rapport technique de l'industriel - Avril 2022

Classe d'âge	Part des patients hospitalisés en hospitalisation conventionnelle	Part des patients hospitalisés en hospitalisation avec passage en service de réanimation
18-54 ans HR	75,97 %	24,03 %
55-64 ans*	73,07 %	26,93 %
65-79 ans	73,74 %	26,26 %
≥ 80 ans	88,64 %	11,36 %

*Patients avec comorbidités de 55 à 60 ans

Transfert de la réanimation à l'hospitalisation conventionnelle

Compte tenu de l'incertitude autour du temps passé par les patients en hospitalisation conventionnelle avant d'être transférés en réanimation pour les patients atteints de COVID-19, le modèle suppose que les patients inclus ne peuvent transiter de l'hospitalisation conventionnelle vers la réanimation. Par conséquent, la part des patients hospitalisés qui sont admis en réanimation le sont dès l'admission aux urgences. En revanche, ces derniers sont obligés de transiter dans une unité d'hospitalisation conventionnelle avant de pouvoir sortir de l'hôpital. Par conséquent, le modèle suppose que tous les patients sortent de l'hôpital depuis l'hospitalisation conventionnelle. Malgré cette simplification, le modèle tient bien compte de la durée réelle passée en hospitalisation.

Les durées moyennes de séjour (DMS) par classes d'âge des patients hospitalisés pour cause d'infection au COVID-19, uniquement en hospitalisation conventionnelle et pour ceux avec passage en service de réanimation, ont été estimées à partir des DMS des hospitalisations complètes avec ou sans passage en soins critiques, par classes d'âge et pour cause de COVID-19, fournies par ScanCovid sur la période de mars 2020 à novembre 2021 (Tableau ci-dessous).

Tableau 17. DMS (jours) des patients hospitalisés pour COVID-19 selon le service de sévérité maximum – Source : rapport technique de l'industriel - Avril 2022

Age	Hospitalisation conventionnelle	Réanimation
18-19	6,4	10,6
20-24	6,4	10,6
25-29	6,4	10,6

30-34	6,4	10,6
35-39	6,4	10,6
40-44	7,9	12,6
45-49	7,9	12,6
50-54	9,7	14,6
55-59	9,7	14,6
60-64	11,8	17,0
65-69	11,8	17,0
70-74	12,3	17,1
75-79	12,3	17,1
80-84	11,4	12,5
85-89	11,4	12,5
90+	11,4	12,5

Ainsi, la DMS par classes d'âge des patients adultes hospitalisés, en hospitalisation conventionnelle et en hospitalisation avec passage en service de réanimation, pour cause d'infection au COVID-19 est résumée dans le Tableau 18 ci-dessous.

Tableau 18. Durée moyenne de séjour (DMS) par profil– Source : rapport technique de l'industriel - Avril 2022

Classe d'âge	DMS des patients hospitalisés en hospitalisation conventionnelle (jours)	DMS des patients hospitalisés en hospitalisation avec passage en service de réanimation (jours)	DMS Hospit conventionnelle seule avant mise à jour du modèle	DMS avec Réanimation Avant mise à jour du modèle
18-54 ans HR	9,4	14,3	15,5	17,0
55-64 ans*	11,4	16,6	15,5	17,0
65-79 ans	12,1	17,1	15,5	17,0
≥ 80 ans	11,4	12,5	15,5	17,0

*Patients avec comorbidités de 55 à 60 ans

Les DMS obtenues ont permis de dériver les probabilités journalières de transfert de réanimation vers l'hospitalisation conventionnelle et de sortie d'hospitalisation conventionnelle, selon l'hypothèse que la DMS était distribuée selon une loi normale avec la moyenne coïncidant avec la médiane selon la formule ci-dessous.

$$Probabilité = 1 - e^{-\left(\frac{\ln(1-0,5)}{DMS}\right)}$$

Tableau 19. Probabilité journalière de sortie d'hôpital et d'hospitalisation avec réanimation – Source : rapport technique de l'industriel - Avril 2022

Classe d'âge	Probabilité journalière sortie	Probabilité journalière sortie d'hospitalisation avec réanimation
--------------	--------------------------------	---

	d'hospitalisation conventionnelle seule	
18-54 ans HR	7,14%	4,74%
55-64 ans*	5,91%	4,09%
65-79 ans	5,55%	3,97%
≥ 80 ans	5,89%	5,39%

*Patients avec comorbidités de 55 à 60 ans

Mortalité

A chaque état, le modèle associe l'ensemble des patients à la mortalité générale française. La mortalité spécifique liée au COVID est appliquée exclusivement à l'ensemble des patients hospitalisés, le sur-risque de décès en cas de passage en réanimation étant implicitement pris en compte.

Dans le modèle, la probabilité de décès lié au COVID par cycle est appliquée uniquement aux patients en hospitalisation conventionnelle. Cette hypothèse a été réalisée afin de combler le manque de données concernant la probabilité ainsi que la temporalité liée au décès des patients adultes atteints de COVID-19 admis ou non en réanimation : les probabilités pour ces deux événements étant indépendantes.

Ce choix influe exclusivement sur la durée de survie des patients en réanimation, celle-ci étant à minima d'un jour et correspondant à la durée avant transfert vers une hospitalisation conventionnelle, et n'a aucun impact au niveau des coûts d'hospitalisation conventionnelle, ceux-ci étant fixes. Par conséquent, compte tenu de la proportion plus importante de patients hospitalisés dans le bras SOC par rapport au bras Sotrovimab, cette hypothèse a été jugée conservatrice.

De plus, le modèle ne suppose aucun décès lié au COVID-19 pour les patients dans l'état ambulatoire ainsi que dans le suivi à long terme.

La mortalité par classes d'âge des patients hospitalisés pour cause d'infection au COVID-19 a été estimée à partir du nombre de décès en hospitalisation conventionnelle ou en hospitalisation avec passage en service de réanimation, pondéré par la distribution des cas d'hospitalisation entre hospitalisation conventionnelle et hospitalisation avec passage en service de réanimation par classes d'âge, rapportée sur ScanCovid pour la période de mars 2020 à novembre 2021.

Tableau 20. Taux de mortalité des patients hospitalisés pour COVID-19 selon le service de sévérité maximum – Source : rapport technique de l'industriel - Avril 2022

Age	Hospitalisation conventionnelle	Réanimation
18-19	0,00%	0,00%
20-24	0,00%	0,00%
25-29	0,25%	1,37%
30-34	0,94%	4,06%
35-39	1,44%	5,68%
40-44	1,90%	6,83%
45-49	2,54%	7,93%
50-54	3,99%	11,51%

55-59	5,69%	15,39%
60-64	9,26%	22,17%
65-69	13,98%	30,74%
70-74	18,57%	38,92%
75-79	24,40%	48,13%
80-84	30,76%	55,77%
85-89	35,13%	57,61%
90+	39,98%	51,57%

La mortalité par classes d'âge des patients adultes hospitalisés pour cause d'infection au COVID-19 est résumée dans le Tableau 21 ci-dessous.

Tableau 21. Mortalité par profil des patients adultes hospitalisés pour cause d'infection COVID-19 – Source : rapport technique de l'industriel - Avril 2022

Classe d'âge	Mortalité des patients hospitalisés pour cause de COVID-19
18-54 ans HR	5,42 %
55-64 ans	11,90 %
65-79 ans	23,60 %
≥ 80 ans	37,34 %

4.3. Mesure et valorisation des états de santé en utilité

Tableau 22. Utilité population générale selon la distribution de l'âge chez les patients hospitalisés pour COVID-19 et admis en réanimation pour COVID-19 – Source : rapport technique de l'industriel - Avril 2022

Âge	Proportion patients hospitalisés	Proportion patients réanimation	Utilité population générale
18-19	0,14%	0,13%	0,924
20-24	0,56%	0,53%	0,924
25-29	0,92%	0,95%	0,921
30-34	1,45%	1,64%	0,921
35-39	1,93%	2,45%	0,883
40-44	2,51%	3,39%	0,883
45-49	3,70%	5,19%	0,893
50-54	4,87%	7,61%	0,893
55-59	6,06%	10,06%	0,836
60-64	9,41%	12,20%	0,836
65-69	10,60%	14,30%	0,804

70-74	12,21%	15,39%	0,804
75-79	10,40%	10,85%	0,756
80-84	11,87%	7,63%	0,756
85-89	12,55%	4,96%	0,756
90+	10,82%	2,73%	0,756
Utilité moyenne	0,802	0,818	N/A

Tableau 23. Durée de séjour moyenne selon le service de sévérité le plus élevé – Source : rapport technique de l'industriel - Avril 2022

Âge	Durée de séjour patients hospitalisés	Durée de séjour patients réanimation
18-19	6,4	10,6
20-24	6,4	10,6
25-29	6,4	10,6
30-34	6,4	10,6
35-39	6,4	10,6
40-44	7,9	12,6
45-49	7,9	12,6
50-54	9,7	14,6
55-59	9,7	14,6
60-64	11,8	17,0
65-69	11,8	17,0
70-74	12,3	17,1
75-79	12,3	17,1
80-84	11,4	12,5
85-89	11,4	12,5
90+	11,4	12,5
Durée de séjour moyenne	11,161	15,592

Tableau 24. Utilités médianes rapportées dans Demoule et al. (2022) et moyennes estimées – Source : rapport technique de l'industriel - Avril 2022

	Utilité médiane (IQR) rapportée par Demoule et al.	Utilité moyenne estimée selon la méthode de Luo et al.	Utilité moyenne estimée selon médiane (IQR) en supposant un écart 0-1
1-2 mois après sortie de réanimation	0,80 [0,36 ; 0,91]	0,6387	0,6425
12 mois après sortie de réanimation	0,91 [0,52 ; 1]	0,8043	0,7325

Tableau 25. Calcul des désutilités appliquées pendant un an aux patients hospitalisés et admis en réanimation à partir des résultats de Demoule et al. (2022) - Source : rapport technique de l'industriel - Avril 2022

Période	Hospitalisation conventionnelle	Hospitalisation réanimation	43 jours après sortie	12 mois après sortie
Patients admis en réanimation (utilité de base = 0,818)				
Durée	11,16	4,43	43	307
Utilité	0,818	0	0,684	0,818
Utilité moyenne	$11,16 \times 0,818 + 4,43 \times 0 + 43 \times 0,684 + 306,66 \times 0,684 + 0,818 / 2 = 0,736$			
Désutilité appliquée pendant un an dans le modèle aux patients admis en réanimation				0,0823
Patients hospitalisés (utilité de base = 0,802)				
Durée	11,16	0	43	311
Utilité	0,802	0	0,684	0,818
Utilité moyenne	$11,16 \times 0,802 + 0 + 43 \times 0,684 + 311 \times 0,684 + 0,818 / 2 = 0,738$			
Désutilité appliquée pendant un an dans le modèle aux patients non admis en réanimation				0,0642

4.4. Mesure et valorisation des coûts

Coûts d'acquisition

Tableau 26. Coût d'acquisition de la spécialité pharmaceutique Sotrovimab – Source : rapport technique de l'industriel - Avril 2022

Traitement (dose)	Présentation	Prix TTC / conditionnement	Source
Sotrovimab	SOTROVIMAB 500MG/8ML	██████ €	Laboratoire GSK

Coûts d'administration

Sotrovimab est administré à l'hôpital au cours d'une séance, le coût d'administration de ce traitement correspond au type de séjour hospitalier associé à son administration.

Tableau 27. Coût d'administration de Sotrovimab à l'hôpital – Source : rapport technique de l'industriel - Avril 2022

		Effectif (2018)	ENCC : coût complet hors structure et spécialités pharmaceutiques et DMI facturables en sus
28Z07Z	Chimiothérapie pour affection non tumorale, en séance		
	EX-DG	103 348	610 €
	EX-OQN	10 148	306 €
	Coût moyen (€ 2018)		583 €

Coûts de passage aux urgences

Dans le modèle, un coût de passage aux urgences est associé pour les patients arrivant aux urgences mais n'étant pas hospitalisés. En cas d'hospitalisation, le coût lié aux urgences est considéré comme étant inclus directement dans le coût d'hospitalisation.

Le coût lié au passage aux urgences est estimé en cas de non-hospitalisation du patient. Le modèle applique le coût de visite des urgences pour 54% des hospitalisations.

Par conséquent, le coût lié au passage aux urgences et appliqué pour chaque patient hospitalisé dans le modèle est calculé ainsi :

$$Cost\ ED = \frac{X}{Y} * U = \frac{54\%}{46\%} * 188,92 = 201,77$$

Avec X la part de patients arrivé aux urgences mais non hospitalisés, Y la part de patients hospitalisés à la suite d'un passage aux urgences et U le coût moyen d'unité d'œuvre en cas de passage aux urgences.

Coûts d'hospitalisation

Hospitalisation conventionnelle

Les ressources consommées par les patients pris en charge lors d'une hospitalisation conventionnelle ont été estimées à partir du GHM 04M07 « infections et inflammations respiratoires, âge supérieur à 17 ans » et actualisé en €2021 selon l'indice des prix à la consommation 2021 série 06-Santé, de l'INSEE. Ce GHM représente 88% des cas d'hospitalisation pour cause du COVID-19 en 2020.

Afin d'obtenir le coût des patients en hospitalisation conventionnelle sans passage en service de réanimation, ce dernier a été soustrait au coût complet spécifique du GHM. Les coûts associés à la réanimation rapportés dans l'ENCC comprennent l'entretien et la maintenance de la réanimation dans l'hôpital ainsi que les coûts associés au personnel, mais ne permettent pas d'identifier les coûts liés à l'intubation et la respiration artificielle spécifiquement et doivent donc implicitement pris en compte dans le coût de l'hospitalisation conventionnelle.

Par conséquent, pour chaque GHM, les coûts d'hospitalisation conventionnelle sont :

$$Coût\ hospit.\ convent. = Coût\ complet - Coût\ Réa$$

Le coût de prise en charge des patients en hospitalisation conventionnelle est estimé à partir des tarifs 2018 associés aux GHM selon la distribution des séjours en 2020 et 2021 entre les établissements public (ex-DG) et privés (ex-OQN). Ainsi, un coût moyen total lié à l'hospitalisation conventionnelle actualisé en €2021 a été obtenu en pondérant les coûts moyens par GHM par les effectifs de patients rapporté en 2020 et 2021.

Tableau 28. Coût hospitalisation conventionnelle – Source : rapport technique de l'industriel - Avril 2022

	Effectif (2020 + 2021)	Distribution des patients	Coût complet	Coût Réa	Coût hosp. Convent. (€2018)	Coût hosp. Convent. [2021]
Public						
04M07T	106 120	22,1%	861 €	7,06 €	854 €	826 €
04M071	27 408	5,7%	2 398 €	181,61 €	2 217 €	2 144 €
04M072	115 795	24,2%	4 424 €	150,01 €	4 274 €	4 134 €
04M073	150 821	31,5%	6 517 €	287,51 €	6 229 €	6 025 €

04M074	79 217	16,5%	13 463 €	3 014,73 €	10 449 €	10 106 €
Privé						
04M07T	9 084	18,2%	N/A	N/A	N/A	N/A
04M071	2 887	5,8%	2 372 €	- €	2 372 €	2 294 €
04M072	13 641	27,3%	4 268 €	- €	4 268 €	4 128 €
04M073	16 073	32,2%	5 994 €	- €	5 994 €	5 797 €
04M074	8 228	16,5%	11 808 €	853,04 €	10 955 €	10 596 €

Afin de prendre en compte l'arrivée du COVID-19 sur la prise en charge des patients en hospitalisation conventionnelle, les coûts de séjours ont été ajustés en fonction de la durée moyenne de séjour (DMS) hors réanimation observée en 2021. Cette dernière a été calculée à partir des données de l'ENCC 2018 pour lequel les DMS des patients en réanimation sont disponibles et des données de l'ATIH 2021. La DMS pour l'hospitalisation conventionnelle a été obtenue selon le calcul suivant :

$$DMS\ 2021_{hospit} = \left(\frac{DMS\ 2018_{tot}}{DMS\ 2018_{hospit}} \right) * DMS\ 2021_{tot}$$

Les DMS pour chaque GHM sont présentées dans le Tableau ci-dessous.

Tableau 29. DMS pour les patients atteints de COVID-19 pris en charge en hospitalisation conventionnelle – Source : rapport technique de l'industriel - Avril 2022

	DMS 2018			DMS 2021	
	DMS total	DMS réanimation	DMS hospitalisation conventionnelle	DMS total	DMS hospitalisation conventionnelle
Public					
04M07T	0,69	0,01	0,68	0,40	0,40
04M071	3,90	0,13	3,77	2,64	2,55
04M072	8,20	0,14	8,06	7,10	6,98
04M073	12,73	0,30	12,43	11,92	11,64
04M074	18,92	3,17	15,75	22,22	18,50
Privé					
04M07T	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
04M071	4,90	0,51	4,39	2,65	2,37
04M072	9,07	1,05	8,01	7,50	6,63
04M073	12,62	2,27	10,35	11,81	9,69
04M074	23,00	12,31	10,69	24,37	11,33

Le coût moyen par séjour en 2021 a ainsi pu être calculé pour chaque GHM à partir du calcul en croix :

$$\frac{\text{Coût hospit convent.}_{2018} * \text{DMS } 2021_{\text{hospit}}}{\text{DMS } 2018_{\text{hospit}}} = \text{Coût hospit convent.}_{2021}$$

Tableau 30. Coût moyen d'hospitalisation en hospitalisation conventionnelle

	Coût hospitalisation conventionnelle (2018)	DMS hospitalisation conventionnelle (2018)	DMS hospitalisation conventionnelle (2021)	Coût hospitalisation conventionnelle (2021)
Public				
04M07T	826 €	0,68	0,40	482 €
04M071	2 144 €	3,77	2,55	1 449 €
04M072	4 134 €	8,06	6,98	3 579 €
04M073	6 025 €	12,43	11,64	5 641 €
04M074	10 106 €	15,75	18,50	11 870 €
Privé				
04M07T	N/A	N/A	N/A	N/A
04M071	2 294 €	4,39	2,37	1 240 €
04M072	4 128 €	8,01	6,63	3 414 €
04M073	5 797 €	10,35	9,69	5 424 €
04M074	10 596 €	10,69	11,33	11 226 €

Tableau 31. Coût moyen d'hospitalisation en hospitalisation conventionnelle (€2021) — Source : rapport technique de l'industriel - Avril 2022

	Ex-DG		Ex-OQN	
GHM	N	Coût hospitalisation conventionnelle (€2021)	N	Coût hospitalisation conventionnelle (€2021)
04M07T	106 120	482 €	9 084	N/A
04M071	27 408	1 449 €	2 887	1 240 €
04M072	115 795	3 579 €	13 641	3 414 €
04M073	150 821	5 641 €	16 073	5 424 €
04M074	79 217	11 870 €	8 228	11 226 €
Moyenne pondérée	4 790 €		4 602 €	
Coût moyen hospitalisation conventionnelle (€2021)	4 772,67 €			

Réanimation

Les ressources consommées par les patients pris en charge en réanimation ont été estimées à partir du GHM 04M07 « infections et inflammations respiratoires, âge supérieur à 17 ans ». Ce GHM représente 88% des cas d'hospitalisation pour cause du COVID-19 en 2020.

Le coût de prise en charge des patients en réanimation est estimé à partir des tarifs 2018 associés aux GHM selon la distribution des séjours entre les établissements public (ex-DG) et privés (ex-OQN).

Le coût journalier d'un séjour en réanimation a été calculé en fonction de la DMS moyenne obtenue à partir des données de l'ENCC 2018 selon la formule suivante :

$$\frac{\text{Coûts Réa Moyen}}{DMS_{Réa}} = \text{Coûts Réa Journalier}$$

Tableau 32. Coût journalier de prise en charge des patients atteints de COVID-19 en service de réanimation – Source : rapport technique de l'industriel - Avril 2022

GHM	ENCC 2018 public				Coût journalier réanimation (€2021)
	N	Coût réanimation	DMS réanimation	Coût journalier réanimation (€2018)	
04M07T	77 913	7,06 €	0,01	999 €	966 €
04M071	16 602	181,61 €	0,13	1 393 €	1 347 €
04M072	84 606	150,01 €	0,14	1 078 €	1 043 €
04M073	101 541	287,51 €	0,3	951 €	919 €
04M074	56 713	3 014,73 €	3,17	952 €	921 €
Moyenne pondérée				1 016 €	984,49 €

Ainsi, le coût journalier d'un séjour en réanimation a été estimé à 984 € en 2021.

Coûts de consultations en ambulatoire

Une part des patients est supposée être prise en charge lors de consultations externes. Considérant une perspective restreinte au « système de santé », le coût d'une consultation médicale pour un généraliste est de 25 € auxquels s'ajoutent les dépassements d'honoraires. Ces dépassements ont été estimés sur la base des données disponibles sur le site de l'Assurance Maladie, à partir des fichiers décrivant les honoraires et l'activité de tous les professionnels de santé en 2018. Ce coût est actualisé en prenant en compte l'IPC du secteur santé entre 2018 et 2021.

Les coûts sont présentés dans le Tableau 33.

Tableau 33. Coût d'une consultation ambulatoire par un médecin généraliste – Source : rapport technique de l'industriel - Avril 2022

	Coût de la consultation	Dépassement d'honoraire (€2018)	Dépassement d'honoraire (€2021)	Coût total (€2021)
Médecin généraliste	25 €	0,53 €	0,52 €	25,52 €

4.4.1.1. Dépenses de santé non liées au COVID-19

Le modèle permet de prendre en compte les dépenses de santé liées aux patients en rémission du COVID-19. Considérant une perspective restreinte au « système de santé », le modèle inclut les dépenses remboursées par l'Assurance Maladie ainsi que le reste à charge (RAC) des patients.

Tableau 34. Dépenses de santé moyenne annuelle par tranche d'âge – Source : rapport technique de l'industriel - Avril 2022

Tranche d'âge	Dépenses de santé totales
0	1 182,57 €

1 - 5	850,62 €
6 - 10	1 141,08 €
11 - 15	1 120,33 €
16 - 20	1 182,57 €
21 - 25	1 369,29 €
26 - 30	1 659,75 €
31 - 35	1 763,49 €
36 - 40	1 867,22 €
41 - 45	2 157,68 €
46 - 50	2 572,61 €
51 - 55	3 070,54 €
56 - 60	3 526,97 €
61 - 65	4 004,15 €
66 - 70	4 751,04 €
71 - 75	5 643,15 €
76 - 80	6 680,50 €
81 - 85	7 593,36 €
85+	8 796,68 €

4.5. Présentation des résultats et exploration de l'incertitude

4.5.1. Résultats dans l'analyse de référence

4.5.1.1. Résultats de l'étude d'efficience

Tableau 35. Résultats actualisés de l'analyse coûts-résultats en analyse de référence – Source : rapport technique de l'industriel - Avril 2022

Interventions	Coûts totaux	AVs	QALYs	RDCR (€/AVG)	RDCR (€/QALY)
Sotrovimab	21 420 €	5,042*	4,035	72 299 €	95 230 €
soins standards	18 229 €	4,998*	4,001	Référence	Référence

4.5.1.2. Résultats de l'étude de coût

Tableau 36. Résultats de coûts désagrégés par patient, actualisés, analyse de référence – Source : rapport technique de l'industriel - Avril 2022

Postes de coût	Sotrovimab	Soins standards	Différentiel sotro- vimab/ soins standards
Coûts d'acquisition des traitements	██████	██████	██████

Coûts d'administration des traitements			
Coûts de prise en charge ambulatoire	25,52 €	0,00 €	25,52 €
Coûts d'hospitalisation en réanimation	46,37 €	220,83 €	-174,45 € (-79%)
Coûts d'hospitalisation conventionnelle	56,46 €	268,84 €	-212,38 € (-79%)
Coûts d'hospitalisation Total	102,83 €	489,66 €	-386,83 € (-79%)
Dépenses liées à la santé	18 116,74 €	17 738,99 €	377,75 € (+2%)
Coût total	21 420,41 €	18 228,65 €	3 191,76 € (+18%)

4.5.1.3. Résultats de l'étude des résultats de santé

Tableau 37. Résultats de santé désagrégés par patient, actualisés, analyse de référence – Source : rapport technique de l'industriel - Avril 2022

Résultats	Sotrovimab	Soins standards	Différentiel Sotrovimab/ Soins standards
Années de vies gagnées			
Phase aiguë (ambulatoire et hospitalisation)	0,041	0,041	-0,0004 (-1,03%)
Post-phase aiguë	5,001	4,956	0,045 (0,90%)
Total	5,042	4,998	0,044 (0,88%)
Années de vies gagnées pondérées par la qualité de vie (QALY)			
Phase aiguë (ambulatoire et hospitalisation)	0.034	0.034	-0.0003 (-1.02%)
Post-phase aiguë	4.001	3.967	0.034 (0.85%)
Total	4.035	4.001	0.034 (0.84%)

4.5.1.4. Autre résultat

Tableau 38 : Nombre d'évènements évités dans l'analyse de référence – Source : rapport technique de l'industriel - Avril 2022

	Sotrovimab	Soins standards	Différence Sotrovimab
Part de patients hospitalisés	0,0113	0,0538	-0,0425 (-79%)
Part de patients inclus en réanimation	0,0021	0,0099	-0,0078 (-79%)
Part de décès	0,0025	0,0117	-0,0092 (-79%)

4.5.2. Analyse de l'incertitude dans l'analyse de référence

4.5.2.1. Analyses déterministes

Tableau 39. Analyses de sensibilité déterministes sur les choix structurants et les choix de modélisation – Source : rapport technique de l'industriel - Avril 2022

Analyse principale	Analyse de sensibilité	Source/justification de l'option alternative testée
Choix structurants		
Actualisation 2,5%	0%, 4%	Guide méthodologique HAS
Horizon temporel 5 ans	Horizon temporel entre 1 et 10 ans avec un pas d'un an et une analyse à 20 ans	Impacts attendus du produit mais incertains sur toute la vie des patients
Population simulée		
Distribution moyenne des cohortes de patients à partir des données de Santé Publique France et de l'ATIH.	Distributions alternatives en analyses en scénario	Evolution au cours du temps du type de patients infecté au COVID-19

Tableau 40. Paramètres considérés dans les analyses de sensibilité déterministes et probabilistes

Paramètres	Valeur de référence	Analyses déterministes			Analyses probabilistes	
		Variation	Borne basse	Borne haute	Distribution, paramètres	Justification
Transfert réanimation à hospitalisation conventionnelle	0,043	±20%	0,034	0,052	Beta	Permet de maintenir les valeurs dans l'intervalle [0 ; 1] Paramétrée sur la moyenne et l'écart type
Probabilité de décès	0,191		0,153	0,229		
Probabilité de sortie depuis hospitalisation conventionnelle	0,0596		0,0477	0,0715		
Transfert urgence vers réanimation	0,2392		0,191	0,287		
Transfert urgence vers hospitalisation conventionnelle	0,760		0,608	0,912		
Probabilité de récupération, ambulatoire	0,9462		0,757	1	Beta	
Probabilité d'hospitalisation	0,0538		0,043	0,064	Beta	

Effet traitement	0,21		0,168	0,252	Beta	
Scores d'utilité						
Désutilité pour les patients après hospitalisation sans passage en réanimation	-0,0642	±20%	-0,0513	-0,0774	Beta	Permet de maintenir les valeurs dans l'intervalle [0 ; 1] Paramétrée sur la moyenne et l'écart type
Désutilité pour les patients après hospitalisation avec passage en réanimation	-0,0823		-0,0658	-0,0987		
Paramètres de coûts						
Coût administration	583 €	±20%	466 €	700 €	Gamma	Supérieure à 0 Paramétrée sur la moyenne et l'écart type
Coût d'hospitalisation conventionnelle	4994,45 €		3996 €	5993 €		
Coût journalier réanimation	984,49 €		788 €	1181 €		
Coût consultation ambulatoire	25,52 €		20,41 €	30,62 €		

Tableau 41. Résultats de l'analyse de sensibilité déterministe sur les variables du modèle – Source : rapport technique de l'industriel - Avril 2022

Paramètre	RDCR associé à la		% Variation du RDCR	
	Moyenne	IC95%	Borne basse	Borne haute
Taux d'hospitalisation	0,053	0,04 - 0,06	119 105	79 313
Coût Sotrovimab			79 761	110 699
Taux de décès hospitalier	0,191	0,153 - 0,23	112 241	83 849
RR hospitalisation Sotrovimab	0,21	0,17 – 0,25	90 409	100 592
Coût administration Sotrovimab	583 €	466€ - 700€	91 751	98 709
Désutilité sans hospitalisation	-0.0642	-0.05 - -0.08	93 765	96 742

Coût hospitalisation	4 994 €	3 996€ – 5 993€	96 497	93 963	1,3%	-1,3%
Coût journalier réanimation	984 €	788€ – 1 181€	96 269	94 191	1,1%	-1,1%
Transfert Réanimation vers hospitalisation conventionnelle	0.043	0.035 – 0.052	94 051	96 035	-1,2%	0,8%
Désutilité hospitalisation sans Réanimation	-0.0642	-0.05 - -0.08	96 182	94 296	1,0%	-1,0%
Désutilité hospitalisation avec Réanimation	-0,0823	-0,07 - -0.1	95 494	94 967	0,3%	-0,3%
Taux sortie hôpital	0.059	0.048 – 0.072	95 482	95 065	0,3%	-0,2%
Coût consultation MG	25 €	20€ - 31€	95 078	95 382	-0,2%	0,2%
Taux Transfert vers Réanimation	0.239	0.191 – 0.287	95 152	95 307	-0,1%	0,1%

Figure 2. Résultats de l'analyse de sensibilité déterministe sur les variables du modèle – Source : rapport technique de l'industriel - Avril 2022



4.5.2.2. Analyses en scénario

Tableau 42. Résultats synthétiques des analyses en scénario et variation du RDCR par rapport à l'analyse de référence – Source : rapport technique de l'industriel - Avril 2022

Traitement	Total des coûts	Total des QALY	RDCR	RDCR : Variation absolue (€)	RDCR : Variation proportionnelle (%)
Analyse de référence			95 230 €/QALY vs. soins standards		

Scénario 1.A : Taux d'actualisation 0%					
Soins standards	19 358 €	4,23			
Sotrovimab	22 574 €	4,26	90 916 €	-4 314 €	-5%
Scénario 1.B : Taux d'actualisation 4%					
Soins standards	17 602 €	3,88			
Sotrovimab	20 781 €	3,91	97 817 €	2 587 €	3%
Scénario 2.A : Horizon temporel de 1 an					
Soins standards	490 €	1,14			
Sotrovimab	3 304 €	1,14	289 255 €	194 025 €	204%
Scénario 2.B : Horizon temporel de 2 ans					
Soins standards	5 025 €	1,90			
Sotrovimab	7 940 €	1,92	178 381 €	83 151 €	87%
Scénario 2.C : Horizon temporel de 3 ans					
Soins standards	9 519 €	2,64			
Sotrovimab	12 532 €	2,66	133 807 €	38 577 €	41%
Scénario 2.D : Horizon temporel de 4 ans					
Soins standards	13 803 €	3,33			
Sotrovimab	16 906 €	3,36	109 999 €	14 769 €	16%
Scénario 2.E : Horizon temporel de 6 ans					
Soins standards	22 495 €	4,64			
Sotrovimab	25 770 €	4,68	85 155 €	-10 075 €	-11%
Scénario 2.F : Horizon temporel de 7 ans					
Soins standards	26 569 €	5,25			
Sotrovimab	29 921 €	5,29	77 859 €	-17 371 €	-18%
Scénario 2.G : Horizon temporel de 8 ans					
Soins standards	30 645 €	5,83			
Sotrovimab	34 071 €	5,88	72 498 €	-22 732 €	-24%
Scénario 2.H : Horizon temporel de 9 ans					
Soins standards	34 482 €	6,39			

Sotrovimab	37 974 €	6,44	68 464 €	-26 766 €	-28%
Scénario 2.I : Horizon temporel de 10 ans					
Soins standards	38 342 €	6,92			
Sotrovimab	41 897 €	6,98	65 384 €	-29 846 €	-31%
Scénario 2.J : Horizon temporel de 20 ans					
Soins standards	69 271 €	10,87			
Sotrovimab	73 168 €	10,94	56 382 €	-38 848 €	-41%
Scénario 3 : Distribution des profils Mai 2020 – Juillet 2021 (idem soumission initiale)					
Soins standards	14 397 €	4,17			
Sotrovimab	17 592 €	4,20	116 659 €	21 429 €	23%
Scénario 4 : Ajout de l'aide financière					
Soins standards	18 489 €	4,00			
Sotrovimab	21 475 €	4,03	89 084 €	-6 146 €	-6%
Scénario 5.A : Taux d'hospitalisation Yordanov et al. (idem soumission initiale)					
Soins standards	18 696 €	3,91			
Sotrovimab	21 519 €	4,02	26 331 €	-68 899 €	-72%
Scénario 5.B : Taux d'hospitalisation Essai COMET-ICE					
Soins standards	18 442 €	3,98			
Sotrovimab	21 465 €	4,03	59 540 €	-35 689 €	-37%
Scénario 6 : Désutilités Andrade (idem soumission initiale)					
Soins standards	18 229 €	3,93			
Sotrovimab	21 420 €	3,96	97 650 €	2 420 €	3%
Scénario 7 : Absence de prise en compte de la désutilité lié au COVID-19 pour les patients en ambulatoire					
Soins standards	18 229 €	4,06			
Sotrovimab	21 420 €	4,10	88 329 €	-6 901 €	-7%
Scénario 8.A : Coût d'acquisition XEVUDY					
Soins standards	18 229 €	4,00			
Sotrovimab	20 754 €	4,03	75 354 €	-19 876 €	-21%
Scénario 8.B : Coût d'acquisition XEVUDY					

Soins standards	18 229 €	4,00			
Sotrovimab	20 902 €	4,03	79 761 €	-15 469 €	-16%
Scénario 8.B : Coût d'acquisition XEVDY					
Soins standards	18 229 €	4,00			
Sotrovimab	21 161 €	4,03	87 496 €	-7 734 €	-8%
Scénario 9 : Taux de mortalité hospitalière alternatif (idem soumission initiale)					
Soins standards	18 254 €	4,01			
Sotrovimab	21 426 €	4,04	107 997 €	12 767 €	13%

4.5.2.3. Analyse probabiliste

Tableau 43. Résultats moyens des ASP – Source : rapport technique de l'industriel - Avril 2022

Interventions	Coûts totaux	AV	QALY	RDCR €/AVG	RDCR €/QALY
Soins standards	18 230 €	4,998	4,058	-	-
Sotrovimab	21 422 €	5,042	4,092	72 004 €	93 523 €

Figure 3. Nuage de points des coûts par QALY de sotrovimab vs Soins standards dans les analyses de sensibilité probabiliste – Source : rapport technique de l'industriel – Avril 20200

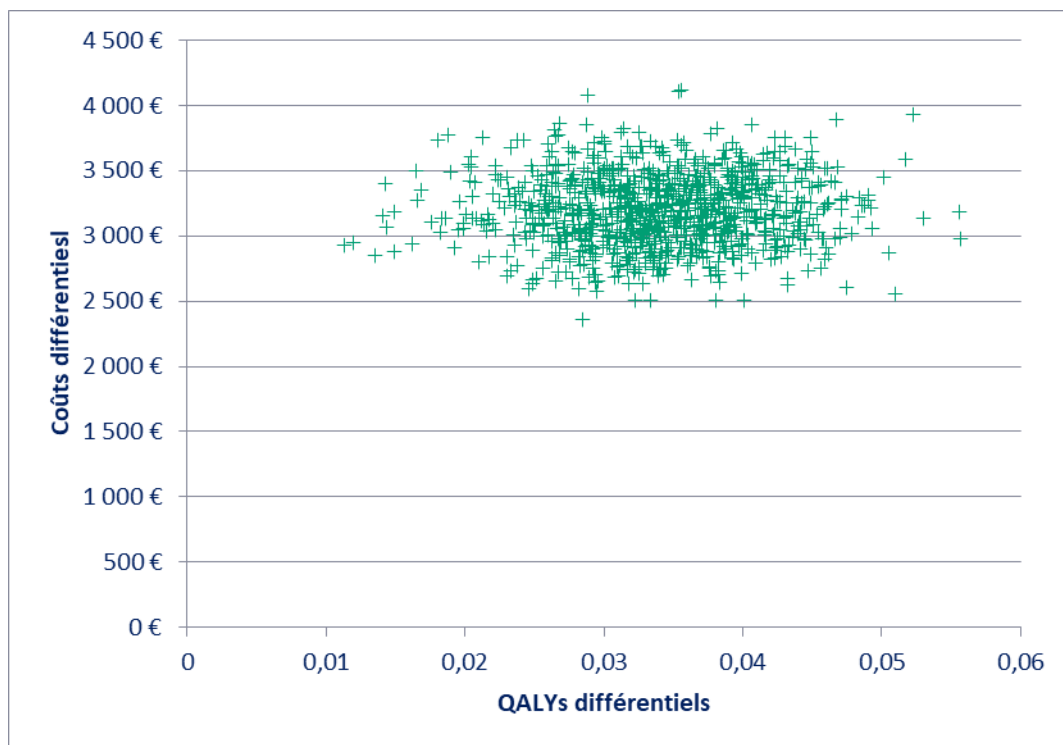


Figure 4. Courbe d'acceptabilité de sotrovimab vs. Soins standards dans l'analyse de référence – Source : rapport technique de l'industriel - Avril 2022

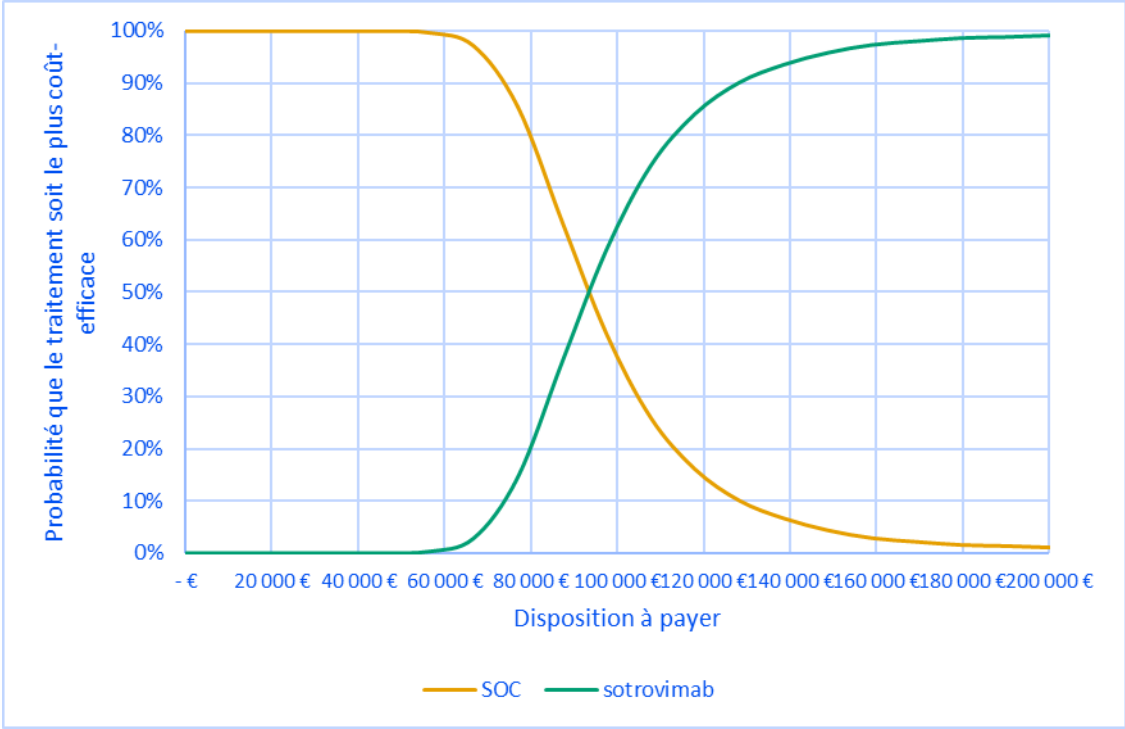


Table des annexes

Aucune entrée de table des matières n'a été trouvée.

Annexe 1. Documents supports

L'analyse critique évalue la recevabilité de l'évaluation économique au regard du guide méthodologique en vigueur (HAS, 2011).

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

Rapport de présentation en vue d'une soumission à la CEESP (dépôt le 21/03/2022);

Rapport technique de l'analyse d'efficience (dépôt le 21/03/2022 et 20/05/2022) ;

Version électronique du modèle économique au format Excel (21/03/2022).

Des documents complémentaires ont également été fournis dans le dossier :

Bibliographies du rapport de présentation et du rapport technique.

Guide utilisateur du modèle Excel (version du 21/03/2022) ;

Précisions complémentaires fournies par l'industriel en réponse (20/05/2022) à la demande de mise à jour de l'évaluation économique par le SEM (12/04/2022).

Annexe 2. Échange technique avec l'industriel

La liste de questions techniques ci-dessous a été adressée à l'industriel.

À la suite du projet d'avis validé le **DATE** l'industriel a souhaité présenter ses commentaires lors d'une audition qui a eu lieu le **DATE**.

Afin que les résultats de l'évaluation économique soient clairs, une modélisation appropriée et adaptée doit tenir compte des éléments suivants :

1. L'évolution de la pathologie, sa prise en charge et en particulier la place des vaccins chez les patients en France en lien avec l'indication évaluée. Les caractéristiques des patients simulés doivent être comparables à celles de la population française de l'indication. L'impact de la vaccination sur la population française simulée n'a pas été appréhendé dans l'évaluation économique proposée ;
2. La pertinence des résultats de l'évaluation économique (ex. les résultats définis en termes de bénéfice de survie et leur extrapolation) pour le décideur compte tenu de l'évolution la pathologie, de sa prise en charge et de l'incertitude sur l'horizon temporel ;
3. La majorité des questions portent sur des aspects importants de modélisation, de sources de données et de valorisation des résultats de santé sont susceptibles de modifier l'analyse de référence.

Le cas échéant, les éléments 1 et 2 devraient faire l'objet d'une discussion approfondie.

Contexte, impact revendiqué et pathologie

1. Une estimation et une documentation de la population cible fondée sur les données épidémiologiques disponibles sont attendues.

Explication : une estimation d'une population cible à « un maximum de 20% du nombre de nouveaux cas de COVID-19 » n'est pas suffisante, et il n'est pas clair de savoir comment celle-ci a été estimée. Il est attendu des précisions supplémentaires sur l'estimation du chiffre d'affaires.

2. Un impact sur l'organisation des soins est revendiqué. Une documentation spécifique au sotrovimab tenant compte de la prise en charge actuelle et des données récentes sont attendues.
3. Concernant l'accès précoce du sotrovimab, pouvez-vous :
 - documenter les caractéristiques des patients actuellement traités et les principales données cliniques (tolérance et/ou efficacité) disponibles ?
 - indiquer le montant de l'indemnité maximale ?

Choix structurant de l'évaluation

Objectif et population d'analyse

4. Dans l'évaluation économique déposée, l'objectif a été formulé en se fondant sur l'indication d'AMM et de la demande de remboursement. Toutefois, l'évaluation déposée se fonde uniquement sur l'essai pivot COMET-ICE et n'intègre pas l'ensemble des patients de l'indication (notamment les immunodéprimés). Une discussion, et le cas échéant, une reformulation de l'objectif est attendue.

Explication : l'objectif de l'évaluation économique regroupe l'ensemble des patients « à risque de développer une forme grave », et dans l'essai COMET-ICE, il est spécifié qu'un « patient à risque de forme grave COVID-19 est défini comme un patient âgé de plus de 55 ans et/ou présentant un des facteurs de risques suivant :

- Diabète (nécessitant un traitement) ;
- Obésité (IMC>35kg/m²) ;
- Maladie rénale chronique (DFGe<60 mL/min/1,73m² selon l'équation MDRD), insuffisance cardiaque congestive (classe NYHA ≥ II) ;
- Bronchopneumopathie chronique obstructive (antécédents de bronchite chronique, de maladie pulmonaire obstructive chronique ou d'emphysème avec dyspnée à l'effort), et asthme modéré à sévère (traitement par corticostéroïde inhalé afin de contrôler les symptômes / prescription de corticostéroïde par voie orale datant de moins d'un an) ».

Horizon temporel

- Un horizon temporel plus court et adapté doit être considéré dans l'analyse de référence au regard de l'incertitude entourant le contexte sanitaire actuel, l'histoire naturelle et l'évolution de la pathologie, l'espérance de vie des patients concernés par l'indication.

Comparateur(s)

- Une mise à jour de la prise en charge française actuelle du Covid-19 est attendue, en particulier l'impact de l'évolution des pratiques de soins courants et de la vaccination. Serait-il possible d'intégrer les vaccins dans les comparateurs ou, le cas échéant, la sous-population des patients vaccinés dans le modèle ?

Explication :

La prise en charge standard a évolué depuis mars 2020 ; en plus des éléments d'argumentaire détaillés, une présentation sous forme de tableau synthétique tel que proposée ci-dessous pourrait être utilisée :

Traitement à considérer parmi les comparateurs	Recommandé : HAS et sociétés savantes	Utilisation en vie réelle (enquêtes de prescription)	Utilisation (enquête épidémiologique telle que XX)	Prise en compte dans l'analyse de l'efficience
Traitement 1	-HAS : XX -Sociétés savantes : XX :	X%	X%	Non Justification :
Traitement 2				

- L'industriel mentionne dans le rapport (page 34) qu'une analyse de faisabilité de comparaison indirecte entre sotrovimab et d'autres traitements précoces de la COVID-19 a été entreprise sur la base des données d'efficacité des essais cliniques. Pouvez-vous fournir cette étude et discuter la comparabilité entre les différents traitements du COVID-19 ?

Population d'analyse

- L'analyse de référence intègre des catégories de classe d'âge (18-54, 55-64, 65-80 et > 80 ans) :
 - Pouvez-vous argumenter le choix de ces classes d'âge (notamment en fonction de l'évolution des pratiques récentes) ?
 - Il est mentionné dans le rapport technique que « dans l'analyse de référence, la distribution des patients était obtenue par la moyenne observée de cas positif au COVID-19 ». Le lien entre la définition des classes d'âge et leur pondération n'est pas clair. Pouvez-vous documenter comment ces classes d'âges ont été pondérées ?

9. Il est attendu une mise à jour des recommandations concernant les facteurs de risques associés à une forme grave du COVID-19. Il est également attendu une comparaison de ces facteurs de risques entre ceux défini dans les recommandations actuelles (HCSP ou HAS) à ceux des critères d'inclusions de l'étude COMET-ICE (et le cas échéant, une mise à jour du **Tableau 7**, page 33, rapport technique).

Choix de modélisation

D'une manière générale, les différentes formules de calcul mentionnées dans le rapport technique doivent être explicitées, vérifiées et accompagnées par des exemples illustrant leurs utilisations (ex. sortie de l'hôpital, probabilité journalière, page 48).

Population simulée

10. Une analyse de la transposabilité des caractéristiques de la population de l'essai COMET-ICE (ex. classes d'âge, poids, comorbidités) à celles de la population de l'indication en France est attendue.

Source des données

11. Une mise à jour des sources de données épidémiologiques intégrées dans le modèle est attendue (ex. distribution des patients positifs au COVID-19 par mois et par tranche d'âge).
12. Des vérifications et le cas échéant des corrections des valeurs des paramètres issus des références françaises (ex. Boelle et al, 2020) sont attendues (ex. durée moyenne d'hospitalisation).

Choix, structure du modèle, probabilité de transition

13. Il est mentionné dans la page 38 du rapport que: « Le modèle se comporte comme un modèle de Markov et incorpore des transitions entre états pour une variété de profils de patients ».
- De manière similaire, dans le tableau de synthèse (page 46) : « Modélisation de l'évolution de la pathologie basée sur un modèle de Markov de cohorte à 6 états », les arguments donnés pour justifier le choix d'une simulation Discretely-Integrated Condition Event (DICE) ne sont pas convaincants. Pouvez-vous justifier pourquoi un choix d'un modèle simple de Markov (phase aigüe + phase de moyen terme) n'a pas été fait ? Ou un choix d'un modèle combinant un arbre décision et un modèle de Markov ?
 - La Figure 4 (page 40) décrit le sens de transition pour les patients hospitalisés :
 - Serait-il possible d'indiquer dans une figure de synthèse les flèches des transitions et les probabilités de transition associées ?
 - À l'aide d'un exemple de calcul simple, pouvez préciser comment « **le modèle se comporte comme un modèle de Markov et incorpore des transitions entre états pour une variété de profils de patients (c'est-à-dire des groupes d'âge/de risque)** » ?
14. La structure du modèle intègre l'état « COVID long », et il est mentionné que « **étant donné que le risque de survenue du COVID long et ses impacts à moyen et long terme sont encore méconnus, celui-ci n'a pas été pris en compte dans les analyses présentées** » : Pouvez-vous argumenter l'intérêt d'avoir intégré cet état de santé dans le modèle ? Serait-il possible d'intégrer des données permettant de justifier la présence de cet état ?
15. Dans la figure 3 (rapport technique, page 38), les modules implémentés dans le modèle sont mentionnés (patients atteints de COVID-1, prise en charge en ambulatoire, boelle, COVID long et décès). Sauf erreur de notre part, l'industriel n'intègre pas un module spécifique à la réanimation. Pouvez-vous justifier davantage l'absence de prise en compte de ce module et son impact sur les résultats du modèle ?

16. Il est mentionné dans le rapport (page 38) que pour les besoins de cette étude, le modèle WAVE a été développé selon trois modules, simulant :

- **Le traitement des patients atteints de COVID-19 léger/modéré dans un cadre ambulatoire (ambulatoire « aigu ») ;**
- **Le traitement des patients hospitalisés à cause du COVID-19 (hospitalisation aiguë) ;**
- **Les conséquences à long terme de la maladie COVID-19 (COVID-19 long), non prises en comptes dans les analyses du présent dossier.**

Pouvez-vous préciser l'articulation entre le modèle WAVE, le modèle actuel et l'indication évaluée ?

17. Pouvez-vous préciser comment les probabilités de transition ont été calibrées sur la base des études observationnelles réalisées lors de la première et/ou deuxième vague du COVID-19 en France et, le cas échéant, actualiser cet exercice de calibration en fonction de l'évolution récente de l'infection ?

18. Une documentation et une justification de toutes les hypothèses émises sont attendues, au regard des éventuelles mises à jour de la prise en charge et des connaissances sur l'histoire naturelle de la maladie.

Explication : exemples :

- *selon les données publiées jusqu'au juillet 2021, le modèle n'intègre pas de passages itératifs entre l'hospitalisation conventionnelle et les urgences. Seule une orientation initiale en réanimation après le passage aux urgences est modélisée (avec une sortie après un passage en hospitalisation conventionnelle) ;*
- *les patients pris en charge en réanimation doivent transiter préalablement par une hospitalisation conventionnelle avant de pouvoir sortir ;*
- *la probabilité de décès liée à l'hospitalisation des patients est appliquée exclusivement aux patients en hospitalisation conventionnelle ;*
- *les nouveaux patients arrivent aux urgences et sont soit transférés en hospitalisation conventionnelle soit en réanimation ;*
- *la sortie d'hospitalisation ne s'applique qu'aux patients en hospitalisation conventionnelle ; par conséquent, les patients en réanimation doivent d'abord transiter par l'hospitalisation conventionnelle avant de pouvoir sortir de l'hôpital.*

Événements intercurrents

19. Pouvez-vous comparer l'incidence des événements indésirables observés dans l'essai COMET-ICE à d'autres données issues de la littérature (ex. évaluations portant sur des médicaments prescrits dans la prise en charge du COVID-19) ?

Extrapolation

20. Dans le modèle, aucune information n'est renseignée sur les extrapolations et leurs hypothèses. Une description détaillée est attendue.

Identification, mesure et valorisation des utilités

21. Une mise à jour de la littérature sur la prise en compte de la qualité de vie spécifique au COVID-19 et l'estimation des scores d'utilité dans la modélisation sont attendues.

- 22. Une désutilité obtenue chez des patients adultes hospitalisés pour une pneumonie à pneumocoque (étude PNEUMOCOST, Andrade et al, 2021) a été appliquée en cas d'hospitalisation due à l'infection au a été retenue SARS-CoV2. Une documentation en matière des similitudes de l'histoire naturelle des deux infections (ex. des symptômes) et de prise en charge entre les patients hospitalisés pour une pneumonie communautaire et un COVID-19 (phase aigüe et à moyen terme) est attendue.**
- 23. Pouvez-vous présenter le calcul des désutilités et les scores d'utilités associées aux états de santé et intégrées dans le modèle ? Une formule sur le calcul des désutilités est renseignée, sans documentation.**
- 24. L'étude d'Andrade et al. (2021) ne fait aucune distinction de la qualité de vie des patients en fonction d'un séjour en réanimation ou en hospitalisation conventionnelle et rapporte une désutilité moyenne prenant en compte implicitement un passage en réanimation, séjour ayant potentiellement un impact important sur la qualité de vie du patient :**
- Une discussion des limites de cette estimation et son impact sur les résultats du modèle sont attendues ;
 - Une éventuelle méthode alternative d'estimation des désutilités dans l'analyse de référence et, le cas échéant, des analyses de sensibilité en scénario sont attendues.
- 25. Une argumentation de l'hypothèse d'équivalence entre les utilités pré- et post-hospitalisations est attendue. Des analyses de sensibilité en scénario montrant l'aspect conservateur de cette hypothèse sont attendues.**

Identification, mesure et valorisation des coûts

D'une manière générale, une mise à jour de la section coûts est attendue selon les réponses aux questions relatives à la modélisation et aux sources de données.

- 26. Concernant les coûts de réanimation, avez-vous considéré un coût spécifique à une prise en charge spécifique COVID ou un coût standard ?**
- 27. Dans le rapport (coût d'administration, page, 52), l'industriel considère l'hypothèse suivante dans la modélisation des coûts «...En cas d'hospitalisation, le coût lié aux urgences est considéré comme étant inclus directement dans le coût d'hospitalisation ». Une documentation de cette hypothèse est attendue.**
- 28. Il est mentionné dans le rapport (hospitalisation conventionnelle, page 53), « afin de distinguer le coût des patients en réanimation, les coûts des services de réanimation ont été exclus des coûts totaux. Malgré tout, compte tenu de l'impossibilité d'isoler les coûts liés à l'intubation et la respiration artificielle, ces derniers sont implicitement pris en compte dans le coût total de l'hospitalisation conventionnelle ». Une mise à jour en fonction des données récentes et une documentation de cette méthode de calcul sont attendues.**
- 29. Il est mentionné dans le rapport technique (page 52) : « Entre février 2020 et juillet 2021, 1 004 151 patients ont été admis aux urgences pour cause de COVID-19 en France ». En tenant compte de l'évolution de la situation sanitaire depuis juillet, les mises à jour des estimations suivantes sont attendues :**
- le coût lié au passage aux urgences ;
 - la durée moyenne de séjour (DMS) ;
 - les calculs liés à la réanimation.

Validation

- 30. Une comparaison des choix structurants et des résultats du modèle à ceux de la littérature récente portant sur des médicaments similaires dans le traitement du covid-19 est attendue.
- 31. Pouvez-vous réaliser une validation externe des résultats du modèle en tenant compte des données récentes portant sur les derniers 6 mois ?

Résultats

- 32. Pouvez-vous documenter les méthodes de calcul des événements évités et leurs extrapolations (ex. coût par hospitalisation évitée, coût par admission en réanimation évitée, coût par décès évité) ?
-

Analyses de sensibilité

- 33. Il est attendu une présentation claire et détaillée des paramètres de l'analyse probabiliste (paramètres, distributions, source et justification). Cette présentation devrait également figurer dans le rapport technique de l'efficience mis à jour (post- échange technique).
- 34. Pouvez-vous montrer à l'aide d'un graphique que le nombre de simulations retenues permet de stabiliser l'estimation probabiliste du RDCR ? Si ce n'est pas le cas, pouvez-vous modifier le nombre d'itérations afin qu'il puisse garantir une stabilisation (ou une convergence) de l'estimation probabiliste des résultats du modèle ? Pouvez-vous présenter les mises à jour des résultats probabilistes et actualisés du modèle (coûts, années de vie gagnées, QALY, RDCR en € /années de vie gagnées et RDCR en €/QALY) ?
- 35. Pouvez-vous justifier l'absence de prise en compte de la corrélation des paramètres dans l'analyse probabiliste (ex. décomposition Cholesky) ?
- 36. Des analyses de sensibilité (RDCR, années de vie gagnées, QALY, résultats en termes de coût évité) selon les horizons temporels suivants sont attendues : 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 et 10 ans ?
- 37. Pouvez-vous présenter des analyses en scénario portant sur des baisses du prix d'acquisition du sotrovimab (ex. -10%, -20%, -50%) ?
- 38. Dans le tableau 29, une distribution statistique a été associée au paramètre effet du traitement ? Pouvez-vous préciser quel est le critère de résultat clinique qui est associé à cet effet du traitement ?
- 39. Des analyses de sensibilité en scénario sur la modélisation de la mortalité sont attendues.
- 40. Des analyses de sensibilité en scénario sur la modélisation des transitions sont attendues (ex. l'hypothèse selon laquelle en cas d'hospitalisation, seuls les patients pris en charge en hospitalisation conventionnelle peuvent sortir de l'hôpital).
- 41. Pouvez-vous réaliser une analyse de sensibilité en scénario intégrant les événements indésirables ?
- 42. Dans l'analyse de référence, une présentation du scénario le plus conservateur (i.e. application de la désutilité liée à l'hospitalisation) dans l'état de santé « prise en charge ambulatoire » est attendue.

Table des illustrations et des tableaux

Table des figures

Figure 1. Risque conditionnel à un test positif d'entrer en hospitalisation conventionnelle quel que soit le motif (haut) ou pour motif COVID-19 (bas) pour les personnes non-vaccinées (gauche), complètement vaccinées sans rappel (centre) et avec (droite) - Source : rapport technique de l'industriel - Avril 2022	40
Figure 2. Résultats de l'analyse de sensibilité déterministe sur les variables du modèle – Source : rapport technique de l'industriel - Avril 2022	59
Figure 3. Nuage de points des coûts par QALY de sotrovimab vs Soins standards dans les analyses de sensibilité probabiliste – Source : rapport technique de l'industriel – Avril 2020	62
Figure 4. Courbe d'acceptabilité de sotrovimab vs. Soins standards dans l'analyse de référence – Source : rapport technique de l'industriel - Avril 2022	63

Table des tableaux

Tableau 1. Synthèse des réserves sur l'étude d'efficience	7
Tableau 2. Contexte administratif*	9
Tableau 3. Contexte clinique	10
Tableau 4. Comparaison des facteurs de risque de développer une forme grave de COVID-19 défini par le HCSP par rapport aux critères d'inclusions de l'étude COMET-ICE. Source : rapport technique de l'industriel	28
Tableau 5. Statut des principaux antiviraux en France dans le traitement des formes légères à modérées de la COVID-19 en janvier 2022. Source : rapport technique de l'industriel – Avril 2022	30
Tableau 6. Étude COMET-ICE - Principales caractéristiques démographiques des patients à l'inclusion – Source : rapport technique de l'industriel - Avril 2022	30
Tableau 7. Étude COMET-ICE – Principales caractéristiques liées à la maladie des patients à l'inclusion – Source : rapport technique de l'industriel - Avril 2022	32
Tableau 8. Nombre de tests positifs par groupe d'âge (données SPF 1er décembre 2021 – 18 février 2022) – Source : rapport technique de l'industriel - Avril 2022	35
Tableau 9. Détermination de la distribution des cas entre les profils d'âge et de comorbidités	35
Tableau 10. Taux d'hospitalisation des patients COVID-19 par âge d'après l'étude de Salje et al.(2020) – Source : rapport technique de l'industriel - Avril 2022	38
Tableau 11. Détermination du HR d'hospitalisation pour COVID-19 selon la présence ou l'absence de comorbidité	38
Tableau 12. Calcul de l'impact du variant omicron sur le risque d'hospitalisation dans la population d'analyse - – Source : rapport technique de l'industriel - Avril 2022	41
Tableau 13. Calcul de la part des patients COVID-19 hospitalisés – Source : rapport technique de l'industriel - Avril 2022	42

Tableau 14. Taux d'hospitalisation par profil – Source : rapport technique de l'industriel - Avril 2022	44
Tableau 15. Distribution des patients hospitalisés pour COVID-19 selon le service de sévérité maximum – Source : rapport technique de l'industriel - Avril 2022	44
Tableau 16. Distribution par profil des patients adultes hospitalisés en hospitalisation conventionnelle et en hospitalisation avec passage en service de réanimation pour cause d'infection au COVID-19 – Source : rapport technique de l'industriel - Avril 2022	45
Tableau 17. DMS (jours) des patients hospitalisés pour COVID-19 selon le service de sévérité maximum – Source : rapport technique de l'industriel - Avril 2022	45
Tableau 18. Durée moyenne de séjour (DMS) par profil– Source : rapport technique de l'industriel - Avril 2022	46
Tableau 19. Probabilité journalière de sortie d'hôpital et d'hospitalisation avec réanimation – Source : rapport technique de l'industriel - Avril 2022	46
Tableau 20. Taux de mortalité des patients hospitalisés pour COVID-19 selon le service de sévérité maximum – Source : rapport technique de l'industriel - Avril 2022	47
Tableau 21. Mortalité par profil des patients adultes hospitalisés pour cause d'infection COVID-19 – Source : rapport technique de l'industriel - Avril 2022	48
Tableau 22. Utilité population générale selon la distribution de l'âge chez les patients hospitalisés pour COVID-19 et admis en réanimation pour COVID-19 – Source : rapport technique de l'industriel - Avril 2022	48
Tableau 23. Durée de séjour moyenne selon le service de sévérité le plus élevé – Source : rapport technique de l'industriel - Avril 2022	49
Tableau 24. Utilités médianes rapportées dans Demoule et al. (2022) et moyennes estimées – Source : rapport technique de l'industriel - Avril 2022	49
Tableau 25. Calcul des désutilités appliquées pendant un an aux patients hospitalisés et admis en réanimation à-partir des résultats de Demoule et al. (2022) - Source : rapport technique de l'industriel - Avril 2022	50
Tableau 26. Coût d'acquisition de la spécialité pharmaceutique Sotrovimab – Source : rapport technique de l'industriel - Avril 2022	50
Tableau 27. Coût d'administration de Sotrovimab à l'hôpital – Source : rapport technique de l'industriel - Avril 2022	50
Tableau 28. Coût hospitalisation conventionnelle – Source : rapport technique de l'industriel - Avril 2022	51
Tableau 29. DMS pour les patients atteints de COVID-19 pris en charge en hospitalisation conventionnelle – Source : rapport technique de l'industriel - Avril 2022	52
Tableau 30. Coût moyen d'hospitalisation en hospitalisation conventionnelle	53
Tableau 31. Coût moyen d'hospitalisation en hospitalisation conventionnelle (€2021) — Source : rapport technique de l'industriel - Avril 2022	53
Tableau 32. Coût journalier de prise en charge des patients atteints de COVID-19 en service de réanimation – Source : rapport technique de l'industriel - Avril 2022	54

Tableau 33. Coût d'une consultation ambulatoire par un médecin généraliste – Source : rapport technique de l'industriel - Avril 2022	54
Tableau 34. Dépenses de santé moyenne annuelle par tranche d'âge – Source : rapport technique de l'industriel - Avril 2022	54
Tableau 35. Résultats actualisés de l'analyse coûts-résultats en analyse de référence – Source : rapport technique de l'industriel - Avril 2022	55
Tableau 36. Résultats de coûts désagrégés par patient, actualisés, analyse de référence – Source : rapport technique de l'industriel - Avril 2022	55
Tableau 37. Résultats de santé désagrégés par patient, actualisés, analyse de référence – Source : rapport technique de l'industriel - Avril 2022	56
Tableau 38 : Nombre d'évènements évités dans l'analyse de référence – Source : rapport technique de l'industriel - Avril 2022	56
Tableau 39. Analyses de sensibilité déterministes sur les choix structurants et les choix de modélisation – Source : rapport technique de l'industriel - Avril 2022	57
Tableau 40. Paramètres considérés dans les analyses de sensibilité déterministes et probabilistes	57
Tableau 41. Résultats de l'analyse de sensibilité déterministe sur les variables du modèle – Source : rapport technique de l'industriel - Avril 2022	58
Tableau 42. Résultats synthétiques des analyses en scénario et variation du RDCR par rapport à l'analyse de référence – Source : rapport technique de l'industriel - Avril 2022	59
Tableau 43. Résultats moyens des ASP – Source : rapport technique de l'industriel - Avril 2022	62

Références bibliographiques

- Andrade LF, Saba G, Ricard J-D, Messika J, Gaillat J, Bonnin P, et al. Health related quality of life in patients with community-acquired pneumococcal pneumonia in France. *Health Qual Life Outcomes*. 2 févr 2018;16(1):28
- Boëlle P-Y, Delory T, Maynadier X, Janssen C, Piarroux R, Pichenot M, et al. Trajectories of Hospitalization in COVID-19 Patients: An Observational Study in France. *J Clin Med*. 29 sept 2020;9(10):E3148.
- Caro JJ. Discretely Integrated Condition Event (DICE) Simulation for Pharmacoeconomics. *Pharmacoeconomics*. juill 2016;34(7):665-72.
- Demoule A, Morawiec E, Decavele M, Ohayon R, Malrin R, Galarza-Jimenez MA, et al. Health-related quality of life of COVID-19 two and 12 months after intensive care unit admission. *Ann Intensive Care*. 20 févr 2022;12(1):16
- ICER_COVID_19_Draft_Evidence_Report_020322.pdf [Internet]. [cité 17 mars 2022]. Disponible sur: https://icer.org/wp-content/uploads/2021/08/ICER_COVID_19_Draft_Evidence_Report_020322.pdf
- Luo D, Wan X, Liu J, Tong T. Optimally estimating the sample mean from the sample size, median, mid-range, and/or mid-quartile range. *Stat Methods Med Res*. juin 2018;27(6):1785-805.
- Salje H, Tran Kiem C, Lefrancq N, Courtejoie N, Bosetti P, Paireau J, et al. Estimating the burden of SARS-CoV-2 in France. *Science*. 10 juill 2020;369(6500):208-11
- Semenzato L, Botton J, Drouin J, Cuenot F, Weill A, Zureik M. Maladies chroniques, états de santé et risque d'hospitalisation et de décès hospitalier pour COVID-19 lors de la première vague de l'épidémie en France: Étude de cohorte de 66 millions de personnes. :42.
- Szende A, Janssen B, Cabases J, éditeurs. Self-Reported Population Health: An International Perspective based on EQ-5D [Internet]. Dordrecht (NL): Springer; 2014 [cité 14 sept 2021]. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK500356/>
- Yordanov Y, Dinh A, Bleibtreu A, Mensch A, Lescure F-X, Debuc E, et al. Clinical characteristics and factors associated with hospital admission or death in 43 103 adult outpatients with coronavirus disease 2019 managed with the Covidom telesurveillance solution: a prospective cohort study. *Clinical Microbiology and Infection*. 1 août 2021;27(8):1158-66

Abréviations et acronymes

ACE	Analyse coût-efficacité
ACU	Analyse coût-utilité
AMM	Autorisation de mise sur le marché
ASMR	Amélioration du service médical rendu
ATU	Autorisation temporaire d'utilisation
AV	Année de vie
AVG	Année de vies gagnée
CEESP	Commission évaluation économique et santé publique
CT	Commission de la transparence
DICE	Discretely-Integrated Condition Event
EI	Évènement indésirable
HAD	Hospitalisation à domicile
HAS	Haute Autorité de santé
QALY	Quality-adjusted life year
PPTTC	Prix public toutes taxes comprises
RDCR	Ratio différentiel coût-résultat
RR	Risque relatif
SEM	Service Évaluation des Médicaments
SMR	Service médical rendu
SPF	Santé Publique France

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

