HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

ÉVALUER
LES TECHNOLOGIES DE SANTÉ

AVIS ECONOMIQUE

PAXLOVID (PF-07321332/ritonavir)

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

Validé par la CEESP le 17 janvier 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'efficience 5

1.1.3. Sur l'impact budgétaire 6

1.1.4. Conclusion de la commission 7

1.1.5. Données complémentaires 8

1.2. Synthèse des réserves émises par la CEESP 8

2. Complément A. Contexte de la demande 11

3. Complément B. Tableaux de synthèse 14

3.1. Étude d'efficience : synthèse de l'analyse critique 14

3.2. Étude d'efficience : synthèse des résultats et de l'analyse de l'incertitude 30

3.3. Analyse d'impact budgétaire : synthèse de l'analyse critique 33

3.4. Analyse d'impact budgétaire : synthèse des résultats et de l'analyse de l'incertitude 43

4. Complément C. Résultats de l'étude d'efficience 45

4.1. Modélisation 45

4.1.1. Population simulée 45

4.1.2. Estimation des probabilités de transitions 51

4.2. Mesure et valorisation de la qualité de vie 54

4.3. Mesure et valorisation des coûts 56

4.4. Validité externe 59

4.5. Présentation des résultats et exploration de l'incertitude 60

4.5.1. Résultats dans l'analyse de référence 60

4.5.2. Analyse de l'incertitude dans l'analyse de référence 61

4.5.3. Résultats de l'analyse complémentaire 72

5. Complément D. Résultats de l'analyse d'impact budgétaire 73

5.1. Choix structurants de l'analyse d'impact budgétaire 73

5.2. Données cliniques intégrées 74

5.3. Mesure et valorisation des coûts 75

5.4. Présentation des résultats et exploration de l'incertitude 76

5.4.1. Résultats de l'analyse d'impact budgétaire 76

5.4.2. Analyses de sensibilité de l'analyse d'impact budgétaire 78

5.5. Résultats de l'analyse complémentaire 79

Table des annexes 84

Table des illustrations et des tableaux 92

Références bibliographiques 95

Abréviations et acronymes 98

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 – janvier 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 PFIZER soutient une demande de première inscription de PAXLOVID (PF-07321332/ritonavir) sur la liste des spécialités agréées aux collectivités et divers services publics.

Une autorisation de mise sur le marché européenne conditionnelle a été octroyée le 28/01/2022 dans le « traitement de la maladie à coronavirus 2019 (COVID-19) chez les patients adultes 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 était superposable à la demande d'AMM.

En France, une autorisation d'accès précoce (AP) pré-AMM lui a été octroyée le 20/01/2022 dans cette indication par le Collège de la Haute Autorité de Santé (HAS).

Dans son avis du 6 avril 2022 :

- la Commission de la Transparence considère que la spécialité PF-07321332/ritonavir (PAXLOVID) apporte une amélioration du service médical rendu modérée (ASMR III) dans l'indication mentionnée ci-dessus.
- La population de patients atteints de la COVID-19 est par définition très difficilement estimable par anticipation. La population cible peut être estimée à un maximum de 20 % du nombre de nouveaux cas de la COVID-19.

La mise à disposition du PF-07321332/ritonavir (PAXLOVID) 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.

Suite à la décision du Collège de la HAS du 7 avril 2022, PAXLOVID est éligible à une évaluation économique, compte tenu des revendications et du chiffre d'affaires prévisionnel. Une évaluation économique aurait dû être déposée auprès de la CEESP en même temps que le dossier de demande de remboursement auprès de la CT. L'absence de dépôt d'évaluation économique a été notifiée dans l'avis de la CEESP du 26 avril 2022 qui a accordé un délai de 5 mois à Pfizer pour déposer cette évaluation économique. Conformément à ce délai, l'industriel a déposé un dossier pour l'évaluation économique le 08 août 2022.

1.1.1.2. Revendications de l'industriel

L'industriel revendique :

- un RDCR estimé à 25 878,39 €/QALY de PF-07321332/ritonavir (PAXLOVID) comparativement aux soins standards, au prix de [redacted] € PPTTC retenu dans la modélisation pour le traitement d'une durée de 5 jours par PF-07321332 300 mg /ritonavir100mg (PAXLOVID) – [non retenu par la CEESP en raison d'une incertitude globale majeure] ;
- un impact budgétaire de [redacted] € au prix de [redacted] € PPTTC retenu dans la modélisation à 3 ans – [IB à 3 ans non retenu par la CEESP] ;
- un impact sur l'organisation des soins et sur les conditions de prise en charge des patients.

Le chiffre d'affaires toutes taxes comprises prévisionnel de PF-07321332/ritonavir (PAXLOVID), en 2ème année de commercialisation, est estimé à environ [redacted] d'euros.

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

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

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

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

1.1.2. Sur l'analyse de l'efficience

L'objectif de l'évaluation économique est d'évaluer l'efficience de PF-07321332/ritonavir (PAXLOVID) dans la prise en charge des patients adultes 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.

1.1.2.1. En ce qui concerne la conformité méthodologique

La méthode sur laquelle repose l'analyse coût-résultat du PF-07321332/ritonavir (PAXLOVID) dans la population de l'indication soulève 4 réserves importantes et 3 réserves mineures (cf. **Tableau de synthèse des réserves**). 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 l'évolution du contexte épidémiologique (variant et sous-variant prépondérants), de l'absence de vaccination des patients dans l'essai clinique EPIC-HR, de la définition des patients à haut risque de forme grave de l'essai clinique EPIC-HR pas complètement superposable à la pratique courante et des caractéristiques des patients (âge et comorbidités des patients suggérés plus élevés selon les données d'accès précoce que celui des patients inclus dans l'essai clinique EPIC-HR).
- *Hypothèse de modélisation (1 réserve) :*
  - Limites liées à l'absence de prise en compte de l'hypothèse de réinfection dans la modélisation économique :
    - Absence de modélisation des réinfections des patients jusqu'à 5 ans permettant de limiter l'incertitude autour de ce paramètre (sur la dynamique d'infection, le maintien de l'efficacité, le profil des patients et l'apparition de nouveaux variants ou de nouveaux traitements…). Cette approche simplifiée n'est pas cohérente avec l'histoire naturelle de la pathologie et le contexte épidémiologique.
    - Analyse de sensibilité en scénario à portée limitée et non adaptée à une structure évolutive du modèle intégrant les réinfections après la phase aiguë du modèle.

- *Les probabilités de transition (1 réserve) :*
  - Manque de discussion et de documentation relatives :
    - à l'incertitude associée au recours à des sources de données très hétérogènes dans la modélisation des phases de court et de long terme du modèle, et à leur manque de comparabilité ;
    - aux calculs de certaines de probabilités de transition (ex. les paramètres liées à l'estimation de la mortalité dans le modèle de Markov).

– *Les scores d'utilité :* la robustesse de l'estimation des scores d'utilité provenant de publications très hétérogènes et son impact sur l'incertitude ne sont suffisamment pas discutées et documentées :
  - Le manque de documentation de la robustesse des scores d'utilité porte, par exemple, sur le défaut de comparabilité des populations et la fragilité des estimations combinant les 2 versions de l'EQ-5D
  - Les analyses de sensibilité ne permettent pas une exploration adaptée de l'incertitude en raison du défaut de documentation de la compatibilité entre les périodes et les états des valeurs d'utilité issues des publications (ex. américaine et anglaise) et celles des différents états et phases du modèle.

1.1.2.2. En ce qui concerne l'efficience

Selon les analyses de l'industriel, au prix revendiqué de [redacted] € PPTTC pour le traitement d'une durée de 5 jours par PF-07321332 300 mg /ritonavir 100mg (PAXLOVID) retenu dans la modélisation, PF-07321332/ritonavir (PAXLOVID) est associé à un RDCR de 25 878,39 €/QALY *versus* soins standards sur un horizon temporel de 5 ans. **L'incertitude autour de ce résultat est majeure**.

En dépit des analyses de sensibilité réalisées et d'une évaluation économique bien documentée par l'industriel, deux sources d'incertitudes importantes et interdépendantes demeurent dans l'évaluation économique de l'association PF-07321332/ritonavir (PAXLOVID) :

- Une première source d'incertitude, systémique et non explorable, est liée à l'évolution rapide de la situation épidémiologique (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 seule vague épidémiologique, qui ont dû être posées pour pallier un état des connaissances insuffisant sur la pathologie et estimer les résultats de santé (ex. années de vie gagnées, QALYs).

Des exemples d'analyses de sensibilité en scénario (ex. scénarios populationnels) présentés par l'industriel soulignent la très forte variabilité du RDCR en fonction des périodes de temps considérées et traduisant des résultats de l'évaluation économiques instables.

1.1.3. Sur l'impact budgétaire

1.1.3.1. En ce qui concerne la conformité méthodologique

La méthode sur laquelle repose l'analyse d'impact budgétaire de PF-07321332/ritonavir (PAXLOVID) dans la population de l'indication soulève deux réserves importantes (**cf. tableau de synthèse des réserves**) portant sur :

– *La population cible* : le modèle de Hoertel et al (2020) et sa mise à jour ne sont pas analytiquement détaillés. La plausibilité de l'estimation de la population incidente n'est pas clairement documentée et discutée ;
– *Le modèle d'impact budgétaire (MIB)* : le MIB n'intègre pas les réinfections sur l'horizon de l'impact budgétaire ;

1.1.3.2. En ce qui concerne l'impact budgétaire

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

Au prix revendiqué de [redacted] € PPTTC retenu dans la modélisation pour le traitement d'une durée de 5 jours par PF-07321332 300 mg /ritonavir 100mg (PAXLOVID), l'impact budgétaire sur les dépenses de l'Assurance Maladie de l'introduction de PF-07321332/ritonavir (PAXLOVID) chez les adultes 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 s'élève à environ [redacted] d'euros sur un an. Cet impact budgétaire prenant en compte seulement les soins standards correspond au traitement de [redacted] patients, et à une hausse des dépenses de l'assurance maladie de près de 249% dans cette indication.

1.1.4. Conclusion de la commission

Compte tenu de ce qui précède, la Commission de l'évaluation économique et de santé publique conclut que :

- L'évaluation économique déposée par l'industriel est fondée sur une modélisation compatible avec une présence d'une seule vague à 1 an avec un suivi des patients sur 5 ans. Bien que cette évaluation ait été bien documentée, il est difficile de considérer que les résultats estimés sont transposables au contexte épidémiologique actuel, caractérisé par une succession de vagues épidémiques présentant des degrés de contagiosité et de sévérité variables. Ces résultats sont entachés d'une incertitude globale majeure.

- Cette incertitude globale majeure est caractérisée par deux sources d'incertitudes structurelles, interdépendantes et importantes qui sont à distinguer dans l'évaluation économique de l'association PF-07321332/ritonavir (PAXLOVID) de l'industriel :
  - Une première source d'incertitude, systémique et non explorable à ce jour, est liée à l'évolution rapide de la situation épidémiologique (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). L'exploration de l'incertitude reste limitée par les données actuellement disponibles et les connaissances sur l'évolution de la pathologie à long terme. Les analyses de sensibilité en scénario (ex. les scénarios populationnels) soulignent une très forte variabilité du RDCR témoignant d'une instabilité des résultats estimés dans l'évaluation économique. L'amplitude des variations est portée notamment par le taux d'hospitalisation du bras « soins standards », paramètre clé de la modélisation dépendant des caractéristiques de la vague épidémique considérée. Cela traduit la complexité de valider les résultats de l'analyse économique dans la situation actuelle.

    Une forte incertitude porte sur la transposabilité des données de l'essai clinique EPIC-HR à la pratique clinique et au contexte épidémique actuel.
  - Une seconde source d'incertitude résulte d'un faisceau d'hypothèses fortes et simplificatrices, adaptées à la modélisation d'une seule vague épidémiologique, qui ont dû être posées pour pallier un état des connaissances insuffisant sur la pathologie et estimer les résultats de santé (ex. années de vie gagnées, QALYs).

- L'impact budgétaire estimé sur 3 ans et associé à l'introduction du traitement par PAXLOVID (PF-07321332/ritonavir) dans son indication d'AMM ne peut être validé. La très forte incertitude liée aux projections de la population cible, l'évolution rapide de la prise en charge de la COVID-19 et la difficulté d'intégrer les comparateurs pertinents de manière robuste affecte la

plausibilité de l'impact sur les dépenses de l'Assurance maladie de l'introduction de PF-07321332/ritonavir (PAXLOVID) sur le marché.

- En retenant une hypothèse simplificatrice tenant compte de la prise en charge standard actuelle, l'impact budgétaire de la mise à disposition de ce dernier sur 1 an s'élève à environ [redacted] d'euros, pour le traitement de [redacted] patients, soit une hausse des dépenses de l'Assurance maladie de près de 249%. Cet impact budgétaire est très incertain et à prendre avec précaution.

Au-delà de cette analyse économique, une autre source d'incertitude vient s'ajouter sur les conditions de la prescription en vie réelle. La prescription de PF-07321332/ritonavir (PAXLOVID) pourrait varier pour couvrir des besoins évolutifs, notamment pour des patients à haut risque pour lesquels ce traitement est particulièrement indiqué.

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 (variant et sous-variant prépondérants) b) aucun patient n'était vacciné dans l'essai clinique EPIC-HR (critère d'exclusion) alors que 76% environ des patients de l'accès précoce le sont; c) de la définition des patients à haut risque de forme grave de l'essai clinique EPIC-HR pas complètement superposable à la pratique courante ; d) de l'âge et des comorbidités des patients suggérés plus élevés selon les données d'accès précoce que celui des patients inclus dans l'essai clinique EPIC-HR.		+	
Gestion de la dimension temporelle – Absence de justification du choix d'un cycle d'1 mois au-delà de la phase aigüe (modèle de Markov) au regard de la prise en charge actuelle. L'impact de ce choix sur les résultats n'a pas été discuté.	-		
Hypothèse de modélisation – Limites et incertitude liées à l'absence de prise en compte de l'hypothèse de réinfection dans la modélisation économique :		+	

Libellé de la réserve	-	+	++
• L'absence de modélisation des réinfections des patients jusqu'à 5 ans ne permet pas de limiter l'incertitude autour de ce paramètre (sur la dynamique d'infection, le maintien de l'efficacité, le profil des patients et l'apparition de nouveaux variants ou de nouveaux traitements…). Cette approche simplifiée n'est pas cohérente avec l'histoire naturelle de la pathologie et le contexte épidémiologique. • L'analyse de sensibilité en scénario proposée n'est pas adaptée à une structure évolutive du modèle intégrant les réinfections après la phase aiguë du modèle.			
Probabilités de transition – Manque de discussion et de documentation relatives : • A l'exploration de l'incertitude associée au recours à des sources de données très hétérogènes dans la modélisation des phases de court et de long terme du modèle, et au manque de leur comparabilité (entre elles). • aux calculs de certaines de probabilités de transition (ex. les paramètres liées à l'estimation de la mortalité dans le modèle de Markov).		+	
Validation			
– Impact non décrit et manque de discussion sur l'incertitude de certaines limites dans l'analyse de la validité du modèle : • La portée de l'exercice de la validation interne est limitée en raison du faible nombre d'événements de décès rapportés dans l'essai clinique pour le bras PAXLOVID ; • Certaines divergences observées dans l'analyse de la validité externe : âge moyen des patient, mortalité liée à l'hospitalisation en réanimation et taux de prise en charge en SSR, certaines formes importantes de COVID-19 long telles que la dépression et le dysfonctionnement cognitif.	-		
Mesure et valorisation des états de santé			
– La robustesse de l'estimation des scores d'utilité provenant de publications très hétérogènes et son impact sur l'incertitude ne sont suffisamment pas discutés et documentés : • Le manque de documentation de la robustesse des scores d'utilité porte, par exemple, sur le défaut de comparabilité des populations et la fragilité des estimations combinant les 2 versions de l'EQ-5D • Les analyses de sensibilité ne permettent pas une exploration adaptée de l'incertitude en raison du défaut de documentation de la compatibilité entre les périodes et les états des valeurs d'utilité issues des publications (ex. américaine, française et anglaise), et celles des différents états et phases du modèle économique		+	
Résultats et analyses de sensibilité			
– Choix arbitraire des bornes de l'âge moyen (+/- 20%) alors que des bornes de l'IC 95% pouvaient être extraites à partir des données de l'essai clinique pivot EPIC-HR.	-		

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

Libellé de la réserve	-	+	++
Population cible			
– Absence de documentation technique étayée permettant d'examiner méthodologiquement la mise à jour du modèle de Hoertel et al (2020) : données, forme fonctionnelle du modèle et forme analytique selon laquelle les paramètres ont été mis à jour. – La plausibilité de l'estimation de la population incidente n'est pas clairement documentée et discutée.		+	
Parts de marché			

Libellé de la réserve	-	+	++
– Justification des parts de marché arbitraires fondées sur les contre-indications du PAXLOVID et absence de réalisation d'analyse de sensibilité en scénarios sur les différentes hypothèses d'anticipation des parts de marché.	-		
Modèle de l'impact budgétaire			
Modèle d'impact budgétaire n'intégrant pas les réinfections sur l'horizon de l'impact budgétaire.		+	
Analyse de sensibilité			
– Absence d'analyse de sensibilité en scénario sur : • La population éligible au traitement estimée à partir de la mise à jour du modèle de Hoertel et al (2020) ; • Différentes hypothèses portant sur les parts de patients hospitalisés pour COVID-19 dans le bras soins standards et bras PAXLOVID provenant de l'analyse de l'efficience;	-		

2. Complément A. Contexte de la demande

Tableau 3. Contexte administratif*

Objet	Description
Traitement	PAXLOVID (PF-07321332 / Ritonavir), Posologie : 300 mg de PF-07321332 (deux comprimés de 150 mg) avec 100 mg de ritonavir (un comprimé de 100 mg), pris ensemble par voie orale toutes les 12 heures pendant 5 jours.
Laboratoire	Pfizer France.
Domaine thérapeutique	Antiviral anti-SARS-CoV-2
Motif de l'examen	Primo-inscription.
Listes concernées	Collectivités et divers services publics (CSP L.5123-2).
Indication de l'AMM	PAXLOVID est indiqué dans le traitement de la maladie à coronavirus 2019 (COVID-19) chez les patients adultes qui ne nécessitent pas de supplémentation en oxygène et qui présentent un risque accru d'évolution vers une forme sévère de la COVID-19.
Indication demandée au remboursement	Identique au libellé d'AMM.
SMR revendiqué	Important.
ASMR obtenu	ASMR III
Statut particulier	-
Accès précoce	Accès précoce pré-AMM autorisé par le Collège de la HAS, après avis favorable de la Commission de la Transparence le 20/01/2022 dans l'indication « traitement de la COVID-19 chez les adultes ne nécessitant pas d'oxygénothérapie et étant à risque élevé d'évolution vers une forme grave de la COVID-19 ». Entre le 21 janvier 2022 et le 6 mai 2022, 12 120 demandes d'accès précoce ont été émises, 10 520 (86,8%) prescriptions médicales de PAXLOVID ont été générées et 1 600 (13,2%) n'étaient pas éligibles, principalement parce que les critères d'inclusion n'étaient pas respectés. Parmi les 10 520 prescriptions médicales générées, 4 160 (39,5%) ont abouti à une dispensation de PAXLOVID.
Population cible Dépense moyenne/patient Montant remboursable CA annuel	– Population éligible susceptible d'être effectivement traitée par un traitement actif : 2023 : 56 494 2024 : 58 568 2025 : 40 643. – Dépense moyenne : [redacted] € PPTTC par boite de 30 comprimés pelliculés pour une cure de traitement de 5 jours. – Montant remboursable dans l'indication : [redacted] d'euros en 2e année pleine de commercialisation de l'indication évaluée (soit le CA TTC du formulaire de dépôt). – CA dans l'indication : [redacted] d'euros en 2e année pleine de commercialisation de l'indication évaluée.
Prise en charge du produit à l'étranger au moment de la soumission du dossier	PAXLOVID n'est pas accessible au travers des cadres de commercialisation habituels en France, en Allemagne et au Royaume-Uni. Il est disponible au travers d'accords spécifiques dans un contexte d'accès dérogatoire compte-tenu de la situation d'urgence sanitaire. Certains prix sont disponibles mais ne représentent pas le prix de remboursement validé par les autorités nationales dans le cadre d'un remboursement.

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	PAXLOVID (PF-07321332/ritonavir) est un nouvel antiviral anti-SARS-CoV-2 administré par voie orale. La molécule PF-07321332 est un inhibiteur peptidomimétique spécifique de la protéase 3C-like (3CL) des coronavirus, y compris la protéase 3CL du SARS-CoV-2, enzyme nécessaire à la réplication du virus. L'inhibition de la protéase 3CL rend la protéine incapable de traiter les précurseurs polyprotéiques, ce qui entraîne la prévention de la réplication virale.
Pathologie concernée	La maladie à SARS-CoV-2 est une maladie virale aiguë, pouvant menacer le pronostic vital principalement dans sa forme grave, par la suite de complications. – *Épidémiologie* Depuis le 31 décembre 2019, l'infection par le SARS-CoV-2, associée à la maladie pandémique COVID-19 (Coronavirus disease-2019) est responsable à la date du 28 juillet 2022 de 571 198 904 cas et 6 387 863 décès dans le monde, dont respectivement 239 922 949 cas et 2 047 447 décès en Europe. En France, 32 723 365 cas de COVID-19 confirmés et 148 357 décès due à l'infection au SARS-CoV-2 ont été comptabilisés. La semaine du 16 juillet 2022 au 25 juillet 2022, Santé Publique France (SPF) recensait encore 600 décès à l'hôpital au niveau national. En France, comme dans de nombreux autres pays, il est difficile d'estimer le taux d'attaque réel de la COVID-19 car de très nombreux patients n'ont pas été testés et les cas suspectés par l'approche syndromique n'ont pas été déclarés. – *Évolution de la pathologie* Comme pour les autres coronavirus humains, le SARS-CoV-2 est transmis lors de contacts étroits par l'inhalation de gouttelettes infectieuses émises lors d'éternuements ou de toux par le patient. La maladie évolue classiquement en deux phases : une phase initiale au cours de laquelle prédomine la réplication virale, et une phase secondaire dominée par les phénomènes inflammatoires. L'infection transmise par voie respiratoire est principalement responsable d'une infection respiratoire haute et/ou basse *et* 81% des personnes développent une forme pauci-symptomatique et s*ont pris en charge en* ambulatoire alors que 14% des sujets sont hospitalisés pour une pneumopathie requérant une supplémentation en oxygène, et 5% progressent vers une forme sévère avec insuffisance respiratoire hypoxémique, syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA) et défaillance multi-organique, qui nécessite une assistance ventilatoire et des mesures réanimatrices, souvent pendant plusieurs semaines. – *Variants circulants* Depuis le dernier trimestre 2020, de nouveaux variants préoccupants du SARS-CoV-2 ont émergé dans plusieurs régions du monde : B.1.1.7 (Alpha), B.1.351 (Beta), P.1 (Gamma), B.1.427/B.1.429 (Epsilon) et B.1.617.2 (Delta). Plus récemment, le variant B.1.1.529 (Omicron) portant de nombreuses mutations a été identifié et est la souche circulante dominante en France (99,3% des tests criblés à la semaine du 07 février 2022). Les connaissances sur ce variant sont à ce stade encore incomplètes et des travaux sont en cours pour les approfondir.
Prise en charge thérapeutique	L'immunisation passive par l'intermédiaire d'anticorps monoclonaux neutralisant la protéine de spicule (S) du SARS-CoV-2 est désormais une option thérapeutique offerte contre la COVID-19. La Commission de la Transparence, dans son avis du 20 janvier 2022 portant autorisation d'accès précoce de la spécialité PAXLOVID, indique la disponibilité des traitements suivants chez les patients âgés de 12 ans et plus, ne nécessitant pas d'oxygénothérapie du fait de la COVID-19 et étant à risque élevé d'évolution vers une forme grave de la maladie : – **RONAPREVE** (casirivimab/imdevimab) et **REGKIRONA** (regdanvimab) disposent d'une AMM dans le traitement des formes légères à modérés de la COVID-19 chez les sujets (à partir de 12 ans pour l'association casirivimab/imdevimab et 18 ans pour le regdanvimab) à risque de développer une forme grave (35). REGKIRONA ne dispose pas de dispositif de prise en charge en France. – **RONAPREVE** (casirivimab/imdevimab) dispose d'une autorisation d'accès précoce depuis le 17/02/2022 dans le « traitement de la COVID-19 confirmée par un test virologique de détection du SARS-CoV-2 positif, chez les patients âgés de 12 ans et plus ne nécessitant pas

	d'oxygénothérapie du fait de la COVID-19 et étant à risque élevé d'évolution vers une forme grave de la maladie sous réserve de la sensibilité de la souche de SARS-CoV-2 vis-à-vis de RONAPREVE » (36). Il a également obtenu un avis favorable au remboursement dans le droit commun le 18 mai 2022 ; la CT lui a octroyé un SMR important et un ASMR modéré (ASMR III). – **XEVUDY** (sotrovimab) a obtenu une AMM européenne dans le « traitement des adultes et adolescents (âgés de 12 ans et plus et pesant au moins 40 kg) atteints de la maladie à coronavirus 2019 (COVID-19) qui ne nécessitent pas de supplémentation en oxygène et qui présentent un risque accru d'évolution vers une forme sévère de COVID-19 ». Il bénéficie d'un accès précoce post-AMM en France dans cette indication (38) et a obtenu un avis favorable le 18 mai 2022 pour un remboursement dans le droit commun ; la CT lui a octroyé un SMR importante et une ASMR modérée (ASMR III) (39).
Place revendiquée dans la stratégie thérapeutique	PAXLOVID (PF-07321332/ritonavir) constitue le premier inhibiteur de protéase. Les données disponibles suggèrent son potentiel thérapeutique pour de multiples types d'infections à coronavirus *(43,44)*. Elles ont montré une activité conservée sur l'ensemble des variants préoccupants, y compris le variant omicron. Il s'agit de la seule molécule administrable en ambulatoire par voie orale.

L'industriel précise que les médicaments en cours de développement qui n'ont pas encore d'AMM ni d'ATU/accès précoce dans le traitement curatif des patients infectés par la COVID-19, qui présentent au moins un facteur de risque de développer une forme sévère sont :

- LAGEVRIO (molnupiravir) du laboratoire Merck est actuellement en phase 2/3, il s'agit d'un inhibiteur la réplication de l'ARN du SRAS-CoV-2. Une demande d'AMM a été déposée auprès de l'EMA le 23/01/2021. Il ne dispose pas de dispositif de prise en charge en France. L'accès précoce de la spécialité LAGEVRIO (molnupiravir), indiquée dans le traitement des formes légères à modérées de la COVID-19 chez les adultes ayant un test de diagnostic positif au SARS-CoV-2 et qui présentent au moins un facteur de risque de développer une forme sévère de la maladie, a été refusée par le collège de la HAS le 9 décembre 2021.
- Le cocktail d'anticorps bamlanivimab/etesevimab du laboratoire Lilly bénéficiait d'une ATUc depuis mars 2021 dans le traitement de la COVID-19 confirmée par un test virologique de détection du SARS-CoV-2 positif chez les patients âgés de 12 ans et plus, ne nécessitant pas d'oxygénothérapie du fait de la COVID-19 et étant à risque élevé d'évolution vers une forme grave de la maladie, mais n'est plus disponible suite à un retrait de la demande d'AMM auprès de l'EMA.

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		
- Établir l'efficience du produit évalué dans la stratégie thérapeutique considérant toutes les options actuellement disponibles. - Et (secondairement) établir l'impact du produit en termes de santé publique comparativement aux autres traitements disponibles dans la stratégie thérapeutique en estimant le nombre de cas évités d'hospitalisations liées à la COVID-19 ; d'hospitalisations en soins critiques liées à la COVID-19 ; de cas de COVID long ; de décès liés à la COVID-19.	- L'objectif de l'évaluation principale de l'étude (analyse de l'efficience) est acceptable. L'objectif de l'évaluation économique tel que formulé par l'industriel est cohérent avec l'AMM et la demande de remboursement. - Néanmoins, l'évaluation économique correspond à une seule « prise » de PAXLOVID associée à une seule vague épidémique. Elle n'intègre pas l'ensemble des sujets ayant une pathologie à très haut risque de forme grave. Dans la présente analyse critique, les résultats relatifs aux évènements évités sont considérés comme des analyses exploratoires.	Aucune
Choix structurants		
Type d'analyse : analyse coût-efficacité (ACE) + analyse coût-utilité (ACU)	Conforme.	Aucune
Perspective : restreinte au système de santé	Conforme.	Aucune
Horizon temporel : durée déterminée de 5 ans *Analyse de sensibilité : 1 an avec un suivi sur vie entière (RDCR-68%)*	– Bien que certains éléments de justification en faveur d'un horizon temporel vie entière soient entendables, un horizon plus court, fixé à 5 ans a été retenu en analyse de référence par l'industriel (suite à l'échange technique) afin de limiter l'incertitude liée au contexte épidémiologique et aux sources de données dans le temps. – Cet horizon temporel est acceptable mais reste toutefois associé à une forte incertitude au regard : • de l'évolution rapide du contexte épidémique et de la circulation de nouveaux variants et sous-variants pouvant affecter l'activité neutralisante du traitement ; • des connaissances limitées sur les conséquences des séquelles de la COVID à 1 an.	Aucune

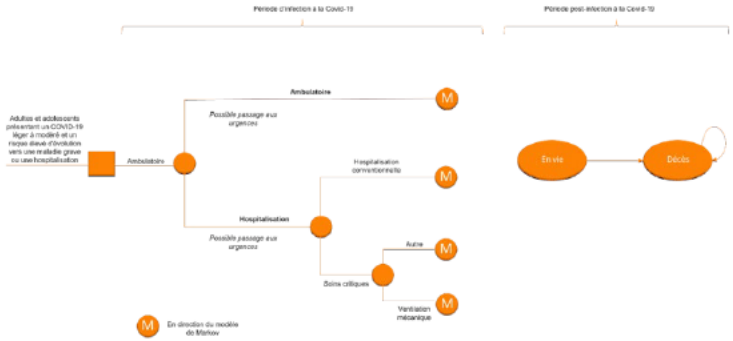
<table>
<tr><th>Évaluation déposée par l'industriel</th><th>Analyse critique SEM</th><th>Réserve</th></tr>
<tr><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>Actualisation : 2,5%
Analyses de sensibilité : 0% (RDCR -5,7%), 4,5% (RDCR +4,7%)</td><td>Conforme.</td><td>Aucune</td></tr>
<tr><td>Population d'analyse : correspond à la population de l'indication d'AMM, et également revendiquée au remboursement, à savoir « les patients adultes ne nécessitant pas d'oxygénothérapie et étant à risque élevé d'évolution vers une forme grave de la COVID-19 ».
Sous-population d'analyse : aucune.</td><td>– La population d'analyse correspond à l'indication demandée au remboursement et au périmètre de l'indication octroyée dans le cadre de l'accès précoce du 20/01/2022.
– La définition des patients à risque de développer une forme grave de COVID-19 telle que mentionnée dans l'essai clinique EPIC-HR et celle proposée par la HAS (mise à jour avril 2022) ne sont pas complètement superposables.</td><td>Aucune</td></tr>
<tr><td>Options comparées
• Analyse de référence
– Intervention évaluée : PAXLOVID (PF-07321332/ritonavir) ;
– Comparateurs : prise en charge standard, correspondant à une prise en charge symptomatique des conséquences de la COVID-19.
• Comparateurs non retenus en analyse de référence
– RONAPREVE (casirivimab/imdevimab) ;
– XEVUDY (sotrovimab) ;
– REGKIRONA (regdanvimab) ;
– VEKLURY (remdesivir) (AMM depuis le 20/12/2021).
Tableau 5 : Sélection des comparateurs de l'analyse
<table>
<tr><th>Traitement</th><th>Données cliniques disponibles</th><th>AMM</th><th>Accès précoce</th><th>Pris en charge en France (prix disponible)</th><th>Activité neutralisante conservée sur Omicron</th></tr>
<tr><td>XEVUDY</td><td>V</td><td>V</td><td>V</td><td>V</td><td>X (BA.2)</td></tr>
<tr><td>RONAPREVE</td><td>V</td><td>V</td><td>V</td><td>V</td><td>X</td></tr>
<tr><td>REGKIRONA</td><td>V</td><td>V</td><td>X</td><td>X</td><td>-</td></tr>
</table></td><td>– De manière générale, la sélection des interventions comparées est acceptable. Suite à l'échange technique, l'analyse de référence intègre la prise en charge standard uniquement. Une analyse complémentaire inclut deux traitements disponibles comme comparateurs pertinents de l'analyse, à savoir RONAPREVE et XEVUDY.
– À ce jour, l'intégration de ces comparateurs est 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 variant(s) circulant(s) en France ;
• des limites de la comparaison indirecte :
○ l'hétérogénéité des populations des essais (limite d'âge des patients, définition des critères de risque élevé, médicaments concomitants autorisés) ;
○ les critères de jugement retenus (définition de la progression de la COVID-19, tests virologiques utilisés pour évaluer la charge virale et instruments utilisés pour évaluer la charge et l'atténuation des symptômes) ;
○ le contexte épidémiologique dans lequel ont été conduit les essais cliniques relatifs aux différents produits est différent et évolue continuellement. L'émergence de nouveaux variants pourrait remettre en cause l'efficacité de chacun des produits, en fonction de sa sensibilité aux variants circulants.</td><td>Aucune</td></tr>
</table>

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM	Réserve
VEKLURY V V X X -	– L'absence de la prise en compte de la vaccination n'est pas discutée par l'industriel, mais ne remet pas en question l'objectif de l'évaluation économique. Une analyse en scénario testant l'impact du vaccin sur le risque d'hospitalisation et de décès est néanmoins présentée.	
• *Analyse complémentaire* • RONAPREVE (casirivimab/imdevimab) ; • XEVUDY (sotrovimab). Dans cette analyse complémentaire, l'estimation de l'efficacité comparative entre les traitements a été réalisée à travers une comparaison indirecte.		
Modélisation		
Population simulée : – superposable à la population de l'AMM et de la demande de remboursement, correspond à la population de l'essai clinique pivot EPIC-HR **Tableau 6 : caractéristiques de la population simulée**	– L'analyse de comparabilité de la population de l'essai clinique EPIC-HR à celle de l'indication en pratique courante française indique que la transposabilité est incertaine. À titre illustratif, les aspects suivants sont mis en avant : • Le contexte épidémiologique dans lequel l'essai clinique a été mené (courant Q3 2021) a évolué et de nouveaux variants ont émergé. • Alors que les sujets inclus dans l'essai clinique EPIC-HR n'étaient pas vaccinés, une grande partie de la population est à présent vaccinée. **Environ 76% des patients ayant reçu le traitement dans le cadre de l'accès précoce ont bénéficié d'un schéma vaccinal complet**. • Les patients inclus dans l'essai clinique pivot sont généralement plus jeunes que ceux susceptibles d'être traités en pratique courante française (46 ans versus 69 ans dans l'accès précoce versus 66 ans dans l'étude EPI-PHARE). La problématique de l'âge est d'autant plus importante que les analyses de sensibilité en scénario montrent un impact non négligeable de l'âge des patients sur les résultats. • Le profil des patients en termes de comorbidités entre l'essai clinique EPIC-HR et des données de vie réelle françaises est assez hétérogène. En effet, les comorbidités prépondérantes dans l'essai clinique pivot sont le tabagisme (41,5%), l'obésité (35,3%), et l'hypertension (33,8%) tandis qu'en pratique courante (accès précoce), respectivement 36% et 37% des patients sont immunodéprimés ou présentent un cancer (versus 0,6 % et 0,5% dans l'essai pivot). Chez les patients traités par PAXLOVID (étude EPI-PHARE), 53% des patients sont hypertendus, et 20% sont atteints d'un cancer actif (versus 34% et 0,5% respectivement dans l'essai clinique EPIC-HR).	Importante

	Total (N=1 379)
Age médian à la randomisation (intervalle)	46 ans (18 – 86)
Age moyen (SD)	46,32 (15,65)
Répartition par catégorie d'âge	
18 - 44	46,3%
45 - 59	30,8%
60 - 64	9,0%
65 - 74	10,7%
≥ 75	3,2%
% hommes	51,4%

– *Transposabilité de la population simulée à celle de la population de l'indication en France* : comparaison des caractéristiques des populations suivantes :
- Patients français inclus dans l'accès précoce **[Tableau 20]** ;
- Patients français inclus dans le rapport EPI-PHARE, une étude d'utilisation de PAXLOVID de février à juin 2022 à partir du SNDS **[Tableau 21]** ;
- Patients inclus dans des études françaises publiées (revue de la littérature) **[Tableau 22]**.

– *Analyses de sensibilité : stratification par classe d'âge (<65 ans ; >65 ans) (RDCR +48% ; -80%) ; âge à l'inclusion de 69 ans (RDCR+12%)*

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM	Réserve
	➔ **Une forte incertitude caractérise la transposabilité de la population simulée à celle de l'indication en pratique réelle en raison des différences de statut vaccinal, de comorbidités, et d'âge qui peuvent s'expliquer par l'évolution du contexte épidémiologique, de la prise en charge et des connaissances scientifiques évolutives sur la pathologie.**	
Modélisation – **Type et structure du modèle** : • *Arbre de décision* : modéliser la phase aiguë de l'infection et sa prise en charge (ambulatoire, hospitalière, avec ou sans recours aux urgences, soins critiques et ventilation mécanique) ; • *Suivi d'un modèle de Markov* : modéliser la phase post-infection et le devenir des patients sur le long terme (vivants, avec ou sans formes longues de la COVID-19, ou décédés). – **États du modèle** **Figure 1 : Modèle implémenté dans l'analyse économique**  	– Le type de modèle retenu, à savoir un arbre de décision (phase aiguë) + Markov (phases à moyen et à long terme) est acceptable. Le choix combinant un arbre de décision et un modèle de Markov est identifié dans la littérature (ex. modèle retenu par l'ICER, 2022). – Toutefois, le modèle retenu par l'industriel (**Figure ci-contre**) propose une représentation très simplifiée de l'histoire naturelle de la maladie et de sa prise en charge actuelle et à très court terme. Sa simplicité ne permet pas d'explorer certaines hypothèses exigeant probablement une structure du modèle différente (ex. prise en compte de l'endogénéité des réinfections ou l'exploration classique de l'hypothèse d'un effet traitement constant – **cf . analyse critique des probabilités de transition**).	
Prise en compte des événements intercurrents – *Évènements indésirables :* • Aucun évènement indésirable n'a été modélisé, en raison du faible nombre d'EI sévères liés aux traitements. – *Arrêts de traitement :* • PAXLOVID est administré pour une durée de 5 jours. – *Analyses de sensibilité* : NA	– Les hypothèses simplificatrices sur l'intégration des EI sont acceptables. – La durée de traitement par PAXLOVID est fixe. Elle est de 5 jours. Le modèle se fonde sur l'hypothèse d'une absence de retraitement sur l'ensemble de l'horizon temporel. L'industriel ne documente pas l'impact de cette hypothèse sur la variabilité du RDCR le long de l'horizon temporel de l'analyse de référence (5 ans) : Une analyse de sensibilité en scénario simulant une réinfection à 1 an (avec retraitement) et augmentant le RDCR de 0,5% (cf. **analyse critique de l'estimation des probabilités de transition**).	Aucune

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM	Réserve
Gestion de la dimension temporelle – *Durée de simulation* : 5 ans – *Cycles du modèle* : • Phase aigüe de l'infection (arbre de décision) : 1 mois • Phase post-aigüe (Markov) : 1 mois. – Aucune correction de demi-cycle n'est appliquée dans la modélisation.	– Les différentes périodes de la simulation sont clairement présentées dans le rapport technique. Le choix de retenir une durée de cycle de 1 mois pour la phase aigüe de l'infection est cohérent avec les données disponibles de l'essai clinique EPIC-HR. En revanche, la durée d'un mois retenu dans la phase Markovienne est arbitraire. Même si ce choix simplificateur est entendable, on peut s'interroger sur la plausibilité clinique d'un cycle d'un mois pour des patients en bonne santé.	Mineure
– *Hypothèses d'extrapolation* : uniquement pour le modèle de Markov • Hypothèses d'extrapolation « classique » de la mortalité non applicables, mais : • Application de la mortalité de la population générale avec comorbidité(s) à l'issue de la phase aiguë de l'infection (1 mois), à l'exception des patients ayant nécessité une ventilation mécanique (application d'une surmortalité sur 1 an). • Application d'une perte de qualité de vie et des coûts de prise en charge pour une durée de 1 an lors d'une forme longue de COVID-19, sur la base de l'étude Zayet et al. (2021). – *Hypothèses principales retenues dans la modélisation* • Absence de réinfection des patients au cours de l'horizon temporel ; • Application d'un effet des traitements uniquement sur la réduction du taux d'hospitalisation pour COVID-19 ;	– L'hypothèse liée à l'absence de prise en compte de réinfection dans la modélisation économique suscite les interrogations suivantes : • L'hypothèse d'absence de réinfection des patients au cours de l'horizon temporel implique une probabilité de transition liée à l'infection égale à 0. Par ailleurs, cette hypothèse ne permet pas de tester une éventuelle perte d'efficacité au-delà d'un an dans la modélisation. • Au-delà du fait que cette hypothèse est très forte, son intégration dans une analyse de sensibilité en scénario pose problème en raison : • des hypothèses très simplificatrices (ex. efficacité du traitement PAXLOVID est considérée comme constant sur l'horizon temporel, aucune étude n'étant disponible pour estimer son efficacité dans le cadre d'un retraitement/réinfection) et arbitraires (ex. une réinfection est uniquement appliquée au 1er cycle de l'année 2) retenues. • et de la structure du modèle actuel qui n'intègre pas (ou n'anticipe pas une structure alternative) les réinfections qui sont susceptibles d'affecter les états de santé et les résultats du modèle. De fait, la portée de l'analyse complémentaire et exploratoire intégrant l'effet d'un taux de réinfection (2%) et engendrant une faible variabilité du RDCR (**0,55%**) est très limitée et difficilement interprétable.	Importante
Probabilités de transition – *Sources de données : cf . Tableau ci-dessous* **Tableau 4 : sources de données pour estimer les probabilités de transition** **Etude identifiée** | **Description**	– Les valeurs des probabilités de transition sont clairement présentées. – À l'exception des probabilités de transition décrivant l'efficacité relative du PAXLOVID et les proportions des patients pris en charge en ambulatoire et hospitalisés (issues de l'essai clinique pivot EPIC-HR), les probabilités de	

Évaluation déposée par l'industriel		Analyse critique SEM	Réserve
Efficacité relative des traitements sur l'hospitalisation		transition alimentant la phase aigüe et le modèle de Markov proviennent de sources de données externes – Il est à souligner le manque de discussion et de documentation relatives : • aux limites à l'incertitude associée au recours à des sources de données très hétérogènes dans la modélisation des phases de court et de long terme du modèle, et au manque de leur comparabilité entre elles ; • aux calculs de certaines de probabilités de transition (ex. les paramètres liées à l'estimation de la mortalité dans le modèle de Markov).	Importante
Essai Clinique EPIC-HR	Essai clinique pivot de phase II/III multicentrique, randomisée en double aveugle.		
Prise en charge en France			
Plateforme Géodes	Observatoire cartographique des indicateurs épidémiologiques produits par Santé publique France		
ScanCovid	Outil de visualisation interactif des données hospitalières.		
DREES (Naouri et al.)	Analyser la prise en charge des patients atteints de la COVID-19 dans les unités de soins critiques au cours des trois premières vagues de l'épidémie, à partir des données du PMSI-MCO sur 106 000 patients.	– La variation de certains paramètres est associée à une très forte variabilité du RDCR : • Le taux de patients hospitalisés du bras « prise en charge standard » ainsi que l'efficacité de PAXLOVID sur le risque d'hospitalisation sont issus de l'essai clinique EPIC-HR. Afin d'explorer la variabilité du RDCR selon des vagues épidémiques survenues, des analyses de sensibilité en scénario (appelées populationnelles) ont été réalisées. Elles soulignent la **très forte variabilité du RDCR en fonction de la période de temps** retenue, par exemple : • « hiver 2021-2022 », +411% sur le RDCR ; • « été 2021 » +55% sur le RDCR. • Le taux de mortalité après la phase aigüe est estimé à partir de tables de mortalité françaises, retenant un niveau de comorbidités intermédiaire, permettant d'approximer la population d'analyse. Le choix du niveau de comorbidités a un impact majeur sur les résultats. En effet, avec un niveau de comorbidités élevé, le RDCR augmente de 91% et diminue dans une moindre mesure (-8%) avec un niveau faible. ➔ **Cette très forte variabilité reflète une très forte incertitude sur les résultats du modèle.**	
Etude ANOSVID de Zayet et al., 2021	Étude rétrospective observationnelle menée du 1er mars 2020 au 31 mai 2020 à l'hôpital Nord Franche-Comté en France.		
Mortalité selon le niveau de comorbidité			
CERPOP	Tables de mortalité estimées par EGB – extraction du SNDS sur la période 2011-2018, les taux de mortalité sont estimés selon 4 niveaux de comorbidités.		
Lone et al. (2016)	Étude écossaise fondée sur les données médico-administratives hospitalières ayant comparé la mortalité entre différentes prises en charge hospitalières et la publication générale.	– L'application d'une probabilité de décès ne différenciant pas l'admission en réanimation ou non est une hypothèse forte qui pourrait être expliquée par le manque de données. Elle est également retenue dans d'autres évaluations économiques de la COVID-19 ;	

Méthode d'estimation des probabilités de transition :
En analyse de référence, la période temporelle de l'essai EPIC-HR (17 juillet 2021 – 9 décembre 2021) est retenue

Tableau 7 : Paramètres intégrés dans la modélisation

Paramètre	Valeur	Source
Taux de patients pris en charge uniquement en ambulatoire	93,47%	Essai EPIC-HR - Population mITT (bras placebo)

Évaluation déposée par l'industriel			Analyse critique SEM	Réserve
Taux de patients hospitalisés	6,53%	Essai EPIC-HR - Population mITT (bras placebo)	Enfin, certaines sources de données retenues sont discutables, mais ne font pas l'objet de réserve particulière : – La durée des symptômes longs de la COVID fixée à 1 an demeure hypothétique dans le contexte actuel des connaissances. Selon la publication utilisée de Zayet et al. (2021), une proportion de patients présentant des symptômes longs de la COVID-19, quasi équivalente est retenue pour les patients ayant une prise en charge hospitalière et ambulatoire. Néanmoins, il semble que les symptômes longs de la COVID soient liés à la sévérité de la pathologie. En effet, selon le HCSP, la sévérité du tableau initial et le nombre de symptômes initiaux pourraient impacter la fréquence et le nombre de symptômes persistants à distance de l'épisode aigu. – Le taux de passage aux urgences pour COVID parmi les hospitalisations retenu est celui de Géodes. Toutefois, les experts sollicités par l'industriel ont souligné que ce taux semble trop bas par rapport à la pratique, et que la source ScanCOVID était à privilégier. Cette alternative a néanmoins été testé en scénario, montrant un impact négligeable sur le RDCR.	
Effet traitement de PAXLOVID sur le risque d'hospitalisation				
Odds ratio	0,108	Essai EPIC-HR - Population mITT		
Données françaises sur la prise en charge				
[Ambulatoire] taux de patients avec un passage par le service des urgences	3,26%	Calcul à partir de Géodes		
[Hospitalisation] taux de patients avec un passage par le service des urgences	54,72%	Calcul à partir de Géodes		
[Hospitalisation] prise en charge en hospitalisation conventionnelle	76,41%	ScanCOVID		
[Hospitalisation] prise en charge en soins critiques sans ventilation mécanique	15,54%	ScanCOVID Calcul		
[Hospitalisation] prise en charge en soins critiques avec ventilation mécanique	8,05%	Rapport DREES Calcul		
Mortalité				
Taux de mortalité associé à une hospitalisation conventionnelle	13,02%	ScanCovid		
Taux de mortalité associée à une hospitalisation en soins critiques sans ventilation mécanique	17%	Rapport DREES		
Taux de patients décédés après hospitalisation en soins critiques ayant reçu une ventilation mécanique	40%	Rapport DREES		
COVID long				

Évaluation déposée par l'industriel			Analyse critique SEM	Réserve
Taux de patients avec un COVID long après une prise en charge ambulatoire	35,2%	Zayet et al., 2021		
Taux de patients avec un COVID long précédemment hospitalisés pour leur infection aigüe	37,2%	Zayet et al., 2021		
Mortalité dans le modèle de Markov				
Probabilité de décès selon l'âge de la population générale avec comorbidité(s)	Cf annexes	Tables de mortalité CERPOP, niveau de comorbidité intermédiaire		
Surmortalité pour les patients ayant nécessité des soins critiques avec ventilation mécanique	1,33	Lone et al., 2016		
Méthodes d'estimation des événements intercurrents – *Évènements indésirables :* • Aucun évènement indésirable n'a été modélisé. – *Arrêts de traitement* • Le traitement PAXLOVID est administré pour une durée de 5 jours.			– Cf section sur la prise en compte des événements intercurrents.	Aucune
Validation				
– **Validité technique** : • Réalisation de tests des fonctionnalités du modèle (ex. bonne exécution des calculs), test des données d'entrée (ex. test de valeurs extrêmes) et de tests permettant d'évaluer la cohérence des résultats – **Validité interne** : • Exercice réalisé via la comparaison du taux de mortalité observé à un mois dans le modèle avec celui issu de l'essai EPIC-HR. • Les données du bras placebo ont été mobilisées car peu d'événements de décès étaient rapportés dans les essais cliniques pour le bras PAXLOVID. Les taux de mortalité à 1 mois sont proches entre l'essai EPIC-HR et le modèle pour le placebo/soins standards, avec une légère surestimation de la modélisation.			– Les exercices de validité technique et interne sont présentés. – La portée de l'exercice de la validité interne est limitée en raison du faible nombre d'événements de décès rapportés dans l'essai clinique pour le bras PAXLOVID. – Grâce à la mobilisation de deux sources de données en vie réelle, l'exercice de validation externe montre qu'il existe des divergences importantes portant sur : • l'âge moyen des patients hospitalisés ; • la mortalité liée à l'hospitalisation en réanimation et les taux de prise en charge en SSR. Le rapport Charges et produits indique ainsi un taux de mortalité plus élevé mais qui a été estimé sur une population plus âgée (64 ans en médiane) que celle simulée dans la présente modélisation (46 ans en moyenne) ; • certaines formes importantes de COVID19 long telles que la dépression et le dysfonctionnement cognitif qui étaient relevés dans l'étude de Santé Publique	Mineure

<table>
<tr><th>Évaluation déposée par l'industriel</th><th>Analyse critique SEM</th><th>Réserve</th></tr>
<tr><td>– Validation externe :
• L'exercice de la validité externe du modèle a été réalisé en comparant les données utilisées dans la présente modélisation avec les récentes données en vie réelle disponibles :
• Rapport CNAM Charges et produits – juillet 2022 : ex. poste de coûts, taux en soins critiques, mortalité l'année suivante de la réanimation,
• Enquête de Santé Publique France (SPF) sur les COVID-long : ex. taux de formes longues parmi les personnes ayant déclaré avoir été hospitalisées pour COVID-19, symptômes les plus fréquents identifiés, recours aux soins.
– Validation croisée :
• Comparaison des choix structurants, des sources de données d'entrée, résultats avec ceux estimés dans le modèle de l'ICER (2022).
• Les résultats comparés : coût de traitement, coût total par patient, part des patients hospitalisés, QALY, années de vie gagnées.</td><td>France contrairement à l'étude de Zayet et al.(2021). Ces deux symptômes n'ont pas été intégrés dans la présente évaluation, même si l'industriel mentionne qu'un soutien psychologique est mesuré et valorisé pour la prise en charge de la fatigue.

➔ Les limites des exercices de validation interne et externe reflètent les différentes dimensions de l'incertitude liées à la transposabilité de la population de la modélisation à celle de la population de l'indication en pratique réelle aujourd'hui (caractéristiques des patients, contexte épidémiologique et difficultés de comparaison et de validation des évènements cliniques survenus dans l'essai à la pratique réelle).</td><td></td></tr>
<tr><td colspan="3">Estimation de l'utilité</td></tr>
<tr><td>– Dans l'essai clinique EPIC-HR, les données EQ-5D-5L ont été collectées mais le faible nombre de questionnaires disponibles ne permet des estimations robustes des scores d'utilité

Sources de données : données de la littérature pour documenter l'estimation des scores d'utilité dans la modélisation.

Les études identifiées pour estimer les scores d'utilité issus de la littérature sont présentées ci-dessous :

Tableau 8 : Études issues de la littérature (utilités)
<table>
<tr><th>Etude identifiée</th><th>Description</th></tr>
<tr><td>Szende et al. (2014)</td><td>Utilité moyenne issue de l'EQ-5D-3L correspondant à la population générale française ajustée sur les classes d'âge.</td></tr>
<tr><td>Poteet et al (2021)</td><td>Analyse de protocole, population américaine à risque ou non à risque d'infection au COVID-19 ; EQ-5D-5L.</td></tr>
</table></td><td>– L'absence de prise en compte de scores d'utilité estimés directement des données de l'essai clinique pivot est justifiée en raison du très faible taux de remplissage du questionnaire EQ-5D-5L, notamment au cours des premiers jours de l'essai.
– L'absence de données robustes de qualité de vie issues de l'essai pivot, l'utilisation de plusieurs sources d'information et d'hypothèses dans l'estimation des utilités et des désutilités dans l'analyse de référence de l'étude entraine une très forte incertitude dont l'effet global reste inconnu, et ce malgré la réalisation de certaines analyses de sensibilité en scénarios (dont la portée reste très limitée) pour les raisons suivantes :
• La comparabilité de certaines populations à l'origine de l'estimation de certaines utilités ou désutilités (ex. étude de Garrigues et al, 2020, Poteet et al, 2021, Halpin et al, 2020) à celle de la population de l'indication n'est pas documentée. Par exemple, une analyse de comparabilité de ces 3 études réalisées sur des populations différentes (américaine, française et anglaise) à celle de la population de l'indication en pratique en France n'a pas été réalisée. La comparabilité des patients en termes de facteurs de risque, d'âge et comorbidités et de prise en charge devait être réalisée pour supposer a minima un certain degré de comparabilité des populations et ce d'autant</td><td>Importante</td></tr>
</table>

Évaluation déposée par l'industriel		Analyse critique SEM	Réserve
Halpin et al (2020)	Etude d'évaluation de service, population anglaise positifs au COVID-19 ayant quitté l'hôpital depuis au moins 4 semaines, EQ-5D-5L.	**plus que la littérature montre des contextes cliniques, épidémiologiques (i.e. vagues) très hétérogènes et difficilement superposables.** • Des estimations combinant des utilités et des désutilités issues des deux versions 3L et 5L de l'EQ-5D (sachant que les utilités de base relatives à la population françaises sont estimées à partir de l'EQ-5D-3L). Par ailleurs, l'utilisation de l'étude de Halpin et al (2020) pose problème dans la mesure ou les scores d'utilités à partir de l'EQ-5D-5L ne sont pas actuellement recommandés en Angleterre. Par ailleurs, l'utilité est estimée après la sortie de l'hôpital des patients. • La compatibilité entre les périodes d'administration des questionnaires ou les états de santé associées aux valeurs d'utilité issues de la littérature avec celles de la structure du modèle retenu n'est pas vérifiée et documentée. Ceci impacte la robustesse des scores d'utilité utilisés dans les analyses de sensibilité en scénarios et rend leur portée sur l'exploration de l'incertitude très limitée. Le rapport ne documente pas clairement les valeurs d'utilité/désutilités appropriées à chaque stade du modèle (i.e. arbre de décision et modèle de Markov).	
Barbut et al (2019)	Étude prospective, population française, admise pour une infection au Clostridium difficile EQ-5D-3L.		
Garrigues et al (2020)	Étude de cohorte monocentrique, population française, patients atteints de formes de COVID, précédemment admis en soins conventionnels pour COVID-19, puis transférés ou non en USI. Questionnaire au moins 100 jours post-admission, EQ-5D-5L.		

Hypothèses : intégration des scores d'utilité et de désutilités

– *Scores d'utilité :*
  - Scores d'utilité supposés indépendants du traitement reçu ;
  - Scores d'utilité associés à chaque évènement du modèle considérés comme constants dans le temps ;

– *Désutilités :*
  - La désutilité de la prise en charge aux urgences n'a pas été considérée en analyse de référence ;
  - désutilité liée aux formes longues post hospitalisation conventionnelle : désutilité de -0,032, (soit 0,86 (Garrigues et al.2020) comparativement à l'utilité de la population générale française).
  - désutilité liée aux formes longues post prise en charge ambulatoire supposée équivalente à celles des formes longues faisant suite à une hospitalisation conventionnelle.
  - désutilité liée aux formes longues post hospitalisation en unité de soins intensifs sans ventilation mécanique : désutilité de -0,072 (soit 0,82 (Garrigues et al.), comparativement à l'utilité de la population générale française).
  - désutilité liée aux formes longues post hospitalisation en unité de soins intensifs avec ventilation mécanique supposée équivalentes à celles des formes longues faisant suite à une hospitalisation en USI sans ventilation mécanique.

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM	Réserve
• désutilité de la prise en charge aux urgences n'a pas été considérée en analyse de référence.		

Estimation des scores d'utilité

Tableau 9 : Synthèse des données d'utilité

État ou événement		Valeur d'utilité ou désutilité	Référence
Utilité de base		0,892 QALY	Szende et al.
Prise en charge ambulatoire		-0,187 QALY pendant 7 jours	Poteet et al. (2021)
Hospitalisation conventionnelle		-0,132 QALY pendant 3,7 jours	Halpin et al. (2020)
Hospitalisation en soins critiques		-0,163 QALY pendant 11,83 jours	Halpin et al. (2020)
Mise sous ventilation mécanique		-0,492 QALY pendant 22,06 jours	- Barbut et al. (2019)
Formes longues	Post ambulatoire	-0,032 QALY entre 1 mois et 1 an, après l'arbre de décision	Hypothèse d'équivalence
	Post hospitalisation conventionnelle	-0,032 QALY entre 1 mois et 1 an, après l'arbre de décision	Garrigues et al.(2020)
	Post soins critiques	-0,072 QALY entre 1 mois et 1 an, après l'arbre de décision	Garrigues et al. (2020)
	Post ventilation mécanique	-0,072 QALY entre 1 mois et 1 an, après l'arbre de décision	Hypothèse d'équivalence

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM	Réserve
Estimation des coûts		
– Les postes de coûts suivants ont été intégrés au modèle : • Les coûts d'acquisition des traitements ; • Les coûts d'administration des médicaments intraveineux à l'hôpital ; • Les coûts de transport ; • Les coûts d'un passage aux urgences ; • Les coûts de suivi en ambulatoire ; • Les coûts de suivi à l'hôpital (MCO et SSR) ; • Les coûts de suivi post-hospitalisation en MCO ; • Les coûts de suivi des covids longs ; • Les coûts de fin de vie. – **Coûts intégrés :**	– D'une manière générale, la description des ressources consommées et leurs valorisations est clairement présentée. – Dans cette évaluation, les potentielles réinfections ou vagues épidémiques successives ne sont pas prises en compte. Aucun retraitement par PAXLOVID n'est considéré sur l'ensemble de l'horizon temporel. En pratique courante, il pourrait arriver que certains patients soient réinfectés par la COVID-19. **[cf. analyse critique sur les probabilités de transition]**. – Suite à l'échange technique, il n'a pas été considéré de coûts de soins palliatifs, dans la mesure où un risque de double comptage pourrait avoir lieu avec l'hospitalisation MCO pour COVID-19. – Le coût de prise en charge ambulatoire est supposé être appliqué pendant 7 jours. Néanmoins, une durée de 14 jours à plusieurs reprises est mentionnée. Cela n'a toutefois qu'un très faible impact sur les résultats de l'analyse. Compte tenu du manque de disponibilité de données, certaines hypothèses ont été formulées arbitrairement ou selon l'avis d'experts, affectant la robustesse de l'estimation des coûts. Toutefois, l'exploration de cette incertitude montre un impact limité sur les résultats.	Aucune

Tableau 10 : Ressources consommés, coûts unitaires et coûts par cycle

Ressource	Volume/fréquence	Coût unitaire
Coût d'acquisition		
PAXLOVID	Traitement oral, 5 jours	[redacted] €
Coût d'administration		
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
Coût de passage aux urgences		
Passage aux urgences	Fréquence appliquée aux patients symptomatiques	307 €
Coûts de prise en charge en ambulatoire		

Évaluation déposée par l'industriel			Analyse critique SEM	Réserve
Consultation MG	2 consultations ; Fréquence appliquée aux patients symptomatiques	34,31 €		
Oxymètre de pouls	7 jours de location ; Fréquence appliquée aux patients symptomatiques	3,30		
IDE	1 coût de passage / jour pendant 7 jours 1 séance d'éducation Fréquence appliquée aux patients symptomatiques	206,48 €		
Traitements symptomatiques	Traitements identifiés par les experts : paracétamol, antibiotiques, zinc	22,30 €		
Coûts prise en charge en court séjour (hospitalisation+transport)				
Hospitalisation classique	Séjours avec niveau de sévérité 1,2 et T Fréquence appliquée aux patients symptomatiques	2 904,46 €		
Hospitalisation en soins critiques	Séjours avec niveau de sévérité 3 Fréquence appliquée aux patients symptomatiques	6 157,05 € €		
Hospitalisation en soins critiques avec ventilation mécanique	Séjours avec niveau de sévérité 4 Fréquence appliquée aux patients symptomatiques	12 887,66 €		
Coût de suivi post-hospitalisation MCO				
Consultation pneumologue	1 consultation Appliqué à 25% des patients hospitalisés	64,20 €		

Évaluation déposée par l'industriel			Analyse critique SEM	Réserve
Scanner et explorations fonctionnelles	Acte de scanner Acte de la mesure de la capacité vitale lente et de l'expiration forcée	102,07 €		
Coût de prise en charge en SSR (avec transport)				
Hospitalisation partielle ou complète	Fréquence appliquée après une hospitalisation de court séjour (classique ou en soins critiques)	6 858 €		
Coût de prise en charge des COVIDs longs				
Prise en charge initiale	Consultation MG Examens biologiques	82,37 €		
Dyspnée	Premier bilan : consultation MG, scanner thoracique, échographie cardiaque Prise en charge thérapeutique : consultation pneumologue, traitements (corticothérapie inhalée, bronchodilatateur), séances de kinésithérapie	376,59 €		
Fatigue	Explorations : consultation MG, bilan biologique Prise en charge thérapeutique : séances de kinésithérapie, soutien psychologique	278,96 €		
Perte de goût/odorat	Explorations : consultation ORL, IRM des voies olfactives Prise en charge thérapeutique : séances de rééducation olfactive	290,32 €		

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

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM	Réserve
Exploration de l'incertitude		
Les détails sur tous les paramètres inclus dans l'exploration de l'incertitude sont synthétisés dans les **[Tableau 33 et Tableau 34]**. **Analyse déterministe sur la variabilité des paramètres** – Bornes arbitraires (+/- 20%) pour 20 paramètres et IC95% pour 9 paramètres – Paramètres analysés : caractéristiques démographiques (âge moyen), paramètres inclus dans l'arbre de décision (ex. proportion des patients en ambulatoire), durées des symptômes (ex. urgences, ambulatoires), mortalité liée à l'hospitalisation (ex. hospitalisation conventionnelle, hospitalisation en soins critique,), suivi (ex. proportion des patients en MCO nécessitant un suivi), paramètres d'efficacité (ex. ratio effet traitement sur le risque d'hospitalisation), paramètres des coûts (ex. coûts d'administration par voix veineuse, coût d'administration du PAXLOVID), utilités (utilité population générale) , désutilités (ex. ambulatoire, hospitalisation conventionnelle), surmortalité à 1 an suite au passage en ventilation mécanique), proportion de patients aux séquences à long terme, désutilités associées aux séquelles long terme, coûts des séquelles à long terme). **Analyses de sensibilité en scénario déterministes** – Les analyses de sensibilité (hypothèses ou mesures extraites de la littérature) portent sur les paramètres suivants : • Horizon temporel ; • âge médian (46 ans) ; • Stratification par classe d'âge ; • Efficacité ; • Mortalité ; • Scores d'utilité ; • Coûts. **Analyse probabiliste** (liste des variables incluses) . – Distributions de probabilité associées aux paramètres du modèle : • *Beta* : ex. utilités, désutilités, mortalité liée à l'hospitalisation, proportion de patients sujets aux séquelles à long terme. • *Gamma* : les paramètres portant sur les coûts	– De manière générale, la portée des analyses de sensibilité (déterministes et probabilistes) est assez limitée : la majorité des bornes inferieures et supérieures sont arbitraires (plus au moins 20 %). Seulement 2 paramètres associés à un IC%95 pour deux variables sont issus de l'essai clinique pivot EPIC-HR (risque relatif de l'effet traitement sur le risque d'hospitalisation et proportion des patients hospitalisés) ont été intégrés dans les analyses de sensibilité déterministes et probabilistes. Tous les paramètres associés à la mortalité et la surmortalité sont associés à des bornes arbitraires (+ /-). L'industriel n'explique pas pourquoi il a opté pour un choix arbitraire des bornes pour l'âge moyen (+/-20%) alors que des bornes de l'IC 95% pouvaient être extraites à partir des données de l'essai clinique pivot EPIC-HR.	Mineure

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM	Réserve
• *Log-normale* : effet traitement sur le risque d'hospitalisation, surmortalité • *Normale* : âge, durée des symptômes (ex. urgences, ambulatoires, hospitalisation conventionnelle, soins critiques, ventilation mécanique)		

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

Résultats actualisés

Pour un horizon temporel de 5 ans, le RDCR de PAXLOVID vs soins standards est de 25 878 €/QALY.

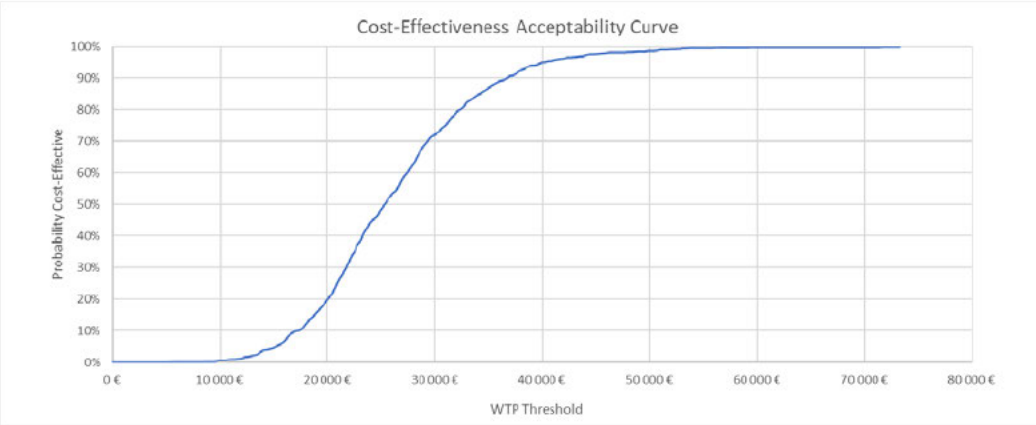
Interventions	Coûts totaux (€)	AV	QALY	RDCR Coût/AVG (€/AVG)	RDCR Coût/QALY (€/QALY)
Soins standards	829,31	4,354	3,813	22 825,43	25 878,39
PAXLOVID	1 729,89	4,393	3,847		

Analyses de sensibilité

Analyse probabiliste

La probabilité de 80% pour que PAXLOVID soit coût-efficace est atteinte pour une disposition à payer de 32000 €/QALY.

Courbe d'acceptabilité



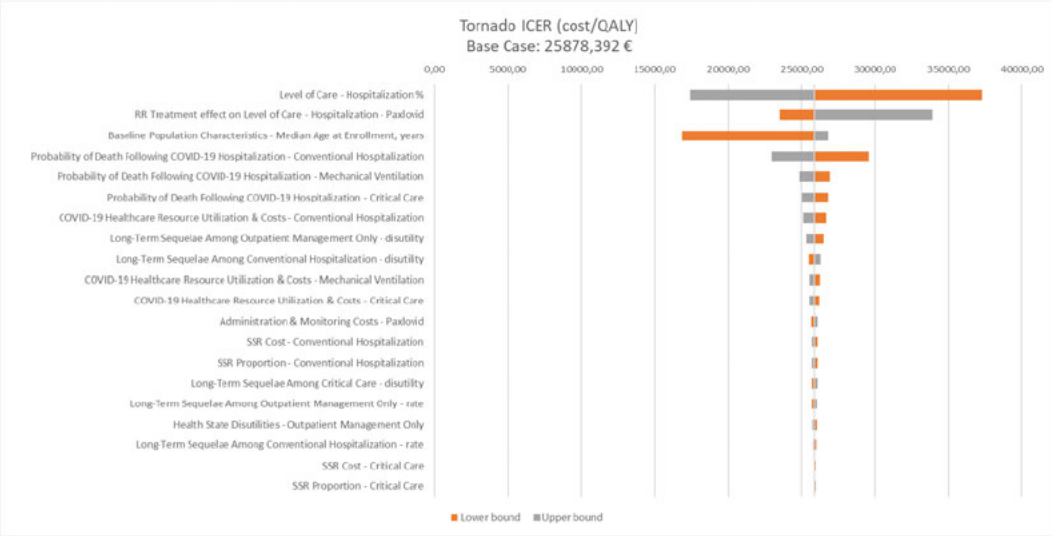
Analyse déterministe

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

- La proportion de patients hospitalisés et ne recevant pas de traitement: en utilisant les bornes de l'IC à 95% de l'essai EPIC-HR (4,9% - 8,7%), le RDCR varie respectivement de +44,04% à -32,72%.
- l'effet traitement de PAXLOVID sur le taux d'hospitalisation: considérer un effet traitement plus important (borne basse de l'intervalle de confiance : RR = 0,042) conduit à réduire de 9,12 % le RDCR, tandis qu'un effet traitement plus faible (borne haute l'IC à 95% : RR = 0,278) conduit à augmenter le RDCR de 31,16 %.
- la mortalité prise en compte pour les patients pris en charge en hospitalisation conventionnelle : une diminution du taux de mortalité de 20 % augmente le RDCR de 14,41% et une augmentation de 20 % diminue le RDCR de 11,18%.

- l'âge à l'entrée du modèle : considérer un âge moyen à l'entrée de 36,8 ans (versus 46 en analyse de référence) diminue le RDCR de 34,81%, tandis qu'un âge moyen de 55,2 ans augmente le RDCR de 3,51 %.

Diagramme de Tornado de l'ASD - analyse de référence



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 [**Complément C Résultats de l'étude de l'efficience**].

Tableau 11 : Principaux résultats des analyses de sensibilité en scénario

Paramètre	Scénario	RDCR (€/QALY) versus soins standards	% de variation par rapport à l'analyse de référence
Analyse de référence : 25 878,39 €/QALY versus soins standards			
Stratification par classe d'âge	<65 ans	38 236,59	47,75%
	>65 ans	5 218,01	-79,8%
	Issus de Ohsfeldt 2021	31 219,83	20,64%

Courbe de mortalité	Taux de mortalité pour un niveau faible de comorbidité	23 865,45	-7,78%
	Taux de mortalité pour un niveau élevé de comorbidités	49 478,57	91,20%
Effet de la vaccination	Proportion de patients vaccinés positifs et symptomatiques (39,29%)	41 717,97	+ 61,21%
Scénarios populationnels	Hiver 2021-2022	132 300,57	411,24%
	Été 2021	40 155,55	55,17%
	Taux d'hospitalisation issus de Géodes sur la période EPIC-HR	49 878,67	92,74%

Analyses de sensibilité sur la variation du prix d'acquisition de PAXLOVID

Type de scénario	RDCR (€/QALY) versus soins standards	% de variation par rapport à l'analyse de référence
Analyse de référence : 25 878,39 €/QALY versus soins standards		
Baisse du prix de [redacted]	[redacted]	[redacted]
Baisse du prix de [redacted]	[redacted]	[redacted]
Baisse du prix de [redacted]	[redacted]	[redacted]

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

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM	Réserve
Objectif		
L'objectif de cette analyse est d'évaluer l'impact budgétaire associé à l'introduction du traitement par PAXLOVID (PF-07321332/ritonavir) dans son indication d'AMM et revendiquée au remboursement, à savoir le traitement de la COVID-19 chez les adultes ne nécessitant pas d'oxygénothérapie et étant à risque élevé d'évolution vers une forme grave de la maladie à coronavirus 2019 (COVID-19).	Conforme.	Pas de réserve
Choix structurants		
Perspective – La perspective retenue pour cette analyse est celle de l'Assurance Maladie obligatoire (AMO).	Conforme.	Pas de réserve
Horizon temporel : 3 ans	– Ce choix est acceptable au regard de la conformité générale au guide méthodologique de l'analyse d'impact budgétaire. – Néanmoins, il demeure très incertain au regard de l'évolution rapide de l'histoire de la COVID 19, de son contexte épidémiologique, de sa prise en charge (médicale ou non médicale) actuelle et des limites identifiées dans l'analyse de l'efficience. **De ce fait, compte tenu de ces fortes incertitudes, et à titre informatif, un horizon temporel d'un 1 est proposé** dans la conclusion de la CEESP.	Pas de réserve
Actualisation : résultats de l'AIB non actualisés	Conforme.	Pas de réserve

– **Population cible** :

L'estimation de la population cible repose sur la détermination de la population éligible et la population susceptible d'être effectivement traitée

- Sources de données
  - Population éligible :

– Hoertel et al. 2020 ;
– Éléments de l'avis Commission de la Transparence dans son avis du 6 Avril 2022
– Enquête de la DREES ;
– Étude Épi-phare.

- Estimation
  - Population éligible ; le calcul repose sur :

– l'estimation de l'incidence de la COVID19 et sa projection sur les années 2023 à 2025 en se fondant sur le modèle d'agent stochastique développé par Hoertel et al. (2020) et adapté dans le cas de ce dossier
– La part de patients à haut risque de développer des formes graves de la maladie, estimée dans l'avis la Commission de la Transparence (CT) du 6 avril 2022 à 20% des patients. Cette estimation repose sur:
  - l'estimation de la population française présentant au moins une comorbidité, qui serait comprise entre 30 et 35% selon les données de l'assurance maladie et de l'étude EPI-PHARE
  - Sur l'estimation du nombre de patients ne nécessitant pas d'oxygénothérapie, qui serait de 90% selon l'avis CT. L'estimation de cette proportion se fonde sur les résultats d'une enquête de la DREES dans laquelle seuls 8% des cas vus par les médecins généralistes étaient associés à un niveau de gravité important ou très important nécessitant un supplément en oxygène.

Tableau 12 : Calcul de la population éligible

	2023	2024	2025	Source	Définition
Incidence : cas de COVID-19	61 062 250	63 319 544	63 319 544	Estimation fondée sur le modèle de Hoertel et al. 2020	Nombre de personnes adultes infectés par la COVID-19 sur une année, qu'ils soient diagnostiqués ou

– De manière générale, l'estimation de la population cible (ou les populations éligibles ou celle des patients susceptibles d'être traités parmi la population éligible) demeure très difficile et très incertaine. L'avis CT du 26 avril relatif au PAXLOVID précise 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).
  - 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 selon certaines données disponibles au moment de la publication de l'avis.
    - ➔ **Il existe une très forte incertitude sur l'estimation de la taille des populations incidente et cible pouvant bénéficier d'un traitement par PAXLOVID.**

Importante

– **L'estimation de la population incidente se fonde sur la mise à jour d'un modèle agent stochastique (Hoertel, 2020). L'industriel mentionne que la nouvelle étude est publiée à l'ISPOR mais ne la fournit pas. À l'exception de la synthèse sur la mise à jour du modèle de Hoertel et al. (2020) (page 9, rapport technique de l'AIB), l'industriel n'a pas fourni une annexe technique documentant l'estimation de la population incidente dans les deux versions du modèle (données, formes analytiques du modèle) et expliquant la forme fonctionnelle et analytique selon laquelle les paramètres mentionnés dans la page 9 du rapport de l'AIB (ex. le risque de transmission en lien avec une interaction sociale) ont été intégrés. Une telle documentation aurait pu permettre un examen méthodologique complet de l'estimation de la population incidente d'un traitement par PAXLOVID conformément à l'avis CT du 26 avril 2022.**

– D'un point de vue strictement méthodologique et conceptuel lié à l'analyse de l'impact budgétaire on peut remarquer que l'industriel utilise particulièrement les terminologies « *population éligible* » et « *population susceptible d'être traitée* » et ne précise le lien exact entre la population cible et la population susceptible

Mineure

					non, symptomatiques ou non
Population à haut risque de développer une forme sévère	20%	20%	20%	Avis de la CT	Part de la population incidente éligible à PAXLOVID (au moins une comorbidité et ne nécessitant pas d'oxygénothérapie)
Population éligible cible	12 212 450	12 663 909	12 663 909	Calcul	

- Population susceptible d'être traitée

- La nécessité d'être testé positif au COVID-19 ;
- La part de patients atteints de COVID-19 symptomatiques ;
- La prise du traitement dans l'intervalle de temps défini dans le résumé des caractéristiques du produit (RCP), à savoir « dès que possible après avoir établi le diagnostic de COVID-19 et dans les 5 jours suivant l'apparition des symptômes » pour PAXLOVID ;
- La part de patients qui va consulte son médecin traitant et souhaite prendre un traitement pour prévenir l'évolution vers une forme grave ;
- La connaissance qu'aura le médecin des traitements disponibles.

→ La part de patients qui va effectivement recevoir un traitement actif pour prévenir l'évolution vers une forme grave en pratique courante peut être estimée à environ 4% de la population cible

Tableau 13 : Calcul de la population éligible susceptible d'être effectivement traitée en prévention des formes sévères de la COVID-19

	2023	2024	2025	Source
Population éligible	12 212 450	12 663 909	12 663 909	Calcul

d'être traitée. Par exemple, dans son interprétation du tableau 3 (page 12), l'industriel évoque la notion de population cible en précisant que la population susceptible d'être traitée était de l'ordre de 4 % de la population cible alors que la « population cible » n'est pas mentionnée dans ce tableau (seulement « *la population éligible* » est donnée dans la première ligne du tableau).

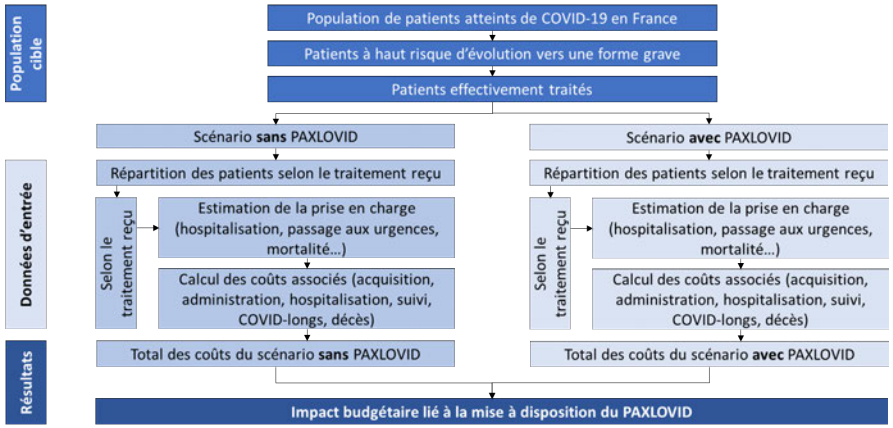
Part de patients susceptibles d'être effectivement traitée en pratique courante	4,72%	4,10%	3,64%	Santé Publique France (6) Hypothèses
Population éligible susceptible d'être effectivement traitée en pratique courante par un traitement actif	576 494	518 568	460 643	Calcul

– **Scénarios à comparer :**
  - Scénario sans PAXLOVID intégrant uniquement les soins standards.
  - Scénario avec PAXLOVID dans l'indication du remboursement :
    - Ingérant les soins standard en plus de PAXLOVID.
    - Les comparateurs exclus dans l'analyse de référence sont intégrés dans une analyse complémentaire.

– La définition des scénarios à comparer est présentée et compatible avec celle de l'analyse de référence de l'évaluation de l'efficience, suite à l'échange technique : le scénario sans PAXLOVID intègre seulement les soins standards. Les comparateurs (RONAPREVE et XEVUDY) sont inclus dans l'analyse complémentaire.

– -

Modèle de l'AIB

– **Type du modèle de l'impact budgétaire** – Le modèle de l'AIB se fonde sur une approche statique (cohortes fermées), en cohérence avec le caractère aigu de l'infection par la COVID-19 et à sa prise en charge sur une durée de 1 mois au maximum (en cohérence avec la modélisation de l'efficience). – **Schéma du modèle de l'impact budgétaire**  	– Le modèle de l'impact budgétaire est décrit. Cependant, l'articulation entre l'arbre de décision et le modèle de Markov (analyse de l'efficience) n'est pas clairement structurée et documentée. – Par ailleurs, a l'instar du modèle de l'efficience, la structure actuelle du modèle de l'AIB n'intègre pas la possibilité de réinfection et d'augmentation des coûts du PAXLOVID. Cette limite impacte fortement la plausibilité de l'estimation de l'impact budgétaire au-delà des 6 premiers mois de la modélisation.	Importante

Population rejointe et parts de marché

– **Estimation des parts de marché**
  - En analyse de référence, seuls les soins standards sont pris en compte dans le scénario avec et sans PAXLOVID.
  - Dans le scénario avec PAXLOVID, les contre-indications au traitement sont prises en compte en appliquant des parts de marché [redacted]
  - Les contre-indications intègrent notamment les possibles interactions médicamenteuses rapportées dans les RCP des traitements

Tableau 14 : Parts de marché avec l'introduction de PAXLOVID

Scénario avec le produit évalué	Année 1	Année 2	Année 3	Justification de la distribution des parts de marché
Part de marché des soins standards	[redacted]	[redacted]	[redacted]	
Part de marché de PAXLOVID	[redacted]	[redacted]	[redacted]	Contre-indications au traitement Hypothèses de diffusion du PAXLOVID

– En l'absence de comparaisons indirectes robustes sur les traitements actifs, la description des prévisions des parts de marché dans l'analyse de référence est fondée uniquement sur les contre-indications au traitement, qui sont prises en compte en appliquant des parts de marché [redacted]
– La fixation de parts de marché de PAXLOVID à [redacted] le long de l'horizon temporel de 3 ans reste arbitraire et très incertaine. Compte tenu du contexte actuel de l'évolution rapide de la pathologie et de la difficulté de comparer PAXLOVID par rapport à d'autres traitements pertinents, il est très incertain de suggérer des parts de marché au-delà d'un horizon temporel dépassant quelques mois. L'industriel aurait dû explorer différentes hypothèses explorant l'incertitude liée à l'évolution des parts de marché.

Mineure

Données cliniques mobilisées

– Les données cliniques incluses dans le modèle de l'AIB sont issues des résultats de l'analyse de référence du modèle de l'efficience.

Tableau 15 : données cliniques mobilisées dans l'AIB issues de l'analyse de l'efficience

	Soins standards	PAXLOVID	Source
Part de patients pris en charge en ambulatoire uniquement	93,47%	99,28%	Déduction de la part de patients hospitalisés

– De manière générale, les données cliniques intégrées dans l'analyse sont clairement présentées. Les seuls paramètres issus des données de l'essai clinique pivot EPIC-HR sont la part de patients pris en charge en ambulatoire uniquement et la part de patients hospitalisés pour COVID-19.
– A l'instar de l'analyse de l'efficience, 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 très hétérogènes interroge également sur la transposabilité des populations relatives à ces sources à celle de de l'indication en pratique réelle de l'AIB.

Aucune

Passages aux urgences chez les patients pris en charge en ambulatoire		3,26%	Calcul à partir des données Géodes	
Part de patients hospitalisés pour COVID-19		6,53%	0,72%	Essai EPIC-HR (bras placebo + résultats d'efficacité)
Type d'hospitalisation	Hospitalisation conventionnelle	76,41%	ScanCOVID	
	Soins critiques sans ventilation mécanique	15,54%	Calcul à partir des données ScanCOVID	
	Soins critiques avec ventilation mécanique	8,05%	Calcul à partir des données DREES	
Passages aux urgences chez les patients pris en charge à l'hôpital		54,72%	Calcul à partir des données Géodes	

Passage en SSR suite à une hospitalisation conventionnelle	10,79%	ScanCOVID	
Passage en SSR suite à une hospitalisation en soins critiques (avec ou sans ventilation mécanique)	12,80%		
Part de patients suivis post-hospitalisation (quel qu'en soit le type)	25,00%	Avis d'experts	
Part de formes longues de COVID	34,87%	35,09%	Résultats du modèle d'efficience à 1 mois1
Mortalité toute cause (dont liée au COVID)	1,24%	0,33%	Résultats du modèle d'efficience à 1 mois
Mortalité liée au COVID issue des patients pris en charge à l'hôpital	1,03%	0,11%	Résultats du modèle d'efficience à 1 mois2

[1] 35,2% après une prise en charge ambulatoire et 37,2% après une prise en charge hospitalière d'après *Zayet et al.*, 2021 (16)

[2] Hospitalisation conventionnelle : 13,02% - ScanCOVID (14) ; Soins critiques sans ventilation mécanique : 17,22% - DREES (15) ; Soins critiques avec ventilation mécanique : 40% - DREES (15)

Mortalité issue des patients pris en charge en ambulatoire (mortalité de la population générale)	0,21%	0,22%	Résultats du modèle d'efficience à 1 mois[3]		

Coûts pris en compte

– Les postes de coûts valorisés selon la perspective de l'assurance maladie sont : • Coûts d'acquisition des traitements ; • Coûts d'administration des traitements ; • Coûts de suivi ; • Coûts des consultations médicales, des actes techniques, des actes de biologie médicale ; • Coûts de prise en charge des (EI) : garde 3/4 liés aux traitements ; • Coûts de transports sanitaires liés aux hospitalisations.	Les catégories des coûts intégrés et leur valorisation dans l'analyse sont clairement présentées.	

Analyses de sensibilité

[3] Mortalité de la population générale avec comorbidités intermédiares - (CERPOP) (17)

– **Analyses de sensibilité sur la variabilité des bornes des paramètres du modèle** : les détails sur la description des paramètres sont donnés dans le [Complément D. Résultats de l'analyse d'impact budgétaire] : • *Paramètres* : ex : taille de la population cible 2022, taille de la population effectivement traitée (2023, 2024 et 2025), taux d'hospitalisation sous soins standards, taux d'hospitalisation sous PAXLOVID, mortalité sous soins standards, mortalité sous PAXLOVID, coût d'acquisition du PAXLOVID. • *Choix des bornes* : bornes arbitraires de +/- 20% pour la majorité des paramètres et IC%95 pour deux paramètres (taux d'hospitalisation sous soins standards et sous PAXLOVID).	– La portée des analyses de sensibilité de l'impact budgétaire est assez limitée : la majorité des bornes inferieures et supérieures sont arbitraires (plus au moins 20 %). Seulement 2 paramètres associés à un IC%95 pour deux variables sont issus de l'essai clinique pivot EPIC-HR (proportion des proportions des patients pris en charge en ambulatoire et hospitalisés) ont été intégrés dans les analyses de sensibilité présentées dans le rapport. – L'industriel mentionne (**Tableau** 27, page 41), la réalisation d'analyses de sensibilité déterministes multivariées sur les parts de marché mais ces analyses n'ont pas été fournies. – Des analyses de sensibilité en scénario sur les paramètres suivants auraient dû être explorées : • la population incidente estimée à partir de la mise à jour du modèle de Hoertel et al. (2020) ; • différentes hypothèses portant sur les parts de patients hospitalisés pour COVID-19 dans le bras soins standards et bras PAXLOVID provenant de l'analyse de l'efficience;	Mineure

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

- L'impact budgétaire sur les dépenses de l'Assurance Maladie s'élève à [redacted] € sur 3 ans pour une population rejointe par PAXLOVID (définie par les patients qui reçoivent effectivement PAXLOVID) de [redacted] patients sur 3 ans.
- Le coût total de prise en charge de ces patients est estimé à [redacted] € dans le scénario sans PAXLOVID versus [redacted] € dans le scénario avec PAXLOVID.

Populations rejointes

Tableau 16 : populations rejointes de l'impact budgétaire

Populations d'intérêt	Produit	Année 1	Année 2	Année 3	Cumul
Population effectivement traitée		576 494	518 568	460 643	1 555 705
Scénario SANS PAXLOVID					
Population rejointe	Soins standards	576 494	518 568	460 643	1 555 705
Scénario AVEC PAXLOVID					
Population rejointe	Soins standards	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	PAXLOVID	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Impact budgétaire

Tableau 17 : impact budgétaire à 3 ans

Années	Année 1	Année 2	Année 3	Cumul
IB lié aux coûts d'acquisition	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Analyse de l'incertitude

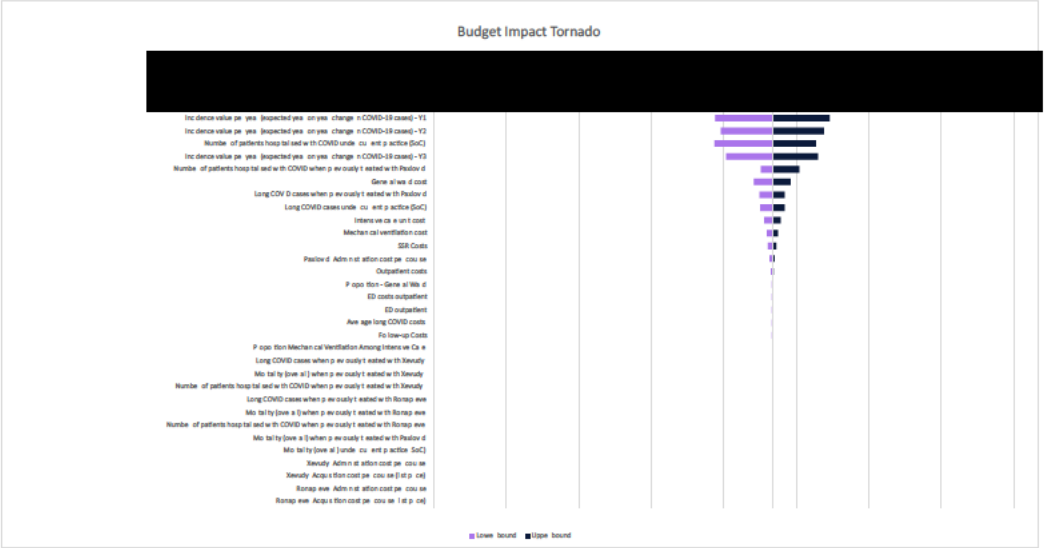
- Toutes choses égales par ailleurs, les principaux paramètres ayant un impact sur l'impact budgétaire sont :
  - le coût d'acquisition du traitement associé à PAXLOVID ;
  - la taille de la population cible de l'indication chaque année : estimation en 2022 et évolution annuelle ;
  - la part de patients effectivement traités chaque année.

Tableau 18 : Analyses de sensibilité portant sur la variabilité des paramètres modifiant le plus les résultats

	IB (millions €) associé à la		% variation de l'IB	
	Borne basse	Borne haute	Min	Max
Analyse principale : [redacted] € cumulés sur 3 ans				
PAXLOVID : Coût d'acquisition	[redacted]	[redacted]	-24%	24%
Taille de la population cible 2022	853,46	1 280,19	-20,00%	20,00%

IB lié aux coûts d'administration	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
IB lié aux coûts de la prise en charge ambulatoire uniquement	3 508 522	3 155 988	2 803 459	9 467 969
IB lié à la prise en charge hospitalière	-72 890 608	-65 566 607	-58 242 697	-196 699 911
IB lié aux coûts des urgences	219 550	197 490	175 430	592 470
IB lié aux coûts de suivi en ville	-130 995	-117 833	-104 671	-353 500
IB lié aux coûts de SSR	-10 349 307	-9 309 415	-8 269 536	-27 928 258
IB lié aux coûts de COVID longs	198 992	178 997	159 003	536 991
IB lié aux coûts de fin de vie	- €	- €	- €	- €
IB total	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Diagramme de Tornado



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

4.1. Modélisation

4.1.1. Population simulée

Description de la population simulée

La population simulée est superposable à la population de l'AMM et de la demande de remboursement.

La population simulée pour l'évaluation économique correspond à la population incluse dans l'essai EPIC-HR sur laquelle l'efficacité du PAXLOVID sur le critère principal a été estimée, à savoir la population mITT. Les principales caractéristiques de cette population sont présentées dans le tableau ci-dessous.

Tableau 19. Caractéristiques de la population simulée (population mITT de l'essai EPIC-HR) - Source : rapport technique de l'industriel, Novembre 2022

	Bras PAXLOVID (N=697)	Bras Placebo (N=682)	Total (N=1 379)
Age médian à la randomisation (intervalle)	45 ans (18 – 86)	47 ans (18 – 84)	46 ans (18 – 86)
Age moyen (SD)	45,46 (15,80)	47,19 (15,44)	46,32 (15,65)
Répartition par catégorie d'âge			
18 - 44	49,5%	43%	46,3%
45 - 59	29,1%	32,6	30,8%
60 - 64	7,9%	10 ,1%	9,0%
65 - 74	10,2%	11,3%	10,7%
≥ 75	3,3%	3,1%	3,2%
% hommes	50,6%	52,2%	51,4%
Durée depuis les 1ers symptômes			
≤3 jours	100%	100%	100%
>3 jours	0%	0%	0%
Moyenne +/- écart type	2,30 +/- 0,74	2,33 +/- 0,70	2,31 +/- 0,72
Médiane (intervalle)	1 (0 – 5)	1 (0 – 4)	1 (0 – 5)
Traitement par anticorps monoclonal			
Reçu ou va recevoir	0	0	0
Non reçu	100%	100%	100%
Statut sérologique			
Négatif	49,1%	50,1%	49,6%
Positif	50,2%	48,7%	49,5%

Charge virale médiane (intervalle) — log10 copies par millilitre	5,73 (0.00–9,16)	5,77 (0.00–9,15)	5,75 (0.00–9,16)
Nombre de facteurs de risque de développer une forme sévère de COVID -19, n (%)			
0	2 (0,3)	0	2 (0,1)
1	273 (39,2)	246 (36,1)	519 (37,6)
2	243 (34,9)	244 (35,8)	487 (35,3)
3	123 (17,6)	123 (18)	246 (17,8)
4	46 (6,6)	51 (7,5)	97 (7)
> 4	10 (1,4)	18 (2,6)	28 (2)
Comorbidités, n (%)			
IMC ≥ 30 (obésité)	250 (35,39)	236 (34,6)	486 (35,3)
Troubles cardio-vasculaires	26 (3,7)	34 (5,0)	60 (4,4)
Maladie rénale chronique	3 (0,4)	1 (0,1)	4 (0,3)
Maladie pulmonaire chronique	37 (5,3)	26 (3,8)	63 (4,6)
Tabagisme	283 (40,6)	289 (42,4)	572 (41,5)
Diabète sucré	79 (11,3)	84 (12,3)	163 (11,8)
Hypertension	228 (32,7)	238 (34,9)	466 (33,8)
Immunodépression	3 (0,4)	5 (0,7)	8 (0,6)
Cancer	3 (0,4)	4 (0,6)	7 (0,5)
Trouble du développement neurologique	1 (0,1)	1 (0,01)	2 (0,1)
Drépanocytose	0	0	0
Infection par le VIH	0	0	0
Dépendance vis-à-vis d'un dispositif médical ou technologie	2 (0,3)	1 (0,1)	3 (0,2)

Analyse de la représentativité de la population simulée

La représentativité de la population simulée (population de l'essai EPIC-HR) par rapport à la population française attendue être traitée en pratique courante a été analysée à partir des sources suivantes :

- Les caractéristiques des patients inclus dans l'accès précoce ;
- Le rapport EPI-PHARE ;
- Les caractéristiques des patients inclus dans des études françaises publiées et identifiées à partir d'une revue de la littérature.

- **Caractéristiques des patients traités dans le cadre de l'accès précoce : données recueillies sur la période du 21/01/2022 au 03/04/2022**

Tableau 20. Comparaison des caractéristiques des patients à l'inclusion de l'essai EPIC-HR et de l'accès précoce - Source : rapport technique de l'industriel, Novembre 2022

	Essai EPIC-HR **Total (N=1 379)**	**Accès précoce, période du 21/01/2022 au 03/04/2022** **(N=1 841)**
Age moyen	46,32 ans	69,2 ans
% hommes	51,4%	47,3%
IMC (kg/m2) : % de patients obèses (IMC ≥ 30)	35,3%	22,3%
Durée depuis les 1ers symptômes, médiane (intervalle) en jours	1 (0 – 5)	3
Hospitalisation à l'inclusion	0%	28,7%
Statut vaccinal	100% non vaccinés	14,7% non vaccinés 76,3% avec statut vaccinal complet
Traitement par anticorps monoclonal : % non reçu	100%	96,1%
Statut sérologique		
Négatif	49,6%	-
Positif	49,5%	-
Insuffisance rénale légère (%) / modérée (%)		18,1% / 18,4%
Insuffisance hépatique légère (%) / modérée (%)		0,9 % / 0,3%
Diabète (%)	11,8%	19,4 %
Immunodépression / immunosuppression (%)	0,6%	36,0 %
Pathologie cardiaque / cardiovasculaire (%)	4,4%	36,8 %
Cancer actif / cancer	0,5%	18,7%
Pathologie respiratoire	-	17,0%

- **Rapport EPI-PHARE**

Le rapport EPI-PHARE est une étude sur l'utilisation de l'antiviral oral PAXLOVID du 4 février au 29 juin 2022 à partir des données du SNDS.

Tableau 21. Comparaison des caractéristiques des patients à l'inclusion de l'essai EPIC-HR et de l'étude EPI-PHARE- Source : rapport technique de l'industriel, Novembre 2022

	Essai EPIC-HR **Total (N=1 379)**	**Etude EPI-PHARE, période du 4/02/2022 au 29/06/2022** **(N=12 179)**
Age moyen	46,32 ans	66,2 ans
Répartition par catégorie d'âge		
18 - 44	46,3%	17% <50 ans

45 - 59	30,8%	
60 - 64	9,0%	
65 - 74	10,7%	
≥ 75	3,2%	34%
% hommes	51,4%	46%
Comorbidités		
Diabète (%)	11,8%	19%
Hypertension	33,8%	53%
Maladie respiratoire chronique	4,6%	18 %
Cancer	0,5%	20% (cancers actifs)
VIH	0%	1%

- **Etudes issues de la littérature**

Tableau 22. Comparaison des caractéristiques de la population simulée aux données sur les patients français

Etudes	Essai EPIC-HR	D. Naouri et al.	Semenzato et al.	Piroth et al.	Lebreton et al.	Mallet et al.	Prieto-Alhambra et al.	Vanhems et al.	Allenbach et al.	Plais et al.	
Nombre de patient inclus	**2 246**	106000 patients hospitalisés en USC	66M dont 87 809 patients hospitalisées	89 530 patients hospitalisés	302 patients sous ventilation « extracorporeal membrane oxygenation »	259110 patients (Avec maladie hépatique chronique)	23592 patients hospitalisés	412 patients hospitalisés	152 patients	Patients USC, no cancer (n=315)	Patients USC, cancer patients (n=105)
Age moyen	45,8 ans	66 ans	67 ans	68 ans	52 ans	70 ans		72 ans	77 ans	67 ans	69 ans
% Hommes	51,1%	64%	53,20%	53,00%	78%	52%		56,3%	59,9%	69,4%	68,6%
Atteinte cardiovasculaire	4,1%	27 % à 74 % (patients sous VM)	8,6%	8,0%			5,1%	47,6%		34%	22,9%
Défaillance		7%									

rénale aiguë											
Hyper-tension	32,9%		49,60%	33,1%	34%	44%	14,9%		53,9%		
Diabète	12,2%		21,90%	19%	29%		5,6%	19,9%	24,3%	34%	22,9%
Obésité (IMC >30)	36,8%		2,8%	9,6%	48%	17%	9,7%				
Trouble de la consom-mation d'alcool						3,90%					
Maladie chro-nique du foie			2,4%			6%		6,5%			
Maladie rénale chro-nique	0.6%			8,3%			0,8%	13,6%		10,2%	11,4%
Maladie pulmo-naire chro-nique	4.6%		14,8%	1,6%	11%			15,04%			
Taba-gisme	39%				4%	5,8%			6,6%		
Immuno-dépres-sion	0,6%			3,8%	6%		0,4%	6,31%		5,4%	24,8%
Cancer	0,5%		15,4%				2,9%		19,7%		
Trouble du déve-loppe-ment neurolo-gique	0,1%							12,7%			
Drépa-nocy-tose	0										
Infection par le VIH	0,01%		0,65%	0,5%						1,9%	2,9%
Dépen-dance vis-à-vis d'un dis-positif	0,3%										

médical ou technologie											

4.1.2. Estimation des probabilités de transitions

4.1.2.1. Données de l'essai clinique EPIC-HR

L'essai clinique EPIC-HR est un essai clinique, de phase 2/3, randomisé (1 :1), en double aveugle et à deux bras pour évaluer le PF-07321332 administré en association au ritonavir par voie orale en comparaison avec un placebo. L'analyse finale a porté sur 2 246 patients, dont 1 120 dans le bras PAXLOVID et 1 126 dans le bras placebo. Les principaux résultats de l'étude EPIC-HR sont présentés ci-dessous.

Tableau 23. Analyse primaire de la proportion de patients hospitalisés (en raison de la COVID-19) ou décédés (toutes causes) à J 28 ; population mITT, Méthode Kaplan-Meier - Source : rapport technique de l'industriel, Novembre 2022

	PF-07321332 300 mg + ritonavir 100 mg	Placebo
N	697	682
Patients avec événement, n (%)	5 (0,717)	44 (6,452)
Patients hospitalisés pour la COVID-19	5 (0,717)	44 (6,452)
Patients décédés	0	9 (1,320)
Délai moyen de survenue de l'événement (jours)[a]	27,288	26,188
Suivi moyen de l'étude (jours)[b]	27,448	27,245
Proportion estimée de patients concernés par l'évènement (IC 95 %), %	0,723 (0,302 ; 1,729)	6,531 (4,901 ; 8,676)
Différence entre les deux bras (SE)	-5,807 (1,005)	
IC 95 % de la différence	(-7,777 ; -3,837)	
Odds ratio (IC 95%) versus Placebo	0,108 (0,042 ; 0,278)	
p-value	<.0001	

4.1.2.2. Données intégrées dans le modèle

Les paramètres d'efficacité ou épidémiologiques à estimer, que ce soit dans l'arbre de décision ou le modèle de Markov, sont les suivants :

- La proportion de patients symptomatiques traités en ambulatoire ou nécessitant une hospitalisation ;
- L'effet des traitements sur la réduction des hospitalisations ;
- La proportion de patients passant par les urgences parmi les patients traités en ambulatoire ;
- La proportion de patients passant par les urgences parmi les patients hospitalisés ;
- Les proportions de patients pris en charge en hospitalisation conventionnelle ou en soins critiques ;
- La proportion de patients nécessitant une ventilation mécanique parmi les soins critiques ;
- Les proportions de patients développant des formes de COVID-19 longs en fonction de la prise en charge de l'infection aigüe, et la durée de ces formes longues ;
- Les proportions de patients décédés en fonction de la prise en charge hospitalière.

Le tableau ci-dessous présente l'ensemble des paramètres intégrés dans l'arbre de décision et le modèle de Markov pour l'analyse de référence.

Tableau 24. Paramètres intégrés au modèle - Source : rapport technique de l'industriel, Novembre 2022

Paramètre	Valeur	Source
Taux de patients pris en charge uniquement en ambulatoire	93,47%	Essai EPIC-HR - Population mITT (bras placebo)
Taux de patients hospitalisés	6,53%	Essai EPIC-HR - Population mITT (bras placebo)
Effet traitement de PAXLOVID sur le risque d'hospitalisation		
Odds ratio	0,108 IC 95% = [0,042 ; 0,278]	Essai EPIC-HR - Population mITT
Données françaises sur la prise en charge		
Parmi les patients traités en ambulatoire, taux de patients avec un passage par le service des urgences	3,26%	Calcul à partir de Géodes
Parmi les patients hospitalisés, taux de patients avec un passage par le service des urgences	54,72%	Calcul à partir de Géodes
Parmi les patients hospitalisés, prise en charge en hospitalisation conventionnelle	76,41%	ScanCOVID
Parmi les patients hospitalisés, prise en charge en soins critiques sans ventilation mécanique	15,54%	ScanCOVID Calcul
Parmi les patients hospitalisés, prise en charge en soins critiques avec ventilation mécanique	8,05%	Rapport DREES Calcul
Mortalité		
Taux de mortalité associé à une hospitalisation conventionnelle	13,02%	ScanCovid
Taux de mortalité associée à une hospitalisation en soins critiques sans ventilation mécanique	17%	Rapport DREES
Taux de patients décédés après hospitalisation en soins critiques ayant reçu une ventilation mécanique	40%	Rapport DREES
COVID long		

Taux de patients avec un COVID long après une prise en charge ambulatoire	35,2%	*Zayet et al.*, 2021
Taux de patients avec un COVID long précédemment hospitalisés pour leur infection aigüe	37,2%	*Zayet et al.*, 2021
Mortalité dans le modèle de Markov		
Probabilité de décès selon l'âge de la population générale avec comorbidité(s)	Fonction de lissage polynomiale de degré 5 : =di*age^5+di_1*age^4+di_2*age^3+ di_3*age^2+di_4*age+di_5 di : 1,33E-09 di_1 : -4,36E-07 di_2 : 5,68E-05 di_3 : -3,68E-03 di_4 : 1,18E-01 di_5 : -1,51E+00	*Tables de mortalité CERPOP, niveau de comorbidité intermédiaire*
Surmortalité pour les patients ayant nécessité des soins critiques avec ventilation mécanique	**1,33**	***Lone et al., 2016***

Tableau 25. Synthèse des hypothèses et des choix de modélisation - Source : rapport technique de l'industriel, Novembre 2022

Libellé	Hypothèses	Justification/référence	Analyse de sensibilité
Modélisation			
EI liés au traitement	Pas d'EI	Très peu d'EI sévères (<0,5%) sont survenus dans l'essai EPIC-HR	Non
Durée des Covids longs	Durée d'1 an	Etude de Zayet et al. (68) indiquant une durée moyenne des séquelles de 289,1 jours	Absence de prise en compte des covids longs
Surmortalité pour les patients sous ventilation mécanique	Durée d'1 an	Prise en compte des conséquences de la ventilation mécanique. Etude de Lone et al. (73)	Absence de prise en compte d'une surmortalité
Population simulée			
Age moyen de l'essai EPIC-HR	46 ans	Âge moyen de la population simulée (données sur lesquelles l'efficacité de PAXLOVID est estimé)	69 ans (âge moyen dans l'AP)
Statut vaccinal	Population non vaccinée	Correspond à la population simulée et aux données mobilisées sur lesquelles l'efficacité est estimée	Prise en compte d'une proportion de patients vaccinés et non vaccinés
Gestion de la dimension temporelle			

Durée de simulation	5 ans		1 an avec suivi vie entière Durée maximale de 55 ans
Durée des cycles	1 mois	Correspond à la durée considérée pour l'infection aigüe	Non
Extrapolation de l'effet traitement	Effet traitement appliqué uniquement sur l'arbre de décision	Aucune extrapolation nécessaire	Non
Extrapolation de l'utilité	Score d'utilité constant dans le temps	Données issues de la littérature	Réduction des scores d'utilité avec l'âge
Intégration des données cliniques dans le modèle			
Hospitalisation pour COVID-19	Taux observé dans le bras placebo de l'essai EPIC-HR	Correspond aux données sur lesquels l'efficacité du traitement est évaluée	Test d'une autre source de données françaises (Géodes)
Type de prise en charge hospitalière (conventionnelle, soins critiques, ventilation mécanique)	Taux observés dans la prise en charge en France	Correspond à la prise en charge en France sachant qu'aucun effet traitement n'est appliqué sur ces paramètres	Test d'une autre source de données (essai EPIC-HR)
Taux de passage aux urgences chez les patients hospitalisés	Données Géodes sur la période de l'essai clinique EPIC-HR	Homogénéité et ajustement sur la période de recueil des autres paramètres	Taux issu de ScanCovid pour l'année 2020

4.2. Mesure et valorisation de la qualité de vie

Tableau 26. Hypothèses et analyses de sensibilité spécifiques à l'évaluation de la qualité de vie - Source : rapport technique de l'industriel, Novembre 2022

État ou événement	Valeur d'utilité ou désutilité	IC95%	Référence
Utilité de base	0,892 QALY	[0,8918 ; 0,8921]	Population générale française - Szende et al.
Prise en charge ambulatoire	-0,187 QALY pendant 7 jours	[-0,377 ; 0,003]	Patients américains symptomatiques à la COVID-19 et à haut risque d'évolution, préférences américaines - Poteet et al., 2021
Hospitalisation conventionnelle	-0,132 QALY pendant 3,7 jours	Non rapporté	Patients UK hospitalisés en soins conventionnels pour COVID-19 - Halpin et al., 2020
Hospitalisation en soins critiques	-0,163 QALY pendant 11,83 jours	Non rapporté	Patients UK hospitalisés en soins critiques pour COVID-19 - Halpin et al., 2020

Mise sous ventilation mécanique		-0,492 QALY pendant 22,06 jours	[-0,580 ; -0,404]	Patients français traités pour pour infection au *Clostridium difficile* - Barbut et al.
Formes longues	**Post ambulatoire**	-0,032 QALY entre 1 mois et 1 an, après l'arbre de décision	[-0,070 ; 0,006]	Hypothèse d'équivalence aux formes longues post-hospitalisation conventionnelle
	Post hospitalisation conventionnelle	-0,032 QALY entre 1 mois et 1 an, après l'arbre de décision	[-0,070 ; 0,006]	Patients français atteints de fromes de COVID-longues après admission en hospitalisation conventionnelle - Garrigues et al.
	Post soins critiques	-0,072 QALY entre 1 mois et 1 an, après l'arbre de décision	[-0,156 ; 0,012]	Patients français atteints de fromes de COVID-longues après admission en USI - Garrigues et al.
	Post ventilation mécanique	-0,072 QALY entre 1 mois et 1 an, après l'arbre de décision	[-0,156 ; 0,012]	Hypothèse d'équivalence aux formes longues post soins critiques sans ventilation mécanique

Tableau 27. Hypothèses et analyses de sensibilité spécifiques à l'évaluation de la qualité de vie - Source : rapport technique de l'industriel, Novembre 2022

Libellé	Hypothèse	Justification/référence	Analyses de sensibilité
Scores d'utilité associés aux événements du modèle	Indépendant du traitement reçu	Pas de différence significative dans l'essai EPIC-HR Absence de données permettant de mesurer la qualité de vie par traitement	Non
	Absence d'ajustement sur l'âge	Ensemble des décréments d'utilité modélisés survenant à 1 mois ou 1 an	Ajustement des utilités en fonction de l'âge
	Hypothèse de transposabilité des décréments d'utilité mesurés et valorisés dans des pays différents : - Prise en charge ambulatoire : population américaine, valorisation américaine	Pas d'accès aux réponses de questionnaires permettant une valorisation française Transposabilité des résultats de mesure de l'utilité entre pays favorisé par un niveau de revenu équivalent (87) : sources européennes privilégiées Scores rapportés cohérents avec d'autres sources européennes (89) Guide méthodologique de la HAS (54) « En l'absence de publication française, le recours à des études étrangères est possible »	Analyses déterministes et probabilistes sur les décréments d'utilité
	Hypothèse de transposabilité des décréments d'utilité mesurés dans d'autres pathologies : le décrément	Mesure d'un décrément d'utilité lié à une prise en charge spécifique (passage aux urgences, ventilation	Analyses déterministes et probabilistes

	d'utilité est propre à l'événement mesuré/modélisé et ne varie pas selon la pathologie étudiée : - Décrément lié à la ventilation mécanique mesuré chez des patients infectés par Clostridium difficile	mécanique) et non à un symptôme associé à une pathologie. - Groupe de pathologies proches retenu - Source retenue dans l'évaluation de l'ICER (51)	sur les décréments d'utilité
	Durée d'application des désutilités correspondant à la DMS des GHM identifiés pour la prise en charge hospitalière	Cohérence avec les hypothèses formulées sur les coûts	Hypothèse de regroupement des GHM alternative
Désutilité associée aux événements indésirables (EI)	Absence de désutilité associées aux EI	EI liés au traitement non modélisés : moins de 0,5% d'EI de grade ≥3 liés au traitement dans les 2 bras de l'essai EPIC-HR	Non

4.3. Mesure et valorisation des coûts

Tableau 28. Ressources consommés, coûts unitaires et coûts par cycle - Source : rapport technique de l'industriel, Novembre 2022

Ressource	Volume/fréquence	Coût unitaire	Sources
Coût d'acquisition			
PAXLOVID	Traitement oral, 5 jours	[redacted]	Volume : RCP Valorisation : prix PPTTC revendiqué
RONAPREVE	Traitement IV, administration unique	[redacted]	Volume : RCP Valorisation : prix allemand
XEVUDY	Traitement IV, administration unique	[redacted]	Volume : RCP Valorisation : hypothèse, prix identique anticorps monoclonaux
Coût d'administration			
Administration IV	A chaque administration	[redacted]	Volume : PMSI 2019 public/privé Valorisation : [redacted]
Administration orale	[redacted]	[redacted]	Volume : hypothèse Valorisation : Ameli 2020, APE
Transport	A/R par administration	119 €	Rapport Cour des Comptes 2019
Coût de passage aux urgences			
Passage aux urgences	Fréquence appliquée aux patients symptomatiques	307 €	Rapport au Sénat juillet 2017
Coûts de prise en charge en ambulatoire			
Consultation MG	2 consultations Fréquence appliquée aux patients symptomatiques	34,31 €	Volume : réponses rapides HAS Valorisation : Ameli 2020, APE

Oxymètre de pouls	7 jours de location Fréquence appliquée aux patients symptomatiques	3,30	Volume : réponses rapides HAS Valorisation : LPP
IDE	1 coût de passage / jour pendant 7 jours 1 séance d'éducation Fréquence appliquée aux patients symptomatiques	206,48 €	Volume : réponses rapides HAS Valorisation : NGAP
Traitements symptomatiques	Traitements identifiés par les experts : paracétamol, antibiotiques, zinc	22,30 €	Volume : Medic'AM, avis d'experts Valorisation : BdmIT
Coûts de prise en charge en court séjour			
Hospitalisation classique Transport A/R	Séjours avec niveau de sévérité 1,2 et T Fréquence appliquée aux patients symptomatiques	2 904,46 €	Volume : PMSI 2019 public/privé Valorisation : ENC 2019 (GHM 04M071, 04M072, 04M07T, 18M031, 18M032, 18M03T)
Hospitalisation en soins critiques Transport A/R	Séjours avec niveau de sévérité 3 Fréquence appliquée aux patients symptomatiques	6 157,05 € €	Volume : PMSI 2019 public/privé Valorisation : ENC 2019 (GHM 04M073, 18M033)
Hospitalisation en soins critiques avec ventilation mécanique Transport A/R	Séjours avec niveau de sévérité 4 Fréquence appliquée aux patients symptomatiques	12 887,66 €	Volume : PMSI 2019 public/privé Valorisation : ENC 2019 (GHM 04M074, 18M034)
Coût de suivi post-hospitalisation MCO			
Consultation pneumologue	1 consultation Appliqué à 25% des patients hospitalisés	64,20 €	Volume : avis d'experts Valorisation : Ameli 2020, APE
Scanner et explorations fonctionnelles	Acte de scanner Acte de la mesure de la capacité vitale lente et de l'expiration forcée	102,07 €	Volume : avis d'experts Valorisation : tarifs CCAM
Coût de prise en charge en SSR			
Hospitalisation partielle ou complète Transport A/R	Fréquence appliquée après une hospitalisation de court séjour (classique ou en soins critiques)	6 858 €	Volume : PMSI 2019 public/privé Valorisation : ENC 2019 (GME 0415)
Coût de prise en charge des COVIDs longs			
Prise en charge initiale	Consultation MG Examens biologiques	82,37 €	Volume : réponse rapide de la HAS Valorisation : Ameli 2020, APE / NABM
Prise en charge de la dyspnée	Premier bilan : consultation MG, scanner thoracique, échographie cardiaque Prise en charge thérapeutique : consultation pneumologue, traitements	376,59 €	Volume : réponse rapide de la HAS pour l'identification, avis d'experts pour les fréquences Valorisation : Ameli 2020, APE / tarifs actes CCAM / BdmIT

	(corticothérapie inhalée, bronchodilatateur), séances de kinésithérapie		
Prise en charge de la fatigue	Explorations : consultation MG, bilan biologique Prise en charge thérapeutique : séances de kinésithérapie, soutien psychologique	278,96 €	Volume : réponse rapide de la HAS pour l'identification, avis d'experts pour les fréquences Valorisation : Ameli 2020, APE / NABM
Prise en charge de la perte de goût/odorat	Explorations : consultation ORL, IRM des voies olfactives Prise en charge thérapeutique : séances de rééducation olfactive	290,32 €	Volume : réponse rapide de la HAS pour l'identification, avis d'experts pour les fréquences Valorisation : Ameli 2020, APE, tarifs actes CCAM
Fin de vie	Appliqué au décès	7 059 €	Volume : PMSI 2019 public/privé Valorisation : ENC 2019 (GHM 23Z02T, 23Z02Z)
Arrêt de travail	Appliqué aux patients hospitalisés (en analyse de sensibilité)	198 €	Volume et valorisation : Data pathologies (plateforme de l'assurance maladie)

Tableau 29. Hypothèses et analyses de sensibilité spécifiques à l'évaluation des coûts - Source : rapport technique de l'industriel, Novembre 2022

Libellé	Hypothèse	Justification/référence	Analyses de sensibilité
Acquisition de PAXLOVID	Prix revendiqué	Prix des produits en AP non disponibles	[redacted] pour le prix d'acquisition de PAXLOVID
Acquisition des traitements XEVUDY et RONAPREVE	Hypothèse de prix identique pour les anticorps monoclonaux	Prix des produits en AP non disponibles	Application du coefficient observé entre [redacted] et les anticorps monoclonaux aux Etats-Unis
Coût de prise en charge en court séjour	Les niveaux de sévérité des séjours correspondent au type d'hospitalisation – classique – en soins critiques – avec ventilation mécanique	Le type d'hospitalisation constitue un critère de lourdeur	Coût identique pour les 3 types d'hospitalisation, quel que soit le niveau de sévérité
Coût du suivi de contrôle	25% des patients hospitalisés	Hypothèse, avis d'experts	0% - 75%
Coût de prise en charge en ambulatoire	Coût appliqué à tous les patients	Prend en compte le fait que l'aggravation intervient en général au 7ème jour	Coût appliqué uniquement aux patients non hospitalisés
Coût de prise en charge en ambulatoire	Fréquences de passage de l'IDE : – 1 passage d'éducation – 1 passage IDE / jour	Avis d'experts	– 3 passages IDE / jour – 3 autosurveillances / jour

	– 2 autosurveillances / jour		
Coûts de prise en charge des COVID-longs	Coûts de suivi pondérés en fonction des % de recours aux soins	Avis d'experts	– 100% des patients ont recours aux soins pour chaque symptôme – Absence de prise en compte des COVID-longs
Non prise en compte des arrêts de travail	Information limitée	Hypothèse	Prise en compte des arrêts de travail pour les patients hospitalisés

4.4. Validité externe

Tableau 30. Validité externe - Données rapport Charges et produits - Source : rapport technique de l'industriel, Novembre 2022

Critère tel que défini dans le rapport Charges et produits	Rapport charges et produits	Modèle	Critère tel que défini pour le modèle
Age moyen des personnes hospitalisées pour COVID-19	71,2 ans	46 ans	Age médian à l'inclusion dans le modèle
Taux en soins critiques parmi les patients hospitalisés	21,2%	23,59%	Taux en soins critiques parmi les patients hospitalisés
Montant moyen de dépense par patient hospitalisé pour COVID-19	7 874 €	6 023,83 €	Coût total des hospitalisations pour COVID-19, tout niveau de sévérité
Montant moyen de dépense par patient en soins de ville	513 €	300,7 €	Coût de la prise en charge ambulatoire
Proportion de patients adultes hospitalisés en réanimation **Parmi les patients adultes hospitalisés pour Covid-19 en 2020, part hospitalisée en réanimation**	13%	8,05%	Parmi les patients de l'indication, part de patients hospitalisés en ventilation mécanique
Mortalité associée à l'hospitalisation en réanimation	27%	40%	Mortalité associée à l'hospitalisation en réanimation
Durée moyenne en réanimation pour les patients encore en vie à la sortie	14,7 jours	22,06 jours	Durée moyenne en ventilation mécanique
Mortalité dans l'année suivant la réanimation	6,6%	3,5% (Age moyen à l'entrée du modèle : 46ans) 8,29% (Scénario - âge moyen à l'entrée du modèle : 69 ans)	Mortalité dans l'année suivant la ventilation mécanique (pour un âge moyen à l'inclusion de 46 ans et une mortalité de base associée)

Critère tel que défini dans le rapport Charges et produits	Rapport charges et produits	Modèle	Critère tel que défini pour le modèle
Proportion d'hospitalisation en SSR pour les patients atteints de COVID-19	37%	12,80 %	Proportion de patients en SSR suite à une hospitalisation en soins critiques
		10,79 %	Proportion de patients en SSR suite à une hospitalisation conventionnelle

4.5. Présentation des résultats et exploration de l'incertitude

4.5.1. Résultats dans l'analyse de référence

4.5.1.1. Résultats de l'étude d'efficience

Tableau 31. Résultats de santé totaux (analyse de référence) - Source : rapport technique de l'industriel, Novembre 2022

	Standards de soins	PAXLOVID
Années de vie	**4,35**	**4,39**
Phase aiguë	0,965	0,973
Le temps restant jusqu'à 5ans	3,389	3,420
QALY	**3,813**	**3,847**
Phase aiguë	0,847	0,854
Le temps restant jusqu'à 5ans	2,966	2,993

4.5.1.2. Résultats de l'étude de coût

Tableau 32. Résultats sur les coûts en euros par patient (analyse de référence) - Source : rapport technique de l'industriel, Novembre 2022

Poste de coût	Soins standards	PAXLOVID
Coût du traitement	- €	[redacted]
Coût d'administration	- €	[redacted]
Coût de prise en charge des patients qui ne s'aggravent pas (ambulatoire uniquement)	281,06 €	[redacted]
Coût du passage aux urgences	10,24 €	10,03 €
Coût de prise en charge des patients qui s'aggravent (prise en charge ambulatoire, puis hospitalisation)	294,84 €	31,84 €

Hospitalisation conventionnelle	159,95 €	17,27 €
Soins critiques sans ventilation mécanique	65,53 €	7,08 €
Soins critiques avec ventilation mécanique	69,37 €	7,49 €
Coût des séquelles de long terme (fonction du type de prise en charge de l'infection aigüe)	194,28 €	195,52 €
Ambulatoire	182,89 €	194,29 €
Hospitalisations	11,39 €	1,23 €
Hospitalisation conventionnelle	9,00 €	0,97 €
Soins critiques sans ventilation mécanique	1,74 €	0,19 €
Soins critiques avec ventilation mécanique	0,65 €	0,07 €
Coût de suivi post-MCO	2,71 €	0,29 €
Coût de SSR	50,45 €	5,45 €
Coût des décès	- €	- €
COUT TOTAL	**829,31 €**	**1 729,89 €**

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

Des analyses de sensibilité déterministes et des analyses de sensibilité probabilistes ont été réalisées pour évaluer l'impact de l'incertitude relative aux choix méthodologiques de modélisation et aux données entrées dans le modèle.

4.5.2.1. Analyses déterministes et probabilistes

Tous les principaux paramètres du modèle ont fait l'objet d'une analyse de sensibilité déterministe en faisant varier les bornes minimales et maximales des IC95% (ou des variations arbitraires de ± 20%).

Une analyse de sensibilité probabiliste a également été réalisée. Des distributions probabilistes ont été assignées à chaque donnée entrée dans le modèle pour générer de nouvelles valeurs aléatoires.

Tableau 33. Paramètres considérés dans les analyses de sensibilité déterministes et probabilistes - Source : rapport technique de l'industriel, Novembre 2022

Paramètres	Valeur de référence	Analyses déterministes			Analyses probabilistes	
		Variation	Borne basse	Borne haute	Distribution, paramètres	Justification
Population simulée						
Age moyen	46	±20%	36,8	55,2	Normale (μ, σ)	Moyenne et écart-type de 20% de la moyenne
Arbre de décision						

Proportion de patients en ambulatoire	0,93815	IC95%	0,9222	0,951	Béta (a, b)	Permet de maintenir les valeurs dans l'intervalle [0 ; 1] Paramétrée sur la moyenne et l'écart type des bornes basses et hautes de l'analyse déterministe
Proportion de patients hospitalisés	0,0653	IC95%	0,049	0,08676	Béta (a, b)	
Proportion de patients issus des urgences en ambulatoire	0,0326	±20%	0,0268	0,03912	Béta (a, b)	
Proportion de patients issus des urgences hospitalisés	0,5472	±20%	0,43776	0,65664	Béta (a, b)	
Proportion de patients hospitalisés en hospitalisation conventionnelle	0,7541	±20%	0,61128	0,91692	Béta (a, b)	
Proportion de patient soins critère en ventilation mécanique	0,3414	±20%	0,27312	0,40968	Béta (a, b)	
Durée des symptômes						
Urgences	1	±20%	0,8	1,2	Normale (μ, σ)	Moyenne et écart-type de 20% de la moyenne
Ambulatoire	7	±20%	5,6	8,4	Normale (μ, σ)	
Hospitalisation conventionnelle	3,70	±20%	2,96	4,44	Normale (μ, σ)	
Soins critiques	11,83	±20%	9,464	14,196	Normale (μ, σ)	
Ventilation mécanique	22,06	±20%	17,648	26,472	Normale (μ, σ)	
Mortalité liée à l'hospitalisation						
Suite à une hospitalisation conventionnelle	0,1302	±20%	0,104	0,156	Béta (a, b)	Permet de maintenir les valeurs dans l'intervalle [0 ; 1] Paramétrée sur la moyenne et l'écart type des bornes basses et hautes de l'analyse déterministe
Suite à une hospitalisation en soins critiques	0,1722	±20%	0,138	0,207	Béta (a, b)	
Suite à une hospitalisation en ventilation mécanique	0,4	±20%	0,32	0,48	Béta (a, b)	
Suivi						
Proportion de patients en MCO nécessitant un suivi	0,25	±20%	0,2	0,3	Béta (a, b)	Permet de maintenir les valeurs dans l'intervalle [0 ; 1] Paramétrée sur la moyenne et l'écart type des bornes basses et hautes de l'analyse déterministe
Proportion de patients en SSR suite à une hospitalisation en soins critiques	0,1280	±20%	0,1024	0,1536	Béta (a, b)	
Proportion de patients en SSR suite à une hospitalisation conventionnelle	0,1079	±20%	0,08632	0,12948	Béta (a, b)	
Paramètres d'efficacité						

RR effet traitement sur le risque d'hospitalisation - PAXLOVID	0,11	IC95%	0,042	0,278	Log-normale (x0, μ, σ)	
Scores d'utilité						
Utilité en population générale	0,892	IC95%	0,891854214	0,892145786	Béta (a, b)	Permet de maintenir les valeurs dans l'intervalle [0 ; 1] Paramétrée sur la moyenne et l'écart type de l'essai pivot
Désutilités						
Urgences	-	-	-	-	N/A	Permet de maintenir les valeurs dans l'intervalle [-1 ; 0] Paramétrée sur la moyenne et l'écart type des bornes basses et hautes de l'analyse déterministe
Ambulatoire	-0,187	IC95%	-0,377	0,003	-Béta (a, b)	
Hospitalisation conventionnelle	-0,132	±20%	-0,1584	-0,1056	-Béta (a, b)	
Soins critiques	-0,163	±20%	-0,1956	-0,1304	-Béta (a, b)	
Ventilation mécanique	-0,492	IC95%	-0,58033	-0,40367	-Béta (a, b)	
Paramètres de coûts						
Coût administration par voie intraveineuse	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	Gamma (k, q)	Supérieure à 0 Paramétrée sur la moyenne et l'écart type de 20% de la moyenne
Coût administration PAXLOVID	[redacted]	±20%	[redacted]	[redacted]	Gamma (k, q)	
Coût passage aux urgences	307	±20%	245,6	368,4	Gamma (k, q)	
Coût passage en hospitalisation conventionnelle	2 904,46	±20%	2 323,568	3 485,352	Gamma (k, q)	
Coût passage en soins critique	6 157,05	±20%	4 925,64	7 388,46	Gamma (k, q)	
Coût passage en ventilation mécanique	12 887,6	±20%	10 310,128	15 465,192	Gamma (k, q)	
Coût de suivi post MCO	166,27	±20%	133,016	199,524	Gamma (k, q)	
Coût SSR post hospitalisation	6 858	±20%	5 486,4	8 229, 6	Gamma (k, q)	
Coût de la prise en charge en ambulatoire	307,7	±20%	240,56	360,84	Gamma (k, q)	
Surmortalité						
Surmortalité à 1 an suite au passage en ventilation mécanique - HR	1,33	±20%	1,064	1,596	Log-normale (x0, μ, σ)	Distribution asymétrique, positive

Séquelles à long terme						
Proportion de patients sujets aux séquelles à long terme						
Parmi les patients précédemment traités en ambulatoire	0,352	±20%	0,2816	0,4224	Béta (a, b)	Permet de maintenir les valeurs dans l'intervalle [0 ; 1]
Parmi les patients issus d'une hospitalisation conventionnelle	0,372	±20%	0,2976	0,4464	Béta (a, b)	
Parmi les patients les patients issus de soins critiques	0,372	±20%	0,2976	0,4464	Béta (a, b)	
Parmi les patients les patients issus de ventilation mécanique	0,372	±20%	0,2976	0,4464	Béta (a, b)	
Désutilités associées aux séquelles long terme						
Pour les patients précédemment traités en ambulatoire	-0,032	IC95%	-0,07001	0,00601	-Béta (a, b)	Permet de maintenir les valeurs dans l'intervalle [-1 ; 0]
Pour les patients issus d'une hospitalisation conventionnelle	-0,032	IC95%	-0,07001	0,00601	-Béta (a, b)	
Pour les patients issus de soins critiques	-0,072	IC95%	-0,15602	0,01202	-Béta (a, b)	
Pour les patients issus de ventilation mécanique	-0,072	IC95%	-0,15602	0,01202	-Béta (a, b)	
Coûts des séquelles à long terme						
Coût post ambulatoire	564,58 mensualisé soit 47,05	±20%	37,639	56,458	Gamma (k, q)	Supérieure à 0 Paramétrée sur la moyenne et l'écart type de 20% de la moyenne
Coût post hospitalisation conventionnelle	47,05	±20%	37,639	56,458	Gamma (k, q)	
Coût post soins critique	47,05	±20%	37,639	56,458	Gamma (k, q)	
Coût post ventilation mécanique	47,05	±20%	37,639	56,458	Gamma (k, q)	

4.5.2.2. Analyse de sensibilité en scénario

Afin d'évaluer l'impact des principaux choix méthodologiques et des hypothèses de modélisation sur les résultats, des analyses en scénario ont été réalisées.

Tableau 34. Analyses de sensibilité déterministes sur les choix structurants et les choix de modélisation - Source : rapport technique de l'industriel, Novembre 2022

Analyse principale	Analyse de sensibilité	Source/justification de l'option alternative testée
Choix structurants		
Actualisation 2,5%	0%, 4,5%	Guide méthodologique HAS
Horizon temporel à 1 an avec suivi sur 5 ans	Horizon temporel à 1 an avec suivi sur vie entière	Prise en compte de l'ensemble des bénéfices associés aux décès prématurés évités par le traitement.
Population simulée		
Âge médian (46 ans)	69 ans	Age moyen des patients dans l'accès précoce
Stratification par classe d'âge	Analyse chez les moins de 65 ans : OR : 0,13 [0,05 ; 0,37] (essai EPIC-HR) Taux d'hospitalisation placebo : 4,861 [3,382, 6,963] (essai EPIC-HR) Age moyen de début de la cohorte : 45 ans (hypothèse)	Mesurer l'impact d'effets traitement différents selon des sous-populations
	Analyse chez les plus de 65 ans : OR : 0.06 [0.01 ; 0.46] (essai EPIC-HR) Taux d'hospitalisation placebo : 16.327 [10.339, 25.259] (essai EPIC-HR) Age moyen de début de la cohorte : 70 ans (hypothèse)	
Simulation de l'efficacité		
Effet de la vaccination : population non vaccinée (correspondant aux données des essais cliniques)	Prise en compte d'une proportion de patients vaccinés et de l'effet de la vaccination sur le taux d'hospitalisation Proportion de patients vaccinés et symptomatiques : 39,29% Efficacité de la vaccination sur la réduction des formes symptomatiques (patients avec comorbidités) : 82,8% [82; 83,6] Réduction de la probabilité d'hospitalisation grâce à la vaccination (HR) : 0,68 [0,639; 0,718] Réduction de la probabilité d'hospitalisation en soins critiques grâce à la vaccination (HR) : 0,40 [0,319; 0,510] Réduction de la probabilité de décès grâce à la vaccination (HR) : 0,67 [0,598; 0,755]	Estimer l'effet de la vaccination sur les résultats Sources présentées dans la section 8.1.3. Scénario sur l'impact de la vaccination
Répartition de la prise en charge hospitalière par type d'hospitalisation : pourcentages observés en pratique française (ScanCovid, Drees)	Répartition observée dans l'essai EPIC-HR Hospitalisation conventionnelle : 81,8 % Soins critiques : 11,4 %	Test d'une source alternative et correspondant aux données sur lesquelles a été estimée l'efficacité (source internationale, transposabilité non garantie)

	Ventilation mécanique : 6,8 %	
Taux de passage aux urgences chez les patients hospitalisés : données Géodes sur la période de l'essai EPIC-HR	Taux issu de ScanCovid pour l'année 2020 Passage aux urgences parmi les patients pris en charge en ambulatoire : 3,26 % Passage aux urgences parmi les patients hospitalisés : 70,1 %	Tester une source française alternative
Prise en compte des passages aux urgences	Absence de prise en compte des passages aux urgences	Mesurer l'impact d'un choix
Modélisation des formes longues	Absence de prise en compte des COVID-longs	Tester l'impact de ces formes longues sur les résultats au regard de l'incertitude sur leur survenue et prise en charge à long terme
Pourcentage de COVID longs (Zayet et al.)	10%	Tester une autre source de données (Cohorte ComPaRe)
	34% pour les patients issus d'une prise en charge en ambulatoire et 54% pour les patients préalablement hospitalisés	Tester une autre source de données (méta-analyse de Chen Chen)
Taux d'hospitalisation pour COVID : taux observé dans le bras placebo de l'essai EPIC-HR	Taux d'hospitalisation observé dans la base de données française Géodes	Test d'une autre source de données françaises
Période d'estimation des données de prise en charge française : période de l'essai clinique EPIC-HR (17/07/2021 - 09/12/2021)	Analyse populationnelle sur l'hiver 2021-2022 en France	Tester l'effet de la saisonnalité de l'épidémie au regard des dernières données disponibles en population française (incluant l'effet de la vaccination en pratique courante)
	Analyse populationnelle sur l'été 2021 en France	
Mortalité		
Courbes de mortalité de la population générale avec comorbidités de niveau intermédiaire Fonction de lissage polynomiale de degré 5 : =di*age^5+di_1*age^4+di_2*age^3+di_3*age^2+di_4*age+di_5 **di** : **1,33E-09** di_1 : -4,36E-07 di_2 : 5,68E-05 di_3 : -3,68E-03 di_4 : 1,18E-01 di_5 : -1,51E+00	Taux de mortalité pour un niveau faible de comorbidité **di** : **1,03E-09** di_1 : -3,41E-07 di_2 : 4,4663E-05 di_3 : -0,0029007 di_4 : 0,09331054 di_5 : -1,1880938 Taux de mortalité pour un niveau élevé de comorbidités **di** : **-2,19E-10** di_1 : 8,0535E-08 di_2 : -1,11382E-05	Source : estimations CERPOP

	di_3 : 0,000734036 di_4 : -0,022618791 di_5 : 0,279062333	
Taux de décès par type d'hospitalisation : taux observés en pratique française (ScanCovid, Drees)	Taux de décès issus de ScanCovid pour tous les types d'hospitalisation Hospitalisation conventionnelle : 13,4 % Soins critiques : 22,3 % Ventilation mécanique : 22,3 %	Tester une source française alternative
	Taux de décès issus de la publication d'Ohsfeldt 2021 Hospitalisation conventionnelle : 5,6 % Soins critiques : 25,8 % Ventilation mécanique : 60,6 %	Tester une source alternative
Taux de mortalité associé à une hospitalisation en ventilation mécanique (40%)	Taux de mortalité du rapport Charges et Produits : 27%	Tester une autre source de données
Surmortalité appliquée pendant 1 an pour les patients ayant nécessité une ventilation mécanique pendant leur hospitalisation COVID	Absence de prise en compte d'une surmortalité	Tester l'impact de ce choix
Variables d'utilité		
Durée des décréments d'utilité associés à la prise en charge hospitalière selon les durées moyennes des séjours hospitaliers retenus	DMS unique (hypothèse commune à celle retenue sur les coûts) Tester une durée moyenne de séjour et un coût moyen d'hospitalisation peu importe le niveau de sévérité retrouvé dans les GHM, soit une durée de 9,23 jours (impactant la durée d'application des décréments d'utilité liés à l'hospitalisation) et un coût de prise en charge hospitalière unique de 6 23,83 €	Tester une hypothèse de prise en charge hospitalière selon des types de séjours différents
Score d'utilité constant dans le temps	Ajustement de l'utilité au cours du temps à partir des données de la population générale **Age** / **Utilité** **18-24** : 0,948 **25-34** : 0,946 **35-44** : 0,913 **45-54** : 0,922 **55-64** : 0,853 **65-74** : 0,810	Ajuster la qualité de vie des patients pour tenir compte du vieillissement et de son effet tel qu'observé en population générale Szende et al.

	75+ 0,735	
Désutilité ambulatoire (Poteet et al. : -0,187)	-0,26	Tester une autre source de données Source : Meys et al.
Absence de prise en compte d'une désutilité associé à un passage aux urgences	Prise en compte d'une désutilité associée à un passage aux urgences : -0,466	Mesurer l'impact d'un choix Source : Goodacre et al.
Désutilité associée à une prise en charge avec ventilation mécanique (-0,492)	Utilité considérée comme nulle pour ces patients	Tester l'impact d'un choix Scénario testé dans l'avis publié pour XEVUDY
Variables de coût		
Prix du produit évalué	Baisse de [redacted]	Estimation de la relation RDCR = a . prix + cste
Coût de prise en charge ambulatoire appliqué à tous les patients	Coût de prise en charge ambulatoire uniquement pour les patients non hospitalisés	Prise en compte de la possibilité d'une aggravation et hospitalisation dans un délai plus court que 7 jours
Prise en charge en ambulatoire sur une durée de 7 jours	Durée de prise en charge en ambulatoire de 14 jours	Mesurer l'impact d'un choix
Coût de prise en charge ambulatoire : passage d'une IDE une seule fois par jour	Passage d'une IDE 3 fois par jours (pour chaque surveillance) Le coût de la prise en charge ambulatoire sans autosurveillance du patient est alors valorisé à 662,03 €.	Tester l'impact d'autres possibilités de prise en charge en pratique courante
	Aucun passage d'IDE : toutes les surveillances sont faites en auto-surveillance. Le coût de la prise en charge ambulatoire avec totale autosurveillance du patient est alors valorisé à 120,02€.	
Coût du suivi post-hospitalisation : 25% des patients hospitalisés	0% et 75% des patients hospitalisés	Tester des valeurs alternatives
Mesure des ressources consommées pour les 3 symptômes de COVID longs en fonction des % de recours au soins (avis d'experts)	100% des patients concernés par le symptôme ont recours aux soins identifiés Le coût associé à la prise en charge des COVID-longs est ainsi valorisé à 1 118,56 € par an	Tester un recours plus important aux soins compte tenu de l'incertitude sur les COVID-longs et des connaissances actuelles.
Arrêts de travail : non pris en compte	Prise en compte des arrêts de travail pour les patients hospitalisés Le montant moyen associé aux arrêts de travail est de 198 € par patient hospitalisé pour COVID-19.	Tester l'impact des arrêts de travail dont l'impact est important suite à la prise en charge de forme grave de la COVID-19 Données mises à disposition par l'Assurance Maladie sur la nouvelle plateforme « Data pathologies ».
Absence de prise en compte des coûts liés au décès	Prise en compte du coût en soins palliatif pour les patients hospitalisés 7 059,00 €	Mesurer l'impact d'un choix

Prise en compte des coûts associés à une prise en charge en SSR	Absence de prise en compte d'une prise en charge en SSR	Mesurer l'impact d'un choix

Tableau 35. Résultats des analyses en scénario - Source : rapport technique de l'industriel, Novembre 2022

Paramètre	Scénario	RDCR (€/QALY) versus soins standards	% de variation par rapport à l'analyse de référence
Analyse de référence : 25 878,39 €/QALY versus soins standards			
Actualisation	0%	24 411,89	-5,67%
	4,5%	27 099,04	4,72%
Horizon temporel	1 an avec suivi sur vie entière	8 252,04	-68,11%
Stratification par classe d'âge	<65 ans	38 236,59	47,75%
	>65 ans	5 218,01	-79,8%
Âge à l'inclusion	69 ans	28 882,79	11,61%
Répartition de la prise en charge hospitalière	Répartition EPIC-HR	27 275,08	5,40%
Taux de passage aux urgences	Issu de ScanCovid	25 872,04	-0,02%
Pas de prise en compte du passage aux urgences	Une proportion nulle de patients passés par les urgences	25 884,27	0,02%
Taux de décès	Issus de ScanCovid	26 434,07	2,15%
	Issus de Ohsfeldt 2021	31 219,83	20,64%
Surmortalité	Pas de surmortalité liée à la ventilation mécanique	25 941,53	0,24%
Score d'utilité	Score évolutif selon l'âge	25 039,40	-3,24%
Durée moyenne des séjours et coût moyen d'un séjour	Pas de distinction selon le niveau d'hospitalisation mais seulement une moyenne	22 860,97	-11,66%
Coût de prise en charge ambulatoire	Coût de prise en charge ambulatoire uniquement pour les patients non hospitalisés	26 380,73	1,94%
Coût de prise en charge ambulatoire	Passage d'une IDE 3 fois par jours (pour chaque surveillance)	25 878,39	0,00%
	Aucun passage d'IDE, toutes les surveillances sont faites en auto-surveillance	25 878,39	0,00%
Proportion de patients hospitalisés avec un suivi post-hospitalisation	0%	25 947,83	0,27%
	75%	25 739,51	-0,54%
Formes longues	Pas de prise en compte des formes longues	25 966,18	0,34%

Symptômes COVID longs	100% des patients avec symptômes ont recours aux soins associés	25 912,85	0,13%
Arrêts de travail	Prise en compte des arrêts de travail pour patients hospitalisés	25 547,62	-1,28%
Taux de mortalité d'hospitalisation en ventilation mécanique	Taux de mortalité du rapport Charges et Produits	27 692,06	7,01%
Coûts liés au décès	Prise en compte du coût en soins palliatif pour les patients hospitalisés	24 009,81	-7,22%
Symptômes en ambulatoire	Durée des symptômes en prise en charge ambulatoire de 14 jours	26 025,11	0,57%
Pourcentage de COVID longs	10%	25 908,21	0,12%
	34% pour les patients issus d'une prise en charge en ambulatoire et 54% pour les patients préalablement hospitalisés	25 484,95	-1,52%
Courbe de mortalité	Taux de mortalité pour un niveau faible de comorbidité	23 865,45	-7,78%
	Taux de mortalité pour un niveau élevé de comorbidités	49 478,57	91,20%
Pas de prise en compte des coûts SSR	Couts nuls associés à une prise en charge en SSR	27 168,91	4,99%
Modification de la désutilité ambulatoire	Meys au lieu de Poteet -0,26	25 935,47	0,22%
Prise en compte d'une désutilité associé à un passage aux urgences	Goodacre -0,466	25 850,04	-0,11%
Utilité nulle associée à une prise en charge en ventilation mécanique		25 786,66	-0,35%

- **Scénario sur l'impact de la vaccination**

Ce scénario implique de prendre en compte l'efficacité de la vaccination sur les formes symptomatiques, les hospitalisations et les décès. L'étude de la DREES publiée en décembre 2021 sur l'efficacité vaccinale contre les formes graves de COVID-19 est mobilisée pour renseigner ces paramètres. Ils sont présentés dans le tableau ci-dessous.

Tableau 36. Résultats des analyses en scénario - Effet de la vaccination - Source : rapport technique de l'industriel, Novembre 2022

	RDCR (€/QALY) versus soins standards	% de variation par rapport à l'analyse de référence
Analyse de référence : 25 878,39 €/QALY versus soins standards		
Effet de la vaccination avec une proportion de patients vaccinés par les patients positifs et symptomatiques (39,29%)	41 717,97	+ 61,21

- **Scénarii populationnels**

Selon l'industriel, dans l'objectif de prendre en compte l'effet de la saisonnalité de l'épidémie, des différents variants circulants et de l'impact de la vaccination en pratique courante sur le nombre de patients infectés et la sévérité de l'infection,

Des scénarii sur plusieurs périodes de temps ont été menés en considérant des cohortes de patients recensées dans les bases de données françaises.

Les périodes de temps suivantes sont prises en considération :

- La période de l'essai EPIC-HR (juillet – décembre 2021) ;
- La période hiver 2021 – 2022 ;
- La période été 2021.

Tableau 37. Résultats des analyses en scénario - Analyses populationnelles Source : rapport technique de l'industriel, Novembre 2022

Scénario	RDCR (€/QALY) versus soins standards	% de variation par rapport à l'analyse de référence
Analyse de référence : 25 878,39 €/QALY versus soins standards		
Hiver 2021-2022	132 300,57	411,24%
Eté 2021	40 155,55	55,17%
Taux d'hospitalisation issus de Géodes sur la période EPIC-HR	49 878,67	92,74%

- **Analyse exploratoire sur le risque de réinfection**

Afin de tenter de mesurer l'impact sur les résultats des potentielles réinfections, une analyse exploratoire est proposée par l'industriel avec les choix et hypothèses suivants :

– 2,8% des patients de la cohorte en vie à 1 an vont être réinfectés par la COVID-19.

– Une réinfection est appliquée au 1er cycle de l'année 2 par simplification, et compte tenu du délai médian de 263 jours obtenu par SPF dans ses analyses.

– La proportion de patients hospitalisés, le type d'hospitalisation (hospitalisation conventionnelle, soins critiques, ventilation mécanique), les taux de mortalité ainsi que la proportion de séquelles à long

terme restent identiques à ce qui était appliqué pour la cohorte de 1000 patients infectés par la COVD-19, en l'absence de données publiées sur les réinfections.

– L'efficacité du traitement PAXLOVID est considérée comme identique, aucune étude n'étant disponible pour estimer son efficacité dans le cadre d'un retraitement/réinfection.

Tableau 38 - Résultats de l'analyse exploratoire sur le risque de réinfection Source : rapport technique de l'industriel, Novembre 2022

	RDCR (€/QALY) versus soins standards	% de variation par rapport à l'analyse de référence
Analyse de référence : 25 878,39 €/QALY versus soins standards		
Taux de réinfection de 2,8%	26 019,88	+0,55%

4.5.3. Résultats de l'analyse complémentaire

L'analyse permettant la comparaison avec XEVUDY et RONAPREVE est proposée en analyse complémentaire. Selon l'industriel, PAXLOVID et les soins standards constituent la frontière d'efficience : le RDCR de PAXLOVID par rapport aux soins standards est estimé à 28 708,83 €/QALY gagné.

Tableau 39. Résultats de l'analyse principale (analyse complémentaire) Source : rapport technique de l'industriel, Novembre 2022

Interventions	Coûts totaux (€)	AV	QALY	RDCR Coût/AVG (€/AVG)	RDCR Coût/QALY (€/QALY)
Soins standards	812,01	4,36	3,815	25 321,95	28 708,83
PAXLOVID	1 734,82	4,39	3,847		
XEVUDY	3 004,68	4,39	3,844	Dominé strictement	
RONAPREVE	3 021,69	4,39	3,842	Dominé strictement	

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

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

Tableau 40. Synthèse sur les choix méthodologiques de l'AIB Source : rapport technique de l'industriel, Novembre 2022

	Choix méthodologiques	Argumentaire/hypothèses	Références : guide HAS ou autres
Perspective	Assurance maladie obligatoire	Conformément au guide HAS de l'analyse de l'impact budgétaire	Guide HAS sur l'AIB
Horizon temporel	3 ans	Délai correspondant aux connaissances sur la pathologie	Guide HAS sur l'AIB
Actualisation	Résultats de l'AIB non actualisés	Présentation des résultats sous forme de flux annuels	Guide HAS sur l'AIB
Population cible	Part de patients à haut risque de forme sévère : 20%	Population éligible à l'indication évaluée	Avis de la CT
Scénarios à comparer	Scénarios avec et sans le PAXLOVID disponible dans l'indication	Les autres traitements de l'indication sont disponibles mais non utilisés compte tenu des variants circulants. Test d'un scénario avec l'utilisation des autres traitements actifs.	Guide HAS sur l'AIB
Coûts	• Coût d'acquisition des traitements ; • Coût d'administration des traitements ; • Coût de transport ; • Coût de passage aux urgences ; • Coût de prise en charge en ambulatoire ; • Coût de prise en charge à l'hôpital (MCO) ; • Coût de suivi en ville post-hospitalisation ;	Postes de coûts intervenants dans la prise en charge de la COVID-19.	• Prix revendiqué / publié des traitements ; • Coûts hospitalier / en ville ; • Réponses rapides de la HAS, avis d'experts (mesure) ; • Tarifs et coûts supportés par l'Assurance Maladie (valorisation).

	• Coût de suivi en SSR post-hospitalisation ; • Coût de suivi des COVID-longs ; • Coût de transport ; • Coût de fin de vie.		
Présentation des résultats	Présentation annuelle, par prise en charge et poste de coûts, de façon agrégée et désagrégée.	Conformément au guide HAS de l'analyse de l'impact budgétaire	Guide HAS sur l'AIB
Analyses de sensibilité	Analyses déterministes : • Univariées sur les paramètres du modèle ; • Multivariées sur les scénarios de parts de marché.	Conformément au guide HAS de l'analyse de l'impact budgétaire	Guide HAS sur l'AIB

5.2. Données cliniques intégrées

Le modèle d'impact budgétaire estime les coûts associés à la prise en charge des patients pour COVID-19 selon le traitement reçu pour prévenir l'évolution vers les formes sévères.

Pour chaque traitement reçu, les événements de prise en charge de la COVID-19 suivants sont ainsi pris en compte :

- Les passages aux urgences ;
- La prise en charge ambulatoire uniquement ;
- La prise en charge hospitalière, en distinguant le type d'hospitalisation :
    - Hospitalisation conventionnelle ;
    - Hospitalisation en soins critiques sans ventilation mécanique ;
    - Hospitalisation en soins critiques avec ventilation mécanique.
- Le suivi de ville post-hospitalisation ;
- Le suivi en SSR post-hospitalisation ;
- Les formes longues de la COVID-19 ;
- Les décès liés à la maladie.

L'ensemble de ces événements relatifs à la prise en charge de la COVID-19 dans l'indication sont cohérents avec ceux modélisés dans le cadre de l'analyse de l'efficience du PAXLOVID.

Tableau 41 - Données cliniques mobilisées dans l'AIB issues de l'analyse de l'efficience

	Soins standards	PAXLOVID	Source
Part de patients pris en charge en ambulatoire uniquement	**93,47%**	**99,28%**	**Déduction de la part de patients hospitalisés**

Passages aux urgences chez les patients pris en charge en ambulatoire		**3,26%**		**Calcul à partir des données Géodes**
Part de patients hospitalisés pour COVID-19		**6,53%**	**0,72%**	**Essai EPIC-HR (bras placebo + résultats d'efficacité)**
Type d'hospitalisation	**Hospitalisation conventionnelle**	**76,41%**		**ScanCOVID**
	Soins critiques sans ventilation mécanique	**15,54%**		**Calcul à partir des données ScanCOVID**
	Soins critiques avec ventilation mécanique	**8,05%**		**Calcul à partir des données DREES**
Passages aux urgences chez les patients pris en charge à l'hôpital		**54,72%**		**Calcul à partir des données Géodes**
Passage en SSR suite à une hospitalisation conventionnelle		**10,79%**		**ScanCOVID**
Passage en SSR suite à une hospitalisation en soins critiques (avec ou sans ventilation mécanique)		**12,80%**		
Part de patients suivis post-hospitalisation (quel qu'en soit le type)		**25,00%**		**Avis d'experts**
Part de formes longues de COVID		**34,87%**	**35,09%**	**Résultats du modèle d'efficience à 1 mois**
Mortalité toute cause (dont liée au COVID)		**1,24%**	**0,33%**	**Résultats du modèle d'efficience à 1 mois**
Mortalité liée au COVID issue des patients pris en charge à l'hôpital		**1,03%**	**0,11%**	**Résultats du modèle d'efficience à 1 mois**
Mortalité issue des patients pris en charge en ambulatoire (mortalité de la population générale)		**0,21%**	**0,22%**	**Résultats du modèle d'efficience à 1 mois**

5.3. Mesure et valorisation des coûts

Les ressources consommées et les coûts unitaires permettant de les valoriser correspondent à ceux estimés dans le cadre de l'analyse d'efficience.

Pour rappel, les coûts intégrés dans l'AIB sont les suivants :

Les postes de coûts suivants ont été identifiés et intégrés à l'AIB :

- Coût d'acquisition des traitements ;
- Coût d'administration des traitements ;
- Coût de passage aux urgences pour COVID-19 ;
- Coût de prise en charge de la COVID-19 en ambulatoire ;
- Coût de prise en charge de la COVID-19 à l'hôpital (MCO) ;
- Coût de suivi en ville post-hospitalisation ;
- Coût de suivi en SSR post-hospitalisation ;
- Coût de suivi des formes longues de la COVID-19 ;

– Coût de transport.

Tableau 42. Description des coûts relatifs à chaque intervention considérée dans l'AIB Source : rapport technique de l'industriel, Novembre 2022

Postes de coûts	PAXLOVID		Prise en charge standards
Acquisition du produit	Une boite Coût d'acquisition : [redacted] € PPTTC		-
Administration du produit	[redacted] (consultation d'un médecin généraliste)	[redacted] (administration par voie IV en hôpital de jour)	-
Passage aux urgences (sans hospitalisation)	287,39 €		
Prise en charge ambulatoire	149,72 € (consultation MG, location oxymètre de pouls, surveillance par IDE, traitements médicamenteux symptomatiques)		
Prise en charge hospitalière MCO	– Hospitalisation conventionnelle : 2 327,81 € – Soins critiques sans ventilation mécanique : 5 065,27 € – Soins critiques avec ventilation mécanique : 6 765,14 €		
Suivi post-hospitalisation MCO	22,36 € (consultation chez un pneumologue, scanner et exploration fonctionnelle respiratoire pour 25% des patients)		
Suivi post-hospitalisation en SSR	3 920,74 €		
Prise en charge des COVID-longs	224,14 € pour les patients développant des séquelles à long terme		

5.4. Présentation des résultats et exploration de l'incertitude

5.4.1. Résultats de l'analyse d'impact budgétaire

Coûts totaux et désagrégés par poste

Tableau 43. Résultats désagrégés du scénario sans PAXLOVID disponible Source : rapport technique de l'industriel, Novembre 2022

Postes de coûts	Année 1	Année 2	Année 3	Cumul
Soins standards				
Acquisition	- €	- €	- €	**- €**
Administration	- €	- €	- €	**- €**
Prise en charge ambulatoire	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted] €
Hospitalisation	117 094 065,79 €	105 328 529,95 €	93 563 140,47 €	**315 985 736,22 €**
Urgences	5 048 426,85 €	4 541 164,19 €	4 033 907,84 €	**13 623 498,89 €**
Suivi en ville	210 435,77 €	189 291,32 €	168 147,13 €	**567 874,22 €**

Postes de coûts	Année 1	Année 2	Année 3	Cumul
SSR	16 625 494,42 €	14 954 975,52 €	13 284 477,39 €	**44 864 947,33 €**
COVID longs	45 057 375,12 €	40 530 039,27 €	36 002 759,74 €	**121 590 174,12 €**
Fin de vie	- €	- €	- €	**- €**
Total analyse sans PAXLOVID	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Tableau 44. Résultats désagrégés du scénario avec PAXLOVID disponible Source : rapport technique de l'industriel, Novembre 2022

Postes de coûts	Année 1	Année 2	Année 3	Cumul
Soins standards				
Acquisition	- €	- €	- €	**- €**
Administration	- €	- €	- €	**- €**
Prise en charge ambulatoire	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Hospitalisation	35 128 219,74 €	31 598 558,99 €	28 068 942,14 €	**94 795 720,86 €**
Urgences	1 514 528,05 €	1 362 349,26 €	1 210 172,35 €	**4 087 049,67 €**
Suivi en ville	63 130,73 €	56 787,40 €	50 444,14 €	**170 362,27 €**
SSR	4 987 648,33 €	4 486 492,66 €	3 985 343,22 €	**13 459 484,20 €**
COVID longs	13 517 212,53 €	12 159 011,78 €	10 800 827,92 €	**36 477 052,24 €**
Fin de vie	- €	- €	- €	**- €**
Total soins standards	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
PAXLOVID				
Acquisition	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Administration	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Prise en charge ambulatoire	59 982 018,45 €	53 955 064,12 €	47 928 184,75 €	**161 865 267,32 €**
Hospitalisation	9 075 238,39 €	8 163 364,32 €	7 251 501,59 €	**24 490 104,30 €**
Urgences	3 753 448,92 €	3 376 304,81 €	2 999 165,38 €	**10 128 919,11 €**
Suivi en ville	16 309,58 €	14 670,80 €	13 032,05 €	**44 012,43 €**
SSR	1 288 539,47 €	1 159 067,86 €	1 029 597,86 €	**3 477 205,18 €**
COVID longs	31 739 154,14 €	28 550 024,51 €	25 360 934,54 €	**85 650 113,19 €**
Fin de vie	- €	- €	- €	**- €**
Total PAXLOVID	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Total scénario avec PAXLOVID				
Acquisition	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Administration	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Prise en charge ambulatoire	84 184 945,32 €	75 726 096,58 €	67 267 353,06 €	**227 178 394,96 €**
Hospitalisation	44 203 458,13 €	39 761 923,31 €	35 320 443,73 €	**119 285 825,17 €**
Urgences	5 267 976,98 €	4 738 654,06 €	4 209 337,74 €	**14 215 968,78 €**
Suivi en ville	79 440,31 €	71 458,20 €	63 476,19 €	**214 374,69 €**
SSR	6 276 187,79 €	5 645 560,51 €	5 014 941,08 €	**16 936 689,38 €**
COVID longs	45 256 366,68 €	40 709 036,29 €	36 161 762,46 €	**122 127 165,42 €**
Fin de vie	- €	- €	- €	**- €**
TOTAL Scenario avec PAXLOVID	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

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

Analyses de sensibilité déterministes portant sur la variabilité des paramètres

Tableau 45. Analyses de sensibilité univariée sur les valeurs des paramètres Source : rapport technique de l'industriel, Novembre 2022

Paramètres de l'AIB	Valeur de l'analyse de référence	Borne inférieure	Borne supérieure	Sources / hypothèses
Taille de la population cible 2022	12 212 450	9 769 960	14 654 940	+/- 20%
Part de patients effectivement traités - 2023	4,72%	3,78%	5,66%	+/- 20%
Part de patients effectivement traités - 2024	4,25%	3,40%	5,10%	+/- 20%
Part de patients effectivement traités - 2025	3,77%	3,02%	4,53%	+/- 20%
Taux d'hospitalisation sous soins standards	6,53%	4,90%	8,68%	IC95%
Taux d'hospitalisation sous PAXLOVID	0,72%	0,30%	1,73%	IC95%
Mortalité sous soins standards	1,24%	0,99%	1,49%	+/- 20%
Mortalité sous PAXLOVID	0,33%	0,26%	0,40%	+/- 20%
Part de COVID-longs avec soins standards	34,87%	27,90%	41,84%	+/- 20%
Part de COVID-longs avec PAXLOVID	35,09%	28,07%	42,11%	+/- 20%
Part d'hospitalisations conventionnelles	76,41%	60,13%	90,19%	+/- 20%
Part de soins intensifs sans ventilation mécanique	16,36%	13,09%	19,63%	+/- 20%
Part de soins intensifs avec ventilation mécanique	8,48%	6,78%	10,18%	+/- 20%
PAXLOVID : Coût d'acquisition	[redacted]	[redacted]	[redacted]	+/- 20%
PAXLOVID : Coût d'administration	[redacted]	[redacted]	[redacted]	+/- 20%
Coûts de prise en charge ambulatoire	149,72 €	119,78 €	179,66 €	+/- 20%
Taux de recours aux urgences en ambulatoire	3,26%	2,61%	3,91%	+/- 20%
Coûts des urgences en ambulatoire	287,39 €	229,91 €	344,87 €	+/- 20%

Coût d'une hospitalisation conventionnelle	2 327,81 €	1 862,25 €	2 793,37 €	+/- 20%
Coût d'une hospitalisation en soins intensifs sans ventilation mécanique	5 065,27 €	4 052,22 €	6 078,32 €	+/- 20%
Coût d'une hospitalisation en soins intensifs avec ventilation mécanique	6 765,14 €	5 412,11 €	8 118,17 €	+/- 20%
Coûts de suivi post-hospitalisation	22,36 €	17,89 €	26,83 €	+/- 20%
Coûts de SSR post-hospitalisation	3 611,78 €	2 889,42 €	4 334,14 €	+/- 20%
Coût moyen de prise en charge des COVID-longs	224,14 €	179,31 €	268,97 €	+/- 20%
Coûts des soins de fin de vie pour les patients hospitalisés	3 079,88 €	2 463,90 €	3 695,86 €	+/- 20%

5.5. Résultats de l'analyse complémentaire

Dans le cadre de cette analyse complémentaire (non retenue par la HAS) , les deux scénarios suivants sont comparés :

- Monde sans PAXLOVID disponible, intégrant les soins standards et les alternatives thérapeutiques autorisées dans l'indication (RONAPREVE et XEVUDY) ;
- Monde avec PAXLOVID mis à disposition dans l'indication évaluée.

Tableau 46. Distribution des parts de marché de l'analyse complémentaire Source : rapport technique de l'industriel, Novembre 2022

		Année 1	Année 2	Année 3
Scénario sans PAXLOVID	**Soins standards**	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	RONAPREVE	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	XEVUDY	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Scénario avec PAXLOVID	**Soins standards**	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	PAXLOVID	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	RONAPREVE	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	XEVUDY	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Tableau 47. Effectifs des populations de l'analyse complémentaire Source : rapport technique de l'industriel, Novembre 2022

Populations d'intérêt	Produit	Année 1	Année 2	Année 3	Cumul
Population cible		576 494	518 568	460 643	**1 555 705**
Scénario SANS PAXLOVID					
Population rejointe	Soins standards	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	XEVUDY	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	RONAPREVE	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Scénario AVEC PAXLOVID					

Population rejointe	PAXLOVID	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	XEVUDY	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	RONAPREVE	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Les coûts annuels des scénarios sans traitement actif et avec traitements actifs dont PAXLOVID sont détaillés ci-dessous.

Tableau 48. Résultats désagrégés du scénario sans PAXLOVID disponible – analyse complémentaire Source : rapport technique de l'industriel, Novembre 2022

Postes de coûts	Année 1	Année 2	Année 3	Cumul
RONAPREVE				
Acquisition	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Administration	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Prise en charge ambulatoire	12 739 745,39 €	13 369 608,04 €	15 269 397,89 €	**41 378 751,33 €**
Hospitalisation	4 303 610,38 €	4 516 384,13 €	5 158 151,70 €	**13 978 146,21 €**
Urgences	797 205,31 €	836 619,74 €	955 501,44 €	**2 589 326,49 €**
Suivi en ville	7 734,24 €	8 116,63 €	9 269,98 €	**25 120,85 €**
SSR	611 044,21 €	641 254,69 €	732 375,48 €	**1 984 674,37 €**
COVID longs	6 795 044,98 €	7 130 997,14 €	8 144 295,07 €	**22 070 337,19 €**
Fin de vie	- €	- €	- €	**- €**
Total RONAPREVE	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
XEVUDY				
Acquisition	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Administration	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Prise en charge ambulatoire	12 778 586,08 €	13 410 369,04 €	15 315 950,94 €	**41 504 906,06 €**
Hospitalisation	3 496 683,43 €	3 669 562,11 €	4 190 998,25 €	**11 357 243,80 €**
Urgences	799 635,81 €	839 170,41 €	958 414,55 €	**2 597 220,78 €**
Suivi en ville	6 284,07 €	6 594,76 €	7 531,86 €	**20 410,69 €**
SSR	496 473,42 €	521 019,44 €	595 055,07 €	**1 612 547,93 €**
COVID longs	6 797 370,86 €	7 133 438,01 €	8 147 082,78 €	**22 077 891,65 €**
Fin de vie	- €	- €	- €	**- €**
Total XEVUDY	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Total scénario sans PAXLOVID				
Acquisition	1[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Administration	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Prise en charge ambulatoire	85 061 104,91 €	76 514 220,22 €	67 967 441,85 €	**229 542 766,98 €**

Hospitalisation	26 000 979,39 €	23 388 417,83 €	20 775 888,77 €	**70 165 285,99 €**
Urgences	5 322 803,74 €	4 787 971,87 €	4 253 146,66 €	**14 363 922,28 €**
Suivi en ville	46 727,70 €	42 032,53 €	37 337,42 €	**126 097,64 €**
SSR	3 691 725,41 €	3 320 783,23 €	2 949 845,67 €	**9 962 354,31 €**
COVID longs	45 308 052,80 €	40 755 529,02 €	36 203 061,87 €	**122 266 643,69 €**
Fin de vie	- €	- €	- €	**- €**
TOTAL Scenario sans PAXLOVID	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Tableau 49. Résultats désagrégés du scénario avec PAXLOVID disponible – analyse complémentaire Source : rapport technique de l'industriel, Novembre 2022

Postes de coûts	Année 1	Année 2	Année 3	Cumul
PAXLOVID				
Acquisition	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Administration	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Prise en charge ambulatoire	59 922 203,80 €	50 051 169,63 €	37 620 306,66 €	**147 593 680,08 €**
Hospitalisation	10 317 905,89 €	8 618 228,72 €	6 477 778,84 €	**25 413 913,45 €**
Urgences	3 749 705,94 €	3 132 013,78 €	2 354 137,17 €	**9 235 856,90 €**
Suivi en ville	18 542,84 €	15 488,26 €	11 641,55 €	**45 672,65 €**
SSR	1 464 978,48 €	1 223 651,37 €	919 741,54 €	**3 608 371,38 €**
COVID longs	31 739 154,14 €	26 510 737,04 €	19 926 448,57 €	**78 176 339,75 €**
Fin de vie	- €	- €	- €	**- €**
Total PAXLOVID	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
RONAPREVE				
Acquisition	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Administration	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Prise en charge ambulatoire	12 739 745,39 €	13 369 608,04 €	15 269 397,89 €	**41 378 751,33 €**
Hospitalisation	4 303 610,38 €	4 516 384,13 €	5 158 151,70 €	**13 978 146,21 €**
Urgences	797 205,31 €	836 619,74 €	955 501,44 €	**2 589 326,49 €**
Suivi en ville	7 734,24 €	8 116,63 €	9 269,98 €	**25 120,85 €**
SSR	611 044,21 €	641 254,69 €	732 375,48 €	**1 984 674,37 €**
COVID longs	6 795 044,98 €	7 130 997,14 €	8 144 295,07 €	**22 070 337,19 €**
Fin de vie	- €	- €	- €	**- €**
Total RONAPREVE	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
XEVUDY				

Acquisition	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Administration	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Prise en charge ambulatoire	12 778 586,08 €	13 410 369,04 €	15 315 950,94 €	**41 504 906,06 €**
Hospitalisation	3 496 683,43 €	3 669 562,11 €	4 190 998,25 €	**11 357 243,80 €**
Urgences	799 635,81 €	839 170,41 €	958 414,55 €	**2 597 220,78 €**
Suivi en ville	6 284,07 €	6 594,76 €	7 531,86 €	**20 410,69 €**
SSR	496 473,42 €	521 019,44 €	595 055,07 €	**1 612 547,93 €**
COVID longs	6 797 370,86 €	7 133 438,01 €	8 147 082,78 €	**22 077 891,65 €**
Fin de vie	- €	- €	- €	**- €**
TOTAL XEVUDY	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Total scénario avec traitement actif				
Acquisition	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Administration	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Prise en charge ambulatoire	85 440 535,27 €	76 831 146,70 €	68 205 655,49 €	**230 477 337,46 €**
Hospitalisation	18 118 199,70 €	16 804 174,96 €	15 826 928,78 €	**50 749 303,45 €**
Urgences	5 346 547,07 €	4 807 803,94 €	4 268 053,17 €	**14 422 404,18 €**
Suivi en ville	32 561,15 €	30 199,65 €	28 443,39 €	**91 204,18 €**
SSR	2 572 496,10 €	2 385 925,50 €	2 247 172,09 €	**7 205 593,69 €**
COVID longs	45 331 569,98 €	40 775 172,20 €	36 217 826,41 €	**122 324 568,59 €**
Fin de vie	- €	- €	- €	**- €**
TOTAL Scenario avec traitement actif	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Tableau 50. Impact budgétaire (IB) relatif à l'introduction de PAXLOVID – analyse complémentaire analyse complémentaire Source : rapport technique de l'industriel, Novembre 2022

Années	Année 1	Année 2	Année 3	Cumul
IB lié aux coûts d'acquisition	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
IB lié aux coûts d'administration	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
IB lié aux coûts de la prise en charge ambulatoire	379 430,36 €	316 926,48 €	238 213,64 €	**934 570,48 €**
IB lié aux coûts d'hospitalisation	-7 882 779,68 €	-6 584 242,87 €	-4 948 959,99 €	**-19 415 982,54 €**
IB lié aux coûts des urgences	23 743,32 €	19 832,07 €	14 906,51 €	**58 481,90 €**

IB lié aux coûts de suivi en ville	-14 166,55 €	-11 832,88 €	-8 894,03 €	**-34 893,46 €**
IB lié aux coûts de SSR	-1 119 229,30 €	-934 857,73 €	-702 673,58 €	**-2 756 760,62 €**
IB lié aux coûts de COVID longs	23 517,18 €	19 643,18 €	14 764,54 €	**57 924,90 €**
IB lié aux coûts de fin de vie	- €	- €	- €	**- €**
IB total	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

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 08/08/2022 mis à jour le 14/11/22);
- Rapport technique de l'analyse d'efficience et de l'analyse d'impact budgétaire (dépôt le 08/08/2022 mis à jour le 14/11/22) ;
- Version électronique du modèle économique et du modèle d'impact budgétaire au format Excel (dépôt le 08/0821/03/2022 mis à jour le 14/11/22).

Des documents complémentaires ont également été fournis dans le dossier :

- Bibliographies du rapport de présentation et du rapport technique.

Annexe 2. Échange technique avec l'industriel

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

Tableau 51. choix méthodologiques recommandés pour mener une nouvelle analyse de référence (efficience et impact budgétaire)

Choix de l'industriel	Modification recommandée
Analyse de l'efficience	
HT vie entière	Retenir 5 ans
Comparaison fondée sur la méta-analyse en réseau	Retenir les comparaisons vs traitements usuels uniquement, sur la base de l'effet traitement observé dans l'essai clinique pivot dans l'analyse principale
Scores d'utilité	Analyse de la cohérence et de la robustesse des sources d'information (notamment françaises) et des hypothèses dans l'analyse principale
Impact budgétaire	
Population cible	Vérification de l'estimation de la population cible
Scénarios de comparaison	Modifier l'analyse de principale en fonction des modifications réalisées dans les comparateurs en lien avec l'analyse principale de l'efficience
Hypothèse de modélisation	Vérification (le cas échéant une documentation fondée sur les données récentes) de l'intégration de l'hypothèse selon laquelle la mise à disposition de PAXLOVID ne conduira pas au traitement de davantage de patients compte-tenu de la facilité d'accès/d'administration plus grande pour ce produit par rapport à ses comparateurs.

CHOIX STRUCTURANTS DE L'EVALUATION

Horizon temporel

1. **Un horizon temporel de 5 ans est attendu dans l'analyse principale.**

CHOIX DE MODELISATION

Données cliniques

2. Pouvez expliquer clairement les différences entre les différentes mentionnées mITT, miTT1, miTT2 ? Le recours à ces différentes populations ainsi que leur impact sur la modélisation ne sont pas clairement présentés et justifiés.

Population simulée

3. **En lien avec la question 2, pouvez-vous vérifier le choix de la population simulée ? Les caractéristiques de la population simulée du modèle doivent correspondre à celles de la population faisant l'objet de l'analyse du critère principal.**
4. **Pouvez-vous discuter davantage de l'impact sur les résultats du modèle au regard des différences entre la population simulée issue de l'essai pivot et celles des patients observés dans l'accès précoce ?**
5. **Pouvez- vous justifier l'absence de prise en compte de classes d'âge dans la modélisation (en lien avec la structure du modèle notamment) ? Pouvez-vous discuter de la pertinence des résultats en fonction des sous-groupes d'âge ?**

Choix et structure du modèle

6. **La modélisation de la phase post-infection repose sur des hypothèses très fortes et incertaines non confirmées par l'état de connaissances actuelles de la maladie (ex. il n'est pas possible d'avoir une nouvelle infection par la COVID-19 et seuls les décès non liés à la maladie sont comptabilisés à long terme) :**
   Pouvez-vous mettre à jour la structure du modèle de Markov si des données sur les réinfections sont disponibles ? Le cas échéant, pouvez-vous discuter l'impact des limites de la structure simplifiée du modèle de Markov sur l'incertitude associée aux résultats ?

7. **Pouvez-vous expliquer comment les probabilités de transition du modèle de Markov sont implémentées dans le modèle ?**

8. **Au-delà de l'argument selon lequel, le COVID long est considéré comme un évènement intercurrent, des explications complémentaires justifiant l'absence de prise en compte d'un état COVID long dans le modèle de Markov sont attendues. Par ailleurs, dans le cadre de la structure actuelle, pouvez-vous confirmer que les probabilités de transition sont indépendantes des risques associés aux évènements de COVID long ?**

9. Pouvez- vous justifier et discuter l'impact attendu de la non prise en compte de l'hospitalisation à domicile dans la modélisation ?

Comparateurs et intégration des données d'efficacité et de tolérance dans la modélisation

10. **<u>Compte tenu des limites et du manque de robustesse des comparaisons indirectes :</u>**
    - **<u>une prise en compte uniquement des traitements usuels (fondée sur l'efficacité relative observée dans l'essai clinique) est attendue dans l'analyse de référence ?</u>**
    - **<u>l'inclusion d'XEVUDY et de RONAPREVE dans une analyse complémentaire est attendue.</u>**

    <u>Explication</u> : les traitements inclus et comparés n'ont pas les mêmes sensibilités suivantes les variants, les populations des différents essais cliniques ne sont pas homogènes etc. De plus, il est noté que la frontière d'efficience restera inchangée dans cette nouvelle analyse principale, XEVUDY et RONAPREVE étant dominés.

11. **Pouvez- vous discuter les données de tolérance et d'efficacité collectées dans l'essai clinique au regard des données observées en pratique courante française dans le cadre de l'accès précoce et discuter de leur transposabilité à la modélisation proposée ? Des analyses de sensibilité en scénario sont attendues (si jugées pertinentes).**

<u>Explication</u> : alors qu'aucun décès n'a été observé dans l'essai clinique dans le bras PAXLOVID, plusieurs décès ont été rapportés dans le cadre de l'accès précoce, ce qui pourrait avoir un impact sur l'efficience observée du produit après sa mise sur le marché.

Probabilités de transition

12. **D'une manière globale, une documentation analytique de toutes les probabilités de transition dans le modèle est attendue.**

13. Pouvez-vous expliquer davantage comment la prise en charge ambulatoire est prise en compte dans la modélisation (phase ambulatoire à l'entrée du modèle puis après le premier nœud de chance) ? En effet, il semble que la durée des symptômes est plus longue pour la prise en charge ambulatoire (7 jours) que pour la prise en charge hospitalière conventionnelle (3,7 jours).

14. **Disposez-vous d'autres sources de données robustes confirmant le pourcentage de formes longues de la COVID-19 relativement élevé (environ 35%) <u>et</u> homogène quel que soit le type de prise en charge (ambulatoire *vs* hospitalisation) ?**

15. Concernant l'hospitalisation pour rééducation/réadaptation (SSR), l'écart observé entre les patients hospitalisés hors soins critiques et avec soins critiques est faible (11,17% vs 12,96%). Pouvez-vous apporter une discussion sur la pertinence clinique de ces chiffres retenus ?

<u>Explication</u> : Il se pose la question du mode de sortie des patients hospitalisés pour COVID-19 avec soins critiques. Pour environ 87% de ces patients, un passage en hospitalisation suivi directement d'un passage dans l'état « survie » (sans SSR) serait retenu.

16. **Une hypothèse d'absence de réinfection est considérée dans la modélisation. En lien avec la question 6, pouvez-vous davantage développer ce choix, ainsi que son impact sur l'estimation des probabilités de transition et les résultats ?**

IDENTIFICATION, MESURE ET VALORISATION DES UTILITES

17. **D'une manière générale, le dossier fait recours à plusieurs sources de données très hétérogènes et de nombreuses hypothèses sur les pertes de qualité de vie** :
    - **Une documentation approfondie de la transposabilité de ces sources de données et des hypothèses : a) au contexte de l'essai clinique et b) au contexte de la population de l'indication en France** ;
    - **Une discussion de la cohérence et de la pertinence des méthodes d'estimation des utilités/désutilités et les impacts sur l'incertitude sont attendues ;**
    - **Pouvez-vous préciser pour toutes les sources de données retenues dans la modélisation la version du questionnaire EQ-5D utilisé (3L vs. 5L) et l'âge moyen des patients ? Compte-tenu 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 de l'analyse est attendue.**

18. **Pouvez- vous vérifier l'utilisation des données françaises sur les utilités (ex. Demoule et al, 2021) dans le modèle (transposabilité, état de santé, robustesse des valeurs estimées, durées) ?**

19. **Pouvez-vous discuter la plausibilité de l'application d'un décrément d'utilité plus élevé en cas de prise en charge ambulatoire (-0,26) par rapport à la prise en charge hospitalière (-0,132) ? D'une façon générale, une discussion de la plausibilité des valeurs est attendue.**

20. **Pouvez-vous discuter du risque de double comptage d'un décrément d'utilité associé à un passage aux urgences lorsqu'il est suivi d'une hospitalisation ?**

21. **Pouvez-vous préciser comment les pertes d'utilité associées au COVID-long ont été intégrées dans le modèle de Markov ?**

IDENTIFICATION, MESURE ET VALORISATION DES COUTS

22. Pouvez-vous justifier le recours au taux de change €/$ pour convertir un prix pratiqué en Allemagne (page 88 du rapport technique efficience) ?

23. **Dans quelle mesure un retraitement des patients par PAXLOVID pourrait avoir lieu au cours de l'horizon temporel ?**

24. Pouvez-vous expliquer la différence importante de passage aux urgences entre la prise en charge ambulatoire vs hospitalière ?

25. Pour la valorisation du coût d'un passage en SSR, il semble qu'un coût de transport aller-retour a été considéré, alors qu'un aller simple serait à considérer dans la mesure où le patient est déjà hospitalisé. Pouvez-vous modifier la valorisation ? Par ailleurs, pouvez-vous vérifier les effectifs de ces séjours (cf. tableau 47) ? Les mêmes chiffres n'ont pas été retrouvés sur ScanSanté.

26. **Pouvez-vous justifier la prise en compte de soins palliatifs pour les décès hospitaliers et nous fournir une analyse sans coût supplémentaire associé au décès ?**

VALIDATION

27. **Un exercice de validation externe du modèle est attendu (notamment la partie associée au modèle de Markov).**

28. Un taux de mortalité associée à l'hospitalisation en réanimation de 40% est retenu dans la modélisation, mais semble relativement élevé au regard du rapport charges et produits (22%). L'analyse de sensibilité déterministe propose une variation de +/-20% qui ne permet pas d'inclure cette valeur. Pouvez-vous proposer des analyses de sensibilité en scénario (eg. une analyse de sensibilité en scénario retenant un taux de mortalité de 22%) ?

ANALYSES DE SENSIBILITE

29. **En lien avec la mise à jour avec l'analyse principale, pouvez-vous mettre à jour les analyses probabilistes et déterministes ? Pouvez-vous fournir les résultats de santé et RDCR de l'analyse probabiliste ?**
30. **Pouvez-vous réaliser des analyses de sensibilité déterministes (bivariée et/ou en scénario) tenant compte de la corrélation des paramètres (par ex. la proportion de patients en ambulatoire *vs*. hospitalisés en respectant un total des proportions égal à 1)** ?

31. Dans le tableau 65 du rapport technique efficience (page 113), pouvez-vous vérifier et corriger les chiffres présentés ?

Explication : il semble y avoir une erreur dans la valeur de la proportion de patients sujets aux séquelles à long terme parmi les patients traités en ambulatoire, en référence au tableau 23 du rapport technique efficience.

32. Dans le tableau 66, pouvez-vous nous indiquer les valeurs retenues dans les analyses en scénario ?
33. **Pouvez-vous fournir une analyse de sensibilité n'intégrant pas de coût spécifique pour les soins palliatifs ?**

Analyses d'impact budgétaire

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

Préambule : Pouvez-vous mettre à jour l'analyse d'impact budgétaire en cohérence avec toute modification de l'analyse de l'efficience applicable également à cette analyse, et en particulier sur le choix des comparateurs retenus pour l'analyse principale.

ESTIMATION DE LA POPULATION CIBLE

1. **Compte tenu de l'incertitude portant sur l'estimation de la population cible, pouvez-vous vérifier cette estimation de l'analyse de référence ? Pouvez-vous réaliser une analyse de sensibilité en scénario retenant une autre source française pour l'estimation du nombre de patients concernés par la présente indication ? (par exemple, dans la note d'actualisation du 19 juillet 2022 « la vague omicron : une vague très différente des précédentes », le Conseil scientifique soulignait l'inégalité frappant, face au COVID-19, une partie spécifique de la population constituée des personnes sévèrement immunodéprimées, qui sont entre 200 000 et 400 000 en France », chiffre auquel pourrait s'ajouter les autres comorbidités** ?
2. **Pouvez-vous expliquer davantage comment a été estimée l'incidence des cas COVID-19 pour les années 2023, 2024 et 2015 à partir de la publication Hoertel et al. ?**
3. **Pouvez-vous préciser comment la part de (4%) de patients recevant effectivement un traitement actif a été estimée ? Dans quelle mesure les contre-indications au produit sont-elles prises en compte ?**

COMPARAISON DES SCENARIOS

4. **En lien avec l'analyse d'efficience, pouvez-vous retenir en analyse principale la comparaison des scénarios avec/sans PAXLOVID vs traitements usuels ?**
5. **Pouvez-vous documenter et discuter davantage l'hypothèse selon laquelle la mise à disposition de PAXLOVID ne conduira pas au traitement de davantage de patients compte-tenu de la facilité d'accès/d'administration plus grande pour ce produit par rapport à ses comparateurs ? Des analyses de sensibilité (ou complémentaire) simulant des hypothèses alternatives sont attendues.**
6. **Une justification de la [redacted] des parts de marché dans le temps est attendue.**

ESTIMATION DES COUTS

7. Pouvez-vous réaliser une analyse n'intégrant pas de coût spécifique pour la fin de vie (i.e. soins palliatifs) ?

VALIDATION

8. **Pouvez-vous fournir des exercices de validation de l'AIB** ?

Table des illustrations et des tableaux

Table des tableaux

Tableau 1. Synthèse des réserves sur l'étude d'efficience 8

Tableau 2. Synthèse des réserves sur l'étude d'impact budgétaire 9

Tableau 3. Contexte administratif* 11

Tableau 4. Contexte clinique 12

Tableau 5 : Sélection des comparateurs de l'analyse 15

Tableau 6 : caractéristiques de la population simulée 16

Tableau 7 : Paramètres intégrés dans la modélisation 19

Tableau 8 : Études issues de la littérature (utilités) 22

Tableau 9 : Synthèse des données d'utilité 24

Tableau 10 : Ressources consommés, coûts unitaires et coûts par cycle 25

Tableau 11 : Principaux résultats des analyses de sensibilité en scénario 31

Tableau 12 : Calcul de la population éligible 34

Tableau 13 : Calcul de la population éligible susceptible d'être effectivement traitée en prévention des formes sévères de la COVID-19 35

Tableau 14 : Parts de marché avec l'introduction de PAXLOVID 38

Tableau 15 : données cliniques mobilisées dans l'AIB issues de l'analyse de l'efficience 38

Tableau 16 : populations rejointes de l'impact budgétaire 43

Tableau 17 : impact budgétaire à 3 ans 43

Tableau 18 : Analyses de sensibilité portant sur la variabilité des paramètres modifiant le plus les résultats 43

Tableau 19. Caractéristiques de la population simulée (population mITT de l'essai EPIC-HR) - Source : rapport technique de l'industriel, Novembre 2022 45

Tableau 20. Comparaison des caractéristiques des patients à l'inclusion de l'essai EPIC-HR et de l'accès précoce - Source : rapport technique de l'industriel, Novembre 2022 47

Tableau 21. Comparaison des caractéristiques des patients à l'inclusion de l'essai EPIC-HR et de l'étude EPI-PHARE- Source : rapport technique de l'industriel, Novembre 2022 47

Tableau 22. Comparaison des caractéristiques de la population simulée aux données sur les patients français 48

Tableau 23. Analyse primaire de la proportion de patients hospitalisés (en raison de la COVID-19) ou décédés (toutes causes) à J 28 ; population mITT, Méthode Kaplan-Meier - Source : rapport technique de l'industriel, Novembre 2022 51

Tableau 24. Paramètres intégrés au modèle - Source : rapport technique de l'industriel, Novembre 2022 52

Tableau 25. Synthèse des hypothèses et des choix de modélisation - Source : rapport technique de l'industriel, Novembre 2022 53

Tableau 26. Hypothèses et analyses de sensibilité spécifiques à l'évaluation de la qualité de vie - Source : rapport technique de l'industriel, Novembre 2022 **54**

Tableau 27. Hypothèses et analyses de sensibilité spécifiques à l'évaluation de la qualité de vie - Source : rapport technique de l'industriel, Novembre 2022 **55**

Tableau 28. Ressources consommés, coûts unitaires et coûts par cycle - Source : rapport technique de l'industriel, Novembre 2022 **56**

Tableau 29. Hypothèses et analyses de sensibilité spécifiques à l'évaluation des coûts - Source : rapport technique de l'industriel, Novembre 2022 **58**

Tableau 30. Validité externe - Données rapport Charges et produits - Source : rapport technique de l'industriel, Novembre 2022 **59**

Tableau 31. Résultats de santé totaux (analyse de référence) - Source : rapport technique de l'industriel, Novembre 2022 **60**

Tableau 32. Résultats sur les coûts en euros par patient (analyse de référence) - Source : rapport technique de l'industriel, Novembre 2022 **60**

Tableau 33. Paramètres considérés dans les analyses de sensibilité déterministes et probabilistes - Source : rapport technique de l'industriel, Novembre 2022 **61**

Tableau 34. Analyses de sensibilité déterministes sur les choix structurants et les choix de modélisation - Source : rapport technique de l'industriel, Novembre 2022 **64**

Tableau 35. Résultats des analyses en scénario - Source : rapport technique de l'industriel, Novembre 2022 **69**

Tableau 36. Résultats des analyses en scénario - Effet de la vaccination - Source : rapport technique de l'industriel, Novembre 2022 **70**

Tableau 37. Résultats des analyses en scénario - Analyses populationnelles Source : rapport technique de l'industriel, Novembre 2022 **71**

Tableau 38 - Résultats de l'analyse exploratoire sur le risque de réinfection Source : rapport technique de l'industriel, Novembre 2022 72

Tableau 39. Résultats de l'analyse principale (analyse complémentaire) Source : rapport technique de l'industriel, Novembre 2022 72

Tableau 40. Synthèse sur les choix méthodologiques de l'AIB Source : rapport technique de l'industriel, Novembre 2022 73

Tableau 41 - Données cliniques mobilisées dans l'AIB issues de l'analyse de l'efficience 74

Tableau 42. Description des coûts relatifs à chaque intervention considérée dans l'AIB Source : rapport technique de l'industriel, Novembre 2022 76

Tableau 43. Résultats désagrégés du scénario sans PAXLOVID disponible Source : rapport technique de l'industriel, Novembre 2022 76

Tableau 44. Résultats désagrégés du scénario avec PAXLOVID disponible Source : rapport technique de l'industriel, Novembre 2022 77

Tableau 45. Analyses de sensibilité univariée sur les valeurs des paramètres Source : rapport technique de l'industriel, Novembre 2022 78

Tableau 46. Distribution des parts de marché de l'analyse complémentaire Source : rapport technique de l'industriel, Novembre 2022 79

Tableau 47. Effectifs des populations de l'analyse complémentaire Source : rapport technique de l'industriel, Novembre 2022 79

Tableau 48. Résultats désagrégés du scénario sans PAXLOVID disponible – analyse complémentaire Source : rapport technique de l'industriel, Novembre 2022 80

Tableau 49. Résultats désagrégés du scénario avec PAXLOVID disponible – analyse complémentaire Source : rapport technique de l'industriel, Novembre 2022 81

Tableau 50. Impact budgétaire (IB) relatif à l'introduction de PAXLOVID – analyse complémentaire analyse complémentaire Source : rapport technique de l'industriel, Novembre 2022 82

Tableau 51. choix méthodologiques recommandés pour mener une nouvelle analyse de référence (efficience et impact budgétaire) 86

Références bibliographiques

- Haute Autorité de Santé. Décision n° 2022.0023/DC/SEM du 20 janvier 2022 du collège de la Haute Autorité de santé portant autorisation d'accès précoce de la spécialité PAXLOVID. 2022.
- Haute Autorité de Santé. Avis de la Commission de la Transparence du 6 avril 2022 - PAXLOVID.
- Haute Autorité de Santé. Décision n° 2022.0114/DC/SEM du 7 avril 2022 du collège de la Haute Autorité de santé constatant l'impact significatif du produit PAXLOVID 150/100 MG, COMPRIMÉS PELLICULÉS sur les dépenses de l'assurance maladie. 2022.
- Géodes - Santé publique France - Visualiser des données externes [Internet]. [cité 17 juin 2022]. Disponible sur:
- Santé Publique France. Point sur le variant du SARS-CoV-2 Omicron (B.1.1.529) [Internet]. [cité 17 juin 2022]. Disponible sur: https://www.santepubliquefrance.fr/les-actualites/2021/point-sur-le-variant-du-sars-cov-2-omicron-b.1.1.529
- Greasley SE, Noell S, Plotnikova O, Ferre RA, Liu W, Bolanos B, et al. Structural basis for Nirmatrelvir in vitro efficacy against SARS-CoV-2 variants [Internet]. bioRxiv; 2022 [cité 17 juin 2022]. p. 2022.01.17.476556. Disponible sur: https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2022.01.17.476556v2
- Rai DK, Yurgelonis I, McMonagle P, Rothan HA, Hao L, Gribenko A, et al. Nirmatrelvir, an orally active Mpro inhibitor, is a potent inhibitor of SARS-CoV-2 Variants of Concern [Internet]. bioRxiv; 2022 [cité 17 juin 2022]. p. 2022.01.17.476644. Disponible sur: https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2022.01.17.476644v1
- Sacco MD, Hu Y, Gongora MV, Meilleur F, Kemp MT, Zhang X, et al. The P132H mutation in the main protease of Omicron SARS-CoV-2 decreases thermal stability without compromising catalysis or small-molecule drug inhibition. Cell Res. mai 2022;32(5):498-500.
- Vangeel L, Chiu W, De Jonghe S, Maes P, Slechten B, Raymenants J, et al. Remdesivir, Molnupiravir and Nirmatrelvir remain active against SARS-CoV-2 Omicron and other variants of concern. Antiviral Res. févr 2022;198:105252.
- Ministère des Solidarités et de la Santé. Les gestes barrières [Internet]. [cité 17 juin 2022]. Disponible sur: https://solidarites-sante.gouv.fr/soins-et-maladies/maladies/maladies-infectieuses/coronavirus/tout-savoir-sur-le-covid-19/article/les-gestes-barrieres
- Grange Z, Buelo A, Sullivan C, Moore E, Agrawal U, Boukhari K, et al. Characteristics and risk of COVID-19-related death in fully vaccinated people in Scotland. Lancet. 13 nov 2021;398(10313):1799-800.
- Rosales R, McGovern BL, Rodriguez ML, Rai DK, Cardin RD, Anderson AS, et al. Nirmatrelvir, Molnupiravir, and Remdesivir maintain potent in vitro activity against the SARS-CoV-2 Omicron variant [Internet]. bioRxiv; 2022 [cité 17 juin 2022]. p. 2022.01.17.476685. Disponible sur: https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2022.01.17.476685v1
- Aggarwal A, Stella AO, Walker G, Akerman A, Milogiannakis V, Brilot F, et al. SARS-CoV-2 Omicron: evasion of potent humoral responses and resistance to clinical immunotherapeutics relative to viral variants of concern [Internet]. medRxiv; 2021 [cité 17 juin 2022]. p. 2021.12.14.21267772. Disponible sur: https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.12.14.21267772v1

- VanBlargan L, Errico J, Halfmann P, Zost S, Crowe J, Purcell L, et al. An infectious SARS-CoV-2 B.1.1.529 Omicron virus escapes neutralization by therapeutic monoclonal antibodies. Res Sq. 27 déc 2021;rs.3.rs-1175516.
- Touret F, Baronti C, Bouzidi HS, de Lamballerie X. In vitro evaluation of therapeutic antibodies against a SARS-CoV-2 Omicron B.1.1.529 isolate. Sci Rep. 18 mars 2022;12(1):4683.
- ICER. Special Assessment of Outpatient Treatments for COVID-19 - Final Evidence Report [Internet]. 2022. Disponible sur: https://icer.org/wp-content/uploads/2021/08/ICER_COVID_19_Final_Evidence_Report_051022.pdf
- WHO. Guidance on the economic evaluation of influenza vaccination [Internet]. Disponible sur: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/250086/WHO-IVB-16.05-eng.pdf;sequence=1
- Haute Autorité de Santé. AVIS ECONOMIQUE - EFLUELDA. 2020.
- Choix méthodologiques pour l'évaluation économique à la HAS. 2020;118.
- Haute Autorité de Santé. Réponses rapides dans le cadre de la COVID-19 Prise en charge de premier recours des patients atteints de COVID-19. 18 mai 2022;42.
- Semenzato L, Botton J, Drouin J, Cuenot F, Dray-Spira R, Weill A, et al. Chronic diseases, health conditions and risk of COVID-19-related hospitalization and in-hospital mortality during the first wave of the epidemic in France: a cohort study of 66 million people. The Lancet Regional Health - Europe. sept 2021;8:100158.
- Piroth L, Cottenet J, Mariet AS, Bonniaud P, Blot M, Tubert-Bitter P, et al. Comparison of the characteristics, morbidity, and mortality of COVID-19 and seasonal influenza: a nationwide, population-based retrospective cohort study. The Lancet Respiratory Medicine. mars 2021;9(3):251-9.
- WHO guide for standardization of economic evaluations of immunization programmes.
- 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. déc 2022;12(1):16.
- DREES. Estimation de l'efficacité vaccinale contre les formes graves de Covid-19 - LES DOSSIERS DE LA DREES - N° 90 • décembre 2021. :34.
- DREES. Comment les médecins généralistes prennent-ils en charge les patients atteints de la Covid-19 ? 2021.
- Santé Publique France. Synthèse rapide COVID-19. Part des formes asymptomatiques et transmission du SARS-CoV-2 en phase pré-symptomatique. 2020.
- Szende A, Janssen B, Cabases J, éditeurs. Self-Reported Population Health: An International Perspective based on EQ-5D [Internet]. Dordrecht: Springer Netherlands; 2014 [cité 15 juin 2022]. Disponible sur: http://link.springer.com/10.1007/978-94-007-7596-1
- Meys R, Delbressine JM, Goërtz YMJ, Vaes AW, Machado FVC, Van Herck M, et al. Generic and Respiratory-Specific Quality of Life in Non-Hospitalized Patients with COVID-19. JCM. 9 déc 2020;9(12):3993.
- 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. Mitra P, éditeur. PLoS ONE. 28 oct 2021;16(10):e0259164.
- 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.
- Lerum TV, Aaløkken TM, Brønstad E, Aarli B, Ikdahl E, Lund KMA, et al. Dyspnoea, lung function and CT findings 3 months after hospital admission for COVID-19. Eur Respir J. avr 2021;57(4):2003448.
- 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. Journal of Infection. déc 2020;81(6):e4-6.
- INSEE. Indice annuel des prix à la consommation - Base 2015 - Ensemble des ménages - France - Services de santé [Internet]. [cité 20 juill 2022]. Disponible sur: https://www.insee.fr/fr/statistiques/serie/001765159
- COVID-19 : fort impact du variant Omicron sur les réinfections par le SARS-CoV-2 en France [Internet]. [cité 13 nov 2022]. Disponible sur: https://www.santepubliquefrance.fr/les-actualites/2022/covid-19-fort-impact-du-variant-omicron-sur-les-reinfections-par-le-sars-cov-2-en-france
- Hansen CH, Michlmayr D, Gubbels SM, Mølbak K, Ethelberg S. Assessment of protection against reinfection with SARS-CoV-2 among 4 million PCR-tested individuals in Denmark in 2020: a population-level observational study. The Lancet. mars 2021;397(10280):1204-12.
- Shinde V, Bhikha S, Hoosain Z, Archary M, Bhorat Q, Fairlie L, et al. Preliminary Efficacy of the NVX-CoV2373 Covid-19 Vaccine Against the B.1.351 Variant [Internet]. Infectious Diseases (except HIV/AIDS); 2021 mars [cité 13 nov 2022]. Disponible sur: http://medrxiv.org/lookup/doi/10.1101/2021.02.25.21252477

Abréviations et acronymes

AV	Année de vie
CEESP	Commission évaluation économique et santé publique
CERPOP	Centre d'Épidémiologie et de Recherche en santé des Populations
HAS	Haute Autorité de santé
QALY	Quality-adjusted life year
RDCR	Ratio différentiel coût-résultat

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

HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

Développer la qualité dans le champ sanitaire, social et médico-social

© Haute Autorité de santé – janvier 2023 – ISBN : 978-2-11-167599-5