



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

AVIS D'EFFICIENCE

Dupixent® (dupilumab)

Sanofi Aventis France

Date de validation par la CEESP : 22 mai 2018

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

Sommaire

Tableaux	4
Figures.....	5
1. Avis de la CEESP	6
1.1 Sur le contexte.....	6
1.2 Sur l'analyse de l'efficacité	7
1.2.1 En ce qui concerne la conformité méthodologique	7
1.2.2 En ce qui concerne les résultats et conclusions de l'efficacité	7
1.3 Sur l'analyse d'impact budgétaire	8
1.4 Conclusion de la commission	8
1.5 Données complémentaires attendues.....	9
2. Synthèse des réserves émises par la CEESP	10
3. Annexe 1 – Contexte de la demande	11
3.1 Objet de la demande	11
3.2 Produit et indication concernés par la demande	12
3.2.1 Pathologie concernée.....	12
3.2.2 Produit concerné	12
3.2.3 Population concernée.....	12
3.2.4 Stratégie thérapeutique	14
4. Annexe 2 – Tableau synthétique de la méthode proposée par l'industriel et de son analyse critique.....	15
5. Annexe 3 – Analyse critique détaillée de l'étude d'efficacité.....	22
5.1 Objectifs de l'étude d'efficacité.....	22
5.3 Choix structurants.....	23
5.4 La modélisation	24
5.4.1 La population simulée.....	24
5.4.2 La structure du modèle	28
5.4.1 Prise en compte de la dimension temporelle.....	30
5.4.2 Estimation des probabilités de survenue d'événements intercurrent	30
5.4.3 Principales hypothèses simplificatrices et d'extrapolation	31
5.5 Mesure et valorisation des états de santé.....	32
5.5.1 Sources de données.....	32
5.5.2 Méthode d'estimation et intégration des scores d'utilité dans le modèle.....	33
5.6 Mesure et valorisation des coûts.....	38
5.6.1 Coûts pris en compte.....	38
5.6.2 Mesure, valorisation et calcul des coûts	38
5.7 Validation	44
5.7.1 Validation technique (interne).....	44
5.7.2 Validation croisée ou externe	45
5.8 Présentation des résultats et analyses de sensibilité présentés par l'industriel.....	50
5.8.1 Résultats de l'étude d'efficacité	50
5.8.1 Résultats de l'analyse de coût.....	51
5.8.1 Résultats de santé.....	53
5.8.2 Analyse de l'incertitude.....	53
5.8.1 Discussion par l'industriel des résultats.....	58
6. Annexe 6 –Echange avec l'industriel	60

Tableaux

Tableau 1. Synthèse des réserves	10
Tableau 2. Choix structurants tels que présentées par l'auteur	23
Tableau 3. Comparaison des caractéristiques et données patients de l'étude CAFE par rapport aux patients français de l'ATU et de l'étude Global Aware, et aux essais CHRONOS et SOLO 1 et 2	26
Tableau 4. Probabilité associées à la progression des individus dans le modèle	30
Tableau 5. Données utilisés pour documenter l'utilité	32
Tableau 6 Utilités associées aux états de santé	34
Tableau 7. Autres données d'utilité (source rapport technique)	36
Tableau 8 : volumes consommés et coûts unitaires	38
Tableau 9. Coûts des dermocorticoïdes selon le traitement et le statut du patient	41
Tableau 10 Coûts des consultations	42
Tableau 11. Coûts des complications	42
Tableau 12. Estimation du reste à charge	42
Tableau 13. Synthèse des coûts unitaires des différents postes de coûts (part remboursée par l'AM et part restant à la charge du patient)	43
Tableau 14. Différences de choix de modélisation et de données entrées entre les modèles ICER et Sanofi France en analyse de référence	46
Tableau 15. Comparaison des résultats avec un horizon temporel à vie entière et un taux d'actualisation à 3% entre l'analyse ICER et l'analyse de référence Sanofi France	47
Tableau 16. Résultats en termes de coûts et ressources consommées à horizon 1 an de l'analyse de référence vs. Global Aware et ECLA	48
Tableau 17. Valeurs d'utilité associées aux topiques seuls dans de l'analyse de référence vs. Global Aware et ECLA	48
Tableau 18. Consommation de dermocorticoïdes dans l'analyse de référence vs. CAFE et EGB	48
Tableau 19. Taux de réponse et scores d'utilité entre les essais CAFE, CHRONOS et SOLO 1 & 2	49
Tableau 20. Résultats de l'analyse de référence en QALY et en années de vie passées en statut répondeur (EASI 75)	51
Tableau 21. Résultats à 20 ans sur les différents postes de coûts par traitement et statut répondeur (en phase d'initiation et de maintenance)	52
Tableau 22. Résultats à 20 ans de l'analyse par poste de coûts, en fonction de la part remboursée par l'AM et le reste à charge	53
Tableau 23 : Résultats à 20 ans par traitement et statut répondeur (en phase d'initiation et de maintenance)	53
Tableau 24 : Analyses de sensibilité en scénario	55
Tableau 25. Valeur du RDCR de dupilumab + topiques vs. topiques seuls en fonction du coût d'acquisition de dupilumab	56
Tableau 26. Documents support de la demande	66

Figures

<i>Figure 1. Estimation de la population cible du dupilumab (Source rapport technique)</i>	13
<i>Figure 2. Structure du modèle tel que présentée par l'industriel (source rapport technique)</i>	28
<i>Figure 3 Représentation de l'application des scores d'utilité dans le modèle (source rapport technique)</i>	35
<i>Figure 4. Structure du modèle proposée par l'ICER (source : Rind 2017)</i>	45
<i>Figure 5. Frontière d'efficience</i>	51
<i>Figure 6. Expression du RDCR en fonction du coût d'acquisition de dupilumab</i>	56
<i>Figure 7. Diagramme de Tornado (source rapport technique)</i>	56
<i>Figure 8. Analyses de sensibilité probabiliste : synthèse des lois de distribution (source rapport technique)</i>	57
<i>Figure 9. Plan coût-efficacité (source rapport technique)</i>	57
<i>Figure 10. Courbe d'acceptabilité (source rapport technique)</i>	58

1. Avis de la CEESP

1.1 Sur le contexte

L'évaluation, présentée par le laboratoire **Sanofi Aventis France**, soutient une demande d'indication de **Dupixent® (dupilumab 300 mg, solution injectable en seringue pré-remplie)** en primo-inscription sur la liste de spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services publics.

La demande de remboursement concerne la population des patients adultes souffrant de **dermatite atopique (DA)** modérée à sévère qui nécessite un traitement systémique en cas d'échec, d'intolérance ou de contre-indication aux traitements systémiques disponibles.

Une autorisation de mise sur le marché (AMM) a été obtenue le 26 septembre 2017 selon une procédure centralisée européenne **pour une population plus large que celle de la demande de remboursement, à savoir pour le « traitement de la DA modérée à sévère chez l'adulte qui nécessite un traitement systémique »**¹.

Les traitements systémiques sont réservés aux DA chroniques, sévères et résistantes aux dermo-corticoïdes ou à la photothérapie sans qu'il n'existe de données suffisantes pour recommander un schéma optimal de traitement. Le choix du traitement systémique dépend de différents facteurs, notamment les comorbidités, l'âge, l'expérience clinique ou un éventuel désir de grossesse. Les molécules utilisées sont la ciclosporine en première intention, le seul traitement à avoir une AMM dans cette indication, ainsi que le méthotrexate, l'azathioprine et le mycophénolate mofétil (hors AMM). Il est noté que l'utilisation des traitements systémiques repose sur un niveau de preuves scientifiques insuffisant et est limitée par leur profil de tolérance à long terme.

Considérant la demande de remboursement, l'évaluation présentée place le dupilumab après épuisement de toutes les options disponibles en termes de traitements systémiques (avec ou sans AMM). La place du dupilumab en vie réelle pourrait être différente, a minima, les patients ayant une contre-indication ou en échec à la ciclosporine (seul traitement disposant d'une AMM) pourraient être préférentiellement traités par le dupilumab plutôt que par des traitements hors AMM.

Des autorisations temporaires d'utilisation (ATU) nominatives et de cohorte ont été octroyées, respectivement, en mars² et en juillet 2017³.

L'industriel revendique un service médical rendu (SMR) important et une amélioration du service médical rendu (ASMR) de niveau III.

Le prix revendiqué est de **██████ € TTC (██████ € HT) pour une seringue de 300 mg, soit un coût de traitement annuel en première année de ██████ € TTC** (soit 27 injections annuelles avec une dose initiale de 600 mg puis 300 mg toutes les 2 semaines), et de **██████ € TTC** en année de maintenance (soit 26 injections annuelles).

Le chiffre d'affaires (CA) annuel prévisionnel a été estimé par l'industriel à **██████ d'euros TTC (██████ d'euros PFHT)** en 2ème année de commercialisation.

Dans le cadre de ce dossier, la contribution de l'association française de l'Eczéma portant sur l'évaluation du dupilumab a été transmise à la HAS. La synthèse de cette contribution est la sui-

¹ European Medicines Agency (EMA). Dupixent® (dupilumab). URL : http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/004390/human_med_002158.jsp&mid=WC0b01ac058001d124

² Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM). ATU de cohorte Dupixent®. Compte rendu de séance de la Commission initiale Bénéfice / Risque, Protocole d'utilisation thérapeutique et RCP: URL [cité 25 août 2017]. Disponible sur : <http://ansm.sante.fr/Activites/Autorisations-temporaires-d-utilisation-ATU/ATU-de-cohorte-en-cours/Liste-des-ATU-de-cohorte-en-cours/DUPIXENT-300-mg-solution-injectable-en-seringue-preremplie>

³ Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM). Dupixent®. 2017. URL : <http://ansm.sante.fr/Activites/Autorisations-temporaires-d-utilisation-ATU/ATU-de-cohorte-arretees/Liste-des-ATU-de-cohorte-arretees/DUPIXENT-300-mg-solution-injectable-en-seringue-preremplie>

vante : « *La dermatite atopique a, comme beaucoup d'autres maladies de peau, cette particularité de « s'afficher » et d'exclure trop souvent le sujet de son environnement social et/ou familial, et c'est d'autant plus vrai lorsqu'elle est modérée ou sévère. Que la société souhaite privilégier les traitements qui « donnent des années de vie » nous semble légitime ; mais il ne faut pas oublier les traitements qui « donnent de la vie aux années »* ».

Des extensions d'indications pour le dupilumab sont à prévoir. Plusieurs essais de phase III sont en cours : dans le traitement de la DA pédiatrique ainsi que dans le traitement de l'asthme et de la polyposse nasale de l'adulte.

1.2 Sur l'analyse de l'efficacité

L'objectif de l'étude est d'estimer le ratio différentiel coût-résultat (RDCR) en coût par année de vie gagnée pondérée par la qualité de vie (QALY) du dupilumab en association avec des topiques par rapport aux topiques seuls dans le traitement de la DA modérée à sévère chez les adultes nécessitant un traitement systémique en cas d'échec, d'intolérance ou de contre-indication aux traitements systémiques disponibles.

L'objectif de l'industriel est en accord avec la demande de remboursement. Cependant il ne permet pas d'évaluer l'efficacité du dupilumab dans l'ensemble de l'indication d'AMM obtenue. Le choix de placer le dupilumab après les traitements systémiques correspond à la population retenue par l'ANSM pour l'indication de l'ATU de cohorte, pour laquelle le besoin thérapeutique n'est pas couvert, et aucune donnée ne permet de comparer dupilumab aux traitements systémiques. Pour autant, ce choix ne semble pas fondé sur un rationnel clinique au regard de l'AMM ou des essais cliniques qui incluent une population plus large. Selon la place du produit en vie réelle, eu égard aux effets de long terme des traitements systémiques notamment, cela pourrait limiter la portée des conclusions.

L'industriel indique que les prescriptions sont attendues être encadrées par une prescription hospitalière initiale et un statut de médicament d'exception. La mise en place de ces dispositifs et leur capacité à limiter l'accès aux patients ciblés par la demande de remboursement restent à confirmer en pratique.

1.2.1 En ce qui concerne la conformité méthodologique

La méthode sur laquelle repose l'analyse coût-résultat du produit dans la population de la demande de remboursement est acceptable, bien qu'elle soulève des réserves mineures (cf. Tableau 1 de synthèse des réserves).

1.2.2 En ce qui concerne les résultats et conclusions de l'efficacité

Au prix revendiqué de █████ € TTC, et sous les hypothèses et choix méthodologiques proposés par l'industriel, le RDCR à 20 ans de dupilumab + topiques versus topiques seuls était estimé à 167 794€/QALY.

Les choix, hypothèses et sources qui influencent le plus les résultats sont :

- le fait de distinguer les DA modérées et sévères par le score IGA (respectivement +40% et -30% du RDCR pour les IGA 3 et IGA4) ;
- le fait d'utiliser les données d'efficacité de l'essai SOLO 1&2 et CHRONOS⁴ plutôt que CAFE pour la réponse clinique EASI (le RDCR varie respectivement de -35% et de +24%) ;
- le fait d'utiliser les données d'utilité de l'essai SOLO 1&2 et CHRONOS plutôt que CAFE (le RDCR varie respectivement de -/+24%).

Les variables qui impactent le plus le RDCR sont les valeurs du changement d'utilité par rapport à la « baseline » ainsi que le prix d'acquisition du dupilumab.

⁴ Essais portant sur la population de l'AMM.

La disposition à payer pour avoir une probabilité de 80% d'être coût-efficace pour le dupilumab est d'environ 195 000€/QALY.

La transposition de ce résultat en vie réelle n'est pas garantie, notamment si, considérant les effets indésirables associés aux traitements systémiques standards, le dupilumab devenait le traitement de référence en pratique pour l'ensemble des patients atteints de DA modérée à sévère non contrôlée par dermocorticoïdes. L'analyse complémentaire intégrant la ciclosporine n'étant qu'exploratoire, elle ne permet pas une conclusion robuste sur l'efficience du produit.

Il est également à noter que les données sources reposent sur un essai clinique de courte durée dans lequel le dupilumab est pris en association avec des topiques dont l'observance est sans doute meilleure qu'en vie réelle.

D'autres éléments sont à prendre en compte dans la transposabilité des résultats en vie réelle : le taux d'arrêt de traitement et la survenue d'effets indésirables à long terme, la persistance éventuelle d'un effet traitement après arrêt ou au contraire une baisse d'efficacité dans le temps.

1.3 Sur l'analyse d'impact budgétaire

D'après l'accord cadre du 31 décembre 2015 conclu entre le Comité économique des produits de santé (CEPS) et les entreprises du médicament (LEEM), lorsque le chiffre d'affaire (CA) prévisionnel en 2^e année de commercialisation est estimé inférieur à 50 millions d'euros, le choix d'intégrer dans le dossier une analyse d'impact budgétaire (AIB) est laissé à la libre appréciation de l'industriel.⁵ Dans le cadre de ce dossier, aucune analyse d'impact budgétaire n'a été fournie par l'industriel.

Le CA toutes indications était évalué à [REDACTED] d'euros TTC en 2^e année de commercialisation du dupilumab dans le bordereau de dépôt du dossier du 26 octobre 2017. Considérant la fragilité de l'estimation de la population cible, ce montant pourrait être sous-estimé. Une analyse d'impact budgétaire aurait été utile pour documenter les impacts financiers attendus de l'introduction du produit sur le marché pour l'Assurance Maladie.

1.4 Conclusion de la commission

Compte tenu de ce qui précède, la Commission de l'évaluation économique et de santé publique (CEESP) est d'avis que les résultats de l'évaluation de l'efficience ont été correctement estimés dans le cadre de la demande de remboursement.

Néanmoins, la qualité méthodologique de ce dossier ne préjuge pas du caractère acceptable par la collectivité d'un tel niveau de RDCR, très largement supérieur aux valeurs de référence proposées par les institutions étrangères. Ce type de dossier illustre à nouveau l'importance d'établir une disposition à payer de la collectivité pour un gain en santé en France. Au vu des éléments présentés, une baisse significative du prix de Dupixent® par rapport au prix revendiqué est nécessaire.

La CEESP souligne que la demande de remboursement porte sur une population plus restreinte que celle de l'AMM.

Par ailleurs, une AIB aurait été souhaitable compte tenu de la sous-estimation potentielle de la population cible et de l'estimation de l'industriel d'un CA annuel de [REDACTED] d'euros TTC en 2^e année de commercialisation du dupilumab.

⁵ Ministère des Solidarités et de la Santé. Accord cadre du 31/12/2015 entre le Comité économique des produits de santé et les entreprises du médicament (Leem) : « Les produits dont le chiffre d'affaires prévisionnel en deuxième année de commercialisation est supérieur à 50M€ doivent en outre avoir fourni à la CEESP et au Comité une analyse d'impact budgétaire en complément de l'étude médico-économique ». 2015. URL : http://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/accord_cadre_version_definitive_20151231.pdf

1.5 Données complémentaires attendues

Un recueil de données en vie réelle est attendu afin de permettre de corroborer les résultats d'analyse de l'efficacité dans le cadre d'une demande de réévaluation et renseigner la place du produit en vie réelle.

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

Libellé de la réserve	-	+	++
Objectif			
Cohérent avec la demande de remboursement et les données disponibles, plus restreint que l'AMM : absence de rationnel médical et risques associés aux traitements systémiques laissent supposer une demande plus large.	-		
Modélisation			
Données sources difficilement transposables à la vie réelle : observance aux topiques est généralement moins bonne en vie réelle que dans les essais cliniques.	-		
Population simulée a priori plus sévère que la population à traiter en France (cf. CAFE vs. ATU), sans que l'impact puisse être évalué.	-		
Mesure et valorisation des états de santé			
Une hypothèse à confirmer : les patients arrêtant le traitement par dupilumab (ne répondant plus) ont la même utilité que les patients sous topiques seuls (n'ayant jamais eue de réponse au traitement).	-		
Le choix d'appliquer entre 8 et 16 semaines une utilité pondérée pour prendre en compte les surplus d'utilité avant la détermination du statut de répondeur à 16 semaines n'a pas été explicitée par l'industriel.	-		
Mesure et valorisation des états des coûts			
L'estimation de la majorité des postes de coûts liés à la prise en charge de la pathologie repose sur l'hypothèse selon laquelle la consommation de soins d'un répondeur et équivalente à celle d'un patient atteint de DA légère. La validité de cette hypothèse reste néanmoins à démontrer.	-		

3. Annexe 1 – Contexte de la demande

3.1 Objet de la demande

Objet	Description
Traitement	Dupixent® (dupilumab) 300 mg (2ml avec 150 mg/ml), solution injectable en seringue pré-remplie avec dispositif de protection d'aiguille (verre). Boîte de 1 et 2 seringue(s).
Laboratoire	Sanofi Aventis France
Domaine thérapeutique	Dermatologie : dermatite atopique (DA) Classification ATC : non encore attribué
Motif de l'examen	Primo-inscription
Listes concernées	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités et divers services publics (CSP L.5123-2)
Indication de l'AMM	Traitement de la DA modérée à sévère chez l'adulte qui nécessite un traitement systémique.
Indication concernée	Patients adultes souffrant de DA modérée à sévère qui nécessite un traitement systémique en cas d'échec, d'intolérance ou de contre-indication aux traitements systémiques disponibles.
SMR revendiqué	Important
ASMR revendiquée	III
Statut particulier	Aucun
ATU	Nominatives depuis le 7 mars 2017, et de cohorte depuis le 1er août 2017
AMM	Centralisée obtenue le 26/12/2017
Prix revendiqué	Coût pour une dose de 300 mg : ████████ € TTC (██████ € HT), sur base de l'indemnité maximale réclamée aux établissements de santé dans le cadre de l'ATU de cohorte Coût de traitement annuel équivalent : ████████ € TTC en 1 ^{ère} et ████████ € TTC en année de maintenance
Population de l'indication estimée par l'industriel	Population cible estimée : 21 000 à 26 000*
Population rejointe et montant remboursable estimé par l'industriel	- Population rejointe à 5 ans : non estimée - Montant remboursable annuel attendu à 5 ans : non estimé
CA annuel estimé par l'industriel	Toutes indications en 2 ^e année de commercialisation : ████████ millions d'euros TTC (██████████)
Historique du remboursement	- Allemagne : évaluation en cours - Espagne : évaluation en cours - Italie : évaluation en cours - Royaume-Uni : évaluation en cours

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

* Estimation de l'industriel à la date de dépôt.

3.2 Produit et indication concernés par la demande

3.2.1 Pathologie concernée

La dermatite atopique (DA) est une dermatose inflammatoire chronique caractérisée par des lésions cutanées d'étendue et d'intensité variables associées à un prurit. Cette maladie d'origine génétique et immunologique est fréquemment associée à des comorbidités atopiques, telles que l'asthme et la rhinite allergique.

Cette maladie, dite systémique, se déclare pour la majorité des patients pendant la petite enfance, mais elle apparaît pour 20% d'entre eux après l'âge de 20 ans.

Trois niveaux de sévérité cliniques (léger, modéré et sévère) sont évalués selon : l'étendue, la localisation et l'intensité des lésions cutanées ainsi que l'intensité des symptômes tels que le prurit. L'impact de la maladie sur la qualité de vie des patients est également pris en compte. En l'absence de définition consensuelle et objectivable du niveau de sévérité, la réponse au traitement peut être considérée comme la définition la plus reproductible du niveau de sévérité.

3.2.2 Produit concerné

Le dupilumab est un anticorps monoclonal recombinant humain de type IgG4. Cet agent inhibe la signalisation de l'interleukine-4 et de l'interleukine -13. Ces cytokine de type 2 jouent un rôle majeur dans le dysfonctionnement immunitaire impliqué dans la physiopathologie de la dermatite atopique.

En bloquant leurs voies de signalisation, dupilumab permet une action rapide, réversible et dose dépendant à la fois des marqueurs de l'inflammation et sur l'expression du profil génétique de la dermatite atopique.

En termes de pharmacodynamie, dupilumab a été associé à des diminutions de concentration des biomarqueurs de type 2 telle que la chimiokine TARC/CCL17, les IgE totales sériques et les IgE spécifiques d'un allergène dans le sérum. Une diminution du taux de lactate déshydrogénase (LDH), biomarqueur associé à l'activité et la sévérité de la DAa été observé (essais cliniques).

3.2.3 Population concernée

► Prévalence et incidence

La prévalence de la DA est estimée par l'industriel à 3,6% (IC 95% 3,24%, 3,96%) de la population adulte en France à partir des données de l'étude EPI Aware (étude ECLA, observationnelle internationale via questionnaire internet). Ce résultat est cohérent avec l'estimation issue d'avis d'experts en Europe (entre 2 et 5%) (Leung et al. 2014 ; Eddy et al. 2012).

A partir des données de l'INSEE (AMELI, 2017) permettant de documenter la population adulte française (52 164 698 personnes), l'industriel estime que 1 877 929 (+/- 187 793) adultes en France ont une DA dont 670 173 ($\pm$ 67 017) pouvant être qualifiée de modérée et 134 489 de sévère ($\pm$ 13 449). Les proportions de patients atteints de DA modérée (35,7%) et sévère (7,2%) ont été estimée à partir des données de l'étude Global Aware (Sanofi, 2017).

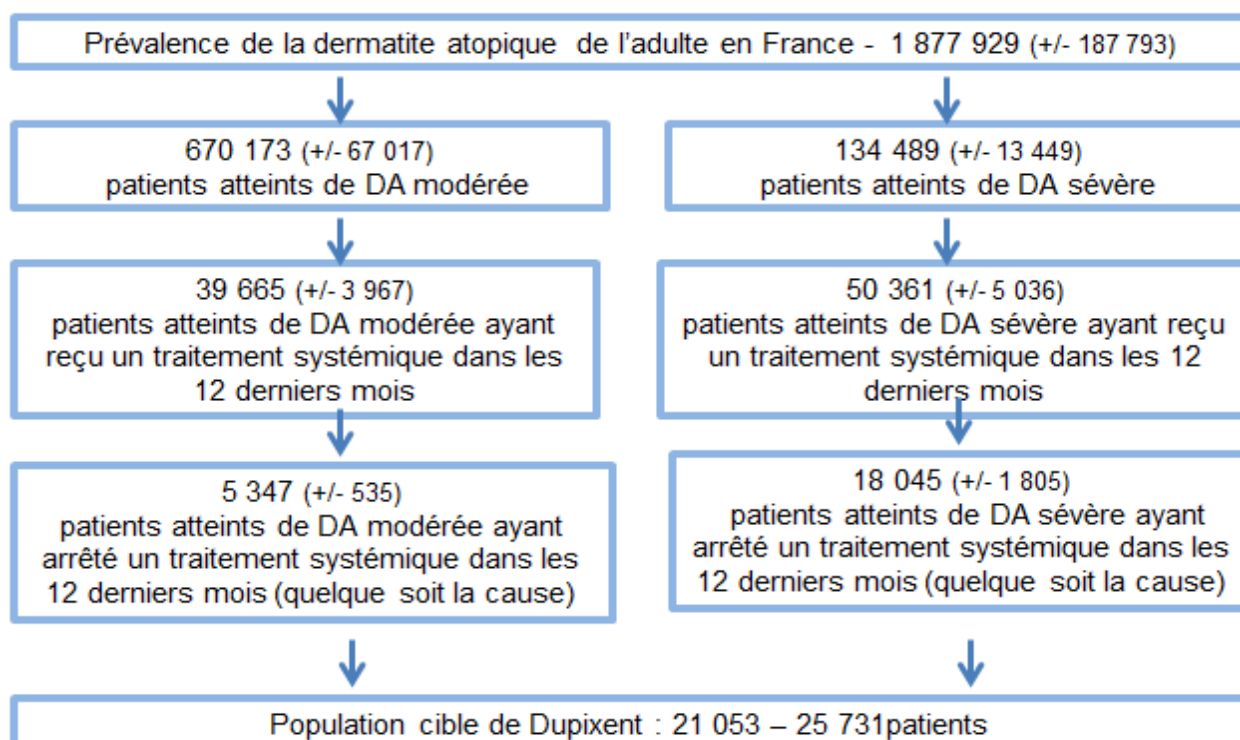
Cette étude a également permis d'estimer la proportion de patients ayant reçu un traitement systémique dans les 12 mois en fonction de la sévérité (respectivement 5,9% et 37,4% des patients ayant une dermatite atopique modérée et sévère). Ainsi, 39 665 ($\pm$ 3967) et 50361 ($\pm$ 5036) patients sont considérés éligibles à un traitement systémique.

L'industriel note que cette estimation est inférieure aux données épidémiologiques qui estimaient l'éligibilité aux traitements systémiques à 10% des patients avec une DA.

Le pourcentage de patients pour lesquels les traitements systémiques sont inappropriés sont approchés à partir du pourcentage de patients ayant arrêté un traitement systémique dans les 12 mois précédents d'après l'étude [REDACTED]

Au final, la population cible par l'industriel entre 21 000 et 26 000 patients⁶.

Figure 1. Estimation de la population cible du dupilumab (Source rapport technique)



Il existe peu de données permettant d'estimer la population cible. L'estimation de l'industriel repose sur une hypothèse forte selon laquelle le taux de patients traités et ayant arrêté un traitement systémique au cours des 12 derniers mois permet d'estimer le pourcentage de patients intolérants, en échec ou ayant une contre-indication aux traitements systémiques.

Cette hypothèse pourrait sous-estimer la population cible notamment eu égard à la chronicité de la pathologie et l'antériorité de la maladie. Elle ne permet pas de capturer :

- les patients contre-indiqués ;
- l'ensemble de la population des intolérants aux traitements systémiques : les patients éligibles ayant déjà eu recours à un traitement systémique et ne l'ayant pas bien toléré sont susceptibles de ne pas réessayer dans les 12 derniers mois ;
- ni les patients pour lesquels le traitement a échoué par le passé.

Il est à noter que les traitements systémiques sont davantage donnés par cure (qu'au long cours). Les données présentées par l'industriel montrent que la durée moyenne d'utilisation de la ciclosporine est de 13,2 mois. La population captée avec cette hypothèse pourrait donc, à l'inverse de ce qui est souhaité, identifier des patients éligibles au traitement.

⁶ Estimation de l'industriel à la date de dépôt.

3.2.4 Stratégie thérapeutique

► Prise en charge thérapeutique actuelle

En première intention, la DA modérée à sévère est traitée par dermocorticoïdes ou, plus rarement, par tacrolimus. Ces traitements sont à associer à des émollients et des soins d'hygiène adaptés.

En cas d'échec de cette stratégie, des traitements systémiques sont administrés. Il s'agit d'immunosuppresseurs non sélectifs. A ce jour, le seul immunosuppresseur disposant d'une AMM est la ciclosporine (CsA) dans le traitement des patients atteints d'une DA sévère. D'autres immunosuppresseurs sont utilisés hors AMM : le méthotrexate (MTX), l'azathioprine (AZA) et, plus rarement, le mycophénolate mofétil.

Hors AMM, la photothérapie peut également être envisagée dans la prise en charge comme traitement de 2^e intention ou adjuvant avant l'introduction d'un traitement systémique.

Des bains de javel et l'utilisation de bandage humide associé à des corticoïdes sont également référencés mais leur utilisation est réservée la pratique hospitalière de centres experts et reste ponctuelle (formes sévères en impasse thérapeutique).

► Place de dupilumab dans la stratégie thérapeutique

Le dupilumab est la seule thérapie ciblée à disposer d'une AMM dans la DA modérée à sévère.

Dans le périmètre de remboursement sollicité (plus restreint que l'AMM), le dupilumab est une nouvelle option thérapeutique après échec, intolérance ou contre-indication aux traitements systémiques disponibles avec ou sans AMM.

La posologie recommandée est d'une dose initiale de 600 mg (2 injections de 300 mg), suivie de 300 mg administrés toutes les 2 semaines par injection sous-cutanée.

Dupilumab peut être utilisé avec ou sans corticothérapie locale.

4. Annexe 2 – Tableau synthétique de la méthode proposée par l'industriel et de son analyse critique

Evaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEESP
Objectif	
Analyser l'efficience du dupilumab dans le traitement de la DA modérée à sévère chez l'adulte nécessitant un traitement systémique mais pour lequel un traitement systémique conventionnel est inapproprié (notamment en situation de réponse insuffisante, de contre-indication, ou d'intolérance aux traitements systémiques).	L'objectif est cohérent avec la demande de remboursement. Néanmoins, il est noté que cette demande porte sur une population plus restreinte que l'AMM (qui ne portait pas de restriction sur la ligne de traitement précédente) et qu'elle positionne le dupilumab après des traitements hors AMM. L'industriel indique que la prescription de dupilumab est attendue être encadrée par : - une prescription hospitalière initiale, - un statut de médicament d'exception. La mise en place de ces dispositifs est à confirmer en pratique.
Choix structurants	
Type d'analyse : - Principale : Analyse coût-utilité (QALY) - Secondaire : Analyse coût-efficacité (années de vie passées en réponse EASI 75)	Conforme
Perspective : Financeurs des soins (Assurance maladie et patients) <u>Analyses en scénario</u> : Sociétale, intégrant les coûts indirects liés à la perte de productivité au travail, et « CEPS » avec le PFHT de dupilumab	Le choix d'une perspective « financeur » est acceptable dans le cadre de ce dossier.
Horizon temporel : 20 ans <u>Analyses en scénario</u> : 10 ans et vie entière	Acceptable
Actualisation : 4% <u>Analyses en scénario</u> : 0%, 2,5%, 5%	Conforme
Population d'analyse : Patients adultes souffrant de DA modérée à sévère qui nécessitent un traitement systémique en cas d'échec, d'intolérance ou de contre-indication aux traitements systémiques disponibles. <u>Analyses en scénario</u> : Analyses en sous-groupe par stade IGA3 vs. IGA4	La définition de la population d'analyse est conforme à la revendication d'ASMR. Cependant, l'estimation de la population cible est potentiellement sous-estimée (hypothèse forte de la définition de la population d'analyse à partir des patients ayant pris et arrêté un traitement systémique dans les 12 derniers mois).

Options comparées - Intervention : dupilumab + traitements topiques (émollients + dermocorticoïdes) - Comparateurs : soins courants : traitements topiques seuls (émollients + dermocorticoïdes). <u>Analyses en scénario</u> : ajout d'un comparateur : ciclosporine + traitements topiques	- <u>Traitements systémiques sans AMM</u> : Les patients contre-indiqués ou en échec aux traitements systémiques par ciclosporine (seul traitement disposant d'une AMM) pourraient être préférentiellement orientés vers dupilumab plutôt que vers des traitements hors AMM. La non prise en compte de ces traitements limite la portée de la conclusion et cela même si, en pratique, l'absence de données ne pas permet pas leur intégration. D'après les données issues de l'étude Global Aware, les traitements systémiques hors AMM sont prescrits à moins de 15% des patients sévères et représentent environ 30% des traitements systémiques (70% pour la ciclosporine). Ces données portent sur très peu de patients. - <u>Ciclosporine</u> : La ciclosporine présente des effets secondaires importants pour les patients et aucune donnée n'explique la pertinence clinique de privilégier ce traitement à dupilumab en 1^{ère} intention. Dans la mesure où la population d'analyse semble difficilement identifiable, le dupilumab pourrait être prescrit de façon plus large. Une analyse complémentaire a été conduite par l'industriel suite à l'échange technique incluant la ciclosporine comme comparateur. Cependant, le manque de données comparatives (directes ou indirectes) entre la ciclosporine et dupilumab limite la portée de la conclusion par rapport à ce qui pourrait être observé. - <u>Autres options</u> : L'exclusion de la photothérapie ou des traitements utilisés uniquement en pratique hospitalière et chez les patients en impasse thérapeutique tels que les bains de javel ou l'utilisation de bandage humide est acceptable.
Modélisation	
Population simulée : Population de l'essai de phase III CAFE Il est précisé que la distinction entre patients atteints de DA modérée et DA sévère ne fait pas consensus dans la pratique réelle. La nécessité d'un recours à un traitement systémique (p.ex. ciclosporine par voie générale) peut être considéré comme indicateur que le niveau de sévérité de la DA est sévère. <u>Analyses en scénario</u> : aucune	La population simulée correspond à la population pour laquelle une ASMR III est revendiquée. Aucun patient français n'a été inclus dans les essais utilisés comme source de données. Dans l'essai, les patients reçoivent tous de façon concomitante un traitement par topiques adaptés. L'adhérence aux traitements par topiques (en association ou seuls) est attendue être meilleure dans l'essai clinique sans qu'il soit possible d'estimer l'impact que cela a sur les résultats du modèle. Il peut-être noté que : - la part des hommes dans l'essai pourraient être surreprésentée ;

</

Probabilité d'occurrence d'EI	Non inclus	Hypothèse : Le taux d'arrêt toutes causes confondus inclus les arrêts dus aux EI graves	
<u>Analyses en scénario</u> : Sources de données efficacité EASI ≥ 75 : SOLO FAS et CHRONOS FAS <u>Analyses de sensibilité déterministes et probabilistes</u> : voir section Analyse de sensibilité Hypothèses simplificatrices et d'extrapolation : – La perte d'efficacité de dupilumab n'est pas, en tant que telle associée à une probabilité. Les patients répondeurs à S52 sous dupilumab + topiques continuent de répondre au traitement excepté s'ils arrêtent le traitement. – Une probabilité d'arrêt de traitement chez les patients répondeurs sous dupilumab + topiques a été intégrée pour prendre en compte les arrêts dus aux EI graves, à la décision du médecin ou du patient, à la baisse d'efficacité, et à l'efficacité non satisfaisante. – Les patients répondeurs sous topiques seuls ont une probabilité constante d'arrêter de répondre chaque année, égale à la probabilité de non-réponse constatée dans les essais cliniques à S52. – Le statut de répondeur chez les patients sous topiques seuls impacte uniquement les coûts ; le niveau d'utilité est supposé égal chez tous les patients sous topiques seuls indépendamment de leur statut de répondeur. – Le niveau de sévérité de la maladie, le traitement reçu et le statut de répondeur n'influencent pas le taux de mortalité. <u>Analyses en scénario</u> : niveau d'utilité dépendant du statut de répondeur et non du traitement reçu			Acceptable
Gestion de la dimension temporelle – Arbre de décision : 52 semaines avec une correction de demi-cycle à 6 mois pour la mortalité – Modèle de Markov : cycles annuels avec une correction de demi-cycle Méthodes d'extrapolation : Hypothèses de constance des probabilités de transition			

Valorisation de l'utilité	
Source données : Essai CAFE questionnaire EQ-5D 3L, matrice de pondération française. Méthode d'intégration : - le score d'utilité à l'initiation du traitement (baseline – S0) correspondant au score issu de l'essai CAFE tous patients confondus = [REDACTED] ; - les scores associés aux branches de l'arbre de décision et aux états de santé correspondent à la somme de l'utilité à l'initiation du traitement et du différentiel d'utilité constaté entre l'initiation du traitement et l'évaluation du patient à 16 semaines selon le statut des patients. Tous les questionnaires ne sont utilisés, le choix a été fait d'utiliser une méthode d'imputation des données d'utilité (LOCF, « Last Observed Carried Forward ») en fonction du recours à un traitement de secours (dernière valeur observée avant la prise du traitement de secours est prise en compte à la place de la donnée manquante). - Il n'y a pas de désutilité appliquée au traitement (éviter le double comptage) Hypothèse : Pas de désutilité associée aux EI (considéré comme de courte durée et de faible intensité). <u>Analyses en scénario :</u> - Intégration des données CAFE en fonction du statut de répondeur - Autres sources: SOLO 1&2, CHRONOS, Global Aware et ECLA	La méthode et les données sources utilisées sont bien décrites et acceptables. Le taux de réponse aux questionnaires est resté élevé sur les 16 semaines. De façon logique, la méthode LOCF se traduit par une moindre proportion de questionnaires utilisés à la semaine 16 dans le bras topiques seuls et en particulier pour les non répondeurs (18 questionnaires non utilisés dans le bras placebo versus 3 dans le bras dupilumab + topiques). Les formulations de patients « répondeurs » et « non répondeurs » telles que proposées par l'industriel, peuvent porter à confusion étant donné que ces catégories dépendent du traitement ; un patient « répondeur » sous dupilumab + topiques n'aura pas la même utilité qu'un patient « répondeur » sous topiques seuls. Le choix de l'industriel de créer des états dépendant des traitements repose sur ce constat et a été explicité suite à l'échange technique. Les patients arrêtant le traitement par dupilumab ont la même utilité que les patients sous topiques seuls (n'ayant jamais eue de réponse au traitement). Cette hypothèse, acceptable dans le cadre de la modélisation, pourrait ne pas être confirmée en pratique. Le choix d'appliquer entre 8 et 16 semaines une utilité pondérée pour prendre en compte les surplus d'utilité avant la détermination du statut de répondeur à 16 semaines n'a pas été explicitée par l'industriel.
Valorisation des coûts	
<u>Coût associé uniquement au traitement par dupilumab</u> : prix du traitement (hypothèse haute au regard des deux conditionnements existants) ; administration (par hypothèse 50% des patients s'auto-administrent le traitement après une séance de formation par une infirmière). <u>Coûts des événements indésirables</u> : associés au traitement par dupilumab. <u>Coût associés à la pathologie</u> : ils sont considérés comme variables en fonction du degré de sévérité de la DA. Les répondeurs sont considérés comme ayant une DA légère et les non répondeurs une DA sévère. Les fréquences de soins, selon le degré de sévérité, sont estimées à partir des résultats de l'étude Global Aware. Ils intègrent : - Coûts des complications de la maladie (urgences et hospitalisations) ;	La méthode d'estimation et de valorisation des coûts est bien décrite. Les choix proposés semblent ne pas favoriser dupilumab. L'estimation de la majorité des postes de coûts liés à la prise en charge de la pathologie repose sur l'hypothèse selon laquelle la consommation de soins d'un répondeur et équivalente à celle d'un patient atteint de DA légère. La validité de cette hypothèse reste à démontrer. L'absence de visites supplémentaires en lien avec le traitement est acceptable dans le modèle, mais il est également plausible que le prescripteur souhaite revoir le patient après un temps d'utilisation (notamment, s'il s'agit d'un médicament d'exception). L'analyse intègre une partie « reste à charge » dont la mesure et la valorisa-

- Coût du reste à charge : émollients - Coût des dermocorticoïdes. En dehors des coûts associés aux complications et à la quantité de traitements par topiques utilisée, aucun impact de la réponse au traitement sur la prise en charge de la maladie n'est modélisé. <u>Analyse déterministe</u> : Prix d'acquisition de dupilumab	tion provient d'une étude observationnelle, ce que comprend exactement ce coût n'est pas connu. Il est noté toutefois que si les simplifications faites sont acceptables pour estimer le résultat en différentiel, cela génère une incertitude sur l'estimation du coût total associé à la prise en charge de la pathologie.
Validation	
Validation technique (interne) : 3 phases de validations techniques ont été effectuées (Sanofi Global, RTI HS, et Sanofi France/HEVA HEOR). Le processus de validation incluait également différents experts externes au projet, et portait sur la structure logique du modèle, les sources de données, la précision des calculs et de la programmation et les hypothèses utilisées.	Acceptable et conforme aux recommandations en vigueur.
Validation croisée ou externe : Suite à l'échange technique l'industriel a proposé les validations suivantes : - <u>Validation par rapport au modèle de l'ICER</u> : Bien que ces résultats ne peuvent être directement comparables compte tenu des distinctions importantes entre les 2 modèles, il peut être dit que - Les incréments en termes de QALY et de coûts entre les 2 interventions sont plus faibles dans le modèle de Sanofi, ce qui se traduit par un RDCR plus élevé. - <u>Validation sur les données en vie réelle pour le bras topiques seuls</u> : Afin de comparer les résultats du modèle à ceux disponibles en vie réelle pour les patients sous topiques seuls, l'industriel a proposé de comparer : - Les coûts générés par le modèle à 1 an vs. les coûts estimés à partir des ressources consommées dans Globale Aware et ECLA ; - Les valeurs d'utilité associées aux topiques seuls dans le modèle vs. celles observées dans les études Global Aware et ECLA ; - La consommation de dermocorticoïdes dans l'étude CAFE vs. l'étude EGB. - <u>Validation des données sources</u> : L'industriel a proposé une comparaison des caractéristiques entre les essais CAFE (utilisé en AR), et celles des essais CHRONOS et SOLO 1 & 2. Il rappelle que les 3 populations sont différentes en particuliers dû aux différences entre les antécédents des traitements et de l'utilisation de traitements concomitants entre les essais.	<u>Validation par rapport au modèle de l'ICER</u> : Les choix de modélisation, ainsi que les sources de données utilisées par l'industriel semblent dans l'ensemble raisonnables et ne favorisent pas dupilumab comparés à ceux utilisés dans la modélisation de l'ICER. <u>Validation sur les données en vie réelle pour le bras topiques seuls</u> : - Les résultats de l'analyse de référence du modèle en termes de ressources consommées à un horizon de 1 an semblent cohérents avec ceux des études en vie réelles Globale Aware et ECLA, et ne semblent pas être en faveur de dupilumab. - La valeur d'utilité associée aux traitements par topiques seuls dans le modèle est constante dans le temps et ne dépend pas du statut de réponders. Lorsque comparée à des données en vie réelle, cette valeur semble comprise entre les valeurs observées chez les patients légers et celles chez les patients sévères. - La consommation de dermocorticoïdes utilisée dans le modèle est comprise entre les données de CAFE et celles de l'EGB (en grammes par semaine) : [EGB sévères = 16g] < [Modèle = 21g] < [CAFE S16 = 25g]. <u>Validation des données sources</u> : Le choix des données d'efficacité (taux de réponders à 16 et 52 semaines) et des données d'utilité utilisées dans l'analyse de référence du modèle semblent acceptables.

Analyse de sensibilité	
Analyses en scénario : Des analyses en scénario sur les principaux choix structurants, sources de données, hypothèses et structure du modèle ont été effectuées. Analyses de sensibilité paramétrique : Des analyses déterministes et probabilistes portant sur les principaux paramètres (efficacité, coûts, utilité, observance, traitement symptomatique, etc.) ont été conduites. Pour les analyses déterministes, les bornes des IC95% des paramètres (ou lorsque non disponibles une variation de +/- 20%) ont été utilisées.	Les résultats et l'analyse de l'incertitude sont correctement présentés. L'analyse de l'incertitude est acceptable et conforme aux recommandations en vigueur.

5. Annexe 3 – Analyse critique détaillée de l'étude d'efficacité

5.1 Objectifs de l'étude d'efficacité

L'objectif de l'évaluation telle que présentée par l'industriel est d'analyser l'efficacité du dupilumab dans le traitement de la dermatite atopique (DA) modérée à sévère chez l'adulte nécessitant un traitement systémique mais pour lequel un traitement systémique conventionnel est inapproprié (notamment en situation de réponse insuffisante, de contre-indication, ou d'intolérance aux traitements systémiques) *versus* la prise en charge actuelle standard.

Analyse HAS - Objectifs

L'objectif est cohérent avec la demande de remboursement. Néanmoins, il est noté que cette demande porte sur une population plus restreinte que l'AMM et qu'elle positionne le dupilumab après des traitements hors AMM.

En pratique, les effets secondaires des traitements systémiques pourraient inciter à élargir l'accès à un traitement par dupilumab. Dans tous les cas, les traitements systémiques ne peuvent pas être administrés au long court. La plupart des patients éligibles à un traitement systémique pourrait donc, à terme, être éligible à un traitement par dupilumab.

Les critères pouvant justifier qu'un traitement systémique n'est pas approprié, pourraient ne pas correspondre à une population facilement identifiable en pratique.

Le choix de l'objectif, cohérent avec la demande de remboursement, pourrait donc constituer une limite à la portée des conclusions en vie réelle.

5.3 Choix structurants

Le Tableau 2 présente les choix structurants tels que présentés par l'industriel dans l'analyse de référence et dans les analyses complémentaires.

Tableau 2. Choix structurants tels que présentées par l'auteur

Choix structurant	Analyse de référence	Analyses en scénario
Type d'analyse	Principale : Analyse coût-utilité (QALY) Secondaire : Analyse coût-efficacité (années de vie passées en réponse EASI 75)	-
Perspective	Financeurs des soins (Assurance maladie et patients)	Sociétale, intégrant les coûts indirects liés à la perte de productivité au travail, et « CEPS » avec le PFHT de dupilumab
Horizon temporel	20 ans	10 ans et vie entière
Actualisation	4% sur tout l'horizon	0%, 2,5% et 5% sur tout l'horizon
Population d'analyse	Patients adultes souffrant de DA modérée à sévère qui nécessitent un traitement systémique en cas d'échec, d'intolérance ou de contre-indication aux traitements systémiques disponibles.	Analyses en sous-groupe par stade IGA 3 vs. IGA 4
Comparateurs	- Intervention : dupilumab + topiques - Comparateurs : topiques seuls « Topiques » = dermocorticoïdes et émollients.	Comparateur supplémentaire : ciclosporine + topiques

Analyse de la HAS – Choix structurants

Type d'analyse

Le choix d'une analyse principale de type coût-utilité est conforme aux recommandations méthodologiques de la HAS.

L'absence de présentation d'une analyse prenant le nombre d'années de vie gagnées comme critère de résultat est justifiée par l'absence d'impact de la pathologie sur la durée de vie.

Perspective

Le guide HAS définit la perspective collective comme suffisamment large pour tenir compte de l'ensemble des parties prenantes concernées par les interventions, que ce soit en termes d'effets de santé ou de financement.

La perspective adoptée est qualifiée de collective sans lien véritable avec cette définition, puisqu'elle n'est justifiée qu'en référence aux coûts inclus dans l'analyse.

Le choix d'une perspective « financeur » est acceptable dans le cadre de ce dossier.

Horizon temporel et actualisation

Le choix d'un horizon temporel à durée déterminée est cohérent avec l'incertitude qui serait générée par une modélisation jusqu'au décès de la cohorte. A 20 ans, 2,09% des patients sont encore traités par le dupilumab. Un horizon plus long aurait été légèrement favorable au produit étant donné son absence d'impact sur la durée de vie.

Le taux d'actualisation retenu est conforme au guide HAS.

Il peut être noté que dans l'analyse complémentaire testant un horizon temporel à vie entière n'intègre pas de taux d'actualisation à 2% au-delà de 30 ans tel que recommandé par le guide de la HAS.

Population d'analyse

La définition de la population d'analyse est conforme à la revendication d'ASMR et à l'objectif tel que défini par l'industriel.

Comparateurs

Compte tenu de l'objectif de l'étude, le dupilumab se place après épuisement des traitements systémiques envisageables (avec ou sans AMM). Il est ainsi comparé aux soins proposés en pratique courante seuls (traitements topiques incluant des dermocorticoïdes et des émollients).

Cependant, ce choix n'est pas fondé sur un rationnel clinique. Les patients contre-indiqués ou en échec aux traitements systémiques par ciclosporine (seul traitement disposant d'une AMM) pourraient être préférentiellement orientés vers dupilumab plutôt que vers des traitements hors AMM. La non prise en compte de ces traitements limite la portée de la conclusion et cela même si, en pratique, l'absence de données n'aurait pas nécessairement permis leur intégration.

La ciclosporine présente des effets secondaires importants pour les patients et aucune donnée n'explique la pertinence clinique de privilégier ce traitement à dupilumab en 1^{ère} intention. Une analyse complémentaire a été conduite par l'industriel suite à l'échange technique incluant la ciclosporine comme comparateur. Le manque de données comparatives (directes ou indirectes) entre la ciclosporine et dupilumab limite néanmoins la portée de la conclusion par rapport à ce qui pourrait être observé.

L'exclusion de la photothérapie ou des traitements utilisés uniquement en pratique hospitalière et chez les patients en impasse thérapeutique tels que les bains de javel ou l'utilisation de bandage humide est acceptable.

5.4 La modélisation

5.4.1 La population simulée

Les caractéristiques de population simulée (cohorte de Markov) sont dérivées de celles de l'essai de phase III CAFE, à savoir les patients adultes souffrant de DA sévère qui nécessitent un traite-

ment systémique en cas de réponse insuffisante, d'intolérance ou de contre-indication à la ciclosporine (les patients ont été suivis pendant 16 semaines).

Bien que le score IGA puisse représenter dans une certaine mesure le niveau de sévérité de la maladie, il est précisé que la distinction entre patients atteints de DA modérée et DA sévère ne fait pas consensus dans la pratique réelle. Suite aux discussions de l'industriel avec l'ANSM et les experts (ex. pendant la demande d'ATU), il a été considéré que le recours à un traitement systémique (p.ex. ciclosporine par voie générale) pouvait permettre de définir la DA comme sévère.

L'industriel présente également d'autres études incluant des patients atteints de DA modérée à sévère nécessitant un traitement systémique mais sans restriction sur leur antécédents en termes de traitement systémique (ex. ciclosporine), à savoir : SOLO1 (16 semaines), SOLO2 (16 semaines), SOLO CONTINU (36 semaines) et CHRONOS (52 semaines). Dans toutes ces études « dupilumab avec ou sans traitements topiques » était comparé à « traitements topiques seuls ».

Afin de comparer les caractéristiques de la population de l'essai CAFE (qui n'incluait aucun patient français) avec celles de la population cible en France, l'industriel présente les données issues de :

- l'étude observationnelle internationale Global Awareness (2017) incluant 288 patients adultes français atteints de DA légère à sévère ;
- des demandes d'ATU nominatives et de cohorte de dupilumab en France.

Le Tableau 3 présente les caractéristiques de la population d'analyse (CAFE) en comparaison à celle de la population française (Global Awareness et ATU), et celles des autres essais cliniques (SOLO et CHRONOS).

Tableau 3. Comparaison des caractéristiques et données patients de l'étude CAFE par rapport aux patients français de l'ATU et de l'étude Global Aware, et aux essais CHRONOS et SOLO 1 et 2

Source	CAFE	ATU	Global Aware	CHRONOS	SOLO 1&2
Caractéristiques patients					
Effectif (n)	325	135	74	740	1379
Age moyen (SD) / médian (année)	38,4 (13,13) / 38,0	38,4 (14,3) / 37	38,3 (13,0) / 37,5	37,1 (13,46) / 35	38,3 (14,3) / 36,0
Sexe (% homme / % femme)	61,2% / 38,8%	65,2% / 34,8%	54,1% / 45,9%	60,3% / 39,7%	57,9% / 42,1%
Temps moyen depuis le diagnostic (années)	30,4 (14,8) / 29	29,4 (15,2) / 29,5	Non disponible	28,4 (14,57) / 27	28,09*
Poids moyen (kg) (SD) / médiane	75,8 (16,96) / 75,0	-	-	74,5 (18,06) / 71,6	Non disponible
IMC moyen (kg/m ²) (SD) / médiane	25,3 (4,63) / 22,2	-	-	25,7 (5,46) / 24,5	Non disponible
Surface corporelle atteinte moyenne (SD) / médiane (%)	55,7 (19,18) / 55,0	-	-	56,1 (21,66) / 54,5	Non disponible
IGA moyen (SD) / médiane	3,5 (0,50) / 3,0	-	-	3,5 (0,5) / 3	3,5 (0,50) / 3,0
EASI moyen (SD) / médiane	33,1 (10,56) / 31,6	-	-	32,5 (12,90) / 29,6	32,98 (13,70) / 29,90
SCORAD moyen (SD) / médiane	67,2 (12,29) / 66,7	56,2 (19,6) / 56,1	Non disponible	66,4 (13,86) / 65,2	67,81*
DLQI moyen (SD) / médiane	13,8 (7,75) / 13,0	ND	14,6 (6,9) / 13,7	14,5 (7,27) / 14	14,9*
Peak weekly averaged pruritus NRS	6,4 (2,11) / 6,8	-	-	7,3 (1,84) / 7,6	7,39 (1,83) / 7,71
Antériorité des traitements systémiques n(%)					
Tous systémiques	78,10%	-	-	36,70%	26,3% / 31,1%*
Ciclosporine (CsA)	65,60%	-	-	28,90%	28,8% / 33,1%*
Méthotrexate (MTX)	7,90%	-	-	10,80%	Non disponible
Azathioprine (AZA)	6,00%	-	-	8,00%	Non disponible
Composition du traitement de base	Emollient + DCS en échec / intolérant ou contre-indiqué de CsA			Emollient + DCS éligible à un traitement systémique	Emollient
Taux de réponse à S16 – EASI 75 n (%)					
Placebo	29,6% (32/108)			23,2% (73/315)	13,3% (61/460)
Dupilumab Q2W	62,6% (67/107)			68,9% (73/106)	47,7% (218/457)
Différence vs placebo (%)	33% (20,4 ; 45,6)			45,7% (35,72 ; 55,66)	34,40%*
p-value vs placebo	<0,0001			<0,0001	

Taux d'arrêt de traitement	5,13% (AR)			5,13%	6,30%
Effets indésirables (nE/100PY)					
Placebo					
Réaction au site d'injection	0,000			0,000	0,000
Conjonctivite allergique	0,268			0,075	0,030
Conjonctivite infectieuse	0,089			0,007	0,022
Herpès oral	0,000			0,046	0,059
Dupilumab Q2W					
Réaction au site d'injection	0,030			0,349	0,881
Conjonctivite allergique	0,542			0,199	0,114
Conjonctivite infectieuse	0,421			0,000	0,163
Herpès oral	0,090			0,070	0,135

5.4.2 La structure du modèle

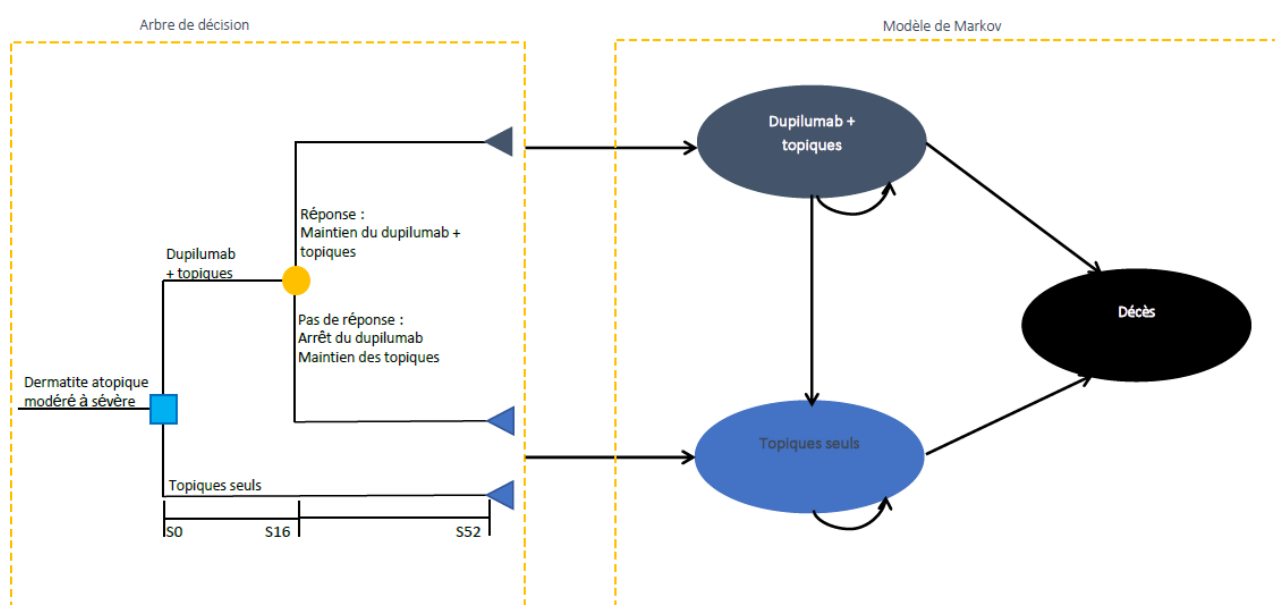
► Type de modèle et états modélisés

Une revue de la littérature portant sur les modèles médico-économiques publiés en DA, psoriasis, rhumatisme psoriasique et spondylarthrite ankylosante, a été effectuée mais n'a pas permis d'identifier un modèle spécifique pertinent pour l'analyse de dupilumab. Ainsi, des éléments communs entre les différents modèles existants ont été utilisés afin d'en développer un de novo ; entre autre la prise en compte d'une évaluation à court terme de la réponse au traitement, et le fait d'évaluer un traitement à long terme.

Il a été choisi de développer un modèle de type semi-Markov avec un arbre de décision pour la phase d'initiation, suivi d'un Markov pour la phase de maintenance.

Une cohorte de patients atteints de DA nécessitant un traitement systémique après échec/intolérance ou contre-indication à un systémique progresse à travers 3 états : « dupilumab + topiques », « topiques seuls » ou « Décès » (voir Figure 2).

Figure 2. Structure du modèle tel que présentée par l'industriel (source rapport technique)



► Modélisation de la pathologie

Arbre de décision

Les patients entrent dans le modèle (arbre de décision) en phase d'instauration du traitement pour une période de 52 semaines, soit sous dupilumab + topiques, soit sous topiques seuls.

La réponse aux traitements est évaluée à 16 semaines à partir du score EASI⁷ de 75% dérivé des données de l'essai CAFE. Les patients avec une réduction du score EASI d'au moins 75% entre l'inclusion et la semaine 16 sont alors considérés comme « répondeurs », et les autres comme « non répondeurs ».

⁷ L'EASI « Index d'Etendue et de Sévérité de l'Eczéma », ou « Eczema Area and Severity Index » en anglais, est un outil de mesure de l'étendue et de l'intensité des lésions cutanées utilisé par le médecin. L'échelle est validée et varie de 0 à 72 :

- < 8 : DA légère ;
- 8-15 : DA modérée ;
- > 15 : DA sévère.

Une probabilité de décès annuelle en fonction de l'âge moyen de la cohorte est appliquée à 52 semaines en tenant d'une correction de demi-cycle (à 6 mois), et ce à partir du taux de mortalité de la population générale française.

Dupilumab + topiques :

Les patients ayant initiés leur traitement avec dupilumab + topiques et n'ayant pas répondu après 16 semaines, continuent uniquement les traitements topiques jusqu'à la fin de l'arbre de décision (52 semaines) et passent dans l'état « topiques seuls » du modèle de Markov (en cas de non décès).

En cas de réponse après 16 semaines, une probabilité conditionnelle d'être toujours répondeur à 52 semaines est appliquée sur base des données de l'essai CHRONOS. Les patients toujours répondeurs à 52 semaines poursuivent dans le modèle de Markov dans l'état « dupilumab + topiques » (en cas de non décès).

Topiques seuls :

Les patients ayant initiés leur traitement avec topiques seuls continuent les traitements topiques jusqu'à la fin de l'arbre de décision (52 semaines) et entrent dans le modèle de Markov dans l'état « topiques seuls » indépendamment de leur statut de répondeurs (évalué à 16 semaines) (en cas de non décès).

Comme pour l'autre cohorte, les patients sous topiques seuls ayant répondu aux traitements après 16 semaines (selon les données de CAFE), ont une probabilité conditionnelle d'être toujours répondeur à 52 semaines en fonction des données de l'essai CHRONOS.

Modèle de Markov

Les patients ont un risque de transition dans l'état « Décès » en fonction de l'âge moyen recalculé à chaque cycle annuel.

Dupilumab + topiques :

L'effet traitement de dupilumab est supposé être maintenu tant que les patients sont dans l'état « dupilumab + topiques » soit jusqu'au décès ou un éventuel arrêt de traitement toutes causes confondues (effets indésirables graves, décision du médecin ou du patient, baisse d'efficacité, efficacité non satisfaisante).

En cas d'arrêt de traitement, les patients passent dans l'état « topiques seuls ».

Topiques seuls :

Les patients dans l'état « topiques seuls » sont supposés rester dans cet état indépendant du taux de réponse et ce jusqu'au décès éventuel (aucun taux d'arrêt de traitement n'a été supposé).

Cet état est composé de patients répondeurs et non répondeurs. A chaque cycle annuel, les patients toujours répondeurs ont une probabilité de ne plus répondre ce qui impactera leurs coûts associés mais pas leur utilité (une utilité moyenne estimée à partir des répondeurs et non répondeurs est appliquée à cet état cf. partie utilité).

5.4.1 Prise en compte de la dimension temporelle

Arbre de décision

L'arbre de décision entre S0 et S52 prend en compte une correction de demi-cycle à 6 mois pour le taux de mortalité.

L'utilité à l'initiation des traitements est supposée durer 8 semaines, puis une utilité moyenne est appliquée entre les semaines 8 et 16 pour prendre en compte les patients ayant déjà répondu mais dont le statut n'est pas établi avant S16.

Les coûts et les utilités associés aux patients sont ensuite évalués en fonction du statut de répondeur entre les semaines 16 et 52.

Modèle de Markov

Le modèle de Markov intègre des cycles annuels avec une correction de demi-cycle.

5.4.2 Estimation des probabilités de survenue d'événements intercurrent

Les patients peuvent progresser dans le modèle en fonction de la probabilité de répondre aux traitements, d'arrêter leur traitement et de décéder. Le Tableau 4 présente les probabilités associées et leurs sources en fonction des traitements reçus.

La probabilité d'arrêt de traitement est toutes causes confondues (EI, perte d'efficacité, absence d'efficacité, demande du médecin ou du patients, etc.) et est supposée augmenter de 1% tous les ans (AS : 0% à 2%), avec une observance supposée à 100% (AS : 80%).

Les EI ont été considérés comme d'intensité faible, et ont été intégrés dans « arrêt de traitement toutes causes confondues ». Les EI considérés sont ceux avec une fréquence supérieure ou égale à 2% tout grade confondu et pour lesquels les fréquences étaient plus élevées dans le bras dupilumab (exceptée pour la réaction au site d'injection). Les EI liés aux traitements ont un impact sur les coûts et sont intégrés dans l'utilité collectée dans les essais cliniques.

Tableau 4. Probabilité associées à la progression des individus dans le modèle

	Dupilumab + topiques	Topiques seuls	Source
Probabilités d'être répondeur à S16	62,6%	29,6%	CAFE
Probabilité conditionnelle d'être répondeur à S52 sachant une réponse à S16	██████	██████	██████████
Probabilités d'être répondeur à S52	██████	██████	██████
Probabilité d'arrêt de traitement chez les patients répondeurs en année 1	5,1%	0%	CHRONOS
Probabilité d'arrêt de traitement chez les patients répondeurs dans les années suivantes	+ 1% par an	0%	Hypothèse
Observance	100%	100%	Hypothèse
Probabilité de décès	Varie en fonction de l'âge et du sexe		INSEE - Population générale française
Probabilité d'occurrence d'EI	Non inclus		Hypothèse : Le taux d'arrêt toutes causes confondues inclus les arrêts dus aux EI graves

5.4.3 Principales hypothèses simplificatrices et d'extrapolation

Les principales hypothèses sont :

- une fois le statut de répondeur sous dupilumab + topiques obtenu à 52 semaines, aucune perte d'efficacité n'est modélisée en tant que telle ;
- une probabilité d'arrêt de traitement chez les patients répondeurs sous dupilumab + topiques a cependant été intégrée pour prendre en compte les arrêts dus aux effets indésirables graves, à la décision du médecin ou du patient, à la baisse d'efficacité, et à l'efficacité non satisfaisante.
- pour les patients sous dupilumab + topiques, la probabilité d'arrêt de traitement est supposée augmenter de 1% tous les ans alors qu'elle est constante chez les patients répondeurs sous topiques seuls ;
- le statut de répondeur chez les patients sous topiques seuls impacte uniquement les coûts, en effet le niveau d'utilité est supposé égal chez tous les patients sous topiques seuls indépendamment de leur statut de répondeur ;
- le niveau de sévérité de la maladie, le traitement reçu et le statut de répondeur n'influencent pas le taux de mortalité.

Analyse de la HAS

La population simulée correspond à la population pour laquelle une ASMR III est revendiquée.

Peu de données permettent de comparer ces caractéristiques à celles de la population française à traiter (uniquement les données sur l'âge, le sexe, le temps moyen depuis le diagnostic et le SCORAD moyen étaient disponibles dans les études d'ATU, et seuls l'âge, le sexe et le DLQI moyen l'étaient dans l'étude Global Aware).

Les patients dans l'essai présentaient un score SCORAD plus élevé que les patients d'ATU (donnée non disponible pour l'étude Global Aware).

Il peut aussi être noté que la part des hommes dans l'essai pourrait être surreprésentée.

Aussi, en France, les patients ayant reçu des traitements systémiques autres que la ciclosporine pourraient être plus nombreux.

Enfin, bien que les scores soient peu utilisés en pratique, les patients à traiter pourraient être globalement moins sévère que ceux inclus dans les essais.

Il est impossible d'exclure que la restriction à une population sévère sur les résultats des scores n'a pas un impact favorable au produit sur l'efficacité relative.

Le choix du modèle, sa structure, les hypothèses simplificatrices et d'extrapolation, et la prise en compte de la dimension temporelle et des événements indésirables sont acceptables compte tenu de l'évolution de la pathologie, des interventions comparées et des données disponibles (la modélisation repose essentiellement sur les données issues des essais CAFE et CHRONOS incluant les 2 seuls comparateurs du modèle).

Il peut-être noté que les états « dupilumab + topiques » et « topiques seuls » sont entièrement dépendant des 2 interventions comparées, et ce en termes d'efficacité, de tolérance, d'arrêt de traitement, de coût et d'utilité. En d'autres termes, ces 2 états pourraient être vus comme un seul état « Traitement » a pondéré en fonction des données de chaque traitement.

Cette dépendance directe entre les états du modèle et les traitements évalués peut limiter l'exploration de l'incertitude (p.ex. intégration de nouveaux comparateurs, de nouvelles données d'utilité, etc.), comparée à un modèle utilisant des

états associés à des états de santé (comme c'est le cas par exemple dans le modèle développé par l'ICER⁸). Cependant, suite à l'échange technique, l'industriel a proposé des analyses complémentaires intégrant des modifications du modèle pour évaluer l'impact de ces choix.

Dans l'analyse de référence telle que proposée par l'industriel, la dépendance des états aux traitements a peu d'impact étant donnée l'absence d'autres comparateurs, ne semble pas favoriser dupilumab et a l'avantage de refléter au plus près les données des essais cliniques, néanmoins la pertinence du recours à une modélisation de type markovienne dans son ensemble peut se poser.

Finalement, il peut être noté que l'arbre de décision se fonde sur des données cliniques issues de 2 essais différents CAFE à 16 semaines et CHRONOS à 52 semaines, ce qui peut soulever des questions d'hétérogénéité des données.

5.5 Mesure et valorisation des états de santé

5.5.1 Sources de données

Les données de qualité de vie associées aux états de santé « dupilumab en association avec des topiques » ou « topiques seuls » utilisées pour documenter l'utilité sont issues des questionnaires EQ-5D-3L recueillis dans l'essai clinique CAFE. Les scores d'utilité EQ-5D sont valorisés à partir de la matrice de pondération française (Chevalier, 2013).

Le questionnaire était soumis avant de recevoir la 1^{ère} dose de traitement et à la 16^{ème} semaine.

Tous les questionnaires recueillis n'ont pas été utilisés. Une méthode d'imputation des données d'utilité de type « Last Observed Carried Forward » (LOCF) a été mise en œuvre pour ne pas prendre en compte les questionnaires remplis après recours à un traitement de secours (option envisagée dans le protocole clinique). Ainsi, pour les patients ayant reçu un traitement secours, la dernière valeur observée avant la prise du traitement de secours est prise en compte à la place de la donnée manquante. Comme le montre le tableau 16, cela concerne, à la semaine 16, 18 patients sous topiques seuls et 3 patients sous dupilumab + topiques.

Tableau 5. Données utilisés pour documenter l'utilité

Visites	Tous		Répondeurs EASI 75 à S16		Non répondeurs EASI 75 à S16	
	Placebo + topiques N=108	Dupilumab + topiques N=107	Placebo + topiques N=32	Dupilumab + topiques N=67	Placebo + topiques N=76	Dupilumab + topiques N=40
S0	108/0 (0)*	107/0 (0)*	32/0 (0)*	67/0(0)*	76/0(0)*	40/0(0)*
S16	89/18(1)	103/3(1)	32/0(0)	67/0(0)	57/18(1)	36/3(1)

*Nombre de sujets/Sujets imputés (données manquantes)

⁸ ICER Rind et al.; 2017.

5.5.2 Méthode d'estimation et intégration des scores d'utilité dans le modèle

► Utilités relatives à l'arbre de décision

Jusqu'à 8 semaines dans chacune des branches de l'arbre, l'utilité appliquée dans l'arbre de décision est celle estimée à partir de l'ensemble des patients avant l'initiation du traitement dans l'essai CAFE. De 8 à 16 semaines, le modèle Excel applique par défaut une utilité pondérée pour prendre en compte les surplus d'utilité avant la détermination du statut de répondeur à S16 (utilité « baseline » + Gain à S16 chez tous les patients répondeurs ou non).

Dans la branche « topiques seuls » entre 16 et 52 semaines : le score d'utilité appliqué correspond à l'utilité à l'initiation du traitement à laquelle s'ajoute la moyenne des différences entre l'initiation et 16 semaines des scores d'utilité observées chez les patients ayant reçu uniquement des topiques seuls dans l'essai CAFE.

Dans la branche de l'arbre « dupilumab + topiques » entre 16 et 52 semaines, l'estimation de la qualité de vie varie selon la réponse au traitement :

- pour les répondeurs, le score d'utilité appliqué correspond à l'utilité à l'initiation du traitement estimée sur l'ensemble des patients à laquelle s'ajoute la moyenne des différences d'utilité entre l'initiation et 16 semaines observées chez les patients traités par dupilumab + topiques ayant atteint le critère de réponse EASI 75 à 16 semaines dans l'essai CAFE ;
- pour les non répondeurs, le score d'utilité correspond à celui appliqué dans la branche « topiques seuls » entre 16 et 52 semaines.

► Utilités relatives au modèle de Markov

Une hypothèse de maintien de l'utilité tout au long de l'horizon temporel est faite.

Ainsi, dans le modèle de Markov, selon le traitement reçu (dupilumab + topiques *versus* topiques seuls), les scores d'utilité appliqués sont identiques à la branche de l'arbre de décision entre 16 et 52 semaines correspondant à la situation (respectivement à « répondeurs sous dupilumab » *versus* « topiques seuls »).

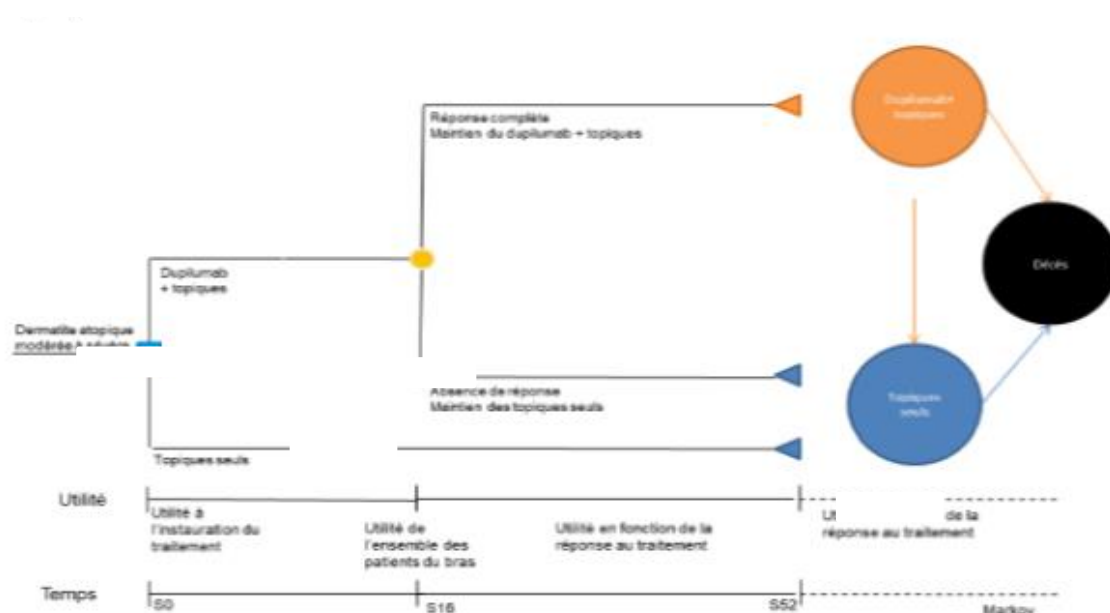
Il est noté que les patients ne répondant plus au traitement par dupilumab, ou l'arrêtant pour toute autre cause, se retrouvent dans l'état topiques seuls et ont donc l'utilité de l'état topiques seuls.

Les scores d'utilité implémentés dans le modèle sont récapitulés dans le Tableau 6 ci-dessous.

Tableau 6 Utilités associées aux états de santé

Etat du modèle	Score utilité		Sources
	Dupilumab + topiques	Topiques seuls	
Phase d'initiation - Arbre de décision			
A l'initiation (de S0 à S8)	████	████	CAFE / Hypothèse : moyenne de utilité à la « base-line » des 2 bras : dupilumab Q2W + topiques et placebo + topiques) : N=325
Entre S8 et S16	████	████	CAFE / Hypothèse : utilité pondérée pour prendre en compte les surplus d'utilité avant la détermination du statut de répondeur à S16 (utilité « baseline » + Gain à S16 chez tous les patients répondeurs ou non (soit █████ pour dupilumab et █████ pour topique seuls)
Entre S16 et S52 si répondeur	████	████	Essai CAFE / Hypothèse - Dupilumab : Utilité initiation +/- moyenne des différences observées entre S0 et S16 de █████ chez les patients répondeurs sous dupilumab █████ - Topiques : Utilité initiation +/- moyenne des différences observées entre S0 et S16 de █████ chez tous les patients sous topiques seuls(0,0180). █████
Entre S16 et S52 si non répondeur	████	████	Essai CAFE / Hypothèse : équivalent à topiques seuls
Phase de maintenance – Modèle de Markov			
Après S52 si répondeur	████	████	Essai CAFE / Hypothèse : - Dupilumab : Utilité initiation +/- moyenne des différences observées entre S0 et S16 de █████ chez les patients répondeurs sous dupilumab █████ - Topiques : Utilité initiation +/- moyenne des différences observées entre S0 et S16 de █████ chez tous les patients sous topiques seuls █████
Après S52 si non répondeur ou après arrêt de traitement	████	████	Essai CAFE / Hypothèse : équivalent à topiques seuls
Décès	0	0	- Hypothèse

Figure 3 Représentation de l'application des scores d'utilité dans le modèle (source rapport technique)



Autres données disponibles et analyses complémentaires :

Suite à l'échange technique, l'industriel a testé différents scénarios en analyse de sensibilité.

Deux scénarios supposent une utilité associée au statut de répondeur/non répondeur et non au traitement à partir des données de CAFE :

- scénario avec utilité répondeurs agrégée + utilité non répondeurs agrégée (dupilumab + topiques et topiques seuls) ;
- scénario avec utilité répondeurs agrégée (dupilumab + topiques) et utilité des non répondeurs issue du bras topiques seuls.

Six scénarios testent l'utilisation d'autres sources données :

- 2 scénarios avec les données issues de CHRONOS (utilités répondeurs et non répondeurs agrégées ou utilité répondeurs agrégée (dupilumab + topiques) et utilité des non répondeurs issue du bras topiques seuls) ;
- 2 scénarios avec les données issues de SOLO selon les mêmes hypothèses que pour les données issues de CHRONOS ;
- données de Global Aware avec utilité des répondeur équivalente à une DA légère et non répondeur à une DA sévère
- données issue de l'étude ECLA.

Tableau 7. Autres données d'utilité (source rapport technique)

	Répondeurs	Non répondeurs
Chronos utilité agrégée pour les 2 états	██████	██████
Chronos utilité agrégée seulement pour les répondeurs (non répondeurs = « topiques seuls »)	██████	██████
SOLO utilité agrégée pour les 2 états	██████	██████
SOLO utilité agrégée seulement pour les répondeurs (non répondeurs = « topiques seuls »)	██████	██████
Global Aware	██████	██████
ECLA	██████	██████

L'industriel présente également d'autres estimations de l'utilité associée à la DA modérée et sévère issues de la littérature (voir sections Validation et Analyse de sensibilité). Ces estimations varient de 0,584 à 0,807 pour les patients modérés (Coyle et al. 2004 ; Healy et al. 2011 ; Hjalte et al. 2010 ; Hjelmgren et al. 2007 et Poole et al. 2010) et de 0,401 à 0,697 pour les patients sévères (Coyle et al. 2004 ; Healy et al. 2011 ; Hjelmgren et al. 2007 et Poole et al. 2010).

Analyse de la HAS

Les données disponibles et utilisées par l'industriel sont correctement présentées.

Le taux de remplissage du questionnaire EQ-5D dans l'étude CAFE à l'initiation et à la semaine 16, et pour les différents sous-groupes (répondeurs/non répondeurs) par rapport à la taille de l'échantillon aux différents temps (nombre de répondants potentiels) sont restés globalement élevés. Il était légèrement meilleur à 16 semaines dans le bras dupilumab + topiques (104 patients versus 89). Pour chaque sous-groupe, conformément à la méthode LOCF, 67 questionnaires sont utilisés pour estimer la différence d'utilité associée à la réponse au traitement sous dupilumab et 89 pour estimer celle associée aux topiques seuls.

Considérant le choix de modélisation, les formulations de patients « répondeurs » et « non répondeurs » telles que proposées par l'industriel, peuvent porter à confusion étant donné que ces catégories dépendent elles-mêmes du traitement. Un patient « répondeur » sous dupilumab + topiques n'aura pas la même utilité qu'un patient « répondeur » sous topiques seuls. Le choix d'estimer l'utilité en fonction du traitement reçu, et non en fonction de la réponse est en effet justifié par l'industriel au regard du critère EASI75 qui intègre différents niveaux de réponses.

Il est noté que l'analyse de la significativité des différences n'est pas concluante chez les patients répondeurs selon les bras de traitement. Le nombre de questionnaires utilisables par sous-groupe et selon le traitement est toutefois faible. Par ailleurs, les analyses en scénario proposées montrent qu'utiliser autrement les données d'utilité de l'essai CAFE aurait été plus favorable au produit. L'approche retenue est conservatrice.

Le choix d'appliquer entre 8 et 16 semaines une utilité pondérée pour prendre en compte les surplus d'utilité avant la détermination du statut de répondeur à 16 semaines n'a pas été explicitée par l'industriel.

L'intégration des utilités repose sur l'hypothèse sous jacente que l'utilité est identique que les patients aient ou non déjà reçu (et répondu) au traitement par

dupilumab. Ce choix est le plus cohérents avec les données disponibles. En vie réelle, une différence pourrait néanmoins être observée (perte d'utilité plus importante liée au rebond de la maladie ou au contraire moindre compte tenu d'un maintien de l'effet traitement éventuel).

L'industriel a discuté lors de l'échange technique la cohérence entre l'estimation de l'utilité sous dupilumab par rapport au niveau d'utilité de la population française. L'âge moyen des patients dans l'essai CAFE est de 38,4 ans et le score sous dupilumab avoisine le score moyen de la tranche des 25-34 ans. Pour l'industriel, cela est cohérent avec un retour à la vie normale chez les patients répondeurs. La méthode d'estimation ne met pas évidence de désutilité claire en lien avec les EI ou les contraintes associées au traitement (ex. injection, soins du corps quotidien).

Il peut être noté qu'une différence non significative des utilités est observée avant l'initiation du traitement entre les patients inclus dans l'essai selon le bras de traitement, elle est plus élevée dans le bras dupilumab + topiques.

5.6 Mesure et valorisation des coûts

5.6.1 Coûts pris en compte

Les coûts intégrés dans le modèle sont les suivants :

- Coûts liés au traitement étudié (dupilumab) : acquisition, administration et effets indésirables.
- Coûts liés à la pathologie et à ses complications : dermocorticoïdes, consultations en médecine générale et en dermatologie, hospitalisations, recours séjours aux urgences et autre reste à charge (dont émoullients).

5.6.2 Mesure, valorisation et calcul des coûts

Tous les coûts sont valorisés en Euro₂₀₁₇ à partir de l'indice des prix à la consommation (06.3) ou de santé plus spécifiquement pour les hospitalisations (indice de 98,95 en 2017).

Tableau 8 : volumes consommés et coûts unitaires

Ressource	Volume/fréquence	Coûts	Sources
Dupilumab	2 injections consécutives à l'initiation du traitement suivies d'1 injection toutes les 2 semaines. Honoraires de dispensation du pharmacien applicable à chaque achat de boîte.		Prix public revendiqué
Administration	Coût d'apprentissage appliqué seulement à la 1 ^{ère} injection pour les patients s'auto injectant dupilumab Coût d'administration appliqué toutes les 2 semaines pour les patients ayant recours à un IDE pour l'injection. 50% en auto injection	7,32€/injection réalisée par un infirmier diplômé d'état.	Répartition auto injection : hypothèse NGPA, IRDESS 2011
Coût des EI (sous dupilumab seulement)			
EI Réaction au site d'injection	3,01% des patients/an 1 consultation dermatologue	41,22€	Base de données AM : - honoraires et activité des médecins APE 2014 - Medic'AM 2016 Conjonctivite infectieuse : Recommandations de l'ANSM. Conjonctivite allergique : AMELI 2017 et Helleboid en 2004. Herpes : Consensus de la SFD-ANAES.
EI conjonctivite infectieuse	42,14% des patients/an 1 consultation généraliste + solutions de lavages oculaires, antiseptiques locaux, antibiotiques	39,65€	
EI conjonctivite allergique	54,18% des patients/an 1 consultation généraliste + solutions de lavages oculaires, collyres antiallergiques	38,53€	
EI herpes oral	0,03% des patients/an 1 consultation généraliste + traitement antiviral par voie générale à base d'aciclovir.	45,28€	

Ressource	Volume/fréquence	Coûts	Sources
Coût de la pathologie			
Consultations	<u>Répondeurs</u> : 3,1 consultations en médecine générale et 1 en dermatologie <u>Non répondeurs</u> : 1,8 consultation en médecine générale et 3,6 en dermatologie	41,22€/consultation dermatologue 30,04€/consultation généraliste	Base de l'AM : APE 2014 Recommandations de l'académie européenne de dermatologie et de vénérologie (Simpson et al. 2016). <u>Fréquence selon statut</u> : Etude Global Aware <u>Hypothèse</u> : consommations de ressources pour les patients répondeurs correspondent à celles des patients atteints de DA légère.
Dermocorticoïdes	<u>Dose mensuelle</u> : 90 mg <u>Répondeurs dupilumab</u> : 0,43xdose <u>Répondeurs topiques</u> : 0,78xdose	Coût moyen : 95,82€/an	Consensus EADV 2015 (Wollenberg, 2016) Etude CAFE BDM et informations tarifaires de l'AM (01/2017)
Reste à charge (émollients notamment)	<u>Moyenne pondérée de la médiane de chaque intervalle de reste à charge allant de 0€ à + de 200€ par le nombre de patients concernés.</u> <u>Consommation non répondeur = 1,45x celle des répondeurs</u>	309,78€/an pour les répondeurs 449,18€/an pour les non répondeurs	Etude global Aware
Complications de la maladie			
Séjours aux urgences	0,1/an patient non répondeur	165,35 le séjour	Etude global Aware Rapport de la cours des comptes 2014
Hospitalisations	0,1/an patient répondeur 0,3/an patient non répondeur	Cout moyen par hospitalisation : 1950,72€ [1833,04 ; 2068.39]	Etude global Aware ATIH (répartition des GHM pour le diagnostic CIM 10 L20.9 : code GHM 09M071, 09M072, 09M073, 09M074, 09C103, 09C0102, 09C081

Descriptif

Coût associé au traitement par dupilumab

- **Coût d'acquisition des traitements**

Le coût d'acquisition retenu pour la modélisation est de [REDACTED] € TTC, en intégrant également l'honoraire de dispensation du pharmacien fixé à 1,02€ applicable par boîte (conditionnement mensuel).

L'industriel précise que ce choix est conservateur dans la mesure où seul le conditionnement avec 2 seringues devraient être commercialisés en France et en considérant les marges des grossistes et des pharmaciens. Le prix public revendiqué par boîte de 2 seringues est de [REDACTED] €.

- **Coût d'administration**

Le coût d'administration s'applique toutes les 2 semaines pour les patients qui ne s'auto-injectent pas dupilumab et seulement lors de la 1^{ère} injection pour les autres. L'administration et l'apprentissage sont valorisés à partir de l'acte d'un IDE à domicile.

Le coût se décompose en un coût lié à l'acte selon la nomenclature générale des actes professionnels (NGAP) et le coût relatif au transport associé.

Un acte médico-infirmier est de 3,15€ auquel s'ajoute la majoration pour la réalisation d'un acte unique (1,35€), une indemnité forfaitaire de déplacement (2,50€) et une indemnité kilométrique de 0,35€/Km. L'industriel estime le trajet à 0,9 km pour les infirmiers en s'appuyant sur le rapport de l'IRDESS.

Ainsi, le coût est de 7,32€ dont 2,82€ liés aux coûts de transport.

Coût des effets indésirables (EI)

L'industriel retient une hypothèse conservatrice, considérant les données disponibles, en n'appliquant aucun EI aux patients sous topiques seuls.

La fréquence des EI est estimée à partir de l'essai CAFE en retenant tous les EI pour lesquels la fréquence était supérieure chez les patients ayant reçu du dupilumab et en relation avec le traitement (exclusion des gastro-entérites considérées sans lien avec le traitement) (cf. Modélisation, § événements indésirables).

Quatre types d'EI sont pris en compte et valorisés dans le modèle : les réactions au site d'injection, les conjonctivites infectieuses ou allergiques et les herpès oraux.

Les réactions aux sites d'injection sont considérées uniquement au 1^{er} cycle et valorisées par le coût d'une consultation chez le dermatologue. L'industriel indique que ce choix est conservateur compte tenu de la durée de la réaction (24h).

La mesure des ressources consommées associées à la survenue des trois autres EI se fonde sur des recommandations et intègre le coût d'une consultation chez le généraliste.

Pour les conjonctivites, la prise en charge repose sur des lavages oculaires associés à des antiseptiques locaux ou antibiotiques pour celles d'origine infectieuses et des collyres antiallergiques pour celles d'origine allergique. Le coût moyen des lavages oculaires est estimé, à partir du nombre de boîtes remboursées en 2016 par l'assurance maladie et de leur coût unitaire, à 2,94€, celui des antiseptiques locaux à 2,63€, celui de l'antibiothérapie à 4,04€ et celui des collyres à 5,55€.

Le traitement de l'herpès oral est estimé à 15,24€ à partir de la même méthode.

Le coût des consultations est valorisé à partir de base de données de l'assurance maladie sur les honoraires et activité des médecins APE de 2014. La consultation chez un dermatologue est valorisée à 41,22€ et celle chez un généraliste à 30,04€.

Ainsi, le coût appliqué est de 41,22€ par réaction au site d'injection, de 39,65€ par conjonctivite infectieuse, de 38,53€ par conjonctivite allergique et de 45,28€ par herpès oral.

Coût de la pathologie et de ses complications

• Dermocorticoïdes

La consommation de dermocorticoïde mensuelle est estimée à 90 mg/mois en se fondant sur les recommandations de l'académie européenne de dermatologie et de vénéréologie. L'industriel précise que la consommation dans l'étude CAFE était supérieure mais que la dose la plus conservatrice a été retenue dans le modèle (soit la plus faible). Ce choix est également attendu être plus proche des pratiques avec une observance généralement moins bonne que dans les essais cliniques.

L'étude CAFE est utilisée pour estimer le coefficient de consommation de corticoïde entre un répondeur et un non répondeur selon son traitement (dupilumab *versus* topiques seuls). Les non répondeurs étant supposés consommer la dose maximale (90 mg/mois). A partir de l'étude CAFE, il est considéré qu'un patient répondeur sous dupilumab utilise 0,43 x la dose recommandée alors qu'un répondeur sous topiques utilise 0,78 x la dose recommandée.

Le coût annuel moyen des dermocorticoïdes est estimé à 95,82€ à partir de la base de données des médicaments et informations tarifaires de l'AM actualisée au 1^{er} janvier 2017

Tableau 9. Coûts des dermocorticoïdes selon le traitement et le statut du patient

	Répondeur	Non répondeur
Dupilumab + topiques	41,20 €	95,82€
Topiques seuls	74,74 €	

• Estimation des autres ressources : Hypothèse méthodologique

Les ressources consommées sont considérées comme variables en fonction de la réponse au traitement. En l'absence de donnée permettant d'estimer directement la consommation selon la réponse, la mesure des ressources consommées repose sur l'hypothèse selon laquelle les patients répondeurs ont une consommation de soins équivalente à celle de patients atteints de DA légère et que les non répondeurs ont une consommation de soins équivalente à celles des patients atteints de DA sévère.

Cette hypothèse permet d'utiliser les données issues de l'étude Global Aware pour estimer les consommations de ressources liées à la pathologie selon la réponse au traitement.

L'industriel soutient le rationnel de cette hypothèse en s'appuyant sur les éléments suivants :

- En vie réelle, les patients non répondeurs au traitement devraient consommer davantage de ressources que les patients répondeurs.
- Dans l'étude Global Aware, les patients consommant le moins de ressources sont les patients du groupe « modéré ». Il n'aurait pas été conservateur d'en tenir compte, ni pour les patients répondeurs ni pour les patients non répondeurs.
- Dans les essais cliniques, un patient répondeur au traitement verra une diminution de son score IGA (autre critère de réponse évalué). De ce fait, il semble cohérent d'associer les ressources des patients DA Légère à celle d'un patient répondeur et celles d'un patient DA sévère à celles d'un patient non-répondeur.

Consultations

A partir de l'étude Global Aware et de l'hypothèse présentée ci-dessus l'industriel estime la fréquence annuelle des consultations en médecine générale et en dermatologie respectivement à 3,1 et 1 pour les répondeurs et à 1,8 et 3,6 pour les non répondeurs.

Suivant la même méthode que pour les EI, la consultation chez un dermatologue est valorisée à 41,22€ et celle chez un généraliste à 30,04€.

Les coûts annuels appliqués sont récapitulés dans le tableau ci-dessous.

Tableau 10 Coûts des consultations

	Répondeur	Non répondeur
Médecin généraliste	93,12 €	54,07 €
Dermatologue	41,22 €	148,39 €

Complications de la maladie

Les patients peuvent être amenés à faire des séjours aux urgences ou à être hospitalisés pour leur DA. La fréquence des complications selon le profil des patients est issue de l'étude Global Aware. La fréquence annuelle de complications est plus élevée chez les non répondeurs que chez les répondeurs : 0,1 séjours aux urgences *versus* 0 et 0,3 hospitalisations *versus* 0,1.

Le coût d'un séjour aux urgences est valorisé à partir du rapport de la Cour des Comptes 2014 qui estime un séjour à 165,35€ (actualisé en € 2017).

Le coût moyen d'une hospitalisation pour DA est estimé à partir des données de l'ATIH répertoriant les hospitalisations pour le diagnostic CIM 10 L20.9 DA des hôpitaux privés et publics (données 2016). Il est valorisé sur la base de la répartition des GHM 09M071 09M072, 09M073, 09M074, 09C103, 09C0102, 09C081 pondéré par les coûts issus de l'ENCC 2015. Le coût moyen annuel est estimé à 1950,72€ (actualisé en €2017).

Le coût des complications est valorisé comme indiqué dans le Tableau 11.

Tableau 11. Coûts des complications

	Séjours aux urgences	Hospitalisations
Répondeur	-	195,07€
Non répondeur	16,54€	585,22€
Coût moyen	165,35€	1950,72€

Reste à charge (dont émoullent)

Le coût annuel moyen du reste à charge des patients est estimé à partir de la moyenne pondérée des médianes de dépenses mensuelles documentées dans l'étude global Aware selon le profil des patients (Tableau 12).

Tableau 12. Estimation du reste à charge

Médiane	Répondeurs (nb de patients)	Non répondeurs (nb de patients)
2,50	20	11
7,50	16	7
30,00	46	38
75,00	9	13
150,00	1	2
200,00	0	1
Coût moyen annuel	309,78 €	449,18 €

Synthèse des coûts unitaires selon le financeur

La part du reste à charge est importante dans cette pathologie. Les coûts unitaires sont présentés de façon à mettre en évidence leur répartition selon les financeurs.

Tableau 13. Synthèse des coûts unitaires des différents postes de coûts (part remboursée par l'AM et part restant à la charge du patient)

Poste de coûts	Part remboursée par l'AM	Part du reste à charge
Dose de dupilumab	██████ €	██████ €
Administration SC par IDE	7,32 €	0,00
Consultation chez un médecin généraliste	16,50 €	13,54 €
Consultation chez un médecin spécialité en dermatologie	15,10 €	26,12 €
Séjour aux urgences	165,35 €	0,00 €
Hospitalisation	1 695,40 €	255,32 €
Dermocorticoïdes	62,28 €	33,54 €
Reste à charge issu de l'étude Global Aware (détaillé à la question n°21)	0,00 €	309,78 €
Effets indésirables		
Réaction au point d'injection	15,10 €	26,12 €
Conjonctivite allergique	20,48 €	18,05 €
Conjonctivite infectieuse	22,59	17,06 €
Herpès oral	26,76	18,52 €

Analyse complémentaire

En analyse complémentaire, les pertes de productivité liées à la DA sont prises en considération à hauteur de 661,92€ pour les répondeurs et 3367,83€ pour les non répondeurs.

Cette estimation se fonde sur l'étude Global Aware utilisée pour documenter le taux de travailleurs (67,25%) et le nombre moyen de jours d'absentéisme : 12 jours/an en moyenne pour une DA légère et un patient avec un 40,8 jour par an pour une DA sévère.

La perte de productivité quant à elle est valorisée à partir des données l'INSEE 2014 estimant le revenu moyen à 11,08€ par heure travaillée et une journée travaillée de 7,45 heures (Guggemos et Vidalenc, 2014 ; Pora, 2014).

Analyse HAS - Mesure et valorisation des coûts

Les coûts pris en compte sont correctement décrits.

Conformément au guide HAS, seuls les coûts directs sont inclus en analyse de référence et les pertes de productivité associées à la DA sont inclus seulement dans une analyse complémentaire.

La méthode d'analyse des coûts est correctement décrite et la valorisation des coûts est conforme aux recommandations de la HAS.

L'estimation de la majorité des postes de coûts liés à la prise en charge de la pathologie (suivi ambulatoire et hospitalier, reste à charge) repose sur l'hypothèse selon laquelle la consommation de soins d'un répondeur et équivalente à celle d'un patient atteint de DA légère. Le choix de cette hypothèse est le plus conser-

vateur compte tenu des données disponibles. La validité de cette hypothèse reste néanmoins à démontrer.

L'évolution de la prise en charge associée aux traitements reste méconnue et repose sur des hypothèses. La plupart des choix semblent conservateurs eu égard aux données disponibles. Par exemple, la non prise en compte des coûts de traitements de secours ou des coûts de transports associés aux hospitalisations sont des simplifications conservatrices compte tenu de la répartition de ces coûts selon les traitements. De la même manière, l'absence de prise en compte des coûts de transports en dehors de ceux associés aux visites à domicile n'est pas attendue être favorable au produit évalué.

Néanmoins, si l'absence de visites supplémentaires en lien avec le traitement est acceptable dans le modèle, il est également plausible que le prescripteur souhaite revoir le patient après un temps d'utilisation. Le pourcentage de patients capable de s'auto-injecter le produit après une séance d'apprentissage pourrait également être différent des 50% modélisés.

L'analyse intègre une partie « reste à charge » dont la mesure et la valorisation proviennent d'une étude observationnelle. Le poste est défini comme suit : « traitement médicamenteux par les patients non remboursés par l'assurance ou les complémentaires ». Ce que comprend ce poste de coût n'est toutefois pas détaillé.

L'industriel a également présenté dans le cadre de l'échange technique les restes à charge issus d'une autre étude observationnelle (étude ECLA). Dans cette étude, le reste à charge comprenait les émollissants mais également le besoin de vêtements, de bandages, de pansements, de protections solaires, de compléments alimentaires et d'autres produits. Le reste à charge pour les non répondants est du même ordre de grandeur dans les deux études observationnelles, il était en revanche beaucoup plus faible pour les répondants dans l'étude ECLA que dans l'étude Global Aware retenue en analyse de référence. Le choix retenu est donc le plus conservateur.

Compte tenu des montants en jeu concernant les autres postes de coûts (dont le coût d'acquisition de dupilumab en particulier), l'impact attendu des hypothèses discutées précédemment sur le résultat de l'évaluation peut être considéré comme faible. Ces hypothèses génèrent néanmoins une incertitude.

5.7 Validation

5.7.1 Validation technique (interne)

Trois phases de validations techniques ont été effectuées, une par Sanofi Global, une par RTI HS, société en charge du développement de la version finale du modèle, et une par Sanofi France et HEVA HEOR après l'adaptation française. Le processus de validation incluait également différents experts externes au projet.

La validation effectuée portait sur la structure logique du modèle, les sources de données, la précision des calculs et de la programmation et les hypothèses utilisées.

5.7.2 Validation croisée ou externe

Suite à l'échange technique l'industriel a proposé les validations suivantes :

- validation par rapport au modèle de l'ICER ;
- validation sur les données en vie réelle pour le bras topiques seuls ;
- validation des données sources.

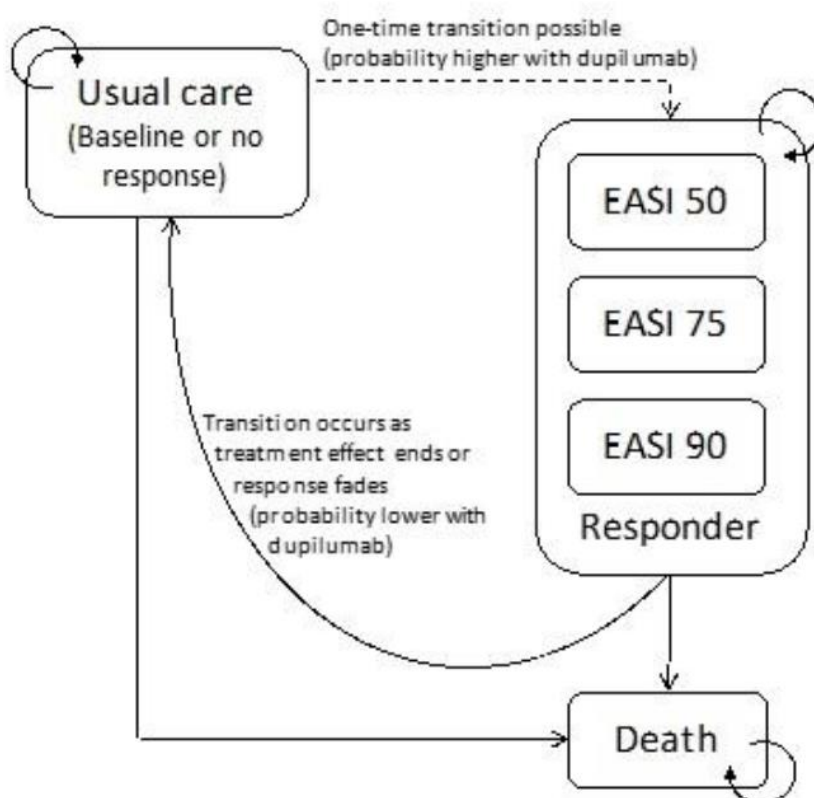
► Validation par rapport au modèle de l'ICER

La société savante indépendante et non lucrative américaine ICER (Institute for Clinical and Economic Review) a développé son propre modèle médico-économique afin d'évaluer l'efficacité de dupilumab par rapport aux soins habituels composés de traitements émollients dans le traitement de la DA, à partir des données des essais SOLO 1&2 et un essai de phase IIb.⁹

Les auteurs ont développé un modèle de Markov afin de simuler la progression d'une cohorte de patients atteints de DA en fonction du niveau de réponse clinique au score EASI (pas de réponse, diminution de 50%, 75% et 90%). Dû à un manque de données, les patients ne pouvaient pas transiter entre les états EASI 50, 75 et 90. Les coûts (en dollars américain de 2017) et les QALY ont été estimés sur un horizon à vie entière avec des cycles de 4 mois et un taux d'actualisation de 3%, et dans la perspective du système de santé américain.

La Figure 4 présente la structure du modèle telle que proposée par l'ICER.

Figure 4. Structure du modèle proposée par l'ICER (source : Rind 2017)



Le Tableau 14 reprend les principales distinctions entre le modèle ICER et celui de Sanofi France.

⁹ ICER Rind et al. 2017

Tableau 14. Différences de choix de modélisation et de données entrées entre les modèles ICER et Sanofi France en analyse de référence

	ICER	Sanofi France
Perspective	Système de santé américain	Financeurs français (Assurance Maladie, Patients)
Horizon temporel	Vie entière	20 ans
Cycles	4 mois	1 an
Taux d'actualisation	3%	4%
Population d'analyse	Adulte américain atteint de DA modérée ou sévère après échec ou contre-indication aux traitements topiques Sous-groupe : IGA 3 et IGA 4	Adulte français atteint de DA modérée ou sévère après échec, intolérance ou contre-indication aux systémiques Sous-groupe : IGA 3 et IGA 4
Options comparées	Dupilumab (300 mg toutes les 2 semaines) + traitements topiques (émollients) vs. Soins courants : traitements topiques seuls (émollients)	Dupilumab (300 mg toutes les 2 semaines) + traitements topiques (émollients + dermocorticoïdes) vs. Soins courants : traitements topiques seuls (émollients + dermocorticoïdes)
Population simulée	Source : Essais cliniques de dupilumab ¹⁰ - Age moyen : 38 ans - % homme : 53% - IGA 3 / 4 : 53% / 47%	Source : CAFE - Age moyen : 38 ans - % homme : 61% - IGA 3 / 4 : 53% / 47%
Type de modèle	Markov	Semi-Markov (arbre de décision suivi d'un Markov)
Structure du modèle	Etats de santé en fonction de la réponse clinique au score EASI (pas de réponse, diminution de 50%, 75% et 90%) + décès	Etats en fonction du traitement reçu (dupilumab + topiques et topiques seuls) + décès
% répondeur EASI ≥ 75 si DA modérée	Source : SOLO 1 & 2 + Essai de phase IIb : (EASI 75 +EASI 90) - Dupilumab : 59% (S16) - Topiques : 18% (S16)	Source : CAFE. Hypothèse : efficacité identique pour les DA modérées et sévères. (EASI ≥ 75) : - Dupilumab : 63% (S16) [REDACTED] - Topiques : 30% (S16) ; [REDACTED]
% répondeur EASI ≥ 75 si DA sévère	Source : SOLO 1 & 2 + Essai de phase IIb (EASI 75 +EASI 90) : - Dupilumab : 38% (S16) - Topiques : 8% (S16)	
Probabilité d'arrêter de répondre ou arrêt chez les patients répondeurs	Source : Littérature + hypothèses : arrêtent de répondre - Dupilumab : 6,3% par an - Topiques : 69% par an ¹¹	Source : CHRONOS + hypothèses : - Dupilumab : Année 1 : [REDACTED] Années+1 : +1% par an (arrêtent leur traitement et passent sous topiques) - Topiques : 82% (arrêtent de répondre)
Observance de dupilumab	95,2% entre S0 et S16, puis 98,6%	100%
Mortalité	- Population générale américaine - Varie en fonction de l'âge et du sexe - N'est pas impactée par les traitements	- Population générale française - Varie en fonction de l'âge et du sexe - N'est pas impactée par les traitements
Valeurs d'utilité associées aux états	Source : Sanofi-Regeneron (Matrice US) (M : modérée ; S : sévère) - Non répondeur : M : 0,684 ; S : 0,535 - Répondeur EASI 50 : M : 0,892 ; S : 0,892 - Répondeurs EASI 75 : M : 0,893 ; S : 0,890 - Répondeurs EASI 90 : M : 0,907 ; S : 0,911	Source : CAFÉ (Matrice France) > Dupilumab : - S0-S8 : [REDACTED] puis entre S8-S16 : [REDACTED] - Après S16 : Répondeur EASI ≥ 75 : [REDACTED] Non répondeur : [REDACTED] > Topiques : - S0-S8 : [REDACTED] puis entre S8-S16 : [REDACTED] - Après S16 : Répondeur EASI ≥ 75 : [REDACTED] Non répondeur : [REDACTED]

¹⁰ 4 essais cliniques décrits dans : Beck LA, Thaci D, Hamilton JD, et al. Dupilumab treatment in adults with moderate-to-severe atopic dermatitis. The New England journal of medicine. 2014;371(2):130-139. URL : <http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1314768>

¹¹ Valeur présentée telle quelle par l'industriel.

Désutilité associées aux EI	- Réaction à l'injection : 0,004 - Conjonctivite allergique : 0,03 - Conjonctivite infectieuse : 0,03	Non prise en compte car désutilités liées aux EI incluses dans les valeurs d'utilité agrégées associées aux traitements
Coût annuel de dupilumab (300mg toutes les 2 semaines)	- « List price » : 37 000\$ (~30 000€) * - « Net price » : 31 000\$ (~25 000€)*	-Prix public revendiqué : ████████ € TTC pour l'année d'initiation et ████████ € TTC en année de maintenance
Coût annuel moyen global sous topiques	- Non répondeurs : 11 630\$ (~9 400€)* - Répondeurs : 7 346\$ (~5 950€)*	- Coût moyen : 3 665€ ¹²

* Avec un taux de change supposé de 1\$ = 0,81€.

Afin de comparer les résultats, le prix de 31 000€ (« Net price » : ~25 000€) par an pour dupilumab a été utilisé pour ICER, et un horizon à vie entière avec un taux d'actualisation à 3% pour le modèle de Sanofi ont été implémentés (toutes choses égales par ailleurs).¹³ Le Tableau 15 présente une comparaison des résultats des 2 modèles (les résultats en dollars ont été convertis en euros au taux de 0,81 afin d'en faciliter la lecture).

Bien que ces résultats ne peuvent être directement comparables compte tenu des distinctions importantes entre les 2 modèles, il peut être dit que :

- le nombre de QALY générés dans le modèle de Sanofi est plus important que celui dans le modèle ICER ;
- les coûts générés par le modèle ICER sont supérieurs à ceux du modèle Sanofi (perspective américaine vs. perspective française) ;
- les incréments en termes de QALY et de coûts entre les 2 interventions sont plus faibles dans le modèle de Sanofi, ce qui se traduit par un RDCR plus élevé.

Tableau 15. Comparaison des résultats avec un horizon temporel à vie entière et un taux d'actualisation à 3% entre l'analyse ICER et l'analyse de référence Sanofi France

	QALY		Coût		RDCR	
	ICER	Sanofi	ICER	Sanofi	ICER	Sanofi
Dupilumab + topiques	16,28	19,72	377 596 €	122 413 €	-	-
Topiques seuls	14,37	19,17	219 883 €	30 660 €	-	-
Différence (Dupilumab - topiques)	1,91	0,55	157 713 €	91 753 €	82 482 €	167 216 €

► Validation sur les données en vie réelle pour le bras topiques seuls

Afin de comparer les résultats du modèle à ceux disponibles en vie réelle pour les patients sous topiques seuls, l'industriel propose de comparer :

- les coûts générés par le modèle à 1 an vs. les coûts estimés à partir des ressources consommées dans les études Globale Aware et ECLA ;
- les valeurs d'utilité associées aux topiques seuls dans le modèle vs. celles observées dans les études Global Aware et ECLA ;
- la consommation de dermocorticoïdes dans l'étude CAFE vs. l'étude EGB.

Coûts et ressources vs. Globale Aware et ECLA

Le Tableau 16 présente une comparaison des ressources en termes de nombre moyen de visites chez le généraliste et chez le dermatologue par patient, ainsi que de recours aux urgences et d'hospitalisations complètes, entre le modèle et les études Global Aware et ECLA. L'industriel rappelle que ces données dans le modèle sont issues de l'étude Global Aware. Le reste à charge et le nombre d'arrêts de travail sont également comparés.

¹² Estimé par la HAS en sommant l'ensemble de postes de coûts associés aux topiques seuls

¹³ Cette analyse comparative a été reconduite par la HAS.

Tableau 16. Résultats en termes de coûts et ressources consommées à horizon 1 an de l'analyse de référence vs. Global Aware et ECLA

	Analyse de référence	Global Aware		ECLA	
Poste de coût	Topiques seuls	Patients légers	Patients sévères	Patients légers	Patients sévères
Médecins généralistes (visites par patient)	2,1	2,9	1,7	N.D	N.D
Médecins dermatologues (visites par patient)	2,9	1,2	3,6	N.D	N.D
Recours aux urgences (par patient)	0,07	0	0,1	N.D	N.D
Hospitalisations complètes pour DA (par patient)	0,2	0,1	0,3	2	3,1
Reste à charge (en Euro)	414 €	310 €	449 €	77 €	462 €
Arrêt de travail (en nombre de jour par patient) / analyse complémentaire*	22,6	13	44,2	5,3	32,7

* Note de Sanofi France: « 67,3% de patients travaille »

Utilité

Le Tableau 17 présente une comparaison des valeurs d'utilité associées aux traitements topiques dans l'analyse de référence du modèle par rapport à celles observées dans les études Global Aware et ECLA.

Tableau 17. Valeurs d'utilité associées aux topiques seuls dans de l'analyse de référence vs. Global Aware et ECLA

	Analyse de référence	Global Aware		ECLA	
	Topiques seuls	Patients légers	Patients sévères	Patients légers	Patients sévères
Utilité	■	■	■	■	■

Consommation de dermocorticoïdes

Le Tableau 18 présente une comparaison des consommations de dermocorticoïdes dans l'analyse de référence du modèle par rapport à celles observées dans les études CAFE et EGB. L'industriel a fait l'hypothèse d'une consommation réduite de dermocorticoïdes chez les patients répondeurs sous topiques seuls. La consommation de dermocorticoïdes utilisée dans le modèle est comprise entre les données de CAFE et celles de l'EGB (en gramme par semaine) : [EGB sévères = 16g] < [Modèle = 21g] < [CAFE S16 = 25g].

Tableau 18. Consommation de dermocorticoïdes dans l'analyse de référence vs. CAFE et EGB

	Analyse de référence	CAFE		EGB	
	Topiques seuls	Topiques seuls S0	Topiques seuls S16	Patients modérés	Patients sévères
Dermocorticoïdes (g/semaine)	■	■	■	■	■

► Validation des données sources

L'industriel a proposé une comparaison des caractéristiques entre les essais CAFE (utilisé en analyse de référence), et celles des essais CHRONOS et SOLO 1 & 2 (voir Tableau 3), et rappelle que les 3 populations sont différentes du fait en particuliers des différences entre les antécédents

des traitements et de l'utilisation de traitements concomitants entre les essais. Sous ses conditions, il présente les résultats d'efficacité et d'utilité à 16 semaines et 52 semaines (voir Tableau 19). L'industriel a effectué plusieurs scénarios afin de comparer les résultats du modèle avec ces différentes sources de données (voir Section Analyse de sensibilité).

Tableau 19. Taux de réponse et scores d'utilité entre les essais CAFE, CHRONOS et SOLO 1 & 2

Etude clinique		CAFE	CHRONOS	SOLO 1 & 2
Efficacité	Taux de réponse à S16 – EASI 75 n (%)			
	Placebo	29,6% (32/108)	23,2% (73/315)	13,3% (61/460)
	Dupilumab Q2W	62,6% (67/107)	68,9% (73/106)	47,7% (218/457)
	Probabilité conditionnelle d'être toujours répondeurs à S52 - EASI 75			
	Placebo			
	Dupilumab Q2W			
	Taux de réponse à 52S - EASI 75			
	Placebo			
	Dupilumab Q2W			
	A l'initiation du traitement			
Utilité	Bras Placebo et par extension au bras dupilumab + topiques non répondeurs			
	Différence d'utilité entre 16 et 52 semaines			
	Score d'utilité associé à l'état de santé entre 16 et 52 semaines			
	Score d'utilité associé à l'état de santé dans le modèle de Markov			
	Bras Dupilumab Q2W répondeurs			
	Différence d'utilité entre 16 et 52 semaines			
	Score d'utilité associé à l'état de santé entre 16 et 52 semaines			
	Score d'utilité associé à l'état de santé dans le modèle de Markov			
	Différence d'utilité entre le bras répondeurs et non répondeurs			

Les estimations de l'utilité à l'inclusion issues des études observationnelles étaient plus basses que celles issues de l'étude CAFE. Ceci pourrait être expliqué par le fait que 100% des patients dans l'étude CAFE reçoivent avant l'initiation des topiques (émollients + des dermocorticoïdes) alors que dans les études observationnelles les patients ne sont pas tous sous topiques (85,2% des patients sévères utilisent des dermocorticoïdes dans l'étude Global Aware et 83,2% des patients dans ECLA déclarent avoir utilisé un dermocorticoïde dans les trois derniers mois).

Analyse de la HAS – Validation

Validation technique (interne)

La validation technique semble acceptable et conforme aux recommandations en vigueur.

Validation par rapport au modèle de l'ICER

Les choix de modélisation, ainsi que les sources de données utilisées par l'industriel semblent dans l'ensemble raisonnables et ne favorisent pas dupilumab comparés à ceux de l'ICER.

Sous réserve des distinctions explicitées entre les 2 modèles, la comparaison des résultats, en particuliers en termes de nombre de QALY, semble confirmer que l'approche globale de l'industriel ne favorise pas dupilumab par rapport à celle utilisée par l'ICER.

Il peut être noté que l'industriel a proposé, suite à l'échange technique, de comparer le pourcentage de répondeurs sous chaque intervention dans le modèle ICER par rapport à celui de leur modèle. Pour cela, Sanofi a supposé un « taux d'arrêt de traitement » annuel de 69,2% pour les patients sous topiques seuls dans le modèle ICER à partir de la source citée dans le rapport. ICER présente une valeur différente dans sa publication. Les résultats comparatifs de l'industriel ne sont donc pas présentés dans ce dossier.

Validation sur les données en vie réelle pour le bras topiques seuls

Les résultats de l'analyse de référence du modèle en termes de ressources consommées à un horizon de 1 an semblent cohérents avec ceux des études en vie réelles Globale Aware et ECLA, et ne semblent pas être en faveur de dupilumab (c.à.d. en défaveur des topiques seuls).

La valeur d'utilité associée aux traitements par topiques seuls dans le modèle est constante dans le temps et ne dépend pas du statut de répondeurs. Lorsque comparée à des données en vie réelle, cette valeur semble comprise entre les valeurs observées chez les patients légers et celles chez les patients sévères.

Validation des données sources

Le choix des données d'efficacité (taux de répondeurs à 16 et 52 semaines) et des données d'utilité utilisées dans l'analyse de référence du modèle semblent acceptables.

5.8 Présentation des résultats et analyses de sensibilité présentés par l'industriel

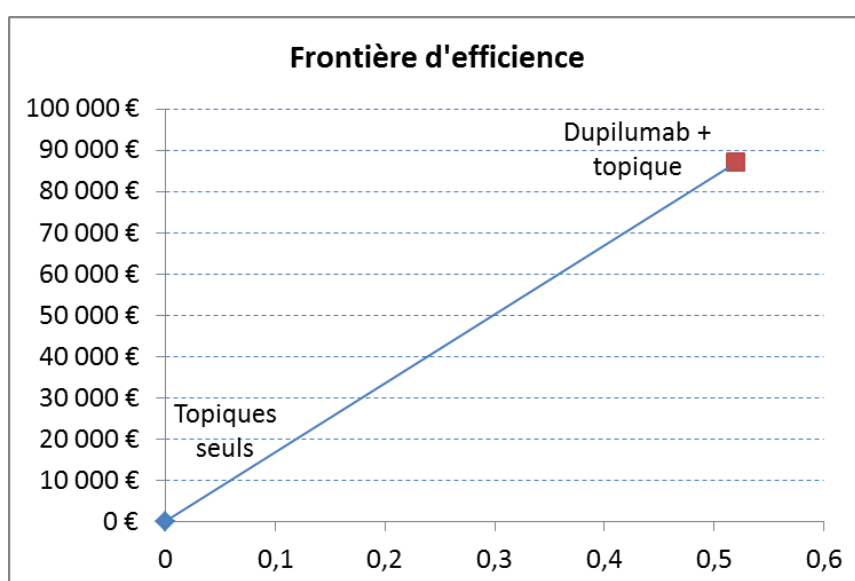
5.8.1 Résultats de l'étude d'efficience

En analyse de référence, le RDCR de dupilumab + topiques comparativement aux topiques seuls est estimé à 167 794 euros par QALY. Cela représente un gain de 0,52 QALY pour un surcoût de 87 241 euros (voir Tableau 20 et Figure 5).

Tableau 20. Résultats de l'analyse de référence en QALY et en années de vie passées en statut répondeur (EASI 75)

Intervention	Coûts totaux	Année de vie EASI 75	QALY	RDCR / QALY
Topiques seuls	17 190 €	2,53	10,76	167 794 € / QALY
Dupilumab + topiques	104 431 €	5,54	11,28	
Incrémental	87 241 €	3,01	0,52	

Figure 5. Frontière d'efficacité¹⁴



5.8.1 Résultats de l'analyse de coût

Dans l'analyse de référence, au prix revendiqué, le coût moyen total par patient atteint de DA modérée à sévère et traité par dupilumab + topiques sur l'horizon temporel de 20 ans est de 104 431€, dont [] € de coût d'acquisition de traitement ([]) (Voir Tableau 21).

Le Tableau 22 présente les résultats en termes de coûts en distinguant par type de financeurs (Assurance Maladie vs. reste à charge).

¹⁴ L'analyse n'incluant qu'un seul comparateur, la frontière d'efficacité est présentée à titre informatif et de cohérence.

Tableau 21. Résultats à 20 ans sur les différents postes de coûts par traitement et statut répondeur (en phase d'initiation et de maintenance)

Postes de coût	dupilumab + Topiques				Topiques seuls (TS)		
	Maintien	TS non répondeur	TS répondeur	Total	TS non répondeur	TS répondeur	Total
Phase d'initiation (arbre de décision)							
Traitement actif	■ €	■ €	■ €	■ €	■ €	■ €	■ €
Administration	■ €	■ €	■ €	■ €	■ €	■ €	■ €
Evènements indésirables	■ €	■ €	■ €	■ €	■ €	■ €	■ €
Total coûts liés au traitement actif	■ €	■ €	■ €	■ €	■ €	■ €	■ €
Médecins généralistes	■ €	■ €	■ €	■ €	■ €	■ €	■ €
Médecins dermatologues	■ €	■ €	■ €	■ €	■ €	■ €	■ €
Recours aux urgences	■ €	■ €	■ €	■ €	■ €	■ €	■ €
Hospitalisations	■ €	■ €	■ €	■ €	■ €	■ €	■ €
Dermo-corticoïdes	■ €	■ €	■ €	■ €	■ €	■ €	■ €
Reste à charge	■ €	■ €	■ €	■ €	■ €	■ €	■ €
Total coûts liés à la pathologie	■ €	■ €	■ €	■ €	■ €	■ €	■ €
Coûts totaux (Arbre de décision)	■ €	■ €	■ €	■ €	■ €	■ €	■ €
Phase de maintenance (modèle de Markov)							
Traitement actif	■ €	■ €	■ €	■ €	■ €	■ €	■ €
Administration	■ €	■ €	■ €	■ €	■ €	■ €	■ €
Evènements indésirables	■ €	■ €	■ €	■ €	■ €	■ €	■ €
Total coûts liés au traitement actif	■ €	■ €	■ €	■ €	■ €	■ €	■ €
Médecins généralistes	■ €	■ €	■ €	■ €	■ €	■ €	■ €
Médecins dermatologues	■ €	■ €	■ €	■ €	■ €	■ €	■ €
Recours aux urgences	■ €	■ €	■ €	■ €	■ €	■ €	■ €
Hospitalisations	■ €	■ €	■ €	■ €	■ €	■ €	■ €
Dermo-corticoïdes	■ €	■ €	■ €	■ €	■ €	■ €	■ €
Reste à charge	■ €	■ €	■ €	■ €	■ €	■ €	■ €
Total coûts liés à la pathologie	■ €	■ €	■ €	■ €	■ €	■ €	■ €
Coûts totaux (Modèle de Markov)	■ €	■ €	■ €	■ €	■ €	■ €	■ €
COÛTS TOTAUX	91 943 €	11 324 €	1 164 €	104 431 €	15 384 €	1 806 €	17 190 €

Tableau 22. Résultats à 20 ans de l'analyse par poste de coûts, en fonction de la part remboursée par l'AM et le reste à charge

Poste de coût	Dupilumab + topiques			Topiques seuls		
	AM	Reste à charge	Total	AM	Reste à charge	Total
Traitement actif	0 €	0 €	0 €	0 €	0 €	0 €
Administration	382 €	0 €	382 €	0 €	0 €	0 €
Evènements indésirables	0 €	0 €	0 €	0 €	0 €	0 €
Total coûts liés au traitement actif	89 259 €	79 €	89 338 €	0 €	0 €	0 €
Médecins généralistes	0 €	0 €	0 €	0 €	0 €	0 €
Médecins dermatologues	0 €	0 €	0 €	0 €	0 €	0 €
Recours aux urgences	0 €	0 €	0 €	0 €	0 €	0 €
Hospitalisations	0 €	0 €	0 €	0 €	0 €	0 €
Dermocorticoïdes	0 €	0 €	0 €	0 €	0 €	0 €
Reste à charge	0 €	0 €	0 €	0 €	0 €	0 €
Total coûts liés à la pathologie	0 €	0 €	0 €	0 €	0 €	0 €
COUTS TOTAUX	96 349 €	8 082 €	104 431 €	8 376 €	8 814 €	17 190 €

5.8.1 Résultats de santé

L'introduction du dupilumab par rapport aux traitements topiques seuls permet d'obtenir le gain de QALY et d'année de vie EASI 75 (Tableau 23). Les résultats de QALYs sont reportés par état de santé dans le rapport technique.

Compte tenu du taux d'arrêt appliqué à chaque cycle et qui augmente de 1% par an, le total de QALY obtenu provient en grande partie des gains obtenus post-traitement (58%).

Tableau 23 : Résultats à 20 ans par traitement et statut répondeur (en phase d'initiation et de maintenance)

Poste de coût	Dupilumab + topiques				Topiques seuls (TS)	
	Maintien	TS non répondeur	TS répondeur	Total	TS non répondeur	TS répondeur
Initiation (Arbre de décision)	0,64		0,20	0,84		0,76
Maintenance (Modèle de Markov)	2,93		7,51	10,44		10,00
Total	3,57		7,71	11,28		10,76

5.8.2 Analyse de l'incertitude

► Analyses en scénario

Le Tableau 24 présente les analyses en scénarios (choix structurant, choix et hypothèses de modélisation, données sources) et leur impacts sur les résultats. Certains scénarios sont détaillés ci-dessous :

- Inclusion de la ciclosporine comme comparateur (hypothèses de l'industriel):
 - Efficacité équivalente à celle du dupilumab ;
 - durée d'utilisation d'un an, correspondant à la durée d'utilisation recommandée ;
- Intégration d'états dépendants du statut de répondeur et non du traitement (utilisée pour l'inclusion de la ciclosporine, et des autres sources de donnée d'utilité et d'efficacité). L'industriel propose 2 scénarios :
 - *Scénario 1* : sont utilisés :

- Les utilités des groupes « répondeurs » agrégées (bras « dupilumab + topiques » et bras « topiques seuls »)
- Les utilités des groupes « non répondeurs » agrégées (bras « dupilumab + topiques » et bras « topiques seuls »)
- Scénario 2 : sont utilisés
 - Les utilités des groupes « répondeur » agrégées (bras « dupilumab + topiques » et bras « topiques seuls »)
 - L'utilité du groupe « non répondeur » du bras « topique.
- Effets indésirables : le scénario « poolé » de prendre en compte les données des essais :
 - SOLO I&SOLO II poolés à 16 semaines ;
 - CHRONOS à 52 semaines ;
 - CAFE à 16 semaines.
- Source d'utilité : hypothèses de l'industriel :
 - En cas de données issues d'essais cliniques, il est supposé une utilité « poolée » en fonction de la réponse au traitement indépendamment du bras de traitement ;
 - En cas d'étude observationnelle : il est supposé que les patients répondeurs aient une utilité équivalente à celles des patients ayant une DA légère et les non répondeurs équivalente à celle des DA sévères.

Les choix/hypothèses/sources qui influencent le plus les résultats sont :

- le fait de distinguer les DA modérées et sévères par le score IGA : respectivement +40% et -30% du RDCR pour les IGA 3 et IGA4 ;
- le fait d'utiliser les données d'efficacité de l'essai SOLO 1&2 et CHRONOS plutôt que CAFE pour la réponse clinique EASI : le RDCR varie de +24% (CHRONOS) et de - 35% (SOLO 1&2);
- le fait d'utiliser les données d'utilité de l'essai CHRONOS plutôt que CAFE : le RDCR varie de +24% (CHRONOS) et de - 24% (SOLO 1&2).

Tableau 24 : Analyses de sensibilité en scénario

	Scénario			Résultats (AR = 167 794€/QALY)	
	Nom	AR	AS	RDCR (€/QALY)	Δ(%) vs. AR
Choix structurant	Perspective	Financeurs de soins	Sociétale	158 534 €	-5,5%
			"CEPS" avec PFHT	147 580 €	-12,0%
	Horizon temporel	20 ans	10 ans	169 267 €	0,9%
			Vie entière	167 652 €	-0,1%
	Actualisation	4%	0%	166 176 €	-1,0%
			2,5%	167 187 €	-0,4%
			5%	168 198 €	0,2%
	Population d'analyse	DA modérée à sévère	IGA3	234 204 €	39,6%
			IGA4	118 274 €	-29,5%
Modélisation	Structure du modèle	Etats en fonction du traitement	Etats en fonction de la réponse au score EASI - Scénario 1	162 496 €	-3,2%
			Etats en fonction de la réponse au score EASI - Scénario 2	133 479 €	-20,5%
	Critère de réponse clinique	EASI 75	IGA	174 267 €	3,9%
	Efficacité EASI ≥75	CAFE - FAS	SOLO 1&2 - FAS	109 257 €	-34,9%
			CHRONOS - FAS	208 374 €	24,2%
	Taux d'arrêt dupilumab	+ 1% / an	+ 0% / an	165 600 €	-1,3%
			+ 2% / an	169 497 €	1,0%
	EI	CAFE	"Poolé"	167 642 €	-0,1%
			SOLO 1&2	167 661 €	-0,1%
			CHRONOS	167 569 €	-0,1%
Valorisation des états de santé	Utilité	CAFE en fonction du traitement	SOLO en fonction de la réponse au score EASI - Scénario 1	172 230 €	2,6%
			SOLO en fonction de la réponse au score EASI - Scénario 2	127 123 €	-24,2%
			CHRONOS en fonction de la réponse au score EASI - Scénario 1	208 793 €	24,4%
			CHRONOS en fonction de la réponse au score EASI - Scénario 2	190 684 €	13,6%
			Global Aware	155 079 €	-7,6%
			ECLA	196 706 €	17,2%
Coûts	Apprentissage injection	Complet après 1 injection	Pas d'apprentissage	167 060 €	-0,4%
			Complet après 2 injections	168 529 €	0,4%
	Autoinjection	50% des patients	0% des patients	167 074 €	-0,4%
			100% des patients	168 515 €	0,4%

► **Analyses du prix d’acquisition de l’intervention évaluée**

Le Tableau 25 et la Figure 6 présentent le RDCR de dupilumab + topiques vs. topiques seuls en euros par QALY en fonction du prix d’acquisition de dupilumab.

NB : Le coût d’acquisition retenu pour la modélisation est de ■■■■ € TTC, en intégrant également l’honoraire de dispensation du pharmacien fixé à 1,02€ applicable par boîte (conditionnement mensuel).

Tableau 25. Valeur du RDCR de dupilumab + topiques vs. topiques seuls en fonction du coût d’acquisition de dupilumab

Variation	Dupilumab (coût par injection*)	RDCR (€/QALY)
■■■■ %	■■■■ €	■■■■ €
■■■■ %	■■■■ €	■■■■ €
■■■■ %	■■■■ €	■■■■ €
■■■■ %	■■■■ €	■■■■ €
■■■■ %	■■■■ €	■■■■ €

* Intégrant le coût d’honoraire de dispensation du pharmacien fixé à 1,02€ par boîte.

Figure 6. Expression du RDCR en fonction du coût d’acquisition de dupilumab



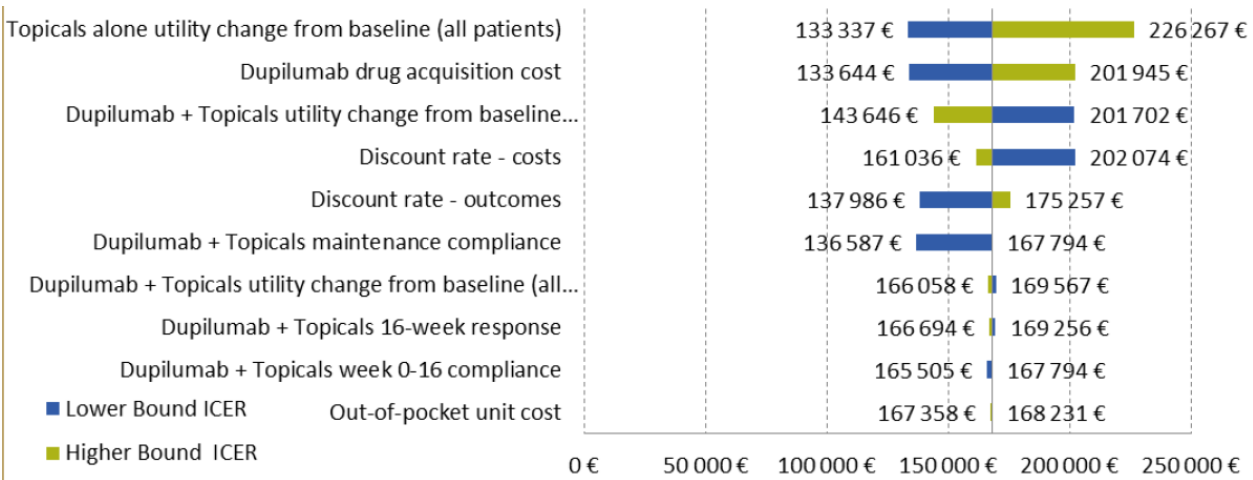
► **Analyses paramétriques**

L’impact de l’incertitude paramétrique inhérente à l’estimation des variables d’efficacité, de coût unitaire et de score d’utilité, est exploré par des analyses de sensibilité déterministes et probablistes.

Analyse de sensibilité déterministe

La Figure 7 présente les variations du RDCR pour les 10 variables qui ont le plus d’impact sur les résultats (diagramme de Tornado).

Figure 7. Diagramme de Tornado (source rapport technique)



Analyses de sensibilité probabiliste

L'analyse de sensibilité probabiliste a été réalisée sur 1000 simulations. Le tableau ci-dessous énumère la distribution pour chaque ensemble d'entrées du modèle qui varie dans le PSA et fournit une description de chaque distribution. Les distributions sélectionnées suivent les limites logiques autorisées pour chaque paramètre. Par ailleurs, une décomposition de Cholesky est utilisée pour s'assurer que la corrélation est prise en compte.

Figure 8. Analyses de sensibilité probabiliste : synthèse des lois de distribution (source rapport technique)

Paramètres	Distribution	Description de la distribution et bornes
Données liées à la réponse au traitement, taux d'arrêt de traitement, taux d'observance, pourcentage de personnes employées, probabilité des effets indésirables	Beta	Conjugués avant la distribution binomiale Bornés par 0 et 1
Risque relative de mortalité	Log-normal	Conjugué avant la distribution normale Les intervalles de confiance des risques relatifs sont calculés selon l'échelle log Borné par 0 et infini positif
Coûts, absentéisme	Gamma	Conjugué avant de nombreuses distributions, dont les distributions Normal, de Poisson et Exponentielle. Bornés par 0 et infini positif
Différentiel d'utilité constatée entre l'initiation du traitement et l'évaluation du score d'utilité	Normal	Borné par infini négatif et infini positif

L'analyse de sensibilité probabiliste montre que le dupilumab est coût-efficace par rapport aux topiques seuls dans 80% des cas pour une disposition à payer de 195 000€ / QALY (Figure 10).

Figure 9. Plan coût-efficacité (source rapport technique)

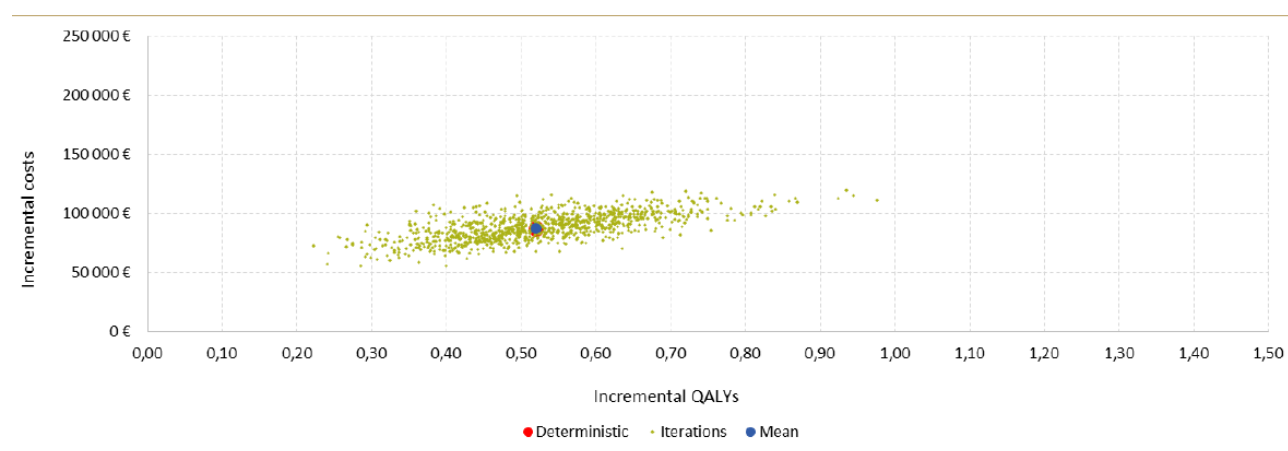
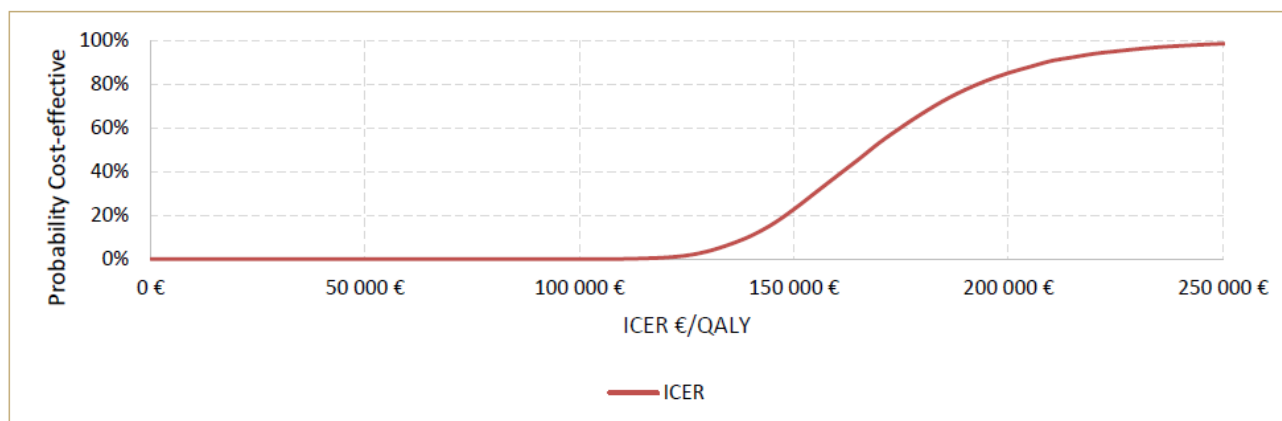


Figure 10. Courbe d'acceptabilité (source rapport technique)

5.8.1 Discussion par l'industriel des résultats

L'industriel conclut que l'analyse médico-économique présentée montre que les patients traités par le dupilumab bénéficient d'années de vie gagnées ajustées sur la qualité de vie (QALY) plus élevées par rapport aux patients bénéficiant uniquement de la prise en charge standard (11,28 vs. 10,76).

Les résultats de l'analyse d'efficacité indiquent un ratio différentiel coût-résultat (RDCR) de 167 794€ par QALY. Ce ratio peut s'expliquer par le fait que dupilumab ne se compare pas à un traitement actif.

Les résultats des analyses de sensibilité déterministes engendrent une variation non significative du RDCR, prouvant ainsi la robustesse du modèle, des hypothèses et des résultats.

Les analyses de sensibilité probabiliste ont montré que les paramètres impactant le plus les résultats sont le différentiel d'utilité entre l'initiation du traitement et la réponse au traitement, quel que soit l'intervention évaluée (topiques seuls ou dupilumab + topiques), et le prix du dupilumab, ce dernier variant de façon linéaire avec le RDCR.

L'ensemble des analyses de sensibilité et de scénario réalisés dans le cadre de cette évaluation médico-économique apportent des éléments permettant de documenter le niveau d'incertitude de cette analyse pouvant être jugé comme acceptable.

Analyse HAS – Résultats

Résultats de l'étude médico-économique

Les résultats sont clairement présentés et détaillés.

Selon l'analyse de référence, le RDCR de dupilumab + topiques versus topiques seuls est de 167 794 €/QALY sur un horizon temporel à 20 ans dans le traitement de la DPA modérée à sévère pour les patients éligibles à un traitement systémique mais intolérants.

Les coûts d'acquisition représentent la majeure partie du coût total pour le bras dupilumab + topiques. Les coûts liés à la pathologie diminuent avec l'introduction de dupilumab du fait de la réponse au traitement qui limite la consommation de soins de topiques, de consultation et de complications.

Il est à souligner que dans cette pathologie le reste à charge pour les patients peut être important. Les topiques notamment ne sont pas remboursés. Les patients sont par ailleurs contraints de se tourner vers des produits de consommation courante.

plus coûteux et plus adapté aux peaux sensibles. La présentation des résultats de coûts distinguant la part remboursée par l'AM et le reste à charge indique que l'introduction du dupilumab présente un surcoût très important pour l'assurance maladie (coût multiplié par 11,5), mais une économie pour les patients (baisse de 8%).

Le gain total d'utilité associé à chaque traitement à l'issue de la modélisation est présenté par l'industriel.

Prise en compte de l'incertitude et analyse de sensibilité

Aucune des analyses de sensibilité réalisées ne modifient significativement les conclusions.

Les analyses de sensibilités paramétriques (déterministes et probabilistes) proposées par l'industriel montrent, au regard des diagrammes de tornado et des nuages de points, une incertitude qui semble modérée. Le nuage de point est modérément étalé et tous les points restent dans le même quadrant.

Le diagramme de tornado montre que les paramètres d'utilité sont ceux qui ont le plus d'impact sur les résultats. Les analyses en scénario testant d'autres sources ou d'autres méthodes pour estimer l'utilité montrent que les choix de l'industriel sont acceptables.

Selon l'analyse probabiliste, la valeur du RDCR est soumise à une incertitude paramétrique modérée, puisque réduire l'incertitude paramétrique sur l'efficience de dupilumab, jusqu'à atteindre une probabilité de 80% de maximiser le bénéfice, nécessite de consentir à payer 195 000€/QALY, soit une augmentation d'environ 16% du RDCR.

Conclusion

De façon plus générale, les choix fait en analyse de référence semblent plutôt conservateurs eu égard aux données disponibles au moment de l'évaluation. La modélisation d'un produit à prendre au long court sur la base de données d'essais cliniques présente une incertitude inhérente en termes de transposabilité des données. En effet, le produit pourrait présenter des effets de long terme ne pouvant être anticipés au moment de l'évaluation. Comme par exemple, des effets indésirables à long terme, une perte d'efficacité dans le temps ou, inversement, une efficacité rémanente permettant de ne pas prendre le traitement en continu. Les choix fait par l'industriel sont cohérents et acceptables compte tenu des connaissances disponibles.

Les choix de positionnement du produit faits par l'industriel génèrent néanmoins une incertitude forte qui n'est que partiellement prise en compte dans les analyses de sensibilité présentées. En effet, la transposabilité des résultats en vie réelle dépendra de la place du produit dans la stratégie thérapeutique et de son positionnement par rapport aux traitements systémique. Si ces traitements étaient des comparateurs de dupilumab, alors la frontière d'efficience pourrait être modifiée.

6. Annexe 6 –Echange avec l'industriel

La liste de questions techniques ci-dessous a été adressée à l'industriel. L'industriel a adressé des réponses écrites à la HAS.

L'industriel a souhaité présenter ses commentaires lors d'une audition qui a eu lieu le 11/04/2018.

Le SEESP souligne la qualité rédactionnelle du dossier technique déposé. Lors de cet échange technique, les auteurs sont invités à expliquer ou justifier certains choix, et fautes d'arguments solides, à les modifier dans l'analyse de référence.

Les éléments en gras doivent être traités en priorité. Lorsque des modifications de l'analyse de référence sont demandées dans le modèle d'efficacité, l'ensemble des analyses de sensibilité doivent être mises à jour ainsi que le modèle d'impact budgétaire le cas échéant. Le(s) rapport(s) technique(s) mis à jour suite à l'échange technique doit(ont) être fourni(s), en identifiant clairement les éléments modifiés, ainsi que le(s) modèle(s) Excel.

Population d'analyse

1. La population d'analyse est-elle facilement identifiable?

Explication de la question : Les difficultés pour estimer la population cible (cf. question sur l'impact budgétaire) et les éléments présentés dans le dossier ne permettent pas de savoir si la population d'analyse, dans sa globalité, est identifiable par des critères objectifs.

2. Pouvez-vous expliciter ce qui est entendu par traitement de secours par voie systémique dans l'essai CAFE compte tenu de la population (échec ou intolérance au traitement systémique) et détailler la façon dont ces traitements sont administrés (en cure de façon ponctuelle, au long cours, à domicile ou dans le cadre d'une hospitalisation) ?
3. Pouvez-vous préciser si des patients français étaient inclus dans les autres essais réalisés (SOLO, CHRONOS, etc.) ? Y'a-t-il une raison expliquant l'absence de patients français dans CAFE ?

Comparateurs

4. **Considérant le profil de tolérance de dupilumab, pouvez-vous apporter des éléments permettant de justifier qu'un traitement systémique continuera d'être privilégié avant dupilumab dans la population de l'indication une fois dupilumab disponible, et que donc ces traitements ne soient pas des comparateurs pertinents?**

Explication de la question : La portée de la conclusion en termes d'efficacité dépend de la place de dupilumab en pratique. Il est attendu que les éléments susceptibles de soutenir la pertinence de la population d'analyse (restreinte par rapport à celle de l'AMM) en vie réelle soient fournis. Aucun élément présenté dans le dossier ne permet de montrer que dupilumab est attendu être plus efficace sur une population restreinte par rapport à celle de l'AMM (seul l'essai CAFE portait exclusivement sur la population d'analyse ; cf. dossier soumis à la Commission de la Transparence). L'absence de données comparatives par rapport aux traitements systémiques semble être le seul élément justifiant une demande de remboursement restreinte ce qui ne permet pas de garantir qu'en pratique les prescriptions se limitent à cette population. En pratique, la population cible pourrait être plus proche des patients atteints d'une DA modérée à sévère non répondeurs aux dermocorticoïdes que ceux contre-indiqués ou en échec aux traitements systémiques (eu égard aux effets indésirables des traitements systémiques mentionnés dans le dossier notamment). Est-ce

que cela pourrait être justifié par un niveau d'efficacité attendue supérieure de ces traitements ?

La question se pose pour la ciclosporine disposant d'une AMM et avec d'autant plus d'acuité pour les traitements hors AMM. Comment expliquer que le traitement par dupilumab, disposant d'une AMM, se positionne en dernier recours après des traitements systémiques n'en n'ayant pas obtenue? Il semble raisonnable de penser que dupilumab se substituera, a minima, aux traitements hors AMM chez les patients ne pouvant pas recevoir de la ciclosporine ou ne répondant pas à ce traitement. Si le choix de ne pas les inclure dans l'analyse repose sur l'absence de données disponibles, les arguments attendus pour documenter leur non prise en compte et son impact sur la portée de la conclusion ne sont pas les mêmes.

5. **En lien avec la question précédente, pouvez-vous présenter les parts de marché/ prescriptions actuelles de l'indication pour les interventions non retenues dans l'analyse (ex : ciclosporine, méthotrexate, azathioprine, etc.) et ce même si aucunes données comparatives d'efficacité ne sont disponibles ?**
-

Modélisation

6. **Pouvez-vous justifier votre choix de ne pas avoir défini des états de santé associés à la réponse au traitement (par exemple comme dans le modèle développé par ICER) plutôt qu'au traitement reçu ?**

Une discussion sur la durée des cycles (1 ans vs. 4 mois par exemple) est également attendue.

Explication de la question : Un avantage, par exemple, de modéliser les états de santé indépendamment des traitements permet de tester différents jeux de données issues de la littérature (en particulier pour l'utilité), ou bien de tester différents comparateurs en analyses complémentaires. De même, cette approche peut avoir l'avantage de faciliter les comparaisons entre les différentes modélisations. Ces arguments ne suffisent cependant pas toujours à choisir une telle approche (c.à.d. avec états de santé indépendants des traitements évalués), il est donc attendu des éléments complémentaires pour justifier les choix de modélisation ou des arguments assurant que le choix de la modélisation n'est pas favorable au produit évalué.

7. Dans l'essai CHRONOS, pouvez-vous préciser si la significativité des différences entre les 2 bras de traitement entre la semaine 16 et la semaine 52 a été testée, et si oui quels en sont les résultats ?
 8. Pouvez-vous indiquer quelle est la tendance observée dans les données disponibles concernant la variation des arrêts de traitement dans le temps (augmentation progressive, stabilité des arrêts de traitements)?
 9. Pouvez-vous présenter l'estimation de la fréquence annuelle des événements indésirables (EI) en retenant l'hypothèse 1 (données de tous les essais) mais seulement pour les patients ayant une exposition aux traitements cohérente avec le RCP (toutes les 2 semaines) et la testée en analyse de scénario si cela semble pertinent ?
-

Identification, mesure et valorisation des utilités

10. Avez-vous connaissance d'éléments expliquant la différence d'utilité observée avant l'initiation du traitement entre les deux bras ?

Explication de la question : Les résultats des autres questionnaires de qualité de vie soumis aux patients peuvent être mobilisés pour discuter ce point.

11. Pouvez-vous apporter des précisions supplémentaires concernant les données de qualité de vie recueillies ? **Merci d'indiquer clairement le nombre de questionnaires utilisés pour documenter l'utilité/le nombre de questionnaires total attendu.**

Explication de la question : Des précisions concernant le taux de remplissage du questionnaire EQ-5D à l'initiation et à la semaine 16, et pour les différents sous-groupes (répondeurs/non répondeurs) par rapport à la taille de l'échantillon concerné aux différents temps (nombre de répondants potentiels) sont attendues. Lorsque le taux de remplissage était faible par rapport aux répondants potentiels, des informations complémentaires sur le profil des patients ayant répondu aux questionnaires sont attendues ainsi qu'une explication concernant les éventuels ajustements réalisés sur les données manquantes.

12. Pouvez-vous préciser quelle matrice de pondération a été utilisée (questionnaire EQ5D 5L n'a pas encore de matrice de pondération française à notre connaissance) ?
13. Pouvez-vous discuter des niveaux d'utilité calculés pour les patients au regard de leur état de santé, comparativement au niveau d'utilité de la population générale française ?
14. Pouvez-vous discuter l'hypothèse selon laquelle les patients ayant arrêté dupilumab ont une utilité similaire à celle des patients ne l'ayant pas reçu ?
15. **Pouvez-vous compléter le tableau 39 p. 78 en présentant les sous-groupes répondeurs et non répondeurs pour les 2 bras (exemple de format ci-dessous) et discuter les valeurs des p-values ?**

Utilité	Placebo + topique			Dupilumab + topique		
	Répondeurs	Non répondeurs	Tous	Répondeurs	Non répondeurs	Tous
Initiation (S0)	0,xxx (0,xxx)	0,xxx (0,xxx)	0,688 (0,288)	0,721 (0,295)	0,xxx (0,xxx)	0,720 (0,268)
S16	0,xxx (0,xxx)	0,xxx (0,xxx)	0,766 (0,289)	0,940 (0,101)	0,xxx (0,xxx)	0,904 (0,167)
Δ (S0 ; S16)	0,xxx (0,xxx) p= ?	0,xxx (0,xxx) p= ?	0,078 (0,232) p= ?	0,219 (0,284) p=0,3716	0,xxx (0,xxx) p= ?	0,185 (0,267) p<.0001

16. **Pouvez-vous estimer et tester le modèle en appliquant l'utilité associée à la réponse au traitement à partir du critère EASI 75 (versus non réponse) indépendamment du traitement reçu (par exemple en « poolant » les bras de l'essai) ?**
17. **Pouvez-vous présenter et tester les données d'utilité obtenues à partir d'autres sources de données?**

Explication de la question : Par exemple :

- en utilisant les autres essais cliniques réalisés ou les études observationnelles ;
- en prenant comme hypothèse (comme pour l'estimation des coûts), que les répondeurs ont une utilité équivalente à celles des patients ayant une DA légère, et que les non répondeurs ont une utilité similaire à celle des DA modérée et/ou sévère.

Identification, mesure et valorisation des coûts

18. Pouvez-vous confirmer que les dépassements d'honoraires sont bien pris en compte dans l'estimation du coût des consultations ?
19. Pouvez-vous confirmer que les coûts de transport sont pris en compte seulement pour l'estimation des visites à domicile et discuter l'impact potentiel de ce choix ?
20. Pouvez-vous préciser si les coûts des traitements de secours sont pris en compte ?
21. Pouvez-vous expliciter les types de coût compris dans le « reste à charge » dont les émoluments ?
22. Pouvez-vous détailler le tableau de résultat des coûts par poste en distinguant les divers coûts inclus dans les coûts liés à la pathologie (tableau 74 p.108 du rapport technique) ?
23. Pouvez-vous présenter les résultats des coûts en distinguant la part remboursée par l'AM et le reste à charge (incluant les restes à charge sur les consultations) ?

Validation

24. Une validation externe du modèle ou une discussion de la validité du modèle est attendue sur la base des données disponibles, notamment :
 - i. le modèle ICER, pour discuter les choix et les résultats du modèle (par exemple en termes de QALY, de pourcentage de répondants dans chaque bras, à différentes périodes de l'horizon temporel) ;
 - ii. les données de vie réelle (ex : études Global Aware, ECLA, registres, etc.) pour valider ou discuter les résultats du bras topiques seuls ;
 - iii. les données issues des autres essais (les essais SOLO en particulier) pour valider ou discuter les résultats du modèle.

Résultats et analyses de sensibilité

25. Pouvez-vous présenter les résultats en termes de coûts et d'utilité pour dupilumab+topiques en distinguant selon les états/branches (voir exemple de format ci-dessous) ?

	Dupilumab + topiques		
	Branche/état dupilumab + topiques	Branche/état topiques seuls après arrêt de dupilumab	Total
Coût	XX (%)	XX (%)	106 537
Utilité	XX (%)	XX (%)	11,28

26. Pouvez-vous présenter les analyses complémentaires en sous-groupes en distinguant les patients atteints de DA modérée et sévère ? Merci de discuter ces résultats par rapport à ceux du modèle ICER.
27. Les données disponibles permettraient-elles de réaliser une analyse (au moins exploratoire) en intégrant les traitements systémiques (au moins la ciclosporine) ? Si une telle ana-

lyse est impossible, une argumentation à partir des données cliniques existantes est attendue. Si elle réalisable, cette analyse complémentaire est vivement souhaitée.

28. **Les demandes d'analyses de sensibilité supplémentaires sont reportées dans le tableau ci-dessous. Lorsque ces analyses se réfèrent à une question précédemment posée, le numéro de la question est reporté dans la colonne de droite.**

Analyses souhaitées par rapport à la nouvelle AR demandée	Questions correspondantes
Scénario avec autre méthode d'estimation des fréquences d'EI	Q9
Scénario avec l'utilité associée à la réponse au traitement à partir du critère EASI 75 (versus non réponse) indépendamment du traitement reçu	Q16
Scénarios avec d'autres sources de données d'utilité	Q17
Analyses exploratoires en sous populations : DA modérée et autre avec DA sévère	Q25
Analyse complémentaire (exploratoire) avec traitements systémiques comme comparateurs	Q27

29. Pourriez-vous représenter la relation entre le prix de Dupixent et le RDCR?
Précision de la question : Merci de présenter cette relation sous la forme d'un graphique avec en abscisse le prix de Dupixent en valeur absolue en partant de 0€ et le RDCR en ordonnée, en précisant l'équation (ex : si équation linéaire, $y = ax+b$) et le coefficient de corrélation R^2 .
30. Pouvez-vous, en complément des résultats présentés, fournir la courbe d'acceptabilité en termes de RDCR et non de BNM?
31. Pouvez-vous justifier le choix des bornes utilisées dans les analyses de sensibilité déterministe, notamment d'avoir choisi +/-10% pour le coût d'acquisition de dupilumab vs. +/-20% pour les autres coûts ?

Calcul de la population cible et Analyse d'impact budgétaire

32. **Pouvez-vous donner des éléments permettant de corroborer l'hypothèse selon laquelle les patients traités et ayant arrêtés un traitement systémique au cours des 12 derniers mois permettent d'estimer le pourcentage de patients intolérants, en échec ou ayant une contre-indication aux traitements systémiques ?**

Explication de la question : Cette hypothèse semble sous-estimer la population cible notamment eu égard à la chronicité de la pathologie et l'antériorité de la maladie. Elle ne permet pas de capter :

- Les patients contre-indiqués ;
- L'ensemble de la population des intolérants aux traitements systémique : les patients éligibles ayant déjà eu recours à un traitement systémique et ne l'ayant pas bien tolérés sont susceptibles de ne pas réessayer dans les 12 derniers mois ;
- Ni les patients pour lesquels le traitement a échoué par le passé.

Il est à noter que si les traitements systémiques sont donnés par cure (et non au long cours), alors la population captée avec cette hypothèse pourrait, à l'inverse de ce qui est souhaité, identifier des patients éligibles au traitement. Des précisions sur l'utilisation en pratique des traitements systémiques sont attendues.

33. Un impact budgétaire est fortement souhaité considérant que l'estimation du chiffre d'affaire en 2^{ème} année de commercialisation pleine de Dupixent est estimé à [REDACTED] € (très proche de 50M€), et qui est probablement sous-estimé au regard de :

- la fragilité de l'estimation de la population cible;
- la restriction de l'objectif de l'analyse à une population susceptible d'être difficilement identifiable et pouvant amener à une plus large utilisation en pratique réelle.

Documents support de la demande

L'analyse critique est fondée sur les documents transmis par l'industriel à la HAS le 26/10/2017, tels que décrits dans le Tableau 26 ci-dessous.

Une liste de questions techniques a été adressée à l'industriel le 05/02/2018. Une réponse écrite a été fournie le 09/03/2018. L'analyse critique tient compte de ces réponses.

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

Tableau 26. Documents support de la demande

Documents support	Soumis à la HAS	Date de dépôt initial	Date de mise à jour
Rapport de présentation pour soumission à la CEESP	Oui	26/10/2017	-
Rapport technique de l'analyse de l'efficacité	Oui	26/10/2017	-
Version électronique du modèle d'efficacité	Oui	26/10/2017	09/03/2018
Rapport technique de l'AIB	Non	-	-
Version électronique du modèle de l'AIB	Non	-	-
Bibliographie du dossier	Oui	26/10/2017	-
Dossier soumis à la Commission de la transparence	Oui	26/10/2017	-
Note d'intérêt économique soumise au CEPS	Oui	26/10/2017	-
Autres annexes*	Oui	26/10/2017	-
Réponses aux questions techniques du 05/02/2018	Oui	09/03/2018	-

AIB : analyse de l'impact budgétaire

* AMM, rapport de l'ATU, RCP, rapports des études EPI AWARE, GLOBAL AWARE, ECLA, CAFE, CHRONOS, documents de validation technique du modèle.

Bibliographie

- AFSSAPS. Reco RBP ophtalmologie - 2004-atb-locale-OPH-recos-afssaps.pdf [Internet]. [cité 25 sept 2017]. Disponible sur: <http://www.infectiologie.com/UserFiles/File/medias/documents/consensus/2004-atblocale-OPH-recos-afssaps.pdf>
- AMELI SANTE. Traitement de la conjonctivite allergique, virale et bactérienne - ameli-santé [Internet]. [cité 9 mars 2017]. Disponible sur: <http://www.ameli-sante.fr/conjonctivite/traitement-conjonctivite.html>
- AMELI. ameli.fr - Medic'AM [Internet]. [cité 25 sept 2017]. Disponible sur: <http://www.ameli.fr/assurance-maladie/statistiques-et-publications/donnees-statistiques/medicament/medic-am/medic-ammensuel2016.php>
- AMELI. ameli.fr - Activité et prescriptions [Internet]. [cité 25 sept 2017]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/l-assurance-maladie/statistiques-et-publications/donnees-statistiques/professionnels-desante/liberaux/activite-et-prescriptions/activite-des-medecins.php>
- Chevalier J, Pouvourville G de. Valuing EQ-5D using Time Trade-Off in France. Eur J Health Econ. 1 févr 2013;14(1):57-66.
- Coldefy M. Résumé rapports 1838 et 1839. IRDES. Les distances d'accès aux soins en France métropolitaine au 1er janvier 2007 [Internet]. IRDES - Institut de Recherche et de Documentation en Economie de la Santé. [cité 25 sept 2017]. Disponible sur: <http://www.irdes.fr/EspaceRecherche/BiblioResumeEtSommaire/2011/Rapport1838.htm>
- Cour des comptes - Les urgences hospitalières (chapitre XII) - rapport_securite_sociale_2014.pdf [Internet]. [cité 25 sept 2017]. Disponible sur: https://www.ccomptes.fr/sites/default/files/EzPublish/20140917_rapport_securite_sociale_2014.pdf
- Coyle D, Barbeau M. Cost Effectiveness of Elidel in the Management of Patients with Atopic Dermatitis in Canada. J Cutan Med Surg. 1 nov 2004;8(6):405-10.
- Eddy D, Hollingworth, Caro, Tsevat, McDonald, Wong. Model Transparency and Validation: A Reports of the ISPOR-SMDM Modeling Good Research Practices Task Force-7. 2012;15:843-50.
- Guggemos F, Vidalenc J. Une photographie du marché du travail en 2014 - Insee Première – 1569 [Internet]. INSEE - Institut national des statistiques et des études économiques. [cité 25 sept 2017]. Disponible sur: <https://www.insee.fr/fr/statistiques/1560271>
- HAS. Choix méthodologiques pour l'évaluation économique à la HAS. Saint-Denis la Plaine 2011: HAS. Disponible sur : http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2011-11/guide_methodo_vf.pdf
- Healy E, Bentley A, Fidler C, Chambers C. Cost-effectiveness of tacrolimus ointment in adults and children with moderate and severe atopic dermatitis: twice-weekly maintenance treatment vs. standard twicedaily reactive treatment of exacerbations from a third party payer (U.K. National Health Service) perspective. Br J Dermatol. 1 févr 2011;164(2):387-95.
- Helleboid L. Conduite à tenir : conjonctivites et kératoconjonctivites allergiques. Rev Fr Allergol Immunol Clin. janv 2004;44(1):71-5.
- Hjalte F, Asseburg C, Tennvall G. Cost-effectiveness of a barrier-strengthening moisturizing cream as maintenance therapy vs. no treatment after an initial steroid course in patients with atopic dermatitis in Sweden – with model applications for Denmark, Norway and Finland. J Eur Acad Dermatol Venereol. 1 avr 2010;24(4):474-80.
- Hjelmgren J, Svensson Å, Jörgensen E t., Lindemalm-Lundstam B, Ragnarson Tennvall G. Costeffectiveness of tacrolimus ointment vs. standard treatment in patients with moderate and severe atopic dermatitis: a health-economic model simulation based on a patient survey and clinical trial data. Br J Dermatol.1 mai 2007;156(5):913-21.
- Leung DYM, Guttman-Yassky E. Deciphering the complexities of atopic dermatitis: shifting paradigms in treatment approaches. J Allergy Clin Immunol. oct 2014;134(4):769-79.

- Poole C, Chambers C, Allsopp R, Currie C. Quality of life and health-related utility analysis of adults with moderate and severe atopic dermatitis treated with tacrolimus ointment vs. topical corticosteroids. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 1 juin 2010;24(6):674-8.
- Pora P. Le revenu salarial en 2014 - Insee Focus [Internet]. INSEE - Institut national des statistiques et des études économiques. [cité 25 sept 2017]. Disponible sur: <https://www.insee.fr/fr/statistiques/2560524>
- Rind D, Ollendorf D, Chapman R et al. Dupilumab and Crisaborole for Atopic Dermatitis: Effectiveness and Value. Final Evidence Report and Meeting Summary. Juin 2017. URL : https://icer-review.org/wp-content/uploads/2016/10/MWCEPAC_ATOPIC_FINAL_EVIDENCE_REPORT_060717.pdf
- Sanofi, Rapport de l'étude Epidemiology of Adults Patients With Atopic Dermatitis (ECLA), en date du 08 juin 2017.
- Sanofi, Rapport de l'étude observationnelle GLOBAL AWARE en date du 17 octobre 2017.
- SFD - ANAES - Conférence de consensus - Prise en charge de l'herpès cutané-muqueux chez le sujet immunocompétent (manifestations oculaires exclues) [Internet]. [cité 25 sept 2017]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/herpes_court.pdf
- Simpson EL, Bieber T, Eckert L, Wu R, Ardeleanu M, Graham NMH, et al. Patient burden of moderate to severe atopic dermatitis (AD): Insights from a phase 2b clinical trial of dupilumab in adults. *J Am Acad Dermatol*. mars 2016;74(3):491-8.
- Wollenberg A, Oranje A, Deleuran M, Simon D, Szalai Z, Kunz B, et al. ETFAD/EADV Eczema task force 2015 position paper on diagnosis and treatment of atopic dermatitis in adult and paediatric patients. *J Eur Acad Dermatol Venereol JEADV*. mai 2016;30(5):729-47.

~



Toutes les publications de la HAS sont téléchargeables sur
www.has-sante.fr