



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

ÉVALUER

LES TECHNOLOGIES DE SANTÉ

AVIS ECONOMIQUE

EVUSHELD (tixagevimab/cilgavimab)

Traitement de la COVID-19 chez les adultes et les adolescents qui ne nécessitent pas de supplémentation en oxygène et qui présentent un risque accru d'évolution vers une forme sévère de la COVID-19

Avis CEESP - 14 mars 2023

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'efficacité	5
1.1.3. Sur l'analyse d'impact budgétaire	6
1.1.4. Conclusion de la commission	7
1.1.5. Données complémentaires	7
1.2. Synthèse des réserves émises par la CEESP	7
2. Complément A. Contexte de la demande	9
3. Complément B. Tableaux de synthèse	12
3.1. Étude d'efficacité : synthèse de l'analyse critique	12
3.2. Étude d'efficacité : synthèse des résultats et de l'analyse de l'incertitude	27
3.3. Analyse d'impact budgétaire : synthèse de l'analyse critique	30
3.4. Analyse d'impact budgétaire : synthèse des résultats et de l'analyse de l'incertitude	35
4. Complément C de l'analyse de l'efficacité	38
4.1. Présentation et analyse critique de la méthodologie	38
4.1.1. Modélisation	38
4.1.2. Mesure et valorisation des états de santé en utilité	45
4.1.3. Mesure et valorisation des coûts	48
4.1.4. Validation	52
4.2. Présentation des résultats et exploration de l'incertitude	54
4.2.1. Analyse de l'incertitude dans l'analyse de référence	54
4.2.2. Résultats de l'analyse complémentaire	70
5. Complément D de l'analyse d'impact budgétaire	71
5.1. Modèle	71
5.2. Mesure et valorisation des coûts	71
5.3. Présentation des résultats et exploration de l'incertitude	77
5.3.1. Analyse de référence	77
5.3.2. Analyse complémentaire	80
Table des annexes	84
Table des illustrations et des tableaux	90
Références bibliographiques	93
Abréviations et acronymes	95

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 – mars 2023 – 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 d'inscription d'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 dans le cadre d'une extension d'indication.

La demande de remboursement concerne la population des patients adultes et adolescents (âgés de 12 ans et plus et pesant au moins 40 kg) atteints de la COVID-19, qui ne nécessitent pas de supplémentation en oxygène et qui présentent un risque accru d'évolution vers une forme sévère de la COVID-19. La demande de remboursement est superposable à l'indication de l'AMM obtenue le 20/09/2022 en procédure centralisée. Un accès précoce a été octroyé le 27 octobre 2022 dans cette même indication.

Au moment du dépôt de la demande, la mise à disposition d'EVUSHELD (tixagevimab/cilgavimab) dans le traitement en prophylaxie pré-exposition de la COVID-19 et dans le cadre de l'accès précoce relatif à l'indication évaluée relève d'une situation particulière (contrat d'achat européen). Il n'y a donc pas d'indemnité maximale fixée dans le cadre de cet accès précoce.

La population des patients atteints de COVID-19 est très difficilement estimable par anticipation. Dans l'avis de la Commission de la transparence d'EVUSHELD (tixagevimab/cilgavimab) en date du 9 novembre 2022, il est indiqué que la population incidente des patients éligibles à ce traitement ne peut être estimée.

1.1.1.2. Revendications de l'industriel

L'industriel revendique :

- un service médical rendu important et une amélioration du service médical rendu modérée (ASMR III) versus la prise en charge standard ;
- un RDCR de 83 417€/QALY versus la prise en charge standard au prix de [REDACTED] € TTC pour une dose de 300 mg (et un prix de traitement modélisé de [REDACTED] € TTC) – **non retenu par la CEESP** ;
- un impact budgétaire d'environ [REDACTED] d'euros sur trois ans au prix de [REDACTED] € TTC pour une dose de 300 mg (et un prix de traitement modélisé de [REDACTED] € TTC) – **non retenu par la CEESP**.

Le chiffre d'affaires prévisionnel d'EVUSHELD (tixagevimab/cilgavimab) pour l'ensemble de ses indications est estimé par l'industriel à [REDACTED] d'euros TTC sur la période correspondant à la 2e année pleine suivant l'introduction de cette nouvelle indication.

L'industriel revendique une incidence sur l'organisation des soins et sur les conditions de prise en charge des malades.

1.1.1.3. Autres indications et extensions à venir

L'industriel mentionne que plusieurs études sont en cours et sont susceptibles de donner lieu à des extensions d'indication concernant EVUSHELD (tixagevimab/cilgavimab) dans le traitement de la COVID-19.

1.1.1.4. Contribution d'associations de patients ou d'usagers

Dans le cadre de ce dossier, deux contributions d'association de patients, à savoir l'association française contre l'amylose et l'association des sclérodermiques de France ont été transmises à la HAS.

La contribution de l'association française contre l'amylose met en avant le confinement de longue durée vécu par les malades atteints d'amylose depuis 2020, son impact sur les relations familiales, sociales, professionnelles et leur suivi médical et son retentissement sur la santé physique, psychique et affective des malades. La nécessité d'élargir au maximum le panel de solutions qui permet de traiter au plus tôt toutes les personnes à haut risque de développer une forme grave est soulignée.

La contribution de l'association des sclérodermiques de France soutient qu'EVUSHELD (tixagevimab/cilgavimab) répondrait parfaitement aux besoins des patients à haut risque de forme grave de la COVID-19 et souvent peu répondeurs à la vaccination.

1.1.2. Sur l'analyse de l'efficience

L'objectif de l'analyse développée par l'industriel est d'établir l'efficience d'EVUSHELD versus l'absence de traitement curatif dans le traitement des adultes infectés par la COVID-19 qui ne nécessitent pas de supplémentation en oxygène et qui ont un risque accru d'évolution vers une forme sévère de la COVID-19, dans le contexte épidémiologique prévalent au moment de l'essai clinique TACKLE (premier semestre 2021).

1.1.2.1. En ce qui concerne la conformité méthodologique

La méthode sur laquelle repose l'analyse coût-résultat d'EVUSHELD (tixagevimab/cilgavimab) dans la population d'analyse soulève 3 réserves méthodologiques importantes et 2 réserves méthodologiques mineures. Les réserves importantes portent sur :

- *la population simulée* : la transposabilité de la population simulée à la population française susceptible d'être traitée est incertaine en raison de : a) l'évolution du contexte épidémiologique ; b) l'absence de vaccination des patients dans l'essai clinique TACKLE (critère d'exclusion) alors que 89% des patients avaient reçu au moins une dose de vaccin dans l'étude EPI-PHARE (étude portant sur l'utilisation de PAXLOVID en vie réelle dans une indication similaire) ; c) différences attendues s'agissant du profil des patients (notamment âge et comorbidités).
- *les hypothèses de modélisation* : l'absence de modélisation d'une possible réinfection des patients jusqu'à 5 ans est un choix limitant le recours à des hypothèses simplificatrices (sur la dynamique d'infection, le maintien de l'efficacité, le profil des patients et l'apparition de nouveaux variants ou de nouveaux traitements...), mais non cohérent avec le contexte épidémiologique. Les analyses de sensibilité en scénario proposées ne sont pas adaptées à la structure du modèle retenu.
- *les scores d'utilité* : les sources de données mobilisées (populations, questionnaires administrés, etc.) pour documenter les scores d'utilité du modèle sont hétérogènes et manquent de comparabilité, complété par une absence de description des états considérés pour calculer les désutilités. Les analyses de sensibilité ne permettent pas une exploration adaptée de l'incertitude.

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 hypothèses retenues, au prix revendiqué de [REDACTED] € TTC pour une dose de 300 mg (correspondant à un prix de traitement modélisé de [REDACTED] € TTC pour une dose de 600 mg), EVUSHELD (tixagevimab/cilgavimab) est associé à un RDCR de 83 417€/QALY *versus* les soins standards, sur un horizon temporel de 5 ans. **L'incertitude autour de ce résultat est majeure.**

En dépit des analyses de sensibilité réalisées, deux sources d'incertitudes importantes et interdépendantes demeurent dans l'évaluation économique d'EVUSHELD (tixagevimab/cilgavimab) :

- une première source d'incertitude, systémique et non explorable à ce jour, est liée à l'évolution rapide de la situation épidémiologique (mise en place de la stratégie vaccinale, taux d'infection, sévérité des cas et évolution de la prise en charge des malades, ainsi que l'apparition de nouveaux variants de la COVID-19) ;
- une seconde source d'incertitude résulte d'un faisceau d'hypothèses fortes et simplificatrices, adaptées à la modélisation d'une unique vague épidémique, qui ont dû être formulées pour pallier un état des connaissances insuffisant sur la pathologie et estimer les résultats de santé (ex. années de vie gagnées, QALY).

Des analyses de sensibilité conduites sur les paramètres clés de la modélisation, le taux d'hospitalisation et l'efficacité du produit, soulignent la forte variabilité du RDCR aux valeurs de ces paramètres.

Par ailleurs, dans le point de situation sur les traitements contre la COVID-19 du 22 décembre 2022 (DGS-URGENT N°2022-86), les données disponibles indiquent une perte d'activité neutralisante de la bithérapie EVUSHELD (tixagevimab/cilgavimab) sur les variants circulants actuellement en France (variant Omicron BA.5 et ses sous lignages dominants dont BQ.1.1). Il est rapporté que l'utilisation des anticorps monoclonaux n'est plus recommandée dans le contexte épidémique actuel.

1.1.3. Sur l'analyse d'impact budgétaire

L'objectif de l'analyse développée par l'industriel est d'estimer les conséquences financières liées à l'introduction sur le marché d'EVUSHELD *versus* un scénario sans traitement actif de la COVID-19, dans l'indication pour laquelle le remboursement est sollicité.

1.1.3.1. En ce qui concerne la conformité méthodologique

La méthode sur laquelle repose l'évaluation de l'impact budgétaire d'EVUSHELD (tixagevimab/cilgavimab) dans la population de l'indication soulève 1 réserve méthodologique importante et 1 réserve méthodologique mineure. La réserve importante porte sur :

- *les hypothèses de modélisation* : l'analyse n'intègre pas les réinfections sur l'horizon de l'impact budgétaire (*en cohérence avec l'analyse de l'efficience*).

La réserve méthodologique mineure est rapportée dans le tableau de synthèse de réserves.

1.1.3.2. En ce qui concerne l'impact budgétaire

Compte-tenu de la forte incertitude relative à l'évolution du contexte épidémiologique et du fait que le produit n'est plus recommandé à ce jour, les résultats de l'analyse d'impact budgétaire ne sont pas retenus.

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'analyse économique déposée par l'industriel se fonde sur la modélisation d'une unique vague épidémique avec un suivi des patients sur 5 ans, retenant l'essai clinique TACKLE pour documenter les paramètres clés de la modélisation, à savoir le taux de patients hospitalisés pour une forme sévère de la COVID-19 et l'efficacité du traitement. Cette analyse est ancrée dans un contexte épidémiologique et une temporalité donnée.
Ainsi, bien que cette analyse économique ait bien été documentée, les résultats estimés ne sont pas transposables au contexte actuel, caractérisé par une succession de vagues épidémiques présentant des degrés de contagiosité et de sévérité variables, et par une évolution de la prise en charge des patients. Cela traduit la complexité de retenir les résultats de l'analyse économique dans la situation actuelle, qui ne peuvent être considérés comme valides, et sont entachés d'une incertitude globale majeure ;
- d'autre part, au moment de l'adoption de cet avis (février 2023), l'utilisation d'EVUSHELD (tixagevimab/cilgavimab) en traitement curatif n'est pas recommandée. Les résultats de l'analyse d'impact budgétaire ne sont pas retenus.

1.1.5. Données complémentaires

Considérant les sources d'incertitude identifiées et liées à l'évolution de la pathologie et de la sensibilité vis-à-vis des variants circulants et d'éventuels variants à venir du SARS-CoV-2 en France, il n'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			
Population simulée Transposabilité incertaine de la population simulée à la population française susceptible d'être traitée en raison de : a) l'évolution du contexte épidémiologique, b) l'absence de vaccination des patients dans l'essai clinique TACKLE (critère d'exclusion) alors que 89% des patients avaient reçu au moins une dose de vaccin dans l'étude EPI-PHARE (étude portant sur l'utilisation de PAXLOVID en vie réelle dans une indication similaire), c) différences observées s'agissant du profil des patients (notamment âge et comorbidités).		+	
Hypothèse de modélisation – Absence de modélisation d'une possible réinfection des patients jusqu'à 5 ans, choix limitant le recours à des hypothèses simplificatrices (sur la dynamique d'infection, le maintien de l'efficacité, le			

Libellé de la réserve	-	+	++
profil des patients et l'apparition de nouveaux variants ou de nouveaux traitements...), mais non cohérent avec le contexte épidémiologique. Portée des analyses de sensibilité en scénario limitée par la structure du modèle et par les paramètres retenus.		+	
– Application non cohérente d'un surrisque de mortalité uniquement aux patients ayant expérimenté une hospitalisation en soins intensifs dans l'état COVID-long alors que ce surrisque n'est pas associé aux symptômes du COVID-long.	-		
Manque de comparabilité des sources de données hétérogènes alimentant les probabilités de transition dans la modélisation.	-		

Mesure et valorisation des états de santé

Défaut de comparabilité des sources de données hétérogènes mobilisées (populations, questionnaires administrés, etc.) pour documenter les scores d'utilité du modèle, complété par une absence de description des états considérés pour calculer les désutilités. Portée limitée des analyses de sensibilité en raison des valeurs faibles des désutilités intégrées.		+	
---	--	---	--

Mesure et valorisation des coûts

Méthode d'identification et de mesure des ressources consommées pour le suivi des patients non robuste, reposant sur la consultation de deux experts.	-		
---	---	--	--

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

Libellé de la réserve	-	+	++
Modélisation			
Modèle d'impact budgétaire n'intégrant pas les réinfections sur l'horizon de l'impact budgétaire (en cohérence avec l'analyse de l'efficacité).		+	
Mesure et valorisation des coûts			
Méthode d'identification et de mesure des ressources consommées pour le suivi des patients non robuste, reposant sur la consultation de deux experts (en cohérence avec l'analyse de l'efficacité).	-		

2. Complément A. Contexte de la demande

Tableau 3. Contexte administratif*

Objet	Description
Traitement	EVUSHELD est administré par voie intra-musculaire à la posologie de 600 mg pour l'association administrés consécutivement à deux points d'injection distincts soit : – 300 mg de tixagévimab (3,0 mL) – 300 mg de cilgavimab (3,0 mL)
Laboratoire	AstraZeneca
Domaine thérapeutique	Infectiologie
Motif de l'examen	Extension d'inscription
Listes concernées	Spécialités remboursables aux assurés sociaux Collectivités et divers services publics (CSP L.5123-2)
Indication de l'AMM	AMM centralisée en date du 20/09/2022 Traitement de la COVID-19 chez les adultes et les adolescents (âgés de 12 ans et plus et pesant au moins 40 kg) qui ne nécessitent pas de supplémentation en oxygène et qui présentent un risque accru d'évolution vers une forme sévère de la COVID-19
Indication demandée au remboursement	Traitement de la COVID-19 chez les adultes et les adolescents (âgés de 12 ans et plus et pesant au moins 40 kg) qui ne nécessitent pas de supplémentation en oxygène et qui présentent un risque accru d'évolution vers une forme sévère de la COVID-19
SMR revendiqué	Important
ASMR revendiquée	Modérée (III) versus la prise en charge standard
Statut particulier	Sans objet
Accès dérogatoire	Accès précoce octroyée le 27/10/2022 dans le « traitement de la COVID-19 chez les adultes et les adolescents (âgés de 12 ans et plus et pesant au moins 40 kg) qui ne nécessitent pas de supplémentation en oxygène et qui présentent un risque accru d'évolution vers une forme sévère de la COVID-19, sous réserve de la sensibilité de la souche de SARS-CoV-2 vis-à-vis d'EVUSHELD (tixagévimab/cilgavimab) et lorsque les alternatives ne peuvent être utilisées en raison de contre-indications ».
Prix publié au J.O.	Coût pour une dose de 300 mg : ████████ € TTC ainsi un prix unitaire modélisé ████████ € TTC par dose de 600 mg pour une injection unique. Coût de traitement annuel équivalent : non fourni par l'industriel
Population cible	– La population cible peut être estimée à un maximum de 20% du nombre de nouveaux cas de COVID-19.
Dépense moyenne/patient	– Dépense moyenne : ████████ € TTC par traitement d'une forme légère à modérée de la COVID-19
Montant remboursable	– Montant remboursable dans l'indication : non fourni par l'industriel (à 3 ans)
CA annuel	– Pour l'indication évaluée : ████████ d'euros en 2e année pleine de commercialisation (année 2 de l'AIB) – Toutes indications confondues : ████████ d'euros en 2e année pleine de commercialisation de l'indication évaluée (soit le CA TTC du formulaire de dépôt)
Commercialisation et prise en charge à l'étranger dans l'indication, telle que déclarée par l'industriel	Allemagne : non commercialisé Espagne : non commercialisé Italie : non commercialisé

Royaume-Uni : non commercialisé

Aucune demande de prise en charge d'EVUSHELD n'a été encore soumise à ce jour dans un pays de l'Union européenne dans l'indication du présent dossier.

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	Les principes actifs de EVUSHELD sont le tixagevimab et le cilgavimab. 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.
Pathologie concernée	Infectiologie
Prise en charge thérapeutique	La prise en charge au moment du dépôt du dossier chez les adultes qui ne nécessitent pas de supplémentation en oxygène et qui ont un risque accru d'évolution vers une forme sévère de la COVID-19, sous réserve de la sensibilité de la souche de SARS-CoV-2, reposait sur le PAXLOVID (PF07321332/ritonavir). En cas de contre-indications au PAXLOVID (notamment liées aux interactions médicamenteuses), le traitement EVUSHELD (tixagévimab 150 mg / cilgavimab 150 mg) pouvait être administré à une dose de 600 mg (300 mg + 300 mg) via son autorisation d'accès compassionnel.
Place revendiquée dans la stratégie thérapeutique	EVUSHELD (tixagevimab/cilgavimab) est une nouvelle option de première intention pour le traitement de la maladie à coronavirus 2019 (COVID-19) chez les adultes et les adolescents (âgés de 12 ans et plus et pesant au moins 40 kg) qui ne nécessitent pas de supplémentation en oxygène et qui ont un risque accru d'évolution vers une forme sévère de la COVID-19.

Dans le dossier déposé auprès de la CEESP, l'industriel déclare 8 études cliniques en cours.

Tableau 5. Etudes en cours dans l'indication évaluée

Nom de l'étude	Schéma de l'étude	Disponibilité des données
Phase I Double-blind, Placebo-controlled Study of AZD7442 NCT04896541	Etude de Phase I pour évaluer la sécurité et la tolérance d'AZD7442.	Etude terminée le 14/06/2022
A Study to Evaluate the Safety and Tolerability of AZD7442 in Healthy Chinese Adults NCT05437289	Etude de Phase I pour évaluer la sécurité, tolérance, pharmacocinétique et pharmacodynamique d'AZD7442 chez des sujets adultes de nationalité chinoise en bonne santé versus placebo.	Date estimée de complétion de l'étude : 10/02/2023
A Study to Evaluate the Safety and Tolerability of AZD7442 in Chinese Adults NCT05184062	Etude de phase II multicentrique, randomisée, comparative versus placebo en double aveugle en groupes parallèles évaluant la tolérance d'AZD7442 chez des sujets adultes de nationalité chinoise.	Date estimée de complétion du critère principal : 13/08/2022
AZD7442 Pharmacokinetics, Pharmacodynamics, and Safety Evaluation in Pediatrics (TRUST) NCT05281601	Etude de Phase I, en ouvert, multicentrique, pour évaluer la pharmacocinétique et la tolérance d'AZD7442 en pédiatrie	Date estimée de complétion du critère principal : 28/07/2022

Study to Evaluate Pharmacokinetic Comparability Between AZD7442 Co-formulation (AZD8895 + AZD1061) vs AZD8895 and AZD1061 Individually in Adult Healthy Participants NCT05166421	Etude de phase I multicentrique, randomisée, en ouvert, en groupes parallèles comparant la pharmacocinétique d'AZD7442 (AZD 8895 + AZD1061 coadministrés en une injection unique) versus administrés séparément chez des sujets adultes	Date estimée de complétude du critère principal : 21/07/2023
ACTIV-2	Etude de phase II/III Evaluer de l'efficacité de AZD7442 (300 mg IV ou 600 mg IM) dans la prévention des hospitalisations et des décès à J28. Evaluer la tolérance de AZD7442	Etude en cours 1ers résultats attendus pour Q2 2022 Résultats finaux Q1 2023
ACTIV-3	Etude de phase III Evaluer 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	Etude en cours 1ers résultats attendus pour Q2 2022 Résultats finaux Q2 2023
DisCoVeRy	Etude de phase III Evaluer l'efficacité de différents traitements (600 mg IV) chez des patients adultes hospitalisés pour COVID-19	Etude 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		
Estimer le différentiel de résultats de santé et de coûts d'EVUSHELD versus l'absence de traitement curatif, dans le traitement des adultes infectés par la COVID-19 qui ne nécessitent pas de supplémentation en oxygène et qui ont un risque accru d'évolution vers une forme sévère de la COVID-19 au regard du contexte de l'épidémie prévalent au moment de l'essai clinique TACKLE (1 ^{er} semestre 2021).	L'objectif de l'analyse est restreint par l'industriel en cohérence avec les données cliniques mobilisées disponibles : – l'objectif porte uniquement sur la population adulte (en lien avec les critères d'inclusion de l'essai TACKLE), alors que la demande de remboursement porte sur les adultes et adolescents âgés de 12 ans et plus. Ainsi, l'analyse de l'efficience proposée n'intègre pas la totalité de la population de l'indication demandée au remboursement. – l'objectif de l'analyse est ancré dans le contexte épidémiologique dans lequel s'est déroulé l'essai clinique TACKLE (1^{er} semestre 2021), dont les données sont notamment intégrées dans la modélisation. Néanmoins, la situation épidémiologique de la COVID-19 évoluant rapidement et le recul limité, rendent l'analyse de l'efficience des produits complexe et incertaine. Il est précisé que la présente analyse de l'efficience porte sur la modélisation d'une « vague épidémique », associée à l'administration d'une dose d'EVUSHELD, ne considérant ainsi pas de réinfections en analyse de référence sur l'horizon temporel retenu.	Aucune
Choix structurants		
Type d'analyse : analyse coût-efficacité (ACE) + analyse coût-utilité (ACU)	Conforme aux recommandations méthodologiques.	Aucune
Perspective : restreinte au système de santé	Conforme aux recommandations méthodologiques.	Aucune
Horizon temporel : à durée déterminée (5 ans) Le choix de l'horizon temporel repose sur : – L'histoire naturelle de la maladie ; – La modélisation des conséquences des symptômes de la COVID modélisés sur un 1 an. – L'hétérogénéité de la population d'analyse en matière d'espérance de vie	Bien que des arguments en faveur d'un horizon temporel vie entière puissent être discutés, le choix d'un horizon temporel de 5 ans constitue un arbitrage acceptable entre l'information produite et l'incertitude générée, compte tenu des éléments présentés, des hypothèses et choix retenus en analyse de référence. Néanmoins cette durée est associée à une forte incertitude compte-tenu : – de l'évolution rapide du contexte épidémique et de la circulation de nouveaux variants et sous-variants pouvant affecter l'efficacité des traitements disponibles ;	Aucune

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM	Réserve
– La comparaison aux horizons temporels retenus dans les modèles identifiés dans la littérature. <i>Analyses de sensibilité : 3 ans (RDCR +52%), 4 ans (RDCR +20%), 10 ans (RDCR -43%), 15 ans (RDCR -58%).</i>	– des connaissances limitées sur les conséquences du COVID-long à 1 an ; – de l'absence de modélisation des réinfections.	
Actualisation : taux de 2,5% <i>Analyses de sensibilité : 0% (RDCR -5%), 4,5% (RDCR +4%).</i>	Conforme aux recommandations méthodologiques.	Aucune
Population d'analyse : correspond à la population des adultes (pesant au moins 40 kg) atteints de la COVID-19 qui ne nécessitent pas de supplémentation en oxygène (forme légère à modérée) et qui présentent un risque accru d'évolution vers une forme sévère de la COVID-19. Sous-population d'analyse : Aucune	La population d'analyse est cohérente avec l'objectif de l'analyse, mais du fait de l'exclusion des adolescents, est restreinte par rapport à l'indication de la demande de remboursement et de l'accès précoce du 27 octobre 2022. La part représentée par les adolescents dans l'entièreté de l'indication de l'AMM, correspondant à la demande de remboursement, est attendue faible. Des analyses en sous-populations par groupes d'âge auraient pu être conduites. Toutefois, les effectifs des sous-groupes associés étant réduits, leur interprétation en aurait été limitée.	Aucune
Options comparées Intervention évaluée : EVUSHELD (tixagevimab/cilgavimab) Comparateurs : prise en charge standard <i>Comparateurs non retenus en analyse de référence :</i> – RONAPREVE (casirivimab/imdevimab) ; – XEVUDY (sotrovimab) ; – REGKIRONA (regdanvimab) ; – PAXLOVID (PF-07321332/ritonavir) ; – VEKLURY (remdesivir) (AMM depuis le 20/12/2021).	De manière générale, la sélection des interventions comparées est acceptable. L'intégration d'autres comparateurs pertinents dans l'analyse est à ce jour trop incertaine au regard : • de l'évolution rapide du contexte épidémiologique et de la circulation de nouveaux variants et sous-variants pouvant affecter le choix du traitement dans la prise en charge des patients. En effet, les comparateurs cliniquement pertinents évoluent en fonction de leur sensibilité vis-à-vis du ou des variants circulants en France ; • des limites relatives à la réalisation de comparaisons indirectes robustes, compte-tenu notamment de l'hétérogénéité des essais.	Aucune

Modélisation

Population simulée : repose sur les caractéristiques de la population *Full Analysis Set* (FAS) de l'essai pivot TACKLE.

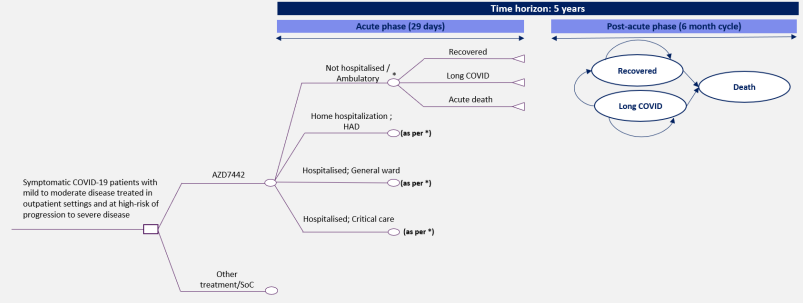
Tableau 6. Caractéristiques de la population simulée

	Essai TACKLE (population FAS)
Âge (ans)	46,1

La population simulée (population FAS) ne correspond pas à la population retenue pour l'évaluation du critère de jugement principal (population *modified* FAS). Toutefois, la comparaison des caractéristiques de ces deux populations, présentées par l'industriel, montre des populations homogènes.

Concernant la notion de risque accru d'évolution vers une forme sévère, la définition des facteurs de risque de l'essai pivot n'est pas complètement superposable à celle

Évaluation déposée par l'industriel		Analyse critique SEM	Réserve
% d'homme (%)	49,6	établie par le HCSP. Selon l'industriel, les principales différences identifiées auraient un impact limité sur les résultats. La comparaison des caractéristiques des patients de la population simulée à celles des patients de l'étude d'EPI-PHARE met en évidence des différences importantes, décrites et discutées par l'industriel, notamment relatives : – au statut vaccinal : aucun des patients de l'essai pivot n'était vacciné (la vaccination constituait un critère d'exclusion), alors que dans l'étude conduite par EPI-PHARE, 89% des patients ayant reçu PAXLOVID avaient reçu au moins une dose de vaccin, 87% deux doses, 80% trois doses, 30% quatre doses, et 2% cinq doses ; – à l'âge : les patients dans l'essai clinique pivot TACKLE sont en moyenne plus jeunes que ceux susceptibles d'être traités en pratique courante française (46 ans versus 67 ans dans l'étude conduite par EPI-PHARE). Les analyses de sensibilité en scénario montrent un impact non négligeable de l'âge moyen des patients sur les résultats, compris entre +8 et +14% ; – aux comorbidités : le profil des patients en matière de comorbidités entre l'essai clinique et la vie réelle française demeure variable. Les comorbidités prépondérantes dans l'essai clinique pivot sont l'obésité (43%), le tabagisme (40%), et l'hypertension (28%). Dans l'étude EPI-PHARE, 53% des patients sont hypertendus, 30% ont une dyslipidémie et hypolipémiants, et 19% sont diabétiques. Par ailleurs, alors que 14% des patients ont un cancer actif dans l'étude d'EPI-PHARE, cette proportion s'élève à 3,7% dans l'essai clinique TACKLE. Ces différences pourraient en partie s'expliquer par la différence d'âge entre les populations comparées. ⇒ La transposabilité de la population simulée à la population susceptible d'être traitée en pratique courante est incertaine en raison des différences de statut vaccinal, d'âge, et de comorbidités qui peuvent s'expliquer notamment par l'évolution du contexte épidémiologique et de la prise en charge.	Importante
Risque élevé de forme sévère	89,4%		
Comorbidités ≥1	88,5%		
Statut vaccinal	0% à l'inclusion et jusqu'à l'analyse du critère principal.		
<i>Analyse de sensibilité : âge des patients de 67 ans (RDCR +14,5%) ; âge des patients de 64,5 ans (RDCR +13,8%) ; âge des patients de 63,8 ans (RDCR +12,5%) ; âge des patients de 59,5 ans (RDCR +8,7%).</i> Analyse de la représentativité à la population française : repose sur la comparaison avec la population des patients de l'étude conduite par EPI-PHARE relative à l'utilisation de PAXLOVID entre février 2022 et octobre 2022 (cf. tableau Tableau 16).			
Type et structure du modèle : arbre de décision suivi d'un modèle de Markov (cf. ci-dessous) Figure 1. Structure du modèle implémentée dans l'analyse économique		Le structure du modèle choisie, à savoir la combinaison d'un arbre de décision (phase aigüe) et d'un modèle de Markov (phase post-aigüe) est acceptable. Ce type de modèle est retrouvé dans la littérature récente (ex. modèle retenu par l'ICER, 2022 pour l'évaluation de l'efficacité des traitements contre la COVID-19).	Aucune

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM	Réserve
 – Arbre de décision modélisant la phase aiguë de l'infection et sa prise en charge : • Ambulatoire avec éventuel passage aux urgences ; HAD ; Hospitalisation conventionnelle avec éventuelle prise en charge en soins de suite et réadaptation (SSR) ; Hospitalisation en soins critique avec éventuelle prise en charge en soins de suite et réadaptation (SSR) ; – Modèle de Markov à 3 états modélisant la phase post-infection et le devenir des patients à moyen terme : • Guérison ; • COVID-long : défini comme la persistance de symptômes 3 mois après l'épisode aiguë de COVID-19 ; • Décès <i>Analyse de sensibilité : absence de modélisation de l'état COVID-long (RDCR +8,2%).</i>	Néanmoins, il est souligné que le modèle retenu par l'industriel propose une représentation simplifiée de l'histoire naturelle de la pathologie et de sa prise en charge actuelle, impliquant la formulation d'hypothèses simplificatrices.	
Événements intercurrents – Effets indésirables : • modélisation uniquement pour les patients du bras EVUSHELD • EI de grade 1 et 2 observés dans l'essai clinique TACKLE. • Impact sur les coûts modélisé en une fois et absence d'impact sur l'utilité au regard des grades modélisés. <i>Analyse de sensibilité : absence de modélisation des EI (RDCR -0,10%).</i> – Arrêts de traitement : • EVUSHELD est administré en une seule fois par voie intraveineuse.	Effets indésirables : Le choix d'intégrer les EI de grade 1 et 2 est acceptable en l'absence de survenue d'EI de grade 3 et 4 liés au traitement. De plus, les EI ne sont intégrés que pour le bras EVUSHELD, ce qui ne favorise pas le produit évalué. L'hypothèse de ne considérer aucun impact sur la qualité de vie des EI n'est pas discutée (aucune désutilité liée à l'injection n'est prise en compte). Néanmoins, la prise en compte des EI a un impact marginal sur les résultats. Arrêts de traitement	Aucune

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM	Réserve
	L'administration d'EVUSHELD est en une seule prise. Le modèle retient l'hypothèse d'une absence de retraitement des patients sur l'ensemble de l'horizon temporel (cf analyse critique relative aux probabilités de transition).	
Gestion de la dimension temporelle – <i>Durée de simulation</i> : 5 ans – <i>Cycles</i> : • Phase aiguë de l'infection (arbre de décision) : 29 jours, • Phase post-infection (modèle de Markov) : 6 mois avec correction de demi-cycle – <i>Hypothèses de la modélisation</i> : • Absence de réinfection par la COVID-19 sur l'horizon temporel • Absence de retraitement par EVUSHELD sur l'horizon temporel. <i>Analyses de sensibilité : réinfections prises en compte (taux de 0,93% par cycle) avec retraitement par EVUSHELD et maintien de son efficacité (RDCR +3,7%), réinfections prises en compte (taux de 0,93% par cycle) avec retraitement par EVUSHELD mais absence d'efficacité (RDCR +4,6%), sur un horizon temporel de 3 ans réinfections prises en compte (taux de 0,93% par cycle) avec retraitement par EVUSHELD et maintien de son efficacité (RDCR +55%), sur un horizon temporel de 3 ans réinfections prises en compte (taux de 0,93% par cycle) avec retraitement par EVUSHELD mais absence d'efficacité (RDCR +57%), réinfections prises en compte à compter de 3 mois avec retraitement par EVUSHELD et maintien de son efficacité (RDCR +3%).</i> – <i>Hypothèses d'extrapolation</i> : • Pour l'estimation de la survie globale des patients à l'issue de la phase aiguë de l'infection (29 jours) : - il est supposé que le risque de décès est comparable à celui de la population générale; - <i>Exception</i> : pour les patients dans l'état COVID-long ayant expérimenté une hospitalisation en soins intensifs : application d'un surrisque de mortalité. • Pour l'état « COVID-long » : durée des symptômes longs de la COVID pour une durée maximale de 1 an. <i>Analyses de sensibilité : application à tous les patients d'un surrisque de mortalité, homme 1,55 et femme 1,63 (RDCR +0,3%), Absence de surrisque de</i>	– Le choix de retenir une durée de cycle de 29 jours pour la phase aiguë de l'infection est cohérent avec le critère de jugement de l'essai clinique pivot TACKLE. – La durée de cycle de 6 mois de la phase post-infection retenue dans le modèle de Markov est arbitraire mais paraît acceptable et cohérent au regard de la fréquence de consommation des ressources relative à la prise en charge des symptômes du COVID-long. <i>Hypothèses de modélisation :</i> – L'hypothèse d'absence de réinfection au cours de l'horizon temporel demeure une hypothèse forte. Cette hypothèse implique notamment une hypothèse d'absence de retraitement par EVUSHELD. L'intégration d'un taux de réinfection en analyse de sensibilité est complexe en raison : • d'hypothèses simplificatrices devant être posées (ex. efficacité du traitement d'EVUSHELD sur l'horizon temporel, aucune étude n'étant disponible pour estimer son efficacité dans le cadre d'un retraitement/réinfection) ; • de la structure du modèle qui n'intègre pas les réinfections (ou n'anticipe pas une structure alternative), qui sont susceptibles d'affecter les états de santé et les résultats du modèle. Au regard des deux limites exposées ci-dessus, et du taux de réinfection considéré (0,93% par cycle de 6 mois), la portée des analyses de sensibilité conduites, modélisant des réinfections (réinfections avec et sans maintien de l'efficacité d'EVUSHELD) (RDCR +3,7% et +4,6% respectivement) est limitée. <i>Hypothèses d'extrapolation :</i> – L'hypothèse d'un risque de mortalité des patients similaire à celui de la population générale à 5 ans est forte dans la mesure où la population d'analyse présente des comorbidités. Toutefois, compte-tenu du raisonnement incrémental de l'analyse de l'efficacité, et d'une durée de simulation réduite à 5 ans, cette hypothèse est recevable. Par ailleurs, l'analyse de sensibilité retenant un surrisque de mortalité (estimé auprès de patients diabétiques de la cohorte Entred 2001) met en évidence un impact sur les résultats limité (RDCR +0,3%).	Importante

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM	Réserve														
<i>mortalité (RDCR +0,02%), Surrisque de mortalité appliqué également aux patients de l'état guérison (RDCR -0,18%), Effets du COVID-long bornés à 2 ans (RDCR -2,7%) ; absence des symptômes de COVID long (RDCR +8%) ;</i>	– L'application d'un surrisque de mortalité uniquement aux patients dans l'état COVID-long ayant expérimenté une hospitalisation en soins intensifs n'est pas cohérente. Ce surrisque de mortalité aurait dû être appliqué à l'ensemble des patients ayant eu une prise en charge en soins critiques, dans la mesure où ce surrisque est associé à la prise en charge en soins critiques et non aux symptômes du COVID-long. Toutefois, l'impact de ce choix, exploré à travers deux analyses de sensibilité en scénario (absence de ce surrisque et surrisque appliqué à tous les patients ayant été en soins critiques) s'avère marginal. – La durée des symptômes longs de la COVID fixée à 1 an demeure hypothétique au regard de l'état actuel des connaissances. Néanmoins, les analyses de sensibilité en scénario montrent un impact sur les résultats relativement limité.	Mineure														
Méthodes d'estimation des probabilités de transition Sources de données : Tableau 7. sources de données des probabilités de transition <table><tr><th>Source</th><th>Description</th></tr><tr><td>Essai clinique TACKLE</td><td>Essai clinique de phase III, multicentrique, randomisé, en double aveugle, comparant les patients du groupe EVUSHELD au groupe placebo</td></tr><tr><td>ScanCOVID</td><td>Outil de visualisation interactif des données hospitalières.</td></tr><tr><td>DREES, Rais et al. 2021</td><td>Parcours hospitaliers des patients atteints de la Covid-19 de mars 2020 à janvier 2021</td></tr><tr><td>Lone et al. 2016</td><td>Etude écossaise sur les données médico-administratives hospitalières comparant la mortalité entre différentes prises en charge hospitalières et la population générale.</td></tr><tr><td>Santé Publique France (SPF)</td><td>Risques de réinfections par le SARS-CoV-2. Point au 7 juillet 2022.</td></tr><tr><td>INSEE</td><td>Données de mortalité de la population générale française par classes d'âges</td></tr></table>	Source	Description	Essai clinique TACKLE	Essai clinique de phase III, multicentrique, randomisé, en double aveugle, comparant les patients du groupe EVUSHELD au groupe placebo	ScanCOVID	Outil de visualisation interactif des données hospitalières.	DREES, Rais et al. 2021	Parcours hospitaliers des patients atteints de la Covid-19 de mars 2020 à janvier 2021	Lone et al. 2016	Etude écossaise sur les données médico-administratives hospitalières comparant la mortalité entre différentes prises en charge hospitalières et la population générale.	Santé Publique France (SPF)	Risques de réinfections par le SARS-CoV-2. Point au 7 juillet 2022.	INSEE	Données de mortalité de la population générale française par classes d'âges	– À l'exception de l'efficacité relative d'EVUSHELD et des proportions des patients pris en charge en ambulatoire et hospitalisés (issues de l'essai clinique pivot TACKLE intégrées en analyse de référence), les probabilités de transition alimentant la phase aigüe et la phase post-infection proviennent de sources de données externes multiples. La sélection des différentes sources en analyse de référence est clairement décrite. Toutefois, l'estimation des probabilités est entachée d'une incertitude dans la mesure où : • les sources multiples portent sur des populations issues des différentes études, dont les caractéristiques ne sont pas complètement comparables. Ce point aurait pu être davantage discuté dans la modélisation des phases aigüe et de long terme du modèle. • certaines probabilités reposent sur des hypothèses arbitraires : probabilité nulle de décéder de la COVID-19 associée à une prise en charge en ambulatoire ou HAD ; probabilité de développer des symptômes longs de la COVID de 10% après une prise en charge en ambulatoire et en HAD. – Pour intégrer la réduction du risque relatif d'hospitalisation dans la modélisation, un proxy à partir du critère composite (survenue avant J29 d'une forme sévère de la COVID-19 ou d'un décès) de l'essai clinique TACKLE est retenu. Ce choix a été justifié par l'industriel : parmi les 7 décès recensés parmi les 55 événements qui composent le critère du jugement principal, 5 d'entre eux ont été précédés d'une forme sévère de la COVID-19, supposés avoir eu une hospitalisation pour COVID-19. Au regard de l'argumentaire de l'industriel, l'approche proposée est recevable.	Mineure
Source	Description															
Essai clinique TACKLE	Essai clinique de phase III, multicentrique, randomisé, en double aveugle, comparant les patients du groupe EVUSHELD au groupe placebo															
ScanCOVID	Outil de visualisation interactif des données hospitalières.															
DREES, Rais et al. 2021	Parcours hospitaliers des patients atteints de la Covid-19 de mars 2020 à janvier 2021															
Lone et al. 2016	Etude écossaise sur les données médico-administratives hospitalières comparant la mortalité entre différentes prises en charge hospitalières et la population générale.															
Santé Publique France (SPF)	Risques de réinfections par le SARS-CoV-2. Point au 7 juillet 2022.															
INSEE	Données de mortalité de la population générale française par classes d'âges															
Phase aigüe de l'infection : arbre de décision – Risque relatif (RR) d'hospitalisation																

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM	Réserve
– Estimation du RR à partir de la réduction statistiquement significative du risque relatif (RRR=50,49) de développer une forme sévère de la COVID-19 ou d'un décès toute cause survenant avant J29 (critère composite de jugement principal calculée dans la population mFAS (patients non hospitalisés et traités ≤ 7 jours après l'apparition des symptômes) – Application de l'effet d'EVUSHELD de l'essai clinique TACKLE uniquement sur la réduction du taux d'hospitalisation ; – Probabilité d'hospitalisation et des trajectoires de prise en charge • Probabilité d'hospitalisation – Taux de survenue de forme sévère de la COVID-19 ou de décès toute cause à J29 du groupe placebo de l'essai TACKLE (8,9%). <i>Analyse de sensibilité : taux d'hospitalisation (9,8%) et RRR (49,11) à J169 (RDCR -7,7%)</i> <i>Analyse complémentaire : correction du taux d'hospitalisation (6,26%) de TACKLE à partir des données de l'ANSM et de la DREES (efficacité des vaccins contre forme sévère) et de SPF (couverture vaccinale) (RDCR +48,8%),</i> • Probabilités associées aux trajectoires de prise en charge des patients – Estimation d'un passage aux urgences non suivi d'une hospitalisation : • Impact sur les coûts, modélisé en une fois, pour les deux bras, et absence d'impact sur l'utilité • Calcul du taux de patients COVID-19 non-hospitalisés après passage aux urgences (1,46%) reposant sur : - nombre de passage aux urgences pour suspicion de COVID-19 entre 24/02/2020 et 04/07/2022 (OSCOUR), rapporté au nombre de patients infectés en France (ECDE) - le taux d'hospitalisation après passage aux urgences (OSCOUR) <i>Analyse de sensibilité : sans recours aux urgences (RDCR -0%).</i> – Estimation de la répartition entre HAD, HC et HSC à partir des données de ScanCOVID sur la période entre le 28/06/2021 et le 27/06/2022. • Estimation du recours aux SSR selon le type d'hospitalisation (HC et HSC) à partir des données de ScanCOVID à date du 12/07/2022 <i>Analyse de sensibilité : répartition trajectoire des patients estimée à partir des données de la DREES (RDCR +0,7 %)</i>	D'une manière générale, les paramètres clés de la modélisation sont le taux de patients hospitalisés pour une forme sévère de la COVID-19 et le risque relatif d'EVUSHELD vs la prise en charge standard. Les analyses de sensibilité présentées ci-dessous soulignent la variabilité du RDCR aux valeurs prises par ces paramètres clés: • les analyses de sensibilité déterministes univariées testant des valeurs de RR comprises dans son intervalle de confiance (IC95% [0,2114 ; 0,7789]) conduisent à des variations du RDCR de -42% à +148% ; • l'analyse de sensibilité retenant le critère de jugement secondaire à J169 (taux d'hospitalisation de 9,8% vs 8,9% en référence soit une variation d'environ 1% et d'un RRR de 49,11 vs 50,49 en référence) montre une variation du RDCR de -7% ; • l'analyse complémentaire proposée, retenant, un taux d'hospitalisation corrigé par l'efficacité de la vaccination contre la survenue de forme sévère de la COVID-19, fait état d'un RDCR de 124 106 €/QALY, soit une augmentation de 48,8% par rapport à l'analyse de référence. – Par ailleurs, à taux d'hospitalisation donné, une répartition alternative des trajectoires hospitalières des patients et de la mortalité associée, également documentées par ScanCOVID mais sur un intervalle temporel plus long, allant de décembre 2019 à juillet 2022, conduit à une diminution du RDCR de 12,6% ; – Les durées moyennes de prise en charge ou de résolution des symptômes de la phase aigüe de l'infection sont documentées par des sources de données multiples mais françaises. Les différentes analyses de sensibilité testant les hypothèses formulées et mobilisant des sources de données alternatives étrangères mettent en évidence des variations marginales du RDCR comprises entre -0,5% et 0,04%. – L'intégration d'un passage aux urgences non suivi d'une hospitalisation pour l'ensemble des patients est pertinent au regard des pratiques observées. Cet évènement n'a toutefois un impact sur les résultats que pour les patients suivis en ambulatoire, le coût des urgences étant compris dans celui de l'hospitalisation pour les patients hospitalisés. – Le calcul sur lequel repose l'estimation du taux de patients non-hospitalisés après passage aux urgences et les sources de données mobilisées sont décrits. Mais le	

Évaluation déposée par l'industriel			Analyse critique SEM	Réserve
Tableau 8. Durée moyenne de prise en charge (hypothèses et sources)			choix de l'intervalle temporel retenu des données mobilisées (02/2022 à 07/2022) n'est pas cohérent avec la période d'analyse sur laquelle repose l'estimation des trajectoires hospitalière des patients. Par ailleurs, les données mobilisées ne sont pas spécifiques à la population d'analyse, faute de données disponibles.	
Prise en charge	Valeur	Source et hypothèse		
Ambulatoire	7 jours	Hypothèse fondée sur les recommandations du ministère des solidarités et de la santé (moyenne entre 6 et 8 jours)		
HAD	15,1 jours	Moyenne pondérée ENC HAD non spécifique à la COVID		
HC	5,2 jours en ambulatoire 11,5 en HC	Keauffer et al. 2022 ScanCOVID		
HSC	5,2 en ambulatoire 4 en HC 14,9 en HSC	Keauffer et al. 2022 DREES ScanCOVID		
— Probabilité de décès • Ambulatoire et HAD : hypothèse supposant une absence de risque de décès • HC et HSC : estimation de taux de mortalité selon le type d'hospitalisation à partir des données de ScanCOVID (période du 28/06/2021 au 27/06/2022) Analyse de sensibilité : répartition trajectoire des patients et mortalité associée estimées sur un intervalle temporel plus long : 12/2019 à 07/2022 (RDCR -12,6%) Phase post-infection : Modèle de Markov Etat COVID-long — A l'entrée du modèle : • Post-ambulatoire et HAD : 10% (hypothèse en l'absence de données spécifiques) • Post-hospitalisation : 38% (estimation à partir des données de SPF) — De l'état COVID-long vers guérison : probabilité à 6 mois (0,28) calculée à partir d'une étude de SPF faisant état de 30% d'individus atteints de COVID-long, et de 20% d'individus qui présentent toujours des symptômes à 18 mois,				

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM	Réserve																								
et en supposant une hypothèse de décroissance linéaire du taux de personne atteintes. <i>Analyse de sensibilité : mobilisation des probabilités de transition du COVID-long vers guérison de l'avis économique d'EVUSHLED dans son indication en prophylaxie (RDCR -0,2%)</i> Etat décès – Depuis l'état guérison : application du risque de mortalité de la population générale française de l'INSEE – Depuis l'état COVID-long pour les patients ayant expérimenté une hospitalisation en soins intensifs : application d'un surrisque de 1,33 documenté par Lone et al. Tableau 9. Probabilités de l'arbre de décision et du modèle de Markov <table> <tr> <th>Paramètre</th><th>Valeur</th><th>Source</th></tr> <tr> <td colspan="3">Arbre de décision (phase aigüe de l'infection)</td></tr> <tr> <td>Probabilité d'hospitalisation</td><td>8,9%</td><td>TACKLE</td></tr> <tr> <td>RR hospitalisation bras EVUSHELD</td><td>0,4951</td><td>TACKLE</td></tr> <tr> <td>Trajectoire de prise en charge des patients hospitalisés</td><td>HAD : 2,45% HC : 76,52% HSC : 21,03%</td><td>ScanCOVID ScanCOVID ScanCOVID</td></tr> <tr> <td>Probabilité de décès</td><td>Ambulatoire et HAD : 0% HC : 10,88% HSC : 21,12%</td><td>Hypothèse ScanCOVID ScanCOVID</td></tr> <tr> <td colspan="3">Modèle de Markov (phase post-infection)</td></tr> <tr> <td>Probabilité COVID-long à l'entrée du modèle</td><td>Post-ambulatoire et HAD : 10% Post-hospitalisation : 38%</td><td>Par hypothèse SPF</td></tr> </table>	Paramètre	Valeur	Source	Arbre de décision (phase aigüe de l'infection)			Probabilité d'hospitalisation	8,9%	TACKLE	RR hospitalisation bras EVUSHELD	0,4951	TACKLE	Trajectoire de prise en charge des patients hospitalisés	HAD : 2,45% HC : 76,52% HSC : 21,03%	ScanCOVID ScanCOVID ScanCOVID	Probabilité de décès	Ambulatoire et HAD : 0% HC : 10,88% HSC : 21,12%	Hypothèse ScanCOVID ScanCOVID	Modèle de Markov (phase post-infection)			Probabilité COVID-long à l'entrée du modèle	Post-ambulatoire et HAD : 10% Post-hospitalisation : 38%	Par hypothèse SPF		
Paramètre	Valeur	Source																								
Arbre de décision (phase aigüe de l'infection)																										
Probabilité d'hospitalisation	8,9%	TACKLE																								
RR hospitalisation bras EVUSHELD	0,4951	TACKLE																								
Trajectoire de prise en charge des patients hospitalisés	HAD : 2,45% HC : 76,52% HSC : 21,03%	ScanCOVID ScanCOVID ScanCOVID																								
Probabilité de décès	Ambulatoire et HAD : 0% HC : 10,88% HSC : 21,12%	Hypothèse ScanCOVID ScanCOVID																								
Modèle de Markov (phase post-infection)																										
Probabilité COVID-long à l'entrée du modèle	Post-ambulatoire et HAD : 10% Post-hospitalisation : 38%	Par hypothèse SPF																								

Évaluation déposée par l'industriel			Analyse critique SEM	Réserve
Probabilité COVID-long vers guérison	à 6 mois : 0,28 à 1 ans : 1	Calculé à partir de données SPF Par hypothèse		
Décès depuis guérison	Mortalité générale de la population française	INSEE		
Décès depuis COVID-long après HSC	Surrisque de mortalité de 1,33	Lone et al. 2016		
Méthodes d'estimation des événements intercurrents – <i>Effets indésirables</i> : sélection des EI liés aux traitements dans le bras EVUSHELD dont la fréquence était >0,5% dans l'essai TACKLE, conduisant à retenir les EI relatif à une réaction au site d'injection. – <i>Arrêt de traitement</i> : traitement par EVUSHELD en une injection unique.			Cf section sur la prise en compte des événements intercurrents.	Aucune
Validation				
– Validation interne : absence d'exercice de validité interne. – Validation externe : • Taux de patients avec symptômes longs de la COVID-19 : comparaison aux données d'une étude conduite par SPF et d'une étude conduite par l'Office for National Statistics du Royaume-Uni (2022) ; • Taux de décès lié à la COVID-19 : comparaison aux données de : - de l'ECDE, qui rapporte en France 37 708 829 cas de COVID-19 et 172 930 décès en population générale, soit une probabilité de décès de la COVID-19 : 0,45%. - d'EPI-Phare, qui présente les surrisques de décès parmi la population à risque de forme grave, y compris après vaccination. – Validation croisée : aucun modèle sur EVUSHELD n'a pu être identifié. Une comparaison des choix structurants, des sources de données d'entrée, et des résultats à d'autres études portant sur une indication similaire est réalisée.			– Validation interne : Il aurait pu être envisagé de comparer le taux de mortalité observé à un mois dans le modèle avec celui issu de l'essai clinique TACKLE. Néanmoins, cette approche aurait été limitée compte tenu du faible nombre d'événements de décès rapportés dans l'essai clinique pour le bras EVUSHELD. – Validation externe : • Taux de patients avec symptômes longs de la COVID-19 : les données des sources considérées ne permettent pas de comparer directement les proportions à l'entrée du modèle (11% dans le bras EVUSHELD et 12% dans le bras prise en charge standard), et à un an (6,21% dans le bras prise en charge standard), mais suggèrent une sous-estimation des données modélisées. • Taux de décès lié à la COVID-19 : les données d'EPI-Phare attestent d'un surrisque de mortalité dans la population à risque de formes sévères en comparaison à la population générale, sans toutefois permettre de valider les taux de mortalité à l'entrée du modèle de Markov, soit les patients décédés de leur infection aiguë par la COVID-19 (1,14% dans le bras prise en charge standard et 0,56% dans le bras EVUSHELD). Par ailleurs, l'industriel a entrepris un exercice de comparaison de certains paramètres de la modélisation, notamment du taux d'hospitalisation, des désutilités avant pondération par la durée de résolution à des valeurs issues de la littérature. Cet exercice,	Aucune

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM	Réserve
	permet de discuter des valeurs des paramètres mobilisés, mais ne permet pas de valider les résultats de la modélisation de manière robuste.	

Estimation de l'utilité

- Dans l'essai clinique TACKLE, des données de qualité de vie EQ-5D-5L n'ont pas été collectées.

Sources de données :

- Données issues de la littérature mobilisées pour documenter l'estimation des scores d'utilité.
- Identification des sources de données retenues en analyse de référence (présentées ci-dessous) à travers une revue de littérature, permettant notamment d'identifier les sources de données retenues en analyse de référence présentées ci-dessous (description complémentaire de ces études identifiées en complément)) :

Tableau 10. Études issues de la littérature mobilisées dans l'estimation de l'utilité

Etude	Description
Szende et al. 2014	Etude rapportant notamment des scores d'utilité par sexe et par classe d'âges, recueillis auprès d'individus français à l'aide de l'instrument EQ-5D-3L, valorisés avec la matrice des préférences de la population française (Chevalier et al., 2011)
Poteet et al. 2021	Etude conduite aux USA sur des individus COVID-19 à haut risque (n=1 153), avec administration du questionnaire EQ-5D-5L
Padula et al. 2022	Etude conduite aux USA visant à estimer le rapport coût/utilité de la surveillance à distance de l'oxymétrie de pouls chez les patients atteints de COVID-19, faisant appel aux données de Khan et al. dans le SARS et de Sullivan et al.
Hagiwara et al. 2018	Etude conduite au Japon visant à étudier l'impact des événements indésirables chez des patients atteints d'un

Sources de données :

L'absence de collecte de donnée de qualité de vie dans l'essai clinique TACKLE est regrettable. Le recours à des sources de données externes a été nécessaire, dont l'identification et la sélection en analyse de référence ont été explicitées et discutées. Toutefois, l'usage de sources multiples de données issues de la littérature génère une incertitude portée par :

- L'hétérogénéité, entre les caractéristiques des populations des différentes études retenues, et de celles de la population d'analyse. Cette hétérogénéité est portée notamment par des différences en matière :
 - de localisation des études (pays) : les études portent sur des patients américains (Poteet et al. et Padula et al.), anglais (Halpin et al.) et Japonais (Hagiwara et al.) ;
 - d'indication des études et de période de collecte: les études ne portent pas toutes sur des patients atteints de la COVID-19 (Hagiwara et al. porte sur des patientes atteintes d'un cancer du sein métastatique ; Padula et al. mobilisent les données de Kahn et al. dans le SARS) et spécifiquement sur des patients à risque de développer une forme grave (Halpin et al. porte sur des patients hospitalisés pour COVID-19). Par ailleurs, concernant les études portant sur la COVID-19, la littérature montre des contextes cliniques et épidémiologiques (i.e. vagues) hétérogènes et difficilement superposables.
 - d'âge et de comorbidités des patients dans les études : l'âge des patients n'est notamment pas systématiquement documenté, ou comparable entre les populations le cas échéant.
 - La combinaison du recueil de la qualité de vie via les deux versions du questionnaire EQ-5D, 3L (études de Szende et al. de Hagiwara et al., de Sullivan et al. source primaire de Padula et al.) et 5L (études de Poteet et al., de Halpin et al.) mais également par l'instrument Health Utilities Index 3 (Kahn et al. source primaire de Padula et al.).
- Ce manque de comparabilité entre les populations, questionnaires utilisés et de période de collecte de données, ainsi que d'indication affecte la robustesse de l'estimation des scores d'utilité dont l'effet global est difficilement quantifiable.

Évaluation déposée par l'industriel		Analyse critique SEM		Réserve								
	cancer du sein métastatique traités par une première ligne de chimiothérapie.	Méthode d'estimation des scores d'utilité L'approche de modélisation mise en œuvre a été décrite et soulève les problématiques suivantes : – Concernant le calcul des désutilités (1.) à partir des données externes, les états d'intérêts et de référence considérés ne sont pas présentés au sein d'une même source donnée externe. – Les désutilités (1.), dont l'estimation n'a pas reposé uniquement sur des données collectées via le questionnaire EQ-5D-3L, sont appliquées au score d'utilité de base de la population générale (2.), collecté quant à lui via le questionnaire EQ-5D-3L. – Enfin, l'hypothèse selon laquelle le score d'utilité de base de la population d'analyse est supposé comparable à celui de la population générale française est forte. Ce choix pourrait toutefois éviter l'adjonction d'autres hypothèses et d'une autre source de données externes. Le défaut de comparabilité des sources de données hétérogènes mobilisées issues de la littérature et les limites associées aux approches d'estimation représentent deux sources d'incertitude importante. Le choix des sources de données et les hypothèses formulées ont été testés par des analyses de sensibilité déterministes. Ces analyses ont une portée limitée. Ces dernières entraînent une variabilité contenue du RDCR, qui s'explique principalement par les faibles valeurs des désutilités intégrées (cf. approche décrite ci-contre).										
Halpin et al. 2021	Etude conduite au Royaume-Unis portant sur des patients hospitalisés pour COVID-19.											
Méthode d'estimation des scores d'utilité • Approche de modélisation L'estimation des scores d'utilité associés aux états de santé du modèle se fonde sur : – l'application de 1. désutilité(s) retranscrivant le(s) perte(s) de qualité de vie (successives) associée(s) au parcours de soins des patients, au 2. score d'utilité « de base » de la population générale française en fonction de l'âge ; • l'estimation des désutilités (1.) reposant sur : - i. le calcul, au sein d'une source donnée, de la différence entre l'utilité d'un état d'intérêt (correspondant au parcours de prise en charge des patients, par exemple une hospitalisation) et d'un état de référence ; - ii. la pondération par la durée passée dans chacun des états du parcours de prise en charge ; • Hypothèses : – Scores d'utilité supposés indépendants du traitement reçu ; – Scores d'utilité associés à chaque évènement du modèle considérés comme constants dans le temps ; – Score d'utilité de base de la population d'analyse supposé comparable à celui de la population générale française. – Désutilité liée à la HAD sans oxygénothérapie supposé similaire à celle en ambulatoire. – Désutilité liée à la HAD avec oxygénothérapie supposé similaire à celle en hospitalisation conventionnelle.		Importante										
Tableau 11. Scores d'utilité intégrés <table><tr><th>Etat de santé</th><th>Désutilité (source)</th><th>Durée</th><th>Désutilité intégrée</th></tr><tr><td>Etat de base</td><td colspan="3">0,922 (Szende et al. 2014, classe d'âges 45-54)</td></tr></table>					Etat de santé	Désutilité (source)	Durée	Désutilité intégrée	Etat de base	0,922 (Szende et al. 2014, classe d'âges 45-54)		
Etat de santé	Désutilité (source)	Durée	Désutilité intégrée									
Etat de base	0,922 (Szende et al. 2014, classe d'âges 45-54)											

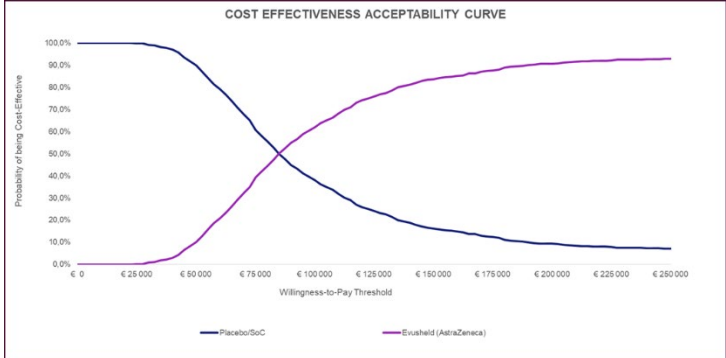
Évaluation déposée par l'industriel				Analyse critique SEM	Réserve	
Phase aigue						
Ambulatoire	-0,28 (Poteet et al. 2021)	7 jours	0,0054			
HAD :						
Sans oxygénothérapie (95% des patients)	-0,28 (idem ambulatoire)	7 jours	0,0115			
Avec oxygénothérapie (5% des patients)	-0,51 (idem HC)	15,1 jours				
Hospitalisation conventionnelle	-0,51 (Padula et al. 2022)	16,7 jours (5,2+11,5)	0,0201			
Hospitalisation avec passage en soins critiques	-0,71 (Padula et al. 2022)	24,1 jours (5,2+4+14,9)	0,0386			
Phase post-infection						
COVID-long post-ambulatoire	-0,0355 (Hagiwara et al. 2020)	1 an	-0,0355			
COVID-long post-HAD			-0,0355			
COVID-long post HC	-0,169 (Halpin et al. 2021)		-0,169			
COVID-long post HSC	-0,200 (Halpin et al. 2021)		-0,200			
<i>Analyses de sensibilité : (cf. complément C pour le détail des sources, valeurs testées en sensibilité et résultats associés)</i>						
Estimation des coûts						
Identification des coûts				D'une manière générale, la description des ressources consommées et leurs valorisations est clairement présentée.		
– Les postes de coûts suivants ont été intégrés à l'analyse : • Les coûts d'acquisition et d'administration d'EVUSHELD ; • Les coûts liés aux événements indésirables d'EVUSHELD ;						

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM	Réserve
• Les coûts liés à la prise en charge de la COVID-19 (ambulatoire, HAD, hospitalisations) • Les coûts liés aux soins de suite et de réadaptations • Les coûts associés aux symptômes longs de la COVID-19 • Les coûts de transport ; Coûts intégrés Les ressources consommées, coûts unitaires et coûts par cycle sont présentés dans le complément C. <i>Analyses de sensibilité : non-considération de traitements administrés au cours des hospitalisations (RDCR +0,25%) ; Non prise en compte des SSR (RDCR +0,99%) ; Prise en compte de coûts de décès dans la phase aigüe (RDCR - 1,42%) ; Non prise en compte du coût des symptômes longs de la COVID (RDCR +0,35%)</i>	Dans cette évaluation, les potentielles réinfections ou vagues épidémiques successives et ainsi de retraitement ne sont pas prises en compte en analyse de référence (cf. gestion de la dimension temporelle). Pour pallier la disponibilité de données relatives au parcours de soins des patients, les données recueillies dans le cadre de l'évaluation d'EVUSHELD en prophylaxie sont utilisées. Des experts avaient été sollicités par l'industriel afin d'identifier les ressources consommées et définir leurs fréquences. Deux experts avaient été interrogés, ne permettant pas d'atteindre un consensus dans les réponses apportées. De plus, faute de données, des hypothèses sont 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	Mineure
Analyse de l'incertitude		
Analyses de sensibilité en scénario déterministes – Les analyses de sensibilité (hypothèses ou mesures extraites de la littérature) portent sur les paramètres suivants : horizon temporel, taux d'actualisation, âge des patients, durées du COVID-long et de la prise en charge en phase aigüe, réinfections, efficacité, prise en charge hospitalière, scores d'utilité, coûts. Analyse déterministe sur la variabilité des paramètres – Bornes arbitraires (+/- 20%) pour 44 paramètres et IC95% pour 3 paramètres ; – Paramètres analysés : caractéristiques démographiques (âge moyen, % d'hommes), paramètres d'efficacité (taux d'hospitalisation et RR d'hospitalisation), histoire de la maladie (taux d'urgences, répartition des patients hospitalisés, probabilités de décès, proportions de COVID-long), scores d'utilité (désutilités en fonction des types d'hospitalisation, liées au COVID-long), paramètres de tolérance (EI liée à l'injection), paramètres des coûts (coûts d'administration et d'acquisition, de suivi en fonction des types d'hospitalisation, coût urgences, coût SSR, coûts des hospitalisation, coûts du COVID-long, coûts des traitements administrés lors de la prise en charge).	De manière générale, les analyses de sensibilité déterministes et probabilistes sont clairement présentées. Faisant suite à l'échange technique, des variations plus importantes des paramètres ont été retenues, à savoir +/-20%. Néanmoins, la majorité des bornes inférieures et supérieures sont choisies de manière arbitraire. Seulement 3 paramètres associés à un IC95% sont disponibles.	Aucune

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM	Réserve
Analyse probabiliste (liste des variables incluses) – Distributions de probabilité associées aux paramètres du modèle : • Beta : % d'hommes, taux d'hospitalisation, désutilités, EI, paramètres sur l'histoire de la maladie ; • Gamma : les paramètres portant sur les coûts ; • Dirichlet : répartition des patients hospitalisés ; • Log-normale : effet traitement sur le risque d'hospitalisation ; • Normale : âge. <i>Les détails sur tous les paramètres inclus dans l'exploration de l'incertitude sont présentés en complément.</i>		

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

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

Résultats de l'analyse de référence						Analyse probabiliste associée
Résultats actualisés (HT : 5 ans)						La probabilité de 80% pour EVUSHELD d'être coût-efficace est atteinte pour une disposition à payer de 135 000 €/QALY. Courbe d'acceptabilité 
Stratégie	Coûts totaux	AV	QALY	RDCR Coût/AVG	RDCR Coût/QALY	
Prise en charge standard	1 376,23 €	4,6742	4,3218	/	/	
EVUSHELD	3 679,16 €	4,7009	4,3495	86 348	83 417	

Sur un horizon temporel à 5 ans, l'analyse principale produit un RDCR de 83 417 €/QALY pour EVUSHELD par rapport à la prise en charge standard.

Analyse de l'incertitude

Analyses déterministes (variabilité des bornes des paramètres)

Toutes choses égales par ailleurs, les principales variations des bornes des paramètres qui affectent la variabilité du RDCR sont :

- une variation du risque relatif (0,4951 en analyse principale) entre 0,2114 et 0,7789, conformément à l'IC observé dans l'essai TACKLE, qui entraîne une variation du RDCR de -41,61% (48 707,14 €/QALY) et de +148,46% (207 261,27 €/QALY) respectivement.
- une variation de la probabilité d'hospitalisation (8,9% en analyse principale) entre 7,12% et 10,68% qui entraîne une variation du RDCR comprise entre + 28,92% (107 537,93 €/QALY) et -19,28% (67 336,58 €/QALY).

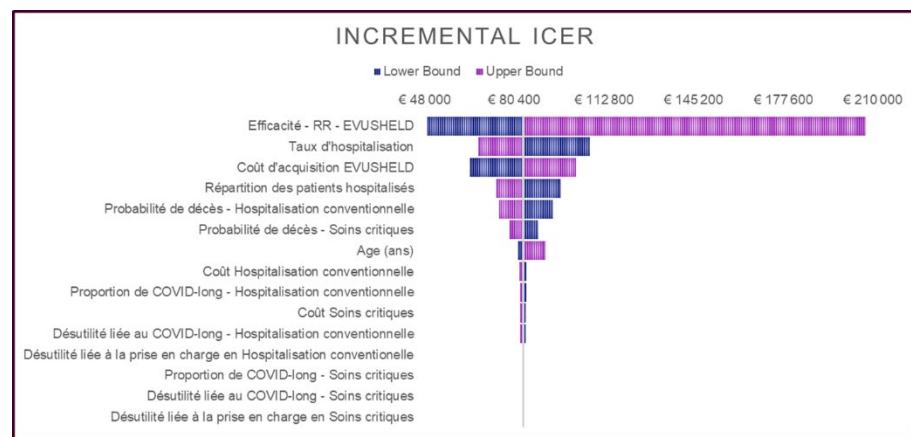
Figure 2. Diagramme de Tornado de l'analyse de sensibilité déterministe

Analyses de sensibilité en scénario

Les analyses de sensibilité en scénario les plus importantes sont données dans le tableau suivant. Les détails sont donnés dans le [Complément C]. Au total, 43 analyses de sensibilités ont été menées pour l'analyse de référence.

Les choix structurants et de modélisation ayant le plus d'impact sur les résultats sont :

- l'horizon temporel :
 - la diminution de l'horizon temporel à 3 ans et 4 ans entraîne une augmentation du RDCR respectivement de 52,42% (127 140,38 €/QALY) et de 20,42% (100 450,93 €/QALY) ;
 - l'augmentation de l'horizon temporel à 10 et 15 ans diminue le RDCR de -43,36% et -58,10% respectivement.
- l'âge des patients : plus l'âge est élevé, plus le RDCR augmente.



Analyses de sensibilité sur la variation du prix d'acquisition de l'association

Type de scénario	RDCR (€/QALY) versus soins standards	% de variation par rapport à l'analyse de référence
Analyse de référence : 83 417,12 €/QALY versus soins standards		
Baisse du prix de [REDACTED]	78 630,52	-5,74%
Baisse du prix de [REDACTED]	73 843,91	-11,48%
Baisse du prix de [REDACTED]	69 057,30	-17,21%

- Le RDCR augmente de 14,53% pour un âge moyen d'entrée dans le modèle de 67 ans (âge de l'étude conduite par EPI-Phare sur l'utilisation en vie réelle de PAXLOVID), soit un RDCR de 95 536,87 €/QALY.
- L'augmentation du RDCR est comprise entre 8,36 et 13,79% en retenant les âges issus du site ScanCovid.

Tableau 12. Principaux résultats des analyses de sensibilité en scénario

	Para- mètre	Analyse de sensi- bilité	RDCR (€/QALY)	% de varia- tion
Analyse principale			83 417,12 €	/
Choix structurants				
AS1	HT	3 ans	127 140,38 €/QALY	+52,42%
AS2		4 ans	100 450,93 €/QALY	+20,42%
AS3		10 ans	48 326,89 €/QALY	-43,36%
AS4		15 ans	34 948,12 €/QALY	-58,10%
Choix de modélisation				
AS39	Age	Âge EPI-Phare : 67 ans	95 536,87 €/QALY	+14,53%
AS40		Âge ScanCovid (jan- vier 2020 à janvier 2022) : 64,5 ans	94 920,70 €/QALY	+13,79%
AS41		Âge ScanCovid (jan- vier 2021 à janvier 2022) : 63,8 ans	93 867,72 €/QALY	+12,53%
AS42		Âge ScanCovid (juin 2021 à janvier 2022) : 59,5 ans	90 394,01 €/QALY	+8,36%

Analyse complémentaire

Dans cette analyse, le taux d'hospitalisation de la prise en charge standard est corrigé de façon à prendre en compte que 32,9% des patients sont vaccinés avec une efficacité vaccinale sur la réduction des formes sévères de 90%. Le taux d'hospitalisation corrigé est estimé à **6,26%**.

L'analyse principale de ce scénario estime un RDCR de 124 106,53 €/QALY et de 128 188,30 €/année de vie gagnée pour EVUSHELD par rapport à la prise en charge standard.

Tableau 13. Résultats de l'analyse en scénario sur le taux d'hospitalisation

Interventions	Coûts totaux	AV	QALY	RDCR Coût/AVG	RDCR Coût/QALY
Prise en charge standard	1 1164,30€	4,6899	4,3381	/	/
EVUSHELD	3 574,24€	4,7087	4,3575	128 188,30€/QALY	124 106,53 €/QALY

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

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM	Réserve
Objectif		
Estimer les conséquences financières liées à l'introduction sur le marché d'EVUSHELD, versus un scénario sans traitement actif de la COVID-19 dans l'indication demandée au remboursement sur un horizon temporel de 3 ans en France.	L'objectif de l'analyse est restreint par l'industriel en cohérence avec celui de l'analyse de l'efficience. Par ailleurs, similairement à l'analyse de l'efficience, les populations incidentes modélisées sont exposées à une « vague épidémique », associée à l'administration d'une dose d'EVUSHELD, ne considérant ainsi pas de réinfections en analyse de référence sur l'horizon temporel retenu.	Aucune
Choix structurants		
Perspective : Assurance Maladie Obligatoire (AMO)	Conforme aux recommandations méthodologiques.	Aucune
Horizon temporel : 3 ans Première année de l'analyse : 2023 <i>Analyse de sensibilité : 1 an (IB -67%)</i>	Ce choix est acceptable et conforme au guide méthodologique de l'analyse d'impact budgétaire.	Aucune
Population d'analyse : correspond à la population des adultes et adolescents (âgés de 12 ans et plus et pesant au moins 40 kg) atteints de la COVID-19 qui ne nécessitent pas de supplémentation en oxygène (forme légère à modérée) et qui présentent un risque accru d'évolution vers une forme sévère de la COVID-19	Conforme aux recommandations méthodologiques, la population d'analyse correspond à l'indication pour laquelle une ASMR III est revendiquée.	Aucune
Population cible Estimation de la population cible reposant sur : - le nombre de sujets adultes et adolescents pouvant être considérés comme présentant un risque accru de forme sévère en France : 22,8 millions. - Estimation de la HAS en mai 2022 réalisée dans le cadre de l'établissement de la stratégie de vaccination contre la COVID19 et spécifiquement de l'anticipation des scénarios possible à l'automne 2022. - le risque d'infection : 15,44% sur un an - Estimation à partir de l'ensemble des infections recensées en France depuis le début de l'épidémie en mobilisant les données de l'ECDC. Soit au 09/02/2022, 20 804 372 cas diagnostiqués, rapportés à la population française totale et sur une durée d'un an.	L'estimation de la population cible est décrite mais demeure très incertaine. Effectivement dans son avis du 26 avril relatif au PAXLOVID, la CT estime que : « La population de patients atteints de COVID-19 est par définition très difficilement estimable par anticipation, compte tenu de l'évolution des connaissances, de la dynamique de l'épidémie et des stratégies de contrôle de l'épidémie mises en place. - Il est particulièrement hasardeux de tenter de prévoir l'évolution de cette pandémie en France et de définir, même de façon approximative, une valeur absolue de la taille de la population cible pouvant bénéficier d'un traitement par PAXLOVID (PF-07321332/ritonavir) ».	Aucune

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM	Réserve												
la proportion de patients ne nécessitant pas de supplémentation en oxygène (forme légère à modérée) : 20% Estimation maximale issue de l'avis de la Commission de la Transparence relatif à la spécialité PAXLOVID dans une indication similaire. Hypothèses : Croissance annuelle de la population française de 0,3% Proportions de patients infectés et répondants aux critères de l'indication stables sur l'horizon temporel Tableau 14. Évolution de la population cible au cours de l'horizon temporel <table><tr><th>Année</th><th>Année 1</th><th>Année 2</th><th>Année 3</th></tr><tr><td></td><td>2023</td><td>2024</td><td>2025</td></tr><tr><td>Population cible</td><td>704 064</td><td>706 176</td><td>708 295</td></tr></table>	Année	Année 1	Année 2	Année 3		2023	2024	2025	Population cible	704 064	706 176	708 295	La CT conclut toutefois que « la population incidente des patients éligibles à PAXLOVID (PF-07321332/ritonavir) peut ainsi être estimée à un maximum de 20 % du nombre de nouveaux cas de COVID-19 ». Il existe ainsi une très forte incertitude sur l'estimation de la taille des populations incidente et cible pouvant bénéficier d'un traitement par EVUSHELD.	
Année	Année 1	Année 2	Année 3											
	2023	2024	2025											
Population cible	704 064	706 176	708 295											
Scénarios comparés : Scénario sans EVUSHELD et avec prise en charge standard Scénario avec EVUSHELD et prise en charge standard Hypothèse : en cohérence avec l'analyse de l'efficacité, l'unique intervention comparée retenue est la prise en charge standard.	Acceptable.	Aucune												
Modèle de l'AIB Approche statique : simulation de cohortes incidentes fermées Modèle identique à celui de l'analyse de l'efficacité de par sa structure et ses hypothèses de modélisation. Analyse de sensibilité : absence de modélisation des EI (IB -0,04%), absence des symptômes de COVID long (IB +0,11%), absence des recours aux urgences (IB 0%), absence de modélisation des SSR (IB +0,58%), réinfections prises en compte (taux de 0,93% par cycle) avec retraitement par EVUSHELD et maintien de son efficacité (IB +1,62%), réinfections prises en compte (taux de 0,93% par cycle) avec retraitement par EVUSHELD mais absence d'efficacité (IB +1,78%),	L'approche statique, à cohortes incidentes fermées, est adaptée à la pathologie et à sa prise en charge. Reposant sur le modèle de l'analyse de l'efficacité, la structure du modèle d'impact budgétaire et les hypothèses de modélisation associées font l'objet d'une analyse critique soulevant des réserves méthodologiques identiques. En particulier, le modèle d'impact budgétaire ne modélise pas la possibilité de réinfections au cours de l'horizon temporel.	Importante												
Estimation des parts de marché et des populations rejointes :	D'une manière générale, les taux de pénétration projetés d'EVUSHELD estimées par l'industriel traduisent une très faible utilisation attendue du produit en pratique courante. EVUSHELD n'étant actuellement plus	Aucune												

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM	Réserve
La dynamique de diffusion d'EVUSHELD sur le marché (% du taux de pénétration en année 1, en année 2, puis en de l'année 3) repose sur des hypothèses se fondant sur ; – la faible pénétration des traitements de la COVID-19 observés dans le cadre des différents accès précoces des produits dans des indications similaires ; – l'estimation du nombre de patients pour lesquels un traitement pourra être initié dans les 7 jours suivant l'apparition des symptômes ; – la prise en compte du recouvrement de la population cible avec l'indication d'EVUSHLED en prophylaxie.	recommandée (cf. DGS urgent), il n'est pas attendu que ce traitement soit utilisé à ce jour. Au regard de l'évolutivité du contexte épidémiologique, de la circulation de nouveaux variants et sous-variants et de l'efficacité des traitements vis à vis de ces derniers, les parts de marché au-delà de quelques mois restent difficile à estimer. Par ailleurs, dans l'argument relatif au recouvrement de la population cible, l'industriel fait le postulat que « les patients ayant reçu EVUSHELD en prophylaxie ne devraient pas être infectés par le SARS-CoV-2 et n'auront pas à être traités par EVUSHELD en curatif ». Il semble que cet argument concerne davantage l'estimation de la population cible que celle de la population rejointe dans la mesure où la présente indication porte sur des patients déjà infectés.	

Année	Année 1	Année 2	Année 3
	2023	2024	2025
Scénario sans EVUSHELD			
Prise en charge standard	100%	100%	100%
Scénario avec EVUSHELD			
EVUSHELD	■	■	■
Prise en charge standard	■	■	■

Analyse de sensibilité : parts de marché d'EVUSHELD +/-20% et +/-40% (IB +/-20% et +/-40% respectivement)

Données cliniques mobilisées

Les données d'efficacité, de tolérance et de parcours de soins des patients sont identiques à l'analyse de l'efficacité.

Analyse de sensibilité : taux d'hospitalisation (9,8%) et RR (0,51) à J169 (IB - 0,75%)

Les données cliniques mobilisées, identiques à l'analyse de l'efficacité, sont décrites. Les paramètres clés de la modélisation documentés par l'essai clinique pivot TACKLE sont le taux d'hospitalisation et le risque relatif sur l'hospitalisation pour COVID-19 d'EVUSHELD. Il est à noter que ces données cliniques portent sur des patients adultes uniquement, alors que la population d'analyse est également constituée des adolescents.

Comme dans l'analyse de l'efficacité, la combinaison des données sur la prise en charge des patients en ambulatoire et à l'hôpital issues de l'essai clinique pivot à d'autres sources hétérogènes interroge également sur la

Aucune

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM	Réserve
	transposabilité des populations relatives à ces sources à celle de de l'indication en pratique réelle. Les analyses de sensibilité conduites ont mis en évidence une variabilité de l'impact budgétaire à l'efficacité du traitement, à travers la valeur du RR appliquée, et du taux de patients hospitalisés pour une forme sévère du COVID-19 : – les analyses de sensibilité déterministes univariées testant des valeurs de RR comprises dans son intervalle de confiance (IC95% [0,2114 ; 0,7789]) conduisent à des variations de l'IB de +/-5,95% ; – l'analyse complémentaire développée, proposant de corriger le taux d'hospitalisation par l'efficacité de la vaccination contre la survenue de forme sévère de la COVID-19, fait état d'un IB de [REDACTED] d'euros à 3 ans, soit une augmentation de 3,1% par rapport à l'analyse de référence.	

Estimation des coûts

Les postes de coûts considérés sont similaires à l'analyse de l'efficience, à savoir : – Les coûts d'acquisition et d'administration d'EVUSHELD ; – Les coûts liés aux événements indésirables d'EVUSHELD ; – Les coûts liés à la prise en charge de la COVID-19 (ambulatoire, HAD, hospitalisations) – Les coûts liés aux soins de suite et de réadaptations – Les coûts associés aux symptômes longs de la COVID-19 – Les coûts de transport ; La mesure des ressources des consommées est identique à l'analyse de l'efficience. La valorisation des coûts est effectuée selon la perspective de l'assurance maladie obligatoire (détails présentés en complément), supposant notamment la considération des tarifs d'hospitalisations, et de taux de prise en charge par l'assurance maladie qui défèrent selon les ressources consommées, la COVID-19 n'étant pas une pathologie inscrite sur la liste des affections de Longue Durée. Les coûts sont exprimés en Euros₂₀₂₂ et actualisés si nécessaire selon l'indice des prix à la consommation pour les biens et services de santé.	Les postes de coûts sont présentés et la valorisation est réalisée en conformité avec les recommandations. La mesure des ressources consommées, reposant notamment sur la consultation de deux experts, fait l'objet d'une analyse critique similaire à celle développée dans le cadre de l'analyse de l'efficience.	Mineure
---	--	---------

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM	Réserve
<i>Analyse de sensibilité : non-considération des traitements administrés au cours des hospitalisations (IB +0,24%) ; Non prise en compte des SSR (IB +0,58%)</i>		

Analyses de sensibilité

Analyses de sensibilité en scénario déterministes sur les :

- **Choix structurants** : horizon temporel, parts de marché, prix d'EVUSHELD (cf. supra et résultats de l'analyse d'impact budgétaire)
- **Hypothèses et choix méthodologiques de modélisation** : taux d'hospitalisation et RR à J169, réinfections avec retraitement par EVUSHELD et avec/sans maintien de son efficacité, absence de modélisation des EI ; absence de valorisation des traitements administrés au cours des hospitalisations non financés via les GHS ; absence des symptômes de COVID long, absence des recours aux urgences ; absence de modélisation des SSR (cf. supra et résultats de l'analyse d'impact budgétaire)

Analyse déterministe sur la variabilité des paramètres (détails supplémentaires en complément) :

- Paramètres : âge, sexe, RR d'EVUSHELD, taux d'hospitalisation et urgences, probabilité de décès, probabilité de soins critiques, répartition des patients hospitalisés, coûts d'administration d'EVUSHELD, coûts relatifs à la prise en charge des EI, coûts unitaires relatif aux parcours de soins de patients, coûts relatifs à la prise en charge des symptômes longs de la COVID-19
- Choix des bornes : bornes arbitraires de +/- 20% pour la majorité des paramètres et IC95 quand disponible (RR du risque relatif sous EVUSHELD et âge).

De manière générale, les analyses de sensibilité conduites sont présentées. Faisant suite à l'échange technique, des variations plus importantes des paramètres ont été retenues, à savoir +/-20%. Néanmoins, la majorité des bornes inférieures et supérieures sont choisies de manière arbitraire. En effet, sur les 21 paramètres inclus dans l'analyse de sensibilité déterministe, seuls deux ont un IC95% disponible.

A noter que, justifiant une interdépendance des taux de pénétration sur le marché du produit et de la population cible afin d'estimer la population rejointe attendue, l'industriel n'a pas proposé d'analyse de sensibilité visant à faire varier la population cible.

Les analyses de sensibilité proposant des variations relatives des parts de marché dans des intervalles de +/-20% et +/-40% ne sont pas convaincantes et permettent une exploration limitée de l'incertitude entourant l'estimation de la population rejointe. Il aurait été attendu des analyses de sensibilité en scénario traduisant différentes situations d'utilisation du produit.

Par ailleurs, l'analyse de sensibilité testant l'intégration de coûts de décès dans la phase aigüe n'est pas fournie. L'impact attendu de ce scénario est attendu faible, au regard notamment de son pendant dans l'analyse de l'efficience.

Aucune

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

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

Résultats de l'analyse d'impact budgétaire

Population rejointe

Populations d'intérêt	Produit	Année 1	Année 2	Année 3	Cumul
Population cible		704 064	706 176	708 295	2 118 535
Scénario SANS EVUSHELD					
Population cible	Prise en charge standard	704 064	706 176	708 295	2 118 535
	EVUSHELD	0	0	0	0
Scénario AVEC EVUSHELD					
Population	Prise en charge standard				
Population re-jointe	EVUSHELD				

Coûts par postes

	Années	Année 1	Année 2	Année 3	Cumul
Scénario « sans EVUSHELD »					
Coût total					
Coûts liés à la prise en charge standard					
Coût de traitement		0€	0€	0€	0€
Coûts des traitements/prise en charge de la COVID-19 aiguë		567 452 401 €	569 154 604 €	570 862 448 €	1 707 469 453 €

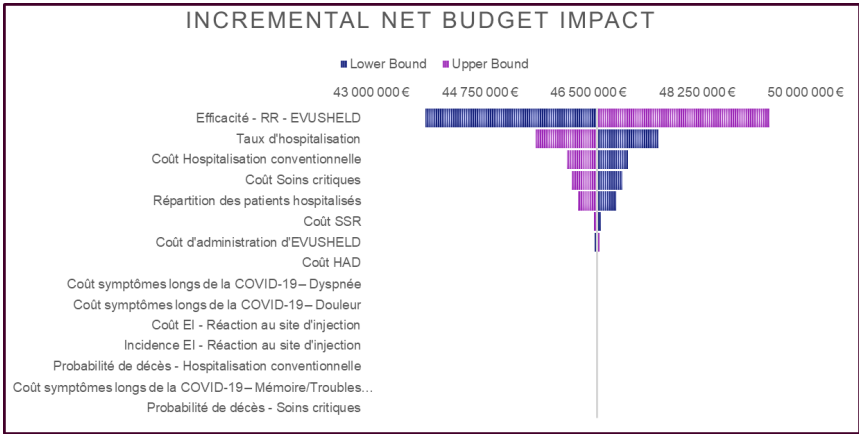
Impact budgétaire

Années	Année 1	Année 2	Année 3	Cumul
Coût total	(2,59%)*	(2,65%)*	(2,55%)*	(2,59%)*
Coût d'acquisition	(100%)*	(100%)*	(100%)*	(100%)*
Coût d'administration	65 159 € (100%)*	67 509 € (100%)*	64 830 € (100%)*	197 498 € (100%)*
Événements indésirable	6 537 € (100%)*	6 772 € (100%)*	6 504 € (100%)*	19 813 € (100%)*
Coûts de prise en charge de la COVID-19	-1 606 070 € (-0,28%)*	-1 663 994 € (-0,29%)*	-1 597 966 € (-0,28%)*	-4 868 029 € (-0,29%)*
Coût des symptômes longs de la COVID-19	(-0,08%)*	(-0,08%)*	(-0,08%)*	(-0,08%)*

Coût des symptômes longs de la COVID-19	27 128 019 €	31 958 529 €	32 054 421 €	91 140 969 €
Scénario « avec EVUSHELD »				
Coût total	████████	████████	████████	████████
Coûts liés à la prise en charge standard pour la population ne recevant pas EVUSHELD				
Coût de traitement	0 €	0 €	0 €	0 €
Coûts des traitements/prise en charge de la COVID-19 aigüe	562 288 584 €	563 804 550 €	565 724 686 €	1 691 817 821 €
Coût des symptômes longs de la COVID-19	26 881 154 €	31 659 544 €	31 764 026 €	90 304 724 €
Coûts liés à la prise en charge avec EVUSHELD pour la population rejointe				
Coût d'acquisition d'EVUSHELD	████████	████████	████████	████████
Coût d'administration	65 159 €	67 509 €	64 830 €	197 498 €
Événements indésirables	6 537 €	6 772 €	6 504 €	19 813 €
Coûts des traitements/prise en charge de la COVID-19 aigüe	3 557 747 €	3 686 060 €	3 539 796 €	10 783 603 €
Coût des symptômes longs de la COVID-19	████████	████████	████████	████████

Analyse déterministe de l'incertitude

Figure 3. Diagramme de Tornado de l'analyse de sensibilité déterministe



Résultats des principales analyses de sensibilité en scénario

	Paramètres	AR	Analyse de sensibilité	IB	% variation
IB de l'analyse principale : ██████████					
AS1	Horizon temporel	3 ans	1 an	██████████	-67%
AS3	Réinfection	Non pris en compte	Pris en compte : 0,93% Réinfections avec retraitement et maintien de l'effet d'EVUSHELD Coût sans EVUSHELD : 851 € Coût avec retraitement EVUSHELD : ██████████	██████████	+1,62%
AS4			Pris en compte : 0,93% Retraitement sans efficacité Coût pour le bras placebo : 851 € Coût pour le bras EVUSHELD : ██████████	██████████	+1,78%

4. Complément C de l'analyse de l'efficience

4.1. Présentation et analyse critique de la méthodologie

4.1.1. Modélisation

4.1.1.1. Population simulée

Analyse de la représentativité de la population simulée

Les données identifiées comme étant les plus pertinentes pour décrire les caractéristiques attendues de la population à traiter sont celles documentées par EPI-PHARE dans son étude relative à l'utilisation de PAXLOVID.

Tableau 16 : Caractéristiques disponibles des patients (source : rapport technique de l'industriel du 16/12/2022)

	TACKLE	EPI-PHARE	EPI-PHARE
Date	Janvier 2021 – Juillet 2021	Février 2022 – Juin 2022	Février 2022 – Octobre 2022
Nombre N	903	12 179	54 200
Taux brut d'utilisation		18 utilisateurs pour 100 000	75 utilisateurs pour 100 000
Âge (ans)	46,1	66,2	67,0
% d'homme (%)	49,6	46	45
Risque élevé de forme sévère	89,4%	-	-
Comorbidités ≥1	88,5%	NA	NA
Comorbidités les plus fréquentes	- Cancer : 3,7% - Pathologie pulmonaire chronique : 12,0% - Obésité : 43,0% - Hypertension : 28,3 % - Pathologie cardiovasculaire : 8,9% - Diabète : 12,0 % - Pathologie rénale chronique : 2,1% - Immuno-depression : 5,0% - Pathologie hépatique chronique : 2,2% - Tabagisme : 40,3%	- Cancer : 20% - Pathologie pulmonaire chronique : 18,0% - Dyslipidémie et hypolipémiants : 29% - Maladies coronaires : 11% - Hypertension : 53 % - Troubles du rythme ou de la conduction cardiaque : 10% - Diabète : 19,0 % - Troubles névrotiques et de l'humeur : 16% - Maladies auto-immunes (MICI, PR, SPA, autres) : 11%	- Cancer : 14,2% - Pathologie pulmonaire chronique : 17,0% - Dyslipidémie et hypolipémiants : 29,8% - Maladies coronaires : 10,8% - Hypertension : 52,5 % - Troubles du rythme ou de la conduction cardiaque : 10,6% - Diabète : 19,4 % - Troubles névrotiques et de l'humeur : 16,3% - Maladies auto-immunes (MICI, PR, SPA, autres) : 9,1%
Statut vaccinal	0% à l'inclusion et jusqu'à l'analyse du critère principal.	87% des utilisateurs de PAXLOVID avaient reçu	89% des utilisateurs de PAXLOVID avaient reçu préalablement au moins une

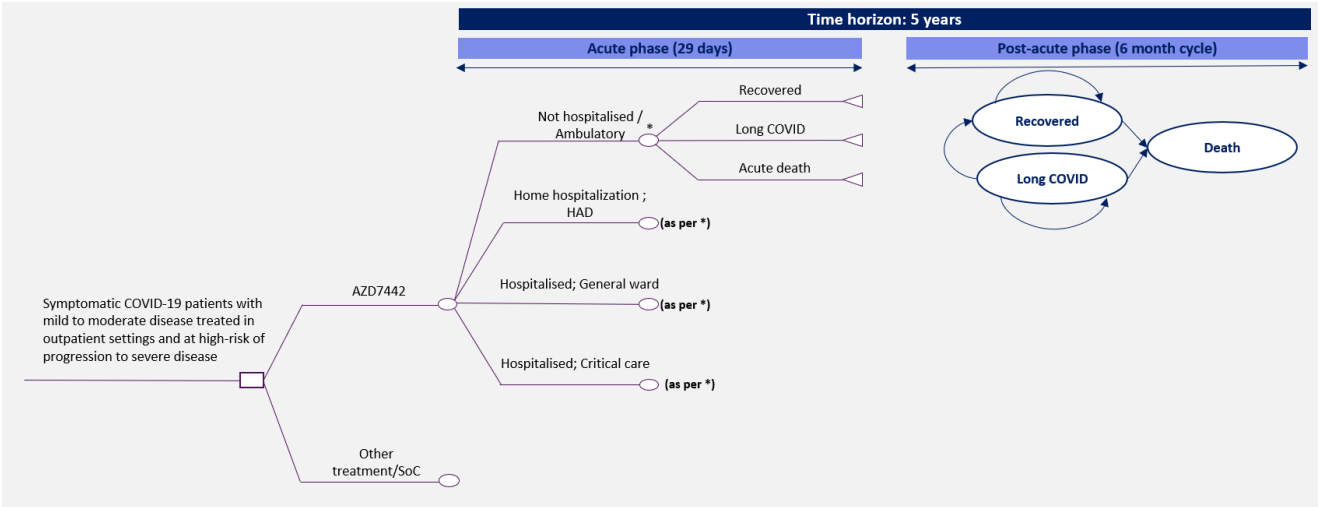
		préalablement au moins une dose de vaccin, 86% deux doses, 78% trois doses, 13% quatre doses. Les moins de 50 ans étaient un peu moins vaccinés par rapport aux individus plus âgés.	dose de vaccin, 87% deux doses, 80% trois doses, 30% quatre doses et 2% cinq doses.
--	--	---	--

4.1.1.2. Structure du modèle

Type de modèle et états modélisés

Figure 4. Structure du modèle (source : rapport technique de l'industriel du 16/12/2022)

La figure ci-dessous présente la structure du modèle coût-efficacité.



Événements intercurrents du modèle

— Événements indésirables

En cohérence avec les données de l'essai TACKLE, les EI modélisés sont les EI de grades 1-2 liés aux traitements et observés dans le bras EVUSHELD avec une fréquence supérieure à 0,5%, soit un EI survenu avec une occurrence de 3 fois ou plus dans la population ayant reçu EVUSHELD (n=452).

Tableau 17. EI de grade 1 et 2 pris en compte dans le bras EVUSHELD (source : rapport technique de l'industriel du 16/12/2022)

EI grade 1-2	Nombre EVUSHELD	EI	Fréquence EVUSHELD (n = 452 patients traités)	Nombre EI placebo	Fréquence Placebo (n= 451 patients traités)
Réaction au site d'injection	24		5,3%	22	4,9%

4.1.1.3. Estimation des probabilités de transitions

L'efficacité dans le modèle est prise en compte au niveau de l'arbre de décision. Le traitement a un impact sur le risque de forme sévère, modélisée par une probabilité d'hospitalisation, et influence de ce fait la trajectoire des patients dans le parcours de soins.

Sources de données

Les données d'efficacité reposent sur les résultats de l'essai TACKLE, étude de phase III, multicentrique, randomisée, en double aveugle, comparative versus placebo, évaluant l'efficacité et la sécurité d'une dose unique d'EVUSHELD (composée de 2 injections intramusculaires) dans le traitement de la COVID-19.

Le critère principal d'efficacité était exprimé en termes de réduction du risque de survenue d'une forme sévère de la COVID-19 ou du décès toutes causes dans le groupe des patients traités par AZD7442 comparativement au groupe des patients traités par placebo, au cours des 28 jours suivant l'administration du traitement (test de Cochran-Mantel-Haenszel).

Les résultats, à la date de l'analyse principale, montrent qu'EVUSHELD, comparé au placebo, est associé à une réduction statistiquement significative du risque relatif de développer une maladie COVID-19 sévère ou un décès de toutes causes (RRR = 50,49 ; IC95% [14,56 ; 71,31] ; $p = 0,010$), réduction absolue du risque = 4,5% (Tableau 18).

Tableau 18. TACKLE. Evaluation du critère principal d'efficacité : COVID-19 sévère ou décès de toute cause à J29, (population mFAS) – date de gel de la base de données : 21 août 2021 (date de l'analyse principale) (source : rapport technique de l'industriel du 16/12/2022)

	AZD7442 N=413	Placebo N=421	RRR (IC95%)	<i>p</i>
	n (%)	n (%)		
Survenue de COVID-19 sévère ou de décès de toute cause à J29	18 (4,4)	37 (8,9)	50,49 (14,56, 71,31)	0,010
Absence d'évènement	389 (95,6)	378 (91,1)	-	-
Total	407	415	-	-
Donnée manquante*	6	6	-	-

a Résultats du test de Cochran-Mantel-Haenszel avec stratification sur le temps écoulé depuis l'apparition des symptômes (≤ 5 vs > 5 jours), et le risque de progression vers un COVID-19 sévère (élevé vs faible).

*Les patients ayant arrêté l'étude ou qui ont été perdus de vue avant J29 sont considérés comme manquants.

Les pourcentages sont basés sur la population des patients sans donnée manquante.

Méthode d'estimation

Le modèle applique un risque relatif (RR) au risque d'hospitalisation du bras prise en charge standard. Ce risque est directement obtenu par l'estimation de la réduction relative du risque en appliquant la formule suivante : $RRR = 1 - RR$. Le risque relatif est donc de 0,4951.

La réduction du risque reflétant l'efficacité d'EVUSHELD est présentée dans le Tableau 19.

Tableau 19. Risque relatif d'hospitalisation en analyse de référence (source : rapport technique de l'industriel du 16/12/2022).

	Analyse principale	Source
Risque relatif d'hospitalisation	0,4951 (0,2114 ; 0,7789)	TACKLE

Données introduites dans le modèle

Tableau 20. Synthèse des hypothèses et des choix de modélisation (source : rapport technique de l'industriel du 16/12/2022).

Libellé	Hypothèses	Justification/référence	Analyse de sensibilité
Modélisation			
Modèle	Arbre de décision suivi d'un modèle de Markov	Adapté à la modélisation d'une infection aiguë susceptible d'avoir des impacts à plus longs termes (symptômes longs et décès évités).	Non
Trajectoire des patients (arbre de décision)	L'arbre de décision décrit l'infection aiguë. Les branches sont caractérisées par : - le traitement reçu ; - la trajectoire des patients selon le recours aux soins nécessaires (ambulatorio, HAD, hospitalisation conventionnelle avec passage en soins critiques ou non).	Trajectoire définie en cohérence avec l'histoire de la maladie et la disponibilité des données épidémiologiques françaises portant sur le type de prise en charge.	Non
Etats de santé (modèle de Markov)	Trois états de santé : - COVID-long - Guérison - Décès	Cohérent avec l'histoire de la COVID-19, après la phase aiguë, parmi la grande majorité qui ne décède pas, la plupart des patients sont guéris et certains connaissent des symptômes longs. Dans ces états, la survenue de décès n'est plus liée à la COVID-19.	Analyse ne prenant pas en compte les symptômes longs de la COVID-19. Analyse prenant en compte la possibilité de réinfection en tant qu'évènement intercurrent dans les états COVID-long et guérison.
Modélisation des effets indésirables	Application d'un coût moyen sur le 1er cycle dans le seul bras EVUSHELD, prise en compte de la récurrence.	Cohérent avec le mode d'administration et les données de tolérance disponibles.	Pas d'événements indésirables
Population simulée			
Essai TACKLE Age : 46,1 Proportion d'hommes : 49,6%	Données de l'essai représentative de la population simulée et donc de l'efficacité modélisée.	Essai clinique TACKLE	Non
Gestion de la dimension temporelle			
Durée de simulation	Durée déterminée 5 ans	Choix conservateur au regard de l'espérance de vie attendue des patients.	Durée de 10 et 15 ans Durée de 3 et 4 ans

Durée phase aigüe	29 jours Hypothèse sous-jacente à la mesure du critère d'efficacité dans l'essai TAKCLE.	Cohérent avec la définition de la phase aigüe (sans impact sur le modèle).	Non, aucun impact sur le modèle
Durée des cycles	Cycle Markov : 6 mois Correction d'un demi-cycle	Adapté au choix de modalisation : modèle de Markov étant notamment conçu pour prendre en compte les gains de survie en lien avec les décès évités.	Non
Durée de prise en compte des symptômes longs de la COVID-19.	1 an	Hypothèse fondée sur les connaissances disponibles dans la littérature et tenant compte de l'incertitude en lien avec l'émergence de la COVID-19.	2 ans Non prise en compte des symptômes longs de la COVID-19
Extrapolation de l'effet traitement	Aucune extrapolation	Données cliniques disponibles et observées dans l'essai TAKCLE e.	Non
Choix des sources et paramètres du modèle			
Efficacité	Effet sur le risque d'hospitalisation : EVUSHELD, risque relatif par rapport à la prise en charge standard (RR) = 0,4951	Source : TAKCLE (critère principal)	Résultat sur le critère secondaire de l'essai TAKCLE
Probabilité d'hospitalisation	8,9%.	Source : TAKCLE (critère principal)	Taux d'hospitalisation estimé à partir du critère secondaire de l'essai TAKCLE. Taux d'hospitalisation observé dans TAKCLE corrigé afin de prendre en compte l'impact de la vaccination sur la survenue des formes sévères. [Source : Santé publique France et HAS afin de corriger le risque d'hospitalisation en tenant compte de l'impact de la vaccination. [Analyse en scénario]
Probabilité de passage aux urgences sans hospitalisation parmi les patients COVID-19	1,46%	Données épidémiologiques françaises disponibles (OSCOUR et Santé publique France)	Non, pas d'autre source pertinente identifiée.
Probabilités associées à la trajectoire des patients infectés	Parmi les patients hospitalisés estimation ScanCOVID de la répartition : HAD : 2,45%	Choix de données épidémiologiques françaises attendues les plus pertinentes	Analyse en retenant une autre période pour estimer le parcours de soins

	Hospitalisation conventionnelle : 76,52% Hospitalisation avec passage en soin critique : 21,03% SSR post hospitalisation : 10,85% après une hospitalisation conventionnelle et 12,79% après un passage en soin critique.	considérant l'ensemble des données disponibles.	à partir de ScanCOVID (analyse portant sur toutes les données disponibles au 12 juillet 2022).
HAD	Hypothèse selon laquelle la HAD peut être assimilée à l'ambulatoire concernant les conséquences de la COVID-19 en termes de mortalité et de COVID-long	Absence de données spécifiques à la HAS Hypothèse conservatrice	Analyse plus cohérente avec la définition de la HAD l'assimilant à de l'hospitalisation conventionnelle.
Durées	Symptômes durant la phase aigüe : - Hospitalisation : 7 jours - HAD : 15,1 - Hospitalisation conventionnelle : 5,2 jours en ambulatoire +11,5 jours en hospitalisation - Hospitalisation avec passage en soin critique : 5,2 jours en ambulatoire + 4 jours en HC + 14,9 jours en SC	Keauffer et al. DREES ScanCOVID	HAD : +5,2 jours ambulatoire + 15,1 HAD Ambulatoire avant hospitalisation : 7 jours (Boëlle et al.) Durées de l'hospitalisation fondée sur une autre source DREES, durées moyennes : Hospitalisation conventionnelle : 12 jours Passage en soins critiques : 11 jours (HC) + 15 jours (en Soins Critique).
Probabilités de décéder de la COVID	Hypothèse : tous les patients qui décèdent de la COVID-19 ont eu une forme sévère nécessitant une hospitalisation Décès après une prise en charge d'une infection en ambulatoire ou en HAD : 0% Décès en hospitalisation conventionnelle, avec ou sans passage en soins critiques, respectivement 10,88% et 21,12% (ScanCOVID).	Source pour estimer les décès à l'hôpital : ScanCOVID à Données exhaustives et attendues cohérentes avec la population d'analyse incluant l'ensemble des personnes présentant un risque accru de forme sévère.	Non, aucune autre source pertinente identifiée considérant la population d'analyse.
Probabilités d'avoir des symptômes longs de la COVID	Ambulatoire : 10% HAD : 10% Hospitalisation conventionnelle : 38% Soins critiques : 38%	Santé publique France, 2022 Hypothèse de 10% pour la HAD et l'ambulatoire visant à tenir compte de la répartition attendue entre les symptômes longs de la COVID-19 selon le parcours de soins et les informations disponibles.	Non prise en compte des symptômes longs de la COVID-19 (0% pour l'ensemble des patients infectés). Soins critiques : 79% avec prise en compte seulement des séquelles liées au syndrome de détresse respiratoire aigu (Marti et al.).

			Soins critiques : 100% avec prise en compte de la désutilité associée aux symptômes longs de la COVID post hospitalisation en soins critique (Demoule et al).
Probabilité de transition long-COVID à Guérison	Ambulatoire, HAD, Hospitalisation conventionnelle, Soins critiques : 0,2798	Santé publique France, 2022 Hypothèse de décroissance linéaire du taux de personnes ayant des symptômes longs de la COVID-19.	Pour l'hospitalisation, littérature identifiée (Huang et al. 2021) Hospitalisation conventionnelle : 0,2553 Soins critiques : 0,3772 Hypothèse pour la HAD et l'ambulatoire. Ambulatoire : 0,5 HAD : 0,5
Probabilités de transition de Guérison à Décès	Table de mortalité de l'INSEE Hypothèse : risque de décès à 5 ans est comparable à celui de la population générale.	Absence de données identifiées permettant d'estimer la mortalité spécifique de la population d'analyse. Population hétérogène. Hypothèse choisie car permet de limiter l'incertitude compte tenu de l'hétérogénéité de la population d'analyse. Impact attendu : Sous-estime les gains totaux en année de vie, potentiellement favorable à EVUSHELD sur les 5 ans.	Application du surrisque de mortalité de la population diabétique à celui de la population générale (Santé Publique France)
Probabilités de transition long-COVID à Décès	Table de mortalité de l'INSEE avec ou non application d'un surrisque par rapport à la mortalité en population générale : Ambulatoire : HR : 1 HAD : HR :1 Hospitalisation conventionnelle : HR :1 Soins critiques : HR :1,33	Hypothèse conservatrice pour les patients infectés pris en charge en ambulatoire, hospitalisation conventionnelle ou HAD pendant la phase aigüe : absence de surrisque par rapport aux patients en guérison. Littérature pour ceux dont l'état de santé a nécessité un passage en soins critiques (Sheinson et al 2021, Lone et al. 2016)	Non prise en compte d'un surrisque de décès HR=1

Réinfection	Pas de réinfection dans le modèle de Markov	Objectif portant sur l'impact du traitement sur un épisode d'infection donné, limite les hypothèses à plus long terme et donc l'incertitude globale du modèle.	Prise en compte d'un taux de réinfection de 0,93% sur 6 mois fondée sur les données de Santé publique France avec deux analyses : Avec retraitement et sans effet d'EVUSHELD, prise en compte des réinfections de l'impact en termes de désutilités de l'épisode de réinfection de façon identique dans les 2 bras. Avec retraitement et maintien de l'effet traitement pour le bras EVUSHELD
-------------	---	--	--

4.1.2. Mesure et valorisation des états de santé en utilité

Les données d'utilités n'ont pas été collectées dans l'essai clinique TACKLE. Dans le cadre de ce modèle, il sera donc utilisé des données issues de la littérature. L'approche globale consiste à appliquer une désutilité associée à l'infection par la COVID-19 à une utilité dite « de base » sans événement.

Les données d'utilité se fondent sur l'utilité de la population générale française stratifiée par groupe d'âge et des décréments sont ensuite appliqués de manière additive.

Les décréments d'utilité pris en compte dans le modèle correspondent aux événements suivants :

- Infection par la COVID-19 selon la prise en charge en ambulatoire, en HAD, en hospitalisation conventionnelle ou avec un passage en soins critiques ;
- Symptômes longs de la COVID-19 selon le parcours de soins en phase aigüe.

4.1.2.1. Sources de données

Pour estimer l'utilité de base, la publication de Szende et al. 2014 reportant des scores d'utilité par classes d'âge estimés via la méthode EQ-5D pour la France est retenue. Les scores d'utilité reportés dans cette publication sont présentés dans le Tableau 21

Tableau 21. Score d'utilité par âge de la population française (source : rapport technique de l'industriel du 16/12/2022).

Catégories d'âge	Base case
18–24	0,948
25–34	0,946
35–44	0,913
45–54	0,922

55–64	0,853
65–74	0,810
75+	0,735

Dans le cadre de l'indication en prophylaxie d'EVUSHELD, une revue de la littérature avait été réalisée pour déterminer l'impact de l'infection de la COVID-19 en fonction du parcours de soin et l'impact des symptômes longs de la COVID-19 sur l'utilité de base, chez tous les patients. Cette recherche a été mise à jour dans le cadre de l'extension d'indication d'EVUSHELD.

4.1.2.2. 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 22. Synthèse des données d'utilité implémentées dans le modèle (source : rapport technique de l'industriel du 16/12/2022).

Prise charge	en	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 sans oxygénothérapie -0,51 avec oxygénothérapie	Calcul : $(0,28/365)*15,1 = 0,01158$ $(0,51/365)*7 = 0,0098$ Total pondéré = 0,0115	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 HAD sans oxygénothérapie : 95% HAD avec oxygénothérapie : 5%	Poteet et al. Padula et al. 2022
Hospitalisation conventionnelle		- 0,51	Calcul : $((0,28/365)*5,2)+((0,51/365)*11,5) = 0,0201$	Durée moyenne avant hospitalisation(97) = 5,2 jours + Durée moyenne hospitalisation conventionnelle = 11,5 jours (ScanCOVID(79))	Padula et al. 2022
Hospitalisation avec passage en soins critiques		-0,71	Calcul : $((0,28/365)*5,2)) + ((0,51/365)*4) + ((0,71/365)*14,9) = 0,0386$	Durée moyenne avant hospitalisation(97) = 5,2 jours + Durée moyenne hospitalisation avec passage en soins critiques = 18,9 jours (ScanCOVID(79))	Padula et al. 2022

			DREES : 57% du temps en soins critiques	
Symptômes longs de la COVID-19				
Ambulatoire	-0,0355	1 an	Durée prise en compte pour les symptômes longs Cohérent avec la publication portant à 1 an après un Syndrome de détresse respiratoire aigu montrant que la désutilité persiste de façon très proche de celle estimée dans la COVID-19 dans des délais plus courts après une hospitalisation.	Hagiwara et al.
Hospitalisation à domicile	-0,0355			Hagiwara et al.
Hospitalisation conventionnelle	-0,169			Halpin et al.
Hospitalisation avec passage en soins critiques	-0,200			Halpin et al.
Evènements indésirables				
Réactions au site d'injection	0		EI de grade 1-2 ;	Pas de données permettant d'estimer une désutilité spécifique.
Réinfections				
En analyse de sensibilité	Prise en charge standard : -0,02768 (appliqué dans les deux bras dans une analyse de sensibilité) EVUSHELD (AS avec maintien de l'effet : -0,02056	Désutilités calculées à l'aide de la répartition des séjours en analyse principale (COVID aiguë et COVID-long)	Tester la réinfection	/

La synthèse des hypothèses principales sur lesquelles repose l'estimation de la qualité de vie, ainsi que les analyses de sensibilité réalisées pour tester leur impact sur les résultats de l'évaluation est présentée dans le tableau ci-dessous.

Tableau 23. Hypothèses et analyses de sensibilité spécifiques à l'évaluation de la qualité de vie (source : rapport technique de l'industriel du 16/12/2022).

Libellé	Hypothèse	Justification/référence	Analyses de sensibilité
Scores d'utilité et désutilités associés aux états/événements du modèle liés à la forme de COVID-19	Indépendant du traitement reçu	En lien avec l'hypothèse selon laquelle le traitement impacte uniquement le risque d'infection par la COVID-19.	Aucune
Utilité de base et désutilité	Hypothèse selon laquelle l'estimation de l'utilité de base et des désutilités n'est pas sensible à la population d'étude.	Aucune donnée française disponible pour estimer des scores spécifiques à la population d'analyse.	Différentes valeurs testées lorsque plusieurs sources pertinentes étaient disponibles.

Désutilité symptômes longs de la COVID-19 pour les patients ayant eu un parcours en ambulatoire ou en HAD	Equivalence de la désutilité associée aux symptômes longs de la COVID-19 pour les patients ayant eu un parcours en ambulatoire ou en HAD.	Aucune donnée française disponible pour estimer une désutilité liée aux symptômes longs de la COVID pour les patients ayant vécu une HAD.	Aucune
Désutilité associée aux événements indésirables (EI)	Hypothèse d'absence de désutilité associée à des réactions au site d'injection de grade 1-2.	Absence de données	Non
Désutilité associée à l'injection	Non prise en compte	Absence de donnée cohérente avec le contexte clinique Désutilité attendue avoir peu d'impact compte tenu de la nature du traitement en 1 seule prise avec 2 injections en intramusculaire.	Non

4.1.3. Mesure et valorisation des coûts

4.1.3.1. 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
- 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.

4.1.3.2. Mesure, valorisation et calcul des coûts

Tous les coûts sont valorisés en Euros₂₀₂₂.

Les coûts considérés dans le modèle sont présentés dans le **Tableau 24**.

Tableau 24. Ressources consommés, coûts unitaires et coûts par cycle (source : rapport technique de l'industriel du 16/12/2022).

Ressource	Volume/fréquence	Coût unitaire	Sources
Coût d'acquisition			
EVUSHELD	600 mg		Volume : RCP Valorisation : AstraZeneca
Coût d'administration			
Injection intra-musculaire	Administration unique	16,95 €	Valorisation : ANSM, NGAP

Coûts liés aux événements indésirables – bras EVUSHELD

Réaction au site d'injection	1 consultation chez le généraliste et 1 boîte de paracétamol	39,89 € 2,69 €	Valorisation : Ameli et Bdm_IT
------------------------------	--	-------------------	--------------------------------

Coûts du parcours de soins - ambulatoire

Consultation MG	3 Proportion : 100%	39,89 €	Fréquence : avis d'expert Valorisation : Ameli
Consultation cardiologie	1 Proportion : 100%	79,87 €	Fréquence : avis d'expert Valorisation : Ameli
Visite à domicile (IDE)	13 Proportion : 100% en suivi et 50% en surveillance	20,8 €/séance	Volume : avis d'expert Valorisation : NGAP pour les cotations, tarifs conventionnels pour les valeurs des AMI
Oxymètre de pouls	Proportion : 100%	11,60 €	Proportion : avis d'expert Valorisation : LPP
Test biologique	Proportion : 100%	67,97 €	Volume : avis d'expert Valorisation : NABM pour les cotations, tarifs conventionnels pour les valeurs des B
Radiologie	0,4 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 Proportion : 7,5%	4,36 €	Proportion : avis d'expert Valorisation : BdM_IT
Oxygénothérapie	7 jours d'oxygénothérapie Proportion : 1,25%	574,29 €	Proportion : avis d'expert Valorisation : Liste LPP, BdM_IT

Coût du passage aux urgences sans hospitalisation

Forfaits FPU et FU3	Proportion : 1,46%	60,72 €	Proportion : SPF Valorisation : Comptes de la sécurité sociale - 2021
---------------------	--------------------	---------	--

Coût du parcours de soin – hospitalisation à domicile [Proportion : 2,45%]

Consultation MG	1 Proportion : 100%	39,89 €	Valorisation : Ameli
Séjour HAD	1	2 823,22 €	Valorisation : ENCC HAD, ScanCOVID

Coûts de parcours de soins – hospitalisation

Sans soins critiques	1	5 195,74 €	GHM associés : ScanCOVID
----------------------	---	------------	--------------------------

	Proportion considéré dans le modèle : 76,52%		Valorisation : ENCC 2019
Avec passage par les soins critiques	1 Proportion considéré dans le modèle : 21,03%	15 789 ,84€	GHM associés : ScanCO-VID Valorisation : ENCC 2019
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

Dyspnée

Pneumologue	4 fois par an	256,4 €	Valorisation : Ameli
Scanner du thorax	1	25,27 €	Valorisation : CCAM
Echographie cardiaque	1	143,08 €	Valorisation : CCAM
Total dyspnée	Proportion : 80%	424,75 €	Proportion : Guedj et al. Calcul

Douleurs

Neurologue	4 fois par an	293,48 €	Valorisation : Ameli
Paracétamol	3g/ jour (hypothèse qu'une boîte dure 3 jours) Pendant 1 an Proportion : 50%	Prix unitaire : 2,69 € Prix annuel tenant compte de la proportion : 163,73 €	Proportion : avis d'expert Valorisation : BdM_IT
AINS	100 mg LP/12 heure (hypothèse qu'une boîte dure 15 jours) Pendant 1 an Proportion : 20%	Prix unitaire : 4,36 € Prix annuel tenant compte de la proportion : 21,22 €	Proportion : avis d'expert Valorisation : BdM_IT
Total douleurs	Proportion : 66%	478,43 €	

Mémoire/Troubles cognitif

Neurologue	4 fois par an Proportion : 49%	293,48 €	Valorisation : Ameli
------------	-----------------------------------	----------	----------------------

Insomnie

Consultation MG	4 Proportion : 46%	159,56 €	Valorisation : Ameli
-----------------	-----------------------	----------	----------------------

Hyposmie/anosmie

ORL	4 fois par an Proportion : 29%	248,20 €	Valorisation : Ameli
-----	-----------------------------------	----------	----------------------

Dysgueusie/agueusie

ORL	4 fois par an Proportion : 26%	0€	Eviter le risque de double comptage avec la prise en charge de l'hyposmie/anosmie
Autres coûts			
Soins de suite et réadaptation	Après hospitalisation conventionnelle : 10,85% Après hospitalisation en soins critiques : 12,79%	4 625,17 €	ENC SSR
Coût de transport	Associé aux différentes ressources nécessitant une hospitalisation (par exemple, les EI)	115,75 € (Aller-retour)	Cour des comptes 2019
Fin de vie	En analyse de sensibilité uniquement	5 706,43 €	ENCC (GHM 23Z02Z, 23Z02T)
Coût de l'épisode de réinfection hors traitement par EVUSHELD	En analyse de sensibilité uniquement	1 376,23 €	Synthèse des choix et hypothèses de modélisation
Coût de l'épisode de réinfection avec traitement par EVUSEHLD	En analyse de sensibilité uniquement	██████ € (traitement efficace) ██████ € (traitement pas efficace)	Synthèse des choix et hypothèses de modélisation

Le Tableau 25 présente les différentes hypothèses et choix méthodologiques du modèle d'EVUSHELD concernant la mesure et la valorisation des coûts.

Tableau 25. Hypothèses et analyses de sensibilité spécifiques à l'évaluation des coûts (source : rapport technique de l'industriel du 16/12/2022).

Libellé	Hypothèse	Justification/référence	Analyses de sensibilité
Prise en charge	L'ensemble des patients atteints par la COVID-19 ont un suivi médical standard ou renforcé 80% suivi standard 20% suivi renforcé	La population d'intérêt est une population présentant un risque accru de forme sévère	NA
Coûts de suivi	En fonction du parcours de soin	Les ressources diffèrent en fonction du parcours de soin	Impact des coûts de suivi testé via l'analyse de sensibilité déterministe.
Coût des passages aux urgences sans hospitalisation	Seul les forfaits FPU et FU3 sont considérés	Eviter les hypothèses quant aux tests et examens réalisés autre que la consultation	Sans tenir compte du passage aux urgences
Ressources en ambulatoire	Avis d'expert	Peu de recul, pas de donnée disponible	Impact testé via l'analyse de sensibilité déterministe.
Coûts des EI	EI de grades 1 et 2	Hypothèses conservatrices sur les ressources consommées	Non prise en charge des EI

			Impact des EI testé via l'analyse de sensibilité déterministe.
SSR	Seuls les patients hospitalisés peuvent nécessiter un passage en SSR avant leur retour à domicile	Peu de recul, manque de données.	Impact du SSR testé via l'analyse de sensibilité déterministe.
Symptômes longs de la COVID-19	Coûts considérés au maximum sur une année en tenant compte des données disponibles.	Peu de recul sur les symptômes longs de la COVID-19	Non prise en compte des symptômes longs Symptômes longs considérés sur deux ans Impact des symptômes longs testé via l'analyse de sensibilité déterministe.
Coût de fin de vie	Non pris en compte	Hypothèse conservatrice pour la période de COVID aigue	AS avec coût de fin de vie.
Coût des réinfections	Non pris en compte	Hypothèse cohérente avec l'objectif du traitement, de l'analyse et des données disponibles	AS avec coûts des réinfections.

4.1.4. Validation

Vérification technique

Un contrôle qualité complet et rigoureux a été effectué, qui comprenait la validation de la structure logique du modèle, des formules mathématiques, des séquences de calcul et données d'entrée du modèle des valeurs des nombres fournis comme entrées du modèle. Le contrôle qualité du modèle a été effectué par un examinateur interne qui n'a pas participé à la programmation initiale.

Validation interne

NA

Validation externe

Une recherche a été réalisée afin de calculer le taux d'hospitalisation de la population générale française infectée. Les sources, les calculs ainsi que les taux d'hospitalisation sont présentés dans le Tableau 26.

Tableau 26. Données relatives aux taux d'hospitalisation en population générale (source : rapport technique de l'industriel du 16/12/2022).

Population générale – France				
Source	Date	Données	Calcul	Taux d'hospitalisation
COVID Tracker	11/07/2022	859 865 admissions à l'hôpital depuis printemps 2020 (SPF)	ECDE : 31 214 820 infectés (11/07/2022) $859\,865 / 31\,214\,820 = 2,75\%$	2,75%

ScanCOVID	30/12/2019 25/04/2022	– 765 884 patients en MCO diagnostiqués COVID	765 884/31 214 820 = 2,45% 765 884/28 317 915 (nb de cas au 25/04/2022) = 2,70%	2,45% 2,70%
Dashboard	17/05/2022	774 707 hospitalisations	774 707/31 214 820 = 2,48% 774 707/29 233 206 (nb de cas au 17/05/2022) = 2,65%	2,48% 2,65%
Salje et al. “Estimating the burden of SARS-CoV-2 in France”	Mai 2020	NA	NA	2,9%
Lapidus et al. “Do not neglect SARS-CoV-2 hospitalization and fatality risks in the middle-aged adult population”	1re vague - 2020	NA	NA	2,7% Personnes âgées : 26%

Tableau 27. Validité externe des paramètres du modèle décrivant la trajectoire des patients (source : rapport technique de l'industriel du 16/12/2022).

Paramètre	En analyse principale	Autres valeurs identifiées dans la littérature	Validité
Probabilité de passage aux urgences	1,46	Aucune autre valeur pouvant être utilisée n'a été identifiée	Probabilité estimée sur la base du réseau OSCOUR et des données de santé publique France. Estimation attendue cohérente avec les pratiques françaises depuis le début de l'épidémie de COVID-19.
Probabilité de décès chez les patients hospitalisés	Décès après une hospitalisation conventionnelle avec ou sans passage en soins critiques, respectivement 10,88% et 21,12% (ScanCOVID).	Aucune autre source pertinente n'a été identifiée.	Données utilisées attendues représentatives du risque de décès à l'hôpital pour la population d'analyse portant sur l'ensemble des personnes présentant un risque accru de forme sévère de la COVID-19.
Probabilité de symptômes longs de la COVID-19	Ambulatoire : 10% HAD : 10% Hospitalisation conventionnelle : 38% Soins critiques : 38%	Santé Public France : 30% des patients infectés et 38% des patients hospitalisés. OMS (donnée plus ancienne) : 10%	Les connaissances sur les symptômes longs s'affinent. Les données les plus récentes ont été retenues. Elles ne permettent pas de distinguer la probabilité en fonction du type d'hospitalisation, ce qui est une limite,

mais aucune donnée ne permet de façon cohérente.

Choix testés en analyse de sensibilité et prise en compte des impacts des symptômes longs limités à 1 an.

Un travail de validation externe des résultats de la modélisation de l'analyse principale est réalisé sur les sorties du modèle suivantes :

- Taux de patients avec des symptômes longs de la COVID-19 ;
- Taux de décès directement liés à l'infection aiguë de COVID-19 ;

4.2. Présentation des résultats et exploration de l'incertitude

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

4.2.1.1. Analyse de l'incertitude liée aux choix structurants et de modélisation

Le tableau ci-dessous reporte l'ensemble des analyses de sensibilité proposées sur les choix structurants de l'évaluation et sur les choix de modélisation.

Tableau 28. Analyses de sensibilité déterministes sur les choix structurants et les choix de modélisation (source : rapport technique de l'industriel du 16/12/2022).

Analyse principale	Analyse de sensibilité	Justification de l'option alternative
Horizon temporel		
5 ans	3 ans (AS 1) 4 ans (AS 2) 10 ans (AS 3) 15 ans (AS 4)	Guide méthodologique et demandes formuler dans le cadre de l'évaluation économique déposée dans la primo-inscription d'EVUSHELD.
Taux d'actualisation		
2,5%	0% (AS 5) 4,5% (AS 6)	Guide méthodologique
Choix de modélisation		
Durée de prise en comptes des symptômes longs de la COVID : 1 an	2 ans (AS 7) 0 (AS 8)	Limite des données disponibles
Événements indésirables de grades 1-2 (en l'absence d'EI de grade 3-4 modélisables)	Non prise en compte des EI (AS 9)	Guide méthodologique Données disponibles ne portant pas sur les EI liés au traitement
Non prise en compte des réinfections	Probabilité de 0,93% de réinfection sur 6 mois appliquée aux états COVID-long et Guérison dans deux analyses : Prise en compte des réinfections avec retraitement et maintien de l'effet d'EVUSHELD (AS10)	Discuter l'impact de la réinfection.

	Prise en compte des réinfections avec retraitements et en appliquant de façon identique l'impact sur la désutilité dans les deux bras (AS11)	
Paramètres relatifs à l'infection durant la phase aiguë		
Taux d'hospitalisation TACKLE : 8,9% RR : 0,4951	TACKLE : 9,8% RR : 0,5089 (AS12)	Discuter le choix du taux d'hospitalisation
Parmi les patients hospitalisés estimation ScanCOVID de la répartition entre 28/06/2021 et le 27/06/2022 (extraction le 09 septembre 2022) : -HAD : 2,45% -Hospitalisation conventionnelle : 76,52% -Hospitalisation avec passage en soin critique : 21,03%	HAD : 0% HC : 82% (DREES) Soins critiques : 18% (DREES) (AS13)	Tester la répartition des hospitalisations
Probabilité d'une prise en charge en ambulatoire : 1- probabilité d'hospitalisation Probabilité de décéder de la COVID selon la trajectoire des patients infectés : - Ambulatoire : 0% - HAD : 0% - Hospitalisation conventionnelle : 10,88% - Soins critiques : 21,12%	Parmi les patients hospitalisés estimation ScanCOVID de la répartition entre et le 30 décembre 2019 et le 25 avril 2022 (extraction le 12/07/2022) : - HAD : 3,64% - Hospitalisation conventionnelle : 73,26% - Hospitalisation avec passage en soin critique : 23,10% Probabilité d'une prise en charge en ambulatoire : 1- probabilité d'hospitalisation Probabilité de décéder de la COVID selon la trajectoire des patients infectés : - Ambulatoire : 0% - HAD : 0% - Hospitalisation conventionnelle : 13,17% - Soins critiques : 22,33% (AS14)	Tester le parcours patient depuis le début du COVID-19, intégrant les périodes où les vaccins n'étaient pas disponibles
Passage aux urgences : 1,46%	Pas de passage aux urgences (AS15)	Tester l'impact du passage aux urgences
Hospitalisation à domicile		
HAD assimilée à l'ambulatoire pour les probabilités	HAD assimilée à l'hospitalisation conventionnelle pour les probabilités (AS16)	Tester l'hypothèse retenue en l'absence de données spécifique à la HAD.

Probabilités de transition dans le modèle de Markov

Probabilité de transition long-COVID à 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 (AS17a)	Analyse extrême testant l'absence d'impact des suites d'une hospitalisation en soins intensifs sur le risque de décès.
	Surrisque 1,33 appliqué à tous les patients passés par les soins critiques qu'ils aient ou non développé des symptômes longs de la COVID-19 (patients de l'état « guérison » et « COVID-long) (AS17b)	Analyse extrême testant l'impact des suites d'une hospitalisation en soins intensifs sur le risque de décès pour tous les patients.
Probabilité de transition état COVID-long à état guérison SPF : Pour tous les états : 0,2798	Huang et al. : - Ambulatoire : 0,500 - HAD : 0,500 - Hospitalisation conventionnelle : 0,2553 - Soins critiques : 0,3772 (AS18)	Hypothèse et Littérature

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

Symptômes durant la phase aigüe : Ambulatoire : 7 jours (hypothèses) HAD : 15,1 (moyenne pondérée ENC HAD) Hospitalisation conventionnelle : 5,2 jours en ambulatoire (Kaeuffer et al.) +11,5 jours (ScanCOVID) Hospitalisation avec passage en soin critique : 5,2 jours en ambulatoire + 4 jours en HC + 14,9 jours en SC (ScanCOVID)	Analyse 1 : HAD : +5,2 jours ambulatoire + 15,1 HAD (AS 19)	Autres sources françaises disponibles portant sur la durée de prise en charge de la phase aigüe de la COVID-19.
	Analyse 2 : Ambulatoire avant hospitalisation : 7 jours (Boëlle et al.) (AS 20)	
	Analyse 3 : Durées moyennes de l'hospitalisation fondée sur une autre source DRESS : - Hospitalisation avec passage en soin critique : 5,2 jours en ambulatoire (Kaeuffer et al.) + 11 jours en hospit conv (DREES) + 15 jours en soins critiques (DREES) (AS 21)	

Paramètres d'utilité

Désutilités relatives à la phase aigüe : - Ambulatoire : 0,28 (Poteet et al.) - HAD : 0,28 si sans oxygénothérapie et 0,51 si en oxygénothérapie (Poteet et al. et Padula et al.2022) - Hospitalisation conventionnelle : 0,51 (Padula et al. 2022) - Soins critiques : 0,71 (Padula et al. 2022)	- Ambulatoire : Hollmann et al. : 0,43 (AS 22) - HAD : 0,28 pour tous (AS 23) 0,51 pour tous (AS 24) - Hospitalisation conventionnelle : Hollmann et al. : 0,58 (AS 25) - Soins critiques : Saunders et Geogopoulos : 0,80 (AS 26)	Autres sources pertinentes disponibles dans la littérature
---	--	--

	- Padula et al. 2022 : Ambulatoire/HD : 0,26, HC 0,51 et SC 0,71 (AS27) - Padula et al. 2021 : HC 0,63, SC : 0,83 (AS28) - Goswani et al. (ambulatoire/HAD : 0,38, HC : 0,71, SC : 0,78, COVID-long : 0,43)) (AS 29)	
Désutilités associées aux symptômes longs de la COVID, après une prise en charge pendant la phase aigüe : - 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.)	- Soins critiques : Marti et al. : 0,19 (AS 30) - Soins critiques : Marti et al. et proportion 79% : 0,19 (AS 31) - Prise en compte des séquelles à longs termes – Garrigues et al. avec des proportions de 100% (SC) – HC : 0,062 et SC : 0,102 (AS32) - Prise en compte des séquelles à longs termes - Demoule et al. avec des proportions de 100% (SC) – 0,012 (AS33)	Autres sources pertinentes disponibles dans la littérature

Paramètres de coûts

Coût des traitements en prophylaxie EVUSHELD : [REDACTED]	3 hypothèses de prix à la baisse avec analyse de sensibilité probabiliste [REDACTED] (analyse de scénario) [REDACTED] (analyse de scénario) [REDACTED] (analyse de scénario)	Hypothèse d'AstraZeneca répondant aux recommandations de la HAS.
Traitement pris en charge : - Hôpital : ROACTEMRA, OLUMIANT	Hôpital : 0% ROACTEMRA et OLUMIANT (AS 34)	Tester l'impact des hypothèses
SSR : Après une HC : 10,85% Après un SC : 12,79%	Non prise en compte de la SSR (AS 35)	Tester l'impact du parcours en SSR
Coût de décès non pris en compte	Pris en compte (AS 36)	Tester l'hypothèse de non prise en compte des coûts de mortalité pour éviter le double comptage
Coût du COVID-long	Pas de coût associé aux symptômes long de la COVID (AS 37)	Tester l'impact des coûts associés aux symptômes longs de la COVID-19.
Mortalité de la population générale	Application d'un surrisque (homme : 1,55/femme : 1,63) (AS 38)	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.

Caractéristiques des patients

Age = 46,1 ans (TACKLE)

Âge EPI-Phare : 67 ans (AS39)

Tester l'impact de l'âge sur les résultats

Âge ScanCovid (janvier 2020 à janvier 2022) : 64,5 ans (AS40)

Âge ScanCovid (janvier 2021 à janvier 2022) : 63,8 ans (AS41)

Âge ScanCovid (juin 2021 à janvier 2022) : 59,5 ans (AS42)

Tableau 29. Analyses de sensibilité sur les choix structurants et les choix de modélisation (source : rapport technique de l'industriel du 16/12/2022).

	Paramètre	Analyse de référence	Analyse de sensibilité	QALY incrémentaux totaux	Coûts par patients incrémentaux totaux	RDCR (€/QALY)	% de variation
Analyse principale				0,0276	2 302,93 €	83 417,12 €	/
Choix structurants							
AS1	Horizon temporel	5 ans	3 ans	0,0181	2 302,93 €	127 140,38 €/QALY	+52,42%
AS2			4 ans	0,0229	2 302,93 €	100 450,93 €/QALY	+20,42%
AS3			10 ans	0,0487	2 302,93 €	48 326,89 €/QALY	-43,36%
AS4			15 ans	0,0659	2 302,93 €	34 948,12 €/QALY	-58,10%
AS5	Taux d'actualisation (coûts et résultats)	2,5%	0%	0,0292	2 302,83 €	78 896,63 €/QALY	-5,42%
AS6			4,5%	0,0265	2 303,01 €	87 048,64 €/QALY	+4,35%
Choix de modélisation							
AS7	Durée de prise en compte des symptômes longs de la COVID-19 (coûts et utilités)	1 an	2 ans	0,0283	2 300,01 €	81 165,40 €/QALY	-2,70%
AS8			0	0,0256	2 308,72 €	90 300,81 €/QALY	+8,25%
AS9	Evènements indésirables pris en compte	EI de grade 1-2	Non prise en compte des EI	0,0276	2 300,68 €	83 335,38 €/QALY	-0,10%

AS10	Réinfection	Non pris en compte	Pris en compte : 0,93% Prise en compte des réinfections avec retraitement et maintien de l'effet d'EVUSHELD Coût sans EVUSHELD : 1 376,23 € Coût avec retraitement EVUSHELD : 3 679,16 € Désutilité bras sans EVUSHELD : 0,0276 Désutilité bras avec EVUSHELD : 0,0205	0,0279	2 397,53 €	85 956,23 €/QALY	+3,04%
AS11			Pris en compte : 0,93% Prise en compte des réinfections de façon identique dans les deux bras (sans retraitement) Coût prise en charge standard : 1 376,23 € Coût avec retraitement EVUSHELD sans efficacité : 4039,88€ Désutilité pour les deux bras : 0,0276	0,0276	2 412,30 €	87 399,07 € €/QALY	+4,77%
Paramètres relatifs à l'hospitalisation et au parcours patient							
AS12	Taux d'hospitalisation	TACKLE : 8,9% RR : 0,4951	TACKLE : 9,8% RR : 0,5089	0,0266	2 277,31 €	77 018,62 €/QALY	-7,67%
AS13	Répartition des patients hospitalisés	HAD : 2,45% HC : 76,5% Soins critiques : 21,03%	HAD : 0% HC : 82% (DREES) Soins critiques : 18% (DREES)	0,0276	2 313,93 €	83 979,40 €/QALY	+0,67%

AS14		ScanCOVID - Répartition entre 28/06/2021 et le 27/06/2022 (extraction le 09 septembre 2022) : - HAD : 2,45% - HC : 76,52% - SC : 21,03% Probabilité de décéder de la COVID : - Ambulatoire : 0% - HAD : 0% - HC : 10,88% - SC : 21,12%	ScanCOVID - Répartition entre et le 30/12/2019 et le 25/04/2022 (extraction le 12/07/2022) : - HAD : 3,64% - HC : 73,26% - SC : 23,10% Probabilité de décéder de la COVID selon la trajectoire des patients infectés : - Ambulatoire : 0% - HAD : 0% - HC : 13,17% - SC : 22,33%	0,0315	2 294,92 €	72 853,85 €/QALY	-12,66%
AS15	Passage aux urgences	1,46%	Pas de passage aux urgences	0,0276	2 302,93 €	83 417,12 €/QALY	0,00%
Hospitalisation à domicile							
AS16	HAD	HAD assimilée à l'ambulatoire pour les probabilités et QALY	HAD assimilée à l'hospitalisation conventionnelle pour les probabilités et QALY	0,0281	2 302,72 €	81 823,66 €/QALY	-1,91%
Probabilités de transition dans le modèle de Markov							
AS17a	Probabilité de transition long-COVID-19 à Décès	Ambulatoire HR=1 HAD: HR=1 HC : HR=1 Soins critiques : HR = 1,33	Non prise en compte d'un surrisque de décès HR=1	0,0276	2 302,93 €	83 436,29 €/QALY	+0,02%
AS17b	Surrisque de décès pour les patients avec séjour en soins critiques	Uniquement pour les patients développant des symptômes longs de la COVID-19	Surrisque 1,33 appliqué à tous les patients passés par les soins critiques : patients de l'état « guérison » et « COVID-long »	0,0277	2 302,93 €	83 265,42 €/QALY	-0,18%
AS18	Probabilité de transition état COVID-	Pour tous les états : 0,2798	Ambulatoire : 0,500 HAD : 0,500 HC : 0,2553	0,0276	2 301,92 €	83 284,37 €/QALY	-0,16%

	long à l'état guérison		Soins critiques : 0,3772				
Durée modélisée pour la prise en compte des coûts et des bénéfices							
AS19	Durée des séjours durant la phase aiguë	Ambulatoire : 7 jours HAD : 15,1 jours HC : 5,2 jours ambulatoire + 11,5 Soins critique : 5,2 jours ambulatoire + 18,9 jours (dont 4 en HC)	Ambulatoire : 7 jours HAD : 5,2 jours ambulatoire + 15,1 jours HC : 5,2 jours ambulatoire + 11,5 Soins critique : 5,2 jours ambulatoire + 18,9 jours	0,0276	2 302,46 €	83 386,67 €/QALY	-0,04%
AS20			Durée de la période ambulatoire avant hospitalisation conventionnelle ou en soins critique : 7 jours (Boëlle et al.)	0,0277	2 296,40 €	82 998,35 €/QALY	-0,50%
AS21			Ambulatoire : 5,2 jours HAD : 15,1 jours HC : 5,2 jours ambulatoire + 11,5 jours Soins critique : 5,2 jours ambulatoire + 11 jours en HC + 15 jours en soins critiques (DREES)	0,0277	2 302,93 €	83 133,26 €/QALY	-0,34%
Paramètres d'utilité							
AS22	Désutilité en fonction du parcours de soin	Ambulatoire : 0,28 HAD : 0,28 si sans oxygénothérapie et 0,51 si en oxygénothérapie Hospitalisation conventionnelle : 0,51 Soins critiques : 0,71	Ambulatoire : - 0,43 (Hollmann et al.)	0,0276	2 302,93 €	83 494,70 €/QALY	+0,09%
AS23			HAD : -0,28 pour tous	0,0276	2 302,93 €	83 416,79 €/QALY	0,00%
AS24			HAD : -0,51 pour tous	0,0276	2 302,93 €	83 385,20 €/QALY	-0,04%
AS25			HC : -0,58 (Hollmann et al.)	0,0277	2 302,93 €	83 166,83 €/QALY	-0,30%
AS26			Soins critiques : - 0,80 (Saunders et Geogopoulos)	0,0276	2 302,93 €	83 312,35 €/QALY	-0,13%
AS27			(Padula et al. 2022)	0,0276	2 302,93 €	83 403,21 €/QALY	-0,02%

			Ambula- toire/HAD : 0,26 HC : 0,51 SC : 0,71				
AS28			Padula et al. 2021 HC : 0,63 SC : 0,83	0,0278	2 302,93 €	82 850,75 €/QALY	-0,68%
AS29			Goswani et al. : Ambulatoire/HAD (0,38), HC (0,71), SC (0,78), COVID- long (0,43)	0,0295	2 302,93 €	77 970,92 € /QALY	-6,53%
AS30	Désutilités associées aux symp- tômes longs de la COVID-19	Ambulatoire : - 0,0355	SC : -0,19 (Marti et el.)	0,0276	2 302,93 €	83 490,58 €/QALY	+0,09%
AS31		HAD : -0,0355 Hospitalisation conventionnelle : - 0,169 Soins critiques : - 0,200	Soins critiques : - 0,19 (Marti et el.) avec proportion de soin critique 79% (Marti et al.)	0,0281	2 300,46 €	81 901,53 €/QALY	-1,82%
AS32			Guarrigues et al. : HC : 0,062 et SC : 0,102 (100% des patients en HC et SC)	0,0277	2 283,82 €	82 371,31 €/QALY	-1,25%
AS33			Demoule et al. : SC : 0,012 (100% des patients en SC)	0,0272	2 299,20 €	84 501,31 €/QALY	+1,30%
Paramètres de coûts							
AS34	Traitement pris en compte en hospitali- sation	ROACTERMA, OLUMIANT	Non pris en compte	0,0276	2 308,80 €	83 629,44 €/QALY	+0,25%
AS35	Proportion de patients en SSR	HC : 10,85% SC : 12,79%	Non prise en compte de la SSR	0,0276	2 325,78 €	84 244,64 €/QALY	+0,99%
AS36	Coût de décès	Non pris en compte	Pris en compte	0,0276	2 270,20 €	82 231,30 €/QALY	-1,42%
AS37	Coût des symp- tômes longs liés à la COVID- 19	Pris en compte	Non pris en compte	0,0276	2 311,10 €	83 712,96 €/QALY	+0,35%
Mortalité							

AS38	Mortalité	Mortalité de la population générale	Application d'un surrisque (homme : 1,55/femme : 1,63)	0,0275	2 302,94 €	83 665,84 €/QALY	+0,30%
Caractéristiques des patients							
AS39	Age	46,1 ans	Âge EPI-Phare : 67 ans	0,0241	2 302,97 €	95 536,87 €/QALY	+14,53%
AS40			Âge ScanCovid (janvier 2020 à janvier 2022) : 64,5 ans	0,0243	2 302,97 €	94 920,70 €/QALY	+13,79%
AS41			Âge ScanCovid (janvier 2021 à janvier 2022) : 63,8 ans	0,0245	2 302,97 €	93 867,72 €/QALY	+12,53%
AS42			Âge ScanCovid (juin 2021 à janvier 2022) : 59,5 ans	0,0255	2 302,96 €	90 394,01 €/QALY	+8,36%

4.2.1.2. Analyse de l'incertitude liée aux paramètres

Analyse déterministe et probabiliste

Les paramètres considérés dans les analyses de sensibilité déterministes et probabilistes sont présentés dans le tableau ci-dessous.

Tableau 30. Paramètres considérés dans les analyses de sensibilité déterministes et probabilistes (source : rapport technique de l'industriel du 16/12/2022).

Paramètres	Valeur de référence	Analyses déterministes			Analyses probabilistes	
		Variation	Borne basse	Borne haute	Distribution, paramètres	Justification
Population simulée						
Age moyen	46,1	IC95	30,9	61,3	Normale (μ , σ)	Moyenne et écart-type de l'essai pivot
% homme	49,6	+/- 20%	44,6	54,6	Béta (a, b)	Permet de maintenir les valeurs dans l'intervalle [0 ; 1]
Paramètres efficacité et tolérance						
Taux d'hospitalisation	8,9	IC95%	8,0%	9,8%	Béta (a, b)	Permet de maintenir les valeurs dans l'intervalle [0 ; 1]
Risque relatif d'hospitalisation d'EVUSHELD vs prise en charge standard RR d'hospitalisation)	0,4951	IC95%	0,2114	0,7789	Log-normale	Présente une distribution comprise entre]0 et + ∞ [

RR placebo ¹	1	/	1	1	Béta (a, b)	Permet de maintenir les valeurs dans l'intervalle [0 ; 1]
Histoire de la maladie						
Taux d'urgences	1,46%	+/- 20%	1,31%	1,61%	Béta (a, b)	Permet de maintenir les valeurs dans l'intervalle [0 ; 1]
Répartition des patients hospitalisés ²	76,52%	+/- 20%	68,9%	84,2%	Dirichlet	Permet de maintenir une somme égale à 100%
Probabilité de décès – ambulatoire	0%	+/- 20%	0%	0%	Béta (a, b)	Permet de maintenir les valeurs dans l'intervalle [0 ; 1]
Probabilité de décès – HAD	0%	+/- 20%	0%	0%	Béta (a, b)	
Probabilité de décès – Hospit conventionnelle	10,9%	+/- 20%	9,8%	12,0%	Béta (a, b)	
Probabilité de décès – Soins critiques	21,1%	+/- 20%	19,0%	23,2%	Béta (a, b)	
Proportion avec COVID-long (%) - Ambulatoire	10	+/- 20%	9,00	11,00	Béta (a, b)	
Proportion avec COVID-long (%) - HAD	10	+/- 20%	9,00	11,00	Béta (a, b)	
Proportion avec COVID-long (%) – Hospit conventionnelle	38	+/- 20%	34,2	41,8	Béta (a, b)	
Proportion avec COVID-long (%) – Soins critiques	38	+/- 20%	34,2	41,8	Béta (a, b)	
Scores d'utilité						
Perte de qualité de vie – ambulatoire	0,0054	+/- 20%	0,0048	0,0059	Béta (a, b)	Permet de maintenir les valeurs dans l'intervalle [0 ; 1]
Perte de qualité de vie – HAD	0,0115	+/- 20%	0,0104	0,0127	Béta (a, b)	
Perte de qualité de vie – HC	0,0201	+/- 20%	0,0181	0,0221	Béta (a, b)	
Perte de qualité de vie – soins critiques	0,0386	+/- 20%	0,0347	0,0425	Béta (a, b)	
Désutilité liée au COVID-long - ambulatoire	0,0355	+/- 20%	0,0320	0,0391	Béta (a, b)	
Désutilité liée au COVID-long - HAD	0,0355	+/- 20%	0,0320	0,0391	Béta (a, b)	
Désutilité liée au COVID-long - HC	0,169	+/- 20%	0,1521	0,1859	Béta (a, b)	

¹ Ce paramètre est inclus car le modèle ne permet pas d'inclure le RR d'EVUSHELD sans inclure le RR du bras placebo. Aucune variation n'est appliquée pour ce paramètre

² La DSA ne teste que la distribution de l'hospitalisation conventionnelle car elle permet la variation simultanée des paramètres associés (distribution HAD et soins critiques) afin que la somme soit toujours égale à 100%.

Désutilité liée au COVID-long – soins critiques	0,200	+/- 20%	0,180	0,220	Béta (a, b)	
EI						
Incidence – Réaction au site d'injection	5,3	+/- 20%	4,8	5,8	Béta (a, b)	
Paramètres de coûts						
Coût administration EVUSHELD	16,95	+/- 20%	15,26 €	18,65 €	Gamma (k, q)	Supérieur à 0
Coût d'acquisition d'EVUSHELD	█	+/- 20%	█	█	Gamma (k, q)	
Coût 'monitoring' ambulatoire	579,97€	+/- 20%	521,98€	637,97€	Gamma (k, q)	
Coût 'monitoring' HAD	39,89€	+/- 20%	35,90 €	43,88 €	Gamma (k, q)	
Coût 'monitoring' HC	932,67€	+/- 20%	839,40€	1025,94€	Gamma (k, q)	
Coût 'monitoring' soins critiques	1022,40 €	+/- 20%	920,16 €	1124,64 €	Gamma (k, q)	
Coût - HAD	2 823,22 €	+/- 20%	2 540,90 €	3105,54€	Gamma (k, q)	
Coût - hospitalisation conventionnelle	5 195,74 €	+/- 20%	4 676,2 €	5 715,3 €	Gamma (k, q)	
Coût - soins critiques	15 789,84 €	+/- 20%	14 210,9 €	17 368,8 €	Gamma (k, q)	
Coût SSR	4 625,17 €	+/- 20%	4 162,7 €	5 087,7 €	Gamma (k, q)	
Coût Urgences	60,72 €	+/- 20%	54,65 €	66,79 €	Gamma (k, q)	
Coût symptômes longs de la COVID-19 – Dyspnée	424,75 €	+/- 20%	382,3 €	467,2 €	Gamma (k, q)	
Coût symptômes longs de la COVID-19 – Douleurs	478,43 €	+/- 20%	430,6 €	526,3 €	Gamma (k, q)	
Coût symptômes longs de la COVID-19 – Mémoire/Troubles cognitif	293,48 €	+/- 20%	264,1 €	322,8 €	Gamma (k, q)	
Coût symptômes longs de la COVID-19 – Insomnie	156,56 €	+/- 20%	143,6 €	175,5 €	Gamma (k, q)	
Coût symptômes longs de la COVID-19 – Hyposmie/anosmie	248,20 €	+/- 20%	223,4 €	273,0 €	Gamma (k, q)	
Coût – Réaction au site d'injection	42,58 €	+/- 20%	38,3 €	46,8 €	Gamma (k, q)	
Utilisation – ROACTEMRA HC	5%	+/- 20%	4,5%	5,5%	Gamma (k, q)	

Utilisation – OLUMIANT HC	5%	+/- 20%	4,5%	5,5%	Gamma (k, q)
Utilisation – ROACTEMRA soins critiques	40%	+/- 20%	36%	44%	Gamma (k, q)
Utilisation – OLUMINANT soins critiques	5%	+/- 20%	4,5%	5,5%	Gamma (k, q)
Utilisation – paracétamol	100,0%	+/- 20%	90,0%	100,0%	Gamma (k, q)
Utilisation – AINS	7,5%	+/- 20%	6,8%	8,3%	Gamma (k, q)
Utilisation – oxygéno	1,25%	+/- 20%	1,1%	1,4%	Gamma (k, q)

Tableau 31. Analyses de sensibilité déterministes sur les choix structurants et les choix de modélisation (source : rapport technique de l'industriel du 16/12/2022).

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 = 83 417,12 €/QALY							
Population simulée							
Age moyen	46,1 ans	30,9 ans	61,3 ans	81 572,73 €/QALY	91 487,85 €/QALY	-2,21%	9,68%
% homme	49,6 %	39,7 %	59,5 %	83 390,79 €/QALY	83 443,45 €/QALY	-0,03%	0,03%
Paramètres d'efficacité							
Taux d'hospitalisation	8,9%	7,12%	10,68%	107 537,93 €/QALY	67 336,58 €/QALY	28,92%	-19,28%
Risque relatif d'EVUSHELD vs Prise en charge standard	0,4951	0,2114	0,7789	48 707,14 €/QALY	207 261,27 €/QALY	-41,61%	148,46%
RR placebo	1	1	1	83 417,12 €/QALY	83 417,12 €/QALY	0,00%	0,00%
Histoire de la maladie							
Urgences	1,49%	1,2%	1,8%	83 417,12 €/QALY	83 417,12 €/QALY	0,00%	0,00%
Répartition des patients hospitalisés	76,5%	61,22%	91,82%	96 944,16 €/QALY	73 855,69 €/QALY	16,22%	-11,46%
Probabilité de décès – Hospit	10,9%	8,70%	13,10%	94 286,09 €/QALY	74 796,56 €/QALY	13,03%	-10,33%

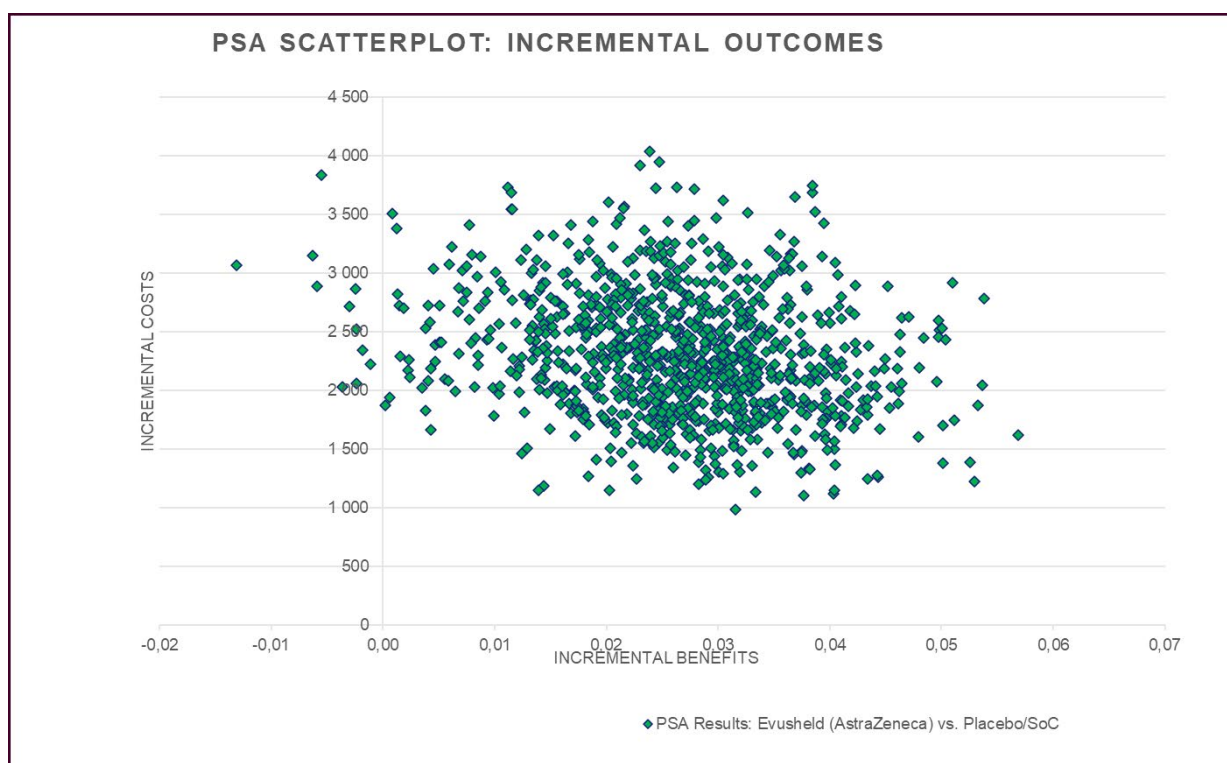
convention- nelle							
Probabilité de décès – Soins critiques	21,1%	16,9%	25,34%	88 868,11 €/QALY	78 596,67 €/QALY	6,53%	-5,78%
Proportion de COVID-long - Ambulatoire	10,0%	8,0%	12,0%	83 308,19 €/QALY	83 526,27 €/QALY	-0,13%	0,13%
Proportion de COVID-long - HAD	10,0%	8,0%	12,0%	83 419,79 €/QALY	83 414,45 €/QALY	0,00%	0,00%
Proportion de COVID-long – Hospit conven- tionnelle	38,0%	30,4%	45,6%	84 519,02 €/QALY	82 341,85 €/QALY	1,32%	-1,29%
Proportion de COVID-long – Soins critiques	38,0%	30,4%	45,6%	83 732,36 €/QALY	83 104,12 €/QALY	0,38%	-0,38%
Scores d'utilité							
Désutilité liée à la prise en charge en am- bulatoire	0,0054	0,0043	0,0065	83 270,74 €/QALY	83 564,02 €/QALY	-0,18%	0,18%
Désutilité liée à la prise en HAD	0,0115	0,0092	0,0138	83 424,77 €/QALY	83 409,47 €/QALY	0,01%	-0,01%
Désutilité liée à la prise en HC	0,0240	0,0160	0,0241	83 835,99 €/QALY	83 002,41 €/QALY	0,50%	-0,50%
Désutilité liée à la prise en soins critiques	0,0386	0,0308	0,0463	83 637,92 €/QALY	83 197,48 €/QALY	0,26%	-0,26%
Désutilité liée au COVID-long - ambulatoire	0,0355	0,028	0,043	83 334,51 €/QALY	83 499,90 €/QALY	-0,10%	0,10%
Désutilité liée au COVID-long - HAD	0,0355	0,028	0,043	83 419,15 €/QALY	83 415,09 €/QALY	0,00%	0,00%
Désutilité liée au COVID-long - HC	0,1690	0,135	0,203	84 449,91 €/QALY	82 409,29 €/QALY	1,24%	-1,21%
Désutilité liée au COVID-long – soins cri- tiques	0,200	0,160	0,240	83 711,73 €/QALY	83 124,58 €/QALY	0,35%	-0,35%
Incidence EI							
Incidence – Ré- action au site d'injection	5,3%	4,2%	6,4%	83 400,77 €/QALY	83 433,47 €/QALY	-0,02%	0,02%

Paramètres de coûts							
Coût administration EVUSHELD	16,95 €	13,56 €	20,34 €	83 294,33 €/QALY	83 539,91 €/QALY	-0,15%	0,15%
Coût d'acquisition d'EVUSHELD				64 259,62 €/QALY	102 574,62 €/QALY	-22,97%	22,97%
Coût 'monitoring' ambulatoire (diagnostic, consultations, actes)	579,97 €	463,98 €	695,97 €	83 228,32 €/QALY	83 605,92 €/QALY	-0,23%	+0,23%
Coût 'monitoring' HAD (diagnostic, consultations, actes)	39,89 €	31,91 €	47,87 €	83 417,44 €/QALY	83 416,80 €/QALY	0,00%	0,00%
Coût 'monitoring' HC (diagnostic, consultations, actes, SSR)	932,67 €	746,13 €	1 119,20 €	83 649,45 €/QALY	83 184,79 €/QALY	+0,28%	-0,28%
Coût 'monitoring' soins critiques (diagnostic, consultations, actes, SSR)	1 022,40 €	817,92 €	1 226,88 €	83 487,11 €/QALY	83 347,13 €/QALY	+0,08%	-0,08%
Coût - HAD	2 823,22 €	2 258,48 €	3 387,86 €	83 439,64 €/QALY	83 394,60 €/QALY	0,03%	-0,03%
Coût - hospitalisation conventionnelle	5 195,74 €	4 156,59 €	6 234,89 €	84 711,38 €/QALY	82 122,86 €/QALY	1,55%	-1,55%
Coût - soins critiques	15 789,84 €	12 631,87 €	18 947,81 €	84 498,10 €/QALY	82 336,14 €/QALY	1,30%	-1,30%
Coût SSR	4 625,17 €	3 700,14 €	5 550,20 €	83 582,62 €/QALY	83 251,62 €/QALY	0,20%	-0,20%
Coût urgences	60,72 €	48,58 €	72,86 €	83 417,12 €/QALY	83 417,12 €/QALY	0,00%	0,00%
Coût symptômes longs de la COVID-19 – Dyspnée	424,75 €	338,80 €	509,70 €	83 438,43 €/QALY	83 395,81 €/QALY	0,03%	-0,03%
Coût symptômes longs de	478,43 €	382,74 €	574,12 €	83 436,93 €/QALY	83 397,32 €/QALY	0,02%	-0,02%

la COVID-19 – Douleurs							
Coût symp- tômes longs de la COVID-19 – Mé- moire/Troubles cognitifs	293,48 €	234,78 €	352,18 €	83 426,14 €/QALY	83 408,10 €/QALY	0,01%	-0,01%
Coût symp- tômes longs de la COVID-19 – Insomnie	156,56 €	125,25 €	187,87 €	83 421,64 €/QALY	83 412,60 €/QALY	0,01%	-0,01%
Coût symp- tômes longs de la COVID-19 – Hypos- mie/anosmie	248,20 €	198,56 €	297,84 €	83 421,63 €/QALY	83 412,61 €/QALY	0,01%	-0,01%
Coût – Réac- tion au site d'in- jection	42,58 €	34,06 €	51,10 €	83 400,77 €/QALY	83 433,47 €/QALY	-0,02%	0,02%
Utilisation – ROACTEMRA HC	5%	4,0%	6,0%	83 427,16 €/QALY	83 407,08 €/QALY	0,01%	-0,01%
Utilisation – OLUMIANT HC	5%	4,0%	6,0%	83 425,23 €/QALY	83 409,01 €/QALY	0,01%	-0,01%
Utilisation – ROACTEMRA soins critiques	40%	32%	48%	83 439,20 €/QALY	83 395,04 €/QALY	0,03%	-0,03%
Utilisation – OLUMIANT soins critiques	5%	4,0%	6,0%	83 419,35 €/QALY	83 414,89 €/QALY	0,00%	0,00%
Utilisation – pa- racétamol	100,0%	80,0%	100,0%	83 415,53 €/QALY	83 417,12 €/QALY	0,00%	0,00%
Utilisation – AINS	7,5%	6,0%	9,0%	83 417,01 €/QALY	83 417,23 €/QALY	0,00%	0,00%
Utilisation – oxygénothéra- pie	1,25%	1,0%	1,5%	83 414,78 €/QALY	83 419,46 €/QALY	0,00%	0,00%

A l'issue des 1 000 simulations de Monte Carlo, le RDCR moyen d'EVUSHELD vs le placebo, est estimé à 87 795,06 €/QALY, soit un résultat proche du RDCR de l'analyse principale (variation de 5,25%).

Figure 5. Nuage de points sur le plan coût-efficacité de l'analyse de sensibilité probabiliste (1 000 itérations), analyse principale (source : rapport technique de l'industriel du 16/12/2022).



4.2.2. Résultats de l'analyse complémentaire

Cette analyse en scénario est réalisée afin de présenter les résultats associés à l'analyse considérant un taux d'hospitalisation ajusté à partir du taux d'hospitalisation de TACKLE. Ce taux est ajusté afin de tenir compte de l'impact de la vaccination sur la survenue des formes sévères de COVID-19. Dans cette analyse de scénario, le taux d'hospitalisation de la prise en charge standard est corrigé de façon à prendre en compte que 32,9% des patients sont vaccinés avec une efficacité vaccinale sur la réduction des formes sévères de 90%.

Le taux d'hospitalisation corrigé est estimé à 6,26%.

L'analyse principale de ce scénario produit un RDCR de 124 106,53 €/QALY et de 128 188,30 €/année de vie gagnée pour EVUSHELD par rapport à la prise en charge standard.

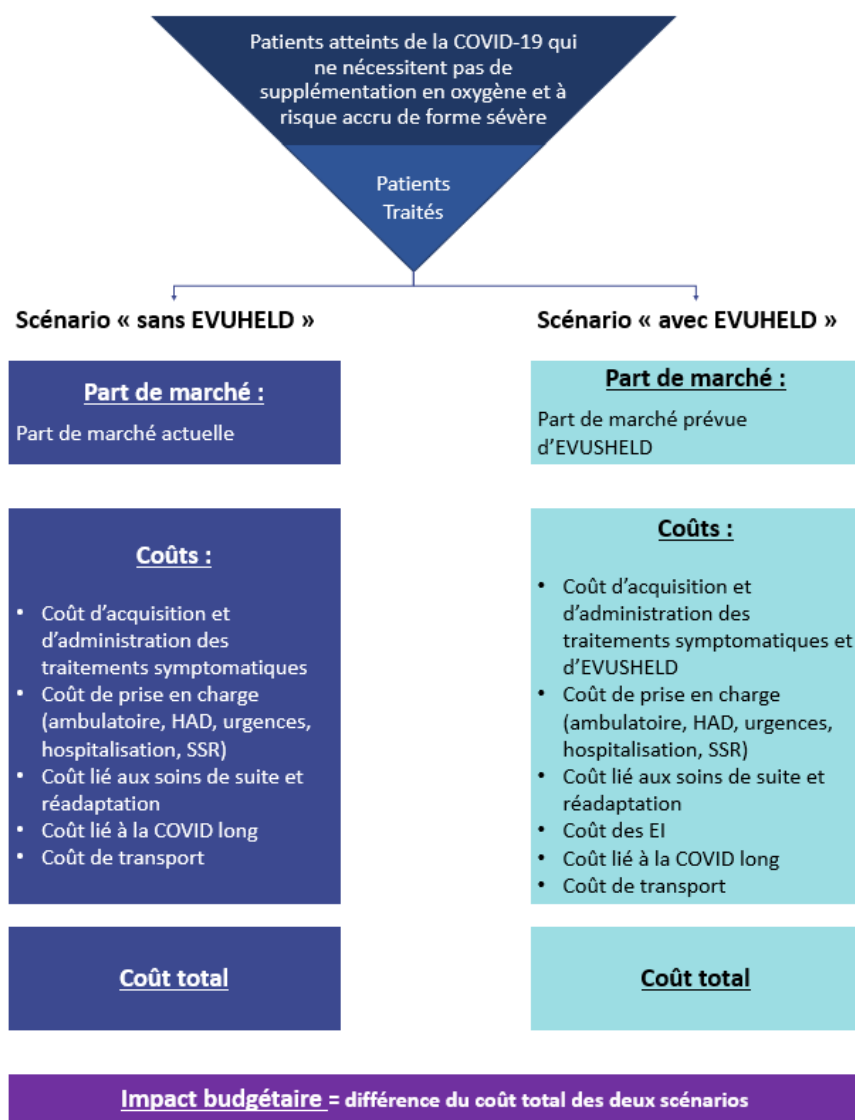
Tableau 32. Résultats de l'analyse en scénario sur le taux d'hospitalisation (source : rapport technique de l'industriel du 16/12/2022).

Interventions	Coûts totaux	Avs	QALYs	RDCR Coût/AVG	RDCR Coût/QALY
Prise en charge standard	1 1164,30€	4,6899	4,3381	/	/
EVUSHELD	3 574,24€	4,7087	4,3575	128 188,30€/QALY	124 106,53 €/QALY

5. Complément D de l'analyse d'impact budgétaire

5.1. Modèle

Figure 6. Structure du modèle d'impact budgétaire d'EVUSHELD source : rapport technique de l'industriel du 16/12/2022).



Source : rapport technique de l'industriel, décembre 2022

5.2. Mesure et valorisation des coûts

Tableau 33. Taux de remboursement des actes et soins médicaux (source : rapport technique de l'industriel du 16/12/2022).

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%

Source : rapport technique de l'industriel, décembre 2022

Tableau 34. Taux de remboursement des médicaments par l'Assurance Maladie (source : rapport technique de l'industriel du 16/12/2022).

	Taux de remboursement
Médicaments reconnus comme irremplaçables et particulièrement coûteux	100%
Médicament à service médical rendu majeur ou important	65%
Médicament à service médical rendu modéré	30%
Médicament à service médical rendu faible	15%

Source : rapport technique de l'industriel, décembre 2022

Tableau 35. Coût moyen de la HAD (source : rapport technique de l'industriel du 16/12/2022).

HAD		Tarif public 2022 – GHT 8	Durée moyenne d'une HAD dans la COVID (jours) (Nombre de séquence/nombre de journée ENC HAD)	Durée moyenne
« 8 – Autres traitements »	« 00 – Pas de protocole associé »	189,44 €	10,72 jours	13,58 jours
	« 01 – Assistante respiratoire »		16,44 jours	
Coût moyen HAD pondéré par le nombre de séjour (ScanCOVID)		2 572,60 €		
Taux de remboursement		80%		
Coût pris en charge par l'AM		2 058,08 €		

Source : rapport technique de l'industriel, décembre 2022

Tableau 36. Coût moyen d'une hospitalisation conventionnelle pour prise en charge de la COVID-19 (source : rapport technique de l'industriel du 16/12/2022).

GHM	Intitulé	N séjours Scansanté 2021, Public	N séjours Scansanté 2021, Privé	Tarif Public (€2022)	Tarif Privé (€2022)	Honoraire PRIVE (€2022)	Distribution
04M073	Infections et inflammations respiratoires, âge supérieur à 17 ans, niveau 3	90 690	9 986	6 467,60 €	3 099,48 €	1 209,97 €	29,07%
04M072	Infections et inflammations	67 252	7 933	4 168,51 €	2 456,02 €	832,98 €	23,72%

	respiratoires, âge supérieur à 17 ans, niveau 2						
04M074	Infections et inflammations respiratoires, âge supérieur à 17 ans, niveau 4	46 279	4 693	8 585,65 €	5 022,76 €	2 726,24 €	15,30%
04M07T	Transferts et autres séjours courts pour infections et inflammations respiratoires, âge supérieur à 17 ans	60 619	4 236	738,87 €	184,90 €	0,00 €	10,50%
04M071	Infections et inflammations respiratoires, âge supérieur à 17 ans, niveau	15 678	1 705	2 404,23 €	1 529,23 €	524,09 €	4,98%
18M033	Maladies virales, âge supérieur à 17 ans, niveau 3	7 486	554	5 886,87 €	2 145,47 €	928,25 €	3,47%
04M24E	Affections de la CMD 04 avec décès : séjours de moins de 2 jours	14 232	1 057	811,04 €	448,66 €	232,74 €	1,76%
18M03T	Maladies virales, âge supérieur à 17 ans, très courte durée	7733	1 010	661,72 €	188,19 €	0,00 €	1,28%
18M032	Maladies virales, âge supérieur à 17 ans, niveau 2	3 383	250	3 215,28 €	1 180,96 €	237,72 €	1,15%
Autres	NA	NA	NA	NA	NA	NA	8,77%
Tarif moyen agrégé €2022	4 533,27 €						
Taux de remboursement	80%						
Coût pris en charge par l'AM	3 626,61 €						
Coût total avec transport €2022	3 701,85 €						

Source : rapport technique de l'industriel, décembre 2022

Tableau 37. Coût moyen d'une hospitalisation avec passage en soins critiques pour prise en charge de la COVID-19 (source : rapport technique de l'industriel du 16/12/2022).

GHM	Intitulé	N séjours Scan-santé 2021, Public	N séjours Scan-santé 2021, Privé	Tarif Public (€2022)	Tarif Privé (€2022)	Honoraire PRIVE (€2022)	Proportion
04M074	Infections et inflammations respiratoires, âge supérieur à 17 ans, niveau 4	46 279	4 693	8 585,65 €	5 022,76 €	2 726,24 €	41,79%
04M073	Infections et inflammations respiratoires, âge supérieur à 17 ans, niveau 3	90 690	9 986	6 467,60 €	3 099,48 €	1 209,97 €	30,16%
04M072	Infections et inflammations respiratoires, âge supérieur à 17 ans, niveau 2	67 252	7 933	4 168,51 €	2 456,02 €	832,98 €	9,54%
04M071	Infections et inflammations respiratoires, âge supérieur à 17 ans, niveau	15 678	1 705	2 404,23 €	1 529,23 €	524,09 €	2,77%
04M07T	Transferts et autres séjours courts pour infections et inflammations respiratoires, âge supérieur à 17 ans	60 619	4 236	738,87 €	184,90 €	0,00 €	2,11%
04M134	Œdème pulmonaire et détresse respiratoire, niveau 4	7 733	1 010	10 801,32 €	2 673,79 €	2 188,36 €	1,90%
04M24E	Affections de la CMD 04 avec décès : séjours de	14 232	1 057	811,04 €	448,66 €	232,74 €	0,90%

	moins de 2 jours						
04M132	Œdème pulmonaire et détresse respiratoire, niveau 2	9 063	821	4 106,19 €	1 807,13 €	1 052,37 €	0,79%
04M133	Œdème pulmonaire et détresse respiratoire, niveau 3	11 167	988	6 478,76 €	2 547,19 €	1 601,90 €	0,83%
Autres	NA	NA	NA	NA	NA	NA	9,21%
Tarif moyen agrégé €2022	6 202,96 €						
Taux de remboursement	80%						
Coût pris en charge par l'AM	4 962,37 €						
Coût total avec transport €2022	5 037,60 €						

Source : rapport technique de l'industriel, décembre 2022

Tableau 38. Coût total d'un séjour à l'hôpital avec passage en soins critiques (source : rapport technique de l'industriel du 16/12/2022).

	Coût	Source
Supplément journalier – soins critiques		
Réanimation	807,21 €	Ministère de la Santé, Tarif arrêté 2020
Soins intensifs	404,08 €	
Surveillance continue	323,27 €	
Tarif moyen du supplément journalier	511,52 €	Calcul
Taux de remboursement	80%	Améli.fr
Tarif moyen de supplément journalier pris en charge par l'Assurance Maladie	409,22 €	Calcul
Nombre de jours passés en soins critiques	14,9 jours	ScanCOVID, DREES
Coût total du supplément journalier	6 097,38 €	Calcul
Coût moyen d'une hospitalisation avec passage en soins critiques	5 037,60 €	ScanCOVID ENC
Coût total d'un séjour à l'hôpital avec passage en soins critiques	11 134,98 €	Calcul

Source : rapport technique de l'industriel, décembre 2022

Tableau 39. Coût moyen d'un séjour en SSR (source : rapport technique de l'industriel du 16/12/2022).

GME	N séjours ENC SSR 2019, Public DAF	N séjours ENC SSR 2019, Privé OQN	TARIF Public DAF 2022	TARIF Privé OQN 2022	Tarif moyen
0415A0 « Infections broncho-pulmonaires (non tuberculeuses), score phy <= 12 - zéro jour »	227	369	253,40 €	124,95 €	173,87 €
0415A1 « Infections broncho-pulmonaires (non tuberculeuses), score phy <= 12 - niveau 1 »	103	115	5 259,73 €	4 077,49 €	4 636,07 €
0415A2 « Infections broncho-pulmonaires (non tuberculeuses), score phy <= 12 - niveau 2 »	107	45	7 272,20 €	5 802,22 €	6 837,01 €
0415B1 « Infections broncho-pulmonaires (non tuberculeuses), score phy >= 13 - niveau 1 »	96	57	5 696,17 €	5 213,27 €	5 516,26 €
0415B2 « Infections broncho-pulmonaires (non tuberculeuses), score phy >= 13 - niveau 2 »	122	48	8 872,43 €	7 759,98 €	8 558,32 €
Tarif moyen agrégé	3 454,17 €				
Taux de remboursement	80%				
Coût total pris en charge par l'AM	2 763,33 €				
Coût avec transports €2021	2 800,95 €				

Source : rapport technique de l'industriel, décembre 2022

Tableau 40. Valorisation des coûts liés à la fin de vie (soins palliatifs) en MCO en analyse de sensibilité (source : rapport technique de l'industriel du 16/12/2022).

MCO : GHM associé au code Z515	N séjours 2019, Public (ATIH)	N séjours 2019, Privé (ATIH)	Tarif Public (€2022)	Tarif Privé (€2022)	Honoraires Privé (ENCC 2019)		Coût moyen
					€2019	€2021	
23Z02Z Soins Palliatifs, avec ou sans acte	66 385	20 573	6 595,17 €	4 802,26 €	837,07 €	835,60 €	6 368,69 €
23Z02T Soins Palliatifs, avec ou sans	6 924	1 520	588,14 €	450,42 €	110,28 €	110,08 €	583,16 €

acte, très courte durée						
Coût moyen agrégé €2022	5 856,61 €					
Taux de remboursement	80%					
Coût pris en charge par l'AM	4 731,59 €					

Source : rapport technique de l'industriel, décembre 2022

Une analyse de sensibilité teste la prise en compte de la réinfection en termes de coûts.

Les coûts implémentés dans le modèle d'impact budgétaire pour l'analyse de sensibilité correspondent aux coûts moyens par patient du traitement par EVUSHELD et prise en charge standard issu du modèle.

Les coûts moyens par patients utilisés dans l'analyse d'impact budgétaire testant la réinfection sont :

- Pour le bras prise en charge standard : 851 €
- Pour le bras EVUSHELD retraité avec efficacité : [REDACTED] €
- Pour le bras EVUSHELD retraité sans efficacité : [REDACTED] €

5.3. Présentation des résultats et exploration de l'incertitude

5.3.1. Analyse de référence

Tableau 41. Résultats des analyses de sensibilité sur les choix structurants et de modélisation (source : rapport technique de l'industriel du 16/12/2022).

	Paramètres	Analyse de référence	Analyse de sensibilité	IB	% variation
IB de l'analyse principale : [REDACTED]					
AS 1	Horizon temporel	3 ans	1 an	[REDACTED]	-67,00%
AS 2	Taux d'hospitalisation	TACKLE : 8,9% RR : 0,4951	TACKLE : 9,8% RR : 0,5089	[REDACTED]	-0,75%
AS3	Réinfection	Non pris en compte	Pris en compte : 0,93% Réinfections avec retraitement et maintien de l'effet d'EVUSHELD Coût sans EVUSHELD : 851 € Coût avec retraitement EVUSHELD : 3 252 €	[REDACTED]	+1,62%

AS4			Pris en compte : 0,93% Retraitement sans efficacité Coût pour le bras placebo : 851 € Coût pour le bras EVUSHELD : [REDACTED] €	[REDACTED]	+1,78%
AS 5	Evènements indésirables	EI grade 1-2 EVUSHELD (TACKLE)	Absence d'EI	[REDACTED]	-0,04%
AS 6	Coûts des traitements de la COVID-19	Pris en compte sur la base des avis d'experts (ROACTEMRA et OLUMIANT)	Non pris en compte	[REDACTED]	+0,24%
AS 7	COVID-long	Prise en compte	Pas de prise en compte	[REDACTED]	+0,11%
AS8	Urgences	Pris en compte	Non pris en compte	[REDACTED]	0,00%
AS9	SSR	Pris en compte	Non pris en compte	[REDACTED]	+0,58%

Source : rapport technique de l'industriel, décembre 2022

Tableau 42. Résultats de l'analyse de sensibilité déterministe (source : rapport technique de l'industriel du 16/12/2022).

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 = €							
Age	46,1	30,9	61,3			0,00%	0,00%
% homme	49,6%	39,7%	59,5%			0,00%	0,00%
Efficacité EVUSHELD – RR	0,4951	0,2114	0,7789			-5,95%	5,95%
Efficacité Placebo – RR	1	1	1			0,00%	0,00%
% d'hospitalisation	8,9	7,1%	10,7%			2,12%	-2,12%
% Urgences	1,5%	1,2%	1,8%			0,00%	0,00%
Répartition des patients hospitalisés	76,52%	61,22%	91,82%			0,66%	-0,66%

Probabilité de décès – Hospitalisation conventionnelle	10,9%	8,7%	13,1%			0,00%	0,00%
Probabilité de décès – Soins critiques	21,1%	16,9%	25,3%			0,00%	0,00%
Coût d'administration d'EVUSHELD	10,17€	8,14 €	12,20 €			-0,08%	0,08%
Coût – Réaction au site d'injection	19,25 €	15,40 €	23,10 €			-0,01%	0,01%
Incidence – Réaction au site d'injection	5,3%	4,2%	6,4%			-0,01%	0,01%
Coût - SSR	2 800,95 €	2 240,76 €	3 361,14 €			0,12%	-0,12%
Coût - Urgences	41,11€	32,89€	49,33€			0,00%	0,00%
Coût de la HAD	2 058,08 €	1 646,46 €	2 469,70 €			0,02%	-0,02%
Coût hospitalisation conventionnelle	3 701,85 €	2 961,48 €	4 442,22 €			1,06%	-1,06%
Coût hospitalisation avec soins critiques	11 134,98 €	8 907,98 €	13 361,98 €			0,88%	-0,88%
Coût symptômes longs de la COVID-19 – Dyspnée	252,35 €	201,88 €	302,82 €			0,01%	-0,01%
Coût symptômes longs de la COVID-19 - Douleurs	204,31 €	163,45 €	245,17 €			0,01%	-0,01%
Coût symptômes longs de la COVID-19 – Mémoire/Trouble cognitif	84,00 €	67,20 €	100,80 €			0,00%	0,00%
Coût symptômes longs de la COVID-19 – Insomnie	70,00 €	56,00 €	84,00 €			0,00%	0,00%
Coût symptômes longs de la COVID-19 – Hyposmie/anosmie	84,00 €	67,20 €	100,80 €			0,00%	0,00%

Source : rapport technique de l'industriel, décembre 2022

Tableau 43. Résultats des analyses de scénario sur le prix d'EVUSHELD (source : rapport technique de l'industriel du 16/12/2022).

	Prix d'EVUSHELD + honoraire de dispensation	Impact budgétaire	Variation de l'impact budgétaire
Analyse principale			NA
Diminution de 5%			-5,50%
Diminution de 10%			-11,01%

Diminution de 15%			-16,51%
-------------------	--	--	---------

Source : rapport technique de l'industriel, décembre 2022

5.3.2. Analyse complémentaire

Tableau 44. Effectifs des populations rejointes de l'analyse d'impact budgétaire (source : rapport technique de l'industriel du 16/12/2022).

Populations d'intérêt	Produit	Année 1	Année 2	Année 3	Cumul
Population cible		704 064	706 176	708 295	2 118 535
Scénario SANS EVUSHELD					
Population cible	Prise en charge standard	704 064	706 176	708 295	2 118 535
	EVUSHELD	0	0	0	0
Scénario AVEC EVUSHELD					
Population	Prise en charge standard				
Population rejointe	EVUSHELD				

Source : rapport technique de l'industriel, décembre 2022

Tableau 45. Coûts annuels par poste de coûts pour chaque scénario. (source : rapport technique de l'industriel du 16/12/2022).

	Années	Année 1	Année 2	Année 3	Cumul
Scénario « sans EVUSHELD »					
Coût total					
Coûts liés à la prise en charge standard					
Coût de traitement	0€	0€	0€	0€	
Coûts des traitements/prise en charge de la COVID-19	463 763 678 €	465 154 842 €	466 550 618 €		1 395 469 138 €
Coût des symptômes longs de la COVID-19	25 787 411 €	30 379 231 €	30 470 385 €		86 637 026 €
Scénario « avec EVUSHELD »					
Coût total					
Coûts liés à la prise en charge standard pour la population ne recevant pas EVUSHELD					
Coût de traitement	0 €	0 €	0 €	0 €	
Coûts des traitements/prise en charge de la COVID-19	459 543 428 €	460 782 387 €	462 351 662 €		1 382 677 477 €
Coût des symptômes longs de la COVID-19					
Coûts liés à la prise en charge avec EVUSHELD pour la population rejointe					
Coût d'acquisition d'EVUSHELD					
Coût d'administration	65 159 €	67 509 €	64 830 €		197 498 €
Événements indésirable	6 537 €	6 772 €	6 504 €		19 813 €

	Années	Année 1	Année 2	Année 3	Cumul
Coûts des traitements/prise en charge de la COVID-19		3 090 587 €	3 202 051 €	3 074 993 €	9 367 631 €
Coût des symptômes longs de la COVID-19					

Source : rapport technique de l'industriel, décembre 2022

Tableau 46. Impact budgétaire (IB) relatif à l'introduction d'EVUSHELD dans la population de l'indication demandée au remboursement (source : rapport technique de l'industriel du 16/12/2022).

Années	Année 1	Année 2	Année 3	Cumul
Coût total	(3,24%)*	(3,32%)*	(3,18%)*	(3,25%)*
Coût d'acquisition	(100%)*	(100%)*	(100%)*	(100%)*
Coût d'administration	65 159 € (100%)*	67 509 € (100%)*	64 830 € (100%)*	197 498 € (100%)*
Événements indésirable	6 537 € (100%)*	6 772 € (100%)*	6 504 € (100%)*	19 813 € (100%)*
Coûts de prise en charge de la COVID-19	-1 129 662 € (-0,24%)*	-1 170 404 € (-0,25%)*	-1 123 963 € (-0,24%)*	-3 424 030 € (-0,25%)*
Coût des symptômes longs de la COVID-19	(-0,06%)*	(-0,06%)*	(-0,06%)*	(-0,06%)*

*% de variation du poste de coût/dépense par rapport au scénario sans EVUSHELD.

Source : rapport technique de l'industriel, décembre 2022

Tableau 47. Résultats des analyses de sensibilité sur les choix structurants et de modélisation (source : rapport technique de l'industriel du 16/12/2022).

	Paramètres	Analyse de référence	Analyse de sensibilité	IB	% variation
IB de l'analyse principale : €					
AS 1	Horizon temporel	3 ans	1 an		-67,00%
AS 2	Taux d'hospitalisation	TACKLE recalculé : 6,26% RR : 0,4951	TACKLE : 9,8% RR : 0,5089		-3,77%
AS3	Réinfection	Non pris en compte	Pris en compte : 0,93% Réinfections avec traitement et maintien de l'effet d'EVUSHELD		+1,62%

			Coût sans EVUSHELD : 701 € Coût avec retraitement EVUSHELD : [REDACTED]		
AS4			Pris en compte : 0,93% Retraitement sans efficacité Coût pour le bras placebo : 701 € Coût pour le bras EVUSHELD : [REDACTED] €	[REDACTED]	+1,73%
AS 5	Evènements indésirables	EI grade 1-2 EVUSHELD (TACKLE)	Absence d'EI	[REDACTED]	-0,04%
AS 6	Coûts des traitements de la COVID-19	Pris en compte sur la base des avis d'experts (ROACTEMRA et OLUMIANT)	Non pris en compte	[REDACTED]	+0,17%
AS 7	COVID-long	Prise en compte	Pas de prise en compte	[REDACTED]	+0,07%
AS8	Urgences	Pris en compte	Non pris en compte	[REDACTED]	0,00%
AS9	SSR	Pris en compte	Non pris en compte	[REDACTED] €	+0,39%

Source : rapport technique de l'industriel, décembre 2022

Tableau 48. Résultats de l'analyse de sensibilité déterministe (source : rapport technique de l'industriel du 16/12/2022).

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 = ██████████ €							
Age	46,1	30,9	61,3	██████████	██████████	0,00%	0,00%
% homme	49,6%	39,7%	59,5%	██████████	██████████	0,00%	0,00%
Efficacité EVUSHELD – RR	0,4951	0,2114	0,7789	██████████	██████████	-4,06%	4,06%
Efficacité Placebo – RR	1	1	1	██████████	██████████	0,00%	0,00%
% d’hospitalisation	6,62%	5,01%	7,51%	██████████	██████████	1,44%	-1,44%

% Urgences	1,5%	1,2%	1,8%			0,00%	0,00%
Répartitions des patients hospitalisés	76,52%	61,22%	91,82%			0,45%	-0,45%
Probabilité de décès – Hospitalisation conventionnelle	10,9%	8,7%	13,1%			0,00%	0,00%
Probabilité de décès – Soins critiques	21,1%	16,9%	25,3%			0,00%	0,00%
Coût d'administration d'EVUSHELD	10,17€	8,14 €	12,20 €			-0,08%	0,08%
Coût – Réaction au site d'injection	19,25 €	15,40 €	23,10 €			-0,01%	0,01%
Incidence – Réaction au site d'injection	5,3%	4,2%	6,4%			-0,01%	0,01%
Coût - SSR	2 800,95 €	2 240,76 €	3 361,14 €			0,08%	-0,08%
Coût - Urgences	41,11€	32,89€	49,33€			0,00%	0,00%
Coût de la HAD	2 058,08 €	1 646,46 €	2 469,70 €			0,01%	-0,01%
Coût hospitalisation conventionnelle	3 701,85 €	2 961,48 €	4 442,22 €			0,72%	-0,72%
Coût hospitalisation avec soins critiques	11 134,98 €	8 907,98 €	13 361,98 €			0,60%	-0,60%
Coût symptômes longs de la COVID-19 – Dyspnée	252,35 €	201,88 €	302,82 €			0,01%	-0,01%
Coût symptômes longs de la COVID-19 - Douleurs	204,31 €	163,45 €	245,17 €			0,01%	-0,01%
Coût symptômes longs de la COVID-19 – Mémoire/Trouble cognitif	84,00 €	67,20 €	100,80 €			0,00%	0,00%
Coût symptômes longs de la COVID-19 – Insomnie	70,00 €	56,00 €	84,00 €			0,00%	0,00%
Coût symptômes longs de la COVID-19 – Hyposmie/anosmie	84,00 €	67,20 €	100,80 €			0,00%	0,00%

Source : rapport technique de l'industriel, décembre 2022

Table des annexes

Annexe 1.	Documents supports	85
Annexe 2.	Échange technique avec l'industriel	86

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 19 octobre 2022) ;
- Rapport technique « Document support pour le dépôt du dossier d'analyse de l'efficacité d'EVUSHELD dans le traitement de la COVID-19 auprès de la CEESP » (version actualisée du 16 décembre 2022) ;
- Version électronique du modèle économique au format Excel (version actualisée du 16 décembre 2022)
- Rapport technique « Document support pour le dépôt du dossier d'analyse de l'impact budgétaire d'EVUSHELD dans le traitement de la COVID-19 auprès de la CEESPT » (version actualisée du 16 décembre 2022) ;
- Version électronique du modèle économique au format Excel (version actualisée du 16 décembre 2022) ;
- Réponses aux questions techniques adressées le 16 décembre 2022.

Des documents complémentaires ont également été fournis dans le dossier :

- Rapport soumis à la Commission de la transparence ;
- Bibliographies du rapport de présentation et du rapport technique.
- Documents supports

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.

Analyse d'efficience

DONNES CLINIQUES

1. Concernant le délai d'administration d'EVUSHELD par rapport à l'apparition des symptômes, disposez-vous de données de vie réelle permettant de documenter le délai médian/moyen d'administration d'EVUSHELD par rapport à l'apparition des symptômes ?
2. Disposez-vous de données préliminaires issues de l'accès précoce ?
3. Pouvez-vous ajouter au tableau 6 du rapport technique les caractéristiques des patients de la population mFAS ?

CHOIX STRUCTURANTS DE L'EVALUATION

Population d'analyse

4. Concernant la présentation des résultats des analyses en sous-populations à travers les forest-plot page 35 du rapport technique :
 - a. Pouvez-vous ajouter l'estimation de l'efficacité pour la population totale ?
 - b. Pouvez-vous expliquer sur quelle population les analyses en sous-populations sont réalisées (les effectifs totaux ne sont pas retrouvés) ?
-

CHOIX DE MODELISATION

Population simulée

5. Dans quelle mesure les critères d'inclusion de l'essai TACKLE sont cohérents avec la définition de la population à risque de forme sévère de l'indication évaluée ? Pouvez-vous davantage discuter des différences de périmètre en matière de définition du risque entre la population simulée et la population d'analyse, et de l'impact attendu sur les résultats ?
6. Pouvez-vous actualiser l'exercice d'analyse de la représentativité de la population simulée par rapport à la population d'analyse avec les dernières données publiées par EPI-PHARE relatives à l'utilisation de PAXLOVID ?
7. Il est attendu qu'une analyse de sensibilité en scénario soit fournie retenant un âge moyen simulant l'âge de la population française attendue être traitée par EVUSHELD (par exemple selon le rapport EPI-PHARE) et que les résultats soient commentés.

Choix et structure du modèle

8. A travers la combinaison de la réduction démontrée du risque d'hospitalisation en faveur d'EVUSHELD et de l'application de taux de mortalité dépendants des types d'hospitalisation, un bénéfice indirect sur la survie est modélisé pour EVUSHELD comparativement à la prise en charge standard. Pouvez-vous discuter davantage ce bénéfice au regard des résultats de l'essai pivot TACKLE ?
9. Concernant la structure de l'arbre de décision :

- a. Pouvez-vous décrire comment ont été déterminés les différents parcours de prise en charge des patients pendant l'infection, correspondant au deuxième nœud de l'arbre de décision ?
- b. Dans quelle mesure aurait-il été pertinent de subdiviser le parcours de prise en charge des patients hospitalisés en soins critiques selon leur besoin en matière d'assistance respiratoire (par exemple : ventilation mécanique) ?
10. Concernant la structure du modèle de Markov : dans la structure de ce dernier, le COVID-long est considéré comme un état de santé. Pouvez-vous discuter la considération de ces symptômes prolongés à travers un état de santé en comparaison à un événement intercurrent ?

Probabilités de transition

11. Concernant l'estimation de la réduction du risque d'hospitalisation dans la modélisation, pouvez-vous discuter davantage de la considération du critère principal de jugement composite (survenue de décès ou hospitalisation) de l'essai pivot TACKLE comme proxy de l'hospitalisation ?
12. Concernant la probabilité de développer des symptômes longs après une prise en charge ambulatoire, il est expliqué dans le rapport technique que les « premières données relatives aux symptômes longs mentionnaient une probabilité de 10% ». Pouvez-vous indiquer à quelles données il est fait référence ?
13. Le surrisque de mortalité appliqué aux patients ayant nécessité une prise en charge en soins critiques dans l'état COVID-long traduit-il : le surrisque associé aux symptômes du COVID-long, ou celui associé à la survenue d'un épisode sévère de la COVID dont la prise en charge a entraîné une hospitalisation en soins critiques ? Une éventuelle modification de l'analyse de référence (si jugée pertinente) et une précision de la définition de l'état COVID-long (différenciation entre séquelles de l'hospitalisation et/ou symptômes prolongés) en lien avec la question 10 sont attendues.

IDENTIFICATION, MESURE ET VALORISATION DES UTILITES

Les sources de données mobilisées et l'approche mise en œuvre dans l'estimation des différentes désutilités de la modélisation questionnent.

14. Concernant les sources de données mobilisées :
 - Pouvez-vous davantage présenter les sources mobilisées en renseignant pour chacune d'entre elles, la méthode d'éllicitation des préférences, et les caractéristiques de la population étudiée (a minima son âge et sa nationalité) ?
 - Dans le cas où l'estimation de la qualité de vie a reposé sur l'instrument EQ-5D, il est attendu de renseigner la version du questionnaire administrée (3L ou 5L) et la matrice de valorisation retenue. Compte-tenu notamment des effets d'ancrage connus entre les deux versions du questionnaire, une homogénéité des sources est attendue en analyse de référence. À défaut, une discussion approfondie des limites inhérentes est attendue ;
 - Enfin, il est attendu une discussion approfondie de la transposabilité des sources de données mobilisées à la population simulée et à la population d'analyse.
15. Pouvez-vous discuter de la robustesse de la méthode d'estimation des désutilités, à savoir le calcul de la différence entre les utilités d'un événement d'intérêt et d'un état de référence issu d'une même étude ? Il est attendu que cette approche soit discutée notamment au regard de l'hétérogénéité des sources mobilisées.

IDENTIFICATION, MESURE ET VALORISATION DES COUTS

16. Concernant la prise en charge ambulatoire, pourquoi une proportion de 20% des patients font l'objet d'un suivi renforcé dans la mesure ils sont à risque de forme sévère ? Par ailleurs, pourquoi ne pas avoir considéré les réponses rapides de la HAS ?
 17. Pouvez-vous discuter d'un éventuel double comptage pour la prise en charge du COVID-long, à savoir 4 consultations annuelles auprès d'un neurologue pour la prise en charge des douleurs, et 4 consultations annuelles auprès d'un neurologue pour la prise en charge des troubles cognitifs ?
-

VALIDATION

18. Un exercice de validation externe des résultats de la modélisation est attendu.
-

ANALYSES DE SENSIBILITE

19. Concernant les analyses de sensibilité en scénario prenant en compte le risque de réinfection :
 - a. Pouvez-vous commenter le fondement des analyses de sensibilité en scénario proposées AS 10 et 11 ?
 - b. Pouvez-vous décrire succinctement les postes de coûts sur lesquels reposent l'estimation des coûts moyens présentés à la section 5.7.12 ?
20. Au sein de l'analyse de référence et de l'analyse complémentaire considérant un taux d'hospitalisation corrigé, pouvez-vous conduire une analyse de sensibilité en scénario « extrême » simulant un risque de réinfection sur un horizon temporel plus court ?
21. Concernant les analyses de sensibilité déterministes, il est attendu une variation plus importante des paramètres dont les bornes ont été fixées arbitrairement.
22. Dans l'analyse probabiliste, il est indiqué dans le tableau 88 du rapport technique que le risque relatif d'hospitalisation suit une distribution beta, tandis que page 178 et dans le modèle il est fait référence à une distribution log-normale. Pouvez-vous vérifier ce tableau ?

Analyse de l'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.

CHOIX DE MODELISATION

Population cible et rejointe

1. Concernant l'estimation de la population rejointe :
 - a. Pouvez-vous discuter et justifier de manière plus approfondie la faible utilisation d'EVUSHELD projetée dans le modèle ? Toute modification jugée nécessaire pourra être apportée.
En complément des analyses de sensibilité sur les taux de pénétration du marché (+/- 20%), pouvez-vous également conduire des analyses de sensibilité traduisant une utilisation plus importante du produit.
 - b. Pouvez-vous davantage décrire l'estimation des différentes parts de marché ? Comment s'expliquent les variations des parts de marché à partir des données empiriques mentionnées ?
 - c. Pouvez-vous expliciter ce qu'il est entendu par le troisième argument sur lequel se fonde la pénétration du produit sur le marché : « la prise en compte du recouvrement de population cible avec l'indication d'EVUSHELD en prophylaxie. »
2. Pouvez-vous expliciter ce qu'il est entendu page 70 du rapport technique par : « la population cible n'a pas été testée compte tenu du fait que la population cible et les taux de pénétration du marché ont été estimées de façon interdépendante. »

IDENTIFICATION, MESURE ET VALORISATION DES COUTS

3. Pouvez-vous discuter et éventuellement adopter une démarche homogène (si jugée pertinente) dans l'estimation des taux de remboursement considérés ?

Explication : dans le cadre de la valorisation du parcours de soins des patients atteints d'un COVID long les taux de remboursement considérés sont inférieurs à 100%, alors que l'acquisition d'EVUSHELD est prise en charge à 100% au titre de l'ALD des patients.

Table des illustrations et des tableaux

Table des figures

Figure 1. Structure du modèle implémentée dans l'analyse économique	14
Figure 2. Diagramme de Tornado de l'analyse de sensibilité déterministe	27
Figure 3. Diagramme de Tornado de l'analyse de sensibilité déterministe	37
Figure 4. Structure du modèle (source : rapport technique de l'industriel du 16/12/2022)	39
Figure 5. Nuage de points sur le plan coût-efficacité de l'analyse de sensibilité probabiliste (1 000 itérations), analyse principale (source : rapport technique de l'industriel du 16/12/2022).	69
Figure 6. Structure du modèle d'impact budgétaire d'EVUSHELD source : rapport technique de l'industriel du 16/12/2022).	71

Table des tableaux

Tableau 1. Synthèse des réserves sur l'étude d'efficience	7
Tableau 2. Synthèse des réserves sur l'étude d'impact budgétaire	8
Tableau 3. Contexte administratif*	9
Tableau 4. Contexte clinique	10
Tableau 5. Etudes en cours dans l'indication évaluée	10
Tableau 6. Caractéristiques de la population simulée	13
Tableau 7. sources de données des probabilités de transition	17
Tableau 8. Durée moyenne de prise en charge (hypothèses et sources)	19
Tableau 9. Probabilités de l'arbre de décision et du modèle de Markov	20
Tableau 10. Études issues de la littérature mobilisées dans l'estimation de l'utilité	22
Tableau 11. Scores d'utilité intégrés	23
Tableau 12. Principaux résultats des analyses de sensibilité en scénario	28
Tableau 13. Résultats de l'analyse en scénario sur le taux d'hospitalisation	29
Tableau 14. Évolution de la population cible au cours de l'horizon temporel	31
Tableau 15. Estimation des parts de marché	32
Tableau 16 : Caractéristiques disponibles des patients (source : rapport technique de l'industriel du 16/12/2022)	38
Tableau 17. EI de grade 1 et 2 pris en compte dans le bras EVUSHELD (source : rapport technique de l'industriel du 16/12/2022)	39
Tableau 18. TACKLE. Evaluation du critère principal d'efficacité : COVID-19 sévère ou décès de toute cause à J29, (population mFAS) – date de gel de la base de données : 21 août 2021 (date de l'analyse principale) (source : rapport technique de l'industriel du 16/12/2022)	40

Tableau 19. Risque relatif d'hospitalisation en analyse de référence (source : rapport technique de l'industriel du 16/12/2022).	40
Tableau 20. Synthèse des hypothèses et des choix de modélisation (source : rapport technique de l'industriel du 16/12/2022).	41
Tableau 21. Score d'utilité par âge de la population française (source : rapport technique de l'industriel du 16/12/2022).	45
Tableau 22. Synthèse des données d'utilité implémentées dans le modèle (source : rapport technique de l'industriel du 16/12/2022).	46
Tableau 23. Hypothèses et analyses de sensibilité spécifiques à l'évaluation de la qualité de vie (source : rapport technique de l'industriel du 16/12/2022).	47
Tableau 24. Ressources consommés, coûts unitaires et coûts par cycle (source : rapport technique de l'industriel du 16/12/2022).	48
Tableau 25. Hypothèses et analyses de sensibilité spécifiques à l'évaluation des coûts (source : rapport technique de l'industriel du 16/12/2022).	51
Tableau 26. Données relatives aux taux d'hospitalisation en population générale (source : rapport technique de l'industriel du 16/12/2022).	52
Tableau 27. Validité externe des paramètres du modèle décrivant la trajectoire des patients (source : rapport technique de l'industriel du 16/12/2022).	53
Tableau 28. Analyses de sensibilité déterministes sur les choix structurants et les choix de modélisation (source : rapport technique de l'industriel du 16/12/2022).	54
Tableau 29. Analyses de sensibilité sur les choix structurants et les choix de modélisation (source : rapport technique de l'industriel du 16/12/2022).	58
Tableau 30. Paramètres considérés dans les analyses de sensibilité déterministes et probabilistes (source : rapport technique de l'industriel du 16/12/2022).	63
Tableau 31. Analyses de sensibilité déterministes sur les choix structurants et les choix de modélisation (source : rapport technique de l'industriel du 16/12/2022).	66
Tableau 32. Résultats de l'analyse en scénario sur le taux d'hospitalisation (source : rapport technique de l'industriel du 16/12/2022).	70
Tableau 33. Taux de remboursement des actes et soins médicaux (source : rapport technique de l'industriel du 16/12/2022).	71
Tableau 34. Taux de remboursement des médicaments par l'Assurance Maladie (source : rapport technique de l'industriel du 16/12/2022).	72
Tableau 35. Coût moyen de la HAD (source : rapport technique de l'industriel du 16/12/2022).	72
Tableau 36. Coût moyen d'une hospitalisation conventionnelle pour prise en charge de la COVID-19 (source : rapport technique de l'industriel du 16/12/2022).	72
Tableau 37. Coût moyen d'une hospitalisation avec passage en soins critiques pour prise en charge de la COVID-19 (source : rapport technique de l'industriel du 16/12/2022).	74
Tableau 38. Coût total d'un séjour à l'hôpital avec passage en soins critiques (source : rapport technique de l'industriel du 16/12/2022).	75

Tableau 39. Coût moyen d'un séjour en SSR (source : rapport technique de l'industriel du 16/12/2022).	76
Tableau 40. Valorisation des coûts liés à la fin de vie (soins palliatifs) en MCO en analyse de sensibilité (source : rapport technique de l'industriel du 16/12/2022).	76
Tableau 41. Résultats des analyses de sensibilité sur les choix structurants et de modélisation (source : rapport technique de l'industriel du 16/12/2022).	77
Tableau 42. Résultats de l'analyse de sensibilité déterministe (source : rapport technique de l'industriel du 16/12/2022).	78
Tableau 43. Résultats des analyses de scénario sur le prix d'EVUSHELD (source : rapport technique de l'industriel du 16/12/2022).	79
Tableau 44. Effectifs des populations rejointes de l'analyse d'impact budgétaire (source : rapport technique de l'industriel du 16/12/2022).	80
Tableau 45. Coûts annuels par poste de coûts pour chaque scénario. (source : rapport technique de l'industriel du 16/12/2022).	80
Tableau 46. Impact budgétaire (IB) relatif à l'introduction d'EVUSHELD dans la population de l'indication demandée au remboursement (source : rapport technique de l'industriel du 16/12/2022).	81
Tableau 47. Résultats des analyses de sensibilité sur les choix structurants et de modélisation (source : rapport technique de l'industriel du 16/12/2022).	81
Tableau 48. Résultats de l'analyse de sensibilité déterministe (source : rapport technique de l'industriel du 16/12/2022).	82

Références bibliographiques

- 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.
- Goswami H, Alsumali A, Jiang Y, Schindler M, Duke ER, Cohen J, et al. Cost-Effectiveness Analysis of Molnupiravir Versus Best Supportive Care for the Treatment of Outpatient COVID-19 in Adults in the US. *Pharmacoeconomics.* juill 2022;40(7):699-714.
- Oksuz E, Malhan S, Gonen MS, Kutlubay Z, Keskindemirci Y, Jarrett J, et al. Cost-Effectiveness Analysis of Remdesivir Treatment in COVID-19 Patients Requiring Low-Flow Oxygen Therapy: Payer Perspective in Turkey. *Adv Ther.* sept 2021;38(9):4935-48.
- Padula WV, Miano MA, Kelley MA, Crawford SA, Choy BH, Hughes RM, et al. A Cost-Utility Analysis of Remote Pulse-Oximetry Monitoring of Patients With COVID-19. *Value Health.* juin 2022;25(6):890-6.
- EPI-Phare. Étude d'utilisation de l'antiviral oral Paxlovid du 4 février au 27 octobre 2022 en France [Internet]. EPI-PHARE. 2022 [cité 7 déc 2022]. Disponible sur: <https://www.epi-phare.fr/rapports-detudes-et-publications/utilisation-paxlovid-novembre2022/>
- EPI-Phare. Etude d'utilisation de l'antiviral oral Paxlovid du 4 février au 29 juin 2022 [Internet]. 2022. Disponible sur: https://www.epi-phare.fr_app_uploads_2022_09_epi-phare_utilisation_paxlovid_20220913.pdf
- 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>
- ScanSanté. ScanCovid [Internet]. [cité 19 janv 2022]. Disponible sur: <https://scancovid.scansante.fr/scancovid/>
- Garrigues E, Janvier P, Kherabi Y, Le Bot A, Hamon A, Gouze H, et al. Post-discharge persistent symptoms and health-related quality of life after hospitalization for COVID-19. *J Infect.* déc 2020;81(6):e4-6.
- Santé Publique France. Surveillance syndromique - SURSAUD® – Santé Publique France [Internet]. [cité 14 oct 2022]. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/surveillance-syndromique-sursaud-r>
- 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.
- Ministère des Solidarité et de Santé. Qu'en est-il du recours aux soins et des soins d'urgences ? [Internet]. Disponible sur: https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/infographie_-_qu_en_est-il_du_recours_aux_soins_et_des_soins_d_urgence.pdf
- 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>
- 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).
- Boëlle PY, 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.
- Guedj E, Lazarini F, Morbelli S, Ceccaldi M, Hautefort C, Kas A, et al. Long COVID and the brain network of Proust's madeleine: targeting the olfactory pathway. *Clin Microbiol Infect.* sept 2021;27(9):1196-8.
- 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.
- Huang C, Huang L, Wang Y, Li X, Ren L, Gu X, et al. 6-month consequences of COVID-19 in patients discharged from hospital: a cohort study. *Lancet.* 16 janv 2021;397(10270):220-32.
- 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.
- 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/>
- 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.
- Poudel AN, Zhu S, Cooper N, Roderick P, Alwan N, Tarrant C, et al. Impact of Covid-19 on health-related quality of life of patients: A structured review. *PLoS One.* 2021;16(10):e0259164.

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.

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.

Hagiwara Y, Shiroya T, Shimozuma K, Kawahara T, Uemura Y, Watanabe T, et al. Impact of Adverse Events on Health Utility and Health-Related Quality of Life in Patients Receiving First-Line Chemotherapy for Metastatic Breast Cancer: Results from the SELECT BC Study. *Pharmacoeconomics*. févr 2018;36(2):215-23.

Salje H, Tran Kiem C, Lefrancq N, Courtejoie N, Bosetti P, Paireau J, et al. Estimating the burden of SARS-CoV-2 in France. *Science*. 10 juill 2020;369(6500):208-11.

Lapidus N, Paireau J, Levy-Bruhl D, de Lamballerie X, Severi G, Touvier M, et al. Do not neglect SARS-CoV-2 hospitalization and fatality risks in the middle-aged adult population. *Infect Dis Now*. juin 2021;51(4):380-2.

Abréviations et acronymes

ACE	Analyse coût-efficacité
ACU	Analyse coût-utilisé
AV	Année de vie
CEESP	Commission d'évaluation économique et de santé publique
EI	Evènement indésirables
HAD	Hospitalisation à domicile
HAS	Haute Autorité de santé
HC	Hospitalisation conventionnelle
HSC	Hospitalisation en soins critiques
IB	Impact budgétaire
QALY	Quality-adjusted life year (i.e. année de vie pondérée par la qualité)
RDCR	Ratio différentiel coût-résultat
RR	Risque relatif
RRR	Réduction du risque relatif
SEM	Service évaluation des médicaments
SPF	Santé Publique France
SSR	Soins de suite et réadaptation

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

