



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

ÉVALUER

LES TECHNOLOGIES DE SANTÉ

AVIS ECONOMIQUE

EVUSHELD (tixagevimab/ cilgavimab)

En prophylaxie pré-exposition de
la COVID-19

Validé par la CEESP le 30 août 2022

Sommaire

1. Avis de la CEESP relatif aux produits de santé	4
1.1. Avis de la CEESP	4
1.1.1. Sur le contexte	4
1.1.2. Sur l'analyse de l'efficience	5
1.1.3. Sur l'analyse d'impact budgétaire	6
1.1.4. Conclusion de la commission	8
1.1.5. Données complémentaires	8
1.2. Synthèse des réserves émises par la CEESP	8
2. Complément A. Contexte de la demande	11
3. Complément B. Tableaux de synthèse	14
3.1. Étude d'efficience : synthèse de l'analyse critique	14
3.2. Étude d'efficience : synthèse des résultats et de l'exploration de l'incertitude	28
3.3. Analyse d'impact budgétaire : synthèse de l'analyse critique	32
3.4. Analyse d'impact budgétaire : synthèse des résultats et de l'exploration de l'incertitude	35
4. Complément C. Analyse critique et résultats de l'étude d'efficience	38
4.1. Présentation de la méthodologie	38
4.1.1. Choix structurants	38
4.1.2. Modélisation	40
4.1.3. Mesure et valorisation des états de santé en utilité	45
4.1.4. Mesure et valorisation des coûts	48
4.1.5. Validation	52
4.2. Présentation des résultats et exploration de l'incertitude	54
4.2.1. Résultats dans l'analyse de référence	54
4.2.2. Analyse de l'incertitude dans l'analyse de référence	55
5. Complément D. Analyse critique et résultats de l'analyse d'impact budgétaire	75
5.1. Présentation et analyse critique de la méthodologie	75
5.1.1. Choix structurants de l'analyse d'impact budgétaire	75
5.1.2. Méthode et hypothèses	76
5.2. Présentation des résultats et exploration de l'incertitude	79
5.2.1. Résultats de l'analyse d'impact budgétaire	79
5.2.2. Analyses de sensibilité de l'analyse d'impact budgétaire	80
5.2.3. Analyses de sensibilité sur les choix structurants et de modélisation	83
5.2.4. Analyses de scénario sur les parts de marchés	84

Table des annexes	85
Table des illustrations et des tableaux	95
Références bibliographiques	98
Abréviations et acronymes	100

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 – août 2022 – ISBN :

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 AstraZeneca, soutient une demande de première inscription de EVUSHELD (tixagevimab/cilgavimab) sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et des médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services publics.

La demande de remboursement concerne le traitement en prophylaxie pré-exposition de la COVID-19 chez les adultes et les adolescents (âgés de 12 ans et plus, pesant au moins 40 kg) : ayant un déficit de l'immunité lié à une pathologie ou à des traitements et insuffisamment ou non répondeurs après un schéma vaccinal complet conformément aux recommandations en vigueur ; ou non éligibles à la vaccination et qui sont à haut risque de forme sévère de COVID-19.

La demande de remboursement est plus restreinte que l'indication de l'AMM obtenue le 25 mars 2022 en procédure centralisée en prophylaxie pré-exposition de la COVID-19 chez les adultes et les adolescents âgés de 12 ans et plus pesant au moins 40 kg.

La population de la demande de remboursement correspond à la population recommandée par les sociétés savantes (recommandations du COSV du 19/11/2021)¹ et comprend les patients immunodéprimés sévères. Le COSV et le Comité Scientifique COVID-19 estiment que le nombre de patients sévèrement immunodéprimés est compris entre 100 000 et 350 000 patients par an, ceci représente moins de 1% de la population de l'AMM.

L'industriel estime donc la population cible comprise entre 100 000 et 350 000 patients par an.

La mise à disposition de l'association tixagevimab/cilgavimab dans le cadre de l'accès précoce, octroyé le 09/12/2021 avec une indication modifiée le 18/03/2022, ne relève pas du droit commun mais d'une situation particulière (achats d'état). Il n'y a donc pas d'indemnité maximale fixée dans le cadre de cet accès précoce.

Le prix unitaire retenu par l'industriel est de ████████ € TTC par dose de 300 mg pour une durée de protection estimée à 6 mois. Dans le modèle, une posologie de 600 mg a été considérée suite à la recommandation de la Direction Générale de la Santé en date du 11 juillet 2022².

1.1.1.2. Revendications de l'industriel

L'industriel revendique :

- un service médical rendu important et une amélioration du service médical rendu modérée (III) dans la stratégie thérapeutique ;
- un RDCR de 325 066 €/QALY pour tixagevimab/cilgavimab par rapport à la « prise en charge standard seule » au prix de ████████ € pour une dose de 600 mg retenu dans la modélisation

¹ https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2021-12/annexe_2_cosv_-_recommandations_pour_la_protection_des_personnes_severement_immunodeprimees_-_19_novembre_2021.pdf

² https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/dgs-urgent_n_2022_66_-_evolution_prise_en_charge_ba.4_ba_5.pdf

qui correspond au doublement de dose tel que prévu dans le RCP (prix unitaire de [REDACTED] € par dose de 300 mg) – [non retenu par la CEESP] ;

- un impact budgétaire de [REDACTED] d'euros sur trois ans au prix de [REDACTED] € pour une dose de 600 mg qui correspond au doublement de dose – [IB à 3 ans non retenu par la CEESP].
- une incidence sur l'organisation des soins, et les conditions de prise en charge des malades mais aucune incidence sur les pratiques professionnelles.

Le chiffre d'affaires prévisionnel de EVUSHELD (tixagevimab/cilgavimab) dans l'indication est estimé par l'industriel à [REDACTED] d'euros TTC sur la période correspondant à la 2e année pleine de commercialisation, sur la base d'un prix unitaire de [REDACTED] € TTC pour une dose de 300 mg. Le chiffre d'affaires actualisé à la suite de la modification du RCP (posologie doublée à 600 mg) est de [REDACTED] d'euros TTC.

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

L'industriel mentionne que plusieurs études sont en cours et sont susceptibles de donner lieu à des extensions d'indication concernant le tixagevimab/cilgavimab en monothérapie ou en association à différents traitements pour le traitement curatif des formes légères à modérées de la COVID-19.

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 l'évaluation de ce dossier en droit commun. Néanmoins, des contributions d'associations de patients ont été transmises dans le cadre de l'accès précoce.

1.1.2. Sur l'analyse de l'efficience

L'objectif tel que formulé par l'industriel est d'analyser l'efficience de tixagévimab/cilgavimab, considérant toutes les options thérapeutiques disponibles, dans l'indication demandée au remboursement : « En prophylaxie pré-exposition de la COVID-19 chez les adultes et les adolescents (âgés de 12 ans et plus pesant au moins 40 kg) :

- ayant un déficit de l'immunité lié à une pathologie ou à des traitements et insuffisamment ou non répondeurs après un schéma vaccinal complet conformément aux recommandations en vigueur ;
- ou non éligibles à la vaccination et qui sont à haut risque de forme sévère de COVID-19 ».

La CEESP souligne que compte tenu des hypothèses de modélisation retenues et des données d'efficacité introduites, l'analyse proposée par l'industriel évalue en réalité l'efficience d'une injection de tixagévimab/cilgavimab, en cas de circulation de souche(s) sensible(s) du SARS-CoV-2, en considérant uniquement les conséquences d'une infection évitée à 6 mois, toutes choses égales par ailleurs, sur le reste de l'horizon temporel de 5 ans.

1.1.2.1. En ce qui concerne la conformité méthodologique

La méthode sur laquelle repose l'analyse coût-résultat du produit dans la population de l'indication soulève 6 réserves importantes et 5 réserves mineures (cf. tableau de synthèse des réserves) portant sur :

- La transposabilité de la population simulée à la population française susceptible d'être traitée est incertaine ;

- L'absence de prise en compte d'une possible primo-infection ou réinfection après 6 mois, et ce jusqu'à la fin de l'horizon temporel de 5 ans n'est pas plausible compte tenu des connaissances actuelles;
- Le recours à une source externe concernant la population générale pour informer le taux d'infection symptomatique et calculer la proportion de patients infectés associé à la stratégie « prise en charge standard seule » plutôt que la donnée issue de l'essai clinique PROVENT est critiquable ;
- La méthode de recalcul du taux d'infection dans le groupe tixagévimab/cilgavimab fondée sur l'application de la réduction du risque relatif de l'essai, mesurée auprès d'une population vulnérable, sur une source externe en population générale n'est pas recevable ;
- La méthodologie utilisée pour estimer la désutilité associée aux symptômes longs de la COVID-19 après hospitalisation avec passage en soins critiques n'est pas adéquate, et les résultats ne sont pas plausibles ;
- L'absence de prise en compte des retraitements par tixagévimab/cilgavimab après 6 mois n'est pas cohérente avec les modalités de traitement attendues.

Les réserves méthodologiques mineures sont rapportées dans le tableau de synthèse de réserves.

1.1.2.2. En ce qui concerne l'efficience

Selon les analyses de l'industriel, au prix revendiqué de ████████ € TTC par dose de 300 mg pour une durée de protection estimée à 6 mois (et un prix de traitement retenu de ████████ € pour 600 mg correspondant au doublement de dose), tixagevimab/cilgavimab est associé à un RDCR de 325 066 €/QALY par rapport à la « prise en charge standard seule » sur un horizon temporel de 5 ans. **Ce résultat est entouré d'une incertitude globale majeure.**

En dépit des analyses de sensibilité réalisées par l'industriel, deux sources d'incertitudes importantes et interdépendantes sont à distinguer dans l'évaluation économique de l'association tixagevimab/cilgavimab :

- l'une est liée à la transposabilité des données disponibles (statut vaccinal et comorbidités différentes entre la population de l'indication demandée au remboursement et la population simulée) au contexte sanitaire actuel, marqué par une évolution rapide de la pathologie impactant l'activité du traitement (variants et sous-variants prépondérants aujourd'hui et futurs variants dans les prochains mois).
- l'autre est imputable : 1) aux hypothèses de la modélisation insuffisamment explorées : modélisation du risque d'infection uniquement sur 6 mois sans prise en compte d'une possible primo-infection, réinfection, ou d'un retraitement par tixagévimab/cilgavimab après 6 mois ; 2) aux sources de données d'efficacité et à la méthode d'estimation du taux d'infection symptomatique : recours à une source externe en population générale pour calculer la proportion de patients infectés dans le groupe « prise en charge standard seule » sur laquelle a été appliquée la réduction du risque relatif mesurée dans l'essai auprès d'une population vulnérable pour recalculer le taux d'infection symptomatique associé au groupe tixagévimab/cilgavimab ; 3) aux méthodes d'estimation relatives aux résultats de santé (i.e. les scores d'utilité) et aux coûts, ainsi que leurs valorisations.

1.1.3. Sur l'analyse d'impact budgétaire

1.1.3.1. En ce qui concerne la conformité méthodologique

La méthode sur laquelle repose l'évaluation de l'impact budgétaire de tixagévimab/cilgavimab est sujette à une incertitude exigeant une lecture prudente des résultats à 1 an (résultats à 3 ans non

retenus). En effet, l'analyse soulève 2 réserves importantes et 4 réserves mineures (cf. tableau de synthèse des réserves) portant sur :

- Le recours à une source externe concernant la population générale pour informer le taux d'infection symptomatique et calculer la proportion de patients infectés de la stratégie « prise en charge standard seule », plutôt que la donnée issue de l'essai clinique PROVENT est critiquable (en cohérence avec l'analyse de l'efficacité) ;
- La méthode de recalcul du taux d'infection dans le groupe tixagévimab/cilgavimab fondée sur l'application de la réduction du risque relatif de l'essai sur une source externe n'est pas recevable (en cohérence avec l'analyse de l'efficacité) ;

Les réserves méthodologiques mineures sont rapportées dans le tableau de synthèse de réserves.

1.1.3.2. En ce qui concerne l'impact budgétaire

Compte tenu de la forte incertitude sur l'évolution du contexte épidémiologique et des alternatives thérapeutiques qui seront efficaces en fonction des variants circulants, les résultats à 3 ans sont très incertains. Seuls les résultats à 1 an sont rapportés dans la conclusion, bien qu'ils demeurent incertains et doivent être interprétés avec prudence.

Au prix retenu dans le modèle de ████████ € de l'association tixagévimab/cilgavimab, l'impact budgétaire de la mise à disposition de tixagévimab/cilgavimab est estimé à environ ████████ d'euros à 1 an, soit une hausse des dépenses de l'assurance maladie de près de 270%. Cet impact budgétaire correspond au traitement de ████████ patients par tixagévimab/cilgavimab.

Ce résultat est à mettre en regard des hypothèses et choix méthodologiques retenus dans le modèle. Premièrement, le taux d'infection à 1 an associé à la stratégie « prise en charge standard seule » est issu d'une source externe en population générale et non de l'essai clinique PROVENT, sur lequel a été appliqué la réduction du risque relatif issue de l'essai pour recalculer le taux d'infection symptomatique associé au tixagévimab/cilgavimab. **Deuxièmement, compte tenu de l'incertitude sur le contexte clinique, le faible taux de pénétration de tixagévimab/cilgavimab sur le marché en année 1 de ████████ pourrait être sous-estimé en l'absence de compétiteur dans l'indication visée, ou sur-estimé notamment en cas de souche non sensible.** Enfin, il est considéré que la cohorte incidente sera traitée chaque année deux fois (tous les 6 mois) par tixagévimab/cilgavimab, ce qui pourrait mésestimer l'impact budgétaire si la fréquence de retraitement était différente en pratique courante.

L'impact budgétaire est très majoritairement constitué par les coûts d'acquisition de tixagévimab/cilgavimab, à hauteur de 92 % du coût total. Les économies potentielles générées par la moindre prise en charge de la COVID-19 et des symptômes longs de la COVID-19 ne représentent que 3,4 % de l'impact budgétaire total.

Dans le scénario où tixagévimab/cilgavimab n'est pas commercialisé, le total cumulé de la dépense à 1 an est de ████████ €. Dans le scénario avec tixagévimab/cilgavimab, le total cumulé de la dépense à 1 an est de ████████ €.

Dans les analyses de sensibilité déterministes, les 2 paramètres ayant le plus d'influence sur l'impact budgétaire sont la taille de la population cible et le coût d'acquisition de tixagévimab/cilgavimab. Toutes choses égales par ailleurs, une baisse ou une augmentation d'un de ces paramètres de 10% font varier l'impact budgétaire dans des proportions similaires.

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 tixagévimab/cilgavimab dans l'indication pour laquelle le remboursement est demandé en raison d'une incertitude globale majeure.
- Deux sources d'incertitudes structurelles, interdépendantes et importantes sont à distinguer dans l'évaluation économique de l'association tixagévimab/cilgavimab de l'industriel :

La première source de l'incertitude, qui affecte les résultats du modèle au-delà du degré de la rigueur méthodologique de l'évaluation, est une incertitude systémique et non explorable liée à l'évolution rapide de la situation épidémiologique et de sa prise en charge. Une forte incertitude porte sur la transposabilité des données de l'essai clinique PROVENT à la pratique clinique et au contexte épidémique actuel.

La COVID-19 continue d'évoluer rapidement, à mesure que de nouveaux variants émergent depuis la mise en place de l'essai de nombreux variants se sont succédés, dont le niveau de contagiosité évolue. D'après le DGS-urgent du 11/07/2022 concernant l'évolution de la prise en charge face aux sous-variants BA.4 et BA.5, les dernières données de séroneutralisation font état d'une perte significative d'activité de la bithérapie tixagévimab/cilgavimab vis-à-vis du sous-variant BA.5, mais restant supérieure à celle observée contre le sous-variant BA.1 (Tuekprakhon and al. 2022).

Par ailleurs, les comparateurs pertinents pourraient être modifiés sous réserve de la sensibilité vis-à-vis du ou des variant(s) circulant(s) en France.

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

- En considérant un taux d'infection à 1 an pour la stratégie « prise en charge standard seule » issu d'une source externe en population générale et un faible taux de pénétration sur le marché de ■■■ %, l'impact budgétaire de la mise à disposition de tixagévimab/cilgavimab est estimé à environ ■■■■■ d'euros, pour le traitement de ■■■■■ patients, soit une hausse des dépenses de l'assurance maladie de près de 270%.
- De manière générale, ces sources d'incertitude affectant l'évaluation de l'association tixagévimab/cilgavimab 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 la cinétique d'évolution de la pathologie et de la sensibilité vis-à-vis des variants circulants et d'éventuels variants à venir de la COVID-19 en France, il n'a pas été identifié de données complémentaires à collecter à ce stade.

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	-	+	++
Modélisation			
<p>Population simulée</p> <p>Transposabilité de la population simulée à la population française susceptible d'être traitée est incertaine pour les raisons suivantes : 1) les données d'accès précoce suggèrent que les patients sont plus âgés et ont plus de comorbidités que les patients de l'essai PROVENT ; 2) les critères définissant le risque de non-réponse à la vaccination et les caractéristiques associées à un risque élevé de forme sévère ont évolué depuis la conduite de l'essai PROVENT ; 3) aucun patient n'était vacciné dans l'essai clinique PROVENT (critère d'exclusion) alors que la quasi-totalité des patients de l'accès précoce le sont ; 4) l'évolution du contexte épidémiologique (variant et sous-variant prépondérants).</p>		+	
<p>Hypothèses de la modélisation</p> <p>L'absence de modélisation d'une possible primo-infection ou réinfection après 6 mois limite le recours à des hypothèses (sur la dynamique d'infection, le maintien de l'efficacité et l'apparition de nouveaux variants ou de nouveaux traitements). Toutefois, cette approche n'est pas cohérente avec la situation épidémiologique, et introduit une forte incertitude sur la simulation du devenir des patients sur l'horizon temporel de 5 ans.</p>		+	
<p>Intégration des sources d'efficacité</p> <p>Le recours à une source externe concernant la population générale pour informer le taux d'infection symptomatique associé à la stratégie « prise en charge standard seule » plutôt que celui de l'essai clinique PROVENT est à l'origine d'une forte incertitude compte tenu de : 1) l'effet observé dans l'essai clinique PROVENT n'est ni intégré dans l'analyse de référence, ni testé en analyse de scénario 2) l'impact attendu de ce paramètre central du modèle et ce d'autant plus qu'il s'agit d'un traitement en prophylaxie : les résultats des analyses de sensibilité en scénario testant des taux issus de la littérature montrent une forte variabilité du RDCR (-40% à +30%).</p> <p>Au regard du défaut de transposabilité des caractéristiques des populations, la méthode de recalcul du taux d'infection dans le groupe tixagévimab/cilgavimab fondée sur la réduction du risque relatif de l'essai, mesurée auprès d'une population vulnérable et appliquée sur une source externe concernant la population générale, n'est pas recevable.</p> <p>Concernant les estimations des probabilités de transition, il y a un manque de :</p> <ul style="list-style-type: none"> - discussion sur la transposabilité des caractéristiques des populations dont sont issues les probabilités de transition à celles de la population simulée ; - discussion sur la plausibilité des différentes probabilités de transition associées à divers états (ex. la probabilité de l'état COVID-longs vers la rémission après une hospitalisation complète est inférieure à celle après un passage en soins critiques). 	-	+	
Validation externe	-		

Libellé de la réserve	-	+	++
Absence de validation externe du taux d'infection symptomatique recalculé pour le groupe tixagévimab/cilgavimab avec les données disponibles dans la littérature.			
Mesure et valorisation des états de santé			
Hétérogénéité des sources mobilisées pour informer les différents états du modèle, en termes de questionnaires utilisés, de populations étudiées et de périodes de collecte des données de qualité de vie.	-		
Manque de plausibilité clinique et limites méthodologiques dans l'estimation de la désutilité associée aux symptômes longs de la COVID-19 après hospitalisation avec passage en soins critiques. .		+	
Mesure et valorisation des coûts			
La méthode d'identification et de mesure des ressources consommées pour le suivi des patients est fragile au regard des nombreuses hypothèses faites et du recueil de données auprès de deux experts.	-		
L'absence de prise en compte des retraitements par tixagévimab/cilgavimab après 6 mois n'est pas cohérente avec les modalités de traitement attendues.		+	
Résultats et analyses de sensibilité			
Le taux d'infection associé à la stratégie « prise en charge standard » issu de l'essai PROVENT n'a pas été testé dans le cadre d'une analyse de sensibilité de scénario.	-		
-			

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

Libellé de la réserve	-	+	++
La borne haute de la population cible estimée par la CT a été retenue, alors qu'une modélisation en termes de valeur moyenne (avec bornes inférieure et supérieure mentionnées dans l'avis CT) aurait été plus appropriée compte tenu de l'incertitude entourant l'estimation de la population cible.	-		
Absence d'analyse de sensibilité en scénario fondée sur plusieurs hypothèses faisant varier simultanément la population rejointe et le taux d'infection au cours du temps.	-		
Application dans l'analyse de référence d'un taux d'infection associé à la stratégie « prise en charge standard seule » issu d'une source externe en population générale et non de l'essai clinique PROVENT.		+	
La méthode de recalcul du taux d'infection dans le groupe tixagévimab/cilgavimab fondée sur la réduction du risque relatif de l'essai appliquée sur une source externe n'est pas recevable		+	
La méthode d'identification et de mesure des ressources consommées pour le suivi des patients est fragile au regard des nombreuses hypothèses faites et du recueil de données auprès de deux experts.	-		
Le taux d'infection associé à la stratégie « prise en charge standard seule » issu de l'essai PROVENT n'a pas été testé dans le cadre d'une analyse de sensibilité de scénario.	-		
-			

2. Complément A. Contexte de la demande

Tableau 3. Contexte administratif*

Objet	Description
Traitement	<p>EVUSHELD (tixagevimab/cilgavimab) est administré par voie intra-musculaire à la posologie de 300 mg pour l'association administrés consécutivement à deux points d'injection distincts soit :</p> <ul style="list-style-type: none"> – 150 mg de tixagévimab (1,5 mL) ; – 150 mg de cilgavimab (1,5 mL). <p>L'administration est à renouveler tous les 6 mois.</p> <p>Le RCP actualisé précise que « une dose plus élevée à 600 mg (300 mg de tixagévimab et 300 mg de cilgavimab) ou une ré-administration plus rapprochée pourrait restaurer l'efficacité sur les sous-variants Omicron ».</p>
Laboratoire	AstraZeneca.
Domaine thérapeutique	Infectiologie.
Motif de l'examen	Primo-inscription.
Listes concernées	Spécialités remboursables aux assurés sociaux. Collectivités et divers services publics (CSP L.5123-2).
Indication de l'AMM	<p>AMM centralisée en date du 25 mars 2022</p> <p>En prophylaxie pré-exposition de la COVID-19 chez les adultes et les adolescents âgés de 12 ans et plus pesant au moins 40 kg.</p>
Indication demandée au remboursement	<p>En prophylaxie pré-exposition de la COVID-19 chez les adultes et les adolescents (âgés de 12 ans et plus pesant au moins 40 kg) :</p> <ul style="list-style-type: none"> – ayant un déficit de l'immunité lié à une pathologie ou à des traitements et insuffisamment ou non répondeurs après un schéma vaccinal complet conformément aux recommandations en vigueur ; – ou non éligibles à la vaccination et qui sont à haut risque de forme sévère de COVID-19.
SMR revendiqué	Important.
ASMR revendiquée	Modérée (III) dans la stratégie thérapeutique
Statut particulier	NA.
Accès précoce	<p>Accès précoce obtenu le 09/12/2021, avec une indication modifiée depuis le 18/03/2022.</p> <p>Libellé de l'indication disposant d'un accès précoce le 09/12/2021 : « En prophylaxie pré-exposition de la COVID-19 chez les patients adultes de 18 ans et plus :</p> <ul style="list-style-type: none"> – Faiblement 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-Maladies Infectieuses Emergentes : <ul style="list-style-type: none"> • Receveurs de greffes d'organes solides ; • Receveurs d'une greffe allogénique de cellules souches hématopoïétiques ; • Hémopathies lymphoïdes : leucémies lymphoïdes chroniques traitées ou non, lymphomes non hodgkiniens et myélomes sous traitement, y compris les patients receveurs de thérapie cellulaire génique de type CAR-T cell ou d'anticorps thérapeutiques bi-phénotypiques ; • Patients recevant un traitement par anticorps anti-CD20 ou inhibiteurs de BTK ou azathioprine, cyclophosphamide et mycophénolate mofétil ;

	<ul style="list-style-type: none"> • Sujets porteurs d'un déficit immunitaire primitif. – ou non éligibles à la vaccination et qui sont à haut risque de forme sévère de COVID-19. » <p>Libellé de l'indication modifié dans le cadre d'un accès précoce le 18/03/2022 :</p> <p>« En prophylaxie pré-exposition de la COVID-19 chez les patients adultes et les adolescents (âgés de 12 ans et plus pesant au moins 40 kg) :</p> <ul style="list-style-type: none"> – ayant un déficit de l'immunité lié à une pathologie ou à des traitements et faiblement ou non répondeurs après un schéma vaccinal complet conformément aux recommandations en vigueur ; – ou non éligibles à la vaccination et qui sont à haut risque de forme sévère de COVID-19. »
Indemnité maximale d'AAP	<p>Pas d'indemnité maximale.</p> <p>Prix retenu dans la modélisation : ████████ € TTC/ dose de 300 mg pour une durée de protection estimée à 6 mois</p>
Population cible	Population cible estimée comprise entre 100 000 et 350 000 personnes.
Dépense moyenne/patient	Dépense moyenne/ patient : ████████ € TTC pour une durée de protection estimée à 6 mois pour une dose de 300 mg et ████████ € TTC pour une posologie doublée à 600 mg.
Montant remboursable	Montant remboursable dans l'indication : non fourni par l'industriel (à 3 ans)
CA annuel	<p>CA dans l'indication* : ████████ d'euros en 2^e année pleine de commercialisation</p> <p>CA toutes indications confondues : ████████ d'euros en 2^e année pleine de commercialisation*</p> <p>*sur la base d'une posologie doublée de 600 mg au prix unitaire de ████████ € TTC/ dose de 300 mg.</p>
Commercialisation et prise en charge à l'étranger dans l'indication, telle que déclarée par l'industriel	<p>Allemagne : non commercialisé ;</p> <p>Royaume-Uni : non commercialisé ;</p> <p>Espagne : non commercialisé ;</p> <p>Italie : non commercialisé.</p> <p>À l'exception du Royaume-Uni, le produit est disponible dans le cadre d'un accès précoce.</p>

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

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

Tableau 4. Contexte clinique

Objet	Description (source industrielle)
Mécanisme d'action du produit évalué	<p>Les principes actifs de EVUSHELD sont le tixagevimab et le cilgavimab.</p> <p>Ce sont des anticorps monoclonaux recombinants humains IgG1k, isolés à partir des cellules de patients convalescents, spécifiquement dirigés contre deux épitopes distincts et situés sur des régions non chevauchantes du domaine de liaison au récepteur (RBD) de la protéine S (protéine de surface du SARS-CoV-2). Ces anticorps préviennent la fixation et l'entrée du virus dans les cellules humaines en bloquant l'interaction avec le récepteur cellulaire ACE2 humain, entraînant ainsi une neutralisation du virus de la COVID-19.</p>
Pathologie concernée	Infectiologie
Prise en charge thérapeutique	Actuellement, la vaccination associée aux mesures barrières constituent les piliers de la prévention de l'infection par la COVID-19.

Place revendiquée dans la stratégie thérapeutique

En prophylaxie pré-exposition à la COVID-19 chez les patients à risque de forme sévère non éligible, insuffisamment ou non répondeur à la vaccination.

L'association tixagevimab/cilgavimab n'est pas destinée à être utilisée comme substitut de la vaccination contre la COVID-19.

Tableau 5. Essais cliniques en cours dans d'autres indications

Nom de l'étude	Schéma de l'étude	Disponibilité des données
TACKLE D8851C00001	Étude de phase III. Évaluer l'efficacité de AZD7442 (600 mg IM) dans la prévention des maladies COVID-19 sévères et des décès toute cause à J29. Évaluer la tolérance et la sécurité d'une dose unique de AZD7442 IM par rapport au placebo.	Résultat High Level disponibles (oct. 21)
ACTIV-2	Étude de phase II/III. Évaluer de l'efficacité de AZD7442 (300 mg IV ou 600 mg IM) dans la prévention des hospitalisations et des décès à J28. Évaluer la tolérance de AZD7442	Étude en cours 1ers résultats attendus pour Q2 2022 Résultats finaux Q1 2023
ACTIV-3	Étude de phase III. Évaluer l'efficacité de AZD7442 (600 mg IV) en association aux traitements standard pour le rétablissement suite à une infection au SARS-CoV-2, évaluée 90 jours après randomisation chez des patients adultes hospitalisés	Étude en cours 1ers résultats attendus pour Q2 2022 Résultats finaux Q2 2023
DisCoVeRy	Étude de phase III. Évaluer l'efficacité de différents traitements (600 mg IV) chez des patients adultes hospitalisés pour COVID-19.	Étude en cours 1ers résultats attendus pour fin Q2 2022 Résultats finaux Q2 2023

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		
<p>Analyser l'efficience de tixagévimab/cilgavimab, considérant toutes les options thérapeutiques disponibles, en prophylaxie pré-exposition de la COVID 19 dans l'indication demandée au remboursement :</p> <p>« En prophylaxie pré-exposition de la COVID-19 chez les adultes et les adolescents (âgés de 12 ans et plus pesant au moins 40 kg) :</p> <ul style="list-style-type: none"> – ayant un déficit de l'immunité lié à une pathologie ou à des traitements et insuffisamment ou non répondeurs après un schéma vaccinal complet conformément aux recommandations en vigueur ; – ou non éligibles à la vaccination et qui sont à haut risque de forme sévère de COVID-19 » 	<p>L'objectif est restreint par rapport à l'AMM obtenue, mais superposable avec le périmètre de l'accès précoce en vigueur depuis le 18/03/2022 et avec la demande de remboursement.</p> <p>La population d'analyse représente moins de 1% de la population de l'AMM.</p> <p>La HAS souligne que compte tenu des hypothèses de la modélisation retenues et des données d'efficacité introduites (cf. paragraphes suivants), l'analyse proposée par l'industriel ne permet pas de répondre à l'objectif de l'évaluation tel que formulée. En effet, cette dernière évalue en réalité l'efficience d'une injection de tixagévimab/cilgavimab, en cas de circulation de souche(s) sensible(s) du SARS-CoV-2, en considérant les conséquences attendues d'une infection évitée sur une période de 6 mois, toutes choses égales par ailleurs sur le reste de l'horizon temporel de 5 ans.</p>	Aucune
Choix structurants		
Type d'analyse : analyse coût-utilité (ACE) + analyse coût-efficacité (ACU)	Le type d'analyse est conforme aux recommandations.	Aucune
Perspective : collective restreinte au système de santé	Le choix d'une perspective collective restreinte au système de santé est conforme aux recommandations.	Aucune
<p>Horizon temporel : durée déterminée fixée à 5 ans</p> <p><i>Analyse de sensibilité : horizon temporel fixé à 1an (RDCR +290,8%) ; 2 ans (RDCR +119,3%) ; 3 ans (RDCR+ 55,6%) ; 4 ans (RDCR + 2,3%) ; 10 ans (RDCR -44,5%) ; 15 ans (RDCR – 59,2%).</i></p>	<p>Bien que certains éléments de justification en faveur d'un horizon temporel vie entière soient entendables, un horizon plus court, fixé à 5 ans a été retenu en analyse de référence afin de limiter l'incertitude générée par l'extrapolation des données dans le temps.</p> <p>Cet horizon temporel est acceptable mais reste toutefois associé à une forte incertitude au regard :</p> <ul style="list-style-type: none"> – de l'évolution rapide du contexte épidémique et de la circulation de nouveaux variants et sous-variants pouvant affecter l'activité neutralisante du traitement. D'après le DGS-urgent du 11/07/2022 concernant l'évolution de la 	Aucune

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM	Réserve
	<p>prise en charge face aux sous-variants BA.4 et BA.5, les dernières données de séroneutralisation font état d'une perte significative d'activité de la bithérapie tixagévimab/cilgavimab vis-à-vis du sous-variant BA.5, mais restant supérieure à celle observée contre le sous-variant BA.1 (Tuekprakhon and al. 2022);</p> <ul style="list-style-type: none"> – des connaissances limitées sur les conséquences du COVID-long à 1 an ; – de l'absence de modélisation des primo-infections et réinfections après 6 mois. 	
<p>Actualisation : taux annuel fixé à 2,5%</p> <p><i>Analyses de sensibilité : taux d'actualisation de 0% (RDCR -5,0%), taux d'actualisation de 4% (RDCR +4,0%)</i></p>	<p>Le taux d'actualisation est conforme aux recommandations.</p>	<p>Aucune</p>
<p>Population d'analyse : correspond aux patients adultes et adolescents âgés de plus de 12 ans et plus et pesant au moins 40 kg :</p> <ul style="list-style-type: none"> – ayant un déficit de l'immunité lié à une pathologie ou à des traitements et insuffisamment ou non répondeurs après un schéma vaccinal complet conformément aux recommandations en vigueur – ou non éligibles à la vaccination et qui sont à haut risque de forme sévère de COVID-19. » <p>Sous-population d'analyse :</p> <p>Aucune sous-population n'a été présentée dans l'évaluation économique. Les résultats du critère d'efficacité de l'étude dans les différents sous-groupes sont détaillés dans le complément C (Figure 2).</p>	<p>Population d'analyse</p> <p>La population d'analyse correspond à l'indication demandée au remboursement et au périmètre de l'indication octroyée dans le cadre de l'accès précoce du 18/03/2022.</p> <p>Sous-population d'analyse</p> <p>Bien que certaines analyses en sous-populations puissent être discutées du fait de l'hétérogénéité des effets de santé attendus, notamment chez les patients traités par immunosuppresseurs, ces analyses n'étant pas pré-spécifiées au protocole et portant sur de faibles effectifs, elles n'auraient pu être proposées qu'à titre exploratoire.</p>	<p>Aucune</p>
<p>Options comparées</p> <ul style="list-style-type: none"> – Intervention évaluée : l'association tixagévimab/cilgavimab + prise en charge standard ; – Comparateur : prise en charge standard seule, à savoir le respect des gestes barrières (port du masque, distanciation physique, lavage des mains, utilisation du gel hydro-alcoolique, isolement en cas d'infection) et l'absence de traitement en prophylaxie. <ul style="list-style-type: none"> • Comparateur non retenu : RONAPREVE (casirivimab/imdevimab) indiqué en prophylaxie pré-exposition de la COVID-19 chez les patients adultes et les enfants âgés de 12 ans et plus. 	<p>L'identification des interventions comparées est acceptable.</p> <p>L'absence d'inclusion de l'association casirivimab + imdevimab est jugée recevable puisqu'elle n'est plus recommandée en prophylaxie pré-exposition de la COVID-19 en raison de la perte totale d'activité neutralisante vis-à-vis du variant Omicron actuellement prédominant sur le territoire français. Toutefois, ce traitement pourrait redevenir un comparateur cliniquement pertinent sous réserve de la sensibilité vis-à-vis du ou des variant(s) circulant(s) en France.</p>	<p>Aucune</p>

Modélisation

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM	Réserve																												
<p>Population simulée : les caractéristiques de la population de l'étude pivot PROVENT, à savoir un âge moyen de 53,5 ans, un poids moyen de 85,7 kg et une proportion d'hommes de 53,9%.</p> <p>Analyse de la représentativité à partir des données :</p> <ul style="list-style-type: none"> – de l'accès précoce entre le 15/12/21 et le 15/03/22. Sur cette période 17 166 patients ont reçu le tixagévimab/cilgavimab et les données d'administration ont été renseignées pour 5 620 patients (32,5% des patients inclus). – de Scan Covid décrivant les caractéristiques des patients hospitalisés en France pour COVID-19 entre le 07/21 et le 11/21. <p>Tableau 6. Caractéristiques disponibles des patients</p> <table border="1" data-bbox="147 608 1099 1238"> <thead> <tr> <th></th> <th>PROVENT(n=5197)</th> <th>Accès Précoce(n=5620)</th> <th>ScanCovid</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Âge (ans)</td> <td>53,5</td> <td>61,4</td> <td>59,1</td> </tr> <tr> <td>% d'homme</td> <td>53,9</td> <td>54,9</td> <td>55,6</td> </tr> <tr> <td>Poids (kg)</td> <td>85,7</td> <td>71, 4</td> <td>NA</td> </tr> <tr> <td>Comorbidités</td> <td>77,5%</td> <td>97,6%</td> <td>NA</td> </tr> <tr> <td>Comorbidités</td> <td>Age >60 ans : 43% Obésité : 41,7 % Hypertension :35,9% Tabagisme : 21,0 % Diabète : 14,1 % Asthme : 11,1 % Cancer : 7,4% Maladie rénale chronique : 5,2% Immunosuppresseur : 4%</td> <td>Immunosuppresseur : 73% Maladie rénale chronique : 30,9 % Hypertension : 28,7 % Cancer : 25,8% Diabète : 10,8 %</td> <td>NA</td> </tr> <tr> <td>Schéma vaccinal complet</td> <td>0%</td> <td>99,7%</td> <td>NA</td> </tr> </tbody> </table> <p>Analyses de sensibilité : caractéristiques de la population de l'accès précoce (RDRCR+3,4%).</p>		PROVENT(n=5197)	Accès Précoce(n=5620)	ScanCovid	Âge (ans)	53,5	61,4	59,1	% d'homme	53,9	54,9	55,6	Poids (kg)	85,7	71, 4	NA	Comorbidités	77,5%	97,6%	NA	Comorbidités	Age >60 ans : 43% Obésité : 41,7 % Hypertension :35,9% Tabagisme : 21,0 % Diabète : 14,1 % Asthme : 11,1 % Cancer : 7,4% Maladie rénale chronique : 5,2% Immunosuppresseur : 4%	Immunosuppresseur : 73% Maladie rénale chronique : 30,9 % Hypertension : 28,7 % Cancer : 25,8% Diabète : 10,8 %	NA	Schéma vaccinal complet	0%	99,7%	NA	<p>L'une des problématiques majeures de cette analyse économique est que le contexte épidémiologique dans lequel l'essai clinique PROVENT a été mené a évolué. Durant la conduite de l'essai, le variant dominant était le variant Alpha, contrairement au contexte actuel où le variant Omicron est majoritaire, ce qui a entraîné la modification du RCP de tixagévimab/cilgavimab. Alors que dans l'essai la posologie évaluée était de 300 mg, une dose plus élevée à 600 mg ou une ré-administration plus rapprochée (seconde dose à 300 mg) est désormais recommandée afin de restaurer l'efficacité sur les sous-variants Omicron.</p> <p>Par ailleurs, contrairement à l'essai PROVENT dans lequel la vaccination était un critère d'exclusion, les patients de l'accès précoce ont tous reçu un schéma vaccinal complet (99,7%).</p> <p>D'autre part, les critères définissant le risque de non-réponse à la vaccination ou de risque élevé de forme sévère ont évolué depuis la conduite de l'essai en 2020. Cela explique que les facteurs des comorbidités soient différents entre la population de l'essai et celle ayant bénéficié de l'accès précoce dans laquelle plus de patients ont des comorbidités (97,6% versus 77,5% dans l'essai) et une majorité de patients ont reçu un traitement immunosuppresseur (73% versus 4% dans l'essai).</p> <p>Enfin la population de l'essai est plus jeune que celle de l'accès précoce (53,5 ans versus 61,4 ans) ou celle hospitalisée en France qui est par définition plus à risque de forme sévère (59,1 ans).</p> <p>La transposabilité de la population simulée à celle de l'indication demandée au remboursement est très incertaine en raison des différences de statut vaccinal, de comorbidités, et d'âge qui peuvent s'expliquer par l'évolution du contexte épidémiologique, de la prise en charge et des connaissances scientifiques sur les facteurs de risques depuis la conduite de l'essai en 2020.</p>	<p>Importante</p>
	PROVENT(n=5197)	Accès Précoce(n=5620)	ScanCovid																											
Âge (ans)	53,5	61,4	59,1																											
% d'homme	53,9	54,9	55,6																											
Poids (kg)	85,7	71, 4	NA																											
Comorbidités	77,5%	97,6%	NA																											
Comorbidités	Age >60 ans : 43% Obésité : 41,7 % Hypertension :35,9% Tabagisme : 21,0 % Diabète : 14,1 % Asthme : 11,1 % Cancer : 7,4% Maladie rénale chronique : 5,2% Immunosuppresseur : 4%	Immunosuppresseur : 73% Maladie rénale chronique : 30,9 % Hypertension : 28,7 % Cancer : 25,8% Diabète : 10,8 %	NA																											
Schéma vaccinal complet	0%	99,7%	NA																											
<p>Modèle : arbre de décision + modèle de Markov :</p> <ul style="list-style-type: none"> – un arbre de décision qui simule la période durant laquelle intervient le taux d'infection sur 6 mois et la phase aiguë d'une infection par la COVID-19 ; 	<p>Le type de modèle choisi : arbre de décision (phase aiguë) + Markov (phase à moyen et à long terme) est acceptable et similaire au modèle retenu dans la littérature récente.</p>	<p>Aucune</p>																												

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM	Réserve
<p>– suivi d'un modèle de Markov qui simule la prise en charge après la phase aiguë pour prendre en compte les gains de santé à long terme capturés par des états de santé décrivant la trajectoire des patients ayant expérimenté ou non une infection par la COVID-19.</p> <p>États du modèle :</p> <p>– Arbre de décision constitué de 3 nœuds de décision, à savoir :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Nœud 1 : détermine le traitement reçu ; • Nœud 2 : détermine le devenir du patient en fonction du risque d'infection symptomatique ; • Nœud 3 : détermine la phase aiguë de l'infection. Les patients infectés par la COVID-19 peuvent être pris en charge en ambulatoire ou être hospitalisés à domicile (HAD), en hospitalisation complète conventionnelle (HCC) durant l'ensemble de leur séjour ou en hospitalisation complète avec un passage en soins critiques (HSC). <p>– Modèle de Markov constitué de 3 états, à savoir :</p> <ul style="list-style-type: none"> • « COVID-long » ; • « Guérison » ; • « Décès ». <p>En supposant que les recommandations de modélisation des programmes de vaccination de l'OMS (Figure 3), s'appliquent aux thérapies préventives, un modèle statique a été privilégié pour simuler le parcours de la population d'analyse, laquelle n'a pas été jugée susceptible d'influencer la chaîne de transmission. Ainsi le modèle évalue uniquement l'impact direct du traitement chez les individus traités, l'effet indirect sur la transmission du virus par infection évitée n'est pas modélisé.</p> <p>La structure du modèle est présentée dans le Complément C Figure 4.</p> <p><i>Analyses de sensibilité : analyse ne prenant pas en compte les symptômes longs de la COVID-19 (RDCR+3, 1%).</i></p>	<p>Le choix de ne pas retenir un modèle de transmission dynamique, fréquemment utilisé dans la modélisation économique des vaccins, est acceptable compte tenu de :</p> <ul style="list-style-type: none"> - 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 ; - du caractère conservateur de l'approche développée du fait de la non prise en compte des effets indirects du produit sur la transmission du virus. 	
<p>Événements intercurrents</p> <ul style="list-style-type: none"> • Effets indésirables (EI) : <ul style="list-style-type: none"> - Pour le groupetixagévimab/cilgavimab : intégration des EI de grade 3 et 4 observés dans l'essai PROVENT. L'impact des EI sur les coûts et l'utilité sont pris en compte au 1er cycle du modèle en cohérence avec le mode d'administration d'une seule injection. - Pour le groupe comparateur : aucun EI n'a été intégré. 	<p>La modélisation des EI est acceptable et conservatrice compte tenu de l'absence d'intégration des EI associés à la stratégie « prise en charge standard seule ». De plus, en l'absence de données disponibles relatives aux EI reliés au traitement au dernier cut-off, des EI sans lien attendu avec le traitement ont pu être sélectionnés au seuil retenu de 1,5%.</p>	Aucune

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM	Réserve
<ul style="list-style-type: none"> • Arrêts de traitement : pas d'arrêt de traitement en raison de l'injection unique du traitement. • Soins de suite et de réadaptation (SSR) : passages en SSR après une hospitalisation pour une proportion de patients, avec un impact sur les coûts et les désutilités. 		
<p>Gestion de la dimension temporelle (Figure 5)</p> <ul style="list-style-type: none"> - Durée totale de la simulation : 5 ans ; - Durée des symptômes longs de la COVID : 1 an ; - Durée considérée pour le risque d'infection : 6 mois. - Cycles : la phase aiguë dure 29 jours. Dans le Markov, la durée des cycles est de 6 mois pour permettre une granularité plus fine des probabilités de transitions. Une correction de demi-cycle est appliquée. <p>Hypothèses de la modélisation</p> <ul style="list-style-type: none"> • le risque de réinfection ou de primo-infection par la COVID-19 après 6 mois n'est pas pris en compte explicitement; • le retraitement par tixagévimab/cilgavimab n'est pas pris en compte ; <p>Hypothèses d'extrapolation :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Aucune hypothèse d'extrapolation des données cliniques n'est appliquée dans le modèle puisque l'effet du traitement est capturé par le taux d'infection symptomatique estimé à 6 mois dans l'essai PROVENT. Aucun effet traitement n'est pris en compte dans le modèle au-delà de cette période ; - Risque de décès équivalent à celui de la population générale en fonction des classes d'âges ; - Qualité de vie équivalente à celle de la population générale en fonction des classes d'âges ; - Des durées de prise en charge sont intégrées dans l'arbre pour prendre en compte la temporalité liée à la résolution des symptômes et la possibilité pour un patient de passer par plusieurs structures de soins. Ces durées ont un impact sur l'estimation des désutilités et des coûts (Tableau 12). <p><i>Analyses de sensibilité : durée des symptômes de la COVID-longue de 2 ans (RDCR - 0,8%) ; risque d'infection à 1 an avec 2 administrations de traitement (RDCR +0%), surrisque de mortalité liée au diabète (RDCR+0,6%).</i></p>	<p>Gestion de la dimension temporelle</p> <p>Les différentes périodes de la simulation sont clairement présentées dans le rapport technique. La durée des symptômes longs de la COVID fixée à 1 an demeure hypothétique dans le contexte actuel des connaissances.</p> <p>Le choix de retenir une durée de cycle de 6 mois est cohérent avec les données disponibles et les périodes de simulation choisies.</p> <p>Hypothèses de modélisation et d'extrapolation</p> <p>L'absence de modélisation des réinfections ou primo-infections après 6 mois n'est pas plausible cliniquement au regard des connaissances actuelles sur la pathologie :</p> <ul style="list-style-type: none"> - il n'est pas réaliste de considérer qu'un patient infecté par la COVID-19 dans les 6 mois ne pourra plus jamais être réinfecté, ou qu'un patient non-infecté dans les 6 mois ne pourra pas être primo-infecté sur l'ensemble de l'horizon temporel restant ; - cette hypothèse forte semble contredire par ailleurs l'hypothèse principale du modèle selon laquelle l'effet traitement n'est pas maintenu après 6 mois ; - cela est à l'origine d'une forte incertitude sur la simulation du devenir des patients sur l'horizon temporel choisi. In fine, les patients non infectés entrent dans le Markov dans un état qui pourrait s'apparenter à « être en vie » dans lequel ils ne se voient attribuer aucun coût et désutilité, et une mortalité et une qualité de vie similaire à celle de la population générale française jusqu'à la fin de la simulation. Les mêmes hypothèses d'appliquent aux patients infectés à 6 mois et encore en vie à partir d'environ 1,5 ans. <p>L'industriel a proposé une analyse de sensibilité, consistant à doubler les bénéfices de santé (taux d'infection de 15,55% à 1 an au lieu de 7,72% à 6 mois) et les coûts en considérant notamment le retraitement. L'absence d'impact sur le RDCR était prévisible, compte tenu de la méthode, et l'hypothèse</p>	<p>Importante</p>

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM	Réserve																												
	formulée de maintien de l'effet sur 6 mois supplémentaire. Des scénarios alternatifs auraient pu être proposés, afin d'explorer davantage l'incertitude associée.																													
<p>Estimation du taux d'infection :</p> <ul style="list-style-type: none"> Réduction du risque relatif (RRR) d'infection symptomatique : 83% issue de l'essai PROVENT. Cet essai conduit en 2020 est une étude de phase III multicentrique, en double aveugle et contrôlée <i>versus</i> placebo. L'efficacité observée dans l'essai sur la réduction du risque de forme sévère ou de décès n'est pas appliquée en analyse principale car elle porte sur un nombre de cas très faible. <p>Tableau 7 : Résultats dans PROVENT (données avec censures des patients vaccinés)</p> <table border="1" data-bbox="147 600 1070 791"> <thead> <tr> <th></th> <th>tixagévimab/cilgavimab n (%)</th> <th>Placebo n(%)</th> <th>RRR</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Forme symptomatique</td> <td>11 / 3 441(0,3%)</td> <td>31 / 1 731(1,8%)</td> <td>83% (65,79 ; 91,35) p-value < 0.001</td> </tr> <tr> <td>Forme sévère</td> <td>0</td> <td>5</td> <td>100%</td> </tr> <tr> <td>Décès liés à la COVID</td> <td>0</td> <td>2</td> <td>100%</td> </tr> </tbody> </table> <ul style="list-style-type: none"> Taux d'infection symptomatique associé à la stratégie « prise en charge standard seule » : 7,72% issu de la littérature <ul style="list-style-type: none"> European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC) : recensement du nombre de cas depuis le début de l'épidémie au 09/02/22 en France. Le recensement des cas sur 24 mois est attendu estimer un taux d'infection sur 6 mois moins sensible aux vagues et à la gestion de la crise (phase de confinement, pic épidémique avec incitation forte ou non au dépistage) ; <p>Tableau 8 : Données intégrées dans le modèle</p> <table border="1" data-bbox="147 1129 1084 1257"> <thead> <tr> <th>Sévérité</th> <th>tixagévimab/cilgavimab n (%)</th> <th>Prise en charge standard seule n(%)</th> <th>RRR</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Forme symptomatique</td> <td>1,31%</td> <td>7,72%</td> <td>83%</td> </tr> <tr> <td>Source</td> <td>Calcul 0,072-(0,83*0,072)</td> <td>ECDE</td> <td>PROVENT</td> </tr> </tbody> </table> <p>Hypothèses :</p> <ul style="list-style-type: none"> Les infections asymptomatiques sont considérées comme équivalentes à une absence d'infection en cohérence avec le critère principal de l'étude et la structure du modèle ; 		tixagévimab/cilgavimab n (%)	Placebo n(%)	RRR	Forme symptomatique	11 / 3 441(0,3%)	31 / 1 731(1,8%)	83% (65,79 ; 91,35) p-value < 0.001	Forme sévère	0	5	100%	Décès liés à la COVID	0	2	100%	Sévérité	tixagévimab/cilgavimab n (%)	Prise en charge standard seule n(%)	RRR	Forme symptomatique	1,31%	7,72%	83%	Source	Calcul 0,072-(0,83*0,072)	ECDE	PROVENT	<p>Pertinence de la source de données utilisée pour l'estimation du taux d'infection associé à la « prise en charge standard seule » :</p> <p>Le taux d'infection du groupe « prise en charge standard seule » est issu de données épidémiologiques françaises en population générale (ECDC). L'industriel justifie l'utilisation de cette source externe par les arguments suivants :</p> <ul style="list-style-type: none"> le taux d'infection faible dans l'essai (1,8%) ne serait pas représentatif du fait de la période de recrutement marquée par des mesures très restrictives et par l'inclusion de personnes identifiées comme à risque qui pouvaient être plus sensibilisées à l'isolement et donc protégées du virus ; les données de la littérature dans une population proche de la population d'analyse notamment les résultats de l'étude Bertrand et al. 2022, ayant pour objectif de comparer l'efficacité d'anticorps monoclonaux en prophylaxie et de la vaccination sur le variant Omicron chez 860 patients français transplantés rénaux et vaccinés. Dans cette étude, le taux d'infection symptomatique était supérieur à celui de l'essai : respectivement, de 6,9% chez les patients vaccinés et répondeurs, 5,3% chez les patients vaccinés et traités en prophylaxie par un anticorps monoclonal et 26,9% chez les patients pour lesquels l'immunisation par vaccination n'a pas suffisamment fonctionné. <p>Bien que certains des arguments puissent être entendables, l'approche retenue est sujette à une forte incertitude sur les résultats de l'analyse de référence dans la mesure où :</p> <ul style="list-style-type: none"> l'effet observé dans l'essai clinique PROVENT pour la stratégie « prise en charge standard seule » n'est ni intégré dans l'analyse de référence, ni testé en analyse de scénario en dépit de la demande formulée lors de l'échange technique. Dans la mesure où l'industriel a retenu la réduction du risque relatif issue de l'essai, il aurait dû utiliser toutes ses données en analyse de référence, et tester l'approche alternative dans une analyse en scénario en discutant des différences et limites de chacune des méthodes ; 	<p>Importante</p>
	tixagévimab/cilgavimab n (%)	Placebo n(%)	RRR																											
Forme symptomatique	11 / 3 441(0,3%)	31 / 1 731(1,8%)	83% (65,79 ; 91,35) p-value < 0.001																											
Forme sévère	0	5	100%																											
Décès liés à la COVID	0	2	100%																											
Sévérité	tixagévimab/cilgavimab n (%)	Prise en charge standard seule n(%)	RRR																											
Forme symptomatique	1,31%	7,72%	83%																											
Source	Calcul 0,072-(0,83*0,072)	ECDE	PROVENT																											

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM	Réserve
<ul style="list-style-type: none"> - L'efficacité est supposée indépendante des caractéristiques associées à un risque élevé de forme sévère et des critères de non réponse/non éligibilité à la vaccination ; - L'efficacité est supposée indépendante du fait d'avoir reçu ou non un schéma vaccinal complet ; - La population d'analyse est attendue avoir un risque comparable d'infection à celui de la population générale hors mesure d'isolement très contraignantes ; 	<ul style="list-style-type: none"> - le taux d'infection est le paramètre central du modèle économique et ce d'autant plus qu'il s'agit d'un traitement en prophylaxie. Les résultats des analyses de sensibilité en scénario testant d'autres taux issus de la littérature montrent la forte variabilité du RDCR (-40% à +30%) ; 	
Méthode d'estimation des probabilités de transition		
Paramètre	Valeur	Justification de la source
Taux d'hospitalisation	19,8%	Di Frusco et al. 2021
Répartition des hospitalisations	HAD : 4,2% HC : 72,13% HSC : 23,67%	Scan Covid (28 septembre 2020 au 27 septembre 2021).
Probabilités de décéder de la COVID	Ambulatoire : 0% (hypothèse) HAD : 13,67% (hypothèse d'équivalence à l'HC) HC : 13,67% HSC : 22,50%	Hypothèse : tous les patients qui décèdent de la COVID-19 ont eu une forme sévère nécessitant une hospitalisation. Données épidémiologique françaises ScanCovid (30 décembre 2020 au 27 septembre 2021)
Probabilités d'avoir des symptômes longs de la COVID	Ambulatoire : 10% HAD : 10% ; HC : 10% HSC : 100% (hypothèse)	Persistance des symptômes chez plus de 10 % des patients après 3 mois (Office for National Statistics)
Probabilité de transition COVID long à rémission	Ambulatoire : 0,5 (hypothèse) HAD : 0,5 (hypothèse) HC : 0,2553 HSC : 0,3772	HC et HSC : Huang et al. 2021.
Probabilités de transition COVID long à décès	Ambulatoire : HR = 1 (hypothèse) HAD : HR = 1 (hypothèse) HC : HR = 1 (hypothèse) HSC : HR = 1,33	Hypothèse : aucun surrisque par rapport aux patients en rémission pour les patients pris en charge en ambulatoire, HC ou HAD. HSC : Sheinson et al. 2021 et Lone et al. 2016.
Méthode d'estimation du taux d'infection associé au « tixagévimab/cilgavimab »	La réduction du risque relatif d'infection (RRR) calculée à partir des taux d'infection observés dans l'essai PROVENT auprès d'une population vulnérable a été appliquée à un taux d'infection par la COVID-19 en population générale. L'approche réalisée questionne sur la légitimité d'utiliser cette RRR pour recalculer le taux d'infection dans le groupe tixagévimab/cilgavimab dans la mesure où :	
<ul style="list-style-type: none"> - cela suppose une indépendance entre l'effet du traitement et le risque basal de la population d'être infectée à 6 mois ; - l'extrapolation de cette RRR mesurée auprès d'une population vulnérable sur la population générale n'a pas été discutée. Au vu du défaut de transposabilité, il semble peu réaliste de considérer l'absence de facteurs de confusion (ou leur contrôle complet). 	Importante	
De plus un scénario utilisant une méthode alternative pour informer le taux d'infection de tixagévimab/cilgavimab aurait pu être discutée à partir de l'étude de Bertrand and al. 2022 disponible lors de l'échange technique		
Par rapport aux données de l'essai, les données retenues par l'industriel risquent de creuser le différentiel entre les 2 groupes au second nœud de la modélisation. Si une moindre efficacité est observée en pratique courante pour tixagévimab/cilgavimab alors le RDCR pourrait être fortement augmenté.		
Probabilités de transition :		
La description de l'estimation des probabilités de transition, notamment dans le modèle de Markov, est clairement présentée. Toutefois, les sources utilisées sont entachées d'incertitude au regard du :		
<ul style="list-style-type: none"> - manque de discussion sur la transposabilité des populations dont sont issues les probabilités de transition de l'état « COVID-long » à l'état 	Mineure	

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM	Réserve
<p>Probabilités de transition Rémission à décès</p> <p>L'ensemble des patients non décédés et ne présentant pas de symptômes longs de la COVID-19 sont dans l'état rémission avec une mortalité équivalente à celle de la population générale.</p> <p>Table de mortalité de l'INSEE</p> <p>Hypothèse choisie en l'absence de données permettant d'estimer la mortalité spécifique de la population d'analyse. Permet de limiter l'incertitude compte tenu de l'hétérogénéité de la population d'analyse.</p> <p>Les différentes études sont décrites dans le Complément C.</p> <p><i>Analyses de sensibilité : (cf Complément C pour le détail des sources, valeurs testées en sensibilité et des résultats Tableau 31)</i></p>	<p>« Rémission » à la population simulée : Huang et al. 2021 évalue une population chinoise pendant la 1ère vague de la COVID-19 ;</p> <ul style="list-style-type: none"> - manque de discussion sur la plausibilité des différentes probabilités de transition associées à divers états : la probabilité de l'état COVID-longes vers la rémission après une HC (0,2553) est inférieure à celle après une HSC (0,3772) ce qui n'est pas cohérent ; - certaines probabilités reposent sur des hypothèses arbitraires : probabilité de décéder de la COVID-19 supposée équivalente entre l'HC et l'HAD ; probabilité d'avoir des symptômes longs de la COVID de 10% appliquée de manière similaire après une prise en charge en ambulatoire, en HAD ou en HC. 	
<p>Méthodes d'estimation des événements intercurrents</p> <ul style="list-style-type: none"> - EI : sélection sur la fréquence (>1,5%) de chaque EI de grade 3 /4 au regard du nombre total d'EI observés dans le groupe tixagévimab/cilgavimab dans l'essai PROVENT. Le choix de ce seuil s'explique par l'absence de données à 6 mois dans l'essai permettant d'identifier les EI liés au traitement. Estimations des fréquences et des durées moyennes à partir de l'essai pivot avec prise en compte de la récurrence (cf complément C Tableau 14). - Durée de traitement : pas d'arrêt de traitement en raison de l'injection unique du traitement. - SSR : un taux de 12,02% a été appliqué sur la proportion de patients hospitalisés indépendamment du type de soin (ScanCovid sur l'année 2020). <p><i>Analyse de sensibilité : non prise en compte des EI (RDCR -19,8%), non prise en compte des SSR (RDCR -0,2%)</i></p>	<p>L'effet du doublement de dose de tixagévimab/cilgavimab sur la tolérance n'a pas été discuté par l'industriel . Toutefois cet impact est jugé limité compte tenu de l'approche conservatrice adoptée pour l'intégration des EI en analyse de référence.</p>	Aucune
Validation		
<p>Validation technique :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Évaluation par un examinateur interne non impliqué dans la programmation initiale ; - Contrôle de qualité : validation de la structure logique du modèle, des calculs intermédiaires et test des valeurs extrêmes, vérification des paramètres d'entrée du modèle, des résultats prédits ; et de la fonctionnalité des macros. <p>Validation interne :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Seule la RRR d'infection issue de l'essai clinique est modélisée, cette donnée n'étant pas extrapolée, aucun exercice de validation n'a été présentée ; <p>Validation externe :</p>	<p>L'absence de discussion de la validation externe du taux d'infection symptomatique recalculé pour le groupe tixagévimab/cilgavimab de 1,31% est critique, d'autant que ce taux apparaît inférieur au taux présenté dans l'étude de Bertrand et al. 2022 de 5,3% chez les patients vaccinés et traités en prophylaxie par tixagévimab/cilgavimab.</p>	Mineure

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM	Réserve
<ul style="list-style-type: none"> – Les résultats de mortalité modélisés dans le groupe « prise en charge standard seule» (<1% patient en vie) semblent cohérents est conservateur par rapport à la littérature décrivant un taux de mortalité chez des patients infectés et hospitalisés à 6 mois d'environ 3%. – Pour chaque donnée introduite dans le modèle une analyse des données épidémiologiques françaises disponibles a été proposée et le choix de chaque paramètre a été justifié. Des analyses de sensibilité ont été systématiquement réalisées avec d'autres sources identifiées dans la littérature ou selon avis d'experts. <p>Validation croisée : aucun modèle n'a pu être identifié. Une comparaison avec diverses études coûts-efficacité réalisées autour de la prise en charge de la COVID-19 semble confirmer les principaux choix structurants en particulier la structure du modèle.</p>		

Estimation de l'utilité

Sources de données :

- Aucune donnée de qualité de vie collectée dans l'essai clinique PROVENT : recours à des données issues de la littérature :
 - Szende et al. 2014 : utilité moyenne correspondant à la population générale calculée à partir des scores d'utilités par groupe d'âge.

	18-24 ans	25-34 ans	35-44 ans	45-54 ans	55-64 ans	65-74 ans	≥75 ans
Utilité	0,948	0,946	0,913	0,922	0,853	0,810	0,735

- Hypothèses :
 - Application d'une utilité égale à la population générale française à âge comparé, auxquelles des désutilités sont soustraites en fonctions des évènements ;
 - score d'utilité et de désutilité indépendants du traitement reçu ;
 - aucune désutilité liée à l'injection n'a été intégrée;
- Impact de la COVID-19 sur la qualité de vie : revue systématique de la littérature réalisée
 - Scores de désutilité sur la prise en charge ambulatoire, en HAD, en HC et en HSC ;
 - Sores de désutilités associés aux symptômes longs de la COVID-19 ;
- Scores de désutilité associées aux EI sont issus de la littérature.

De manière générale, il est regrettable qu'il n'ait pas été planifié de collecte de la qualité de vie de patients dans l'essai clinique via le questionnaire générique EQ-5D. Il a été ainsi fait l'hypothèse que les patients dans la modélisation ont une qualité de vie similaire à la population générale.

Le choix des différentes sources d'utilité et de désutilité, ainsi que leur prise en compte dans le modèle est détaillée.

L'hétérogénéité des sources mobilisées pour informer les différents états du modèle, en termes de questionnaires utilisés, de population étudiée et de périodes de collecte est source d'incertitude dont l'impact est difficilement quantifiable. À titre d'exemple :

- les scores d'utilité issus de la population générale fondés sur le questionnaire EQ-5D-3L (Szende et al.2014) ont parfois été ajustés par des désutilités issues du questionnaire EQ-5D-5L (Poteet et al. 2021 et Halpin et al 2021) ;
- certaines désutilités sont issues de populations sans lien avec la COVID-19, comme par exemple l'étude Hagiwara et al 2020 dont l'objectif était d'évaluer l'impact des EI chez les patientes atteintes d'un cancer du sein métastatique sous chimiothérapie de 1^{ère} ligne au Japon ou l'étude Padula et al 2021 utilisant un proxy avec le SRAS ;
- La pertinence des analyses de sensibilité proposées reste limitée pour explorer l'incertitude.

Mineure

Évaluation déposée par l'industriel				Analyse critique SEM	Réserve
Désutilités introduites dans le modèle					
	Etat de santé	Utilité	Source		
Parcours de soin	Ambulatoire	-0,28	Poteet et al. 2021	<p>A ces limites, s'ajoutent deux éléments qui posent question, à savoir :</p> <ul style="list-style-type: none"> – La désutilité associée à l'hospitalisation conventionnelle (-0,63) semble relativement importante par rapport aux autres désutilités rapportées dans d'autres publications ; – La formule proposée par l'industriel pour le calcul des désutilités associées aux symptômes longs de la COVID après sortie des soins intensifs pose problème. <ul style="list-style-type: none"> • toutes les mesures de Demoule et al. n'ont pas été utilisées dans le modèle, ni même discutées, notamment l'utilité 1-2 mois après l'HSC ; • la désutilité a été calculée en soustrayant l'utilité moyenne issue de la population générale à la valeur médiane de Demoule et al (2021) : une utilité moyenne aurait dû être retenue ou approximée ou le cas échéant discutée (i.e. impact sur les résultats du modèle et ce d'autant plus que le gain en termes de QALY est très fiable) ; • la valeur médiane issue de Demoule et al (2021) semble surestimer le score d'utilité des patients sortis des soins intensifs (i.e. score =0,91) ; • la désutilité associée aux symptômes longs de la COVID des patients passés par les soins critiques de -0,012 n'est pas cohérente à celle associée à la prise en charge en HSC de -0,83, ni à celles associées aux symptômes longs du COVID dans les autres types de soins, respectivement -0,169 pour HC et -0,0355 pour HAD et ambulatoire. En effet, cela traduit une désutilité après soins intensifs plus faible que celle appliquée dans ce même état après une HC, ou même à celle appliquée en HAD et en ambulatoire pour les symptômes longs de la COVID (associée à la fatigue). <p>Par ailleurs, il n'a pas été discuté la comparabilité de la population de l'étude de Demoule et al.2022 à la population de l'essai clinique PROVENT.</p>	Importante
	HAD	-0,28 sans oxygénothérapie -0,63 si oxygénothérapie	Poteet et al. 2021		
	HC	-0,63	Padula et al. 2021		
	HSC	-0,83	Padula et al. 2021		
Symptômes COVID-longes	Ambulatoire	-0,0355	Hagiwara et al. 2018		
	HAD	-0,0355	Hagiwara et al. 2018		
	HC	-0,169	Halpin et al. 2021		
	HSC	-0,012	Demoule et al. 2022		
EI	Insuffisance cardiaque	-0,0635	Sullivan et al.		
	Cellulite	0 (hypothèse)	Avis économique ABECMA		
	BPCO	-0,0428	Sullivan et al		
	Nausée	-0,04802	Nafees et al		
	Fatigue	-0,108	Avis économique TECENTRIQ		
	Céphalée	-0,0297	Sullivan et al		
	Hypertension	-0,025	Sullivan et al		
	Néphrolithiase	-0,0159	Sullivan et al		
Sepsis	-0,195	Tolley et al			

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM	Réserve
<p>Les différentes études sont décrites dans le Complément C.</p> <p><i>Analyses de sensibilité : (cf Complément C pour le détail des sources, valeurs testées en sensibilité et les résultats Tableau 31)</i></p>		

Estimation des coûts

Les postes de coûts sont exprimés en €2021 (actualisation via l'indice des prix à la consommation (IPC) pour les biens et services de santé).

Les coûts intégrés dans la modélisation sont :

- Coûts des traitements : acquisition et administration ;
- Coût du diagnostic de la COVID-19 ;
- Coûts de prise en charge (ambulatoire, HAD, HC, HSC) ;
- Coûts liés aux SSR ;
- Coûts associés aux symptômes longs de la COVID-19 ;
- Coûts liés à la prise en charge des EI ;
- Coût des traitements concomitants ;
- Coûts de transport ;

Ressource	Volume/ fréquence	Coût unitaire	Sources
Coût d'acquisition			
tixagévimab/cilgavimab	2 * 300 mg	[REDACTED] dose de 300 mg	Volume : RCP Valorisation : AstraZeneca
Coût d'administration			
Injection intra-musculaire	Administration unique	16,95 €	Valorisation : ANSM, NGAP
Coûts liés aux évènements indésirables – tixagevimab/cilgavimab			
Cf complément C		Fréquence : PROVENT Valorisation : Code CIM 10, ENC 2018	
Coûts du parcours de soins - ambulatoire			
Diagnostic	1 PCR : 92,5% Test antigénique : 7,5%	PCR : 43,89€ Antigénique : 25,01 €	Volume : expert Valorisation : Ameli
Consultation Médecin généraliste /cardiologue	4 fois / 1 fois Proportion : 100%	32 €/77€	Volume : expert Valorisation : Ameli
Visite à domicile (Infirmière)	8,5 Proportion : 100%	20,8 €/séance	Volume : avis d'expert

De manière générale, la présentation des coûts est clairement présentée et détaillée.

Suite à la mise à jour du schéma posologique par l'ANSM en mars 2022, une dose de 600 mg (300 mg de tixagévimab et 300 mg de cilgavimab) est retenue pour compenser une perte d'activité sur les nouveaux variants.

L'absence de prise en compte des coûts de retraitements n'est pas cohérente avec la durée de protection du traitement, indépendamment du variant et de la dose administrée, nécessitant une ré-administration tous les 6 mois, comme rapportée par l'industriel.

Compte tenu du manque de disponibilité de données, des experts ont été sollicités par l'industriel afin d'identifier les ressources consommées et définir leurs fréquences. Deux experts ont été interrogés, ne permettant pas d'avoir un consensus dans les réponses apportées. De plus, faute de données, des hypothèses sont régulièrement posées arbitrairement (par exemple, une moyenne des tarifs des suppléments forfaitaires associés aux soins critiques, les proportions de chacun d'eux n'étant pas disponibles). Ainsi, il n'est pas possible d'assurer une méthode robuste pour la mesure et la valorisation des ressources consommées. Les analyses de sensibilité en scénario fournies montrent néanmoins un faible impact sur les résultats.

Importante

Mineure

Évaluation déposée par l'industriel				Analyse critique SEM	Réserve
			Valorisation : NGAP et tarifs conventionnels		
Test biologique	NR Proportion : 100%	67,97 €	Volume : expert Valorisation : NABM		
Radiologie	0,75 Proportion : 100%	45,22 €	Volume : expert Valorisation : CCAM		
Médicaments (paracétamol, AINS)	Cf complément C		Volume : expert Valorisation : BdM_IT		
Oxygénothérapie	7 jours d'oxygénothérapie Proportion : 1,25%	574,29 €	Volume : expert Valorisation : Liste LPP, BdM_IT		
XEVUDY	1 injection Proportion : 2%	██████ €	Hypothèse d'équivalence de prix avec EVUSHELD		
KINERET	1 boîte de 7 Proportion : 5%	221,68 €	Volume : expert Valorisation : BdM_IT		
Administration de KINERET	10 injections sous- cutanée par une IDE	5,65 €/séance	Valorisation : Valorisation : NGAP et tarifs conventionnels		
Coût du parcours de soin – hospitalisation à domicile					
Consultation MG	1 Proportion : 100%	32 €	Valorisation : Ameli		
Séjour HAD	1	2 938,83 €	Valorisation : ENCC HAD, ScanCovid		
Coûts de parcours de soins – hospitalisation					
Sans HSC ou avec passage par les HSC	1 Proportion : 72,13% / 23,67%	5 406,03 € 13 816,16 €	GHM associés : ScanCovid Valorisation : ENCC 2018		
ROACTEMRA/OLUMIANT	1 Proportion : 5% en HC et 40% en HSC : 5%	806,39 €/651,15€	BdM_IT		
Coûts liés aux symptômes longs de la COVID-19					

Évaluation déposée par l'industriel				Analyse critique SEM	Réserve
Consultation MG/kinésithérapie	1/semaine Proportion : 5%	32 €/18 ,28€	Volume : expert Valorisation :Ameli/ NGAP		
Paracétamol/AINS	3g/ jour ; 100 mg LP/12 heure Proportion : 50%/20%	2,69 €/4,36€	Volume : expert Valorisation : BdM_IT		
Autres coûts					
Soins de suite et réadaptation	12,02% des patients hospitalisés	4 625,31 €	ENC SSR		
Coût de transport	Lors de l'hospitalisation	115,75 €	Cour des comptes 2019		
Fin de vie (en analyse de sensibilité uniquement)	Au décès	7 118,29 €	ENCC (GHM 23Z02Z, 23Z02T)		
<i>Analyses de sensibilité : (cf Complément C pour le détail des sources, valeurs testées en sensibilité et les résultats Tableau 31)</i>					

Analyse de l'incertitude

Analyses de sensibilité en scénarios :

- **Choix structurants** : horizon temporel, taux d'actualisation.
- **Hypothèses et choix méthodologiques de modélisation** : caractéristique de la population simulée ; durée des symptômes longs de la COVID-19 ; non prise en compte des EI ; taux d'infection ; RRR, réduction du taux d'hospitalisation ; répartition des patients hospitalisés ; réduction du risque d'hospitalisation et de décès de l'essai PROVENT ; probabilités de transition ; durée d'hospitalisation ; surrisque de mortalité ; paramètres d'utilité et de coût (cf. Tableau 30).

Au total 45 analyses de sensibilité en scénario ont été réalisées.

Analyse de sensibilité déterministe testant la variabilité des paramètres sur les paramètres :

- bornes arbitraires (+/- 10%) ou bornes des IC95%.
- variables testées : âge et poids moyen, proportion d'homme, les paramètres d'efficacité (taux d'infection, RRR et taux d'hospitalisation), les probabilités de transition, la proportion d'hospitalisation ou de COVID-longes, les désutilités, les taux d'EI, les coûts...

Analyse probabiliste (liste des variables incluses non exhaustive) :

L'exploration de l'incertitude est adaptée aux recommandations méthodologiques,

La CEESP regrette que le taux d'infection associé à la stratégie « prise en charge standard » issu de l'essai PROVENT n'ait pas été testé dans le cadre d'une analyse de sensibilité de scénario.

Mineure

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM	Réserve
<ul style="list-style-type: none"> - Age et poids moyen : distribution Normale ; - Proportion d'homme : distribution Béta ; - Paramètres d'efficacité et de tolérance : risque d'infection, RRR, taux d'hospitalisation, les probabilités de transition et la proportion des EI: distribution Beta ; - Distribution du type d'hospitalisation : distribution Dirichlet ; - Désutilités : distribution Beta ; - Coûts : distribution Gamma ; <p>Les estimations du RDCR probabiliste sont à partir de 1000 itérations.</p>		

3.2. Étude d'efficience : synthèse des résultats et de l'exploration de l'incertitude

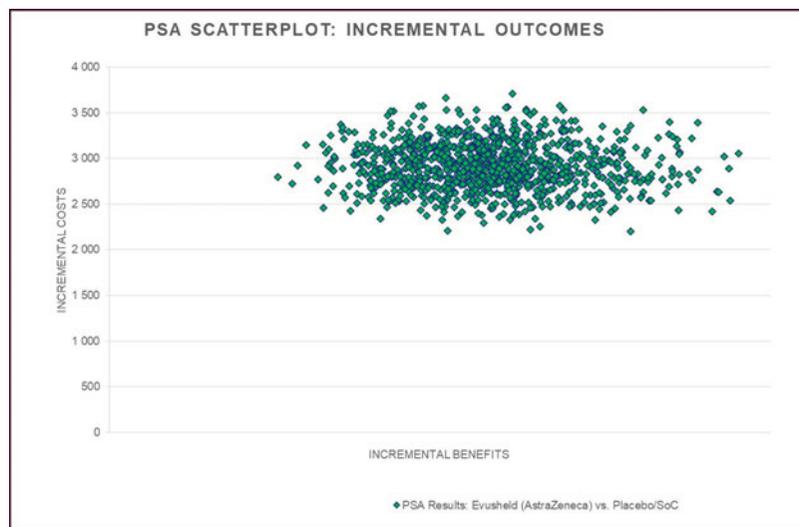
Ces résultats doivent être lus en tenant compte des réserves formulées dans l'avis de la CEESP.

Résultats de l'analyse de référence						Analyse probabiliste associée
Résultats						<p>La probabilité de 80% pour tixagévimab/cilgavimab d'être coût-efficace est atteinte pour une disposition à payer d'environ 410 000€/QALY.</p> <p>Courbe d'acceptabilité</p>
Interventions	Coûts totaux	AVGs	QALYs	RDCR Coût/AVG	RDCR Coût/QALY	
Prise en charge standard seule	172,99 €	4,716	4,136	-	-	
Tixagévimab/cilgavimab + prise en charge standard	3 074,79 €	4,725	4,145	298 563,29 €/AVG	325 066,49 €/QALY	
Coûts totaux par poste						
Poste de coût	Prise en charge standard seule	Tixagévimab/cilgavimab	Incrémental			
COUT TOTAL	172,99 €	3 074,79 €	2 901,80 €			
Coût d'acquisition	■	■	■			
Coût d'administration	0 €	16,95 €	16,95 €			
Coût de prise en charge	170,61 €	29,00 €	-141,60 €			
Coûts des COVID-longs	■	■	■			
Coût des EI	■	■	■			

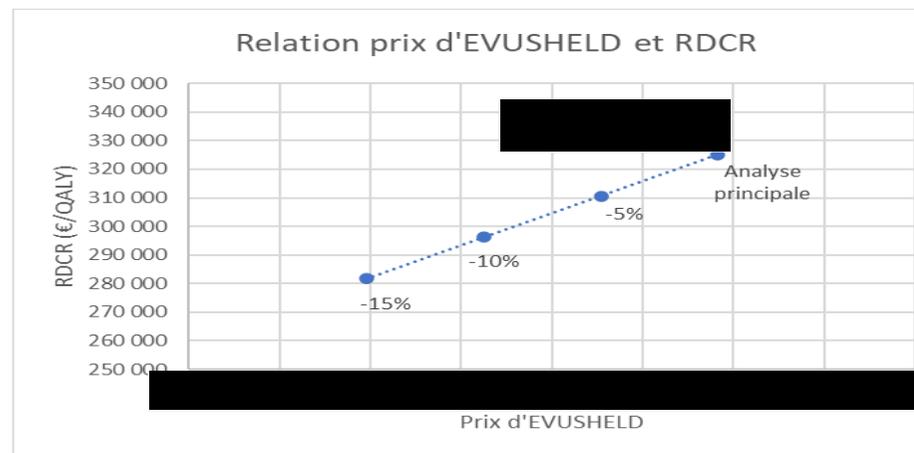
À l'issue des 1 000 simulations de Monte Carlo, le RDCR moyen de tixagévimab/cilgavimab *versus* la « prise en charge standard seule », est estimé à 325 865,83 €/QALY (variation par rapport à l'analyse de référence de 0,25%).

Résultats sur les critères de santé

Résultats de santé	Prise en charge standard seule	Tixagévimab/cilgavimab	Incrémental
AVGs			
Années de vie total	4,716	4,725	0,009
QALYS			
QALYs totaux	4,136	4,145	0,009



Variation du RDCR en fonction du prix



Baisse de prix et variation du RDCR

Baisse de prix	Prix de Tixagévimab/cilgavimab	RDCR (€/QALY)	Variation vs analyse référence
Analyse principale	██████ €/dose de 300 mg	325 066,49 €/QALY	NA
██%	██████ €/dose de 300 mg	310 606 €/QALY	-4,45%
██%	██████ €/dose de 300 mg	296 145 €/QALY	-8,90%
██%	██████ €/dose de 300 mg	281 685 €/QALY	-13,35%

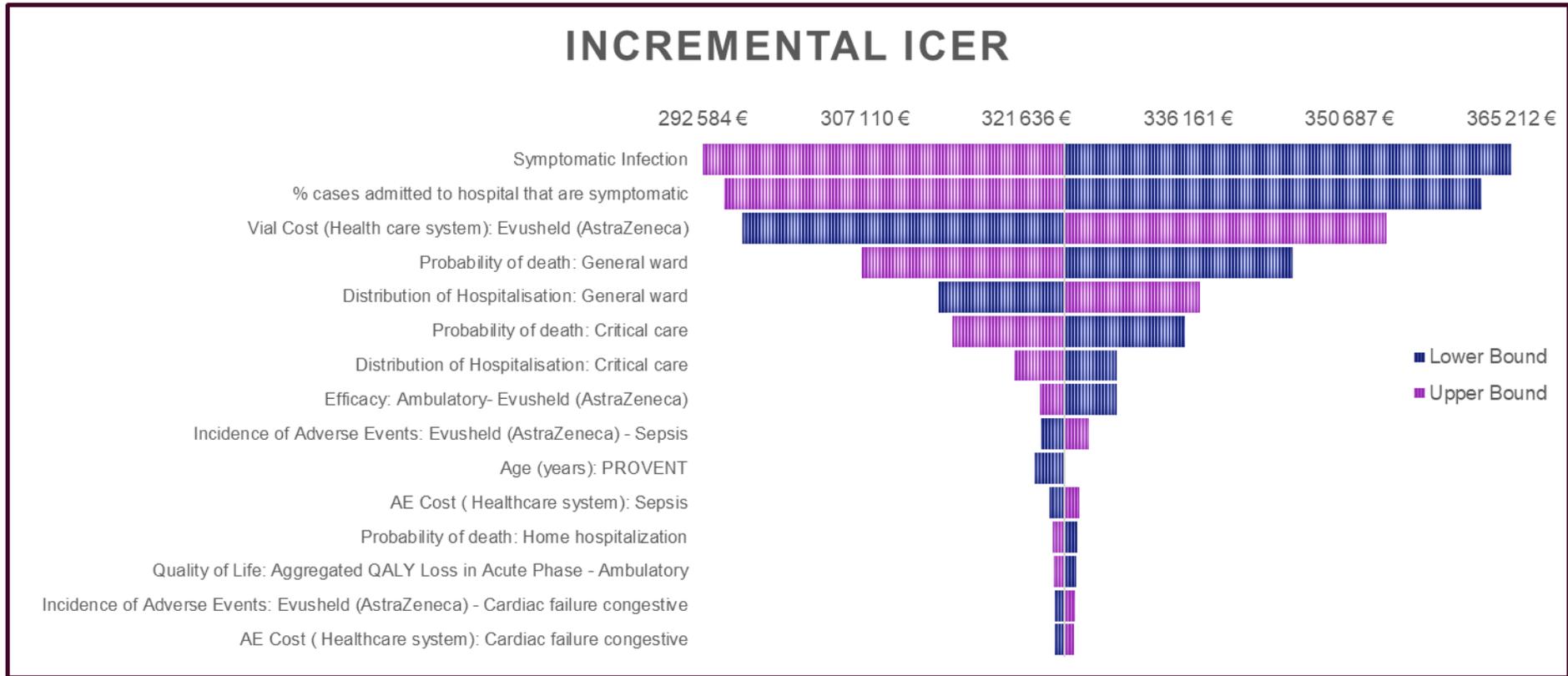
Analyse de l'incertitude

Principales hypothèses sources d'incertitude

	Paramètre	Analyse de référence	Analyse de sensibilité	QALY incrémentaux	Coûts par patients incrémentaux	RDCR (€/QALY)	% de variation
Analyse principale				0,0089	2 901,80 €	325 066,49 €/QALY	
Choix structurants							
AS1	Horizon temporel	5 ans	1 an	0,0023	2 902,03 €	1 270 211,90€/QALY	290,75%
AS2			2 ans	0,0041	2 901,80 €	712 970,61 €/QALY	119,33%
AS3			3 ans	0,0057	2 901,80 €	505 707,21 €/QALY	55,57%
AS4			4 ans	0,0074	2 901,80 €	394 434,94 €/QALY	21,34%
Choix de modélisation							
AS9	Age (année); Proportion d'homme (%)	PROVENT : 53,5 ans ; 53,9%	Données d'accès précoce : 60,6 ans ; 54,5%	0,0086	2 901,81 €	336 190,75 €/QALY	3,42%
AS10	Re-administration	Risque d'infection sur 6 mois, une administration	Risque d'infection sur 1 an, 2 administrations	0,0179	5 803,61 €	325 066,49 €/QALY	0%
AS12	Durée de la COVID-Longs	1	0	0,0087	2 903,78 €	335 011,49 €/QALY	3,06%
Paramètres relatifs à l'infection durant la phase aiguë et répartition des patients hospitalisés							
AS14	Taux d'infection	7,72%	6,1% (Burn et al.)	0,0070	2 931,93 €	421 852,04 €/QALY	29,77%
AS15			8,51% (CDC Covid Data Tracker US)	0,0099	2 887,11 €	291 900,84 €/QALY	-10,20%
AS16			12% (UK coronavirus data)	0,0141	2 822,20 €	199 461,96 €/QALY	-38,64%
Mortalité							
AS45	Mortalité	Mortalité de la population générale	Application d'un surrisque lié au diabète (homme : 1,55 ; femme : 1,63)	0,0089	2 901,81 €	326 861,13 €/QALY	0,55%

Principales variables sources d'incertitude statistique

Figure 1 Diagramme de Tornado de l'analyse de sensibilité déterministe



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

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM	Réserve
Objectif		
Évaluer l'impact budgétaire de tixagévimab/cilgavimab sur les dépenses de l'Assurance Maladie à 3 ans en France, en prophylaxie pré-exposition de la COVID-19 dans l'indication demandée au remboursement.	Acceptable	Aucune
Choix structurants		
Perspective : Assurance Maladie obligatoire	Conforme	Aucune
<p>Horizon temporel : 3 ans</p> <p>Le choix de cette horizon temporel est lié aux incertitudes sur le contexte épidémique et donc à l'estimation de l'évolution des prévisions de parts de marché.</p> <p>L'année de départ considéré est l'année 2023 en lien avec la date attendue d'un prix au Journal Officiel.</p> <p><i>Analyse de sensibilité : horizon temporel de 1 an</i></p>	<p>Conforme.</p> <p>Compte tenu de la forte incertitude sur l'évolution du contexte épidémiologique et sur la disponibilité de nouvelles alternatives qui seraient efficaces en fonction des variants circulants, les résultats à 3 ans sont très incertains. L'analyse à 1 an est privilégiée mais demeure incertaine et doit être interprétée avec prudence.</p>	Aucune
Population d'analyse : identique à celle de l'analyse de l'efficacité.	La population d'analyse correspond à la population pour laquelle le remboursement est demandé.	Aucune
<p>Scénarios de l'AIB comparés</p> <p>L'analyse de référence compare donc :</p> <ul style="list-style-type: none"> – Un scénario « sans tixagévimab/cilgavimab » dans lequel les patients n'ont recours à aucune prophylaxie pré-exposition ; – Un scénario « avec tixagévimab/cilgavimab » dans lequel les patients peuvent être traités par tixagévimab/cilgavimab. 	<p>Le choix des interventions comparées est conforme.</p> <p>L'absence d'inclusion de l'association casirivimab + imdevimab est jugée recevable puisqu'elle n'est plus recommandée en prophylaxie pré-exposition de la COVID-19 en raison de la perte totale d'activité neutralisante vis-à-vis du variant Omicron actuellement prédominant sur le territoire français. Toutefois, ce traitement pourrait devenir un comparateur cliniquement pertinent sous réserve de la sensibilité vis-à-vis du ou des variant(s) circulant(s) en France.</p>	Aucune
Population cible : la population cible correspond à la population de l'indication pour laquelle le remboursement est demandé soit une population prévalente comprise entre 100 000 et 350 000 personnes.	L'estimation de la population cible est incertaine compte tenu du contexte rapidement évolutif lié à la COVID-19, de la possible émergence de	Mineure

Considérant l'incertitude qui entoure l'estimation de la population cible, la borne haute de la population cible a été retenue dans la modélisation.

Analyse de sensibilité : population cible de 100 000 patients

nouveaux variants et de la difficulté à estimer précisément la population de patients insuffisamment ou non répondeurs à la vaccination.

La borne haute de la population cible estimée par la CT a été retenue, alors qu'une modélisation en termes de valeur moyenne (avec bornes inférieure et supérieure mentionnées dans l'avis CT à savoir 175 000 patients) aurait été plus appropriée compte tenu de l'incertitude entourant l'estimation de la population cible.

Modèle de l'AIB

- Une modélisation par cohorte incidente a été retenue. Tous les patients infectés une année sont à risque d'être de nouveau infectés l'année suivante. Les patients « prévalents » ne sont pas pris en compte dans le modèle.
- Le modèle simule une population incidente annuelle estimée en faisant l'hypothèse d'un taux d'incidence croissant de la population cible annuelle (+0,3% selon l'INSEE).
- Le modèle considère un retraitement à 6 mois uniquement, avec les EI doublés.

Le modèle développé est un modèle incident qui repose sur des hypothèses simplificatrices au regard notamment de la fréquence de traitement (tous les 6 mois). Cette hypothèse pourrait entraîner une mésestimation de l'impact budgétaire si la fréquence de retraitement était différente en pratique courante

Aucune

Intégration des données d'efficacité

Les données d'efficacité, de tolérance et de parcours des patients sont identiques avec l'ACE à l'exception du taux d'infection qui est sur 12 mois dans le modèle d'impact budgétaire au lieu de 6 mois dans l'ACE.

	Analyse principale	Source
Risque d'infection	15,44% (2 fois le risque d'infection estimé sur 6 mois).	ECDE
Réduction du risque d'infection	83%	Essai PROVENT

Analyse de sensibilité : variation du taux d'infection annuel ; non prise en compte des EI ; non prise en compte de la COVID long ;

En cohérence avec les limites identifiées dans l'ACU, il existe une forte incertitude au sujet de l'intégration des données cliniques, notamment :

- l'utilisation d'une source externe pour informer le taux d'infection associé à la stratégie « prise en charge standard seule » et la multiplication par 2 du taux d'infection à 6 mois afin de considérer un taux d'infection annuel ;
- la méthode utilisée pour recalculer le taux d'infection symptomatique associé au tixagévimab/cilgavimab ;

Importante

Importante

À cela s'ajoute une hypothèse forte que la dynamique d'infection n'évolue pas sur 3 ans avec un maintien d'efficacité dès lors que la population rejointe est retraitée à 6 mois. Considérant la forte évolutivité du contexte épidémiologique, une telle hypothèse est source d'incertitude mais demeure acceptable par soucis de simplification.

À titre informatif, lorsque le taux d'infection de l'essai clinique PROVENT est utilisé (1,8%*2 soit 3,6% à 1 an) dans le modèle, l'impact budgétaire à 1 an s'élève à [REDACTED] € (analyse HAS).

Parts de marché et population rejointe

	2023	2024	2025	Justification
Scénario « sans tixagévimab/cilgavimab »				

En analyse de référence, les parts de marché sont relativement stables en année 1 et 2 (pic à 2 ans de [REDACTED], avec une diminution en année 3 qui ne se répercute pas au travers de la variation du taux d'infection qui reste stable sur les 3 ans.

tixagé-vimab/cilgavimab	0%	0%	0%	Absence de tixagevimab/cilgavimab dans ce scénario
Prise en charge standard seule	100%	100%	100%	Aucun traitement disponible à cette place dans la stratégie de prise en charge.
Total	100%	100%	100%	
Scénario « avec tixagévimab/cilgavimab »				
tixagé-vimab/cilgavimab	■	■	■	Dynamique d'inclusion observée dans le cadre de l'accès précoce (environ 20 000 patients inclus depuis le 15 décembre 2021),
Prise en charge standard seule	■	■	■	Hypothèse d'une circulation du virus qui tend à diminuer avec les années
Total	100%	100%	100%	

Analyses de sensibilité : simulation des vagues épidémiques régulières ; ralentissement épidémique ; augmentation simultanée des parts de marché et risque d'infection augmenté à 20%.

Coûts pris en compte

Les postes de coûts sont identiques à ceux considérés dans l'analyse d'efficacité :

- Coûts des traitements : acquisition et administration ;
- Coût du diagnostic de la COVID-19 ;
- Coûts de prise en charge (ambulatoire, HAD, HC, HSC) ;
- Coûts liés aux soins de suite et réadaptation (SSR) ;
- Coûts associés aux symptômes longs de la COVID-19 ;
- Coûts liés à la prise en charge des EI ;
- Coût des traitements concomitants ;
- Coûts de transport ;

Ces parts de marché sont incertaines. Compte tenu de l'incertitude sur le contexte clinique, le faible taux de pénétration de tixagévimab/cilgavimab sur le marché en année 1 de ■■■■■ pourrait être : sous-estimé en l'absence de compétiteur dans l'indication visée, ou sur-estimé notamment en cas de souche non sensible.

Un scénario simulant des vagues épidémiques régulières a été présenté, dans lequel les parts de marché augmentaient de l'année 1 à 3 et un taux d'infection plus élevé, mais stable sur les 3 ans, de 20% était appliqué. La portée de ce scénario est limitée dans la mesure où le taux d'infection annuel simulé est stable sur les 3 ans. Il aurait été intéressant d'avoir une analyse de sensibilité en scénario fondée sur plusieurs hypothèses faisant varier simultanément la population rejointe et le taux d'infection au cours du temps.

Enfin, l'AIB a été évaluée dans un contexte de circuit classique et ne prend pas en compte les achats d'état effectués. Dans le cas où ces stocks ne seraient pas écoulés avant 2023, le résultat de l'AIB pourrait être affecté.

Mineure

En cohérence avec l'ACU, le recours à deux experts pour identifier les ressources consommées, dont les réponses n'ont pas permis d'obtenir un consensus est fragile.

Mineure

La mesure des coûts est similaire à celle de l'analyse d'efficience.

Les coûts sont valorisés selon les tarifs de l'assurance maladie. La COVID-19 n'étant pas une pathologie inscrite sur la liste des affections Longue Durée (ALD), un taux de remboursement est appliqué en fonction du type de ressource.

Analyses de sensibilité : non prise en compte des traitements de la COVID-19

Analyses de sensibilité

Une analyse de sensibilité sur les paramètres a été réalisée en supposant une variation de +/- 10% sur la valeur retenue dans le modèle. Les paramètres suivants ont été testés (cf. en complément) :

- Population cible ;
- Caractéristiques de la population d'analyse (âge, poids...);
- Réduction risque relatif d'infection;
- Taux d'infection ;
- Proportion d'hospitalisation ;
- Coûts (acquisition, administration, du suivi des patients, des EI, des symptômes longs de la COVID-19) ;

Sept analyses de sensibilité en scénario ont été réalisées (**Erreur ! Source du renvoi introuvable.**).

L'exploration de l'incertitude est adaptée aux recommandations méthodologiques.

- La CEESP regrette que le taux d'infection associé à la stratégie « prise en charge standard » issu de l'essai PROVENT n'ait pas été testé dans le cadre d'une analyse de sensibilité de scénario.
-

Mineure

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

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

Résultats de l'analyse d'impact budgétaire						Analyse de l'incertitude
L'analyse testant un horizon temporel à 1 an est un résultat à privilégier étant donné l'incertitude associée à l'évolution épidémique.						Analyse en scénario : La diminution de la population cible de 350 000 à 100 000 patients réduit l'impact budgétaire de 71,4%. Et l'absence de prise en compte des événements indésirables génère une diminution de l'impact budgétaire de 10,94%. Les autres scénarios font varier faiblement l'impact budgétaire. Variation du prix de Tixagévimab/cilgavimab : une modification du prix de -5%, -10%, -15% a un impact de -4,60%, -9,21%, et -13,81% respectivement sur l'impact budgétaire.
Population rejointe						
Populations d'intérêt	Produit	Année 1	Année 2	Année 3	Cumul	
Population cible		350 000	351 050	352 103	1 053 153	
Scénario SANS Tixagévimab/cilgavimab						

Population cible	Prise en charge standard seule	350 000	351 050	352 103	1 053 153
	Tixagévimab/cilgavimab	0	0	0	0
Scénario AVEC Tixagévimab/cilgavimab					
Population	Prise en charge standard seule	████████	████████	████████	████████
Population rejointe	Tixagévimab/cilgavimab	████████	████████	████████	████████

Impact budgétaire

- Scénario sans tixagévimab/cilgavimab : le coût total de la prise en charge cumulé sur 3 ans : ██████████ €, dont ██████████ associés à la prise en charge de la COVID-19 (soit 99%).
- Scénario avec tixagévimab/cilgavimab, le coût total de la prise en charge cumulé sur 3 ans : ██████████ €. Les coûts liés à tixagévimab/cilgavimab (acquisition, administration et événements indésirables) représentent environ ██████ % du coût total. Le coût d'acquisition représente le poste de coût le plus important (██████████ €, soit 89%).
- L'impact budgétaire cumulé à 3 ans lié à l'introduction de tixagévimab/cilgavimab : ██████████ €, soit une augmentation des dépenses de l'assurance maladie de près de 248%.
- L'augmentation des dépenses est principalement portée par les coûts d'acquisition de tixagévimab/cilgavimab qui représente ██████████ € soit près de 92% de l'impact budgétaire total à 3 ans.
- L'impact budgétaire à 1 an représente un tiers de l'impact cumulé à 3 ans, soit ██████████ €.

Années	Année 1	Année 2	Année 3	Cumul
Coût total	██████████ € (270%)*	██████████ € (282%)*	██████████ € (192%)*	██████████ € (248%)*
Coût d'acquisition	██████████ € (100%)*	██████████ € (100%)*	██████████ € (100%)*	██████████ € (100%)*
Coût d'administration	790 209 € (100%)*	828 281 € (100%)*	565 780 € (100%)*	2 184 271 € (100%)*
Événements indésirable	23 846 637 € (100%)*	24 995 572 € (100%)*	17 073 915 € (100%)*	65 916 123 € (100%)*

	Prix de Tixagévimab/cilgavimab	Impact budgétaire	Variation de l'impact budgétaire
Analyse principale	██████████ €	██████████ €	NA
Diminution de 5%	██████████ €	██████████ €	-4,60%
Diminution de 10%	██████████ €	██████████ €	-9,21%
Diminution de 15%	██████████ €	██████████ €	-13,81%

Variation des parts de marché (Tableau 41) : la variation des parts de marché annuelles entraîne une variation entre -28,13% et 76,59%.

L'impact d'une variation simultanée des parts de marché et du taux d'infection (stable sur 3 ans de 20%) est quasi équivalente à celle faisant varier uniquement les parts de marché par rapport au résultat de l'analyse principale. Toutefois, la portée de ce scénario est limitée dans la mesure où le taux d'infection annuel simulé n'est pas discuté et demeure invariant au courant du temps.

Des analyses de sensibilité déterministes sur la variabilité des paramètres ont également été conduites et les résultats sont présentés dans le complément D **Erreur ! Source du renvoi introuvable.** Les 2 paramètres ayant le plus d'impact sur l'impact budgétaire sont la taille de la population cible et le coût d'acquisition de tixagévimab/cilgavimab. Toutes choses égales par ailleurs, une baisse ou une augmentation d'un de ces paramètres de 10% font varier l'impact budgétaire dans des proportions similaires.

Coûts de prise en charge de la COVID-19	-7 352 058 € (-9,21%)*	-7 706 281 € (-9,63%)*	-5 263 988 € (-6,56%)*	-20 322 327 € (-8,46%)*
Coût des symptômes longs de la COVID-19	██████████ € (-9,21%)*	██████████ € (-9,58%)*	██████████ € (-6,91%)*	██████████ € (-8,54%)*

*% de variation du poste de coût/dépense par rapport à l'environnement sans tixagévimab/cilgavimab

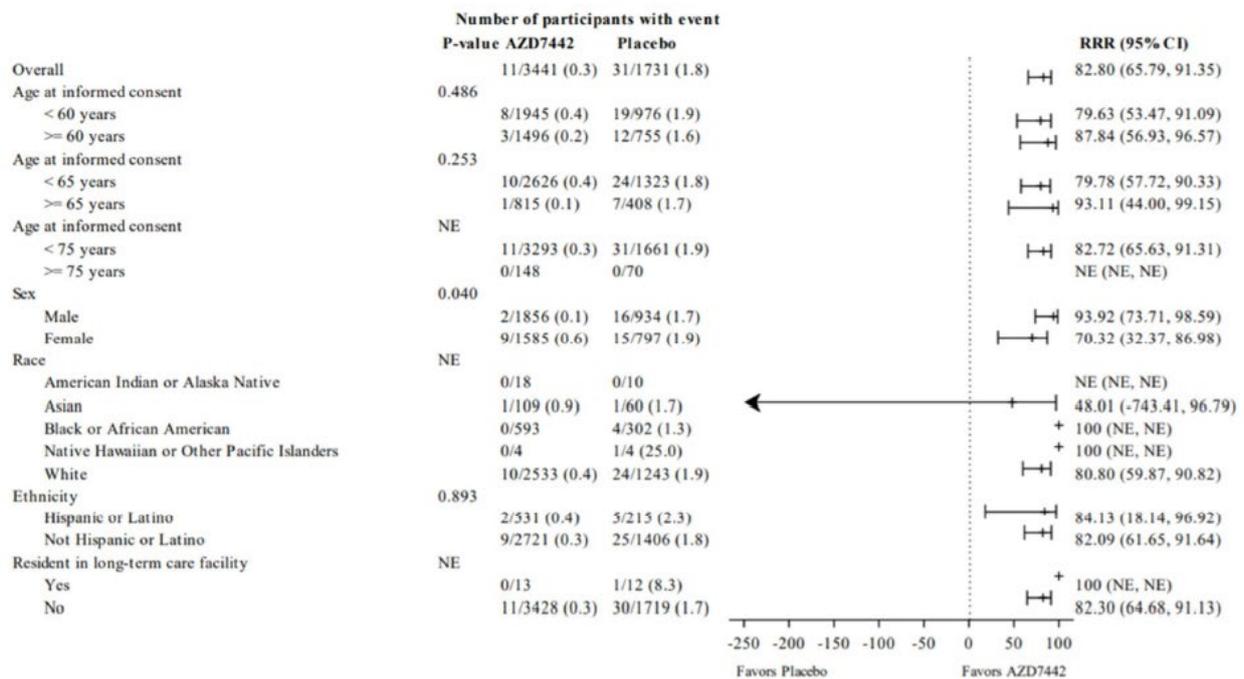
4. Complément C. Analyse critique et résultats de l'étude d'efficacité

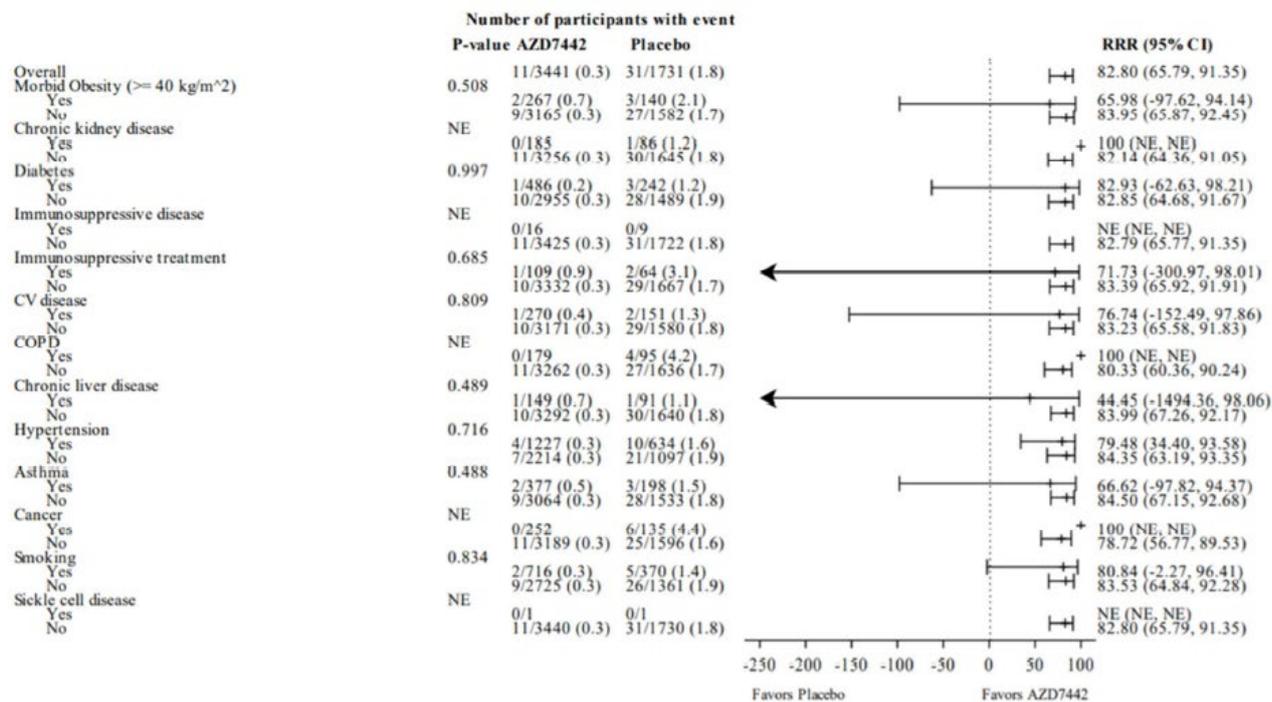
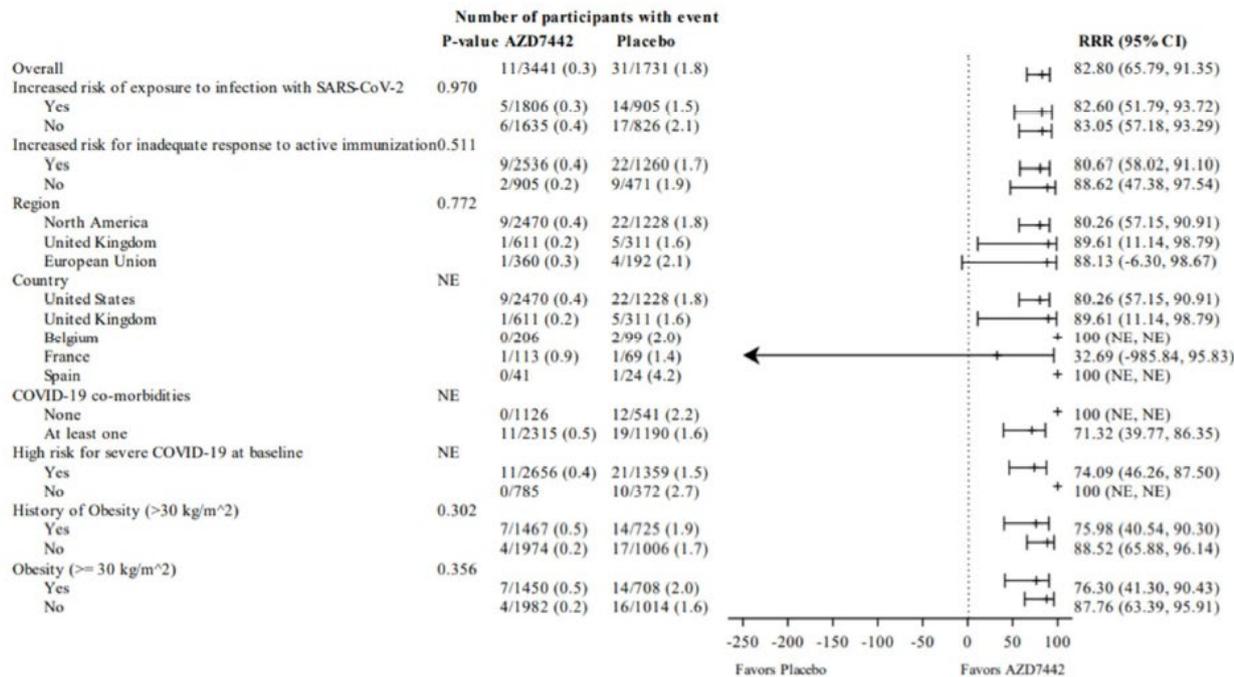
4.1. Présentation de la méthodologie

4.1.1. Choix structurants

Résultats des analyses en sous-groupes dans l'essai PROVENT

Figure 2. Forest plot des principaux sous-groupes analysés dans l'essai PROVENT (analyse à 6 mois) (source : rapport technique de l'industriel du 28/06/2022)





Estimates are based on Poisson regression with robust variance using full model or reduced model. The full model includes covariates for treatment group, age at informed consent (≥ 60 years versus < 60 years), subgroup and treatment*subgroup interaction, and the log of the follow-up time as an offset. If it is not converged, a reduced model by excluding age at informed consent will be applied. P-values are for the treatment*subgroup interaction. Within each level of a subgroup, same approach is utilized. Estimated RRR greater than 0 provides evidence in favor of AZD7442.

Percentages are based on the number of participants in the subgroup (if applicable) in the analysis set by arm.
 CI, confidence interval; COPD, chronic obstructive pulmonary disorder; COVID-19, coronavirus disease 2019; CV, cardiovascular;
 DCO, data cut-off; NE, not estimable; RT-PCR, reverse transcriptase polymerase chain reaction; RRR, relative risk reduction; SARS-CoV-2, severe acute respiratory syndrome coronavirus 2; + indicates a censored observation.
 Source: Figure 14.2.1.5.2B (DCO: 29 August 2021).

4.1.2. Modélisation

4.1.2.1. Population simulée

La population simulée correspond à la population de l'essai PROVENT. L'essai PROVENT est une étude de phase III, multicentrique, randomisée, en double aveugle, comparative versus placebo, évaluant l'efficacité et la sécurité d'une dose unique de tixagévimab/cilgavimab (composée de 2 injections intra-musculaires (IM)) dans la prévention de la COVID-19.

Ainsi, les caractéristiques de la population simulée implémentées sont l'âge moyen 53,5 ans, le poids 85,7 kg et la proportion d'hommes de 53,9%.

Analyse de la représentativité de la population simulée par rapport à la population d'analyse à traiter en France

Tableau 9. Caractéristiques des patients inclus dans l'accès précoce (source : rapport technique de l'industriel du 28/06/2022)

Variables		Période du 15 décembre 2021 au 15 mars 2022
Age (ans)	N	5620
	Moyenne ± ET	61,4 ± 13,9
Sexe	Homme	3 083 (54,9)
Poids	Moyenne ± ET	71,4 ± 16,1
IMC (classes)	Insuffisance pondérale	309 (5,5)
	Normal	2 737 (48,7)
	Surpoids	1 727 (30,8)
	Obèse	840 (14,9)
	Manquant	7 (0,1%)
Comorbidités		97,6%
Comorbidités les plus fréquentes		- Traitement immunosuppresseur : 73% - Maladie rénale chronique : 30,9 % - Hypertension : 28,7% - Cancer : 25,8% - Diabète : 10,8%

Tableau 10. Données ScanCovid entre le 01/07/2021 et le 01/11/2021 (Données au 02/02/2022) (source : rapport technique de l'industriel du 28/06/2022)

	Patients pris en charge en MCO
Âge moyen	59,1 ans
% Hommes	55,6%

Analyse de la transposabilité de la population simulée

Le modèle est réalisé sous les hypothèses suivantes :

- L'efficacité est non dépendante des caractéristiques associées à un risque élevé de forme sévère et des critères de non réponse/non éligibilité à la vaccination.
- L'efficacité est indépendante du fait d'avoir reçu ou non un schéma vaccinal complet.

Tableau 11. Caractéristiques disponibles des patients (source : rapport technique de l'industriel du 28/06/2022)

	PROVENT	Accès Précoce (cf. Erreur ! Source du renvoi introuvable., section Erreur ! Source du renvoi introuvable.)	ScanCovid
Âge (ans)	53,5	61,4	59,1
% d'homme (%)	53,9	54,9	55,6
Poids (kg)	85,7	71,4	NA
Comorbidités	77,5%	97,6%	NA
Comorbidités les plus fréquentes	<ul style="list-style-type: none"> - Obésité : 41,7 % - Hypertension : 35,9 % - Tabagisme : 21,0 % - Diabète : 14,1 % - Asthme : 11,1 % 	<ul style="list-style-type: none"> - Traitement immunosuppresseur : 73% - Maladie rénale chronique : 30,9 % - Hypertension : 28,7 % - Cancer : 25,8% - Diabète : 10,8 % 	NA

4.1.2.2. Structure du modèle

Type de modèle et états modélisés

Dans le cas de tixagévimab/cilgavimab, le choix d'un modèle statique a été préféré sur la base des recommandations de modélisation de l'OMS dans son guide pour la standardisation des évaluations économiques des programmes de vaccination, dont la dernière version est parue en octobre 2019. Il est supposé que ces recommandations s'appliquent à d'autres thérapies préventives telles que la prophylaxie pré-exposition. Ainsi, dans le cas d'une maladie infectieuse avec des transmissions humaines communes et des groupes cibles éligibles n'incluant pas de sous-groupe épidémiologiquement influent, la mise en œuvre d'un modèle statique doit être privilégiée.

Le choix d'un modèle statique est cohérent avec la modélisation de l'impact du traitement sur le taux d'infection seulement sur les personnes répondant aux critères de l'indication. En effet, bien que tixagévimab/cilgavimab prévienne l'infection symptomatique, il n'y a aucune preuve actuelle qui suggère que tixagévimab/cilgavimab interrompt la chaîne de transmission. De plus, la population immunodéprimée qui est éligible pour recevoir le traitement ne constitue pas une proportion substantielle de la population totale. Il n'est donc pas attendu que cette population constitue un sous-groupe épidémiologiquement influent de la dynamique infectieuse.

En définitive, au vu des caractéristiques de la population d'analyse, le choix d'un modèle statique paraît plus adéquat. En outre, considérant l'absence de données relatives aux transmissions évitées par tixagévimab/cilgavimab ce choix est conservateur.

Figure 3. Organigramme permettant de déterminer si les modèles dynamiques ou statiques sont appropriés – OMS (source : rapport technique de l'industriel du 28/06/2022)

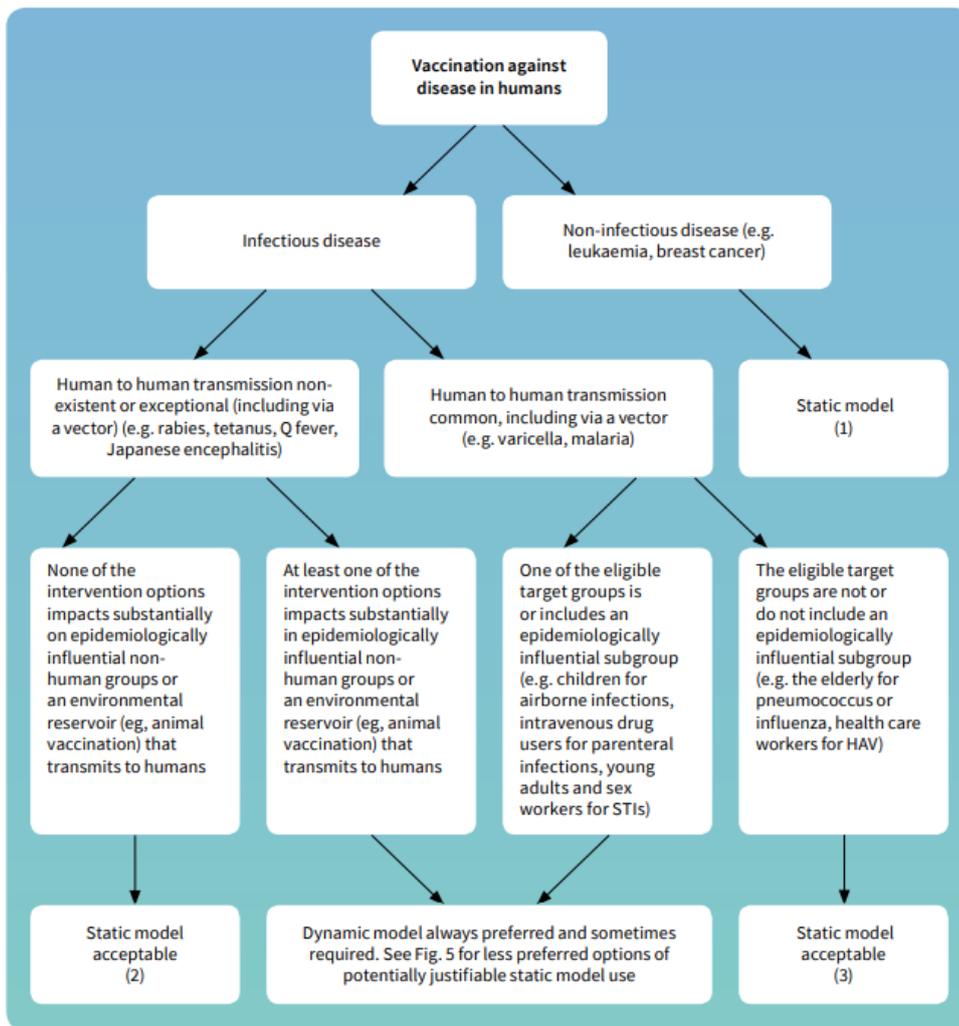
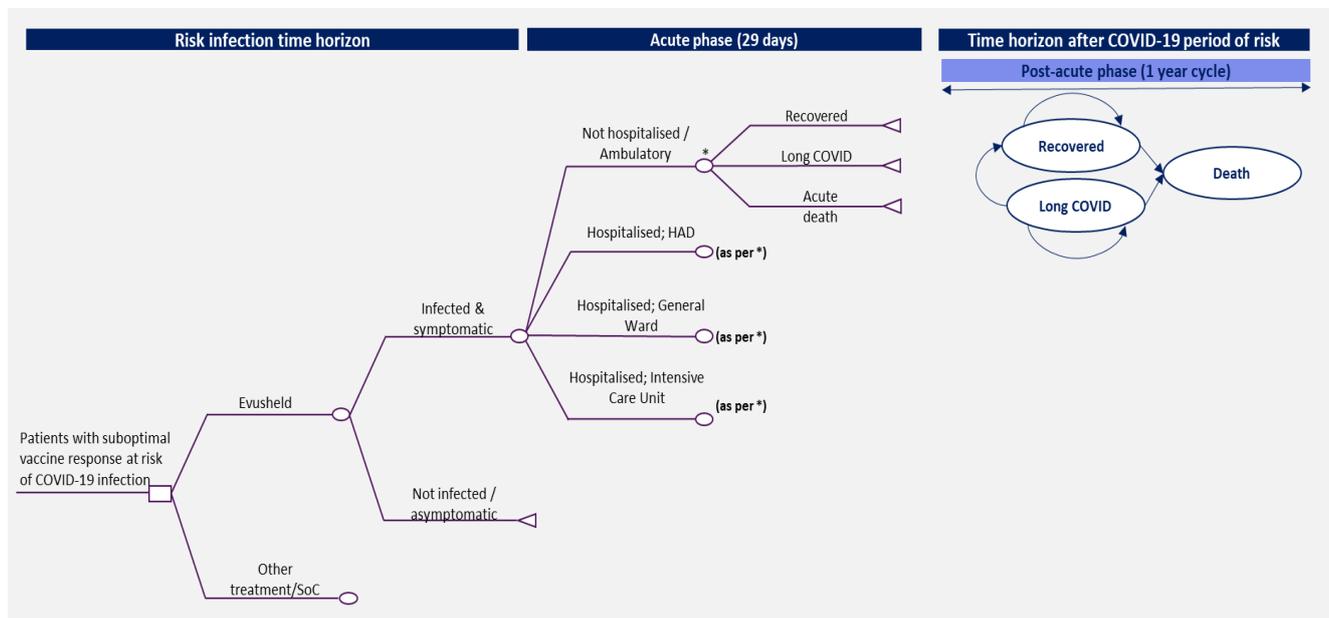


Figure 4. Structure du modèle (source : rapport technique de l'industriel du 28/06/2022)



4.1.2.3. Prise en compte de la dimension temporelle

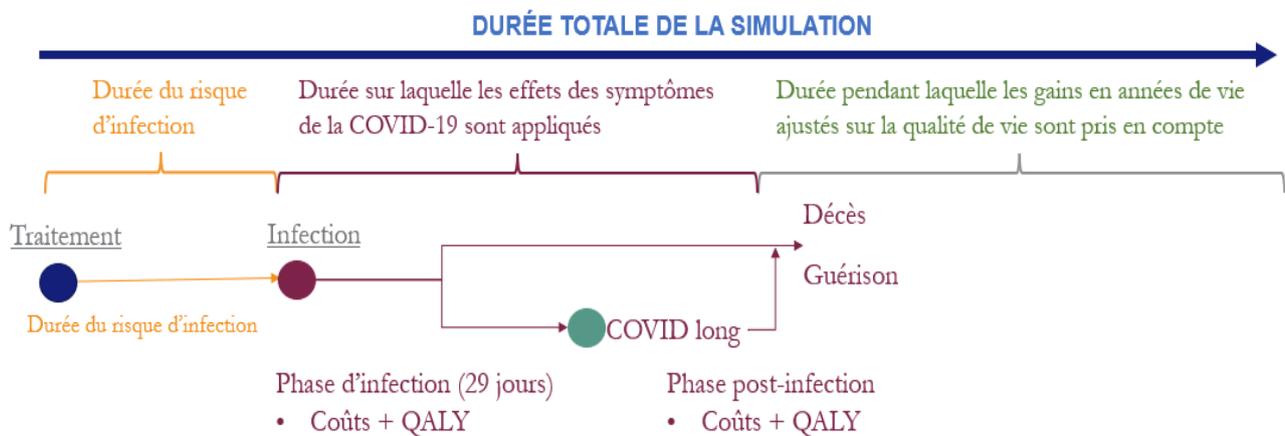
Durées de simulation

La durée de simulation totale, en cohérence avec l'horizon temporel est de 5 ans.

Le modèle développé offre la possibilité de prendre en compte une durée de simulation spécifique concernant la survenue de certains événements tels que l'infection ainsi que les coûts et les désutilités associés à l'état « COVID-long ».

La figure ci-dessous présente les différentes périodes du modèle ainsi que les résultats en termes d'années de vie gagnées, de qualité de vie et de coûts associés.

Figure 5 : Présentation des différentes périodes de simulation constituant le modèle (source : rapport technique de l'industriel du 28/06/2022)



Durées associées à la trajectoire des patients infectés dans l'arbre de décision

Tableau 12. Durées moyennes de résolution des symptômes de la phase aiguë de la COVID-19 (source : rapport technique de l'industriel du 28/06/2022)

Type de prise en charge modélisée	Nombres de jours jusqu'à la résolution	Sources	Justification
Ambulatoire	7 jours	Hypothèse fondée sur les recommandations du ministère des solidarités et de la santé (estimation de la durée de résolutions des symptômes entre 6 et 8 jours)	Aucune autre source identifiée
HAD	15,1 jours	Moyenne pondérée ENC HAD (08-00, 08-01), non spécifique à la COVID. Hypothèse : la mise en HAD est décidée au moment du diagnostic, aucune durée en ambulatoire n'est prise en compte	ENC attendu permettre une estimation robuste de la durée du séjour en HAD. Aucune source permettant de décrire la trajectoire des patients HAD. Hypothèse conservatrice.
Hospitalisation complète	5,2 jours en ambulatoire Durée moyenne : 11,8 jours d'hospitalisation	Données les plus conservatrices : Durée avant hospitalisation : Keauffer et al. Hospitalisation : ScanCovid	Durée avant hospitalisation la plus conservatrice : 7 jours en ambulatoire avant hospitalisation d'après autre source Boëlle et al. Hospitalisation complète DREES 2e vague.

			Durées moyennes : 12 jours hospitalisation
Soins critiques	5,2 jours en ambulatoire 19 jours d'hospitalisation	Données ScanCovid plus conservatrices.	Hospitalisation complète DREES 2e vague Durées moyennes avec Passage en soins critiques : 11 jours (HC) + 15 jours (en Soins Critique)

4.1.2.4. Estimation des probabilités de transitions

Sources et données introduites dans le modèle

Tableau 13 : Données relatives à l'efficacité incluses dans le modèle (source : rapport technique de l'industriel du 28/06/2022)

Paramètre	Valeur prise en charge standard seule	Source	tixagevimab/cilgavimab	Source
Risque d'infection	7,72%	ECDE	Réduction relative du risque : 83%	PROVENT
Risque d'hospitalisation	20,67% * avec la répartition suivante parmi les patients hospitalisés : <ul style="list-style-type: none"> – HAD : 4,2% – Hospitalisation conventionnelle : 72,13% – Hospitalisation avec passage en soins critiques : 23,67%. 	Di Fusco ScanCovid	Réduction relative du risque : 83% (pas d'effet autre que celui lié à la réduction relative du risque d'infection)	PROVENT
Risque de décès	13,67% si hospitalisation conventionnelle 22,50% si passage en soins critiques	ScanCovid	Réduction relative du risque : 83% (pas d'effet autre que celui lié à la réduction relative du risque d'infection)	PROVENT

* Le taux d'hospitalisation de 19,8% issue de l'étude Di Fusco ne prend pas en compte les patients en hospitalisation à domicile. A partir de cette donnée et des données disponibles sur ScanCovid (4,2% de patients en HAD), le taux d'hospitalisation est estimé à 20,67% pour intégrer les 4,2% de patients hospitalisés à domicile. Ainsi, le taux d'hospitalisation considéré dans le modèle est de 20,67%.

4.1.2.5. Estimation des probabilités de transitions

Ci-dessous une présentation des sources de données retenues pour estimer les probabilités de transitions :

- Di Frusco et al. 2021 : étude rétrospective américaine sur une cohorte de patients immunodéprimés qui ne répondent pas à la vaccination et englobe une période de suivi longue non spécifique à une vague épidémique (10 décembre 2020 au 8 juillet 2021). Cette étude est jugée conservatrice par rapport aux autres taux d'hospitalisation estimés dans la littérature compris entre 40% et 85%.
- Scan covid : données épidémiologique françaises. Cette source est attendu conservatrice car intègre l'ensemble des hospitalisations ou des décès, pas seulement celle des patients de la population d'analyse qui sont les plus à risques. Les données issues de Scann covid sont cohérentes avec les

autres sources disponibles pour informer la répartition des hospitalisations ou les probabilités de décès de la COVID-19.

- Office for National Statistics : la persistance de symptômes décrite chez plus de 20 % et 10% des patients après respectivement 5 semaines et plus et après 3 mois.
- Santé publique France : données sur le taux de syndrome respiratoire aiguë en réanimation.
- Marti et al. 2016 : étude analysant les coûts, la survie et la qualité de vie à un an après l'admission en unité de soins intensifs de patients ayant eu besoin d'une ventilation mécanique pour traiter un syndrome de détresse aiguë.
- Huang et al. 2021 : étude de cohorte chinoise ayant suivi 1 271 patients atteints de COVID-19 qui sont sortis de l'hôpital entre le 7 janvier et le 29 mai 2020. Deux visites de suivi ont été réalisées à 6 et 12 mois. Les probabilités, de rémission sont calculées en utilisant l'inverse de la probabilité d'avoir encore des symptômes longs de la COVID-19 après 6 mois.
- Sheinson et al. 2021 : analyse coût efficacité dont l'objectif est d'évaluer les traitements administrés à des patients hospitalisés pour cause de COVID-19 aux Etats-Unis.
- Lone et al. 2016 : étude de cohorte à partir du registre Ecossais de 2005 du Scottish Intensive Care Society Audit Group dont les objectifs étaient d'identifier les facteurs associés à l'augmentation de l'utilisation des ressources hospitalières et de vérifier si l'admission en soins intensifs était associée à une augmentation de la mortalité et de l'utilisation des ressources.

4.1.2.6. Estimation d'occurrence des événements intercurrents

Événements indésirables

Tableau 14 : Evénements indésirables grade 3-4 pris en compte dans le modèle pour le groupe tixagevimab/cilgavimab (source : rapport technique de l'industriel du 28/06/2022)*

El de Grade 3/4	Fréquence	Durée Moyenne des EI (jours)
Insuffisance cardiaque congestive	1,85%	5,0
Cellulite	1,85%	6,3
Maladie pulmonaire obstructive chronique	2,78%	11,0
Fatigue	2,78%	15,5
Céphalée	1,85%	9,8
Hypertension	2,31%	3,5
Nausée	1,85%	10,0
Néphrolithiase	2,31%	37,4
Sepsis	1,85%	22,7

*Fréquences estimées sur la base des EI de grade 3 /4 au regard du nombre total d'EI observés dans le groupe tixagévimab/cilgavimab

4.1.3. Mesure et valorisation des états de santé en utilité

4.1.3.1. Sources de données

Ci-dessous une présentation des sources de données retenues pour estimer la qualité de vie :

- Etude de Szende et al : étude rapportant les scores d'utilité par classes d'âge en France via le questionnaire EQ-5D (2892 répondants).
- Etude de Poteet et al. 2021 : étude permettant d'estimer et comparer les scores d'utilité et les désutilités liées à la COVID-19 selon deux matrices de valorisation (valeurs ajustées ou non ajustées) par le questionnaire EQ-5D-5L aux USA
- Demoule et al. 2022 : étude décrivant la qualité de vie liée à la santé et la dyspnée de COVID-19, 2 et 12 mois après un séjour en unité de soins intensifs en France. L'étude a inclus 94 patients en soins critiques entre le 16 avril et le 25 juin 2020 pour une insuffisance respiratoire aiguë avec une infection confirmée au SARS-CoV-2.
- Etude Padula et al. 2021 dont l'objectif est d'analyser le rapport coût-efficacité et l'impact budgétaire d'un vaccin non spécifié pour le COVID-19 aux USA, recours au questionnaire EQ-5D ;
- Etude Halpin et al. 2021 : dont l'objectif est de documenter la nature et la prévalence des symptômes longs de la COVID-19 au UK, une version téléphonique du questionnaire EQ-5D a été renseignée.

Pour les évènements indésirables

Tableau 15. Désutilités liées aux effets indésirables identifiés à partir de la littérature (source : rapport technique de l'industriel du 28/06/2022)

EI	Source, année	Pays	Méthode	Désutilité EI
Insuffisance cardiaque congestive	Sullivan et al. 2011	UK	Regression EQ-5D	- 0,0635
Cellulite	Avis économique ABECMA		Hypothèse	0
Maladie pulmonaire obstructive chronique	Sullivan et al. 2011	UK	Regression EQ-5D	« Other lung diseases » - 0,0428
Nausée	Nafees et al. 2008	UK	SG	- 0,04802
Fatigue	Avis TECENTRIQ 2021 - Hudgens et al. 2017	UK	EQ-5D	- 0,108
Céphalée	Sullivan et al. 2006	UK	Regression EQ-5D	- 0,0297
Hypertension	Sullivan et al. 2011	UK	Regression EQ-5D	- 0,025
Néphrolithiase	Sullivan et al. 2011	UK	Regression EQ-5D	- 0,0159
Sepsis	Tolley et al. 2013	NR	NR	-0,195

4.1.3.2. Méthode d'estimation

La méthode retenue est d'appliquer au score d'utilité de la population générale ajusté sur l'âge les désutilités correspondantes aux différents états de santé et événements modélisés en tenant compte de la durée passée dans les états ou la durée des événements.

Tableau 16. Synthèse des données d'utilité implémentées dans le modèle (source : rapport technique de l'industriel du 28/06/2022)

Prise en charge	Variation appliquée sur le score d'utilité de la population	Score appliqué dans le modèle	Rationnel	Référence
Parcours de soin				
Ambulatoire	-0,28	Calcul : $(0,28/365)*7 = 0,0054$	La durée de l'épisode COVID-19 dans le modèle est de 7 jours.	Poteet et al.
Hospitalisation à domicile	-0,28 si sans oxygénothérapie -0,63 si en oxygénothérapie	Calcul : $(0,28/365)*15,1 = 0,01158$ $(0,63/365)*7 = 0,012$ Total pondéré = 0,01161	La durée de l'épisode COVID-19 dans le modèle est de 7 jours. 15,1 = nombre de jour en HAD (moyenne pondérée ENC HAD)) 7 = nombre de jour sous oxygénothérapie, hypothèse	Poteet et al.
Hospitalisation conventionnelle	-0,63	Calcul : $((0,28/365)*5,2) + ((0,63/365)*11,6) = 0,0240$	Durée moyenne avant hospitalisation = 5,2 jours + Durée moyenne hospitalisation conventionnelle = 11,6 jours (ScanCovid)	Padula et al.
Hospitalisation avec passage en soins critiques	-0,83	Calcul : $((0,28/365)*5,2) + ((0,63/365)*8) + ((0,83/365)*10,7) = 0,0421$	Durée moyenne avant hospitalisation = 5,2 jours + Durée moyenne hospitalisation avec passage en soins critiques = 18,7 jours (ScanCovid) DREES : 57% du temps en soins critiques	Padula et al.
Symptômes longs ou séquelles de la COVID-19				
Ambulatoire	-0,0355	1 an	Durée prise en compte pour les symptômes longs	Hagiwara et al.
Hospitalisation à domicile	-0,0355		Cohérent avec la publication portant à 1 an après un Syndrome de détresse respiratoire aigu montrant que la désutilité persiste est de façon très proche de celle estimée dans la COVID-19 dans des délais plus courts après une hospitalisation.	Hagiwara et al.
Hospitalisation conventionnelle	-0,169			Halpin et al.
Hospitalisation avec passage en soins critiques	-0,012			Demoule et al.
Evènements indésirables				
Insuffisance cardiaque congestive	- 0,0635	Dépendant de l'EI, durées estimées via les données de l'essai PROVENT.	Durée de l'EI (mois) : 0,17	Sullivan et al.
Cellulite	0		Durée de l'EI (mois) : 0,21	Avis économique ABECMA
Maladie pulmonaire obstructive chronique	- 0,0428		Durée de l'EI (mois) : 0,37	Sullivan et al.
Nausée	- 0,04802		Durée de l'EI (mois) : 0,52	Nafees et al.

Fatigue	- 0,108	Durée de l'EI (mois) : 0,33	Avis TECENTRIQ - Hudgens et al.
Céphalée	- 0,0297	Durée de l'EI (mois) : 0,12	Sullivan et al.
Hypertension	- 0,025	Durée de l'EI (mois) : 0,33	Sullivan et al.
Néphrolithiase	- 0,0159	Durée de l'EI (mois) : 1,25	Sullivan et al.
Sepsis	-0,195	Durée de l'EI (mois) : 0,76	Tolley et al.

4.1.4. Mesure et valorisation des coûts

4.1.4.1. Coûts pris en compte

Les postes de consommation de ressources envisagés en analyse principale dans le modèle sont les suivants :

- Coûts des traitements
- Acquisition
- Administration
- Coût du diagnostic de la COVID-19
- Coûts de prise en charge (ambulatoire, HAD, hospitalisations)
- Coûts liés aux soins de suite et réadaptation (SSR)
- Coûts associés aux symptômes longs de la COVID-19
- Coûts de transport.

4.1.4.2. Mesure, valorisation et calcul des coûts

Coût d'acquisition et d'administration des traitements

Tableau 17. Posologie de tixagévimab/cilgavimab (source : rapport technique de l'industriel du 28/06/2022)

Dose de l'association de tixagévimab et de cilgavimab	Dose d'anticorps	Nombre de flacons nécessaires	Volume à prélever dans le flacon
300 mg	tixagévimab 150 mg	1 flacon	1,5 mL
	cilgavimab 150 mg	1 flacon	1,5 mL

Dans le modèle, une dose de 600 mg est prise en compte (soit deux fois la dose contenue dans 1 flacon de chacun des deux anticorps composant tixagevimab/cilgavimab. Le choix de la posologie fait suite à la mise à jour du schéma posologique par l'ANSM du 24 mars 2022, qui recommande « une dose plus élevée à 600 mg (300 mg de tixagévimab et 300 mg de cilgavimab) à la suite de la réduction d'activité de tixagevimab/cilgavimab sur le variant BA.1.

L'administration intra-musculaire de tixagevimab/cilgavimab est réalisée en ville par une infirmière diplômée d'état (IDE).

Tableau 18. Valorisation d'une injection intra-musculaire (source : rapport technique de l'industriel du 28/06/2022)

Injection intramusculaire	AMI 1
Actes techniques (AMI)	3,15 €
Cotation	3

Actes techniques * Cotation = AMI * 3	9,45 €
Majoration de coordination infirmière - MCI	5 €
Indemnité Forfaitaire de Déplacements (IFD)	2,50 €
Total	16,95, €

Coût du diagnostic de la COVID-19

Tableau 19. Tarifs des tests de dépistage de la COVID-19 (source : rapport technique de l'industriel du 28/06/2022)

Test	Tarif
RT-PCR	43,89 €
Antigénique	25,01 €* *effectué chez le pharmacien en semaine, le tarif est susceptible de changer en fonction du praticien ou du lieu de dépistage

Coût de suivi de la pathologie

Dans le modèle, trois types de prise en charge seront inclus pour la prise en charge ambulatoire :

- Maintien à domicile sans suivi médical particulier
- Maintien à domicile avec suivi médical : standard ou renforcé.

Tableau 20. Ressources consommées, coûts unitaires et coûts par cycle (source : rapport technique de l'industriel du 28/06/2022)

Ressource	Volume/fréquence	Coût unitaire	Sources
Coûts du parcours de soins - ambulatoire			
Diagnostic	1 PCR : 92,5% Test antigénique : 7,5%	PCR : 43,89 € Antigénique : 25,01 €	Valorisation : Ameli Proportion : avis d'expert
Consultation MG	4 Proportion : 100%	32 €	Fréquence : avis d'expert Valorisation : Ameli
Consultation cardiologie	1 Proportion : 100%	77 €	Fréquence : avis d'expert Valorisation : Ameli
Visite à domicile (Infirmière)	8,5 Proportion : 100%	20,8 €/séance	Volume : avis d'expert Valorisation : NGAP pour les cotations, tarifs conventionnels pour les valeurs des AMI
Test biologique	Proportion : 100%	67,97 €	Volume : avis d'expert Valorisation : NABM pour les cotations, tarifs conventionnels pour les valeurs des B
Radiologie	0,75 Proportion : 100%	45,22 €	Volume : avis d'expert Valorisation : CCAM
Paracétamol	3g/jour pendant 7 jours Proportion : 100%	4,87 €	Proportion : avis d'expert Valorisation : BdM_IT
AINS	100mg LP/12 heures	4,36 €	Proportion : avis d'expert

	Proportion : 6,25%		Valorisation : BdM_IT
Oxygénothérapie*	7 jours d'oxygénothérapie Proportion : 1,25%	574,29 €	Proportion : avis d'expert Valorisation : Liste LPP, BdM_IT
XEVUDY	1 injection Proportion : 2%	██████████	Hypothèse d'équivalence de prix avec tixagevimab/cilgavimab
KINERET	1 boîte de 7 Proportion : 5%	221,68 €	Proportion : avis d'expert Valorisation : BdM_IT
Administration de KINERET	10 injections sous-cutanée par une IDE	5,65 €/séance	Valorisation : NGAP pour les cotations, tarifs conventionnels pour les valeurs des AMI

Coût du parcours de soin – hospitalisation à domicile

Consultation MG	1 Proportion : 100%	32 €	Valorisation : Ameli
Séjour HAD	1	2 938,83 €	Valorisation : ENCC HAD, ScanCovid

Coûts de parcours de soins – hospitalisation

Sans soins critiques	1 Proportion considéré dans le modèle : 72,13%	5 406,03 €	GHM associés : ScanCovid Valorisation : ENCC 2018
Avec passage par les soins critiques	1 Proportion considéré dans le modèle : 23,67%	13 816,16 €	GHM associés : ScanCovid Valorisation : ENCC 2018
ROACTEMRA	1 Proportion : 5% en hospitalisation conventionnelle et 40% en soins critiques	806,39 €	BdM_IT
OLUMIANT	1 Proportion : 5%	651,15 €	BdM_IT

Coûts liés aux symptômes longs de la COVID-19

Consultation MG	1/semaine Proportion : 5%	32 €	Proportion : avis d'expert Valorisation : Ameli
Kinésithérapeute	1/semaine Proportion : 5%	18,28 €	Proportion : avis d'expert Valorisation : NGAP
Paracétamol	3g/ jour Proportion : 50%	2,69 €	Proportion : avis d'expert Valorisation : BdM_IT
AINS	100 mg LP/12 heure Proportion : 20%	4,36 €	Proportion : avis d'expert Valorisation : BdM_IT

Autres coûts

Soins de suite et réadaptation	12,02% des patients hospitalisés	4 625,31 €	ENC SSR
--------------------------------	----------------------------------	------------	---------

* Oxygénothérapie

Deux types de situations justifient que des patients puissent recevoir, à domicile, une oxygénothérapie :

- Les patients après une hospitalisation pour la COVID-19 peuvent être maintenus sous oxygénothérapie à leur domicile ;
- Les patients nécessitant un complément en oxygène mais dont l'état n'est pas considéré comme justifiant une hospitalisation complète pour une infection à la COVID-19.

L'oxygénothérapie à domicile est encadrée et coordonnée par une équipe pluridisciplinaire :

- Médecin généraliste : coordination des professionnels de santé, prescription et suivi médical ;
- Infirmier : assure la surveillance, soins infirmiers et la dispensation des médicaments : au moins 2 visites par jour (matin et soir), au mieux 3 visites par jour ;
- Kinésithérapie : au moins une fois par jour ;
- Prestataire d'oxygénothérapie à domicile : mise en place des dispositifs médicaux.

Coût de prise en charge des effets indésirables

Les coûts pour chaque événement indésirable sont présentés dans le tableau suivant.

Tableau 21. Valorisation des événements indésirables (EI) (source : rapport technique de l'industriel du 28/06/2022)

Évènement indésirables	Code CIM 10	Libellé	Coût moyen (€2018)	Coût moyen actualisé (€2021)	Coût (€2021) + coût de transport
Insuffisance cardiaque congestive	I509	Insuffisance cardiaque, sans précision	4 116,43 €	4 106,79 €	4 222,54 €
Cellulite	L039	Phlegmon, sans précision	1 357,83 €	1 354,65 €	1 470,40 €
Maladie pulmonaire obstructive chronique	J449	Maladie pulmonaire obstructive chronique, sans précision	1 485,26 €	1 481,78 €	1 597,52 €
Fatigue	R53+2	Fatigue (Asthénie)	757,75 €	755,98 €	871,72 €
Céphalée	R51	Céphalée	1 047,37 €	1 044,92 €	1 160,67 €
Hypertension	I10	Hypertension essentielle	2 951,34 €	2 944,43 €	3 060,18 €
Nausée	R11	Nausées et vomissements	774,26 €	772,45 €	888,20 €
Néphrolithiase	N200	Calcul du rein	1 798,09 €	1 793,88 €	1 909,62 €
Sepsis	A419	Sepsis, sans précision	6 315,54 €	6 300,75 €	6 416,49 €

Coût de transport

Le coût d'un transport sanitaire est présenté ci-dessous.

Tableau 22. Coût de transport (source : rapport technique de l'industriel du 28/06/2022)

N transports effectués en 2017	Montants remboursés en 2017	Coût moyen d'un trajet en €2017	Coût actualisé en €2021	Coût aller-retour €2021
87 000 000	5 000 000 000 €	57,47 €	57,87 €	115,75 €

Remarque : Il est à noter qu'il ne s'agit pas d'un coût spécifique aux patients de l'indication.

Coût de soins de fin de vie

Le coût moyen actualisé pour les soins palliatifs est présenté ci-dessous. Un coût de transport aller (57,87 €) est appliqué dans le modèle.

Tableau 23. Valorisation des coûts liés à la fin de vie (soins palliatifs) (source : rapport technique de l'industriel du 28/06/2022)

GHM associé au code C911	N séjours Scansanté 2020, Public	N séjours Scansanté 2020, Privé	Coût complet hors structure, Public (€2018)	Coût complet hors structure, Privé (€2018)
23Z02Z Soins Palliatifs, avec ou sans acte	67 384	21 392	7 874,76 €	6 648,52 €
23Z02T Soins Palliatifs, avec ou sans acte, très courte durée	5 883	1 040	631,32 €	663,51 €
Coût moyen agrégé €2018	7 077,00 €			
Coût moyen agrégé actualisé €2021	7 060,42 €			
Coût moyen agrégé actualisé avec transport €2021	7 118,29 €			

4.1.5. Validation

Validation externe

Tableau 24. Validité externe des paramètres du modèle décrivant la trajectoire des patients

Paramètre	En analyse principale	Autres valeurs identifiées dans la littérature	Validité
Taux d'infection à 6 mois	Risque d'infection sur 6 mois : 7,72%	Autres pays : 6,1% 8,51% 12%	Risque d'infection estimé à partir des données disponibles pour la France. Estimation cohérente avec celles d'autres pays ayant adoptés des mesures proches. Essai clinique présente une valeur très basse expliquée par les mesures très contraignantes suivies par la population d'analyse au moment de l'essai.
Probabilité d'hospitalisation	Probabilité d'hospitalisation : 19,8% sans HAD, 20,67% en tenant compte de la HAD.	Probabilité d'hospitalisation : Avis experts français : 25,5% Lièvre et al. : 65%	Données cohérentes en tenant compte de la définition la population d'analyse à plus elle est large plus le risque diminue.

		Col et al. : 70,4%	Considérant la population sur laquelle porte la demande de remboursement, plus restreinte et à très haut risque et les différentes sources identifiées, la valeur issue de la littérature est attendue conservatrice.
Probabilité de décès chez les patients hospitalisés	Décès après une hospitalisation conventionnelle avec ou sans passage en soins critiques, respectivement 13,67% et 22,50% (ScanCovid).	Autres sources : EPI PHARE 2e vague : 30,4% EPI Phare 3e vague : 25,3% Avis experts : 7,5% en hospitalisation conventionnelle et 45% en soins critiques Coll et al. : 25,8%	Données cohérentes en tenant compte de la définition la population d'analyse à plus elle est large plus le risque diminue. Considérant la population sur laquelle porte la demande de remboursement, plus restreinte et à très haut risque, la valeur retenue portant sur l'ensemble des hospitalisations indépendamment des caractéristiques de la population est attendue conservatrice.
Probabilité de symptômes longs de la COVID-19	Ambulatoire : 10% HAD : 10% Hospitalisation conventionnelle : 10% Soins critiques : 100%	Avis d'experts : 5% Santé Public France : 10-20%	Peu de source pour valider le passage vers les symptômes longs. 10% en cohérence avec l'ensemble des sources disponibles. Soins critiques : 100% en lien avec l'utilisation de la publication Demoule et al. pour les utilités Choix testés en analyse de sensibilité et prise en compte des impacts des symptômes longs limités à 1 an.

Tableau 25. Validité externe des données de désutilités associées à la COVID-19 implémentées dans le modèle (source : rapport technique de l'industriel du 28/06/2022)

Paramètre	En analyse principale	Autres valeurs identifiées	Validité
Désutilités associées aux symptômes pendant la phase ambulatoire	Asymptomatique : 0 Symptomatique : -0,28 (Poteet et al.)	-0,19 Campbell et al. -0,43 Hollmann et al. -0,27 ; -0,38 Padula et al.	Toutes les autres valeurs identifiées utilisent la grippe comme proxy de la COVID-19. La valeur choisie en analyse principale semble cohérente avec les valeurs de désutilités liée à la grippe.
Désutilité associée à la HAD	Hypothèse : même désutilité que l'ambulatoire pour les patients sans oxygénothérapie. Désutilité de l'hospitalisation	Pas de données disponibles dans la littérature	NA

	conventionnelle pour l'oxygénothérapie		
Désutilité associée à l'hospitalisation conventionnelle	-0,63 (Padula et al.)	-0,30 et -0,50 Campbell et al. -0,58 avec oxygénothérapie Rafia et al. -0,284 Saunders et Geogopoulos -0,58 Hollmann et al.	Non conforme à Campbell et al. car cette publication utilise comme proxy le Clostridium difficile, pathologie complètement différente de la COVID-19. La donnée de Saunders et Geogopoulos est plus faible car reflète uniquement le syndrome de détresse respiratoire et pas l'ensemble de la pathologie. La source choisie en analyse principale est conforme aux deux autres publications utilisant comme proxy la grippe (Rafia et al. et Hollmann et al.)
Désutilité associée aux soins critiques	-0,83 (Padula et al.)	-0,60 Campbell et al. -1,295 Edwards et Wordsworth -0,404 (soins critiques), -1,194 (ventilation mécanique) Saunders et Geogopoulos	Non conforme à Campbell et al. car cette publication utilise comme proxy le Clostridium difficile, pathologie complètement différente de la COVID-19. Deux publications présentent des désutilités inférieures à 0 donc pire que la mort. La moyenne des deux données de la publication de Saunders et Geogopoulos est de -0,80. La donnée choisie en analyse principale est cohérente avec cette donnée.
Désutilités associées aux symptômes longs de la COVID-19	Après ambulatoire : -0,0355 Après hospitalisation : -0,169 Après soins critiques : -0,012	HC : -0,173 (Lerum et al.) Soins critiques : -0,274 (Lerum et al.), -0,169 Halpin et al., -0,200 Marti et al.	Les données choisies en analyse principale pour les symptômes longs après hospitalisation et soins critiques sont conformes à la littérature. En revanche, aucune donnée n'a été retrouvée dans la littérature pour le post-ambulatoire.

4.2. Présentation des résultats et exploration de l'incertitude

4.2.1. Résultats dans l'analyse de référence

4.2.1.1. Résultats de l'étude des résultats de santé

Tableau 26 : Résultats sur les critères de santé détaillés selon les états de santé (source : réponse de l'industriel à l'échange technique le 28/06/2022)

	QALYs	LYs
Absence de traitement en prophylaxie - Total	4,136	4,716
Phase aiguë - Total	0,072	0,079
Phase aiguë – Infection symptomatique	0,005	0,006
Phase aiguë – Non-infecté/asymptomatique	0,068	0,073
Phase à long terme - Total	4,064	4,636

Rémission (symptomatiques et non-infectés)	4,056	4,627
COVID-long	0,008	0,009
Tixagevimab/cilgavimab - Total	4,145	4,725
Phase aiguë - Total	0,073	0,079
Phase aiguë – Infection symptomatique	0,001	0,001
Phase aiguë – Non-infecté/asymptomatique	0,072	0,078
Phase à long terme - Total	4,073	4,646
Rémission (symptomatiques et non-infectés)	4,071	4,644
COVID-long	0,001	0,002

4.2.1.2. Résultats de l'étude des coûts

Tableau 27 : Coûts par patient par poste en analyse de référence, sur la durée totale de la simulation (source : rapport technique de l'industriel du 28/06/2022)

Poste de coût	Prise en charge standard	tixagevimab/cilgavimab	Incrémental
COÛT TOTAL	172,99 €	3 074,79 €	2 901,80 €
Coût d'acquisition	0 €	████████	████████
Coût d'administration	0 €	16,95 €	16,95 €
Coût de prise en charge	170,61 €	29,00 €	-141,60 €
Coûts liés aux symptômes longs de la COVID-19	2,38 €	████████	████████
Coût des événements indésirables	0 €	████████	████████

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

4.2.2.1. Analyse de l'incertitude liée aux paramètres

Tableau 28 : Paramètres considérés dans les analyses de sensibilité déterministes et probabilistes (source : rapport technique de l'industriel du 28/06/2022)

Paramètres	Valeur de référence	Analyses déterministes			Analyses probabilistes	
		Variation	Borne basse	Borne haute	Distribution, paramètres	Justification
Population simulée						
Age moyen	53,7	Loi normale	53,1	53,9	Normale (μ , σ)	Moyenne et écart-type de l'essai pivot
% homme	53,9	Loi bêta	52,5	55,3	Bêta (a, b)	Permet de maintenir les valeurs dans l'intervalle [0 ; 1]

Poids moyen	85,7	Loi normale	85,1	86,3	Normale (μ, σ)	Moyenne et écart-type de l'essai pivot
-------------	------	-------------	------	------	---------------------------	--

Paramètres efficacité et tolérance

Risque d'infection	7,72	+/- 10%	6,95	8,49	Béata (a, b)	Permet de maintenir les valeurs dans l'intervalle [0 ; 1]
Taux d'hospitalisation	20,67	+/- 10%	18,6	22,7	Béata (a, b)	
Efficacité d'EVUSHELD	83	IC95	65,79	91,35	Béata (a, b)	

Histoire de la maladie

Distribution HAD	4,2%	+/- 10%	3,8%	4,6%	Dirichlet	Maintenir une proportion de 100%
Distribution HC	72,13%	+/- 10%	64,9%	79,3%	Dirichlet	
Distribution soins critiques	23,67%	+/- 10%	21,3%	26,0%	Dirichlet	
Probabilité de décès – ambulatoire	0%	Non testée dans la DSA, uniquement dans la PSA			Béata (a, b)	Permet de maintenir les valeurs dans l'intervalle [0 ; 1]
Probabilité de décès – HAD	13,67%	+/- 10%	12,3%	15,0%	Béata (a, b)	
Probabilité de décès – Hospit conventionnelle	13,67%	+/- 10%	12,3%	15,0%	Béata (a, b)	
Probabilité de décès – Soins critiques	22,50%	+/- 10%	20,3%	24,8%	Béata (a, b)	
Proportion de % avec Covid-long - Ambulatoire	10	+/- 10%	9,00	11,00	Béata (a, b)	
Proportion de % avec Covid-long - HAD	10	+/- 10%	9,00	11,00	Béata (a, b)	
Proportion de % avec Covid-long – Hospit conventionnelle	10	+/- 10%	9,00	11,00	Béata (a, b)	
Proportion de % avec Covid-long – Soins critiques	100	+/- 10%	90	100	Béata (a, b)	

Scores d'utilité

Désutilité liée au COVID-long - ambulatoire	0,0054	+/- 10%	0,0048	0,0059	Béta (a, b)	Permet de maintenir les valeurs dans l'intervalle [0 ; 1]
Désutilité liée au COVID-long - HAD	0,0116	+/- 10%	0,0104	0,0128	Béta (a, b)	
Désutilité liée au COVID-long - HC	0,0235	+/- 10%	0,0211	0,0258	Béta (a, b)	
Désutilité liée au COVID-long – soins critiques	0,0120	+/- 10%	0,0108	0,0132	Béta (a, b)	
Désutilité – Insuffisance cardiaque congestive	0,0635	+/- 10%	0,05715	0,06985	Béta (a, b)	
Désutilité - Maladie pulmonaire obstructive chronique	0,0428	+/- 10%	0,03852	0,04708	Béta (a, b)	
Désutilité – Fatigue	0,108	+/- 10%	0,0972	0,1188	Béta (a, b)	
Désutilité – Céphalée	0,0297	+/- 10%	0,02673	0,03267	Béta (a, b)	
Désutilité – Hypertension	0,025	+/- 10%	0,0225	0,0275	Béta (a, b)	
Désutilité – Nausée	0,04802	+/- 10%	0,043218	0,052822	Béta (a, b)	
Désutilité – Néphrolithiase	0,0159	+/- 10%	0,01431	0,01749	Béta (a, b)	
Désutilité - Sepsis	0,195	+/- 10%	0,1755	0,2145	Béta (a, b)	
Incidence – Insuffisance cardiaque congestive	1,9%	+/- 10%	1,7%	2,0%	Béta (a, b)	
Incidence - Cellulite	1,9%	+/- 10%	1,7%	2,0%	Béta (a, b)	
Incidence - Maladie pulmonaire obstructive chronique	2,8%	+/- 10%	2,5%	3,1%	Béta (a, b)	
Incidence – Fatigue	2,8%	+/- 10%	2,5%	3,1%	Béta (a, b)	

Incidence Céphalée	-	1,9%	+/- 10%	1,7%	2,0%	Béta (a, b)
Incidence Hypertension	-	2,3%	+/- 10%	2,1%	2,5%	Béta (a, b)
Incidence Nausée	-	1,9%	+/- 10%	1,7%	2,0%	Béta (a, b)
Incidence Néphrolithiase	-	2,3%	+/- 10%	2,1%	2,5%	Béta (a, b)
Incidence Sepsis	-	1,9%	+/- 10%	1,7%	2,0%	Béta (a, b)

Paramètres de coûts

Coût administration EVUSHELD	16,95	+/- 10%	15,26 €	18,65 €	Gamma (k, q)	Supérieur à 0
Coût d'acquisition d'EVUSHELD	██████	+/- 10%	██████	██████	Gamma (k, q)	
Coût administration KINERET	56,50 €	+/- 10%	50,85 €	62,15 €	Gamma (k, q)	
Coût 'monitoring' ambulatoire	527,11 €	+/- 10%	474,40 €	579,82 €	Gamma (k, q)	
Coût 'monitoring' HAD	74,67 €	+/- 10%	67,20 €	82,13 €	Gamma (k, q)	
Coût 'monitoring' HC	1 036,91 €	+/- 10%	933,22 €	1 140,60 €	Gamma (k, q)	
Coût 'monitoring' soins critiques	1 036,91 €	+/- 10%	933,22 €	1 140,60 €	Gamma (k, q)	
Coût - HAD	2 938,83 €	+/- 10%	2 644,95 €	3 232,71 €	Gamma (k, q)	
Coût - hospitalisation conventionnelle	5 406,03 €	+/- 10%	4 865,43 €	5 946,63 €	Gamma (k, q)	
Coût - soins critiques	13 816,16 €	+/- 10%	12 434,54 €	15 197,77 €	Gamma (k, q)	
Coût SSR	4 625,31 €	+/- 10%	4 162,78 €	5 087,84 €	Gamma (k, q)	
Coût symptômes longs de la COVID-19 – MG	██████	██████	██████	██████	Gamma (k, q)	
Coût symptômes longs de	950,56 €	+/- 10%	€ 855,50 €	1 045,62 €	Gamma (k, q)	

la COVID-19 – kiné					
Coût symp- tômes longs de la COVID-19 – paracétamol	363,69 €	+/- 10%	€ 327,32 €	400,06 €	Gamma (k, q)
Coût symp- tômes longs de la COVID-19 – AINS	156,96 €	+/- 10%	€ 141,26 €	172,66 €	Gamma (k, q)
Coût – Insuffi- sance car- diaque congestive	4 222,54 €	+/- 10%	3 800,28 €	4 644,79 €	Gamma (k, q)
Coût - Cellulite	1 470,40 €	+/- 10%	1 323,36 €	1 617,44 €	Gamma (k, q)
Coût - Maladie pulmonaire obstructive chronique	1 597,52 €	+/- 10%	1 437,77 €	1 757,28 €	Gamma (k, q)
Coût – Fatigue	871,72 €	+/- 10%	784,55 €	958,90 €	Gamma (k, q)
Coût – Cépha- lée	1 160,67 €	+/- 10%	1 044,60 €	1 276,73 €	Gamma (k, q)
Coût – Hyper- tension	3 060,18 €	+/- 10%	2 754,16 €	3 366,19 €	Gamma (k, q)
Coût – Nausée	888,20 €	+/- 10%	799,38 €	977,01 €	Gamma (k, q)
Coût – Né- phrolithiase	1 909,62 €	+/- 10%	1 718,66 €	2 100,59 €	Gamma (k, q)
Coût - Sepsis	6 416,49 €	+/- 10%	5 774,84 €	7 058,14 €	Gamma (k, q)
Utilisation – ROACTEMRA HC	5%	+/- 10%	4,5%	5,5%	Gamma (k, q)
Utilisation – OLUMIANT HC	5%	+/- 10%	4,5%	5,5%	Gamma (k, q)
Utilisation – ROACTEMRA soins critiques	40%	+/- 10%	36%	44%	Gamma (k, q)
Utilisation – OLUMINANT soins critiques	5%	+/- 10%	4,5%	5,5%	Gamma (k, q)
Utilisation – paracétamol	100,0%	+/- 10%	90,0%	100,0%	Gamma (k, q)

Utilisation AINS	-	6,3%	+/- 10%	5,6%	6,9%	Gamma (k, q)
Utilisation oxygène	-	1,3%	+/- 10%	1,1%	1,4%	Gamma (k, q)
Utilisation XEVUDY	-	2,0%	+/- 10%	1,8%	2,2%	Gamma (k, q)
Utilisation KINERET	-	5,0%	+/- 10%	4,5%	5,5%	Gamma (k, q)

Tableau 29 : Analyses de sensibilité déterministes sur les choix structurants et les choix de modélisation (source : rapport technique de l'industriel du 28/06/2022)

Paramètres	Valeur de référence	Valeur de la variable		RDCR associé		Variation (%) du RDCR par rapport à l'analyse de référence	
		Borne basse	Borne hausse	Borne basse de la variable	Borne haute de la variable	Variation associée à la borne basse	Variation associée à la borne haute
Analyse principale : RDCR = 325 066,49 €/QALY							
Population simulée							
Age moyen	53,5 ans	53,1 ans	53,9 ans	322 390,86 €/QALY	325 066,49 €/QALY	-0,82%	0,00%
% homme	53,9 %	52,5 %	55,3 %	325 036,61 €/QALY	325 096,30 €/QALY	-0,01%	0,01%
Poids moyen	85,7 kg	85,1 kg	86,3 kg	325 066,49 €/QALY	325 066,49 €/QALY	0,00%	0,00%
Paramètres d'efficacité et tolérance							
Risque d'infection	7,7%	6,95%	8,49%	365 212,33 €/QALY	292 584,38 €/QALY	12,35%	-9,99%
Taux d'hospitalisation	20,7%	18,6%	22,7%	362 518,16 €/QALY	294 429,41 €/QALY	11,52%	-9,42%
Efficacité d'EVUSHELD	83,0%	65,8	91,4%	329 693,33 €/QALY	322 859,00 €/QALY	1,42%	-0,68%
Histoire de la maladie							
Distribution HAD	4,2%	3,8%	4,6%	324 795,05 €/QALY	325 338,32 €/QALY	-0,08%	0,08%
Distribution HC	72,1%	64,9%	79,3%	313 697,01 €/QALY	337 232,77 €/QALY	-3,50%	3,74%
Distribution soins critiques	23,7%	21,3%	26,0%	329 761,55 €/QALY	320 494,43 €/QALY	1,44%	-1,41%
Probabilité de décès – HAD	13,7%	12,3%	15,0%	326 197,99 €/QALY	323 942,80 €/QALY	0,35%	-0,35%
Probabilité de décès – Hospit conventionnelle	13,7%	12,3%	15,0%	345 588,77 €/QALY	306 844,99 €/QALY	6,31%	-5,61%
Probabilité de décès – Soins critiques	22,5%	20,3%	24,8%	335 836,18 €/QALY	314 966,18 €/QALY	3,31%	-3,11%
Proportion de Covid-long - Ambulatoire	10,0%	9,0%	11,0%	325 487,18 €/QALY	324 646,85 €/QALY	0,13%	-0,13%

Proportion de Covid-long - HAD	10,0%	9,0%	11,0%	325 070,45 €/QALY	325 062,52 €/QALY	0,00%	0,00%
Proportion de Covid-long – Hospit conventionnelle	10,0%	9,0%	11,0%	325 522,12 €/QALY	324 612,11 €/QALY	0,14%	-0,14%
Proportion de Covid-long – Soins critiques	100,0%	90,0%	100,0%	325 207,91 €/QALY	325 066,49 €/QALY	0,04%	0,00%
Scores d'utilité							
Perte de qualité de vie – ambulatoire	0,0054	0,0048	0,0059	326 063,50 €/QALY	324 075,55 €/QALY	0,31%	-0,30%
Perte de qualité de vie – HAD	0,0116	0,0104	0,0128	325 090,00 €/QALY	325 042,97 €/QALY	0,01%	-0,01%
Perte de qualité de vie – HC	0,0240	0,0216	0,0264	325 903,93 €/QALY	324 233,34 €/QALY	0,26%	-0,26%
Perte de qualité de vie – soins critiques	0,0421	0,0379	0,0463	325 548,14 €/QALY	324 586,26 €/QALY	0,15%	-0,15%
Désutilité liée au COVID-long - ambulatoire	0,0355	0,0320	0,0391	325 474,98 €/QALY	324 659,01 €/QALY	0,13%	-0,13%
Désutilité liée au COVID-long - HAD	0,0355	0,0320	0,0291	325 070,34 €/QALY	325 062,63 €/QALY	0,00%	0,00%
Désutilité liée au COVID-long - HC	0,1690	0,1521	0,1859	325 519,28 €/QALY	324 614,94 €/QALY	0,14%	-0,14%
Désutilité liée au COVID-long – soins critiques	0,012	0,0108	0,0132	325 145,99 €/QALY	324 987,02 €/QALY	0,02%	-0,02%
Désutilité – Insuffisance cardiaque congestive	0,0635	0,05715	0,06985	325 007,08 €/QALY	325 125,91 €/QALY	-0,02%	0,02%
Désutilité - Maladie pulmonaire obstructive chronique	0,0428	0,03852	0,04708	324 934,15 €/QALY	325 198,93 €/QALY	-0,04%	0,04%
Désutilité – Fatigue	0,108	0,0972	0,1188	324 596,43 €/QALY	325 537,90 €/QALY	-0,14%	0,15%
Désutilité – Céphalée	0,0297	0,02673	0,03267	325 012,03 €/QALY	325 120,96 €/QALY	-0,02%	0,02%
Désutilité – Hypertension	0,0250	0,0225	0,0275	325 046,04 €/QALY	325 086,93 €/QALY	-0,01%	0,01%
Désutilité – Nausée	0,0480	0,0432	0,0528	324 976,69 €/QALY	325 156,33 €/QALY	-0,03%	0,03%
Désutilité – Néphrolithiase	0,0159	0,0143	0,0175	324 927,60 €/QALY	325 205,49 €/QALY	-0,04%	0,04%
Désutilité - Sepsis	0,1950	0,1755	0,2145	324 240,26 €/QALY	325 896,94 €/QALY	-0,25%	0,26%
Incidence EI							
Incidence – Insuffisance cardiaque congestive	1,9%	1,7%	2,0%	324 132,16 €/QALY	326 001,15 €/QALY	-0,29%	0,29%
Incidence - Cellulite	1,9%	1,7%	2,0%	324 761,76 €/QALY	325 371,21 €/QALY	-0,09%	0,09%
Incidence - Maladie pulmonaire obstructive chronique	2,8%	2,5%	3,1%	324 436,85 €/QALY	325 696,64 €/QALY	-0,19%	0,19%

Incidence – Fatigue	2,8%	2,5%	3,1%	324 325,35 €/QALY	325 809,77 €/QALY	-0,23%	0,23%
Incidence – Céphalée	1,9%	1,7%	2,0%	324 771,53 €/QALY	325 361,54 €/QALY	-0,09%	0,09%
Incidence – Hypertension	2,3%	2,1%	2,5%	324 254,21 €/QALY	325 878,87 €/QALY	-0,25%	0,25%
Incidence – Nausée	1,9%	1,7%	2,0%	324 792,67 €/QALY	325 340,45 €/QALY	-0,08%	0,08%
Incidence – Néphrolithiase	2,3%	2,1%	2,5%	324 433,65 €/QALY	325 699,86 €/QALY	-0,19%	0,19%
Incidence - Sepsis	1,9%	1,7%	2,0%	322 913,87 €/QALY	327 230,09 €/QALY	-0,66%	0,67%
Paramètres de coûts							
Coût administration EVUSHELD	16,95 €	15,26 €	18,65 €	324 876,61 €/QALY	325 256,36 €/QALY	-0,06%	0,06%
Coût d'acquisition d'EVUSHELD	██████	██████	██████	296 130,48 €/QALY	354 002,49 €/QALY	-8,90%	8,90%
Coût administration KINERET	56,50 €	50,85 €	62,15 €	325 068,09 €/QALY	325 064,88 €/QALY	0,00%	0,00%
Coût 'monitoring' ambulatoire	527,11 €	474,40 €	579,82 €	325 366,62 €/QALY	324 766,33 €/QALY	0,09%	-0,09%
Coût 'monitoring' HAD	74,67 €	67,20 €	82,13 €	325 066,95 €/QALY	325 066,02 €/QALY	0,00%	0,00%
Coût 'monitoring' HC	1 036,91€	933,22 €	1 140,60 €	325 177,45 €/QALY	324 955,52 €/QALY	0,03%	-0,03%
Coût 'monitoring' soins critiques	1 036,91€	933,22 €	1 140,60 €	325 102,90 €/QALY	325 030,07 €/QALY	0,01%	-0,01%
Coût - HAD	2 938,83€	2 644,95 €	3 232,71 €	325 084,80 €/QALY	325 048,17 €/QALY	0,01%	-0,01%
Coût - hospitalisation conventionnelle	5 406,03€	4 865,43 €	5 946,63 €	325 645,03 €/QALY	324 487,94 €/QALY	0,18%	-0,18%
Coût - soins critiques	13816,16€	12 434,54 €	15 197,77 €	325 551,69 €/QALY	324 581,28 €/QALY	0,15%	-0,15%
Coût SSR	4 625,31€	4 162,78 €	5 087,84 €	325 145,51 €/QALY	324 987,46 €/QALY	0,02%	-0,02%
Coût symptômes longs de la COVID-19 – MG	██████	██████	██████	325 071,87 €/QALY	325 061,10 €/QALY	0,00%	0,00%
Coût symptômes longs de la COVID-19 – kiné	950,56 €	855,50 €	1 045,62 €	325 069,54 €/QALY	325 063,43 €/QALY	0,00%	0,00%
Coût symptômes longs de la COVID-19 – paracétamol	363,69 €	327,32 €	400,06 €	325 078,18 €/QALY	325 054,79 €/QALY	0,00%	0,00%
Coût symptômes longs de la COVID-19 – AINS	156,96 €	141,26 €	172,66 €	325 068,50 €/QALY	325 064,47 €/QALY	0,00%	0,00%
Coût – Insuffisance cardiaque congestive	4 222,54€	3 800,28 €	4 644,79 €	324 191,40 €/QALY	325 941,57 €	-0,27%	0,27%
Coût - Cellulite	1 470,40€	1 323,36 €	1 617,44 €	324 761,76 €/QALY	325 371,21 €	-0,09%	0,09%

Coût - Maladie pulmonaire obstructive chronique	1 597,52€	1 437,77 €	1 757,28 €	324 568,98 €/QALY	325 563,99 €/QALY	-0,15%	0,15%
Coût – Fatigue	871,72 €	784,55 €	958,90 €	324 795,01 €/QALY	325 337,96 €/QALY	-0,08%	0,08%
Coût – Céphalée	1 160,67€	1 044,60 €	1 276,73 €	324 825,95 €/QALY	325 307,02 €/QALY	-0,07%	0,07%
Coût – Hypertension	3 060,18€	2 754,16 €	3 366,19 €	324 274,60 €/QALY	325 858,37 €/QALY	-0,24%	0,24%
Coût – Nausée	888,20 €	799,38 €	977,01 €	324 882,41 €/QALY	325 250,56 €/QALY	-0,06%	0,06%
Coût – Néphrolithiase	1 909,62€	1 718,66 €	2 100,59 €	324 572,33 €/QALY	325 560,64 €/QALY	-0,15%	0,15%
Coût - Sepsis	6 416,49€	5 774,84 €	7 058,14 €	323 736,72 €/QALY	326 396,25 €/QALY	-0,41%	0,41%
Utilisation – ROACTEMRA HC	5%	4,5%	5,5%	325 070,80 €/QALY	325 062,17 €/QALY	0,00%	0,00%
Utilisation – OLUMIANT HC	5%	4,5%	5,5%	325 069,97 €/QALY	325 063,00 €/QALY	0,00%	0,00%
Utilisation – ROACTEMRA soins critiques	40%	36%	44%	325 077,81 €/QALY	325 055,16 €/QALY	0,00%	0,00%
Utilisation – OLUMIANT soins critiques	5%	4,5%	5,5%	325 067,63 €/QALY	325 065,34 €/QALY	0,00%	0,00%
Utilisation – paracétamol	100,0%	90,0%	100,0%	325 069,26 €/QALY	325 066,49 €/QALY	0,00%	0,00%
Utilisation – AINS	6,3%	5,6%	6,9%	325 066,64 €/QALY	325 066,33 €/QALY	0,00%	0,00%
Utilisation – oxygénothérapie	1,3%	1,1%	1,4%	325 070,57 €/QALY	325 062,40 €/QALY	0,00%	0,00%
Utilisation – XEVUDY	2,0%	1,8%	2,2%	325 081,19 €/QALY	325 051,78 €/QALY	0,00%	0,00%
Utilisation – KINERET	5,0%	4,5%	5,5%	325 080,72 €/QALY	325 052,25 €/QALY	0,00%	0,00%

4.2.2.2. Analyse de l'incertitude via des scénarios alternatifs

Tableau 30. Analyses de sensibilité déterministes sur les choix structurants et les choix de modélisation

Analyse principale	Analyse de sensibilité	Justification de l'option alternative
Horizon temporel		
5 ans	1 an (AS 1) 2 ans (AS 2) 3 ans (AS 3) 4 ans (AS 4) 10 ans (AS 5) 15 ans (AS 6)	2 ans : Demande HAS en rencontre pré-dépôt Guide méthodologique
Taux d'actualisation		
2,5%	0% (AS 7) 4,5% (AS 8)	Guide méthodologique
Choix de modélisation		
Population simulée : caractéristiques d'âge et proportion d'hommes issus de l'essai PROVENT Age : 53,5 ans Homme : 53,9%	Age et proportion d'homme issues des données de l'accès précoce (rapport N°2) Age : 60,6 ans Homme : 54,5% (AS 9)	Données épidémiologiques françaises sur la population hospitalisée
Risque d'infection sur 6 mois, une administration	Risque d'infection sur 1 an, 2 administrations (AS 10)	
Durée de prise en comptes des symptômes longs de la COVID : 1 an	2 ans (AS 11) 0 (AS 12)	Limite des données disponibles
Événements indésirables de grades 3-4 observés dans l'essai clinique pris en compte uniquement pour tixagevimab/cilgavimab	Non prise en compte des EI (AS 13)	Guide méthodologique Données disponibles ne portant pas sur les EI liés au traitement
Paramètres relatifs à l'infection durant la phase aigue		
Taux d'infection : 7,72%	Taux issus de la littérature : Burn 2021 : 6,1% (AS 14) CDC Covid Data Tracker US : 8,51% (AS 15) UK coronavirus data : 12% (AS 16)	Autres données pertinentes identifiées dans la littérature.
Taux d'hospitalisation 20,67%	Taux issus d'autres sources : Lièvre et al. : 65% (AS 17)	Autres données pertinentes identifiées dans la littérature.

	Coll et al. : 70,4% (AS 18)	
Répartition des patients hospitalisés : Taux d'HAD parmi les patients hospitalisés : 4,2% Taux d'hospitalisation conventionnelle parmi les patients hospitalisés : 72,13% Taux d'hospitalisation avec soins critiques : 23,67%	HAD : 0% Hospitalisation conventionnelle : 82 % (DREES(87)) Avec soins critiques : 18% (DREES(87)) (AS 19)	Autres sources françaises disponibles
Taux d'hospitalisation 20,67% Taux d'HAD parmi les patients hospitalisés : 4,2% Taux d'hospitalisation conventionnelle parmi les patients hospitalisés : 72,13% Taux d'hospitalisation avec soins critiques : 23,67%	Di Frusco : Taux d'hospitalisation 19,8% Taux d'HAD parmi les patients hospitalisés : 0% Taux d'hospitalisation conventionnelle parmi les patients hospitalisés : 69,2% Taux d'hospitalisation avec soins critiques : 30,8% (AS20)	Autres données pertinentes identifiées dans la littérature.
Paramètres liés à l'efficacité du traitement		
Reduction du risque d'hospitalisation et de décès non prise en compte	Prise en compte de la réduction du risque de forme sévère et de décès de 100% (PROVENT) (AS 21)	Utilisation des données PROVENT
Probabilité de transition vers les états de Markov		
Probabilité de décéder de la COVID selon la trajectoire des patients infectés : Ambulatoire : 0% HAD : 13,67% Hospitalisation conventionnelle : 13,67% Soins critiques : 22,50%	Coll et al. : 25,8% pour tous les patients hospitalisés (AS 22) Avis experts : 0% ambulatoire et HAD, 7,5% en hospitalisation conventionnelle et 45% en soin critique (AS 23)	Estimation du taux de décès sur la base d'une autre source de données
Probabilités de transition dans le modèle de Markov		
Probabilité de transition long-COVID → Décès (HR décès vs population générale) : - Ambulatoire : 1 - HAD : 1 - Hospitalisation conventionnelle : 1 - Soins critiques : 1,33 (Sheinson et al 2021, Lone et al. 2016)	Non prise en compte d'un surrisque de décès HR=1 (AS 24)	Incertitude sur les symptômes longs. Analyse extrême testant l'absence d'impact des suites d'une hospitalisation en soins intensifs sur le risque de décès.
Probabilité de transition état COVID long → état rémission - Ambulatoire : 0,500 - HAD : 0,500 - Hospitalisation conventionnelle : 0,2553 - Soins critiques : 0,3772	0,5 pour tout le monde (AS 25)	Choix arbitraire en l'absence d'une autre source identifiée pour documenter ces paramètres.

Durée modélisée pour la prise en compte des coûts et des bénéfices

<p>Symptômes durant la phase aigüe :</p> <p>Ambulatoire : 7 jours (hypothèses)</p> <p>HAD : 15,1 (moyenne pondérée ENC HAD)</p> <p>Hospitalisation conventionnelle : 5,2 jours en ambulatoire (Keauffer et al.) +11,6 jours (ScanCovid)</p> <p>Hospitalisation avec passage en soin critique : 5,2 jours + 19 jours (ScanCovid)</p>	<p>Analyse 1 : HAD : +5,2 jours ambulatoire + 15,1 HAD (AS 26)</p> <p>Analyse 2 : Ambulatoire avant hospitalisation : 7 jours (Boëlle et al.) (AS 27)</p> <p>Analyse 3 : Durées moyennes de l'hospitalisation fondée sur une autre source DRESS :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Hospitalisation conventionnelle : 5,2 jours ambulatoire (Keauffer et al.) + 12 jours (DRESS) - Hospitalisation avec passage en soin critique : 5,2 jours (Kaeuffer et al.) + 11 jours en hospit conv (DREES) + 15 jours en soins critiques (DREES) (AS 28) 	<p>Autres sources françaises disponibles portant sur la durée de prise en charge de la phase aigüe de la COVID-19.</p>
---	---	--

Paramètres d'utilité

<p>Désutilités relatives à la phase aigüe :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Ambulatoire : 0,28 (Poteet et al.) - HAD : 0,28 si sans oxygénothérapie et 0,63 si en oxygénothérapie (Poteet et al. et Padula et al.) - Hospitalisation conventionnelle : 0,63 (Padula et al.) - Soins critiques : 0,83 (Padula et al.) 	<ul style="list-style-type: none"> - Ambulatoire : Hollmann et al. : 0,43 (AS 29) - HAD : 0,28 pour tous (AS 30) 0,63 pour tous (AS 31) - Hospitalisation conventionnelle : Hollmann et al. : 0,58 (AS 32) - Soins critiques : Saunders et Geogopoulos : 0,80 (AS 33) 	<p>Autres sources pertinentes disponibles dans la littérature</p>
<p>Désutilités associées aux symptômes longs de la COVID, après une prise en charge pendant la phase aigüe :</p> <ul style="list-style-type: none"> - en ambulatoire : 0,0355 (Hagiwara et al.) - en HAD : 0,0355 (Hagiwara et al.) - en hospitalisation conventionnelle : 0,169 (Halpin et al.) - en soins critiques : 0,200 (Halpin et al.) 	<ul style="list-style-type: none"> - Hospitalisation conventionnelle : Marti et al. : 0,19 (AS 34) Lerum et al. : 0,173 (AS 35) - Soins critiques : Marti et al. et proportion 79% : 0,19 (AS 36) Halpin et al et proportion 79% : 0,200 (AS 37) Halpin et al. et proportion 10% : 0,200 (AS 38) 	<p>Autres sources pertinentes disponibles dans la littérature</p>

Paramètres de coûts

<p>Coût des traitements en prophylaxie tixagevimab/cilgavimab : ██████████</p>	<p>3 hypothèses de prix à la baisse avec analyse de sensibilité probabiliste</p> <ul style="list-style-type: none"> ██████████ (analyse de scénario) ██████████ (analyse de scénario) ██████████ (analyse de scénario) 	<p>Hypothèse d'AstraZeneca répondant aux recommandations de la HAS.</p>
--	---	---

<p>Traitement pris en charge :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Ambulatoire : XEVUDY, KINERET - Hôpital : ROACTEMRA, OLUMIANT 	<ul style="list-style-type: none"> - Ambulatoire : 0% pour XEVUDY et KINERET (AS 39) - Hôpital : 0% ROACTEMRA et OLUMIANT (AS 40) <hr/> <ul style="list-style-type: none"> - Ambulatoire : 50% pour XEVUDY et KINERET - Hôpital : 50% ROACTEMRA et OLUMIANT (AS 41) 	<p>Tester l'impact des hypothèses</p>
<p>12,02% de patients hospitalisés allant vers le SSR</p>	<p>Non prise en compte de la SSR (AS 42)</p>	<p>Tester l'impact du parcours en SSR</p>
<p>Coût de décès non pris en compte</p>	<p>Pris en compte (AS 43)</p>	<p>Tester l'hypothèse de non prise en compte des coûts de mortalité pour éviter le double comptage</p>
<p>Coût du COVID-long</p>	<p>Pas de coût associé aux symptômes long de la COVID (AS 44)</p>	<p>Tester l'impact des coûts associés aux symptômes longs de la COVID-19.</p>
<p>Mortalité de le population générale</p>	<p>Application d'un surrisque (homme : 1,55/femme : 1,63) (AS 45)</p>	<p>Tester l'impact de l'hypothèse selon laquelle la population d'analyse à un risque de mortalité sur les 5 années identique à celui de la population générale.</p>

Tableau 31 : Résultats des analyses en scénario (source : rapport technique de l'industriel du 28/06/2022)

	Paramètre	Analyse de référence	Analyse de sensibilité	QALY incrémentaux	Coûts par patients incrémentaux	RDCR (€/QALY)	% de variation
Analyse principale				0,0089	2 901,80 €	325 066,49 €/QALY	
Choix structurants							
AS1	Horizon temporel	5 ans	1 an	0,0023	2 902,03 €	1 270 211,90€/QALY	290,75%
AS2			2 ans	0,0041	2 901,80 €	712 970,61 €/QALY	119,33%
AS3			3 ans	0,0057	2 901,80 €	505 707,21 €/QALY	55,57%
AS4			4 ans	0,0074	2 901,80 €	394 434,94 €/QALY	21,34%
AS5			10 ans	0,0161	2 901,80 €	180 575,57 €/QALY	-44,45%
AS6			15 ans	0,0219	2 901,80 €	132 612,46 €	-59,20%
AS7	Taux d'actualisation (coûts et résultats)	2,5%	0%	0,0094	2 901,79 €	308 747,07 €/QALY	-5,02%
AS8			4,5%	0,0086	2 901,81 €	338 108,66 €/QALY	4,01%
Choix de modélisation							
AS9	Age (année) ; Proportion d'homme (%)	PROVENT : 53,5 ans ; 53,9%	Données d'accès précoce : 60,6 ans ; 54,5%	0,0086	2 901,81 €	336 190,75 €/QALY	3,42%
AS10	Re-administration	Risque d'infection sur 6 mois, une administration	Risque d'infection sur 1 an, 2 administrations	0,0179	5 803,61 €	325 066,49 €/QALY	0%
AS11	Durée de la COVID-long (coûts et utilités)	1 an	2 ans	0,0090	2 901,39 €	322 492,23 €/QALY	-0,79%
AS12			0	0,0087	2 903,78 €	335 011,49 €/QALY	3,06%
AS13	EI pris en compte	EI grade 3-4 uniquement pour le bras tixagevimab/cilgavimab	Non prise en compte des EI	0,0094	2 456,43 €	260 778,06 €/QALY	-19,78%
Paramètres relatifs à l'infection durant la phase aiguë et répartition des patients hospitalisés							
AS14	Taux d'infection	7,72%	6,1% (Burn et al.)	0,0070	2 931,93 €	421 852,04 €/QALY	29,77%
AS15			8,51% (CDC Covid Data Tracker US)	0,0099	2 887,11 €	291 900,84 €/QALY	-10,20%
AS16			12% (UK coronavirus data)	0,0141	2 822,20 €	199 461,96 €/QALY	-38,64%
AS17		20,67%	65% (Lièvre et al.)	0,0281	2 677,92 €	95 341,20 €/QALY	-70,67%

AS18	Taux d'hospitalisation		70,4% (Coll et al.)	0,0304	2 650,65 €	87 129,85 €/QALY	-73,20%
AS19	Répartition des patients hospitalisés	HAD : 4,2% HC : 72,13% HSC : 23,67%	HAD : 0% HC : 82% (DREES) HSC : 18% (DREES)	0,0087	2 906,51 €	335 740,18 €/QALY	3,28%
AS20	Taux d'hospitalisation et répartition des patients hospitalisés	Taux d'hospitalisation : 20,67% HAD : 4,2% HC : 72,13% HSC : 23,67%	Taux d'hospitalisation 19,8 (Di Frusco et al.) HAD : 0% HC : 69,2% (Di Frusco et al.) HSC : 30,8% (Di Frusco et al.)	0,0089	2 896,31 €	325 281,83 €	0,07%

Paramètres liés à l'efficacité du traitement

AS21	Réduction du risque d'hospitalisation et de décès	Non prise en compte	100% (PROVENT)	0,0108	2 880,42 €	267 778,95 €/QALY	-17,62%
-------------	---	---------------------	----------------	--------	------------	-------------------	---------

Probabilité de transition vers les états de Markov

AS22	Probabilité de décéder de la COVID-19	Ambulatoire : 0% HAD : 13,67% HC : 13,67%	25,8% pour HAD, HC et soins critiques (Coll et al.)	0,0143	2 901,87 €	202 566,98 €/QALY	-37,68%
AS23		HSC : 22,50%	Avis d'expert : 7,5% pour HC et 45% pour HSC	0,0091	2 901,97 €	319 330,31 €/QALY	-1,76%

Probabilités de transition dans le modèle de Markov

AS24	Probabilité de transition long-COVID-19 à Décès	Ambulatoire : HR=1 HAD : HR=1 HC : HR=1 HSC : HR = 1,33	Non prise en compte d'un surrisque de décès HR=1	0,0089	2 901,80 €	325 615,49 €/QALY	0,17%
AS25	Probabilité de transition état COVID long à l'état rémission	Ambulatoire : 0,500 HAD : 0,500 HC : 0,2553 HSC : 0,3772	0,5 pour tous les parcours	0,0089	2 901,99 €	326 707,80 €/QALY	0,50%

Durée modélisée pour la prise en compte des coûts et des bénéfices

AS26	Durée des séjours durant la phase aiguë	Ambulatoire : 7 jours HAD : 15,1 jours HC : 5,2 jours ambulatoire + 11,8 HSC : 5,2 jours ambulatoire + 19 jours	Ambulatoire : 7 jours HAD : 5,2 jours ambulatoire + 15,1 jours HC : 5,2 jours ambulatoire + 11,8 HSC : 5,2 jours ambulatoire + 19 jours	0,0089	2 901,80 €	324 985,70 €/QALY	-0,02%
AS27			Durée de la période ambulatoire avant HC ou HSC : 7 jours (Boëlle et al.)	0,0089	2 899,88 €	324 214,43 €/QALY	-0,26%
AS28			Ambulatoire : 5,2 jours HAD : 15,1 jours HC : 5,2 jours ambulatoire + 12 jours HSC : 5,2 jours ambulatoire + 11 jours en HC + 15 jours en soins critiques (DREES)	0,0090	2 901,80 €	323 130,52 €	-0,60%

Paramètres d'utilité							
AS29	Désutilité en fonction du parcours de soin	Ambulatoire : 0,28 HAD : 0,28 si sans oxygénothérapie et 0,63 si en oxygénothérapie HC : 0,63 HSC : 0,83	Ambulatoire : -0,43 (Hollmann et al.)	0,0091	2 901,80 €	319 827,48 €/QALY	-1,61%
AS30			HAD : -0,28 pour tous	0,0089	2 901,80 €	325 066,99 €/QALY	0,0002%
AS31			HAD : -0,63 pour tous	0,0089	2 901,80 €	325 056,89 €/QALY	-0,003%
AS32			HC : -0,58 (Hollmann et al.)	0,0089	2 901,80 €	325 745,80 €/QALY	0,21%
AS33			HSC: -0,80 (Saunders et Geogopoulos)	0,0089	2 901,80 €	325 166,91 €/QALY	0,03%
AS34	Désutilités associées aux symptômes longs de la COVID-19	Ambulatoire : -0,0355 HAD : -0,0355 HC : -0,169 HSC : -0,0120	HC : -0,19 (Marti et al.)	0,0089	2 901,80 €	324 505,59 €/QALY	-0,17%
AS35			HC : -0,173 (Lerum et al.)	0,0089	2 901,80 €	324 959,50 €/QALY	-0,03%
AS36			HSC: -0,19 (Marti et al.)	0,0092	2 901,94 €	316 293,18 €/QALY	-2,70%

			avec proportion de soin critique 79% (Marti et al.)				
AS37			HSC: -0,200 (Halpin et al.) avec proportion de soin critique 79% (Marti et al.)	0,0092	2 901,94 €	315 798,59 €	-2,85%
AS 38			HSC: - 200 (Halpin et al) avec proportion de soin critique 10% (Office of National Statistic)	0,0089	2 902,37 €	325 093,56 €/QALY	0,01%

Paramètres de coûts

AS39	Traitement en ambulatoire	XEVUDY,KINERET	Non pris en compte	0,0089	2 904,39 €	325 355,89 €/QALY	0,09%
AS40	Traitement en hospitalisation	ROACTERMA, OLUMIANT	Non pris en compte	0,0089	2 903,61 €	325 269,19 €/QALY	0,06%
AS41	Traitement pris en compte	XEVUDY (2%), KINERET (5%) ROACTERMA (5% en HC, 40% en HSC), OLUMIANT (5% HC et HSC)	50% pour tous	0,0089	2 851,42 €	319 422,43 €/QALY	-1,74%
AS42	Proportion de patients en SSR	12,02%	Non prise en compte de la SSR	0,0089	2 908,86 €	325 856,71 €/QALY	0,24%
AS43	Coût de décès	Non pris en compte	Pris en compte	0,0089	2 886,95 €	323 402,02 €/QALY	-0,51%
AS44	Coût de la COVID-long	Pris en compte	Non pris en compte	0,0089	2 903,78 €	325 287,96 €/QALY	0,07%

Mortalité

AS45	Mortalité	Mortalité de la population générale	Application d'un surrisque (homme : 1,55/femme : 1,63)	0,0089	2 901,81 €	326 861,13 €/QALY	0,55%
-------------	-----------	-------------------------------------	--	--------	------------	-------------------	-------

5. Complément D. Analyse critique et résultats de l'analyse d'impact budgétaire

5.1. Présentation et analyse critique de la méthodologie

Si l'analyse d'impact budgétaire diffère d'une analyse coût-efficacité dans ses objectifs, de nombreux éléments sont communs aux deux analyses. Dans le cas présent, les stratégies comparées, les données sources d'efficacité, l'estimation des coûts par patient et la plupart des paramètres modélisés sont identiques. Ces éléments ont été discutés dans le cadre de l'analyse critique de l'analyse coût-efficacité ; les critiques formulées et leur impact potentiel sur les conclusions restent valables dans le cadre de l'analyse d'impact budgétaire. Seuls les éléments propres à l'analyse d'impact budgétaire sont présentés et discutés dans cette section.

5.1.1. Choix structurants de l'analyse d'impact budgétaire

Population d'analyse et population cible

La population cible de tixagevimab/cilgavimab est constituée, dans la stratégie de prise en charge, en cohérence avec la demande de remboursement relative à l'utilisation de tixagevimab/cilgavimab en prophylaxie pré-exposition de la COVID-19 chez les patients adultes et les adolescents (âgés de 12 ans et plus pesant au moins 40 kg) :

- Ayant un déficit de l'immunité lié à une pathologie ou à des traitements et insuffisamment ou non répondeurs après un schéma vaccinal complet conformément aux recommandations en vigueur ;
- OU non éligibles à la vaccination et qui sont à haut risque de forme sévère de COVID-19 »

Il est clairement noté que l'association tixagevimab/cilgavimab n'est pas destinée à être utilisée comme substitut de la vaccination contre le SARS-CoV-2.

Les données épidémiologiques françaises permettant d'estimer la population des sujets à risque d'être insuffisamment ou non répondeurs après un schéma vaccinal complet sont limitées. Selon l'avis du Conseil d'orientation de la stratégie vaccinale (COSV) du 19 novembre mis à jour le 16 décembre 2021, cette population pourrait être estimée à environ 350 000 personnes (COSV). Dans sa note d'actualisation du 19 janvier 2022, le Comité Scientifique COVID-19 a estimé le nombre de personnes sévèrement immunodéprimées en France à 250 000.

A la suite de ces premières estimations, de nouvelles recommandations du COSV viennent d'être publiées dans laquelle la population cible de tixagevimab/cilgavimab est estimée entre 100 000 et 200 000 personnes au regard de l'analyse faite sur les dernières vagues épidémiques.

A la date du développement du présent dossier, la population cible est donc comprise entre 100 000 et 350 000 personnes. Cet écart entre les 100 000 patients à 350 000 s'explique notamment par l'absence de corrélat de protection de la population.

En effet, la population cible est proche de 100 000 lorsque seule la population de patients strictement séronégatifs (non répondeurs à la vaccination) est estimée. Toutefois, la population cible de tixagevimab/cilgavimab inclue également la population de patients insuffisamment répondeurs à la vaccination, plus difficile à estimer, ce qui explique la borne haute de 350 000 personnes.

5.1.2. Méthode et hypothèses

Description générale du modèle

Il s'agit d'un modèle intégrant une nouvelle population incidente chaque année. Seuls les patients incidents sont pris en compte chaque année. Par conséquent, tous les patients infectés une année sont à risque d'être de nouveau infectés l'année suivante. Les patients « prévalents » ne sont pas pris en compte dans le modèle.

Le modèle d'impact budgétaire permet de comparer deux scénarios :

- ➔ Scénario « sans tixagevimab/cilgavimab »
- ➔ Scénario « avec tixagevimab/cilgavimab »

L'impact budgétaire a été déterminé comme la différence entre les coûts dans les deux scénarios. Il est calculé sur l'ensemble de l'horizon temporel.

Figure 6. Structure du modèle d'impact budgétaire de tixagevimab/cilgavimab (source : rapport technique de l'industriel du 28/06/2022)



Les données cliniques nécessaires au calcul des coûts de l'impact budgétaire en analyse de référence sont identiques à celles utilisées dans l'analyse de l'efficacité :

- Les caractéristiques des patients issues de l'essai PROVENT
- Le risque d'infection

Tableau 32. Risque d'infection en analyse de référence (source : rapport technique de l'industriel du 28/06/2022)

	Analyse principale	Source
Risque d'infection	15,44% (2 fois le risque d'infection estimé sur 6 mois).	ECDE(42)

- Les données d'efficacité de tixagevimab/cilgavimab issu de l'essai PROVENT
- Les paramètres associés à la trajectoire des patients :
 - Probabilités d'hospitalisation
 - Probabilités de développer les symptômes longs de la COVID-19
 - Probabilité de décès
 - Probabilité de guérison
 - Durées

En résumé, les données reflétant la trajectoire des patients une fois atteints par la COVID-19 sont issus de :

- ScanCovid : pour documenter le parcours de soins des patients infectés dont l'état implique une hospitalisation. ScanCovid est une plateforme qui restitue et analyse les séjours COVID-19 remontés par les établissements de santé français. Cette plateforme collecte l'ensemble des séjours codés avec un diagnostic Covid dans les champs de la médecine, chirurgie, obstétrique (MCO), soins de suite et de réadaptation (SSR), hospitalisation à domicile (HAD) et psychiatrie ainsi que les taux de décès par type de séjour en MCO.
- La littérature : a notamment permis d'estimer le taux de patients hospitalisés parmi les patients infectés et la trajectoire des patients post-COVID (symptômes longs de la COVID).
- Avis d'expert : pour refléter la prise en charge de la COVID-19 au plus proche du terrain un questionnaire a été envoyé à deux experts pour renseigner le parcours de soin d'un patient atteint de la COVID-19. Dans le modèle, les avis d'experts ont notamment été utilisés pour documenter la prise en charge des patients en ambulatoire et les traitements utilisés.

Les données associées à la trajectoire des patients dans l'analyse principale sont présentées ci-dessous.

Tableau 33. Synthèse des choix de données en analyse de référence (source : rapport technique de l'industriel du 28/06/2022)

Probabilité	Analyse principale	Source
Probabilité d'hospitalisation	HAD : 4,2% Hospitalisation conventionnelle : 72,13% Hospitalisation avec passage en soins critiques : 23,67%	ScanCovid
Probabilité de décès	Hospitalisation à domicile : 13,67% Hospitalisation conventionnelle : 13,67% Hospitalisation avec passage en soins critiques : 22,50 %	ScanCovid
Probabilités d'avoir des symptômes longs de la COVID	Ambulatoire : 10% HAD : 10% Hospitalisation conventionnelle : 10% Hospitalisation avec passage en soins critiques : 100%	Office for National Statistics Demoule et al.

Probabilité de transition long-COVID → rémission	Ambulatoire : 0,5 HAD : 0,5 Hospitalisation conventionnelle : 0,2553 Hospitalisation avec passage en soins critiques : 0,3772	Hypothèses pour l'ambulatoire et la HAD. Huang et al. 2021 pour l'hospitalisation conventionnelle et avec passage en soins critiques.
Probabilités de transition long-COVID → Décès	Estimation d'un surrisque par rapport à la population générale : Ambulatoire : HR : 1 HAD : HR :1 Hospitalisation conventionnelle : HR :1 Hospitalisation avec passage en soins critiques : HR :1,33	Hypothèses Sheinson et al 2021, Lone et al. 2016
Probabilités de transition de rémission → décès	Table de mortalité de l'INSEE Hypothèse : risque de décès à 5 ans est comparable à celui de la population générale.	INSEE Hypothèses

Mesure et valorisation des coûts

Les postes de consommation de ressources envisagés dans le modèle sont les suivants :

- Coûts des traitements
- Acquisition
- Administration
- Coût du diagnostic de la COVID-19
- Coûts de prise en charge (ambulatoire, HAD, hospitalisations)
- Coûts liés aux soins de suite et réadaptation (SSR)
- Coûts associés aux symptômes longs de la COVID-19
- Coûts de transport
- Coûts de fin de vie

La perspective de l'analyse d'impact budgétaire est la perspective Assurance Maladie. Seule les coûts pris en charge par l'Assurance Maladie seront donc inclus dans cette analyse.

La COVID-19 n'est pas une pathologie inscrite sur la liste des Affections Longue Durée (ALD). De surcroît, les ressources associées à la prise en charge de la COVID-19 ne sont pas pris en charge à 100% par l'Assurance Maladie.

Les taux de remboursement des actes et soins médicaux ne sont pas les mêmes pour toutes les ressources. Les taux de remboursement (mise à jour au 4 janvier 2022) de l'Assurance Maladie sont présentés dans le tableau suivant.

Tableau 34 : Taux de remboursement des actes et soins médicaux (source : rapport technique de l'industriel du 28/06/2022)

Ressources	Taux de remboursement (Assurance Maladie)
Médecins	70%
Infirmières	60%
Masseurs-kinésithérapeutes	60%

Actes en laboratoire – actes de biologie	60%
Médicaments	Entre 30% et 100% en fonction du service médical rendu (SMR) obtenu
Hospitalisation	80%
Frais de transport	65%

5.2. Présentation des résultats et exploration de l'incertitude

5.2.1. Résultats de l'analyse d'impact budgétaire

Présentation des populations

Tableau 35. Effectifs des populations rejointes de l'analyse d'impact budgétaire (source : rapport technique de l'industriel du 28/06/2022)

Populations d'intérêt	Produit	Année 1	Année 2	Année 3	Cumul
Population cible		350 000	351 050	352 103	1 053 153
Scénario SANS tixagevimab/cilgavimab					
Population cible	Prise en charge standard	350 000	351 050	352 103	1 053 153
	tixagevimab/cilgavimab	0	0	0	0
Scénario AVEC tixagevimab/cilgavimab					
Population	Prise en charge standard	██████	██████	██████	██████
Population rejointe	tixagevimab/cilgavimab	██████	██████	██████	██████

Coûts totaux et désagrégés par poste

Tableau 36. Coûts annuels par poste de coûts pour chaque scénario (source : rapport technique de l'industriel du 28/06/2022)

	Années	Année 1	Année 2	Année 3	Cumul
Scénario « sans tixagevimab/cilgavimab »					
Coût total		██████	██████	██████	██████
Coûts liés à la prise en charge standard					
Coût des traitements prophylactiques		0€	0€	0€	0€
Coûts des traitements/prise en charge de la COVID-19		79 800 909 €	80 040 312 €	80 280 433 €	240 121 653 €
Coût des symptômes longs de la COVID-19		915 687 €	1 038 156 €	1 041 271 €	2 995 114 €
Scénario « avec tixagevimab/cilgavimab »					

Années	Année 1	Année 2	Année 3	Cumul
Coût total				
Coûts liés à la prise en charge standard pour la population ne recevant pas tixagevimab/cilgavimab				
Coût des traitements prophylactiques	0€	0€	0€	0€
Coûts des traitements/prise en charge de la COVID-19	70 943 008 €	70 755 636 €	73 938 278 €	215 636 922 €
Coût des symptômes longs de la COVID-19				
Coûts liés à tixagevimab/cilgavimab pour la population rejointe				
Coût d'acquisition d'EVUSHELD				
Coût d'administration	790 209 €	828 281 €	565 780 €	2 184 271 €
Événements indésirable	23 846 637 €	24 995 572 €	17 073 915 €	65 916 123 €
Coûts des traitements/prise en charge de la COVID-19	1 505 843 €	1 578 395 €	1 078 166 €	4 162 404 €
Coût des symptômes longs de la COVID-19				

5.2.2. Analyses de sensibilité de l'analyse d'impact budgétaire

Tableau 37. Paramètres considérés dans l'analyse de sensibilité déterministe (source : rapport technique de l'industriel du 28/06/2022)

Paramètres de l'AIB	Valeur de l'analyse principale	Borne inférieure	Borne supérieure	Sources / hypothèses
Population cible	350 000	315000	385000	+/-10%
Age	53,5	43,1	53,9	Ecart-type : 0,2077
% homme	53,9%	52,5%	55,3%	Loi beta
Poids	85,7	85,1	86,3	Ecart-type : 0,3
Réduction du risque d'infection	83%	65,8%	91,4%	IC95
% d'hospitalisation	20,67%	18,60%	22,74%	+/-10%
Taux d'infection	15,44%	13,90%	16,98%	+/-10%
Coût d'acquisition d'EVUSHELD				+/-10%
Coût d'administration d'EVUSHELD	10,17€	9,15€	11,19€	+/-10%
Coût – Insuffisance cardiaque congestive	2 628,64 €	2 365,77 €	2 891,50 €	+/-10%
Coût – Cellulite	970,69 €	873,62 €	1 067,75 €	+/-10%
Coût - Maladie pulmonaire obstructive chronique	1 052,43 €	947,19 €	1 157,68 €	+/-10%
Coût – Fatigue	650,91 €	585,82 €	716,00 €	+/-10%

Coût – Céphalée	871,04 €	783,93 €	958,14 €	+/-10%
Coût – Hypertension	1 864,75 €	1 678,28 €	2 051,23 €	+/-10%
Coût – Nausée	693,60 €	624,24 €	762,96 €	+/-10%
Coût – Néphrolithiase	1 372,59 €	1 235,33 €	1 509,85 €	+/-10%
Coût - Sepsis	4 823,65 €	4 341,29 €	5 306,02 €	+/-10%
Coût de diagnostic - PCR	43,89 €	39,50 €	48,28 €	+/-10%
Coût de diagnostic - antigénique	25,01 €	22,51 €	27,51 €	+/-10%
Coût des examens biologiques	40,79 €	36,71 €	44,86 €	+/-10%
Coût des actes techniques	31,65 €	28,49 €	34,82 €	+/-10%
Coût de la prise en charge en ambulatoire	304,08 €	273,67 €	334,48 €	+/-10%
Coût de la HAD	2 246,03 €	2 021,43 €	2 470,63 €	+/-10%
Coût hospitalisation	3 783,88 €	3 405,49 €	4 162,27 €	+/-10%
Coût hospitalisation avec soins critiques	9 509,38 €	8 558,44 €	10 460,32 €	+/-10%
Coût symptômes longs de la COVID-19 – Médecin généraliste	██████	██████	██████	██████
Coût symptômes longs de la COVID-19 - Kiné	570,44 €	513,40 €	627,48 €	+/-10%
Coût symptômes longs de la COVID-19 – Paracétamol	236,60 €	212,94 €	260,26 €	+/-10%
Coût symptômes longs de la COVID-19 – AINS	101,88 €	91,69 €	112,07 €	+/-10%

Tableau 38. Résultats de l'analyse de sensibilité déterministe (source : rapport technique de l'industriel du 28/06/2022)

Paramètres	Valeur de référence	Analyses déterministes		Impact budgétaire		% variation	
		Borne basse	Borne haute	Borne basse	Borne haute	Variation associée à la borne basse	Variation associée à la borne haute
Analyse principale : IB = ████████ €							
Population cible	350 000	315000	385000	██████	██████	10,00%	-10,00%
Age	53,5	43,1	53,9	██████	██████	0,00%	0,00%
% homme	53,9%	52,5%	55,3%	██████	██████	0,00%	0,00%
Poids	85,7	85,1	86,3	██████	██████	0,00%	0,00%

Réduction du risque d'infection	83%	65,8%	91,4%		 364 €	0,17%	-0,08%
% d'hospitalisation	20,67%	18,60%	22,74%			0,26%	-0,26%
Taux d'infection	15,44%	13,90%	16,98%			0,34%	-0,34%
Coût d'acquisition d'EVUSHELD						-9,21%	9,21%
Coût d'administration d'EVUSHELD	10,17€	9,15€	11,19€			-0,04%	0,04%
Coût – Insuffisance cardiaque congestive	2 628,64 €	2 365,77 €	2 891,50 €			-0,17%	0,17%
Coût – Cellulite	970,69 €	873,62 €	1 067,75 €			-0,06%	0,06%
Coût - Maladie pulmonaire obstructive chronique	1 052,43 €	947,19 €	1 157,68 €			-0,10%	0,10%
Coût – Fatigue	650,91 €	585,82 €	716,00 €			-0,06%	0,06%
Coût – Céphalée	871,04 €	783,93 €	958,14 €			-0,06%	0,06%
Coût – Hypertension	1 864,75 €	1 678,28 €	2 051,23 €			-0,15%	0,15%
Coût – Nausée	693,60 €	624,24 €	762,96 €			-0,05%	0,05%
Coût – Néphrolithiase	1 372,59 €	1 235,33 €	1 509,85 €			-0,11%	0,11%
Coût - Sepsis	4 823,65 €	4 341,29 €	5 306,02 €			-0,32%	0,32%
Coût de diagnostic - PCR	43,89 €	39,50 €	48,28 €			0,01%	-0,01%
Coût de diagnostic - antigénique	25,01 €	22,51 €	27,51 €			0,00%	0,00%
Coût des examens biologiques	40,79 €	36,71 €	44,86 €			0,01%	-0,01%
Coût des actes techniques	31,65 €	28,49 €	34,82 €			0,00%	0,00%
Coût de la prise en charge en ambulatoire	304,08 €	273,67 €	334,48 €			0,06%	-0,06%
Coût de la HAD	2 246,03 €	2 021,43 €	2 470,63 €			0,00%	0,00%
Coût hospitalisation	3 783,88 €	3 405,49 €	4 162,27 €			0,13%	-0,13%

Coût hospitalisation avec soins critiques	9 509,38 €	8 558,44 €	10 460,32 €	■ ■ ■ ■	■ ■ ■ ■	0,11%	-0,11%
Coût symptômes longs de la COVID-19 – Médecin généraliste	■ ■ ■ ■	■ ■ ■ ■	■ ■ ■ ■	■ ■ ■ ■	■ ■ ■ ■	0,00%	0,00%
Coût symptômes longs de la COVID-19 - Kiné	570,44 €	513,40 €	627,48 €	■ ■ ■ ■	■ ■ ■ ■	0,00%	0,00%
Coût symptômes longs de la COVID-19 – Paracétamol	236,60 €	212,94 €	260,26 €	■ ■ ■ ■	■ ■ ■ ■	0,00%	0,00%
Coût symptômes longs de la COVID-19 – AINS	101,88 €	91,69 €	112,07 €	■ ■ ■ ■	■ ■ ■ ■	0,00%	0,00%

5.2.3. Analyses de sensibilité sur les choix structurants et de modélisation

Tableau 39. Analyse de sensibilité sur les choix (source : rapport technique de l'industriel du 28/06/2022)

Paramètre	Analyse principale	Analyse de sensibilité	Source/Justification
Horizon temporel	3 ans	1 an (AS 1)	Connaissance et recul sur la pathologie
Taux d'infection	ECDE = 15,44%	12,2% (AS 2) 24% (AS 3)	Littérature : Burns et al. UK Coronavirus data
Évènements indésirables	EI grade 3+ du bras tixagevimab/cilgavimab (PROVENT)	Absence d'EI (AS 4)	Tester l'impact des EI sur les résultats
Coûts des traitements de la COVID-19	Pris en compte sur la base des avis d'experts	Non pris en compte (AS 5)	Tester l'impact des coûts des traitements de la COVID-19 sur l'impact de la mise en place d'un traitement en prophylaxie.
COVID-long	Prise en compte	Pas de prise en compte (AS 6)	Tester l'impact du COVID-long sur les résultats
Population cible	350 000	100 000	Borne basse de la population cible

Tableau 40 : Résultats des analyses de sensibilité sur les choix structurants et de modélisation (source : rapport technique de l'industriel du 28/06/2022)

	Paramètres	Analyse de référence	Analyse de sensibilité	IB	% variation
IB de l'analyse principale : ■ ■ ■ ■					
AS 1	Horizon temporel	3 ans	1 an	■ ■ ■ ■	-63,82%

AS 2	Taux d'infection	15,44%	12,2%	██████████	0,72%
AS 3			24%	██████████	-1,89%
AS 4	Evènements indésirables	EI grade 3+ du bras tixagevimab/cilgavimab (PROVENT)	Absence d'EI	██████████	-10,94%
AS 5	Coûts des traitements de la COVID-19	Pris en compte sur la base des avis d'experts	Non pris en compte	██████████	0,12%
AS 6	COVID-long	Prise en compte	Pas de prise en compte	██████████	0,04%
AS 7	Population cible	350 000	100 000	██████████	-71,43%

5.2.4. Analyses de scénario sur les parts de marchés

Les résultats des deux analyses de scénarios sur l'évolution des parts de marché sont présentés dans le Tableau 41. Dans l'analyse (analyse 1) retenant l'hypothèse de vagues épidémiques de la COVID-19 régulières et donc d'une augmentation de la prescription de tixagevimab/cilgavimab par les médecins, l'impact budgétaire augmente de 76,59% (IB = ██████████ €).

Une analyse de sensibilité a testé la modification simultanée des parts de marché et du taux d'infection, l'impact est quasiment équivalent à la variation sans modification du taux d'infection.

Dans le cas contraire, simulée via une analyse proposant un ralentissement épidémique et donc d'une diminution de la prescription de tixagevimab/cilgavimab par les médecins, la contraction de la population rejointe entraîne une diminution de l'impact budgétaire de 28,13% (IB = ██████████ €).

Tableau 41. Résultats des analyses de scénario sur l'évolution des parts de marché (source : rapport technique de l'industriel du 28/06/2022)

	Part de marché	Impact budgétaire	Variation de l'impact budgétaire
Analyse principale	<ul style="list-style-type: none"> - Année 1 : ██████████ - Année 2 : ██████████ - Année 3 : ██████████ 	██████████ €	NA
Analyse de sensibilité sur les parts de marché 1	<ul style="list-style-type: none"> - Année 1 : ██████████ - Année 2 : ██████████ - Année 3 : ██████████ 	██████████ €	76,59%
Analyse de sensibilité sur les parts de marché 1 + Taux d'infection augmenté	<ul style="list-style-type: none"> - Année 1 : ██████████ - Année 2 : ██████████ - Année 3 : ██████████ - Taux d'infection : 20% 	██████████ €	74,80%
Analyse de sensibilité sur les parts de marché 2	<ul style="list-style-type: none"> - Année 1 : ██████████ - Année 2 : ██████████ - Année 3 : ██████████ 	██████████ €	-28,13%

Table des annexes

Annexe 1.	Documents supports	86
Annexe 2.	Échange technique avec l'industriel	87

Annexe 1. Documents supports

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

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

- Rapport de présentation en vue d'une soumission à la CEESP (dépôt le 25/04/2022) ;
- Rapport technique de l'analyse d'efficience (version 25/04/2022) ;
- Rapport technique de l'analyse d'impact budgétaire (version 25/04/2022) ;
- Version électronique des modèles économiques au format Excel (version 25/04/2022) ;
- Réponses aux questions techniques adressées le 13/06/2022 ;
- Rapport technique de l'analyse d'efficience (version actualisée du 28/06/2022) ;
- Rapport technique de l'analyse d'impact budgétaire (version actualisée du 28/06/2022) ;
- Version électronique des modèles économiques au format Excel (version actualisée du 28/06/2022).

Des documents complémentaires ont également été fournis dans le dossier :

- Compte rendu de la rencontre pré-dépôt du 03/02/2022 avec la HAS ;
- Rapport de collecte des utilités ;
- Questionnaire sur la COVID-19 et sur sa prise en charge ;
- Bibliographies des rapports.

Annexe 2. Échange technique avec l'industriel

La liste de questions techniques ci-dessous a été adressée à l'industriel. L'industriel a adressé des réponses écrites à la HAS et a sollicité un échange lors du groupe technique du 05/07/2022.

À la suite du projet d'avis validé le 30/08/2022 l'industriel a souhaité transmettre ses commentaires écrits lors de la phase contradictoire.

Avertissements

L'échange technique est à l'initiative du SEM et n'a pas vocation à être systématique. Il a pour objectif de questionner certains choix méthodologiques retenus par l'industriel, sans visée d'exhaustivité à ce stade de l'expertise.

Ce point d'étape du processus d'expertise du dossier par le service n'a pas valeur de validation des choix et hypothèses retenus par l'industriel.

Les approches recommandées par la CEESP sont développées dans les guides méthodologiques dédiés à l'évaluation économique et à l'analyse d'impact budgétaire. Les éléments en gras doivent être traités en priorité. Lorsque des modifications de l'analyse principale sont recommandées dans le modèle d'efficience ou les modèles d'impact budgétaire, l'ensemble des analyses de sensibilité doivent être mises à jour.

Le(s) rapport(s) technique(s) et le(s) modèle(s) mis à jour suite à l'échange technique doivent être fournis. Le rapport technique est mis à jour en identifiant clairement les éléments modifiés.

Tout dossier incomplet entraînera sa suspension.

Analyse d'efficience

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

Le risque d'infection dans la population d'analyse, l'évolution de la pathologie, et de sa prise en charge et l'impact de la vaccination chez les patients en France. De plus, les caractéristiques des patients simulés doivent être comparables à celles de la population française de l'indication.

La pertinence des résultats de l'évaluation économique pour le décideur compte tenu de l'évolution la pathologie, de sa prise en charge et de l'incertitude sur l'horizon temporel sélectionné ;

La majorité des questions posées portent sur des hypothèses importantes de la modélisation, des sources de données ou de valorisation des résultats de santé qui sont susceptibles de modifier l'analyse de référence.

Au regard des éléments ci-dessus, des modifications de l'analyse économique pourront être apportées, dans le cas contraire ces éléments devront faire l'objet d'une discussion approfondie.

CHOIX STRUCTURANTS DE L'EVALUATION

Objectif

Il est mentionné que l'objectif de l'analyse économique est cohérent avec l'indication retenue dans le cadre de l'accès précoce. Le périmètre de l'AMM étant plus large que celui de l'accès précoce et de la demande de remboursement, pouvez-vous clarifier l'objectif de l'évaluation économique en précisant la population d'analyse ?

Population d'analyse

Pouvez-vous fournir les informations telles que reportées dans le Tableau ci-dessous ? Merci de discuter de l'ensemble des différences de populations éventuelles et de leurs impacts dans l'interprétation des résultats de l'analyse, et plus particulièrement des écarts entre la population simulée et la population de la demande de remboursement.

Population	Définition	Différences entre les populations
AMM		
Demande de remboursement		
Population d'analyse		
Population simulée		

Serait-il possible de préciser quelle est la part de la population de la demande de remboursement par rapport à la population de l'AMM ?

Comparateur(s)

L'impact de la vaccination sur la population dans la modélisation n'est pas clair.

Pouvez-vous discuter davantage de l'évolution des pratiques de soins courants et de la vaccination entre l'essai et la pratique courante actuelle en tenant compte du contexte épidémiologique de la pathologie en France ?

Pouvez-vous présenter et discuter les résultats de l'analyse en sous-groupes selon le statut vaccinal dans l'essai qui est citée page 67 du rapport technique ?

Horizon temporel

Pouvez-vous discuter davantage le choix d'un horizon temporel de 5 ans et de son impact au regard de la dynamique de l'épidémie, l'évolution de la pathologie, l'espérance de vie des patients, et les hypothèses de modélisation considérées (i.e. pas de retraitement ni réinfection, tous les patients en vie à 1,1 ans de simulation transitent vers l'état rémission) ?

CHOIX DE MODELISATION

Population simulée

En lien avec la stratification des patients dans l'essai, à savoir chez les moins de 60 ans et les plus de 60 ans, pouvez-vous justifier et discuter l'intérêt de considérer des catégories d'âge dans la modélisation ?

Choix, cycle et structure du modèle

Pouvez-vous argumenter le choix du cycle du modèle retenu ?

Pour quelles raisons a-t-il été fait le choix de considérer une modélisation statique dans un contexte de maladie infectieuse ?

Pouvez-vous expliquer pourquoi le choix d'autres types de modélisation (ex. simulation DICE - Discretely-Integrated Condition Event n'a pas été privilégié ? Dans quelle mesure la modélisation proposée permet de tenir compte de la variété de profil des patients en termes notamment de groupes d'âge ou de comorbidités ?

États de santé du modèle

Pouvez-vous fournir plus de détails sur les définitions des états de santé « rémission » et « COVID long » ? Pouvez-vous argumenter le fait que leurs définitions sont compatibles avec les dernières définitions retenues dans les recommandations nationales ?

Hypothèses principales associées à la modélisation

Dans l'état actuel, le modèle se fonde sur une hypothèse simplificatrice qui ne permet pas de prendre en compte le risque de retraitement.

- a) Pouvez-vous discuter de la pertinence de cette hypothèse forte, notamment au regard de l'horizon temporel considéré, et de la mise à jour du schéma posologique par l'ANSM du 24 mars 2022, qui recommande « une dose plus élevée à 600 mg (300 mg de tixagévimab et 300 mg de cilgavimab) ou une ré-administration plus rapprochée pourrait restaurer l'efficacité sur les sous-variants Omicron... », ce qui souligne l'impact de l'arrivée des nouveaux variants sur l'efficacité d'Evusheld ?
- b) Si disponible, pouvez-vous indiquer le taux de retraitement par Evusheld observé dans le cadre de son accès précoce et/ou dans l'essai clinique PROVENT ?

Toute modification de l'analyse de référence pourra être proposée si jugée pertinente.

Dans l'état actuel, le modèle se fonde sur une hypothèse simplificatrice qui ne permet pas de prendre en compte le risque de réinfection, étant supposé pris en compte dans le taux d'infection à 6 mois. Après 6 mois, aucune réinfection n'est modélisée, ce qui paraît être une hypothèse forte.

Pouvez-vous discuter de cette hypothèse, notamment au regard de l'horizon temporel considéré, de la vulnérabilité de la population d'analyse, et de l'incertitude sur l'émergence de nouveaux variants dans le futur ?

Pouvez-vous présenter le taux de réinfection à partir des récentes études épidémiologiques disponibles en France ou à l'étranger et en discuter au regard de l'hypothèse d'absence de réinfection dans le modèle ?

Si disponible, pouvez-vous indiquer le taux de réinfection dans l'essai clinique PROVENT ?

Toute modification de l'analyse de référence pourra être proposée si jugée pertinente.

Pouvez-vous apporter des précisions sur le devenir des patients non infectés au 2ème nœud de l'arbre de décision en matière de coûts, qualité de vie et mortalité ? En lien avec la question précédente, dans quelle mesure est-il plausible de considérer qu'un patient qui n'est pas infecté dans les 6 premiers mois du modèle, ne le sera plus sur l'ensemble de l'horizon temporel retenu ? Sauf argument solide, il est attendu une modification de cette hypothèse en analyse de référence.

A minima, la présentation d'une analyse de sensibilité en scénario intégrant la possibilité d'un retraitement par Evusheld est attendue.

Intégration des données cliniques

L'application du risque relatif d'infection symptomatique n'est pas claire dans le modèle. Concernant l'estimation du taux d'infection symptomatique dans le bras Evusheld, pouvez-vous justifier l'ajustement du risque relatif d'infection estimé à partir d'une population vulnérable dans l'essai sur le taux d'infection en population générale issu des

données de l'ECDE ? Une discussion sur la différence des populations considérées et l'impact sur le résultat de cette approche sont attendus.

Explication de la question : il semble que la réduction du risque d'infection calculée partir des taux d'infection par la COVID-19 observée dans l'essai clinique PROVENT soit appliquée à un taux d'infection par la COVID-19 issu de données externes de l'ECDE. Il y aurait alors l'application d'une efficacité qui n'aurait pas été estimée sur la même population.

Pouvez-vous apporter les éléments documentant l'hypothèse selon laquelle un patient vulnérable aurait un mode de vie comparable à celui de population générale hors ou dans le contexte sanitaire actuel ?

À titre d'information, pouvez-vous présenter les taux d'infection issus des données de l'ECDE depuis le début de la campagne vaccinale selon les différentes vagues ?

Pouvez-vous comparer et discuter des différences éventuelles entre le taux d'infection estimés dans l'essai clinique PROVENT pour le bras Soc avec ceux observés dans les essais ayant évalué les vaccins contre la COVID 19 ?

Pouvez-vous fournir une analyse de sensibilité en scénario considérant les taux d'infection symptomatique issus de l'essai clinique PROVENT pour le bras SoC ? Sauf argumentaire solide, l'analyse la plus robuste et conservatrice sera à privilégier en analyse de référence.

Sources de données et hypothèses associées à l'extrapolation des résultats

La calibration du modèle tient-elle compte des données épidémiologiques les plus récentes disponibles en France (réseau sentinelle, SURSAUD, OSCOUR ou études ad-hoc ...) relatives notamment à la proportion d'hospitalisation après passage aux urgences, aux vagues épidémiques constatées ? Des précisions sur la méthodologie de recherche documentaire sont attendues.

Si disponible, pouvez-vous communiquer et présenter les rapports finaux de la revue systématique de la littérature, portant sur le risque d'hospitalisation ?

Pouvez-vous discuter de la plausibilité des durées moyennes de résolution des symptômes de la phase aiguë au regard du profil des patients, notamment pour les soins critiques ?

Pouvez-vous discuter le fait de considérer un taux de décès en HAD équivalent à celui des patients admis en hospitalisation conventionnelle (soit 13,67%), alors qu'il est fait l'hypothèse que la désutilité en HAD pour les patients sans oxygénothérapie est la même que celle en ambulatoire ?

D'une façon générale, pouvez-vous justifier davantage les hypothèses associées à l'estimation des probabilités de transition de l'état COVID long et rémission vers les états du Markov ?

Explication :

- « Par hypothèse et en tenant compte des données identifiées, il est considéré que la probabilité d'avoir des symptômes longs de la COVID-19 selon la trajectoire des patients infectés est de 10% pour l'ensemble des patients à l'exception de ceux qui ont eu un passage en soins critiques ».
- « En effet, en réanimation, 79% des patients ont fait l'expérience d'un syndrome de détresse respiratoire aigu ».
- « L'ensemble des patients non décédés et ne présentant pas de symptômes longs de la COVID-19 sont dans l'état rémission ».

L'horizon temporel de la modélisation s'étale sur 5 ans et il semble que tous les patients encore en vie après la phase aiguë de 29 jours et 1 an post-aiguë entrent dans l'état « rémission ». Pouvez-vous argumenter toutes les hypothèses d'extrapolation considérées dans le modèle en particulier dans cet état « rémission », en matière notamment de mortalité et de qualité de vie associée ?

Mortalité

L'essai ayant inclus principalement des personnes dont l'état de santé est fragilisé, une discussion de l'impact de considérer la mortalité en population générale sur l'incertitude associée aux résultats du modèle est attendue ? Dans la mesure du possible, pouvez-vous proposer une ou plusieurs analyses de sensibilité en scénario intégrant un sur-risque de mortalité lié à un moins une comorbidité de votre choix (i.e traitement immunosuppresseur) ?

Intégration des données de tolérance

Pourriez-vous indiquer, au seuil de 1%, le pourcentage d'EI simulés dans le modèle par rapport à l'ensemble des EI de grade 3 et 4 rapportés dans l'essai PROVENT ?

IDENTIFICATION, MESURE ET VALORISATION DES UTILITES

Les données d'utilité n'ont pas été collectées dans l'essai clinique PROVENT. Pouvez-vous justifier l'absence d'intégration des données portant sur des patients français atteints de la COVID-19 depuis septembre 2020 (i.e Demoule et al.) ? L'analyse de référence pourra être modifiée si jugée pertinente.

Pouvez-vous expliquer, page 106-107, le calcul des désutilités associées à l'hospitalisation conventionnelle $[(0,63/375) * 11,6]$ et l'hospitalisation avec passage en soins critiques $[(0,63/375)*8]$?

Les scores d'utilité par classe d'âge de la population française (Szende et al. 2014) ont été mentionnés dans le rapport technique. Ces scores fondés sur le questionnaire EQ-5D-3L ont été ajustés par des désutilités issues de la littérature et fondées parfois sur l'EQ-5D-5L. Pouvez-vous discuter l'impact de la combinaison de valeurs de scores d'utilité et de désutilité issues de questionnaires différents et n'ayant pas les mêmes matrices de pondération (selon le questionnaire et le pays) sur l'incertitude associée aux résultats du modèle ?

En lien avec la question précédente, pouvez-vous compléter le Tableau ci-dessous, et discuter des différences de populations ou périodes éventuelles et leurs impacts dans l'interprétation des résultats de l'analyse ?

Prise en charge	Variation appliquée sur le score d'utilité de la population	Référence	Pays	Population	Méthode Questionnaire (3L/5L)	Période
-----------------	---	-----------	------	------------	-------------------------------	---------

Arbre de décision

Ambulatoire	-0,28	Poteet et al.	USA	Patients COVID-19, à haut risque.	EQ-5D-5L	9 au 11 novembre 2020
Hospitalisation à domicile	-0,28 si sans oxygénothérapie -0,63 si en oxygénothérapie	Poteet et al.	USA	Patients COVID-19, à haut risque.	EQ-5D-5L	9 au 11 novembre 2020
Hospitalisation conventionnelle	-0,63	Padula et al.				
Hospitalisation avec passage en soins critiques	-0,83	Padula et al.				

Markov

Covid Long Ambulatoire	-0,0355	Hagiwara et al.				
Covid Long Hospitalisation à domicile	-0,0355	Hagiwara et al.				
Covid Long Hospitalisation conventionnelle	-0,169	Halpin et al.				
Covid Long Hospitalisation avec passage en soins critiques	-0,200	Halpin et al.				

IDENTIFICATION, MESURE ET VALORISATION DES COÛTS

Conformément aux modifications du RCP du 24 mars 2022, pouvez-vous considérer une dose initiale de 600 mg (au lieu de 300 mg) et ainsi mettre à jour le coût d'acquisition du traitement ?

Concernant le parcours du patient dans la phase aiguë du COVID, pouvez-vous préciser dans quelle mesure il aurait été pertinent de considérer le passage aux urgences avant un adressage du patient vers une hospitalisation en soins intensifs par exemple dans la modélisation ?

Concernant les SSR, il semble qu'une proportion de recours aux SSR de 12% est appliquée. Dans quelle mesure est-il pertinent de considérer une proportion indépendante du type d'hospitalisation ?

VALIDATION.

Dans la mesure du possible, pouvez-vous présenter des sources de données externes permettant la validation externe du modèle ?

En cas de disponibilité des nouvelles données de l'essai clinique ou des données de la cohorte prospective PRECOVIM, l'intégration de ces dernières dans l'exercice de validité interne du modèle est attendue.

Une comparaison des choix structurants et des résultats du modèle à ceux de la littérature récente portant sur des médicaments similaires dans le traitement de la COVID-19 est attendue.

ANALYSES DE SENSIBILITE

Des analyses de sensibilité (RDCR, années de vie gagnées, QALY, résultats en termes de coût évité) selon les horizons temporels suivants sont attendues : 1 an ; 3 ans, et 4 ans ?

Pouvez-vous fournir les traces de Markov correspondant à l'analyse de référence dans le rapport technique ?

PRESENTATION DES RESULTATS

Pouvez-vous présenter et discuter de manière détaillée les résultats du modèle, en termes de gains en QALY et de LYs dans les différents états de santé ? Une attention particulière est attendue au-delà de la période aiguë du modèle et notamment sur les gains à long terme associés à l'état rémission du Markov.

Pouvez-vous fournir un résultat de l'analyse sous la forme d'un coût par infection évitée ?

Analyses d'impact budgétaire

Lorsque l'analyse d'impact budgétaire est liée à l'analyse de l'efficacité, toute modification de l'analyse d'efficacité entraîne une modification adaptée de l'AIB.

Population cible

Il a été considéré en analyse de référence la borne supérieure de la population cible soit 350 000 patients/an. Une justification de cette borne haute est attendue en tenant compte de l'évolution du contexte sanitaire.

Parts de marché et population rejointe et hypothèse d'infection

Concernant l'estimation des parts de marché, il est proposé deux scénarios : l'un simulant des vagues épidémiques régulières et l'autre un ralentissement épidémique. Pouvez-vous discuter (et le cas échéant les fournir et interpréter les résultats) la pertinence d'intégrer dans ces scénarios également une variation du taux d'infection ?

En cohérence avec la question posée dans l'analyse de l'efficacité, une discussion sur la différence entre les taux d'infection de l'essai clinique et ceux intégrés dans l'impact budgétaire est attendue. Toute modification de l'analyse de référence pourra être proposée si jugée pertinente.

Une justification sur la périodicité du taux d'infection intégré dans le modèle d'impact budgétaire est attendue.

Valorisation des coûts

Dans le modèle d'impact budgétaire le retraitement des patients est pris en compte, contrairement au modèle d'efficience. Une justification robuste est attendue sur la différence de structure des coûts entre les deux types de modélisation.

Conformément aux modifications du RCP du 24 mars 2022, pouvez-vous considérer une dose initiale de 600 mg (au lieu de 300 mg) et ainsi mettre à jour le coût d'acquisition du traitement ?

Table des illustrations et des tableaux

Table des figures

Figure 1 Diagramme de Tornado de l'analyse de sensibilité déterministe	31
Figure 2. Forest plot des principaux sous-groupes analysés dans l'essai PROVENT (analyse à 6 mois) (source : rapport technique de l'industriel du 28/06/2022)	38
Figure 3. Organigramme permettant de déterminer si les modèles dynamiques ou statiques sont appropriés – OMS (source : rapport technique de l'industriel du 28/06/2022)	42
Figure 4. Structure du modèle (source : rapport technique de l'industriel du 28/06/2022)	42
Figure 5 : Présentation des différentes périodes de simulation constituant le modèle (source : rapport technique de l'industriel du 28/06/2022)	43
Figure 6. Structure du modèle d'impact budgétaire de tixagevimab/cilgavimab (source : rapport technique de l'industriel du 28/06/2022)	76

Table des tableaux

Tableau 1. Synthèse des réserves sur l'étude d'efficience	9
Tableau 2. Synthèse des réserves sur l'étude d'impact budgétaire	10
Tableau 3. Contexte administratif*	11
Tableau 4. Contexte clinique	12
Tableau 5. Essais cliniques en cours dans d'autres indications	13
Tableau 6. Caractéristiques disponibles des patients	16
Tableau 7 : Résultats dans PROVENT (données avec censures des patients vaccinés)	19
Tableau 8 : Données intégrées dans le modèle	19
Tableau 9. Caractéristiques des patients inclus dans l'accès précoce (source : rapport technique de l'industriel du 28/06/2022)	40
Tableau 10. Données ScanCovid entre le 01/07/2021 et le 01/11/2021 (Données au 02/02/2022) (source : rapport technique de l'industriel du 28/06/2022)	40
Tableau 11. Caractéristiques disponibles des patients (source : rapport technique de l'industriel du 28/06/2022)	41
Tableau 12. Durées moyennes de résolution des symptômes de la phase aiguë de la COVID-19 (source : rapport technique de l'industriel du 28/06/2022)	43
Tableau 13 : Données relatives à l'efficacité incluses dans le modèle (source : rapport technique de l'industriel du 28/06/2022)	44
Tableau 14 : Evénements indésirables grade 3-4 pris en compte dans le modèle pour le groupe tixagevimab/cilgavimab (source : rapport technique de l'industriel du 28/06/2022)*	45
Tableau 15. Désutilités liées aux effets indésirables identifiés à partir de la littérature (source : rapport technique de l'industriel du 28/06/2022)	46

Tableau 16. Synthèse des données d'utilité implémentées dans le modèle (source : rapport technique de l'industriel du 28/06/2022).....	47
Tableau 17. Posologie de tixagévimab/cilgavimab (source : rapport technique de l'industriel du 28/06/2022)	48
Tableau 18. Valorisation d'une injection intra-musculaire (source : rapport technique de l'industriel du 28/06/2022)	48
Tableau 19. Tarifs des tests de dépistage de la COVID-19 (source : rapport technique de l'industriel du 28/06/2022).....	49
Tableau 20. Ressources consommés, coûts unitaires et coûts par cycle (source : rapport technique de l'industriel du 28/06/2022).....	49
Tableau 21. Valorisation des évènements indésirables (EI) (source : rapport technique de l'industriel du 28/06/2022).....	51
Tableau 22. Coût de transport (source : rapport technique de l'industriel du 28/06/2022).....	51
Tableau 23. Valorisation des coûts liés à la fin de vie (soins palliatifs) (source : rapport technique de l'industriel du 28/06/2022).....	52
Tableau 24. Validité externe des paramètres du modèle décrivant la trajectoire des patients.....	52
Tableau 25. Validité externe des données de désutilités associées à la COVID-19 implémentées dans le modèle (source : rapport technique de l'industriel du 28/06/2022).....	53
Tableau 26 : Résultats sur les critères de santé détaillés selon les états de santé (source : réponse de l'industriel à l'échange technique le 28/06/2022).....	54
Tableau 27 : Coûts par patient par poste en analyse de référence, sur la durée totale de la simulation (source : rapport technique de l'industriel du 28/06/2022).....	55
Tableau 28 : Paramètres considérés dans les analyses de sensibilité déterministes et probabilistes (source : rapport technique de l'industriel du 28/06/2022).....	55
Tableau 29 : Analyses de sensibilité déterministes sur les choix structurants et les choix de modélisation (source : rapport technique de l'industriel du 28/06/2022).....	61
Tableau 30. Analyses de sensibilité déterministes sur les choix structurants et les choix de modélisation	66
Tableau 31 : Résultats des analyses en scénario (source : rapport technique de l'industriel du 28/06/2022)	70
Tableau 32. Risque d'infection en analyse de référence (source : rapport technique de l'industriel du 28/06/2022)	77
Tableau 33. Synthèse des choix de données en analyse de référence (source : rapport technique de l'industriel du 28/06/2022).....	77
Tableau 34 : Taux de remboursement des actes et soins médicaux (source : rapport technique de l'industriel du 28/06/2022).....	78
Tableau 35. Effectifs des populations rejointes de l'analyse d'impact budgétaire (source : rapport technique de l'industriel du 28/06/2022).....	79
Tableau 36. Coûts annuels par poste de coûts pour chaque scénario (source : rapport technique de l'industriel du 28/06/2022).....	79

Tableau 37. Paramètres considérés dans l'analyse de sensibilité déterministe (source : rapport technique de l'industriel du 28/06/2022).....	80
Tableau 38. Résultats de l'analyse de sensibilité déterministe (source : rapport technique de l'industriel du 28/06/2022).....	81
Tableau 39. Analyse de sensibilité sur les choix (source : rapport technique de l'industriel du 28/06/2022)	83
Tableau 40 : Résultats des analyses de sensibilité sur les choix structurants et de modélisation (source : rapport technique de l'industriel du 28/06/2022).....	83
Tableau 41. Résultats des analyses de scénario sur l'évolution des parts de marché (source : rapport technique de l'industriel du 28/06/2022)	84

Références bibliographiques

- Bertrand D, Laurent C, Lemée V, Lebourg L, Hanoy M, Le Roy F, et al. Efficacy of anti-SARS-CoV-2 monoclonal antibody prophylaxis and vaccination on the Omicron variant of COVID-19 in kidney transplant recipients. *Kidney Int.* 23 mai 2022;S0085-2538(22)00382-9.
- 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.
- Burn E, Tebé C, Fernandez-Bertolin S, Aragon M, Recalde M, Roel E, et al. The natural history of symptomatic COVID-19 during the first wave in Catalonia. *Nat Commun.* 3 févr 2021;12(1):777.
- CDC. COVID Data Tracker [Internet]. Centers for Disease Control and Prevention. 2020 [cité 22 févr 2022]. Disponible sur: <https://covid.cdc.gov/covid-data-tracker>
- Coll E, Fernández-Ruiz M, Padilla M, Moreso F, Hernández-Vicente A, Yañez I, et al. COVID-19 in Solid Organ Transplant Recipients in Spain Throughout 2020: Catching the Wave? *Transplantation.* 1 oct 2021;105(10):2146-55.
- Conseil d'orientation de la stratégie vaccinale. Les avis du Conseil d'orientation de la stratégie vaccinale - Note du 28 mars 2022. Adaptation des recommandations de protection des personnes profondément immunodéprimées contre la Covid-19 [Internet]. 2022. Disponible sur: https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/cosv_-_note_du_28_mars_2022_-_adaptation_des_recommandations_de_protection_des_personnes_profondement_immunodeprimees_contre_la_covid-19.pdf
- Conseil Scientifique COVID-19, Atlani-Duault L, Benamouzig D, Bouadma L, Cauchemez S, Chirouze C, et al. Note d'actualisation du Conseil Scientifique COVID-19. La vague Omicron : une vague très différentes des précédentes. 19 janv 2022;27.
- 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;12:16.
- Di Fusco M, Moran MM, Cane A, Curcio D, Khan F, Malhotra D, et al. Evaluation of COVID-19 vaccine breakthrough infections among immunocompromised patients fully vaccinated with BNT162b2. *J Med Econ.* déc 2021;24(1):1248-60.
- DREES. Parcours hospitaliers des patients atteints de la Covid-19 de mars 2020 à janvier 2021 [Internet]. 2021. Disponible sur: <https://drees.solidarites-sante.gouv.fr/sites/default/files/2021-05/DD79.pdf>
- ECDC. COVID-19 situation update for the EU/EEA, as of 19 January 2022 [Internet]. European Centre for Disease Prevention and Control. [cité 19 janv 2022]. Disponible sur: <https://www.ecdc.europa.eu/en/cases-2019-ncov-eueea>
- EPI-Phare. Covid-19 : facteurs de risques hospitalisation décès - 2ème vague [Internet]. EPI-PHARE. 2021 [cité 16 mars 2022]. Disponible sur: <https://www.epi-phare.fr/rapports-detudes-et-publications/covid-19-facteurs-risques-2/>
- EPI-Phare. 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 [Internet]. 2021. Disponible sur: <https://splf.fr/wp-content/uploads/2021/02/Epiphare-Maladies-chroniques-Etat-de-sante-et-risque-hospitalisation-et-de-deces-hospitalier-pour-COVID-19-66-millions-de-personnes-en-France-Mis-en-ligne-le-09-02-21.pdf>
- EPI-Phare. Risque de COVID-19 sévère après schéma vaccinal complet [Internet]. EPI-PHARE. 2022 [cité 16 mars 2022]. Disponible sur: <https://www.epi-phare.fr/rapports-detudes-et-publications/risques-covid-vaccination/>
- GOV.uk. Cases in the UK | Coronavirus in the UK [Internet]. [cité 22 févr 2022]. Disponible sur: <https://coronavirus.data.gov.uk/details/cases>
- Halpin SJ, McIvor C, Whyatt G, Adams A, Harvey O, McLean L, et al. Postdischarge symptoms and rehabilitation needs in survivors of COVID-19 infection: A cross-sectional evaluation. *J Med Virol.* févr 2021;93(2):1013-22.
- Haute Autorité de Santé. Avis économique - ABECMA [Internet]. 2021. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2022-01/abecma_23112021_avis_economique.pdf
- Haute Autorité de Santé. Avis économique - TECENTRIQ [Internet]. 2021. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2021-06/tecentriq_13042021_avis_economique.pdf
- Hollmann M, Garin O, Galante M, Ferrer M, Dominguez A, Alonso J. Impact of influenza on health-related quality of life among confirmed (H1N1)2009 patients. *PLoS One.* 2013;8(3):e60477.
- Huang L, Yao Q, Gu X, Wang Q, Ren L, Wang Y, et al. 1-year outcomes in hospital survivors with COVID-19: a longitudinal cohort study. *Lancet.* 28 août 2021;398(10302):747-58.
- Kaeuffer C, Le Hyaric C, Fabacher T, Mootien J, Dervieux B, Ruch Y, et al. Clinical characteristics and risk factors associated with severe COVID-19: prospective analysis of 1,045 hospitalised cases in North-Eastern France, March 2020. *Euro Surveill.* déc 2020;25(48).

- Le Journal du Dimanche. Covid-19 : l'appel à Macron des patients immunodéprimés « face à l'hécatombe qui les menace » [Internet]. 2022 [cité 20 janv 2022]. Disponible sur: <https://www.lejdd.fr/Societe/Sante/covid-19-lappel-a-macron-des-patients-immunodeprimees-face-a-lhecatombe-qui-les-menace-4085515>
- Lerum TV, Aaløkken TM, Brønstad E, Aarli B, Ikdahl E, Lund KMA, et al. Dyspnoea, lung function and CT findings 3 months after hospital admission for COVID-19. *Eur Respir J*. avr 2021;57(4):2003448.
- Lièvre A, Turpin A, Ray-Coquard I, Le Malicot K, Thariat J, Ahle G, et al. Risk factors for Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) severity and mortality among solid cancer patients and impact of the disease on anticancer treatment: A French nationwide cohort study (GCO-002 CACOVID-19). *Eur J Cancer*. déc 2020;141:62-81.
- Lone NI, Gillies MA, Haddow C, Dobbie R, Rowan KM, Wild SH, et al. Five-Year Mortality and Hospital Costs Associated with Surviving Intensive Care. *Am J Respir Crit Care Med*. 15 juill 2016;194(2):198-208.
- Marti J, Hall P, Hamilton P, Lamb S, McCabe C, Lall R, et al. One-year resource utilisation, costs and quality of life in patients with acute respiratory distress syndrome (ARDS): secondary analysis of a randomised controlled trial. *J Intensive Care*. 2016;4:56
- Ministère des Solidarité et de la Santé. Prise en charge par les médecins de ville des patients atteints de COVID-19 en phase de déconfinement [Internet]. 2021. Disponible sur: <https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/prise-en-charge-medecine-ville-covid-19.pdf>
- Nafees B, Stafford M, Gavriel S, Bhalla S, Watkins J. Health state utilities for non small cell lung cancer. *Health Qual Life Outcomes*. 21 oct 2008;6:84.
- Office for National Statistics. The prevalence of long COVID symptoms and COVID-19 complications [Internet]. [cité 10 janv 2022]. Disponible sur: <https://www.ons.gov.uk/news/statementsandletters/theprevalenceoflongcovidsymptomsandcovid19complications>
- Padula WV, Malaviya S, Reid NM, Cohen BG, Chingcuanco F, Ballreich J, et al. Economic value of vaccines to address the COVID-19 pandemic: a U.S. cost-effectiveness and budget impact analysis. *J Med Econ*. déc 2021;24(1):1060-9.
- Poteet S, Craig BM. QALYs for COVID-19: A Comparison of US EQ-5D-5L Value Sets. *Patient*. mai 2021;14(3):339-45.
- Saunders R, Geogopoulos D. Evaluating the Cost-Effectiveness of Proportional-Assist Ventilation Plus vs. Pressure Support Ventilation in the Intensive Care Unit in Two Countries. *Front Public Health*. 2018;6:168
- Santé Publique France. Surveillance des cas graves de COVID-19 admis en réanimation [Internet]. 2020. Disponible sur: https://www.google.com/search?q=Sant%C3%A9+publique+France%2C+surveillance+des+cas+graves+en+r%C3%A9animation&rlz=1C1CHBF_frFR908FR908&oq=Sant%C3%A9+publique+France%2C+surveillance+des+cas+graves+en+r%C3%A9animation&qs=chrome..69j57.562j0j7&sourceid=chrome&ie=UTF-8
- ScanSanté. ScanCovid [Internet]. [cité 19 janv 2022]. Disponible sur: <https://scancovid.scansante.fr/scancovid/>
- Sheinson D, Dang J, Shah A, Meng Y, Elsea D, Kowal S. A Cost-Effectiveness Framework for COVID-19 Treatments for Hospitalized Patients in the United States. *Adv Ther*. avr 2021;38(4):1811-31.
- Sullivan PW, Slejko JF, Sculpher MJ, Ghushchyan V. Catalogue of EQ-5D scores for the United Kingdom. *Med Decis Making*. déc 2011;31(6):800-4.
- Sullivan PW, Ghushchyan V. Preference-Based EQ-5D Index Scores for Chronic Conditions in the United States. *Med Decis Making*. 2006;26(4):410-20
- Szende A, Janssen B, Cabases J, éditeurs. Self-Reported Population Health: An International Perspective based on EQ-5D [Internet]. Dordrecht (NL): Springer; 2014 [cité 19 nov 2021]. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK500356/>
- Tolley K, Goad C, Yi Y, Maroudas P, Haiderali A, Thompson G. Utility elicitation study in the UK general public for late-stage chronic lymphocytic leukaemia. *Eur J Health Econ*. oct 2013;14(5):749-59
- Tuekprakhon A, Huo J, Nutalai R, Djokaite-Guraliuc A, Zhou D. Further antibody escape by Omicron BA.4 and BA.5 from vaccine and BA.1 serum bioRxiv 2022.05.21.492554; doi: <https://doi.org/10.1101/2022.05.21.492554>
- World Health Organization. WHO guide for standardization of economic evaluations of immunization programmes [Internet]. 2019. Disponible sur: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/329389/WHO-IVB-19.10-eng.pdf>

Abréviations et acronymes

ACE/ACU	Analyse coût-efficacité / analyse coût-utilité
AV	Année de vie
CEESP	Commission d'évaluation économique et de santé publique
CNEDIMTS	Commission nationale d'évaluation des dispositifs médicaux et des technologies de santé
CT	Commission de la transparence
COSV	Conseil d'orientation de la stratégie vaccinale
EI	Évènement indésirable
HAD	Hospitalisation à domicile
HAS	Haute Autorité de Santé
HC	Hospitalisation complète
HR	<i>Hazard ratio</i>
HSC	Hospitalisation en soins critiques
QALY	<i>Quality-adjusted life year</i> (i.e. année de vie pondérée par la qualité)
RDCR	Ratio différentiel coût résultat
RRR	Réduction du risque relatif
SSS	Soins de Suite et de Réadaptation

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

