



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

AVIS D'EFFICIENCE

Dupixent® (dupilumab)

Dermatite atopique modérée à sévère qui nécessite
un traitement systémique chez les adolescents âgés
de 12 ans et plus
Sanofi Aventis France

Date de validation par la CEESP : 11 février 2020

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

Sommaire

Tableaux	5
Figures.....	6
1. Avis de la CEESP	7
1.1 Sur le contexte.....	7
1.1.1 Indication	7
1.1.2 Revendications de l'industriel	7
1.1.3 Autres indications et extensions	7
1.1.4 Contribution d'associations de patients	8
1.2 Sur l'analyse de l'efficience	8
1.2.1 En ce qui concerne la conformité méthodologique.....	8
1.2.2 En ce qui concerne les résultats et conclusions de l'efficience	8
1.3 Sur l'analyse d'impact budgétaire (AIB)	9
1.3.1 En ce qui concerne la conformité méthodologique	9
1.3.2 En ce qui concerne l'impact budgétaire.....	9
1.4 Conclusion de la commission.....	9
1.5 Données complémentaires attendues	10
2. Synthèse des réserves émises par la CEESP	11
3. Annexe 1 – Contexte de la demande	13
3.1 Contexte administratif (données industrielles)	13
3.2 Contexte clinique (données industrielles)	14
4. Annexe 2 – Tableau synthétique de la méthode proposée par l'industriel et de son analyse critique.....	16
5. Annexe 3 - Synthèse des résultats et des principales sources d'incertitude de l'efficience	24
6. Annexe 4 – Analyse critique détaillée de l'étude d'efficience.....	28
6.1 Objectifs de l'étude d'efficience.....	28
6.2 Choix structurants.....	28
6.3 La modélisation	30
6.3.1 La population simulée.....	30
6.3.2 La structure du modèle.....	32
6.3.1 Prise en compte de la dimension temporelle.....	35
6.3.2 Données cliniques	35
6.3.3 Estimation des probabilités de survenue d'événements intercurrent	44
6.3.4 Principales hypothèses simplificatrices et d'extrapolation	45
6.4 Mesure et valorisation des états de santé.....	47
6.4.1 Sources de données.....	47
6.4.2 Méthode d'estimation et intégration des scores d'utilité dans le modèle.....	48
6.5 Mesure et valorisation des coûts.....	54
6.5.1 Coûts pris en compte.....	54
6.5.2 Mesure, valorisation et calcul des coûts.....	54
6.6 Validation	62
6.6.1 Validation technique	62
6.6.2 Validation des données d'entrée	62
6.6.3 Validation croisée ou externe	64
6.7 Présentation des résultats et analyses de sensibilité présentés par l'industriel.....	66

6.7.1	Résultats de l'étude d'efficience	66
6.7.1	Résultats de l'analyse de coût.....	67
6.7.1	Résultats de santé.....	68
6.7.2	Analyse de l'incertitude autour de l'analyse de référence	69
6.7.3	Analyses de l'incertitude autour des analyses complémentaires	76
6.8	Discussion et conclusion	77
6.8.1	Discussion par l'industriel des résultats	77
6.8.2	Analyse et conclusion de la HAS	77
7.	Annexe 5 : Synthèse de l'analyse critique de l'analyse d'impact budgétaire.....	79
8.	Annexe 6 – Analyse critique détaillée du modèle d'impact budgétaire	82
8.1	Objectif et choix structurants de l'AIB proposée	82
8.2	Paramètres du modèle et calcul de la population rejointe	86
8.3	Mesure et valorisation des coûts.....	92
8.4	Résultats de l'analyse d'impact budgétaire.....	93
8.4.1	Analyse de référence.....	93
8.4.2	Analyses de sensibilité	96
9.	Annexe 7 –Echange avec l'industriel	100

Tableaux

Tableau 1. Synthèse des réserves	11
Tableau 2. Synthèse des réserves AIB	12
Tableau 3. Choix structurants tels que présentées par l'auteur	28
Tableau 4. Caractéristiques de la population simulée	30
Tableau 5. Analyse de la représentativité de la population simulée	31
Tableau 6. Résultats de l'essai 1526	37
Tableau 7. Résultats de l'analyse intermédiaire du 12 décembre 2018.	39
Tableau 8. Caractéristiques démographiques et cliniques des patients des études CHRONOS et 1526 à l'inclusion dans l'étude du traitement	40
Tableau 9. Taux de maintien de la réponse de la semaine 16 à la semaine 52 dans le bras dupilumab et placebo, sur la base de la réponse clinique EASI-75	41
Tableau 10. Caractéristiques des patients	41
Tableau 11. Réponse EASI-75 de la semaine 16 dans les différentes études d'intérêts pour les patients qui initient un traitement par le dupilumab	42
Tableau 12. Résumé des données d'efficacité disponibles	43
Tableau 13. Probabilité associées à la progression des individus dans le modèle	45
Tableau 14. Valeurs d'utilité à l'initiation du traitement : essai SOLO1&2 chez les patients âgés entre 18 et 25 ans	48
Tableau 15. Utilités associées aux états de santé	49
Tableau 16. Impact sur la qualité de vie des aidants mesuré par le questionnaire EQ-5D-3L en France (étude ECLADO) chez les parents d'adolescents atteints de DA âgés de 12 à moins de 18 ans : valeurs d'utilités pondérées avec les préférences françaises	50
Tableau 17 : volumes consommés et coûts unitaires	54
Tableau 18. Synthèse des coûts annuels liés à la pathologie - bras « répondeur » et « non-répondeur »	57
Tableau 19. Estimation du reste à charge	58
Tableau 20. Détails des coûts cumulés intégrés dans l'arbre de décision	59
Tableau 21. Synthèse des coûts unitaires des différents postes de coûts (part remboursée par l'AM et part restant à la charge des patients)	59
Tableau 22. Impact de la maladie sur la qualité de vie des patients par le questionnaire EQ-5D-Y en France (étude ECLADO) chez les adolescents atteints de DA âgés de 12 à moins de 18 ans selon le niveau de sévérité de la DA : valeurs d'utilités pondérées avec les préférences françaises	63
Tableau 23. Utilités des aidants rapportées dans la littérature	64
Tableau 24. Comparaison du modèle adolescent et adulte	65
Tableau 25. Résultats de l'analyse de référence en QALY	66
Tableau 26. Résultats à 6 ans sur les différents postes de coûts par traitement	67
Tableau 27. Résultats des effets de santé en QALYs sur 6 ans	68
Tableau 28. Analyses de sensibilité en scénario sur les choix structurants	69
Tableau 29. Analyses de sensibilité en scénario sur les choix de modélisation	71
Tableau 30. Analyses en scénario sur l'efficacité et les utilités	72
Tableau 31. Valeur du RDCR de dupilumab vs. émoullients en fonction du coût d'acquisition de dupilumab	73
Tableau 32. Paramètres pris en compte dans les analyses de sensibilité et choix des bornes testées	73
Tableau 33. Distribution de probabilité et leur justification pour chacune des variables	75
Tableau 34. Objectif et choix structurants tels que proposés par l'industriel	82
Tableau 35. Paramètres utilisés dans le calcul de la population cible	83
Tableau 36. Paramètres cliniques utilisés dans l'AIB	86
Tableau 37. Parts de marché de dupilumab par âge et année de commercialisation	87
Tableau 38. Distribution du nombre d'unités (UCD) de XOLAIR® distribuées en France en 2018 par classe d'âge	87
Tableau 39. Répartition des adolescents âgés entre 12 et 17 ans en fonction du poids (EPI-CARE)	87
Tableau 40. Population rejointe en fonction du poids	88
Tableau 41. Données de coûts de l'AIB	93
Tableau 42. Estimation du nombre de patients traités par topiques et par dupilumab, et des coûts totaux par scénario de l'analyse de référence par année	94
Tableau 43. Résultats des analyses en scénario	96
Tableau 44. Analyse déterministe sur les paramètres de la population cible	97
Tableau 45. Documents support de la demande	109

Figures

<i>Figure 1. Structure du modèle tel que présentée par l'industriel (source rapport technique)</i>	34
<i>Figure 2. Représentation de l'application des scores d'utilité dans le modèle en analyse de référence</i>	50
<i>Figure 3. Frontière d'efficience</i>	67
<i>Figure 4. Distribution des coûts pour la stratégie avec le dupilumab Q2W pour l'analyse de référence</i>	68
<i>Figure 5. Représentation graphique des QALYs par bras de traitement</i>	69
<i>Figure 6. Représentation graphique de l'impact de la variation du prix du dupilumab sur les résultats</i>	73
<i>Figure 7. Diagramme de Tornado</i>	75
<i>Figure 8. Plan coût-efficacité</i>	76
<i>Figure 9. Courbe d'acceptabilité</i>	76
<i>Figure 11. Design de l'AIB - Calcul des initiations de traitement par dupilumab en première année</i>	89
<i>Figure 12. Design de l'AIB - Calcul des initiations de traitement par dupilumab entre la deuxième et la cinquième année*</i>	90
<i>Figure 13. Design de l'AIB - Calcul de la poursuite du traitement par dupilumab entre la deuxième et la cinquième année de traite</i>	91
<i>Figure 14. Population rejointe de l'année 1 à l'année 5</i>	95
<i>Figure 15. Diagramme de Tornado</i>	98

1. Avis de la CEESP

1.1 Sur le contexte

1.1.1 Indication du produit

L'évaluation, présentée par le laboratoire Sanofi Aventis France, soutient une demande d'extension d'indication de Dupixent® (dupilumab) 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 adolescents âgés de 12 ans et plus souffrant de dermatite atopique (DA) modérée à sévère qui nécessitent un traitement systémique correspondant à l'autorisation de mise sur le marché (AMM) obtenue le 1^{er} août 2019. Dans cette indication, le produit est disponible pour les patients dans le cadre d'une autorisation temporaire d'utilisation (ATU) depuis le 7 octobre 2019 suite à l'accord de l'ANSM le 9 août 2019.

L'industriel souligne que l'utilisation de traitements systémiques est peu fréquente chez les adolescents et de courte durée.

Dupilumab est un médicament à prescription initiale hospitalière annuelle. La prescription initiale et le renouvellement sont réservés aux spécialistes en dermatologie, en pneumologie, en médecine interne ou en pédiatrie.

Dupixent® a le statut de médicament d'exception.

1.1.2 Revendications de l'industriel

Pour cette extension d'indication, l'industriel revendique une amélioration du service médical rendu modérée (ASMR III), un ratio différentiel coût-résultat (RDCR) versus les émollients seuls de 57 324 € par année de vie gagnée pondérée par la qualité (QALY) et un impact budgétaire de [REDACTED] d'euros cumulés sur 5 ans pour prendre en charge [REDACTED] patients à un prix de [REDACTED] € TTC pour une seringue de 300 mg (soit une dépense annuelle brute par patient de [REDACTED] €).

Dans l'indication évaluée, les patients de moins de 60 kg reçoivent une dose de 200 mg et ceux de plus de 60 kg une dose de 300 mg, [REDACTED].

L'industriel estime la population cible entre 8 000 à 10 000 patients.

Le chiffre d'affaires (CA) annuel prévisionnel, toutes indications confondues, a été estimé par l'industriel à [REDACTED] d'euros TTC en 2^e année pleine de commercialisation.

L'industriel ne revendique aucune incidence de son produit sur les pratiques professionnelles, l'organisation des soins ou les conditions de prise en charge des malades.

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

Dupilumab est indiqué dans le traitement des adultes atteints de DA modérée à sévère qui nécessitent un traitement systémique, en cas d'échec, d'intolérance ou de contre-indication à la ciclosporine. L'extension d'indication aux adolescents pourrait avoir un impact sur celle des adultes. En effet, les adolescents sous dupilumab sont attendus de continuer leur traitement une fois atteint l'âge adulte. Or, l'indication chez l'adolescent est moins restrictive que chez l'adulte (dupilumab peut être utilisé avant un traitement systémique). Ainsi, pour la proportion de patients adolescents atteignant l'âge adulte et toujours répondant au dupilumab, si aucun arrêt du traitement n'est envisagé pour initier les traitements systémiques, le dupilumab pourrait alors être utilisé en dehors de son périmètre de remboursement chez l'adulte.

Dupilumab est également indiqué comme traitement de fond de l'asthme sévère.

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, de la rhino sinusite chronique avec polypose nasale de l'adulte, de la broncho-pneumopathie chronique obstructive et de l'œsophagite à éosinophiles.

Un dossier a été déposé à la CEESP concernant la polypose nasale.

1.1.4 Contribution d'association de patients ou d'usagers

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

1.2 Sur l'analyse de l'efficience

L'objectif de l'analyse est d'évaluer l'efficience du dupilumab en termes de ratio coût-utilité et coût-efficacité dans le cadre de la demande d'extension d'indication « traitement des adolescents atteints de dermatite atopique modérée à sévère, candidats à un traitement systémique ».

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 3 réserves importantes portant sur :

- Le choix de SOLO 1 et 2 (18-25 ans) pour estimer les scores d'utilité des adolescents ;
- Le choix de la méthode d'ajustement pour imputer les valeurs manquantes chez les patients ayant eu recours à un traitement de secours ;
- L'estimation des scores de gain d'utilité prenant en compte l'impact d'une réponse au traitement sur les aidants.

1.2.2 En ce qui concerne l'efficience

Au prix revendiqué de ████████€ TTC, et sous les hypothèses et choix méthodologiques proposés par l'industriel, le RDCR à 6 ans de dupilumab + topiques *versus* topiques seuls est estimé par l'industriel à 57 324€/QALY et une réduction du prix de dupilumab se traduit par une diminution du même ordre de grandeur du RDCR.

Sous les hypothèses et choix méthodologiques proposés par l'industriel, l'incertitude paramétrique montre que pour atteindre un degré de confiance de 100% sur la probabilité que dupilumab soit efficient, la collectivité doit être disposée à payer environ 75 000 €/QALY.

Cette analyse probabiliste ne permet cependant pas de prendre compte la forte incertitude liée aux choix et aux hypothèses concernant l'utilité, à savoir :

- Le fait d'utiliser les données d'utilité de l'essai SOLO 1 et 2 pour documenter l'utilité des patients. En l'état des connaissances, il ne peut être validé que la source sélectionnée est la plus adaptée pour documenter l'utilité chez les adolescents. En retenant par exemple CHRONOS 18-25 ans et CHRONOS tous patients pour documenter l'utilité des patients, le RDCR pourrait atteindre, respectivement environ 75 000 €/QALY (+30%) et 84 000 €/QALY (+46%).
- La prise en compte de l'impact attendu de la réponse sur l'utilité des aidants. Si l'approche est cohérente avec les recommandations et conforme à la perspective adoptée, la présentation de la méthode utilisée et les éléments disponibles pour valider ses résultats sont insuffisants pour garantir que le gain d'utilité appliqué dans le modèle correspond bien à l'impact de la maladie sur la qualité de vie des parents en charge de l'adolescent. En outre, l'estimation de ce gain se fonde sur des faibles effectifs notamment pour la DA sévère, avec une seule observation par les répondants et un écart type important autour de la moyenne retenue (la significativité des résultats n'est pas discutée). Sans la prise en compte de l'utilité des parents, le RDCR atteint environ 100 000€/QALY (+77%) toutes choses égales par ailleurs.

D'autres données ou hypothèses sont susceptibles de limiter la transposabilité des résultats obtenus, notamment les caractéristiques des patients traités (proportion de modérés ou sévères sachant que le dupilumab pourrait avoir un impact moindre dans une population modérée au regard de l'impact observé sur les résultats en analyse de sous-population IGA 3 ou IGA 4 avec une variation du RDCR de 25%), l'observance, le maintien de l'effet traitement ou la prise en compte des dermocorticoïdes.

1.3 Sur l'analyse d'impact budgétaire (AIB)

1.3.1 En ce qui concerne la conformité méthodologique

La méthode sur laquelle repose l'évaluation de l'impact budgétaire du dupilumab est acceptable, bien qu'elle soulève plusieurs réserves mineures (cf. Tableau de synthèse des réserves AIB).

1.3.2 En ce qui concerne l'impact budgétaire

La population cible de l'extension d'indication de dupilumab est estimée par l'industriel à 10 355 patients.

Selon cette estimation, au prix revendiqué de ████████ € TTC, et sous les hypothèses et choix méthodologiques proposés par l'industriel, l'impact budgétaire associé à la mise sur le marché de dupilumab dans cette extension d'indication est estimé à ████████ d'euros cumulés sur 5 ans, soit l'équivalent de ████████ initiant un traitement sous dupilumab sur cette période.

Les facteurs susceptibles de modifier significativement l'impact budgétaire sont l'estimation de la population cible, l'initiation au traitement, la prise en compte ou non du facteur d'ajustement sur les dermocorticoïdes et la sévérité des patients traités.

Il existe une incertitude autour des calculs de la population cible qui pourrait impacter de manière importante les résultats. En supposant, une population cible d'environ 12 500 patients (environ 2 500 DA modérées et 10 000 DA sévères), toutes choses égales par ailleurs, l'impact budgétaire augmenterait d'environ 20%.

Il est noté que l'impact de la continuité du dupilumab à l'âge adulte a été évalué et représente une augmentation de l'impact budgétaire de 14% sur 5 ans.

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 :

- La volonté de documenter l'impact sur la qualité de vie des parents est en accord avec les recommandations de la HAS ;
- Néanmoins, l'impossibilité de valider la méthode utilisée pour documenter le gain d'utilité chez les parents et ses résultats, ainsi que l'absence de données d'utilité propres aux adolescents exploitables dans les essais cliniques, conduit à une forte incertitude autour de l'estimation du RDCR ;
- Ainsi, le RDCR revendiqué par l'industriel est très probablement sous-estimé compte tenu des choix favorables et non justifiés autour de l'estimation des gains d'utilité spécifique aux adolescents et de leurs parents ;
- En fonction des sources et de l'estimation du gain d'utilité des parents, le RDCR peut atteindre 75 000€ (CHRONOS 18-25 ans pour documenter l'utilité des adolescents) ou environ 100 000€ (en ne prenant pas en compte l'utilité des aidants) ;
- L'impact budgétaire est de ████████ d'euros cumulés sur 5 ans (soit ████████ d'euros dans le scénario avec la commercialisation dupilumab dans cette indication, moins ████████ d'euros sans sa commercialisation). Ceci correspond à une augmentation de 510% des

dépenses de l'Assurance Maladie dans cette indication, équivalent à ■■■■ patients initiant un traitement sous dupilumab sur 5 ans ;

- Ces résultats en termes d'impact sur les dépenses de l'Assurance Maladie sont à mettre en perspective avec les autres indications de dupilumab. L'extension d'indication chez les adolescents représente moins de 10% du chiffre d'affaires associé au dupilumab toutes indications confondues durant la même année estimé par l'industriel.

1.5 Données complémentaires attendues

Des données en vie réelle sont indispensables afin de corroborer les résultats présentés :

- Le maintien de l'effet traitement ;
- L'observance et les arrêts de traitements ;
- Le gain d'utilité en cas de réponse au traitement spécifique à l'adolescent et à ses parents ;
- Les caractéristiques de la population traitée en termes de sévérité.

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	-	+	++
Modélisation			
Estimation de la probabilité conditionnelle de répondre à 52 semaines fondée sur les données d'un essai réalisé dans une sous-population d'adultes ne recevant pas des traitements comparables (topiques incluant dermocorticoïdes).	-		
Données sources difficilement transposables à la vie réelle : observance aux topiques est généralement moins bonne en vie réelle que dans les essais cliniques et non prise en compte des corticoïdes dans la prise en charge (incertitude partiellement explorée avec le facteur d'ajustement estimé sur la population adultes).	-		
Population simulée a priori plus sévère que la population à traiter en France (cf. essai 1526 vs. ATU), ce qui est attendu avoir un impact favorable au produit évalué sans que l'impact puisse être quantifié considérant l'absence d'une définition objectivable et unique de la sévérité.	-		
Mesure et valorisation des états de santé et des coûts			
Choix de SOLO 1 et 2 (18-25 ans) est insuffisamment argumenté. D'autres données disponibles comme CHRONOS (utilisées pour documenter les probabilités conditionnelles, présentant un recul supérieur à 16 semaines et portant sur une population similaire vis-à-vis du besoin de traitement systémique) auraient pu être mobilisées. Impact important sur les résultats (RDCR +46%).		+	
Choix de la méthode d'ajustement pour imputer les valeurs manquantes chez les patients ayant eu recours à un traitement de secours non justifié et qui génère une incertitude seulement partiellement explorée en l'absence d'analyses comparables.		+	
Hypothèse selon laquelle 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) à confirmer.	-		
Présentation de la méthode utilisée et éléments disponibles pour valider ses résultats insuffisants pour garantir que le gain d'utilité appliqué dans le modèle correspond bien à l'impact sur les parents de la maladie de l'adolescent. En outre, utilité associée à la DA sévère, notamment, fondée sur de effectifs faibles et un écart type important autour de la moyenne retenue (la significativité des résultats n'est pas discutée).		+	
Hypothèse selon laquelle la consommation de soins ou le score d'utilité d'un répondant est équivalente à celle d'un patient atteint de DA légère et que celle des patients non répondants correspond à la moyenne pondérée des patients avec DA modérée (20%) et sévère (80%) : argumentée mais non validée.	-		

Tableau 2. Synthèse des réserves AIB

Libellé de la réserve	-	+	++
Estimation de la probabilité conditionnelle de répondre à 52 semaines fondée sur les données d'un essai réalisé dans une sous-population d'adultes ne recevant pas des traitements comparables (topiques incluant des dermocorticoïdes). Absence d'impact de l'âge et de la présence de dermocorticoïde sur le maintien de la réponse non validées.	-		
Données sources difficilement transposables à la vie réelle : observance aux topiques est généralement moins bonne en vie réelle que dans les essais cliniques et comportement de l'adolescent face au traitement par dupilumab pourrait être différent que celui de l'adulte.	-		
Population simulée a priori plus sévère que la population à traiter en France (cf. essai 1526 vs. ATU), ce qui est attendu avoir un impact favorable au produit évalué sans que l'impact puisse être quantifié considérant l'absence d'une définition objectivable et unique de la sévérité.	-		
Hypothèse selon laquelle la consommation de soins d'un répondeur est équivalente à celle d'un patient atteint de DA légère et que celle des patients non répondants correspond à la moyenne pondérée des patients avec DA modérée (20%) et sévère (80%) : argumentée mais non validée.	-		

3. Annexe 1 – Contexte de la demande

3.1 Contexte administratif (données industrielles)

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 seringues(s).
Laboratoire	Sanofi Aventis France
Domaine thérapeutique	Dermatologie : dermatite atopique (DA) Classification ATC : D11AH05
Motif de l'examen	Extension d'indication
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'adolescent qui nécessite un traitement systémique.
Indication concernée	Identique AMM
SMR revendiqué	Important
ASMR revendiquée	III
Statut particulier	1 ^{re} prescription hospitalière ; Médicament d'exception
ATU	Cohorte depuis le 9 août 2019
AMM	Centralisée obtenue le 1/08/2019
Prix revendiqué	Coût pour une dose de 300 mg : ████████ €TTC Dépense annuelle moyenne brute : environ de ████████ euros.
Estimations de l'industriel - Population cible - Dépense moyenne/patient - Montants remboursables - CA annuel	Population cible : 8 000 à 10 000 patients Dépense moyenne : environ ████████ € Montants remboursables : ████████ € à 5 ans CA : ████████ d'euros TTC en 2 ^e année pleine de commercialisation.
Prise en charge à l'étranger	- Allemagne : oui - Royaume-Uni : oui (appel d'offre national) - Italie : non (appels d'offre régionaux) - Espagne : non

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

3.2 Contexte clinique (données industrielles)

Objet	Description (source industrielle)
Mécanisme d'action du produit évalué	Dupixent® (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 cytokines de type 2 jouent un rôle majeur dans le dysfonctionnement immunitaire impliqué dans la physiopathologie de la dermatite atopique.
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 générant des troubles du sommeil (60% des adolescents). Les lésions cutanées se situent davantage au niveau des zones visibles telles que le visage et le cou, ainsi que des zones de flexion des membres. L'aspect visible et inesthétique des lésions cutanées se répercute sur la qualité de vie des patients adolescents, en les stigmatisant et impactant leur vie sociale. L'évolution de la maladie peut être marquée par la survenue de complications, comme une érythrodermie ou des surinfections. Elle peut également être à l'origine de troubles psychologiques, comme l'anxiété ou la dépression. Cette maladie d'origine génétique et immunologique est fréquemment associée à des comorbidités dites « atopiques », telles que l'asthme et la rhinite allergique. Cette maladie, dite systémique, peut débuter à tout âge, du nourrisson à l'âge adulte, et persister toute la vie, en particulier dans les formes sévères de la maladie. Il existe en effet trois niveaux de sévérité cliniques (léger, modéré et sévère) 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 par dermocorticoïdes peut être considérée comme la définition la plus reproductible du niveau de sévérité.
Prise en charge Thérapeutique	En 1^{re} intention, la DA modérée à sévère est traitée par dermocorticoïdes ou, plus rarement, par tacrolimus. Ces traitements sont à associer à des émoullients et des soins d'hygiène adaptés. En cas d'échec de cette stratégie, certains patients reçoivent des traitements systémiques hors AMM : ciclosporine ou méthotrexate. Cela concernerait vraisemblablement moins de 10% des patients adolescents en France compte tenu du faible niveau de preuve d'efficacité et du profil de tolérance de ces traitements (avis d'experts). La photothérapie peut être utilisée de manière exceptionnelle chez l'enfant à partir de 12 ans. Les conditions d'administration nécessitent des visites pluri-hebdomadaires chez un dermatologue équipé, la toxicité cumulative comporte un risque mutagène/carcinogène et en limite l'accès et l'utilisation au long cours.

Objet	Description (source industrielle)
Place revendiquée dans la stratégie thérapeutique	Dupilumab est la seule thérapie ciblée à disposer d'une AMM dans la DA modérée à sévère. Dans le périmètre de remboursement sollicité, il s'agit d'un traitement systémique de 1^{re} intention. Pour un patient de plus de 60 kg, 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. Pour un patient avec un poids inférieur à 60 kg, la posologie recommandée est d'une dose initiale de 400 mg (2 injections de 200 mg), suivie de 200 mg administrés toutes les 2 semaines. Dupilumab peut être utilisé avec ou sans corticothérapie locale.
Extension	L'industriel déclare 7 études en cours (rapport CT) susceptibles de donner lieu à de futures demandes d'extension. Les pathologies concernées par les essais en cours sont la broncho-pneumopathie chronique obstructive, la rhinite allergique, l'œsophagite à éosinophiles, l'allergie à la cacahuète ainsi que la DA pédiatrique (<12 ans). Par ailleurs, un dépôt de dossier à la CEESP concernant la polypose nasale est attendu en janvier 2020.

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	
Evaluer l'efficience de Dupixent® (dupilumab) en termes de ratio coût-utilité et coût-efficacité dans le cadre de la demande d'extension d'indication « traitement des adolescents atteints de dermatite atopique modérée à sévère, candidats à un traitement systémique ».	Conforme
Choix structurants	
Type d'analyse : Analyse coût-utilité (QALY)	Conforme
Autre analyse : Analyse coût-efficacité (années de vie passées en réponse EASI 75)	
Perspective : Collective <u>Analyses de sensibilité</u> : Sociétale intégrant les coûts indirects liés à la perte de productivité au travail, tous financeurs (sans prise en compte de l'impact en termes de qualité de vie des aidants).	Conforme
Horizon temporel : 6 ans <u>Analyses en scénario</u> : 10 ans, 20 ans	Acceptable
Actualisation : 4% <u>Analyses de sensibilité</u> : 0%, 2,5%	Conforme
Population d'analyse : Adolescents âgés entre 12 et 17 ans atteint de DA modérée à sévère qui nécessitent un traitement systémique et tient compte de l'impact de la maladie sur la famille. <u>Analyses en sous-population</u> : en fonction du score IGA 3 ou 4.	Conforme Les analyses en sous population sur un critère de sévérité de la maladie testent l'impact de la sévérité du traitement sur les bénéfices attendus. Le score IGA semble particulièrement discriminant en termes d'efficacité relative du dupilumab (efficacité en termes d'EASI-75 4 fois supérieure aux topiques chez les IGA3, alors qu'elle est 6 fois supérieure chez les IGA4), et d'utilité (gain d'utilité vs. topiques de 0,155 chez les IGA3, alors qu'il est de 0,243 chez les IGA4). Les bénéfices de dupilumab semblent moins importants chez les patients avec un score IGA 3.

	A la suite de l'échange technique l'industriel fournit des analyses en sous-groupe, la variation du RDCR entre une analyse avec les patients avec un score IGA3 et celle avec score IGA 4 est de 25%.
Options comparées - Intervention : dupilumab + émollients - Comparateurs : émollients seuls. <u>Analyses de sensibilité</u> : Prise en compte du facteur d'ajustement aux dermocorticoïdes dans le taux de réponse (via les essais CAFE/CHRONOS)	- <u>Intervention évaluée et son comparateur</u> : l'absence des dermocorticoïdes en plus des émollients dans les 2 bras comparés limite la transposabilité des résultats à la vie réelle. Le facteur d'ajustement estimé à partir de la population adulte explore en partie l'incertitude associée à la non prise en compte des corticoïdes. - <u>Comparateurs exclus acceptables</u> : <u>Traitements systémiques</u> : aucune AMM dans l'indication, ciclosporine et méthotrexate utilisés chez moins de 10% des patients et sur de courtes durées compte tenu de leur profil de tolérance. <u>Autres options</u> : photothérapie, usage exceptionnel et ne faisant pas l'objet de recommandations.
Modélisation	
Population simulée : Population de l'essai de phase III R668-AD-1526 La représentativité de la population simulée a été analysée par rapport à l'étude en vie réelle EPI-CARE (plus particulièrement le volet France) et des données ATU. <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 l'essai R668-AD-1526. Compte tenu des données disponibles, la représentativité des patients semble acceptable sous l'hypothèse que le poids n'influence pas l'effet traitement. L'adhérence aux traitements par topiques 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 est noté un différentiel important sur le SCORAD entre les patients inclus dans les essais et les patients sous ATU. Il est attendu que ce différentiel soit favorable au produit évalué compte tenu des données disponibles (RDCR augmente avec une diminution de la sévérité des patients traités).
Structure du modèle : semi-markovien : Arbre de décision jusqu'à S52 suivi d'un modèle de Markov de S52 à 6 ans. Etats du modèle : 3 états de santé dans le modèle de Markov - Topiques seuls (émollients) - Dupilumab + topiques (émollients) - Décès	Acceptable compte tenu de l'évolution de la pathologie, des interventions comparées et des données disponibles. L'arbre de décision se fonde sur des données cliniques issues de 2 essais différents 1526 à 16 semaines et CHRONOS (population 18-25 ans) à 52 semaines. Si les effets traitements à court termes observés chez les adolescents et les adultes sont proches, le maintien de l'effet du traitement pourrait ne pas être

Probabilités associées aux évènements récurrents :

	Dupilu- mab + Emol- lients	Emol- lients seuls	Source
Probabilités d'être répondeur à S16	41,5%	8,2%	1526
Probabilité conditionnelle d'être répondeur à S52 sachant une réponse à S16	0,846	0,714	CHRONOS 18-25 ans
Probabilités d'être répondeur à S52	35,08%	5,88%	Calcul (proba conditionnelle appliquée aux pourcentages de répondeurs dans l'essai 1526)
Probabilité d'arrêt de traitement chez les patients répondeurs en année 1	5,13%	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	Moyenne pondérée sur les sexes en fonction de l'âge		INSEE -
EI : Conjonctivite allergique	0,119	0,000	AR : 1526
EI : Réactions au site d'injection	0,834	0,000	
EI : Conjonctivite infectieuse	0,119	0,000	

Principales hypothèses :

similaire dans les 2 populations. Les données disponibles semblent insuffisantes pour soutenir l'absence ou non d'impact de l'âge sur l'efficacité du traitement, notamment dans le temps. La transposabilité des résultats entre des populations adultes et adolescentes restent à corroborer.

Par ailleurs, l'essai CHRONOS compare dupilumab + topiques (avec dermocorticoïdes) aux topiques seuls (avec dermocorticoïdes), la présence des corticoïdes pourrait avoir un impact sur le maintien de la réponse au traitement. Le fait de recourir aux données de SOLO pour modéliser le maintien de la réponse à 16 semaines et des données de CHRONOS après 52 semaines génère une incertitude non quantifiable.

- aucun EI intégré dans le bras « topiques » ; - aucune perte d'efficacité n'est modélisée en tant que telle ; - augmentation annuelle de la probabilité d'arrêt de traitement chez les patients répondeurs sous dupilumab + émollients ; - statut répondeur chez les patients sous émollients seuls impacte uniquement les coûts. <u>Analyses de sensibilité</u> : Sources de données pour renseigner les EI (Données agrégées 1526 avec EFFC13579 et 1526 et SOLO 1 et 2, étude OLE) ; taux de réponse EASI à 16S (IC), probabilité de maintien de l'efficacité à 52S ; probabilité annuelle d'arrêt de traitement.	
Gestion de la dimension temporelle - Arbre de décision : 52 semaines, avec correction de demi-cycle sur la mortalité. - Modèle de Markov : cycles annuels avec une correction de demi-cycle Méthodes d'extrapolation : Hypothèses de constance des probabilités de transition	Acceptable
Valorisation de l'utilité	

Pour les patients :

Source données : Essai SOLO 1 et 2 population 18-25 ans questionnaire EQ-5D 3L, matrice de pondération française.

Méthode d'intégration :

Etat du modèle	Score utilité	
	Dupilumab + topiques	Topiques seuls
A l'initiation (de S0 à S8)	0,619	0,619
Entre S8 et S16	0,871	0,651
Entre S16 et S52 si répondeur	0,848	0,651
Entre S16 et S52 si non répondeur	0,651	0,651
Après S52 si répondeur	0,848	0,651
Après S52 si non répondeur ou après arrêt de traitement	0,651	0,651
Décès	0	0

Hypothèse :

Pas de désutilité associée aux EI (considéré comme de courte durée et de faible intensité) ou aux traitements (éviter un double comptage)

Analyses de sensibilité : SOLO 1&2 tous patients, CAFE tous patients et 18-25 ans, avec facteur d'ajustement dermocorticoïde, avec ou sans méthode LOCF, avec prise en compte ou non de QW4 dans la régression, Valeurs d'utilité de l'AR (IC estimé dans l'essai), modèle répondeurs / non répondeurs avec données ECLADO.

Pour les aidants :

Sources : ECLADO questionnaire EQ-5D 3L, répondeurs considérés comme DA légère et non répondeur comme DA modérée à sévère avec ajustement 20% modéré et 80% sévère.

Méthode d'intégration : gain d'utilité pour les répondeurs de 0,19.

Analyses de sensibilité : pas de désutilité chez les aidants, source de donnée EPI-CARE, variations autour des valeurs intégrées dans l'analyse de

Pour les patients :

Incertitude : absences de données d'utilité directement recueillies dans la population d'intérêt explorée par des analyses de sensibilité montrant l'importance de l'incertitude que cela génère.

1) Choix de la source :

Le choix de retenir l'essai SOLO 1 et 2 plutôt que CHRONOS est insuffisamment argumenté compte tenu, en outre, de l'impact attendu de l'utilisation des données de CHRONOS (RDCR +30% à +46%). CHRONOS est l'essai présentant le plus de recul et sur une population similaire en termes d'indication (besoin de traitement systémique). Le fait que dans un essai portant sur des données de plus long terme portant sur une population comparable concernant le besoin en traitement systémique les gains d'utilité soient plus faibles aurait dû être discuté.

Par ailleurs, l'argument de la supériorité en nombre de patients 18-25 ans dans SOLO 1 et 2 pour justifier le choix retenu est un argument insuffisant (le nombre d'observations respectives dans les deux essais n'est pas documenté). Enfin, la question de l'impact de l'âge sur le gain d'utilité attendu en cas de réponse se pose. Parmi les sources testées, le choix de retenir la population 18-25 ans, à l'exception de SOLO 1 et 2, a un impact significatif dans les essais cliniques réalisés chez les adultes en faveur du dupilumab (CHRONOS, SOLO 1 et 2 ou CAFE et allant jusqu'à un RDCR de +109). Aucun argument n'est présenté pour expliquer une différence attendue dans le gain d'utilité chez les jeunes par rapport aux adultes en général. Les données en sous population 18-25 ans sont à interpréter avec précaution. L'industriel justifie le choix du sous-groupe 18-25 ans en référence à son caractère conservateur une fois la source retenue et non en se fondant sur la faisabilité de ces analyses ou de la pertinence de ce sous-groupe pour documenter l'analyse.

2) Choix de la méthode d'ajustement des données d'utilité

Dans SOLO 1 et 2, l'industriel n'a pas retenu les données observées brutes afin de tenir compte de la possibilité de recours à un traitement de secours. Pour ce faire, il a appliqué une méthode LOCF consistant à appliquer la dernière valeur observée avant recours au traitement de secours. Une autre méthode aurait pu être appliquée : MI : imputation multiple, impute en fonction

référence (IC à partir de l'étude ECLADO), désutilité des aidants fondé sur le différentiel DA modérée à sévère-DA légère.	d'une régression incluant différentes variables de randomisation mais aussi le groupe de traitement, cette régression est reproduite de multiple fois Or, le choix de retenir LOCF non justifié et non conservateur (meilleur gain d'utilité) et l'industriel ne propose pas d'analyse en scénario avec la méthode MI en excluant les QW. Hypothèses restant à corroborer : transposabilité de l'utilité entre jeune adultes et adolescents, absence d'impact du fait d'avoir ou non répondu au traitement puis arrêté sur l'utilité des patients. Absence de désutilité associée aux EI acceptable compte tenu des données disponibles au moment de l'évaluation. Pour les aidants : Méthode de sélection des répondants, explications fournies pour expliquer les questionnaires, éléments d'analyse des réponses insuffisamment présentés et discutés pour permettre de garantir que les scores d'utilité obtenus correspondent bien à l'impact de la maladie de l'adolescent sur ses parents. Résultats à considérer avec précautions car nombre de parents répondants par type de DA faible (38 questionnaires avec DA sévères dans ELCADO) et écart type important (0,37). Impact de l'introduction des aidants est majeur sur les résultats : RDCR + 77,20%. En analyse de référence, 44% des gains d'utilité proviennent des aidants. Hypothèse selon laquelle la consommation de soins ou le score d'utilité d'un répondant est équivalente à celle d'un patient atteint de DA légère et que celle des patients non répondants correspond à la moyenne pondérée des patients avec DA modérée (20%) et sévère (80%) : argumentée mais non validée par les données disponibles (experts : médiane des réponses 25% et ATU : profil moins sévère selon le score SCORAD que dans les essais). Résultats a priori incohérents avec les autres pathologies (voir Section Validation).
Valorisation des coûts	
<u>Coût associé uniquement au traitement par dupilumab</u> : prix du traitement (hypothèse basse existants et haute au regard des deux conditionnements + dosage) ; administration (par hypothèse 50% des	Coûts pris en compte : conforme.

patients s'auto-administrent le traitement après une séance de formation par une infirmière). Coûts des événements indésirables : associés au traitement. Coûts associés à la pathologie : fréquences de soins, selon le degré de sévérité, estimées à partir des résultats de l'étude ECLADO Ils intègrent les coûts de consultation et du reste à charge dont émouillants. Les répondeurs sont considérés comme ayant une DA légère et les non répondeurs une DA sévère (80%) /modérée (20%). <u>Analyses de sensibilité</u> : prix d'acquisition de dupilumab, tous les coûts (+/- 20%).	Mesure des ressources consommées : étude observationnelle, à conforter par d'autres sources. ECLADO est plus favorable qu'EPI-CARE au dupilumab. Ce choix est justifié par un souci de cohérence avec les données d'utilité pour les aidants. Il n'est pas conservateur, mais avec un impact limité. Pas de recommandation de suivi de patients avec DA, le nombre de consultations chez les adolescents semble élevé compte tenu de l'absence de traitements pouvant être proposés. Suivi des patients sous dupilumab reste à confirmer. Cf. hypothèse de correspondance entre réponse et DA légère et moyenne pondérée DA modérée (20%) à sévère (80%) pour les non répondeurs.
Validation	
Validation technique (interne) : plusieurs phases de validations techniques effectuées (Sanofi Global, RTI HS) incluant différents experts externes au projet et portant sur la structure logique du modèle, les sources de données, la précision des calculs et de la programmation et les hypothèses utilisées. Validation des données d'entrée : recherches de littérature pour documenter les principaux paramètres du modèle (utilité, hypothèse de maintien d'effet traitement). Validation croisée ou externe : Mise en regard de l'évaluation avec celle de la soumission adulte. Validité apparente des sorties testée avec des experts externes, en clinique (Docteur S. Barbarot, dermatologue au CHU de Nantes) et en économie (Monsieur P. Levy, économiste de la santé à l'université Paris Dauphine).	Acceptable et conforme aux recommandations en vigueur. Aucune autre évaluation n'a intégré l'utilité des aidants dans le cadre de la DA. Il est considéré que les valeurs intégrées restent à valider. Si le gain d'utilité intégré dans le modèle pour les aidants semble très élevé par rapport à l'impact observé d'une pathologie sur les aidants dans d'autres contextes (ex. 0,05 pour l'autisme), il n'est pas possible de présager de la transposabilité de l'impact d'une pathologie par rapport à une autre sur l'utilité des aidants.
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 conforme aux recommandations en vigueur.
--	--

5. Annexe 3 - Synthèse des résultats et des principales sources d'incertitude de l'efficience

Les résultats présentés ci-dessous sont à interpréter dans le cadre strict des choix méthodologiques présentés en annexe 2.

Analyse de référence

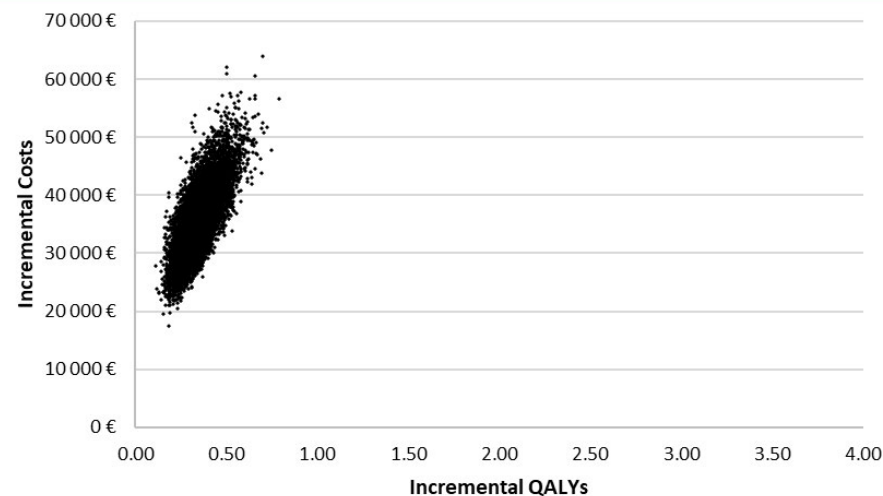
Coûts de prise en charge (suivi et RAC)	██████	██████	██████
Coûts liés aux évènements indésirables	██████	██	██████
Coûts totaux cumulés	44 356 €	8 975 €	35 381 €

(NB : l'analyse n'incluant pas les aidants impacte uniquement les données d'utilités, les résultats par postes de coûts de cette analyse ne sont donc pas présentés dans ce tableau de synthèse)

La principale source de coût pour la stratégie dupilumab est le coût d'acquisition du traitement en lui-même (██████ €), soit █████ % du coût total.

> Analyse paramétriques probabilistes (sans les aidants)

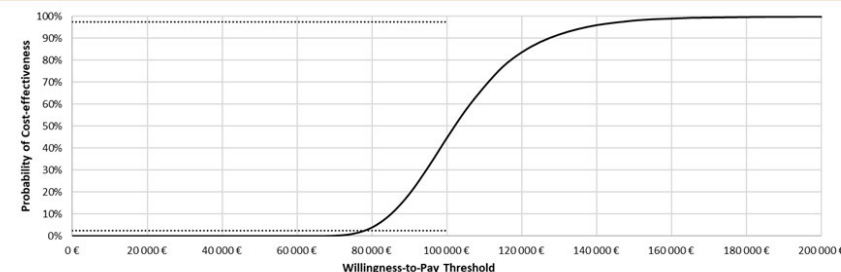
Plan coût-efficacité



> Courbe d'acceptabilité

Selon les choix et hypothèses de l'industriel, à partir d'une disposition à payer de 165 000€/QALY, dupilumab à 100% de chance d'être coût-efficace.

Courbe d'acceptabilité



Analyse de sensibilité en scénario/complémentaire

Analyse de sensibilité en scénario (incluant les aidants)

Scénario			Résultats (AR = 57 324€/QALY)	
Nom	AR	AS	RDCR (€/QALY)	Δ (%) vs. AR
Population d'analyse	DA modérée à sévère	IGA3	64 379 €	12,31%
		IGA4	51 256 €	-10,59%
Horizon temporel	6 ans	10 ans	56 172 €	-2,01%
		20 ans	55 974 €	-2,36%
Structure du modèle	Etats de santé en fonction des traitements	Modèle Répondeur/non répondeur		
		Utilité des patients : ECLADO	43 132 €	-24,76%
		Utilité des aidants : ECLADO		
		Modèle Répondeur/non répondeur		
Utilité	SOLO 1&2 18-25	Utilité des patients : EPI-CARE	48 512 €	-15,37%
		Utilité des aidants : EPICARE		
		CHRONOS 18-25*	74 526 €	30,01%
		CHRONOS adulte*	83 582 €	45,81%
		CAFE 18-25	54 591 €	-4,77%
		CAFE adulte	70 721 €	23,37%
		SOLO adulte	55 796 €	-2,67%

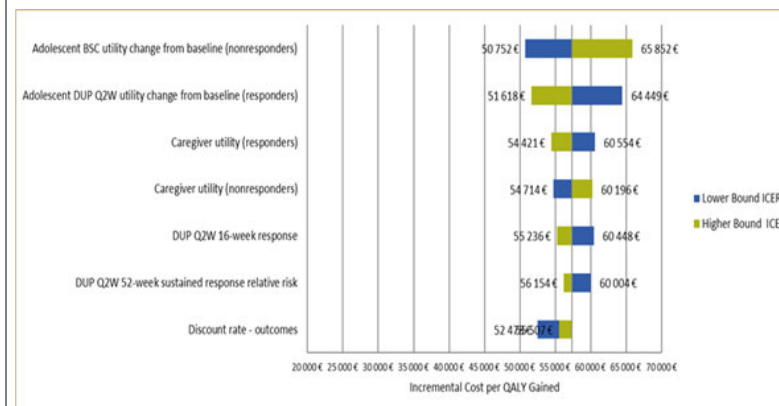
* En prenant en compte un facteur d'ajustement sur l'efficacité

Analyse de sensibilité déterministe (ASD)

Analyse de sensibilité déterministes (incluant les aidants)

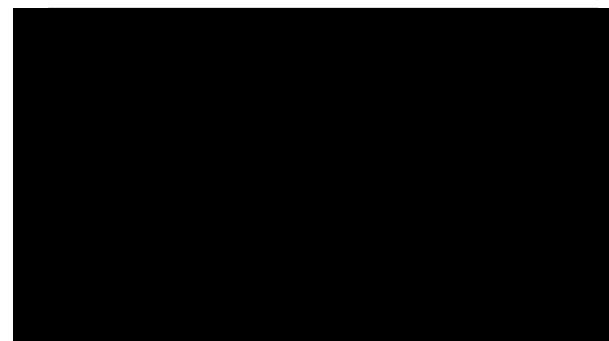
Les paramètres entraînant le plus d'incertitude d'après l'analyse déterministe univariée sont les variations d'utilité par rapport à la *baseline* chez les non-répondeurs sous émoullients et sous dupilumab.

Diagramme de Tornado (incluant les aidants)



Variation du prix du dupilumab (incluant les aidants)

Variation	RDCR (€/QALY)	Δ vs. AR
██████ € (AR)	57 324 €	0%
██████ € (-20%)	45 419 €	-20,77%
██████ € (-10%)	51 371 €	-10,38%
██████ € (+10%)	63 277 €	+10,38%



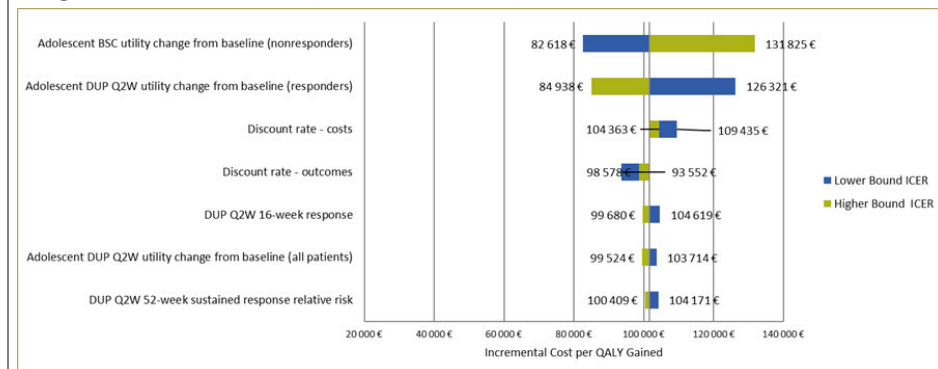
Analyse de sensibilité en scénario (sans les aidants)

Scénario			Résultats (AR = 101 576 €/QALY)	
Nom	AR	AS	RDCR (€/QALY)	Δ (%) vs. AR
Utilité	SOLO 1&2 18-25	CHRONOS 18-25*	162 345 €	59,83%
		CHRONOS adulte*	148 332 €	46,03%
		CAFE 18-25	93 299 €	-8,15%
		CAFE adulte	215 988 €	24,03%
		SOLO adulte	96 875 €	-4,63%

* En prenant en compte un facteur d'ajustement sur l'efficacité

Analyse de sensibilité déterministes (sans les aidants)

Diagramme de Tornado (sans les aidants)



Variation du prix du dupilumab (sans les aidants)

Variation	RDCR (€/QALY)	Δ vs. AR
██████ € (AR)	101 576 €	0%
██████ € (-20%)	80 480 €	+20,77%
██████ € (-10%)	91 028 €	+ 10,38%
██████ € (+10%)	112 124 €	-10,38%

6. Annexe 4 – Analyse critique détaillée de l'étude d'efficience

6.1 Objectifs de l'étude d'efficience

L'objectif de l'évaluation telle que présentée par l'industriel est d'analyser l'efficience du dupilumab dans le traitement de la dermatite atopique (DA) modérée à sévère chez l'adolescent de 12 ans et plus nécessitant un traitement systémique *versus* la prise en charge actuelle standard.

Analyse HAS - Objectifs

L'objectif est cohérent avec la demande de remboursement.

6.2 Choix structurants

Le Tableau 3 présente les choix structurants tels que présentés par l'industriel dans l'analyse de référence et dans les analyses complémentaires.

Tableau 3. Choix structurants tels que présentés par l'auteur

Choix structurant	Analyse de référence	Justification	Analyses en scénario
Type d'analyse	Analyse coût-utilité (QALY) Autre analyse : Analyse coût-efficacité (années de vie passées en réponse EASI 75)	Guide HAS	-
Perspective	Collective (Assurance maladie, patients et aidants)	Guide HAS	Sociétale, intégrant les coûts indirects liés à la perte de productivité au travail, et « CEPS » avec le PFHT de dupilumab
Horizon temporel	6 ans	Durée pendant laquelle un patient entrant à 12 ans dans le modèle est attendu être dans la population cible	10 ans et 20 ans
Actualisation	4% sur tout l'horizon	Guide HAS	0% et 2,5%
Population d'analyse	Patients adolescents âgés entre 12 ans et 17 ans souffrant de DA modérée à sévère qui nécessitent un traitement systémique.	Demande de remboursement	Analyses en sous-population selon le score IGA (IGA 3 et IGA 4).
Comparateurs	- Intervention : dupilumab + émollients - Comparateurs : émollients	Absence de traitement systémique disposant d'une AMM Choix du topique : cohérence	Comparateur : émollients + facteurs d'ajustement pour prendre en compte l'impact

	seuls	avec les données disponibles chez l'adolescent (bras contrôle incluant des émoullients sans adjonction de corticoïdes)	des dermocorticoïdes dans les 2 bras.
--	-------	--	---------------------------------------

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.

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 faite en référence à la prise en compte des bénéfices pour les aidants.

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.

Il est noté que si l'horizon temporel a été défini en référence à la durée entre les bornes d'âge de l'adolescence (12 à 18 ans) et que l'âge de la population simulé est de 12 ans, il est différent de l'âge moyen de la population de l'essai (14 ans). Une analyse de sensibilité a été réalisée en prenant un âge à l'entrée du modèle de 14 ans et un HT de 4 ans, l'impact est limité (+5,72% de RDCR).

Le taux d'actualisation retenu est conforme au guide HAS en vigueur au moment du dépôt de dossier.

Population d'analyse

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

Concernant les analyses en sous-population réalisées sur le critère IGA, l'industriel précise que l'ensemble des patients de l'étude R668-AD-1526 sont tous des patients considérés comme sévères car nécessitant un traitement systémique et que le score IGA ne suffit pas à lui seul pour qualifier un patient candidat à un traitement systémique et donc au dupilumab. S'il considère que ces analyses ont une portée limitée, elles montrent néanmoins que plus l'atopie est attendue importante, de plus l'impact du traitement sur la qualité de vie est important. Le coût par QALY est attendu augmenter pour des populations présentant une atopie modérée. Il augmente de 12% par rapport à l'analyse de référence chez les patients présentant une atopie modérée selon le seul critère IGA alors même qu'ils sont attendus être « sévères » sur un ensemble plus large de critères.

Comparateurs

Compte tenu de l'objectif de l'étude, le dupilumab est un traitement de 2^e intention, en cas d'échec des topiques.

Aucun traitement systématique n'a d'AMM dans l'indication. Le recours aux traitements hors AMM, dans de rares cas compte tenu du profil de tolérance de ces

traitements, traduit vraisemblablement le besoin médical. Ces traitements sont utilisés dans les circonstances d'impasse thérapeutique. L'exclusion des traitements systémiques et de la photothérapie est acceptable.

Bien que ne répondant pas aux traitements par topiques, les topiques continuent d'être utilisés. Il est donc attendu en vie réelle que des dermocorticoïdes puissent être utilisés en plus de dupilumab. Le choix des comparateurs est cohérent avec les données cliniques disponibles chez les adolescents, néanmoins l'absence des dermocorticoïdes limite la transposabilité attendue des résultats.

6.3 La modélisation

6.3.1 La population simulée

Les caractéristiques de population simulée sont dérivées de celles de l'essai de phase III R668-AD-1526, à savoir les patients adolescents souffrant de DA sévère qui nécessitent un traitement systémique. Dans cet essai, les patients ont été suivis pendant 16 semaines.

Les patients éligibles (n=251 patients) remplissaient les critères suivants :

- Patients adolescents âgés entre 12 et 17 ans atteints de DA modérée à sévère ;
- Un score IGA ≥ 3 ;
- Un score EASI ≥ 16
- Un score Numerical Rating Scale (NRS) ≥ 4 ;
- Une surface corporelle atteinte (BSA) $\geq 10\%$;
- Avec une réponse inadéquate ou non suffisante aux traitements topiques habituellement utilisés pour le traitement de la DA modérée ou sévère dans les 6 mois avant l'entrée dans l'étude.

Tableau 4. Caractéristiques de la population simulée

Caractéristiques	Valeurs
Âge (années) (SD)	14,5 (1,7)
Individus de sexe masculin (%)	59,0
Temps moyen depuis le diagnostic de la DA en année / médian (SD)	12,2 (3,2)
Score EASI moyen (SD)	35,5 (14,2)
IGA (0-4) %	
3	46,2%
4	53,8%
SCORAD moyen (0-103) (SD)	70,3 (13,7)
POEM (SD)	21,0 (5,27)
cDLQI moyen / médian	13,6 (6,82) / 12,0
Score HADS total moyen (SD)	12,5 (7,99)
• HADS lié à l'anxiété moyen (SD)	7,8 (4,63)
• HADS lié à la dépression moyen (SD)	4,6 (4,07)

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

- L'étude observationnelle EPI-CARE (*Epidemiology of Children with Atopic Dermatitis Reporting on their Experience*), volet France. Cette étude se fonde sur les résultats d'un questionnaire en ligne proposé dans plusieurs pays dont la France. Les membres d'un panel *Grande Consommation* qui remplissaient les critères d'inclusion (adultes avec des enfants âgés de 6 mois à moins de 18 ans) recevaient un email afin de participer à l'étude. Des quotas ont été appliqués en fonction du genre, de l'âge, de la région et la répartition urbaine/rurale. En France, 4 506 individus ont été interrogés dont 1 510 adultes ayant un enfant entre 12 et 17 ans dont 213 atteints d'une DA et 16 avec une DA sévère selon le score POEM.
- L'étude française ECLADO, réalisée en vie réelle et menée sur 399 parents d'adolescents souffrant de dermatite atopique a évalué le fardeau de la maladie sur les patients et les aidants en fonction du niveau de sévérité de la dermatite atopique (ECLADO 2019).

Le **Tableau 5** présente les caractéristiques de la population simulée en comparaison à celle de la population française (EPI CARE et ECLADO).

Tableau 5. Analyse de la représentativité de la population simulée

Caractéristiques des patients	Etude 1526	Etude EPI-CARE France sévère selon POEM	ECLADO sévère	ATU adolescent
Effectif (n)	251	16	38	40
Poids (kg) moyen (SD) / médian	65,2 (21,99) / 59,4	55,70 (NR) / 55,00*	15,24 (1,57)	
< 60 kg	128 (51%)	58 (61%)*	NR	
≥ 60 kg	123 (49%)	35 (38%)*	NR	
Age moyen (SD) / médian	14,5 (1,70) / 14	14,87 (1,62) / 14,75	NR	15,19 (2,07) / 15,25***
Sexe (% homme)	59,0%	69,9%	NR	57,5% ND
Temps moyen (ET) / médian depuis le diagnostic (années)	12,2 (3,20) / 13	ND	ND	12,74 (4,26) / 13***
SCORAD moyen (ET) / médiane	70,3 (13,70) / 69,4	ND	ND	58,4** (14,08) / 56,4
Score HADS total moyen (SD)	12,5 (7,99)	20, 60 (NR)	NR	
Score HADS lié à l'anxiété moyen (SD)	7,8 (4,63)	12,34 (3,96)	NR	
Score HADS lié à la dépression moyen (SD)	4,6 (4,07)	8,26 (3,02)	NR	
POEM	21	19,3	20,7	
cDLQI (ET) / médiane	13,6 (6,82) / 12,0	ND	17,5 (6,13) / 16,5	ND

NR : non reporté

* Patients atteints d'une DA modérée à sévère (n=95)

**54,3 en incluant les SCORAD de 10 patients sous traitements systémique dont 2 sous DUPIXENT®

*** Date considérée pour définir l'âge et l'ancienneté de la maladie par rapport au 30/12/2019 et non à l'inclusion dans l'ATU

L'industriel note que les patients ont une différence de poids entre les participants à l'étude EPI-CARE et les patients inclus dans l'essai 1526, avec 61% versus 51% des patients pesant moins de 60 kg respectivement et un poids moyen de 55,7 kg versus 65,2 kg. Il précise que les analyses en sous-groupe de l'essai 1526 ont montré qu'il n'y avait pas de différence significative en fonction du poids sur les résultats ($p=0,683$ d'après le post table 6.1.2.5/1 du CSR de l'étude 1526).

La répartition du poids n'étant pas représentative des patients français dans l'essai conduit en Amérique du Nord, les données du volet France de l'étude EPI-CARE ont été utilisées pour ce paramètre.

Les ATU pour les patients adolescents atteints de dermatite atopique ont débuté le 7 octobre 2019 et que les données présentées sont celles disponibles au 30 décembre 2019. Le SCORAD moyen était de 58,4 (76,5% des patients avec un SCORAD sévère). Ces valeurs de SCORAD sont estimées à l'inclusion dans l'ATU chez des patients en cours de traitement par topiques (+/- émollients, +/- dermocorticoïdes, +/- Protopic®) alors que dans l'essai 1526 les patients ont eu un wash-out, ce qui explique en partie les différences des scores. Le même écart avait été constaté entre les données d'essai CAFE et celle d'ATU chez l'adulte.

Analyse HAS

Sur la base des caractéristiques disponibles dans les études rapportées par l'industriel, la représentativité de la population simulée semble acceptable, en considérant l'absence d'impact attendu du poids sur l'efficacité des traitements.

Il est toutefois noté un différentiel de plus de 10 points concernant le SCORAD entre les données d'essais et d'ATU. Dans la mesure où les résultats sont dépendant de la sévérité de la maladie, le RDCR observé pourrait être impacté par cette différence. Si le différentiel est expliqué par l'industriel par le « wash-out » pré inclusion, il n'en demeure pas moins que les patients à traiter sont attendus déjà pris en charge et donc avec un impact potentiellement moins important du traitement sur la qualité de vie que celui observé à partir de l'essai clinique.

6.3.2 La structure du modèle

► Type de modèle et états modélisés

Le modèle retenu est constitué d'un arbre de décision pour la phase d'initiation, suivi par un cycle de Markov annuel à 3 états : « dupilumab + topiques », « topiques seuls » ou « Décès » (voir Figure 1).

Le choix de modélisation se base sur la notion de patients répondeurs ou non-répondeurs au traitement par le dupilumab à la semaine 16.

► 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 + émollients, soit sous émollients seuls.

La réponse aux traitements est évaluée à 16 semaines à partir du score EASI¹ de 75% dérivé des données de l'essai 1526. 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 ».

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 + émollients :

Les patients ayant initiés leur traitement avec dupilumab + topiques et n'ayant pas répondu après 16 semaines, continuent uniquement les traitements émollients 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. Les patients toujours répondeurs à 52 semaines poursuivent dans le modèle de Markov dans l'état « dupilumab + topiques » (en cas de non décès).

Emollients seuls :

Les patients ayant initiés leur traitement avec émollients seuls continuent ce traitement 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 émollients ayant répondu aux traitements après 16 semaines, ont une probabilité conditionnelle d'être toujours répondeur à 52 semaines est estimée.

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'à l'arrêt du traitement ou au décès.

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

Topiques seuls :

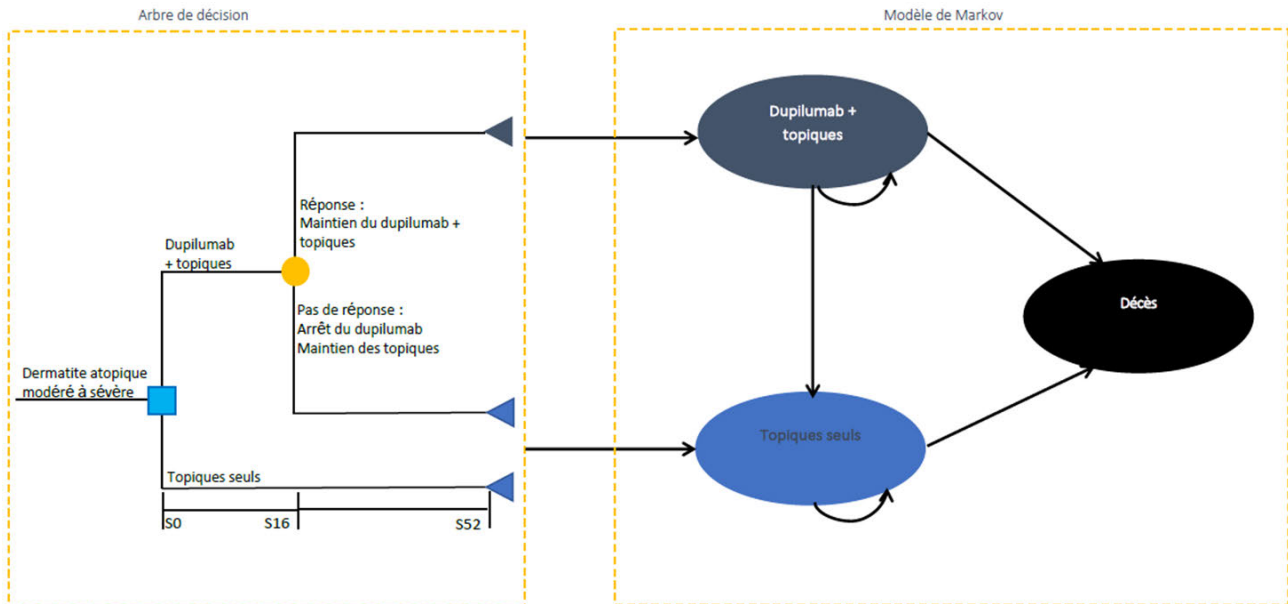
Les patients dans l'état « topiques seuls » sont supposés rester dans cet état indépendant du taux de réponse et ce jusqu'au décès éventuel (aucun taux d'arrêt de traitement n'a été supposé).

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 impacte les coûts associés mais pas l'utilité (une utilité moyenne estimée à partir des répondeurs et non répondeurs est appliquée à cet état cf. partie utilité).

Les patients sous dupilumab peuvent avoir des événements indésirables ou arrêter leur traitement et rejoindre l'état « topiques seuls ». Dans le modèle, aucun EI n'a été pris en compte dans le bras « topiques seuls ».

¹ 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 et > 15: DA severe.

Figure 1. Structure du modèle tel que présentée par l'industriel (source rapport technique)



*En analyse de référence, « topiques » désigne les émollients seuls.

6.3.1 Prise en compte de la dimension temporelle

Durée de simulation

La durée de simulation est de 6 ans. A 6 ans, 24,8% des patients sont toujours sous traitement par dupilumab et 75,2% reçoivent des émollients seuls.

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. Afin de refléter cette apparition graduelle de l'efficacité entre les semaines 8 et 16, l'efficacité est captée par l'amélioration du score moyen d'utilité des patients indépendamment de leur réponse au traitement à la semaine 16.

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.

6.3.2 Données cliniques

► Essai clinique 1526

Essai clinique de phase III sur les patients adolescents (n=251) âgés de 12 à 17 ans dans le traitement de la DA modérée ou sévère.

L'étude a porté sur 9 centres au Canada et 36 centres aux États-Unis. Le 1^{er} patient a été inclus le 21 mars 2017 et l'analyse principale a été faite le 5 avril 2018.

Les principaux critères d'inclusion étaient :

- Patients âgés de ≥ 12 à < 18 ans au moment de l'inclusion
- Diagnostic de dermatite atopique selon les critères consensuels de l'Académie Américaine de Dermatologie lors de la visite d'inclusion
- Dermatite atopique chronique diagnostiquée au moins 1 an avant la visite d'inclusion
- Score IGA ≥ 3
- Score EASI ≥ 16
- Score d'évaluation d'intensité du prurit NRS ≥ 4
- Score BSA (surface corporelle atteinte) $\geq 10\%$
- Antécédents documentés et récents (dans les 6 mois avant l'inclusion) de réponse insuffisante à un ou plusieurs médicaments topiques pour la dermatite atopique ou pour qui des traitements topiques étaient médicalement déconseillés (intolérance, effets secondaires importants etc.)
- Les patients ayant eu recours à un traitement systémique de façon documentée pour le traitement de la DA au cours des 6 derniers mois ont également été considérés comme des répondeurs inadéquats à des traitements topiques et étaient éligibles à un traitement par le dupilumab après une période de wash-out.

Les principaux critères de non inclusion étaient :

- Traitement avec des corticoïdes topiques ou des inhibiteurs topiques de la calcineurine dans les 2 semaines avant l'initiation du traitement.
- Utilisation d'un des traitements suivants dans les 4 semaines précédant la visite d'inclusion (immunosuppresseurs/immunomodulateurs i.e. corticoïdes systémiques, ciclosporine, mycophénolate-mofétil, interféron gamma, azathioprine, méthotrexate ; photothérapie pour le traitement de la DA ; traitements biologiques).

Les patients ont été randomisés selon un ratio 1 :1 :1 dans l'un des trois bras de traitement suivant pendant 16 semaines (avec un suivi de 12 semaines après arrêt si patients non inclus dans l'étude OLE) :

- Dupilumab Q2W (200 mg ou 300 mg) + émollients

Pour les patients <60 kg : dose de charge de 400 mg le 1^{er} jour puis 200 mg par injection sous-cutanée (SC) toutes les 2 semaines.

Pour les patients ≥ 60 kg : dose de charge de 600 mg le 1^{er} jour puis 300 mg par injection sous-cutanée (SC) toutes les 2 semaines.

- Dupilumab Q4W + émollients

Dose de charge de 600 mg le 1^{er} jour puis 300 mg par injection sous-cutanée (SC) toutes les 4 semaines, quel que soit le poids des patients. Afin de maintenir le caractère en double aveugle de l'étude, les patients du groupe dupilumab Q4W recevaient une injection SC de placebo entre les doses du dupilumab de S2 à S14 afin que la fréquence d'injection corresponde aux 2 autres groupes.

- Placebo + émollients

Pour les patients < 60 kg, la moitié recevait une dose de placebo équivalente à 200 mg du dupilumab toutes les 2 semaines et l'autre moitié recevait une dose de placebo équivalente à 300 mg du dupilumab. Les patients ≥ 60 kg recevaient l'équivalent d'une dose de 300 mg. Comme pour les groupes traités par le dupilumab, les patients recevaient une quantité double correspondant à la dose de charge lors du 1^{er} jour de traitement.

Les co-critères de jugement principaux étaient : le pourcentage de patients atteignant un IGA 0 ou 1 avec une réduction d'au moins 2 points entre l'inclusion et S16 et le pourcentage de patients répondeurs EASI-75 (amélioration de l'EASI ≥ 75 %) entre l'inclusion et S16.

La randomisation était stratifiée selon le score IGA à l'inclusion (score IGA = 3 *versus* score IGA = 4) et le poids des patients (< 60 kg et ≥ 60 kg) avec environ 120 patients inclus dans chaque catégorie.

Un patient était considéré comme « non-répondeur » en cas :

- de sortie de l'étude (à partir du moment de sa sortie d'étude) ;
- d'utilisation d'un traitement de secours (à partir du moment de son utilisation) ;
- de données manquantes à S16.

Des analyses de sensibilité ont été menées en excluant les données des patients ayant eu recours à des traitements de secours ou avec des données manquantes.

La tolérance a également été analysée. Les analyses de tolérance ont été menées sur la population « Safety Analysis Set » (SAS) incluant tous les patients ayant été randomisés, ayant reçu au moins une injection du médicament étudié et analysé comme ayant été traité.

Tableau 6. Résultats de l'essai 1526

	placebo (N=85)	dupilumab Q2W (N=82)
Pourcentage de variation entre l'inclusion et S16 du score EASI - % (± ET) <i>Différence vs placebo</i> [IC95%] <i>p*</i>	-23,6 (±5,49)	-65,9 (±3,99)
	-42,3 [-55,60 ; -29,0] <0,0001	
Pourcentage de variation entre l'inclusion et S16 du score NRS de prurit moyen hebdomadaire - % (± ET) <i>Différence vs placebo</i> [IC95%] <i>p*</i>	-19,0 (±4,09)	-47,9 (±3,43)
	-29,0 [-39,54 ; -18,38] <0,0001	
Pourcentage de patients avec une amélioration (réduction ≥ 3 points) du score NRS de prurit moyen hebdomadaire entre l'inclusion et S16 – n/N (%) <i>Différence vs placebo %</i> [IC95%] <i>p*</i>	8/85 (9,4)	40/82 (48,8)
	39,4 [26,90 ; 51,84] <0,0001	
Pourcentage de patients avec une amélioration (réduction ≥ 4 points) du score NRS de prurit moyen hebdomadaire entre l'inclusion et S16 – n/N (%) <i>Différence vs placebo %</i> [IC95%] <i>p*</i>	4/84 (4,8)	30/82 (36,6)
	31,8 [20,45 ; 43,20] <0,0001	
Pourcentage de patients répondeurs EASI-50 (amélioration de l'EASI ≥ 50 %) entre l'inclusion et S16 – n/N (%) <i>Différence vs placebo %</i> [IC95%] <i>p*</i>	11/85 (12,9)	50/82 (61,0)
	48,0 [35,29 ; 60,78] <0,0001	
Pourcentage de patients répondeurs EASI-90 (amélioration de l'EASI ≥ 90 %) entre l'inclusion et S16 – n/N (%) <i>Différence vs placebo %</i> [IC95%] <i>p*</i>	2/85 (2,4)	19/82 (23,2)
	20,8 [11,13 ; 30,50] <0,0001	
Délai médian d'apparition de l'effet sur le prurit (amélioration ≥ 3 points du score NRS) – semaines <i>Hazard Ratio (vs placebo)</i> [IC95%] <i>p*</i>	NA	5,4
	2,249 [1,490 ; 3,393] 0,0001	
Délai médian d'apparition de l'effet sur le prurit (amélioration ≥ 4 points du score NRS) – semaines <i>Hazard Ratio (vs placebo)</i> [IC95%] <i>p*</i>	NA	11,4
	2,401 [1,448 ; 3,983] 0,0007	
Variation de la surface corporelle atteinte (BSA) entre l'inclusion et S16 (± ET) <i>Différence vs placebo*</i> [IC95%] <i>p*</i>	-11,66 (2,720)	-30,11 (2,337)
	-18,44 [-25,117 ; -11,770] <0,0001	

Variation entre l'inclusion et S16 du score SCORAD (± ET) <i>Différence vs placebo*</i> [IC95%] p*	-17,6 (3,76)	-51,6 (3,23)
	-34,0 [-43,41 ; -24,58] <0,0001	
Variation entre l'inclusion et S16 du score C-DLQI (± ET) <i>Différence vs placebo*</i> [IC95%] p*	-5,1 (0,62)	-8,5 (0,50)
	-3,4 [-5,01 ; -1,80] <0,0001	
Variation entre l'inclusion et S16 du score POEM (± ET) <i>Différence vs placebo*</i> [IC95%] p*	-3,8 (0,96)	-10,1 (0,76)
	-6,3 [-8,63 ; -4,01] <0,0001	
Variation entre l'inclusion et S16 du score NRS de prurit moyen hebdomadaire (± ET) <i>Différence vs placebo*</i> [IC95%] p*	-1,54 (0,303)	-3,70 (0,250)
	-2,16 [-2,935 ; -1,389] <0,0001	
Pourcentage de variation entre l'inclusion et S4 du score NRS de prurit moyen hebdomadaire - % (± ET) <i>Différence vs placebo*</i> [IC95%] p*	-12,5 (3,06)	-34,7 (2,99)
	-22,2 [-30,55 ; -13,85] <0,0001	
Variation entre l'inclusion et S16 du score HADS (± ET) <i>Différence vs placebo*</i> [IC95%] p*	-2,5 (0,80)	-3,8 (0,68)
	-1,3 [-3,30 ; -0,76] NS	

*L'intervalle de confiance (IC) avec la valeur p sont basés sur la différence de traitement (groupe dupilumab vs placebo) de la variation (%) moyenne ajustée calculée par la méthode des moindres carrées, issue d'un modèle ANCOVA, avec comme covariable la valeur à l'inclusion et comme facteurs fixes le traitement, la sévérité initiale de la maladie [IGA = 3 vs IGA = 4] et le poids à l'inclusion [<60 kg vs ≥60 kg]. Les résultats sont exprimés sur la population ITT.

Note : les patients dont le score était manquant à S16 ont été considérés comme non-répondeurs.

Pour les critères « Délai médian d'apparition de l'effet sur le prurit (amélioration ≥3 points du score NRS) » et « Délai médian d'apparition de l'effet sur le prurit (amélioration ≥4 points du score NRS) », moins de 50 % des patients du bras placebo ont atteint une réduction du score NRS d'au moins 3 points. Le délai médian n'était donc pas calculable, d'où NA.

Source : Tableaux 20 à 41 du CSR

► Etude OLE pédiatrique

Etude d'extension mono bras non-comparative permettant un suivi à plus long terme de 275 patients adolescents âgés entre 12 et 17 ans atteints de DA modérée ou sévère ayant participé à un essai clinique comprenant du dupilumab dans le traitement de la DA. Les patients étaient recrutés dans 67 centres différents dont 17 en Europe et 50 en Amérique du Nord. La durée de traitement pouvait aller jusqu'à 260 semaines (5 ans). Les patients étaient suivis chaque semaine par un appel téléphonique et tous les trois mois à l'hôpital.

Il s'agit d'une analyse intermédiaire réalisée au cut-off du 15 décembre 2018, concernant les adolescents ≥12 et <18 ans atteints de dermatite atopique modérée à sévère.

L'étude est toujours en cours. Son objectif est d'évaluer la tolérance et l'efficacité à long-terme du dupilumab chez les adolescents ≥12 et <18 ans atteints de dermatite atopique modérée à sévère.

Les principaux critères d'inclusion étaient :

- Patients âgés de ≥ 6 mois à < 18 ans au moment de l'inclusion dans l'étude pivot ;
- Participation à une étude antérieure avec dupilumab chez des patients atteints de DA, ayant réalisé les visites et les évaluations requises pour le traitement et le suivi définies dans le protocole d'étude préalable (les patients issus de l'étude 1526 devaient avoir complété au moins 50 % des visites).

Les principaux critères d'exclusion étaient :

- Apparition d'un événement indésirable grave, considéré comme lié à dupilumab lors de la participation à l'étude clinique précédente ;
- Apparition d'un événement indésirable, considéré comme lié à dupilumab ayant entraîné un arrêt définitif de l'étude lors de la participation à l'étude clinique précédente ;
- Traitement avec un produit investigué, autre que dupilumab, dans les 8 semaines ou avec 5 demi-vies, avant l'inclusion ;
- Utilisation d'un des traitements suivants dans les 4 semaines précédant la visite d'inclusion (corticoïdes systémiques, immunosuppresseurs/ immunomodulateurs i.e. ciclosporine, mycophénolate-mofétil, interféron gamma, azathioprine, méthotrexate... ; photothérapie pour le traitement de la DA ; traitements biologiques ; vaccins vivants)
- Infection active aiguë ou chronique nécessitant un traitement avec antibiotiques systémiques, antiviraux, anti-protistes, antifongiques, dans les 2 semaines avant l'inclusion.

Les patients âgés de ≥ 12 à < 18 ans recevaient une dose fixe de 300 mg toutes les 4 semaines.

Les patients atteints de DA, âgés de > 12 à < 18 ans au moment de l'inclusion, ayant participé à une étude clinique antérieure avec dupilumab dans la DA étaient éligibles à cette étude d'extension.

La dose a été augmentée en cas de réponse clinique insuffisante à la semaine 16 avec :

- Patients ≥ 60 kg : 300 mg toutes les 2 semaines ;
- Patients < 60 kg : 200 mg toutes les 2 semaines.

Aucun calcul de puissance ou de nombre de sujets nécessaires n'a été réalisé.

Il était estimé qu'approximativement 300 adolescents seraient inclus dans l'étude OLE.

L'ensemble des analyses a été effectué sur la population ayant reçu dupilumab « Safety Analysis Set ».

Tableau 7. Résultats de l'analyse intermédiaire du 12 décembre 2018.

Principaux critères d'efficacité	A l'inclusion (OLE)	Semaine 4	Semaine 16	Semaine 52*
Pourcentage de patients atteignant un IGA 0 ou 1, n/N (%)	27/299 (9,0%)	43/298 (14,4%)	77/295 (26,1%)	46/106 (43,4%)
Pourcentage de patients répondeurs EASI-75 par rapport à l'inclusion dans les études précédentes, n/N (%)	65/299 (21,7%)	128/297 (43,1%)	171/295 (58,0%)	84/104 (80,8%)
Pourcentage de patients répondeurs EASI-50 par rapport à l'inclusion dans les études précédentes, n/N (%)	144/299 (48,2%)	206/297 (69,4%)	251/295 (85,1%)	97/104 (93,3%)

Pourcentage de patients répondeurs EASI-90 par rapport à l'inclusion dans les études précédentes, n/N (%)	33/299 (11,0%)	60/297 (20,2%)	88/295 (29,8%)	58/104 (55,8%)
Pourcentage de réduction du score EASI par rapport à l'inclusion dans les études précédentes, % (ET)	-54,0 (29,96)	-66,4 (28,71)	-73,1 (23,69)	-86,0 (19,72)

Source : Tableau 17 des réponses cliniques à l'EMA

*Les résultats à 52 semaines concernent les patients ayant terminé l'étude

► Essai clinique CHRONOS

Essai clinique de phase III sur les patients adultes (n=740) atteints de DA modérée ou sévère, non contrôlée par traitement topique, comparant les stratégies « dupilumab + dermocorticoïdes + émollients » et « dermocorticoïdes + émollients » pendant 52 semaines, avec la possibilité de recevoir un inhibiteur de calcineurine topique dans chacun des deux bras de traitement. Elle renseigne l'efficacité du dupilumab, en association au traitement topique, chez des patients nécessitant un traitement systémique. Le suivi à 52 semaines permet également une mesure du taux d'arrêt des associations « dermocorticoïdes + émollients » et « dupilumab + dermocorticoïdes + émollients » sur la première année.

Afin d'utiliser les résultats de cette étude, l'industriel a analysé la comparabilité des patients des essais 1526 et CHRONOS.

Tableau 8. Caractéristiques démographiques et cliniques des patients des études CHRONOS et 1526 à l'inclusion dans l'étude du traitement

Caractéristiques des patients (éléments communs)	Étude 1526 (Tous patients)	Etude CHRONOS (Tous patients)	Etude CHRONOS (18-25 ans)
Effectif (n)	251	740	176
Age moyen (SD) / médian (année)	14,5 (1,70) / 14	37,1 (13,46) / 35	21,6 (2,2) / 22
Sexe (% homme)	59,0%	60,3%	59,7%
Temps moyen (SD) / médian depuis le diagnostic (années)	12,2 (3,20) / 13	28,4 (14,57) / 27	17,3 (5,2) / 18
EASI moyen (SD) / médiane	35,5 (14,16) / 32,8	32,5 (12,90) / 29,6	31,7 (12,2) / 29,3
IGA moyen (SD) / médiane	3,5 (0,5) / 4,0	3,5 (0,5) / 3	-
Répartition score IGA (%)	IGA 3 = 46,2% IGA 4 = 53,8%	IGA 3 = 53,1% IGA 4 = 46,9%	IGA 3 = 60,2% IGA 4 = 39,8%
SCORAD moyen (SD) / médiane	70,3 (13,70) / 69,4	66,4 (13,86) / 65,2	65,4 (13,6) / 64,7
cDLQI ou DLQI moyen (SD) / médiane	13,6 (6,82) / 12,0	14,5 (7,27) / 14	13,6 (7,0) / 13

SD : standard deviation

Tableau 9. Taux de maintien de la réponse de la semaine 16 à la semaine 52 dans le bras dupilumab et placebo, sur la base de la réponse clinique EASI-75

	Etude CHRONOS tous patients		Etude CHRONOS 18-25 ans	
	Dupilumab + topiques (n=106)	Placebo + topiques (n=315)	Dupilumab + topiques (n=21)	Placebo + topiques (n=80)
% de patients répondeurs à 16 semaines	68,9% (n=73)	23,5% (n=74)	61,9% (n=13)	26,3% (n=21)
Nombre de patients répondeurs à 52 semaines parmi les répondeurs à S16	n=60	n=44	n=11	n=15
Probabilité de maintien du traitement à S52	0,822 (=60/73)	0,595 (=44/74)	0,846 (=11/13)*	0,714 (=15/21)*

* Utilisés pour extrapoler les données d'efficacité de l'étude 1526 (adolescents) au-delà de la semaine 16 pour chacun des deux bras de traitement

Bien que l'effectif des répondeurs 18-25 ans dans CHRONOS permettant l'estimation de la probabilité conditionnelle de réponse à 52 semaines est faible, ces données ont été retenues pour extrapoler le taux de réponses à 52 semaines des patients de l'étude 1526 car elles sont plus conservatrices.

A l'exception des facteurs liés à l'âge des patients (âge moyen, temps depuis diagnostic), les caractéristiques des patients inclus dans l'étude CHRONOS sont globalement comparables à celles des patients de l'essai 1526. La différence observée pour le SCORAD chez les patients inclus dans l'étude 1526 (70,3) et CHRONOS (65,4) est de 4,9. Pour le (c)DLQI, on observe un score moyen chez les adolescents de 13,6 dans l'essai 1526, identique à celui mesuré sur les patients âgés de 18 à 25 ans dans l'essai CHRONOS. Enfin, pour le score EASI, on observe un score moyen de 35,5 dans l'étude 1526 versus 31,7 dans l'étude CHRONOS, soit une différence de 4 points. Cela confirme la comparabilité des patients inclus dans les deux essais cliniques.

► Autres données disponibles chez les adultes

Chez les adultes, deux autres essais ont été réalisés SOLO 1 et 2 et CAFE. Les *design* des essais SOLO et CAFE chez les adultes sont comparables à celui de l'essai 1526 réalisé chez l'adolescent. A noter, l'essai CAFE retient une définition différente des topiques qui intègre les dermocorticoïdes.

Les caractéristiques des patients inclus sont présentées dans le tableau ci-dessous.

Tableau 10. Caractéristiques des patients

Caractéristiques	SOLO 1&2 (18-25 ans)	CAFE (18-25 ans)	SOLO 1&2 (Tous)	CAFE (Tous)
Effectif (n)	325	68	1379	325
Age moyen (ET) / médian (année)	21,7 (2,2) / 22	21,3 (2,2) / 21	38,3 (14,28) / 36	38,4 (13,13) / 38,0
Sexe (% homme)	56,9%	54,4%	57,9%	61,2%
Temps moyen (ET) / médian depuis le diagnostic (années)	17,5 (5,3) / 19	18,6 (4,8) / 19	28,1 (15,01) / 26,0	30,4 (14,8) / 29

EASI moyen (ET) / médiane	32,5 (13,7) / 29,8	34,5 (11,9) / 32,5	33,0 (13,7) / 29,9	33,1 (10,56) / 31,6
IGA moyen (ET) / médiane	-	-	3,5 (0,5) / 3	3,5 (0,50) / 3,0
Répartition score IGA 3 (%)	53,2%	51,5%	51,6%	52,6 %
SCORAD moyen (ET) / médiane	67,7 (13,3) / 65,9	67,8 (14,1) / 68,8	67,8 (13,85) / 67,1	67,2 (12,29) / 66,7
POEM	20,2	18,8	ND	ND
cDLQI ou DLQI moyen (ET) / médiane	14,4 (7,5) / 14,0	14,5 (7,6) / 14,5	ND	13,8 (7,75) / 13,0

La comparaison des taux de réponses observés dans les essais permet de montrer que les taux de réponse des patients traités par l'association dupilumab+dermocorticoïdes sont supérieurs à ceux observés lorsque les patients sont traités par le dupilumab seul. Plus particulièrement, le taux de réponse EASI-75 mesuré à la semaine 16 était de 58% sur la population adolescente dans OLE (patients traités par l'association) alors que qu'il était inférieur et égal à 41,5 dans l'essai 1526 (patients traités par dupilumab Q2W seul) (cf. **Tableau 11**).

L'industriel considère que l'association des dermocorticoïdes au dupilumab accentue le taux de réponse EASI-75 à la semaine 16 et teste l'impact attendu de l'adjonction de dermocorticoïdes par le biais d'un facteur d'ajustement dans une analyse de sensibilité.

Tableau 11. Réponse EASI-75 de la semaine 16 dans les différentes études d'intérêts pour les patients qui initient un traitement par le dupilumab

	Etude 1526	SOLO 1&2 tous	Etude OLE adolescents	Etude CAFE	Etude CHRONOS
Traitement(s) reçu(s)	Dupilumab + topiques		Dupilumab + topiques + dermocorticoïdes		
% de patients répondeurs à 16 semaines	41,5%	47,7%	58,0%	18-25 ans : 59,3% Tous patients : 62,6%	18-25 ans : 61,9% Tous patients : 68,9%

Le Tableau 12ci-dessous résume les différentes données d'efficacité disponibles dans les essais de phase III réalisés chez l'adolescent et chez l'adulte en fonction du comparateur de l'essai et de l'âge des patients.

Tableau 12. Résumé des données d'efficacité disponibles

Essais cliniques (EASI75)		1526 / Mo- dèle (Ado- lescent)	SOLO 1&2		CHRONOS		CAFE	
			(Tous patients)	(18-25 ans)	(Tous patients)	(18-25 ans)	(Tous pa- tients)	(18-25 ans)
Bras placebo		Emollients seuls			Emollients + dermocorticoïdes			
Effectif total		251	1379	325	740	176	325	68
Effectif placebo		85	460	110	315	80	108	18
Effectif dupilumab QW/Q4W		84	462	112	319	75	110	23
Effectif dupilumab Q2W		82	457	103	106	21	107	27
Répondeur S16 sous placebo	%	8,2%	13,3%	12,7%	23,2%	26,3%	29,6%	33,3%
	Nb	7	61	14	73	21	32	6
Répondeur S16 sous dupilumab Q2W	%	41,5%	47,7%	53,4%	68,9%	61,9%	62,6%	59,3%
	Nb	34	218	55	73	13	67	16

6.3.3 Estimation des probabilités de survenue d'événements intercurrents

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 13 présente les probabilités associées et leurs sources en fonction des traitements reçus.

La probabilité de réponse à 16 semaines est évaluée par une réduction d'au moins 75% du score EASI par rapport à l'inclusion dans l'essai 1526.

La probabilité de maintien de la réponse à 52 semaines se fonde sur la probabilité conditionnelle d'être répondeur à la semaine 52 si le patient était répondeur à la semaine 16 évaluée dans l'essai CHRONOS (patients 18-25 ans).

La probabilité d'arrêt de traitement est toutes causes confondues (EI, perte d'efficacité, absence d'efficacité, demande du médecin ou du patient, etc.) et est supposée augmenter de 1 point tous les ans (AS : 2,5% à 10%, sans augmentation ou avec une augmentation de 2 points de pourcentage). Lors de l'échange technique l'industriel a présenté des données de remboursement d'assureurs aux Etats-Unis (Optum Clinformatics). Ces données reposent sur peu de patients mais montrent une tendance à des arrêts plus fréquents chez les adolescents que chez les adultes (respectivement 31,6% et 21,0% à 12 mois). Cependant, les hypothèses retenues dans la modélisation que ce soient pour le scénario de référence avec 35% de maintenance à 12 mois ou avec le scénario avec « facteur d'ajustement » avec 54% de maintenance à 12 mois semblent conservateur.

L'observance est de 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% tous grades confondus. Pour les réactions au site d'injection, il s'agit d'une fréquence par administration. Pour les autres effets indésirables, il s'agit d'une fréquence par cycle et qui intervient au début de chaque cycle. En analyse de sensibilité déterministe, d'autres sources ainsi qu'une variation de +/- 20% ont été testées sur le coût associé aux réactions au site d'injection et sur le coût moyen pondéré des EI spécifiques au dupilumab. Les EI liés aux traitements ont un impact sur les coûts et sont intégrés dans l'utilité collectée dans les essais cliniques (pas de désutilité spécifique).

Tableau 13. Probabilité associées à la progression des individus dans le modèle

	Dupilumab + Emollients	Emollients seuls	Source
Probabilités d'être répondeur à S16	41,5%	8,2%	1526
Probabilité conditionnelle d'être répondeur à S52 sachant une réponse à S16	0,846	0,714	CHRONOS 18-25 ans
Probabilités d'être répondeur à S52	35,08%	5,88%	Calcul (proba conditionnelle appliquée aux pourcentages de répondeurs dans l'essai 1526)
Probabilité d'arrêt de traitement chez les patients répondeurs en année 1	5,13%	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	Aucune surmortalité Moyenne pondérée sur les sexes en fonction de l'âge		INSEE - Population générale française
Probabilité occurrence d'EI : Conjonctivite allergique	0,119		AR : 1526 AS : Données agrégées 1526 avec EFFC13579 ² AS : Données agrégées 1526 et SOLO 1 et 2 ³
Probabilité occurrence d'EI : Réactions au site d'injection	0,834		
Probabilité occurrence d'EI : Conjonctivite infectieuse	0,119		

6.3.4 Principales hypothèses simplificatrices et d'extrapolation

Les principales hypothèses sont :

- les patients reçoivent seulement des émollissants et pas de dermocorticoïde, une analyse de sensibilité avec un facteur d'ajustement simulant l'effet des dermocorticoïdes calculé à partir des essais CHRONOS (sans dermocorticoïde) et SOLO 1 et 2 (avec) et en conservant le différentiel de réponse entre les deux bras est proposée ;
- une fois le statut de répondeur sous dupilumab + émollissants 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 + émollissants 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 (données CHRONOS à 52 semaines, testées en analyse de sensibilité) ;
- pour les patients sous dupilumab + émollissants, la probabilité d'arrêt de traitement est supposée augmenter de 1 point de pourcentage tous les ans alors qu'elle est constante chez les patients répondeurs sous topiques seuls (testé en analyse de sensibilité avec des variations de 0 à 2 points) ;

- le statut de répondeur chez les patients sous émollissants seuls impacte uniquement les coûts, en effet le niveau d'utilité est supposé égal chez tous les patients sous émollissants 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 ;
- les événements indésirables n'ont pas de conséquence sur le passage d'un état à un autre en raison de leur faible gravité ;
- Aucun EI n'a été intégré dans le bras « topiques seuls » (hypothèse conservatrice).

Analyse de la HAS

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.

L'arbre de décision se fonde sur des données cliniques issues de 2 essais différents 1526 à 16 semaines et CHRONOS à 52 semaines, ce qui peut soulever des questions d'hétérogénéité des données. Si ces essais incluent les 2 seuls comparateurs du modèle, ils ne portent pas sur la même population (adolescents vs jeunes adultes). L'estimation de la probabilité de maintien de la réponse à 52 semaines à partir du faible effectif de patients de 18-25 ans était le choix le plus conservateur. Compte tenu du faible effectif et des données disponibles en général, l'hypothèse selon laquelle la probabilité de réponse conditionnelle n'est pas influencée par l'âge reste à corroborer.

Les données CHRONOS sont les seules disponibles pour estimer la probabilité de maintien de la réponse à 52 semaines. Néanmoins, cet essai a été réalisé en comparant dupilumab + topiques vs topiques seuls mais en incluant dans les topiques des dermocorticoïdes. Les dermocorticoïdes pourraient avoir un impact sur le maintien de la réponse.

L'absence de données comparatives de plus long terme chez l'adolescent génère une incertitude non quantifiable.

Il peut-être noté que les états « dupilumab + topiques » et « topiques seuls » sont entièrement dépendants 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 » à pondérer en fonction des données de chaque traitement. Dans l'analyse de référence telle que proposée par l'industriel, cela a l'avantage de refléter au plus près les données des essais cliniques à 16 semaines, néanmoins la pertinence du recours à une modélisation de type markovienne dans son ensemble peut se poser.

² Essai EFC13579 dans l'asthme chez les patients âgés entre 12 et 17 ans

³ Essais cliniques de phase III (SOLO 1 : n=671 ; SOLO 2 : n=708) menés chez des patients adultes atteints de DA modérée à sévère, non contrôlée par émollissants, comparant les stratégies « dupilumab + émollissants » et « émollissants seuls » pendant 16 semaines. Elles renseignent l'efficacité du dupilumab en monothérapie chez des patients nécessitant un traitement systémique : En situation d'échec ou intolérance à la ciclosporine (CsA) ou pour lesquels la CsA n'est pas appropriée (CsA contre-indiquée ou médicalement déconseillée) Ou ayant reçu précédemment du méthotrexate ou de l'azathioprine.

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'ICER⁴ chez les adultes). Une analyse proposant un modèle du type répondeur/non répondeur a été proposée. Si les résultats semblent montrer que le choix de l'industriel est conservateur, la présentation de cette analyse de sensibilité ne permet pas une expertise de la robustesse des choix et des hypothèses sur lesquels elle repose.

6.4 Mesure et valorisation des états de santé

6.4.1 Sources de données

Les données de qualité de vie associées aux états de santé « dupilumab+topiques » ou « topiques seuls » utilisées pour documenter l'utilité sont issues des questionnaires EQ-5D-3L recueillis dans les essais cliniques SOLO 1 et 2 chez les patients âgés de 18 à 25 ans. Les scores d'utilité EQ-5D sont valorisés à partir de la matrice de pondération française (Chevalier, 2013).

Les données de SOLO 1 et 2 des 18-25 ans, tranche d'âge la plus proche de celles des patients inclus dans l'étude 1526 âgés entre 12 et 17 ans, ont été privilégiées car cet essai :

- Concerne 325 patients entre 18-25 ans venant de plusieurs pays dont la France et 213 patients inclus dans les 2 bras d'intérêt (placebo/dupilumab 2QW) ;
- un nombre de questionnaires EQ-5D disponibles suffisant à l'inclusion et à la semaine 16 (89,1% des patients du bras placebo (n=98/110) et 95,1% des patients du bras dupilumab 2QW (n=98/103) avaient complété le questionnaire EQ-5D) ;
- présente un schéma comparable à celui de l'essai 1526 en termes de comparateurs (topiques = émollients sans dermocorticoïde) ;
- présente des scores de sévérité de la dermatite atopique des patients âgés de 18 à 25 ans comparables à celles des patients de l'étude 1526 ;

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

Le taux de réponse est important avec 6 données manquantes sur les 213 patients analysés.

Tableau 10. Données utilisées pour documenter l'utilité

Score d'utilité EQ5D	Nombre de sujets / Sujets imputés (sujets manquants) [1]					
Visite	FAS SOLO [18-25]		Répondeurs EASI75 à S16		Non répondeurs EASI75 à S16	
	Placebo + topiques N=110	dupilumab Q2W + topiques N=103	Placebo + topiques	dupilumab Q2W + topiques	Placebo + topiques	dupilumab Q2W + topiques
S0	110/0 (0)	103/0 (0)	14/0 (0)	55/0 (0)	96/0 (0)	48/0 (0)
S16	106/53 (4)	101/13 (2)	14/0 (0)	55/0 (0)	92/53 (4)	46/13 (2)

[1] Nombre de sujets sont les patients pour lesquels les données observées sont disponibles.

Les sujets imputés sont ceux imputés selon la méthode LOCF, « last observed carried forward » après la prise d'un traitement de secours.

⁴ ICER (Institute for Clinical and Economic Review) (Rind D 2017).

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

► Pour les patients

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 SOLO 1 et 2.

Suite aux échanges techniques, les patients assignés au bras dupilumab 4QW ne sont pas inclus dans l'estimation de l'utilité à baseline. Les valeurs d'utilité disponibles dans l'essai SOLO1&2 18-25 ans par bras de traitement sont présentées ci-dessous.

Tableau 14. Valeurs d'utilité à l'initiation du traitement : essai SOLO1&2 chez les patients âgés entre 18 et 25 ans

	Placebo + topiques (n=110)	Dupilumab Q2W (n=103)	Valeur agrégée (n=213)
Moyenne (SD/SE)	0,617 0,339/0,0323	0,621 0,346/0,0186	0,619 (0,342/0,0234)
Médiane	0,732	0,732	0,732
Min ; Max	-0,42 ; 1,00	-0,30 ; 1,00	-0,42 ; 1,00

SD : standard deviation ; SE : standard error

De 8 à 16 semaines, la moyenne des différences d'utilité entre l'initiation et la semaine 16 dans chacun des bras d'intérêt de l'essai SOLO 1 et 2 est appliquée à 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 SOLO 1 et 2.

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 + émollients ayant atteint le critère de réponse EASI 75 à 16 semaines dans l'essai SOLO 1 et 2 ;

- 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 + émollients *versus* émollients 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 à noter 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 ».

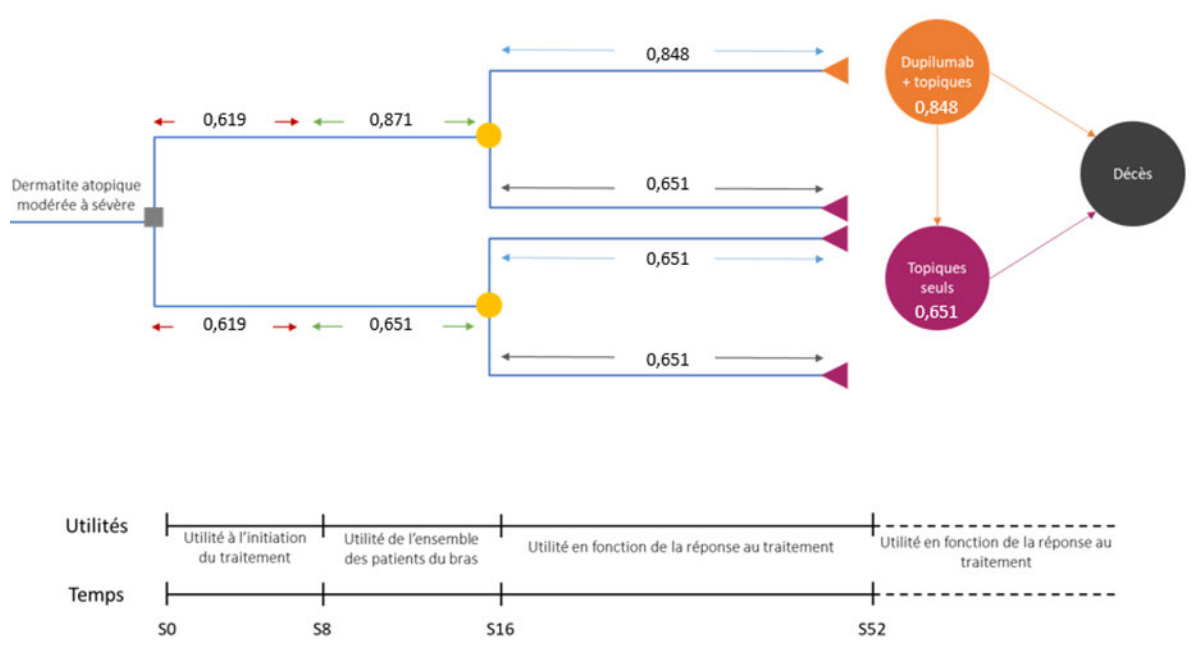
Les scores d'utilité implémentés dans le modèle sont récapitulés dans le Tableau 15 ci-dessous.

Tableau 15. 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)	0,619	0,619	SOLO 1 et 2 / Hypothèse : moyenne de l'utilité à la « baseline » des 2 bras d'intérêt : dupilumab Q2W + topiques, + topiques et placebo + topiques) : N=213
Entre S8 et S16	0,871	0,651	SOLO 1 et 2 / Hypothèse : utilité initiation +/- moyenne des différences observées entre S0 et S16 chez tous les patients répondeurs ou non (soit +0,252 (0,0239) pour dupilumab et +0,032 (0,0233) pour topique seuls) (LS Mean/SE)
Entre S16 et S52 si répondeur	0,848	0,651	Essai SOLO 1 et 2 / Hypothèse - Dupilumab : Utilité initiation +/- moyenne des différences observées entre S0 et S16 de 0,229 (0,0218) chez les patients répondeurs sous dupilumab. - Topiques : Utilité initiation +/- moyenne des différences observées entre S0 et S16 de 0,032 (0,0233) chez tous les patients sous topiques seuls.
Entre S16 et S52 si non répondeur	0,651	0,651	Essai SOLO 1 et 2 / Hypothèse : équivalent à topiques seuls
Phase de maintenance – Modèle de Markov			
Après S52 si répondeur	0,848	0,651	Essai SOLO 1 et 2 / Hypothèse : - Dupilumab : maintien de l'utilité observé en cas de réponse à 16 semaines sur tout l'horizon temporel - Topiques : maintien de l'utilité observé en cas de réponse à 16 semaines sur tout l'horizon temporel
Après S52 si non répondeur ou après arrêt de traitement	0,651	0,651	Essai SOLO 1 et 2 / Hypothèse : équivalent à topiques seuls
Décès	0	0	Hypothèse

*Les patients du bras dupilumab non répondeurs arrêtent le dupilumab et continuent avec les émoullients seuls
LS mean : méthode des moindres carrés

Figure 2. Représentation de l'application des scores d'utilité dans le modèle en analyse de référence



► L'utilité des aidants

Désutilité intégrée dans le modèle

L'étude observationnelle ECLADO a été sélectionnée pour documenter la perte d'utilité pour les aidants. Cette étude a porté sur 400 adolescents français âgés de 12 à 17 ans atteints de dermatite atopique, ainsi que leurs parents. Pour chaque enfant, un parent a répondu à un questionnaire concernant le fardeau de la maladie, les ressources de santé consommées. Un questionnaire EQ-5D-3L leur a aussi été adressé afin que quantifier l'impact de la dermatite atopique de leur adolescent sur leur propre qualité de vie.

Les résultats d'utilité des aidants sont rapportés en fonction de la sévérité de la maladie de l'adolescent selon le score POEM, sur 399 répondants au questionnaire.

Tableau 16. Impact sur la qualité de vie des aidants mesuré par le questionnaire EQ-5D-3L en France (étude ECLADO) chez les parents d'adolescents atteints de DA âgés de 12 à moins de 18 ans : valeurs d'utilités pondérées avec les préférences françaises

	Légère	Modérée	Sévère	Modérée et sévère sans ajustement	Modérée et sévère avec ajustement
Moyenne (SD)	n=230 0,88 (0,18)	n=131 0,77 (0,29)	n=38 0,67 (0,37)	n=169 0,75 (0,37)	N=169 0,69 (0,37)
Différence versus DA légère	-	0,11	0,21	0,13	0,19

Note : sévérité de la DA mesurée avec le score POEM

NA : non applicable ; SD : standard deviation

Pour prendre en compte la désutilité, il est fait l'hypothèse que les patients répondeurs correspondent aux patients atteints de DA légère et que les patients non-répondeurs correspondent aux patients atteints de DA modérée (20%) à sévère (80%). Cette hypothèse est soutenue par le rationnel suivant :

- Dans le modèle, le critère retenu pour évaluer la sévérité de la DA est la diminution de 75% du score EASI, qui est un score composite valide allant de 0 à 72, sur la base du score EASI

est définie telle que : EASI compris entre 0 et 7 : DA légère ; entre 7,1 et 21 : DA modérée ; à partir de 21,1 : DA sévère ;

- La définition de la sévérité en lien avec la nécessité d'un recours au traitement systémique et l'avis des experts concernant la population cible ;
- Les patients étaient inclus dans l'étude 1526 s'ils avaient un score EASI ≥ 16 . Parmi les patients du bras dupilumab Q2W répondeurs EASI-75 à la semaine 16 (n=34), le score moyen à l'inclusion était de $30,41 \pm 9,46$ correspondant à un score de DA sévère
- L'amélioration moyenne du score EASI entre l'inclusion et la semaine 16 pour les patients répondeurs EASI-75 était de 27,1 points, soit un score EASI à la semaine 16 de 3,34 correspondant à une DA légère.

L'industriel précise que l'impact de la classe d'âge (12-15 ans vs 16-17 ans) de l'adolescent sur l'utilité des parents a été exploré et qu'il ne ressort pas de variation importante.

Analyse de la HAS

Mesure de l'utilité des patients

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

Concernant l'utilité des patients adolescents, des limites sont à prendre en compte dans l'appréciation des valeurs estimées et appliquées dans le modèle.

1) Choix de la source

Le choix de retenir l'essai SOLO 1 et 2 plutôt que CHRONOS n'a pas été suffisamment discuté et n'est pas correctement argumenté. CHRONOS est l'essai présentant le plus de recul et sur une population similaire en termes d'indication (besoin de traitement systémique et non en échec ou intolérant). Cet essai comprend cependant la possibilité d'un traitement par corticoïde. L'impact attendu de l'utilisation des données de CHRONOS est important (RDCR +30% à +46%). L'industriel aurait dû discuter davantage l'origine attendue du différentiel observé afin de justifier le fait de retenir SOLO 1 et 2.

L'argument de l'industriel porte sur le nombre de sujets de 18-25 ans dans les essais. Cependant, le fait d'utiliser des analyses en sous populations sur les 18-25 ans est justifié par le fait que les données sont plus conservatrices en se référant à l'essai SOLO 1 et 2. Les analyses réalisées dans le cadre de l'échange technique ont mis en évidence, qu'à l'exception de SOLO 1 et 2, le groupe des 18-25 ans dans les essais cliniques réalisés chez les adultes a un impact significatif en faveur du dupilumab (CHRONOS ou CAFE). Aucun argument n'a été apporté pour expliquer une différence attendue dans le gain d'utilité chez les jeunes (adolescents et jeunes adultes) par rapport aux adultes en général.

Retenir un sous-groupe 18-25 ans pour documenter l'utilité n'est donc pas en soi conservateur et n'a pas été suffisamment justifié eu égard aux données disponibles (pertinence statistique et différentiel attendu dans les classes d'âges).

2) Le choix de la méthode d'ajustement des données (sujets imputés)

Dans SOLO 1 et 2, 213 patients 18-25 ans ont répondu. Le taux de remplissage du questionnaire EQ-5D dans l'étude SOLO 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, mais une proportion non négligeable de sujets chez les non répondeurs a été « imputée » (53 sur 92 dans le bras topiques et 13 sur 46 dans le bras dupilumab). Il s'agit des patients pour lesquels les données observées sont

imputées selon la méthode LOCF, « last observed carried forward » après la prise d'un traitement de secours.

Si les données d'utilité obtenues via la méthode LOCF aboutissent à des scores contre-intuitifs pour certaines valeurs obtenues à partir de très faibles effectifs (ex. répondeurs sous topiques seuls), la méthode retenue est justifiée au motif qu'elle est conservatrice par rapport à l'utilisation des données brutes et qu'elle est cohérente avec les résultats en termes de différentiel issu d'une autre méthode d'ajustement. La méthode MI « imputation multiple », impute en fonction d'une régression incluant différentes variables de randomisation mais aussi le groupe de traitement, cette régression est reproduite de multiple fois.

Les comparaisons entre les 2 méthodes testées ou avec l'utilisation des données brutes sont peu interprétables car elles comparent des résultats qui ne sont pas obtenus sur la base d'un ajustement réalisé sur les mêmes populations (prise en compte ou non du bras QW4 dans l'ajustement). Le choix de la méthode n'est donc pas suffisamment argumenté. Or, le choix de retenir LOCF est non conservateur (meilleur gain d'utilité).

L'absence de données provenant directement de l'étude 1526 et de plus long terme génère de l'incertitude en dépit des arguments apportés par l'industriel pour soutenir la correspondance entre l'utilité des patients adolescents et jeunes adultes.

Autres remarques :

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. Une méthode alternative a été testée en analyse de sensibilité, le choix retenu en analyse de référence est conservateur (RDCR de -25% en utilisant l'utilité selon le statut répondeurs/non répondeurs estimée via les données ECLADO France). Les résultats de cette analyse sont toutefois à prendre avec précaution car elle n'a pas fait l'objet d'une analyse critique détaillée.

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 cohérent 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. Contrairement à ce qui avait été observé chez l'adulte, le score d'utilité sous dupilumab est inférieur à celui qui a pu être identifié dans la littérature pour une population d'âge comparable (0,869 vs 0,948). La méthode d'estimation pourrait donc mettre en évidence les contraintes associées au traitement (ex. injection, soins du corps quotidien) ou à l'impact de se savoir sujet à la dermatite atopique.

Mesure de l'utilité des aidants :

Concernant l'intégration de la désutilité liée à la DA pour les aidants, les différentes données disponibles sont correctement présentées. Le choix proposé est le plus

conservateur parmi les 2 sources disponibles qui présentent des résultats très proches. Il s'agit toutefois de la même étude, un biais méthodologique lié à la sélection ou au recueil des réponses ne peut être exclu par la correspondance des résultats de l'étude française et anglaise.

Or, la méthode de sélection des répondants, les explications fournies pour expliquer les questionnaires, les éléments d'analyse des réponses sont insuffisamment présentés et discutés pour garantir que les scores d'utilité obtenus correspondent bien à l'impact de la maladie de l'adolescent sur ses parents.

En outre, le nombre de parents répondants par type de DA était faible (38 questionnaires avec DA sévères dans ECLADO) et présente un écart type important (0,37). La question de la significativité des écarts obtenus entre les types de DA n'a pas été abordée.

Les résultats sont donc à considérer avec précautions. Or, l'impact de l'introduction des aidants est majeur sur les résultats : RDCR + 77,20%. En analyse de référence, 44% des gains d'utilité proviennent des aidants.

Le gain d'utilité appliqué dans le modèle est élevé et les données disponibles dans d'autres pathologies ne permettent pas de soutenir un tel gain (cf. validation). Aucun argument ne permet de soutenir la cohérence de cette valeur.

Le choix de considérer que la désutilité estimée entre les non répondants et les répondants correspond à la différence d'utilité estimée entre les DA sévères à 80% et légères + entre les DA modérées et légères à 20% est argumenté. L'indication recouvre les DA modérés à sévères, les patients de l'essai clinique correspondent davantage à des patients sévères et il est attendu en être de même en vie réelle.

6.5 Mesure et valorisation des coûts

6.5.1 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 : consultations en médecine générale, en allergologie, en pédiatrie et en dermatologie et reste à charge (dont matériels adaptés, émoulinants, linge, vêtements, etc.).

Seuls les coûts directs sont pris en compte dans l'analyse de référence, une analyse complémentaire documente les pertes de productivité des parents.

6.5.2 Mesure, valorisation et calcul des coûts

Tous les coûts sont valorisés en Euro à partir de l'indice des Prix à la Consommation (IPC) moyen sur les six premiers mois de l'année 2019. Au vu des coûts valorisés dans ce dossier, deux IPC ont été utilisés, selon la nomenclature Coicop en fonction du type de soin :

- « Services médicaux » : IPC 06.2.1 pour les consultations de médecins généralistes ou spécialistes ;
- « Services hospitaliers » : IPC 06.3.0, pour la mise à jour des coûts d'hospitalisation et passage aux urgences

Tableau 17 : 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. Selon le poids < ou non à 60kg, la dose de charge recommandée est de 400 mg puis 200 mg/2 semaines ou de 600mg puis 300 mg/2 semaines Honoraires de dispensation du pharmacien applicable à chaque achat de boîte.	██████ € (selon conditionnement) +1,02	JO 8 mars 2019 Hypothèse : prix du conditionnement 2 seringues pré remplies et ████████ ██████████ ██████████
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	10,57€/injection dont 3,57€ liés aux transports	Répartition auto-injection : hypothèse % recours à une IDE (testé en AS) NGPA valorisation des actes IRDES 2011 coût kilométrique
Coût des EI (sous dupilumab seulement)			
EI Réaction au site d'injection	0,834 par administration 1 consultation dermatologue	43,21€	Base de données AM : Medic'AM 2018
EI conjonctivite infectieuse	0,119 patient années 1 consultation généraliste + solutions de lavages oculaires, antiseptiques locaux, antibiotiques	35,80€	Conjonctivite infectieuse : Recommandations de l'ANSM (AFSSAPS. 2004). Conjonctivite allergique : AMELI 2017 ((Ameli) s.d.)et (Helleboid 2004).
EI conjonctivite allergique	0,119 patient années 1 consultation généraliste + solutions de	34,00€	

Ressource	Volume/fréquence	Coûts	Sources
	lavages oculaires, collyres antiallergiques		
Coût de la pathologie			
Consultations	<u>Répondeurs</u> (DA légère): nombre de consultation annuelle - Médecin généraliste : 4,73 ; - Dermatologue : 3,44 ; - Allergologue : 0,85 ; - Pédiatre : 0,19 - Psychologue : 3,04 <u>Non répondeurs</u> (DA sévère 80%/modérée 20%) : visites annuelles - Médecin généraliste : 8,01 ; - Dermatologue : 10,32 ; - Allergologue : 4,33 ; - Pédiatre : 0,48 - Psychologue : 22,31	25,61€/ généraliste 43,21€/ dermatologue 43,22€/ allergologue 38,27€/pédiatre 31,49€/psychologue	Valorisation consultation : tarifs assurance maladie 2017 + dépassement d'honoraire APE 2017 ; ECLADO pour la consultation chez le psychologue <u>Fréquence selon statut</u> : ECLADO <u>Hypothèse</u> : consommations de ressources pour les patients répondeurs correspondent à celles des patients atteints de DA légère et celles des non répondeurs DA modérée à sévère avec un ajustement de 80% sévère et 20% modérée.
Reste à charge	Reste à charge pondéré par la prévalence des dépenses de cures thermales, émoullients, pansements, vêtements spécifiques, produits d'hygiène, photoprotection, compléments alimentaires et autres sur les 3 derniers mois et la valeur revendiquée.	- <u>DA légère</u> : 204,53 € - <u>DA modérée à sévère ajustée</u> : 420,15€	ECLADO
Coûts utilisés seulement en analyse de sensibilité			
Perte de productivité	Jours moyens d'arrêts maladie sur 12 mois DA légère : 0,09 DA sévère/modéré ajustée : 0,29	301,49€ /jours	ECLADO (jours arrêts) ; PIB français et population active 2 documents INSEE (INSEE 2018) (INSEE 2018)
Hospitalisation ambulatoire	Coût moyen	682,90€	Assurance Maladie et ATIH
Hospitalisation classique	DA légère : 0,12 ambulatoire et 0,02 classique DA sévère/modérée ajustée : respectivement, 0,88 et 1,33	562,30€	

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 ECLADO pour estimer les consommations de ressources liées à la pathologie selon la réponse au traitement (cf. justification de l'hypothèse présentée dans la partie mesure des résultats de santé).

Une autre source (EPI CARE) est disponible, elle est testée en analyse de sensibilité.

- *Consultations*

A partir de l'étude ECLADO et de l'hypothèse présentée ci-dessus l'industriel estime la fréquence annuelle des consultations.

La valorisation est faite sur la base des tarifs de l'assurance maladie 2017 et des dépassements d'honoraires (APE 2017), à l'exception de la consultation d'un psychologue valorisée à partir de l'étude ECLADO directement.

Tableau 18. Synthèse des coûts annuels liés à la pathologie - bras « répondeur » et « non-répondeur »

	Ressources		Valorisation	
	Ré-pon- deur	Non répondeur	Répon- deur (DA lé- gère)	Non répondeur (DA sévère)
Consultations médecin gé- néraliste	4,73	8,53	121,14	218,45
Consultations dermato- logue	3,44	11,37	148,64	491,30
Consultation allergologue	0,85	4,95	36,74	213,94
Consultation pédiatre	0,19	0	7,27	0
Consultation psychologue	3,04	25,47	95,73	802,05
Total (hors hospitalisa- tion)	-	-	409,52€	1725,74€

DA : dermatite atopique

* Exemple de calcul pour les consultations chez le médecin généraliste pour les patients non répondeurs : $25,61 \times 4,19 = 107,31\text{€}$

Reste à charge (dont émollent)

Le coût annuel moyen du reste à charge des patients est estimé à la fréquence et le montant des dépenses revendiquées sur les 12 derniers mois par les parents des patients dans l'étude ECLADO (Tableau 19).

Tableau 19. Estimation du reste à charge

Ressources	Prévalence de reste à charge revendiqué au cours des 3 derniers mois (sauf cures thermales*)	Moyenne du reste à charge revendiqué au cours des 3 derniers mois (en €)	Estimation annuelle du reste à charge tous patients (en €)	Estimation annuelle du reste à charge par patient (en €)
Estimation du reste à charge pour les patients atteints de DA légère (N=230)				
Recours aux cures thermales	5 (* sur 12 mois)	136,20 € (* sur 12 mois)	681,00 €	2,96 €
Consommation d'émollients	81	40,58 €	13 148,00 €	57,17 €
Consommation de pansements	18	32,50 €	2 340,00 €	10,17 €
Consommation de vêtements spécifiques	11	176,27 €	7 756,00 €	33,72 €
Consommation de produits d'hygiène	114	26,34 €	12 012,00 €	52,23 €
Photoprotection consommés	71	26,03 €	7 392,00 €	32,14 €
Compléments alimentaires	10	62,70 €	2 508,00 €	10,90 €
Autres ressources	4	75,25 €	1 204,00 €	5,23 €
Total DA légère				204,53 €
Estimation du reste à charge pour les patients atteints de DA modérée (N=131)				
Recours aux cures thermales	115 (* sur 12 mois)	346,40 € (* sur 12 mois)	5 196,00 €	39,66 €
Consommation d'émollients	39	47,18 €	7 360,00 €	56,18 €
Consommation de pansements	15	40,53 €	2 432,00 €	18,56 €
Consommation de vêtements spécifiques	12	154,75 €	7 428,00 €	56,70 €
Consommation de produits d'hygiène	60	35,47 €	8 512,00 €	64,98 €
Photoprotection consommés	55	34,40 €	7 568,00 €	57,77 €
Compléments alimentaires	11	108,82 €	4 788,00 €	36,55 €
Autres ressources	4	79,50 €	1 272,00 €	9,71 €
Total DA modérée				340,11 €
Estimation du reste à charge pour les patients atteints de DA sévère (N=38)				
Recours aux cures thermales	3 (* sur 12 mois)	650,00 € (* sur 12 mois)	1 950,00 €	51,32 €
Consommation d'émollients	12	49,75 €	2 388,00 €	62,84 €
Consommation de pansements	6	72,00 €	1 728,00 €	45,47 €
Consommation de vêtements spécifiques	6	102,67 €	2 464,00 €	64,84 €
Consommation de produits d'hygiène	22	33,41 €	2 940,00 €	77,37 €
Photoprotection consommés	15	64,27 €	3 856,00 €	101,47 €

Compléments alimentaires	2	105,00 €	840,00 €	22,11 €
Autres ressources	2	70,00 €	560,00 €	14,74 €
Total DA sévère				440,16 €
Total DA modérée et sévère ajustée				420,15 €

Synthèse des coûts intégrés dans le modèle

- Arbre de décision

Tableau 20. Détails des coûts cumulés intégrés dans l'arbre de décision

Poste de coût	Coûts cumulés €	Hypothèses
Bras dupilumab		
Coûts d'acquisition	██████ €	Tous les patients reçoivent le nombre de doses nécessaires jusqu'à la semaine 16. Au-delà, seuls les patients répondeurs reçoivent dupilumab.
Coûts d'administration	██████	
Coûts de prise en charge de la pathologie	██████	Consommations de ressources des patients du bras dupilumab fondées sur les fréquences estimées chez les patients non répondeurs jusqu'à la semaine 16. Au-delà 16, les consommations de ressources dépendent de la réponse.
Coûts de prise en charge des événements indésirables	██████	Coûts associés à la prise en charge des événements indésirables (EI) : estimés au 1 ^{er} cycle avec prise en pour la totalité des patients.
Total bras dupilumab		13 383 €
Bras topiques		
Coûts de prise en charge de la pathologie	1 643 €	Consommations de ressources des patients du bras topiques fondées sur les fréquences estimées chez les patients non répondeurs.
Total bras topiques		1 643 €

- Coûts totaux 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 21. Synthèse des coûts unitaires des différents postes de coûts (part remboursée par l'AM et part restant à la charge des patients)

Poste de coût		Montant remboursé par l'Assurance Maladie (en €)	Montant remboursé par la complémentaire santé (en €)	Montant des restes à charges des patients (en €)	Total (en €)
Bras dupilumab					
Coûts d'acquisition		██████ €	-	-	██████ €
Coûts d'administration		██████ €	-	-	██████ €
Coûts de prise en charge de la pathologie	Visite chez le médecin généraliste	██████	██████	██████	██████
	Visite chez le dermatologue	██████	██████	██████	██████
	Visite chez l'allergologue	██████	██████	██████	██████
	Visite chez le pédiatre	██████	██████	██████	██████

	Visite chez le psychologue	-	-	██████	██████
	Reste à charge des patients	-	-	██████	██████
Coûts de prise en charge des évènements indésirables		██████	██████	██████	██████
Total bras dupilumab		38 481 €	736€	5 136 €	44 356 €
Bras topiques					
Coûts d'acquisition		-	-	-	-
Coûts d'administration		-	-	-	-
Coûts de prise en charge de la pathologie	Visite chez le médecin généraliste	717 €	370 €	27 €	1 113 €
	Visite chez le dermatologue	433 €	217 €	286 €	936 €
	Visite chez l'allergologue	450 €	225 €	297 €	972 €
	Visite chez le pédiatre	50 €	25 €	25 €	97 €
	Visite chez le psychologue	-	-	3 636 €	3 636 €
	Reste à charge des patients	-	-	2 221 €	2 221 €
Coûts de prise en charge des évènements indésirables		-	-	-	-
Total bras topiques		1 650 €	837 €	6 492 €	8 975 €

Le montant de ce reste à charge diminue de 20% pour les patients qui initient un traitement par dupilumab en passant de 6 492€ à 5 136€. En revanche, le montant pour l'assurance maladie augmente de 2 232% en passant de 1650€ à 38 481€.

Descriptifs des coûts utilisés en analyse de scénario

Perte de productivité

En analyse complémentaire, les pertes de productivité liées à la DA sont prises en considération à hauteur de 27,13€ pour les répondeurs et 54,27€ pour les non répondeurs.

Cette estimation se fonde sur l'étude ECLADO utilisée pour documenter le nombre moyen de jours d'absentéisme : 0,09 jours/an en moyenne pour une DA légère et un patient avec un 0,18 jour par an pour une DA sévère.

La perte de productivité quant à elle est valorisée à partir des données l'INSEE 2018 estimant la perte de productivité journalière par actif à 301,49€ à partir de la production du PIB et du taux d'actifs ayant un emploi.

Complications de la maladie

Les patients peuvent être hospitalisés pour leur DA (en ambulatoire ou en hospitalisation classique). La fréquence des complications selon le profil des patients est issue de l'étude ECLADO. La fréquence annuelle de complications est plus élevée chez les non répondeurs que chez les répondeurs : 0,88 en ambulatoire *versus* 0,12 et 1,33 hospitalisations classiques *versus* 0,02.

Le coût moyen d'une hospitalisation pour DA est estimé à partir des données de l'ATIH et valorisé sur la base de la répartition des GHM 09M07 pondéré par les coûts issus de l'ENCC 2016. Le coût d'une hospitalisation en ambulatoire est estimé à 682,9€ en ambulatoire et 562,3€ en hospitalisation classique.

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 des coûts de la pathologie selon le niveau de sévérité repose sur une étude observationnelle (étude ECLADO). Dans cette étude, le reste à charge comprenait les émouillants mais également le besoin de vêtements, de bandages, de pansements, de protections solaires, de compléments alimentaires et d'autres produits. Le nombre de consultations médicales déclaré est important, mais semble cohérent avec les autres sources disponibles (EPI-CARE et données américaines). La source retenue n'est pas la plus conservatrice, mais son choix est justifié. Avec les données d'EPI-CARE le RDCR augmente de moins de 2%.

L'estimation de la majorité des postes de coûts liés à la prise en charge de la pathologie (suivi, reste à charge) repose sur l'hypothèse selon laquelle la consommation de soins d'un répondeur est équivalente à celle d'un patient atteint de DA légère alors que celle des patients non répondeurs correspond à la moyenne pondérée des patients présentant une DA modérée (20%) à sévère (80%). Le choix de cette hypothèse est argumenté, mais reste à valider en vie réelle. Cependant, en posant l'hypothèse, plus conservatrice, que les patients non répondeurs sont modérés à sévères (sans ajustement), la variation du RDCR est faible (de l'ordre de 1 à 2% selon la source considérée).

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 complications en analyse de référence (hospitalisations) ou des coûts de transports en dehors de l'administration du produit est un choix conservateur. Les dermocorticoïdes ne sont également pas pris en compte considérant les données cliniques disponibles chez les adolescents (émouillants seuls). Ce choix est attendu conservateur au regard des données disponibles dans la population adulte. 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. A partir de l'étude CAFE, il a été considéré qu'un patient répondeur sous dupilumab utilisait 0,43 x la dose recommandée alors qu'un répondeur sous topiques utilisait 0,78 x la dose recommandée. A titre informatif, le coût annuel moyen des dermocorticoïdes a été 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 dans le modèle adulte. Néanmoins, la consommation de dermocorticoïdes est attendue plus faible en vie réelle et encore moindre chez les adolescents.

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. Une analyse teste l'introduction d'un stylo injecteur sans coût supplémentaire, le RDCR diminuerait faiblement (<1%).

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.

6.6 Validation

6.6.1 Validation technique

La validité interne a été testée par les responsables du projet chez Sanofi Global et RTI HS. Une deuxième validation a été réalisée par RTI HS au cours de laquelle des chercheurs non impliqués dans le développement de modèles ont vérifié l'exactitude de toutes les données extraites de la littérature, la structure logique du modèle et la précision de tous les calculs et de la programmation.

Le modèle a été soumis à une série de tests de diagnostic pour s'assurer que le modèle réagissait comme prévu.

6.6.2 Validation des données d'entrée

► Données d'efficacité

Des études récentes en vie réelle menées chez l'adulte permettent une validation externe de ces extrapolations concernant le maintien de l'effet traitement, les arrêts de traitement et l'observance :

- Le papier de Faiz et al. (2019) décrit une étude rétrospective de 241 patients adultes atteints de dermatite atopique et traités par dupilumab dans le cadre de l'ATU de cohorte en France (Faiz S 2019). Le temps de suivi moyen était de 3,8 mois. Les critères d'efficacité évalués sont la variation à l'inclusion dans l'étude (mesurée à 2, 3 ou 4 mois selon les centres) de la médiane en pourcentage des scores SCORAD et EASI, la variation à l'inclusion moyenne du score DLQI et la proportion de patients présentant une amélioration d'au moins 50 % ou 75 % des scores SCORAD ou EASI. Les proportions de patients toujours traités par dupilumab à 3 et 6 mois étaient respectivement de 95,6% [92,9 ; 98,5] et 79,7% [73,2 ; 86,8].
- La publication de Silverberg et al. (2019) étudie l'adhérence à DUPIXENT® à 6 et 12 mois chez des patients adultes américains diagnostiqués de dermatite atopique. Le temps de suivi moyen était de 9,45 mois. Les proportions de patients toujours traités par dupilumab à 6 et 12 mois étaient de 92,2% [90,9 ; 93,6] et de 78,5% [75,9 ; 81,1]. Le papier conclut également sur une ré-initiation du traitement par dupilumab chez les patients en moyenne 111,5 jours après avoir arrêté (Silverberg J 2019).

► Données d'utilité

Validation de l'utilité des patients

L'industriel présente d'autres estimations de l'utilité associée à la DA modérée et sévère issues de la littérature. Ces estimations varient de 0,848 à 0,997 pour la DA légère, de 0,69 à 0,957 pour la DA modérée et de 0,450 à 0,805 pour la DA sévère (Stevens K 2005) (Pitt M 2006) (Friedman JY 2004) (Coyle D 2004) (TA82 2004) (Garside R 2005).

Le volet Royaume-Uni de l'étude EPI-CARE a collecté des données d'utilité chez les adolescents âgés de 12 à 17 ans atteints de DA en utilisant le questionnaire EQ-5D-5L. L'utilité moyenne associée aux patients sévères, valorisée avec l'algorithme de Chevalier, était de 0,49 versus 0,91 pour les patients légers.

L'étude ECLADO menée en vie réelle permet la collecte de données de qualité de vie des adolescents en France dans l'indication visée. ECLADO a permis de recueillir des questionnaires EQ-5D-Y par les adolescents inclus dans l'étude et cDLQI. Les données cDLQI récoltées permettent d'appuyer la transposabilité des patients de l'essai 1526 avec ceux de la population d'adolescents atteints de DA en France.

Les données EQ-5D-Y sont valorisées avec l'algorithme français pour les patients adulte de Chevalier 2013.

Tableau 22. Impact de la maladie sur la qualité de vie des patients par le questionnaire EQ-5D-Y en France (étude ECLADO) chez les adolescents atteints de DA âgés de 12 à moins de 18 ans selon le niveau de sévérité de la DA : valeurs d'utilités pondérées avec les préférences françaises

	Légère	Modérée	Sévère
	n=230	n=131	n=38
Moyenne (SD)	0,838 (0,201)	0,576(0,36)	0,369 (0,37)
Différence versus DA légère	-	0,26	0,47

Note : sévérité de la DA mesurée avec le score POEM ; SD : standard deviation

L'analyse par tranche d'âge, disponible dans le tableau ci-dessous, conclut sur une homogénéité de ces estimations par âge et par sévérité de la dermatite atopique.

Validation de la désutilité pour les aidants

L'étude EPI-CARE a documenté la qualité de vie des aidants / famille à l'aide du questionnaire Dermatitis Family Impact (DFI). Le DFI est un questionnaire permettant d'évaluer l'impact de la dermatite atopique de l'enfant sur la famille au cours des sept derniers jours. En France, on constate que les parents présentent une amélioration du score DFI de 10,14 points lorsque le patient est répondeur (« DA légère ») versus non-répondeur (« DA sévère ») ; comparé à une amélioration de 10,73 points au Royaume-Uni. Les scores DFI entre les deux pays sont comparables, pour tous les niveaux de sévérité.

Le volet Royaume-Uni de l'étude EPICARE a également collecté, en plus du score DFI, l'impact sur la qualité de vie des aidants via le questionnaire EQ-5D-5L. Compte tenu de la comparabilité des scores DFI pour chaque niveau de sévérité entre la France et le Royaume-Uni, les valeurs d'utilité EQ-5D-5L (pour les patients âgés de 16 et plus) et EQ-5D-Y (pour les patients âgés <16 ans) du volet Royaume-Uni de l'étude EPI-CARE ont été dérivées. Les valeurs ont été pondérées après recours au crosswalk avec les préférences françaises. Sous l'hypothèse que les patients répondeurs ont une DA légère et que les non répondeurs ont une DA sévère, l'étude EPI-CARE permet d'estimer la désutilité de la non-réponse à -0,25.

L'industriel a identifié trois références mentionnant une valeur de désutilité associée aux aidants dans la littérature pour différentes pathologies dont l'autisme (de -0,03 à -0,09), limitation des activités des enfants (-0,03 à -0,1) et toutes maladies chroniques (-0,01 à 0,03).

Le NICE a mentionné dans ces avis l'impact attendu sur les aidants en termes de qualité de vie, sans le valoriser pour l'eczéma atopique ou le psoriasis. Une désutilité de -0,01 à -0,07 a été testée en analyse de scénario pour l'arthrite juvénile.

Tableau 23. Utilités des aidants rapportées dans la littérature

Référence, date, pays	Pathologie (âge des enfants)	Aidants	Outil de mesure de la qualité de vie	Désutilité	Range
Khanna 2013, USA	Autisme (0-18 ans)	Parents et autres (n = 316)	EQ-5D	0,05 par rapport à la population générale aux USA	0,03 – 0,09 en fonction de l'âge et du sexe
Kuhlthau 2008, USA	Limitation des activités (enfants, âge inconnu)	Parents (n = 2 412)	EQ-5D SF-12	0,08 comparé aux parents d'enfants sans limitation des activités	0,03 – 0,10 (hypothèse)
Wittenberg, 2012	Toutes maladies chroniques	Membres du foyer (n = 11 207)	EQ-5D	0,01 par rapport aux personnes vivant seules ou avec des personnes saines	0,01 – 0,03
Marciniak, 2017, Pologne	Dermatite atopique (0-2 ans)	Parents (n = 43)	Family Dermatology Life Quality Index (FDLQI)	N/A	N/A

6.6.3 Validation croisée ou externe

La validité apparente des résultats du modèle a été testée tout au long du développement du modèle, à tous les moments clés, avec des experts externes, en clinique (Docteur S. Barbarot, dermatologue au CHU de Nantes) et en économie (Monsieur P. Levy, économiste de la santé à l'université Paris Dauphine).

La validité du modèle déposé a été mise en regard avec celui de la soumission adulte dont il est dérivé.

Une analyse a été conduite afin de montrer que les résultats entre le modèle adulte lorsque l'horizon temporel est fixé à 6 ans et adolescent sont comparables. Pour rappel, le modèle adulte avait été validé à partir du modèle développé par ICER.

Cette analyse repose sur les paramètres suivants :

- Horizon temporel équivalent (6 ans)
- Prix équivalent
- Utilités hors aidants basées sur SOLO et le sous-groupe SOLO 18-25
- Utilité à baseline est estimée par le pool des 2 bras d'intérêt « dupilumab 2QW + émollients » et « placebo + émollients » des essais SOLO 1&2 tous patients.
- Efficacité différenciée entre l'étude 1526 pour les adolescents et SOLO pour les adultes cependant les écarts entre les 2 sont faibles

- Ressources consommées propres à chacune des 2 modélisations mais reposant sur la même hypothèse : patient répondeur à une consommation de patient atteint d'une DA légère et un patient non répondeur à une consommation d'un patient atteint d'une DA sévère.

Le RDCR du modèle adulte avec les paramètres équivalents est égal à 96 255 €/QALY (l'analyse est réalisée hors impact des aidants et avec le prix du DUPIXENT® 300mg sollicité dans ce dossier).

Tableau 24. Comparaison du modèle adolescent et adulte

Source d'utilités	Coût incrémental €	QALY incrémental	RDCR (€/QALY)	Variation (%)
Modèle adolescent				
SOLO 18-25 sans prise en compte de l'utilité des aidants	34 575 €	0,35	99 264 €	NA
SOLO tous patients		0,37	94 670 €	-4,63% versus SOLO 18-25
Modèle adulte				
SOLO tous patients	38 778€	0,40	96 255 €	-1,65% versus SOLO tous patients modèle adolescent

Cela montre que l'amélioration du RDCR vis-à-vis du modèle adulte s'explique principalement par l'impact des aidants, puisque le gain en QALY légèrement inférieur à celui de l'adulte et compensé par un coût incrémental plus faible.

Analyse de la HAS – Validation

Validation technique (interne)

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

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 semble acceptables.

Les valeurs d'utilité intégrée, comparées à des données en vie réelle et de la littérature, semblent acceptables. Il n'en reste pas moins que la valeur intégrée est incertaine compte tenu de l'absence de recueil réalisé dans le cadre de l'essai clinique pour documenter le modèle. Le choix de l'essai SOLO 1 et 2 pour alimenter le modèle est insuffisamment justifié par rapport à l'ensemble des données disponibles (notamment CHRONOS).

Il est noté que le gain d'utilité intégré dans le modèle pour les aidants semble très élevé par rapport aux désutilités appliquées dans d'autres pathologies bien qu'il ne soit pas possible de conclure sur l'impact attendu d'une pathologie sur les aidants d'une pathologie par rapport à une autre. Aucune autre évaluation n'a intégré l'utilité des aidants dans le cadre de la DA.

Validation externe

Le modèle adolescent est validé à partir du modèle adulte dont il est dérivé. Ce dernier a été validé à partir du modèle développé par ICER.

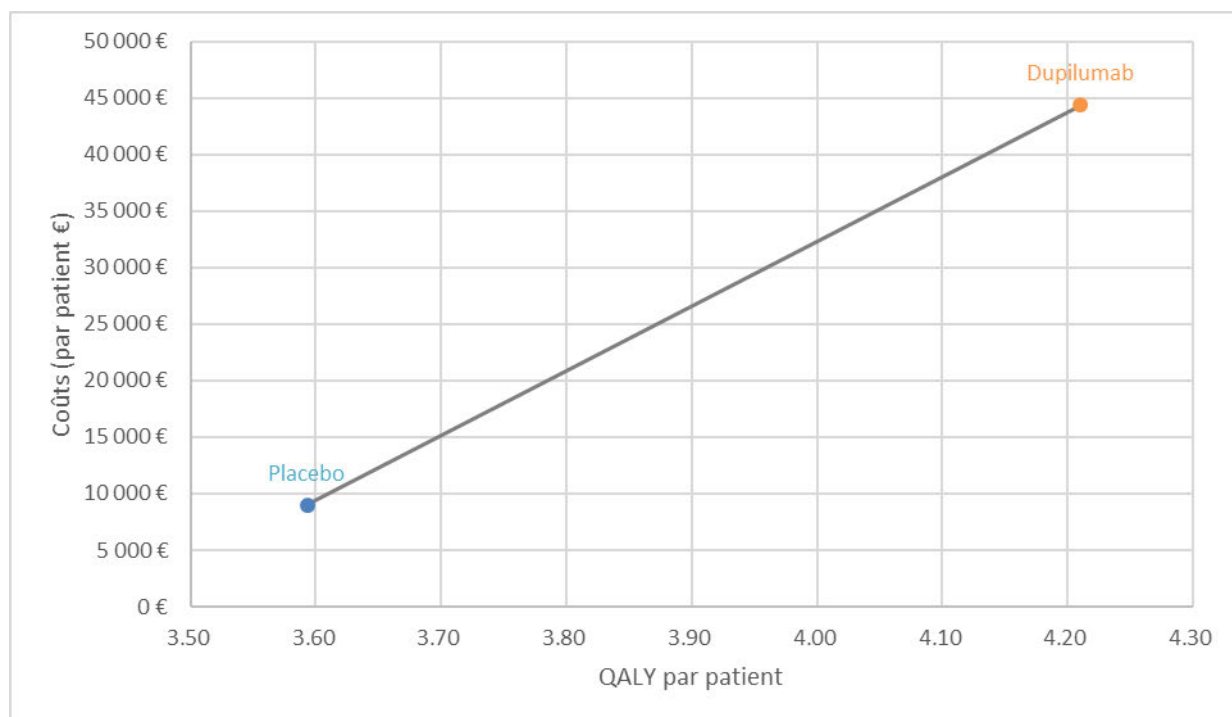
6.7 Présentation des résultats et analyses de sensibilité présentés par l'industriel

6.7.1 Résultats de l'étude d'efficience

En analyse de référence, le RDCR de dupilumab + émollients comparativement aux émollients seuls est estimé à 57 324 € par QALY. Cela représente un gain de 0,62 QALY pour un surcoût de 35 381 € (voir Tableau 25 et Figure 3).

Tableau 25. Résultats de l'analyse de référence en QALY

Intervention	Coûts totaux	Année de vie EASI 75	QALY	RDCR / QALY
Emollients seuls	8 975 €	0,35	3,59	57 324 € / QALY
Dupilumab + émollients	44 356€	1,81	4,21	
Incrémental	35 381 €	1,46	0,62	

Figure 3. Frontière d'efficience⁵

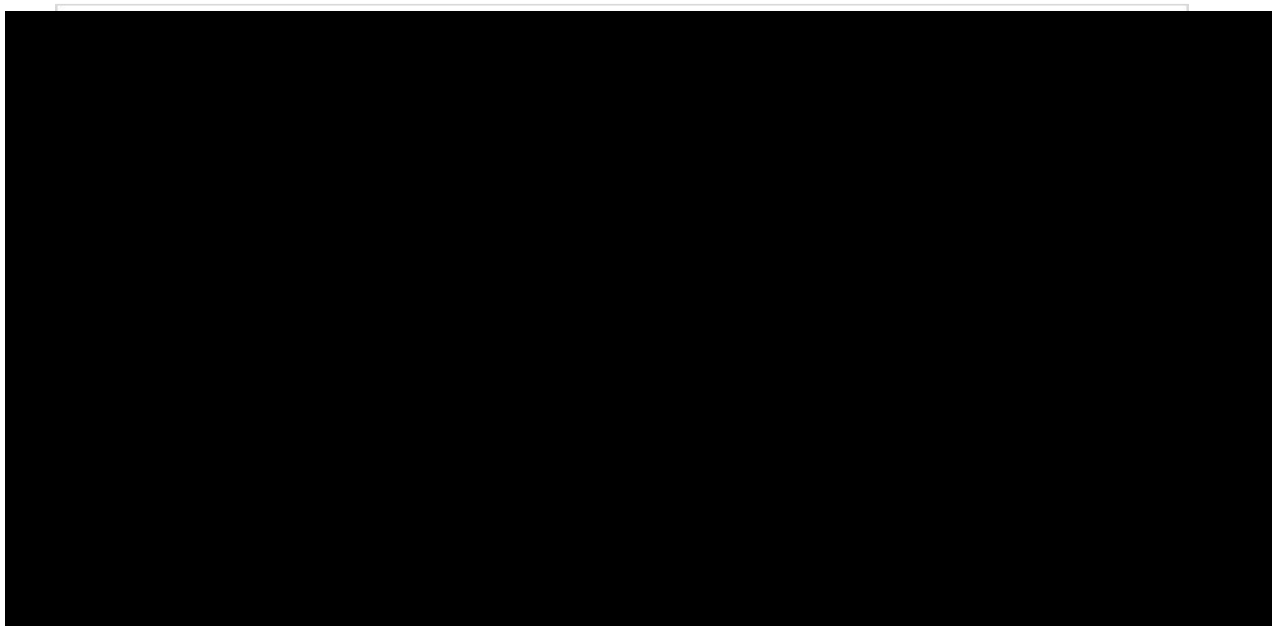
6.7.1 Résultats de l'analyse de coût

Dans l'analyse de référence, au prix revendiqué le coût moyen total par patient adolescent atteint de DA modérée à sévère et traité par dupilumab + émollissants sur l'horizon temporel de 6 ans est de 44 356€, dont ████████ € de coût d'acquisition de traitement (██████%) (Voir Tableau 26).

Tableau 26. Résultats à 6 ans sur les différents postes de coûts par traitement

	Bras dupi- lumab Q2W + émol- lients	Bras émol- lients	Incrément
Actualisés			
Coûts d'acquisition	██████	██	██████
Coûts d'administration	████	██	████
Coûts de prise en charge (suivi et RAC)	██████	██████	██████
Coûts liés aux événements indésirables	████	██	████
Coûts totaux cumulés	44 356 €	8 975 €	35 381 €

⁵ L'analyse n'incluant qu'un seul comparateur, la frontière d'efficience est présentée à titre informatif et de cohérence.

Figure 4. Distribution des coûts pour la stratégie avec le dupilumab Q2W pour l'analyse de référence

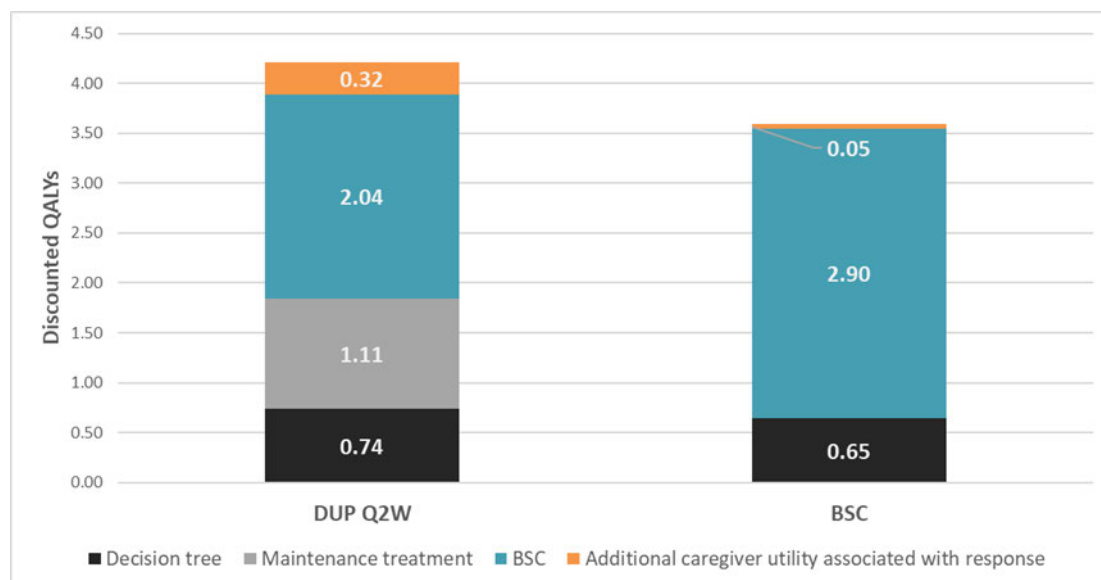
6.7.1 Résultats de santé

L'introduction du dupilumab par rapport aux émollients seuls permet d'obtenir le gain de QALY et d'année de vie EASI 75 (Tableau 27). Les résultats de QALYs sont reportés par état de santé dans le rapport technique.

Tableau 27. Résultats des effets de santé en QALYs sur 6 ans

	Bras dupilumab Q2W + émollients	Bras émol- lients	Incré- ment
QALYs cumulés par bras de traitement	3,89	3,54	0,35
QALYs gagnés par les aidants lorsque les patients sont répondeurs	0,32	0,05	0,27
QALYs cumulés totaux	4,21	3,59	0,62

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

Figure 5. Représentation graphique des QALYs par bras de traitement

6.7.2 Analyse de l'incertitude autour de l'analyse de référence

► Incertitude associée aux choix structurants du modèle

Le Tableau 28 présente les analyses en scénarios portant sur les choix structurants et leurs impacts sur les résultats.

Tableau 28. Analyses de sensibilité en scénario sur les choix structurants

Scénario			Résultats (AR = 57 324€/QALY)	
Nom	AR	AS	RDCR (€/QALY)	Δ (%) vs. AR
Perspective	Financeurs de soins	Sociétale	57 256 €	-0,12%
Horizon temporel	6 ans	10 ans	56 172€	-2,01%
		20 ans	55 974€	-2,36%
Actualisation	4%	0%	56 539 €	-1,37%
		2,5%	57 030 €	-0,51%
Population d'analyse	DA modérée à sévère	IGA3	64 379 €	+12,31%
		IGA4	51 256 €	-10,59%
Comparateurs	Dupi + émollients vs émollients seuls	Prise en compte d'un facteur d'ajustement (impact des dermocorticoïdes)	57 625 €	+0,52%

- Analyses en sous populations

Concernant l'analyse en sous-population, l'essai 1526 a également permis d'estimer la probabilité d'être répondeur EASI-75 à 16 semaines pour un patient avec un score IGA 3 ou IGA 4. Du côté des patients qui initient un traitement topique, les patients modérés ont un taux de réponse EASI-75 à la semaine 16 supérieure de 3,74 points de pourcentages (+57%). Cette différence relative est bien moins importante chez les patients atteints de DA sévère : hausse de 4,06 points, soit 13%.

Les essais SOLO 1&2 limités aux patients âgés de 18 à 25 ans permettent également d'estimer les scores d'utilités pour des patients avec un score IGA 3 ou IGA 4. L'approche utilisée pour inclure ces utilités dans la modélisation pour ces analyses en scénario est identique à celle utilisée pour l'analyse de référence. L'incrément d'utilité estimé chez les patients répondeurs sous dupilumab est de +0,146 pour les patients atteints de DA modérée et de +0,318 pour les répondants atteints de DA sévère. Si cela s'explique également par une utilité à baseline plus faible chez les patients atteints de DA sévère, cela souligne également les importants bénéfices attendus chez les patients avec une sévérité plus importante.

- Facteur d'ajustement

Les essais SOLO 1&2 et CHRONOS ont été utilisés pour l'estimation du facteur d'ajustement, où les traitements de référence sont respectivement « émollients » et « émollients + dermocorticoïdes ». Les essais SOLO 1&2 et CHRONOS incluaient des patients atteints de DA avec le même profil de sévérité et évaluaient la réponse au traitement selon un critère EASI-75 à 16 semaines. L'estimation du facteur d'ajustement a été réalisée par la méthode des odds-ratio à partir des essais SOLO 1 et SOLO 2 et CHRONOS. Le taux de réponse obtenu dans le bras « topiques seuls » est ensuite estimé de manière à conserver le différentiel de réponse observé entre les deux bras de l'étude 1526, soit une variation de 33,2 points de pourcentage.

► **Incertitude associée aux hypothèses et choix de modélisation**

Tableau 29. Analyses de sensibilité en scénario sur les choix de modélisation

Scénario			Résultats (AR = 57 324€/QALY)	
Nom	AR	AS	RDCR (€/QALY)	Δ(%) vs. AR
Structure du modèle*		Modèle Répondeur/non répondeur Utilité des patients : ECLADO Utilité des aidants : ECLADO	43 132 €/QALY	-24,76%
		Modèle Répondeur/non répondeur Utilité des patients : EPICARE Utilité des aidants : EPICARE	48 512 €	-15,37%
EI	1526	EFC13579	57 380€	+0,1%
		SOLO 1&2	57 330€	+0,01%
		OLE	57 171€	-0,27%
Utilité	Prise en compte de l'utilité des aidants	Sans prise en compte des aidants	101 576 €	+77,20%
	Source utilité des aidants : ECLADO	Source : EPICARE	52 508 €	-8,40%
Coûts	ECLADO avec pondération DA sévère/modérée	ECLADO Sans pondération	57 894€	+0,99%
		ECLADO vs sévère	56 019€	-2,28%
		EPI-CARE sévère	57 861 €	+0,94%
		EPI-CARE avec pondération	58 053€	+1,27%
		EPI-CARE sans pondération	58 654€	+2,32%
	Sans prise en compte des hospitalisations	Avec prise en compte des hospitalisations	54 159€	-5,52%
	Pas de consultation supplémentaire avant initiation dupilumab	Consultation ophtalmologue	57 452€	+0,22%

*Dans cette analyse en scénario, le bénéfice incrémental dû à la prise en compte de la qualité de vie des aidants représente 29% du bénéfice incrémental total, contre 44% en analyse de référence.

► Incertitude associée à la mesure des résultats de santé

Tableau 30. Analyses en scénario sur l'efficacité et les utilités

Analyse en scénario	Résultats avec aidants (AR* = 57 324€/QALY)		Résultats sans aidant (AR* = 101 576€/QALY)	
	RDCR (€/QALY)	Δ(%) vs. AR	RDCR (€/QALY)	Δ(%) vs. AR
Efficacité : 1526 Utilité : CAFE 18-25	54 591 €/QALY	-4,77%	93 299 €/QALY	-8,15%
Efficacité : 1526 Utilité : CAFE adulte	70 721 €/QALY	+23,37%	215 988 €/QALY	24,03%
Efficacité : 1526 Utilité : SOLO 18-25 - Méthode MI	59 045 €/QALY	+3,00%	107 107 €/QALY	5,45%
Efficacité : 1526 Utilité : SOLO 18-25 - données brute	53 080 €/QALY	-7,40%	101 576 €/QALY	-12,46%
Efficacité : 1526 Utilité : SOLO Adulte**	55 796 €/QALY	-2,67%	96 875 €/QALY	-4,63%
Efficacité : CAFE 18-25 Utilité : SOLO 18-25	58 853 €/QALY	+2,67%	99 579 €/QALY	-1,97%
Efficacité : CAFE 18-25 Utilité : CAFE 18-25	56 828 €/QALY	-0,87%	89 580 €/QALY	-11,81%
Efficacité : 1526 + facteur d'ajustement Utilité : SOLO 18-25	57 625 €/QALY	+0,52%	99 057 €/QALY	-2,48%
Efficacité : 1526 + facteur d'ajustement Utilité : CAFE 18-25	54 525 €/QALY	-4,88%	90 237 €/QALY	-11,16%
Efficacité : 1526 + facteur d'ajustement Utilité : CHRONOS 18-25	74 526 €/QALY	+30,01%	162 345 €/QALY	+59,83%
Efficacité : 1526 + facteur d'ajustement Utilité : CAFE adulte	71 429 €/QALY	+24,60%	148 332 €/QALY	+46,03%
Efficacité : 1526 + facteur d'ajustement Utilité : CHRONOS adulte	83 582 €/QALY	+45,81%	212 498 €/QALY	+109,20%

* AR : analyse de référence

** En utilisant les valeurs à la baseline de SOLO adulte pour les 2 bras "dupilumab 2QW + émollients » et « placebo + émollients.

** En utilisant les valeurs à la baseline de SOLO adulte pour les 2 bras "dupilumab 2QW + émollients » et « placebo + émollients.

► Analyses du prix d'acquisition de l'intervention évaluée

Le Tableau 31 présente le RDCR de dupilumab + émollients vs. émollients seuls en euros par QALY en fonction du prix d'acquisition de dupilumab.

Tableau 31. Valeur du RDCR de dupilumab vs. émollients en fonction du coût d'acquisition de dupilumab

Variation de prix €	Coût incrémental €	RDCR (€/QALY)	Variation par rapport à l'analyse de référence
██████ €* (analyse de référence)	35 381 €	57 324€	NA
██████ € (-20%)	28 033 €	45 419 €	-20,77%
██████ € (-10%)	31 707 €	51 371 €	-10,38%
██████ € (+10%)	39 055 €	63 277 €	+10,38%

* le prix intègre les honoraires de dispensation

Figure 6. Représentation graphique de l'impact de la variation du prix du dupilumab sur les résultats



En moyenne, toute variation de 10% du coût d'acquisition du dupilumab conduit à une variation inverse de 10% du RDCR.

► 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 probabilistes.

Analyse de sensibilité déterministe

Tableau 32. Paramètres pris en compte dans les analyses de sensibilité et choix des bornes testées

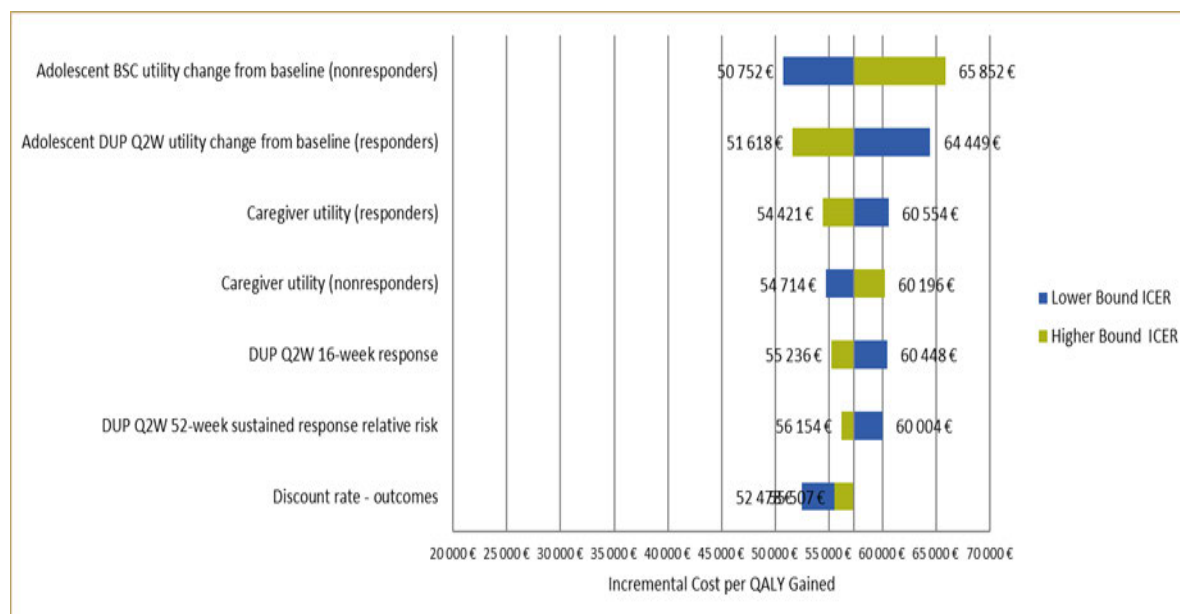
Paramètres	Valeur dans l'analyse de référence	Analyse de sensibilité		Source / justification
		Borne basse	Borne haute	
Choix de modélisation				
Taux d'actualisation	4%	0% et 2,5%		Guide HAS Rapport Quinet 2013
Variables d'efficacité				

Taux de réponse EASI 75 à S16	Dupilumab : 41,5% Placebo : 8,2%	30,8% 2,4%	52,1% 14,1%	IC95% calculé à partir de la moyenne et de la standard-error (SE)
Probabilité de maintien de réponse à S52	Dupilumab : 0,846 Placebo : 0,714	0,607 0,540	1 0,945	Arbitraire
Probabilité annuelle d'arrêt de traitement	5,1%	2,5%	10%	Arbitraire
Augmentation annuelle de la probabilité d'arrêt de traitement	1,0	0,0	2,0	Arbitraire
Hypothèses sur les coûts				
Administration dupilumab	10,57€	8,46€	12,68€	Arbitraire : +/-20%
Nombre de séances de formation pour l'administration du traitement	1,0	0,0	2,0	Arbitraire
% de patients ayant recours à une IDE pour l'administration du traitement après la séance de formation	50%	0%	100%	Arbitraire
Coût unitaire de la visite chez le GP	25,6€	20,5€	30,7€	Arbitraire : +/-20%
Coût unitaire de la visite chez le dermatologue	43,2€	34,6€	51,9€	Arbitraire : +/-20%
Coût unitaire de la visite chez l'allergologue	43,2€	34,6€	51,9€	Arbitraire : +/-20%
Coût unitaire de la visite chez le pédiatre	38,3€	30,6€	45,9€	Arbitraire : +/-20%
Reste à charge patients répondeurs	204,53 €	163,62 €	245,44 €	Arbitraire : +/-20%
Reste à charge patients non répondeurs	440,16 €	32,13 €	48,19 €	Arbitraire : +/-20%
Hypothèses sur les utilités				
Adolescents atteints de DA				
Initiation du traitement	0,619	0,573	0,665	IC95% calculé à partir de la moyenne et de la standard-error (SE)
Différence d'utilité moyenne par rapport à l'initiation du traitement pour tous les patients du bras dupilumab (jusqu'à S16)	0,252	0,205	0,299	
Différence d'utilité moyenne par rapport à l'initiation du traitement pour les patients répondeurs du bras dupilumab (à partir de S16)	0,229	0,186	0,272	
Différence d'utilité moyenne par rapport à l'initiation du traitement pour les patients du bras placebo et non répondeurs du bras dupilumab (à partir de S16)	0,032	-0,014	0,078	IC95% calculé à partir de la moyenne et de la standard-error (SE)
Aidants / famille				
Adolescent répondeur	0,88	0,857	0,903	IC95% calculé à partir de la moyenne et de la standard-error (SE)
Adolescent non répondeur	0,69	0,669	0,711	

TCS : dermocorticoïdes ; OR : odds ratio

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



Analyses de sensibilité probabiliste

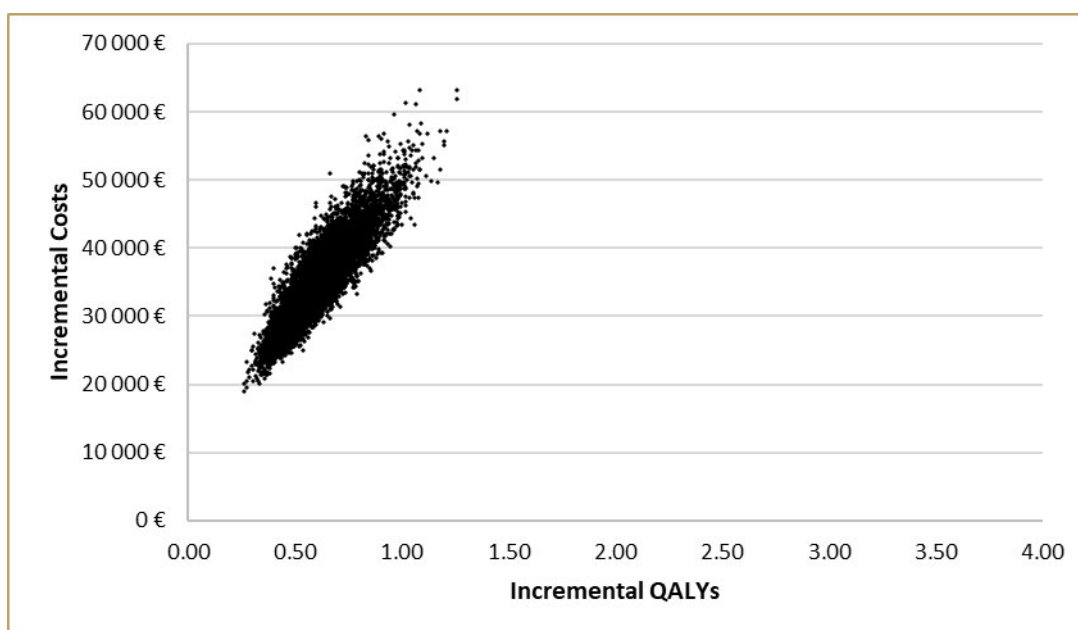
L'analyse de sensibilité probabiliste a été réalisée sur 1000 simulations. Le tableau ci-dessous énumère la distribution pour chaque ensemble d'entrées du modèle qui varie dans le PSA et fournit une description de chaque distribution. Les distributions sélectionnées suivent les limites logiques autorisées pour chaque paramètre sont présentées dans le tableau ci-dessous.

Tableau 33. Distribution de probabilité et leur justification pour chacune des variables

Paramètres	Distribution	Description de la distribution et bornes
Données liées à la réponse au traitement, taux d'arrêt de traitement, taux d'observance, probabilité des effets indésirables	Beta	- Conjugué avant la distribution binomiale - Bornés par 0 et 1
Risque relatif 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	Gamma	- Conjugué avant de nombreuses distributions, dont les distributions Normales, 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

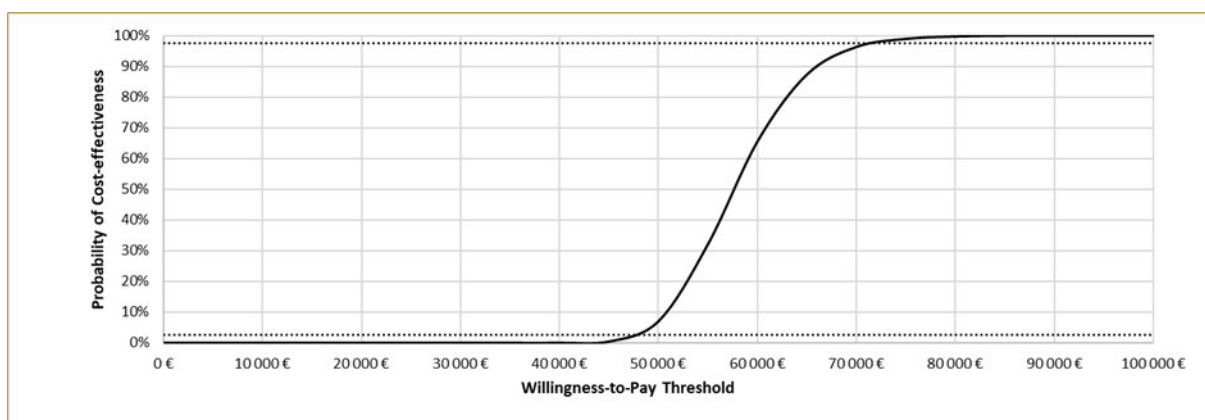
Le RDCR moyen résultant de l'analyse probabiliste était de 57 234 €/QALY contre 57 324€/QALY dans l'analyse déterministe de référence.

Figure 8. Plan coût-efficacité



La probabilité que le traitement par dupilumab soit coût-efficace atteint 100% à partir d'une disposition à payer supérieure à 75 000 €/QALY. Le traitement est coût-efficace dans 50% des cas avec une disposition à payer fixée à 58 000 €/QALY (Figure 9).

Figure 9. Courbe d'acceptabilité



6.7.3 Analyses de l'incertitude autour des analyses complémentaires

L'analyse en sous population (IGA 3 et IGA 4) ainsi que l'analyse sans prise en compte de l'impact attendu sur l'utilité des aidants a fait l'objet d'une exploration de l'incertitude. Seule l'analyse de l'incertitude associée à l'analyse sans prise en compte des aidants est reportée dans cette annexe.

► Sans gains d'utilité des aidants

Le RDCR de cette analyse de dupilumab versus émollissants seuls est 101 576€/QALY.

Les paramètres dont la variation impacte le plus le RDCR sont les données d'utilités des patients. Avec une variation vers la borne basse du niveau d'utilité associé aux adolescents non répondeurs, le RDCR diminue de 18,66 % à 82 618 €/QALY. Au contraire, si l'utilité des patients non répondeurs se rapproche de celle des patients répondeurs, le RDCR peut atteindre 131 825 €/QALY, soit

+29,78%. Les données d'utilités utilisées après la semaine 16 chez les patients non répondeurs ont également un impact notable sur le RDCR.

L'analyse probabiliste montre que, sans la prise en compte de la qualité de vie des aidants, la probabilité que le traitement par dupilumab soit coût-efficace atteint 100% à partir d'une disposition à payer supérieure à 160 000 €/QALY. Le traitement est coût-efficace dans 50% des cas avec une disposition à payer fixée à 105 000 €/QALY. Une disposition à payer plus importante est ainsi nécessaire pour atteindre l'efficience sans la prise en compte de la qualité de vie des aidants.

6.8 Discussion et conclusion

6.8.1 Discussion par l'industriel des résultats

Cette étude a pour objectif l'analyse de l'efficience en termes de ratio coût-utilité et coût-efficacité du dupilumab dans la prise en charge des adolescents âgés entre 12 et 17 ans atteints d'une DA modérée à sévère, qui nécessitent un traitement systémique.

Selon l'analyse de l'industriel, le RDCR est de 57 324€/QALY. Sur un horizon temporel de 6 ans, dupilumab est associé à un gain de 0,62 QALY dont 0,27 QALY supplémentaires attribuables à l'amélioration de qualité de vie des proches aidants pour un surcoût de 35 381€ par rapport à la stratégie de référence (émollients seuls). D'après l'analyse probabiliste, dupilumab est coût-efficace dans 90% des cas au seuil de disposition à payer de 65 000 €/QALY et dans 50% des cas au seuil de 58000 €/QALY.

L'industriel souligne comme points forts de son analyse les données cliniques observées chez les adolescents et leur cohérence avec les données de l'adulte ainsi que la prise en compte de l'impact sur les aidants et les coûts qui sont documentés sur la base d'études réalisées en France. Il mentionne deux limites, attendues défavorables au dupilumab en dehors de la non prise en compte possible des dermocorticoïdes : la non-intégration des hospitalisations et des séjours aux urgences liés à la dermatite atopique et l'impossibilité de valoriser le temps consacré par les aidants aux soins de l'adolescent.

En conclusion, selon l'industriel, les 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.

6.8.2 Analyse et conclusion de la HAS

► Résultats de l'étude médico-économique

Le RDCR du dupilumab est estimé à 57 324€/QALY gagné *versus* émollients seuls.

L'analyse réalisée dans une perspective tous financeurs sans prise en compte de l'impact sur l'utilité des aidants de la réponse aux traitements met en évidence l'impact important de ce choix structurant. En effet, 44% des gains de QALY estimés dans l'analyse de référence concerne les parents d'adolescents atteints de DA. Sans les prendre en compte, le RDCR atteint 101 576€/QALY (+77%).

Les analyses exploratoires réalisées sur la sous-population sur le critère IGA mesurant la sévérité suggèrent un RDCR supérieur pour les patients présentant une moindre sévérité de la maladie et inversement (+12,31%/-10,59% -variation de 25% entre le stade modéré ou sévère mesuré par le score IGA).

► Prise en compte de l'incertitude et analyse de sensibilité

Globalement, l'incertitude paramétrique autour des valeurs centrales intégrées dans le modèle est modérée. Pour atteindre un degré de confiance de 100% sur la probabilité que dupilumab soit efficient, la collectivité doit être disposée à payer environ 75 000 €/QALY (+31%).

La principale source d'incertitude provient de l'estimation des scores d'utilité des patients et de leurs parents. Cette incertitude est partiellement prise en compte dans l'analyse probabiliste, mais elle peut être explorée à partir des résultats des analyses de sensibilité déterministe.

En effet, bien que la démarche méthodologique retenue soit acceptable, les données disponibles sont limitées et leur crédibilité repose sur des hypothèses restant à corroborer.

Les données comparatives chez les adolescents sont disponibles uniquement jusqu'à 16 semaines. L'estimation de la probabilité conditionnelle de réponse à 52 semaines reposent sur des données chez l'adultes issus d'un essai où les dermocorticoïdes étaient administrés en plus des émollients.

Concernant l'estimation de l'utilité des patients, le choix de la source a un impact important sur les résultats et les arguments apportés ne permettent pas de soutenir le choix retenu en analyse de référence. . En retenant CHRONOS (tous patients) pour documenter l'utilité des patients, le RDCR pourrait atteindre 83 582 €/QALY (+45,81).

Le gain d'utilité des parents est estimé à partir d'une étude de vie réelle française selon une méthode acceptable (EQ5D). Néanmoins, cette estimation se fonde sur un faible nombre d'observation et la significativité des valeurs centrales n'a pas été analysée. L'analyse déterministe ne permet pas de documenter toute la variabilité associée à cette valeur car elle considère séparément les variations attendues de l'estimation de l'utilité des parents d'adolescents avec DA légère et sévère alors que ce qui importe est l'étendue possible de l'écart entre ces valeurs. En outre, ces valeurs semblent particulièrement élevées eu égard aux données estimées dans d'autres pathologies. Le peu de données d'utilité chez les aidants rend difficile la validation des données introduites qui doivent être appréciées avec précautions. Sans la prise en compte de l'utilité des parents, le RDCR atteint 101 576€ toutes choses égales par ailleurs.

Compte tenu de ces éléments, il semble que le RDCR puisse être sous-estimé. Au prix revendiqué, le RDCR pourrait être plus proche de celui estimé avec le modèle adulte, soit aux alentours de 95 000€/QALY.

Ces hypothèses devront être corroborées en conditions réelles d'utilisation.

D'autres données ou hypothèses sont susceptibles de limiter la transposabilité des résultats obtenus et devront être corroborées en conditions réelles d'utilisation. Notamment :

- la consommation de dermocorticoïdes en plus des émollients et l'observance générale aux topiques ;
- le taux d'observance au dupilumab et le taux d'arrêt des traitements ;
- le maintien de l'effet du traitement dans le temps.

► Conclusion

L'estimation du RDCR de dupilumab *versus* émollients seuls est acceptable méthodologiquement.

Néanmoins, la méthode mise en œuvre pour estimer le maintien de l'effet après 16 semaines, l'utilité sous traitement et topiques seuls et l'impact de la réponse sur les aidants génèrent de l'incertitude.

Cette incertitude est attendue pouvant potentiellement se traduire par une sous-estimation du RDCR présenté (cf. effet des dermocorticoïdes sur le maintien de l'effet traitement, absence de différentiel d'utilité selon l'âge, maintien du gain d'utilité dans le temps et estimation de l'utilité des aidants).

7. Annexe 5 : Synthèse de l'analyse critique de l'analyse d'impact budgétaire

Evaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEESP
Objectif	
Evaluer les conséquences financières à 5 ans sur les dépenses de l'assurance maladie de la mise sur le marché de Dupixent® dans la stratégie thérapeutique de la dermatite atopique (DA) modérée à sévère chez les patients adolescents (12-17 ans) nécessitant un traitement systémique.	Cohérent avec la demande de remboursement.
Choix structurants	
Perspective : AMO	Conforme
Horizon temporel : 5 ans	Conforme
Population cible : entre 8 000 et 10 000 patients 279 378 adolescents souffrant de DA modéré et 22 150 de DA sévère dont 37,4% nécessitant un traitement systémique Parmi les patients nécessitant un traitement systémique, 80% présentent une DA sévère et 20% présentent une DA modérée. Pour l'industriel, population cible surévaluée eu égard aux ventes de dupilumab chez l'adulte en 2019. <i>Analyse de sensibilité</i> : +/-20%, seuls les patients sévères sont traités, prise en compte des patients de 18 à 21 ans.	Estimation de la population cible reposant sur des hypothèses fortes : - Hypothèse forte concernant l'estimation du nombre de patients nécessitant un traitement systémique chez l'adulte à partir des patients ayant reçu un tel traitement sur les 12 derniers mois et sa transposabilité à la population adolescente ; - % de DA modérée vs sévère sur dires d'experts - Absence de recul suffisant concernant les ventes chez l'adulte pour en tirer des conclusions (données du GERS sur les 5 premiers mois).
Scénarii comparés Scénario SANS dupilumab. Scénario AVEC dupilumab Compareurs : Aucun traitement systémique disponible. Dupilumab + topiques est comparé aux topiques seuls. Topiques : émollients +/-dermocorticoïdes. <i>Analyse de sensibilité</i> : aucune.	Choix des interventions cohérent avec la prise en charge attendue.
Méthode et hypothèses	
Estimation du coût total de prise en charge d'une cohorte de patients en considérant le coût total moyen et les parts de marchés des deux scénarios comparés. Dans le scénario avec dupilumab, la taille de la population susceptible de recevoir dupilumab à partir de l'année 2 dépend du nombre de patient ayant déjà initié un traitement par dupilumab les années précédentes.	Prendre en compte l'effet attendu des dermocorticoïdes dans l'AIB est conservateur. L'absence de données directement dérivées de

A partir de l'année 2, la cohorte se compose des patients initiant le traitement en année 2 ou + et des patients toujours sous traitement depuis l'année précédente. La maintenance du traitement d'une année sur l'autre dépend

- du taux de réponse à dupilumab estimé à partir du taux de réponse à 16 semaines observé dans l'essai 1526 (ajusté sur l'effet des dermocorticoïdes dérivé des études SOLO 1 et 2 et CHRONOS) et du taux de maintien de l'effet entre 16 et 52 semaines dérivé de l'essai CHRONOS ;
- du taux d'arrêt de traitement (observé dans l'essai CHRONOS l'année 1 et augmenté d'un point les années suivantes) ;
- du nombre de patients censurés car atteignant l'âge adulte.

Analyses de sensibilité : taux de réponses à 16 semaines, taux d'arrêt de traitement, prise en compte du facteur d'ajustement sur les dermocorticoïdes.

la population adolescente sur l'effet des dermocorticoïdes génère néanmoins une incertitude sur la quantité d'effets attendus.

Recours aux données de l'essai CHRONOS 18-25 ans pour estimer la probabilité de maintien d'efficacité à 52 semaines nécessaires, génère toutefois une incertitude : CHRONOS réalisé chez l'adulte et avec des patients recevant des dermocorticoïdes en plus des émoullients.

Choix d'introduire les arrêts de traitement acceptable, néanmoins les données de vie réelle (AS proposée à partir d'une étude réalisée sur les données d'ATU chez les adultes) montre que les taux introduit pourraient être surestimé. Le cas échéant, l'impact budgétaire serait également sous-estimé.

Parts de marché : Hypothèses soutenant l'estimation des parts de marché

- 1- Taux d'initiation de dupilumab augmentant avec l'âge des patients ;
- 2- Prise de parts de marché attendue progressive
- 3- Proportion de patients adolescents par rapport à l'ensemble de la population cible selon les données ATU.
- 4- % de ventes s'adressant à la population pédiatrique estimés à partir de la distribution du nombre d'unité de XOLAIR® (Open Medic 2018)

Population considérée selon la dose de dupilumab nécessaire (200 mg ou 300 mg) : répartition de la population rejointe selon le poids (>60 kg ou non) estimée à partir de l'étude EPICARE.

Scénario AVEC : taux d'initiation sur les 5 ans selon l'âge

	Année 1	Année 2	Année 3	Année 4	Année 5
12 ans					
13 ans					
14 ans					
15 ans					
16 ans					
17 ans					

Analyses de sensibilité : variation du taux d'initiation du traitement (-/+20%).

Hypothèses acceptables, à confirmer en vie réelle.

Mesure et valorisation des coûts	
La méthodologie et les postes de coûts sont identiques à l'analyse de l'efficience. Dans une perspective AMO : - Les restes à charge ne sont pas pris en compte - Les taux de remboursement sont appliqués (dupilumab, traitements administrés en cas d'IE, consultations, honoraire de dispensation) - Le coût d'administration (IDE). Par hypothèse, les dermocorticoïdes sont considérés comme utilisés de manière équivalente dans les 2 scénarios et donc non pris en considération. Une observance de 100% au traitement par dupilumab est appliquée. <i>Analyse de sensibilité : prix de dupilumab, ressources consommées issues de l'étude ECLADO sur les patients modérés à sévères, intégration des hospitalisations, variation de l'ensemble des coûts de consultation et des EI.</i>	Valorisation des ressources cohérente avec la perspective adoptée. Choix d'un coût de traitement unique de traitement indépendant de la dose nécessaire cohérent avec le conditionnement du produit disponible. Hypothèses attendues conservatrices : non prise en compte des hospitalisations et des dermocorticoïdes.
Analyses de sensibilité	
Sources explorées : population cible, part de marché, maintenance du traitement, prix de dupilumab, mesure des ressources consommées.	Conforme

8. Annexe 6 – Analyse critique détaillée du modèle d'impact budgétaire

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

8.1 Objectif et choix structurants de l'AIB proposée

Le Tableau 34 ci-dessous résume l'objectif et les choix structurant de l'AIB proposés par l'industriel.

Tableau 34. Objectif et choix structurants tels que proposés par l'industriel

Paramètres	Sélection pour l'analyse de référence
Objectif	L'objectif de cette analyse est d'évaluer l'impact budgétaire sur les dépenses de l'Assurance Maladie obligatoire (AMO) de l'utilisation du Dupixent® dans le traitement des adolescents atteints de dermatite atopique modérée à sévère, qui nécessitent un traitement systémique.
Perspective	Assurance Maladie obligatoire
Horizon temporel	5 ans
Actualisation	Pas d'actualisation
Population cible incluse dans le modèle	10 355 patients atteints de DA modérée à sévère
Scénarios comparés	- Traitements topiques (émollients et/ou dermocorticoïdes) - Traitements topiques (émollients et/ou dermocorticoïdes) et dupilumab

La population d'analyse retenue correspond aux patients adolescents avec un âge compris entre 12 et 17 ans atteints de DA modérée à sévère pour lesquels un traitement systémique est nécessaire.

La population cible est évaluée par l'industriel entre 8 000 à 10 000 patients, en supposant que cette population est répartie entre 80% de patients atteints de DA sévère et 20% atteints de DA modérée. Le Tableau 35 présente les principales sources, hypothèses et calculs utilisés pour estimer cette population.

Tableau 35. Paramètres utilisés dans le calcul de la population cible

Population	Valeur	Nb patients	Source
Population adolescente entre 12 et 17 ans en France	-	4 996 474	INSEE 2019 ⁶
Prévalence DA en France	14,3%	714 496	EPICARE ⁷ , ISAAC 2012 et avis d'experts
Distribution par niveau de sévérité de DA :			
> % DA modérée	39,1%	279 378	EPICARE
> % DA sévère	3,1%	22 150	
Proportion de patients atteints de DA sévère nécessitant un traitement systémique	37,4%	8 284	Global AWARE-Census ⁸ , en supposant une proportion identique entre les adultes et les adolescents
Répartition du niveau de sévérité de DA parmi les patients nécessitant un traitement systémique :			
> DA modérée	20%	2 071	GLOBAL AWARE et avis d'experts, (en appliquant une « règle de 3 »)
> DA sévère	80%	8 284	
Population cible totale	-	10 355	-

Analyse HAS – Objectif et choix structurants de l'analyse d'impact budgétaire

L'objectif est cohérent avec la demande de remboursement

La perspective retenue et l'horizon temporel sont conformes aux recommandations.

La population d'analyse est cohérente avec l'objectif et la demande de remboursement.

À la suite de l'échange technique, l'industriel a fourni plusieurs éléments de justifications et de validation concernant le calcul de la population cible qui ont permis de mieux éclairer les résultats. Malgré cela, plusieurs sources et hypothèses sont susceptibles de générer de l'incertitude autour de ces estimations :

- Prévalence [14,3%] : Dans l'étude EPI-CARE, deux estimations de la prévalence de la DA sont fournies chez l'adolescent, une prévalence de 21,1% correspondant à un « *eczéma ou une allergie de la peau* », et une prévalence de 14,3% correspondant à « *un eczéma seul* ». L'industriel précise que la première définition est « *trop peu spécifique* » et que selon « *les membres du comité scientifique* »

⁶ Institut national de la statistique et des études économiques (INSEE). Population totale par sexe et âge au 1er janvier 2019, France – Bilan démographique 2018. 2019.

⁷ Document Sanofi. Etude EPI-CARE : Epidemiology of Children with Atopic Dermatitis Reporting on their Experience. Measuring the prevalence of atopic dermatitis (AD) and estimating the burden of illness in AD children. Rapport pour la France. 2019 : « *menée chez 4 506 patients français âgés de 6 mois à 18 ans, dont l'un des principaux objectifs était d'évaluer le fardeau de la maladie* ».

⁸ Document Sanofi. GLOBALE AWARE. Rapport. Estimating the burden of illness in adult atopic dermatitis patients in France, Germany, Italy, Spain, UK and Canada. 2017. « *L'étude Global AWARE-Census (Adults With Atopic dermatitis Reporting on their Experience) est une étude observationnelle, internationale, multicentrique dont l'objectif était de quantifier la population de patients adultes de 18 à 65 ans souffrant de dermatite atopique légère, modérée à sévère et la population de patients candidats à un traitement systémique en France, Allemagne, Italie, Espagne, au Royaume-Unis et au Canada. Deux cents quatre-vingt-cinq médecins ont participé à cette étude dont 85 en France ayant inclus 764 patients français* ».

EPICARE (S. Barbarot, S. Weidinger, E. Simpson, J. Silverberg) [...] il était plus exact de considérer les patients rapportant un diagnostic « d'eczéma seulement ». Afin de valider cette estimation, l'industriel compare cette valeur avec la prévalence estimée dans l'étude ISAAC volet France [Annesi-Maesano et al. 2009] chez les 13-14 ans pour des patients ayant eu un eczéma dans la dernière année. Cette donnée était identique à celle utilisée par l'industriel en analyse de référence (14,28% en 2002). Il peut être noté que la valeur était en augmentation par rapport à 1995 (+1,78%), ce qui pourrait laisser présager d'une prévalence plus importante en 2020. Néanmoins, les travaux sur la question reconnaissent une augmentation de la prévalence entre les années 1960 et 1990 dans les pays industrialisés, mais avec un plateau à partir des années 2000.⁹ Compte tenu des éléments qui précèdent, la valeur de prévalence utilisée par l'industriel en analyse de référence est acceptable.

- Proportion de modérée [39,1%] et sévère [3,1%] : l'industriel retient les valeurs en fonction du score PGA lors de la dernière semaine du rapport EPI-CARE. À la suite de l'échange technique, il se justifie en précisant que le score PGA est celui qui se rapproche le plus du score IGA, utilisé par la Commission de la Transparence [CT] dans le dossier adulte mais non présent dans l'étude EPI-CARE. Selon l'industriel « *Le fait de retenir le PGA lors de la dernière semaine plutôt que sur la dernière année permet une estimation plus robuste de la sévérité du patient, car plus proche de son état au moment de l'évaluation* ». Il peut être noté que les valeurs diffèrent sensiblement dans l'étude en fonction du type de score retenu (POEM, PGA, évaluation globale de la sévérité par les parents) et la période d'évaluation du score (depuis 1 semaine, depuis 12 mois). Par exemple, en considérant le score PGA depuis 12 mois, les proportions de DA modérées et sévères seraient respectivement de 43,6% et 5,7%, et en considérant l'évaluation par les parents depuis 1 semaine, elles seraient de 33,1% et 4,2%). Ces données augmentent l'incertitude autour du calcul de la population cible mais les justifications de l'industriel sont acceptables.

- Proportion de DA sévère éligible à un traitement systémique [37,4%] : l'industriel retient la valeur la plus basse de 37,4% correspondant aux patients ayant reçu un traitement systémique dans les 12 mois plutôt que dans le 24 derniers mois (71,2%) en se justifiant par un souci d'homogénéité sur le critère d'éligibilité. Ces données, ainsi que l'hypothèses de proportions identiques entre adultes et adolescentes augmentent l'incertitude autour du calcul de la population cible mais cela reste difficilement quantifiable.

- Proportion de DA modérée parmi les patients éligibles à un traitement systémique [20%] : l'industriel fait cette hypothèse à partir des réponses aux questionnaires de sept experts. Il peut être noté que parmi ces experts, cinq ont répondu estimer à 25% la proportion de patients atteints de DA modérée dans la population d'indication (un expert l'estimait à 10% et un à 0%).

En recalculant la proportion de DA modérée éligible à un traitement systémique à partir des données utilisées par l'industriel, cette valeur serait de 0,74% (2 071 / 279 378). Chez les adultes dans l'étude GLOBAL AWARE, cette proportion était estimée à 5,9% en retenant le critère à 12 mois (ou à 15,2% en retenant le critère à 24 mois). L'industriel justifie cet écart important entre la proportion de patients atteints de DA modérée nécessitant un traitement systémique chez l'adulte de 5,9% dans GLOBAL AWARE et celle supposée par l'industriel chez l'adolescent de 0,74% (soit 8 fois inférieure) par le fait que « *les patients adolescents ayant recours à un traitement systématique sont très peu nombreux* », et que les DA modérées ne représentent que 20% de la population cible. En effet, en supposant

⁹ INSERM. Dermatite atopique (eczéma atopique)

cette valeur égale à 5,9%, les DA modérées représenteraient plus de 65% de la population cible ce qui semble peu probable aux vues des opinions d'experts. Ces données augmentent cependant l'incertitude autour du calcul de la population cible, et pourraient laisser présager d'une sous-estimation éventuelle de la population. Par exemple, en supposant 25% de DA modérée au lieu de 20%, la population cible serait d'environ 11 000 patients.

Afin de prendre en compte cette incertitude, à la suite de l'échange technique l'industriel propose des analyses de sensibilité univariées en faisant varier de 20% les proportions de patients atteints de DA modérée et sévère, et candidats à un traitement systémique (p.ex., dans le cas des DA sévères l'impact budgétaire cumulé sur 5 ans augmenterait d'environ 14 millions d'euros).

Pour valider l'estimation globale de la population cible, à la suite de l'échange technique, l'industriel compare ces données avec celles estimées par Sanofi en Allemagne et présentées dans le rapport IQWiG 2019 évaluant le dupilumab dans la même indication, à savoir entre 5 282 et 10 632 patients (« *Bundeslandgruppen durchgeführt zu haben. Auf diese Weise berechnet der pU eine Anzahl von 5282 bis 10 632 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation* »). L'IQWiG concluait que l'ordre de grandeur de ces estimations semblait plausible mais que plusieurs aspects conduisaient à générer un certain niveau d'incertitude autour de ces valeurs. De plus, selon le rapport, la prévalence de la DA en Allemagne ne semble pas comparable avec les données françaises (« *Der pU ermittelt auf Basis einer weiteren Routinedatenanalyse [38] für atopische Dermatitis einen Inzidenzanteil von 0,41 % und einen Prävalenzanteil von 3,85 %* »). D'ailleurs, il peut être noté que dans l'étude ISAAC, la prévalence de la DA chez les adolescents allemands avait été estimée à 7,9% en 1999 contre pour rappel 12,5% en 1995, et 14,3% en 2002 en France. Il peut donc être attendu que la population cible soit supérieure en France par rapport à l'Allemagne.

L'industriel propose également de comparer la vitesse d'inclusion en ATU des adultes (██████████) par rapport à celle des adolescents (██████████), ce qui le conduit à calculer un rapport de 1 sur 4 entre les deux populations. L'industriel précise que « *le nombre de patients adultes souffrant de dermatite atopique et bénéficiant à ce jour de DUPIXENT® dans cette indication [est] de 24 à 38 000 patients* ». Ainsi, en appliquant strictement cette méthode cela reviendrait à calculer une population cible d'adolescents entre 24 000/4 et 38 000/4, soit entre 6 000 et 9 500, ce qui est proche des estimations faites par l'industriel. Cette approche bien qu'informatrice semble particulièrement fragile pour valider la population cible chez les adolescents. Il peut être de plus souligné que dans son dossier précédent concernant la population adultes, l'industriel avait sous-estimé la population cible par rapport aux estimations de la HAS. En effet, l'estimation de l'industriel se situait entre 21 000 et 26 000 patients adultes, alors que celle de la Commission de Transparence (avis CT du 11 juillet 2018) se situait entre 24 000 et 38 000 patients.

En conclusion, et au regard de l'ensemble des éléments présentés, les choix des sources retenues par l'industriel sont acceptables, mais l'ensemble des données disponibles montre que l'estimation reste incertaine. Il ne peut être exclu que la population cible soit sous-estimée. Une telle sous-estimation est attendue avoir un impact important sur les résultats.

Par exemple, en supposant une population cible d'environ 12 500 patients (environ 2 500 DA modérées et 10 000 DA sévères), toutes choses égales par ailleurs, l'impact budgétaire augmenterait d'environ 20%, soit environ 20 millions d'euros cumulés sur 5 ans.

Concernant les options thérapeutiques prises en compte, l'absence de prise en compte de la ciclosporine est attendu avoir un impact limité sur la portée des conclusions. Cependant comme précisé dans la partie efficience, la ciclosporine n'a pas d'AMM chez les adolescents et est utilisée, selon les experts interrogés par l'industriel, par environ 10% dans des patients, et sur de courtes durées compte tenu de leur profil de tolérance.

8.2 Paramètres du modèle et calcul de la population rejointe

► Description générale

L'évaluation de l'impact budgétaire repose sur un modèle à cohortes prévalentes successives en fonction de l'âge développé sous Excel.

Le modèle calcule le budget total des 2 scénarios comparés de manière indépendante pour traiter la population susceptible d'être rejointe par dupilumab.

En fonction du scénario, le nombre de patients répondeurs et non répondeurs, ainsi que les patients arrêtant leur traitement est simulé à partir des données cliniques du modèle d'efficience (voir Tableau 36).

Pour chacune de ces catégories, « répondeurs » *versus* « non répondeurs », les coûts de traitement, d'administration et de prise en charge de la pathologie en ambulatoire et à l'hôpital sont estimés et additionnés pour en déduire le coût total de chaque scénario. Le différentiel permet d'estimer l'impact budgétaire de l'introduction du dupilumab.

Tableau 36. Paramètres cliniques utilisés dans l'AIB

Paramètres	Sélection pour l'analyse de référence
Efficacité à la semaine 16	Taux de répondeur selon le score EASI-75 en prenant en compte un facteur d'ajustement lié aux DC (source : étude 1526) : - Bras dupilumab Q2W + topiques : 63,3% - Bras placebo + topiques : 30,0%
Efficacité à la semaine 52	Taux de répondeur selon le score EASI-75 (source : taux de réponse à S16 de l'étude 1526 et de la probabilité de maintien sous traitement à S52 issue de l'étude CHRONOS sur les patients âgés de 18 à 25 ans) : - Bras dupilumab Q2W + topiques : 53,6% - Bras placebo + topiques : 21,4%
Arrêt de traitement	- Bras dupilumab Q2W + topiques : 5,1% (source : étude CHRONOS) - Bras placebo + topiques : NA
Taux d'observance	- Bras dupilumab Q2W + topiques : 100% (source : étude CHRONOS) - Bras placebo + topiques : NA (choix conservateur)
Effets indésirables	- Bras dupilumab Q2W + topiques : - Conjonctivite allergique : 3,7% - Réactions au site d'injection : 9,8% - Conjonctivite infectieuse : 3,7% - Bras placebo + topiques : - Conjonctivite allergique : 2,4%

► Parts de marché

Les parts de marché (ou taux d'initiation) déterminent la population sous dupilumab dans le scénario AVEC et sont appliquées différemment pour chaque tranche d'âge (voir Tableau 37). Le reste de la population cible recevant les traitements topiques (émollients et/ou dermocorticoïdes).

Tableau 37. Parts de marché de dupilumab par âge et année de commercialisation

Age	Année 1	Année 2	Année 3	Année 4	Année 5
12 ans					
13 ans					
14 ans					
15 ans					
16 ans					
17 ans					

Afin d'estimer le nombre de nouveaux patients traiter par dupilumab chaque année, l'industriel a fait plusieurs hypothèses :

- Les parts de marché de dupilumab augmentent avec l'âge ;
- « La « prescription initiale hospitalière » implique une intégration des patients atteints de DA modérée et sévère dans le parcours de soins notamment hospitaliers, la prise de parts de marché est attendue progressive » ;
- « La proportion de patients adolescents par rapport à l'ensemble de la population cible de la dermatite atopique varie entre ■■■% et ■■■% selon les estimations »
- « La prise en compte d'un médicament biologique XOLAIR® qui comme DUPIXENT® s'adresse à une population pédiatrique et adulte. Le pourcentage d'unités de médicaments distribuées à une population de moins de 20 ans a été estimé à partir de la base Open Medic » (voir Tableau

Tableau 38. Distribution du nombre d'unités (UCD) de XOLAIR® distribuées en France en 2018 par classe d'âge

Catégories d'âge	Nombre d'unités (UCD) distribuées selon Open Medic 2018	Répartition d'UCD par classe d'âge
0-19 ans	59 079	13,11%
20-59 ans	239 836	53,21%
60 ans et plus	151 825	33,68%

► Autres paramètres associés aux caractéristiques de la population cible

Le Tableau 39 présente les caractéristiques démographiques de la population adolescente française atteinte de DA modérée à sévère utilisées dans l'AIB.

Tableau 39. Répartition des adolescents âgés entre 12 et 17 ans en fonction du poids (EPI-CARE)

Age des adolescents	Nombre d'adolescents	% de patients pesant moins de 60kg	% de patients pesant plus de 60kg
12	25	84,6%	15,4%
13	35	76,5%	23,5%
14	41	74,2%	25,8%
15	49	53,8%	46,2%
16	34	46,5%	53,5%

17	24	45,6%	54,4%
Total	208	63,2%	36,8%

► Population rejointe

Le présente le nombre de patients initiant dupilumab chaque année en fonction de leur poids (200 mg si < 60 kg, ou 300 mg si > 60 kg).

Tableau 40. Population rejointe en fonction du poids

	Année 1	Année 2	Année 3	Année 4	Année 5
200 mg (< 60 kg)	■	■	■	■	■
300mg (> 60 kg)	■	■	■	■	■
Total	■	■	■	■	■

Les Figure 10, Figure 11 et Figure 12 illustrent l'application des taux de réponse et des taux d'arrêt de traitement dans le modèle d'impact budgétaire de la population cible telles que présentées par l'industriel.

Figure 10. Design de l'AIB - Calcul des initiations de traitement par dupilumab en première année

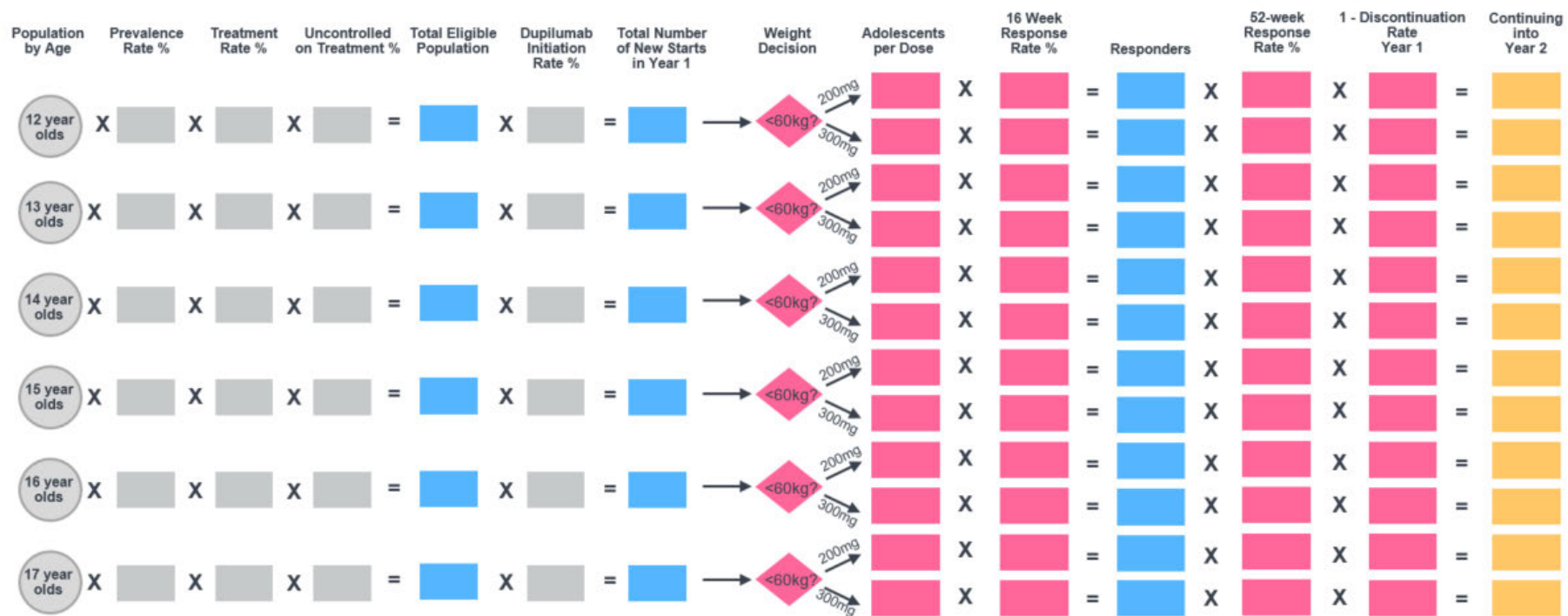
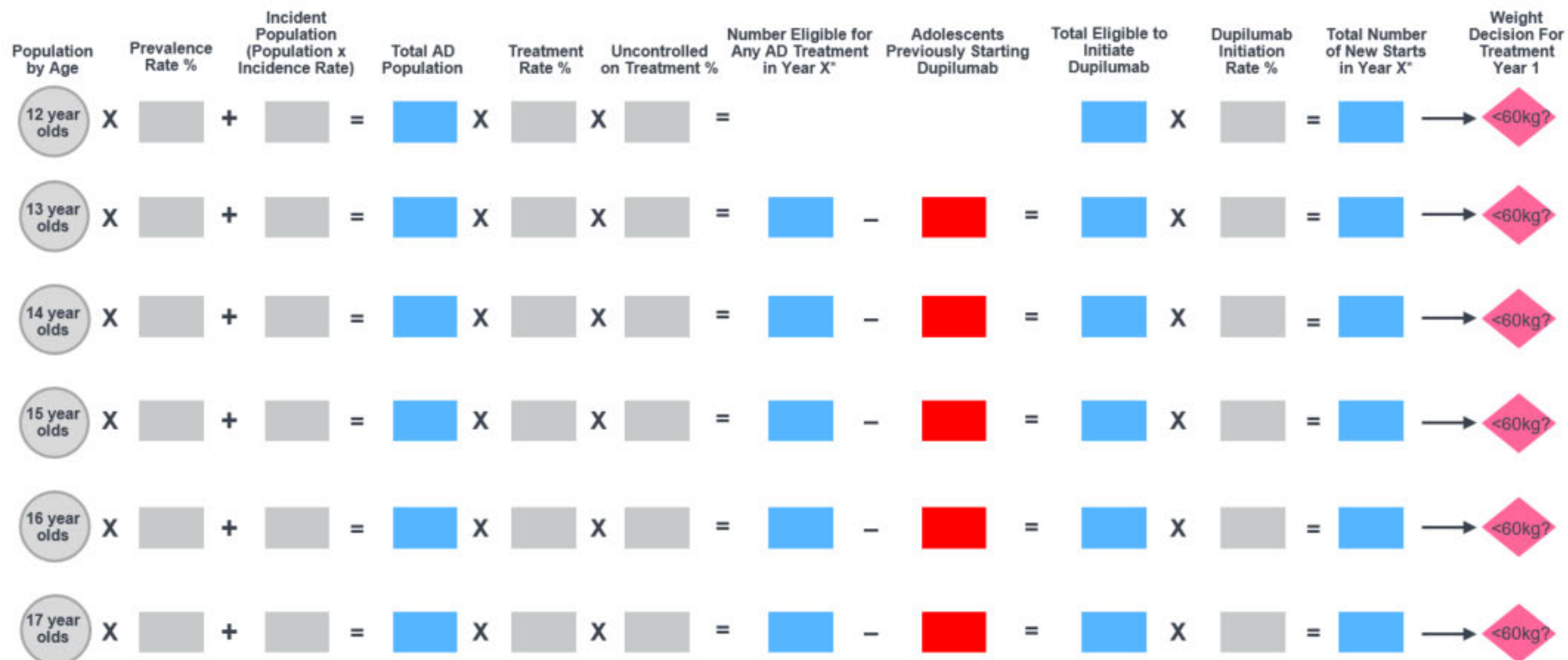
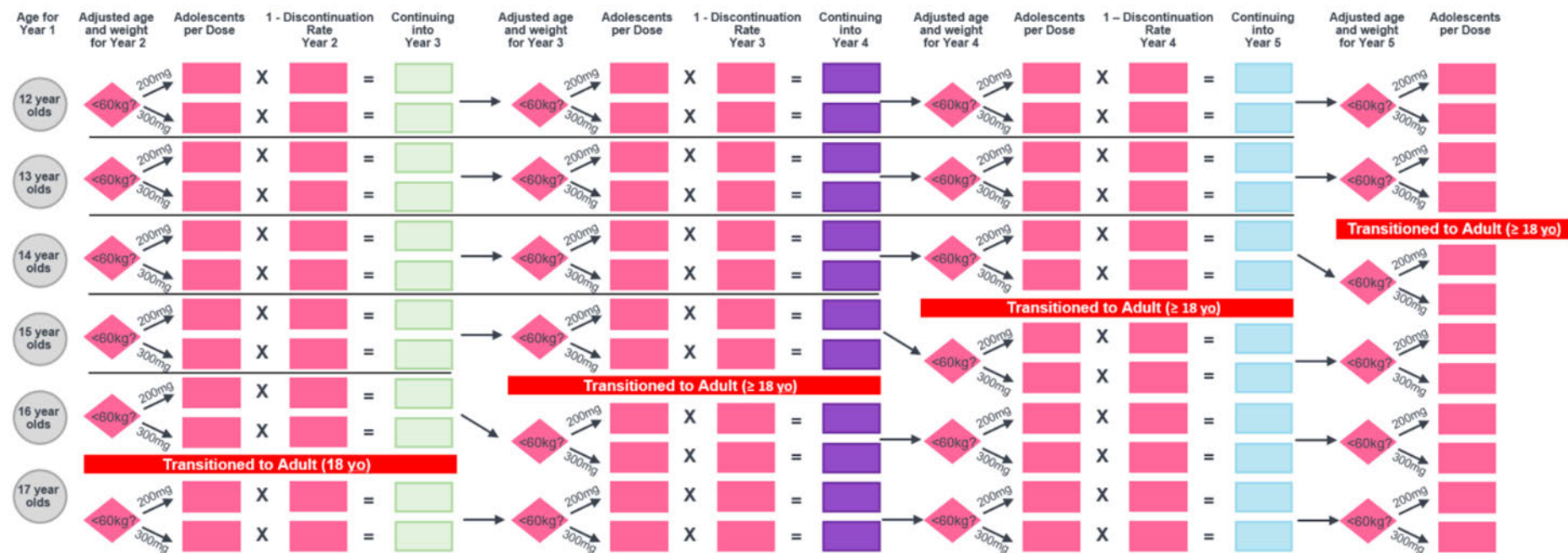


Figure 11. Design de l'AIB - Calcul des initiations de traitement par dupilumab entre la deuxième et la cinquième année*



* Note industriel : « Les taux de réponse et les taux d'arrêt de traitement sont appliqués comme pour la Figure 10 ».

Figure 12. Design de l'AIB - Calcul de la poursuite du traitement par dupilumab entre la deuxième et la cinquième année de traite



Analyse HAS – Paramètres du modèle et calcul de la population rejointe

Les paramètres et la méthode retenue afin d'estimer la population rejointe par année en fonction de l'âge et du poids des patients est acceptable.

L'industriel fournit des éléments comparatifs avec la population adulte afin de valider les estimations des parts de marché chez l'adolescent. Ainsi, l'industriel mentionne que selon les « *volumes de ventes constatés aux GERS dans la DA de l'adulte au mois d'octobre 2019 après 2 000 patients sont traités soit entre 6 et 8%* » (en considérant une population cible chez l'adulte comprise 24 000 et 38 000 patients). Ces données semblent cohérentes avec celles utilisées dans la modélisation pour les adolescents.

8.3 Mesure et valorisation des coûts

Méthode

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

Les postes de coût inclus dans l'AIB sont :

- Les coûts associés au traitement par dupilumab correspondent à la somme des coûts suivants :
 - ▶ Coûts d'acquisition du dupilumab
 - ▶ Coûts d'administration)
 - ▶ Coûts liés aux effets indésirables ;
- Les coûts liés à la pathologie (consultations chez le médecin généraliste, le dermatologue, l'allergologue et le pédiatre) ;

Les coûts des dermocorticoïdes et le reste à charge des patients (perspective AMO) sont ne sont pas pris en compte dans la modélisation.

La méthodologie est la même que celle mise en œuvre pour documenter les coûts dans l'analyse coût-utilité, cependant afin de refléter la perspective AMO certains coûts ont été mis à jour.

Le Tableau 41 reprend l'ensemble des données de coûts utilisées dans l'AIB.

Tableau 41. Données de coûts de l'AIB

Paramètre	Valeur	Tx rbt	Coût dans l'AIB	Source / Calcul / hypothèse
- Coût dupilumab - Honoraire de dispensation	██████ € 1,02 €	65% 70%	██████ €	Source : Base des médicaments et informations tarifaires (1 seringue) ██████ € × 65% + 1,02 € × 70%
- Coût administration dupilumab	-	-	10,57 €	Source : Ameli, IRDES Hypothèse : 1 patient sur 2 a recours à un infirmier diplômé d'Etat pour l'injection, l'autre moitié s'auto-injecte dupilumab
Coût des consultations : - Généraliste - Spécialistes	25 € 30 €	70% 70%	16,5 € 20 €	Source : Ameli 25 € × 70% - 1 € = 16,50 € 30 € × 70% - 1 € = 20 €
Coût EI : - Réaction au site d'injection - Conjonctivite infectieuse - Conjonctivite allergique	-	-	20,0 € 21,9 € 19,8 €	Base de données AM : Medic'AM 2018 Conjonctivite infectieuse : Recommandations de l'ANSM (AFSSAPS. 2004). Conjonctivite allergique : AMELI 2017 ((Ameli) s.d.)et (Helleboid 2004).

EI : effet indésirable ; Tx rbt : taux de remboursement

Analyse HAS

Les coûts pris en compte sont correctement décrits.

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

Les commentaires formulés dans l'analyse HAS de l'efficience s'appliquent également à l'AIB

8.4 Résultats de l'analyse d'impact budgétaire

8.4.1 Analyse de référence

Le Tableau 42 présente les résultats de l'AIB, à savoir :

- La population traitée par topique et par dupilumab dans les deux scénarios ;
- Les coûts totaux et par poste de coûts dans les deux scénarios ;
- L'impact budgétaire de la mise sur le marché du dupilumab dans l'indication étudiée.

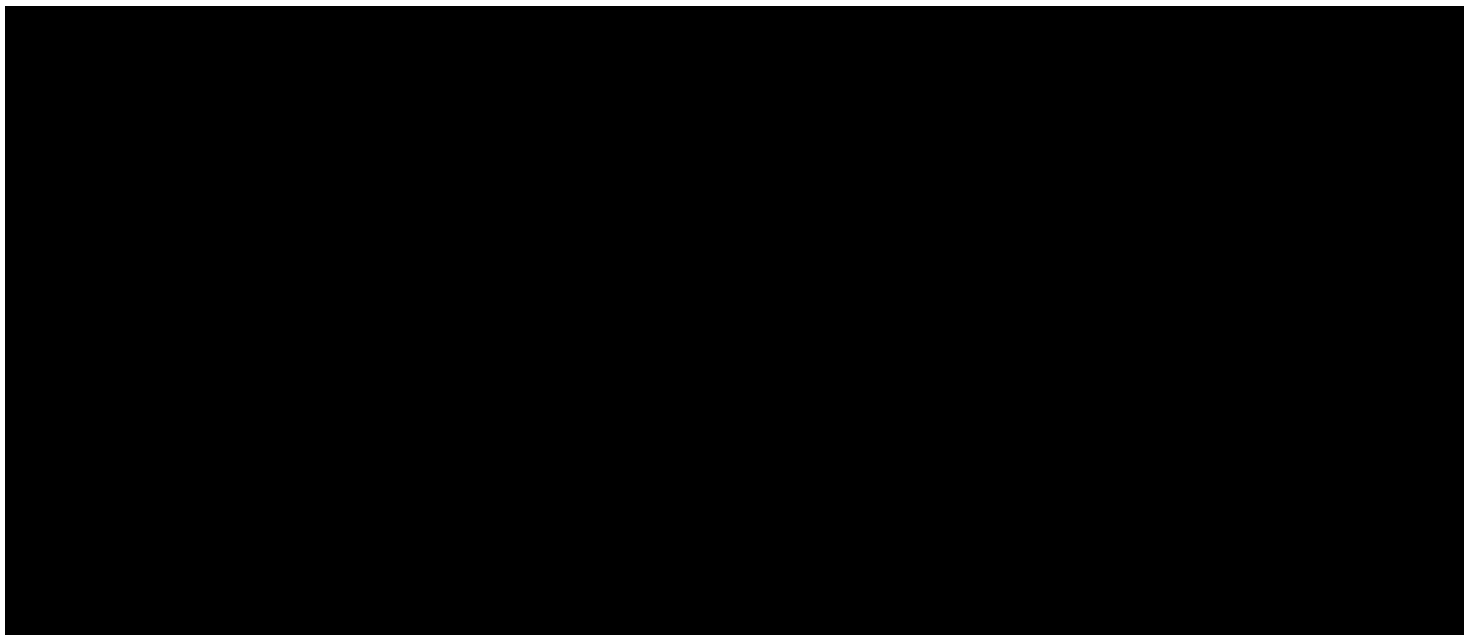
L'impact budgétaire en analyse de référence de l'introduction du dupilumab dans la prise en charge des adolescents atteints de dermatite atopique modérée à sévère, qui nécessitent un traitement systémique, est estimé à ████████ d'€ cumulés sur 5 ans, pour ████████ patients initiant un traitement sous dupilumab (ou ████████ patients-année traités par dupilumab cumulé sur 5 ans ; voir Figure 13).

Tableau 42. Estimation du nombre de patients traités par topiques et par dupilumab, et des coûts totaux par scénario de l'analyse de référence par année

	Année 1	Année 2	Année 3	Année 4	Année 5	Cumul
SANS dupilumab						
Patients traités par topiques	████	████	████	████	████	████
Coût de prise en charge ambulatoire et Els*	████████	████████	████████	████████	████████	████████
Coût total	████████	████████	████████	████████	████████	████████
AVEC dupilumab						
Patients traités par topiques	████	████	████	████	████	████
Patients traités par dupilumab	██	████	████	████	████	████
Coût d'acquisition dupilumab	████████	██				████████
Coût d'administration dupilumab	████████	████████	████████	████████	████████	████████
Prise en charge ambulatoire et Els* dupilumab	████████	████████	████████	████████	████████	████████
Prise en charge ambulatoire et Els* topiques	████████	████████	████████	████████	████████	████████
Coût total	████████	██				████████
IMPACT BUDGETAIRE (IB)						
IB	████████	██				████████

* Note industriel : « comprend les visites chez le médecin généraliste/spécialiste et la prise en charge des effets indésirables, Els : Effets indésirables »

Figure 13. Population rejointe de l'année 1 à l'année 5



8.4.2 Analyses de sensibilité

► Analyse en scénario

Le Tableau 43 présente les résultats des analyses en scénario proposés par l'industriel

Tableau 43. Résultats des analyses en scénario

Intitulé de l'analyse	Impact budgétaire anticipé (€)	% de variation versus AR
Non prise en compte du facteur d'ajustement	██████████	-25,62%
Prise en en charge limitée aux patients atteints de DA sévère avec le dupilumab	██████████	-19,98%
Variation du taux d'initiation du traitement :		
▪ Hypothèse faible	■ ██████████	▪ -17,9%
▪ Hypothèse forte	■ ██████████	▪ +17%
Intégration des hospitalisations dans les coûts de suivis	██████████	-6,04 %
Ressources consommées issues de EclAdo sur les patients sévères uniquement	██████████	-0,13%
Ressources consommées issues de EclAdo sur les patients modérés à sévère sans ajustement	██████████	+0,32%
Données d'efficacité issues de RWE France	██████████	+18,88%
Prise en charge des patients âgés de 12 à 21 ans	██████████	+20,57%
Variation du coût d'acquisition du traitement :		
▪ Baisse de 20%	■ ██████████	▪ -20,0%
▪ Baisse de 10%	■ ██████████	▪ -10,0%
▪ Hausse de 10%	■ ██████████	▪ +10,0%

AR : analyse de référence ; RWE (étude Faiz et al. 2019)

► Analyses de sensibilité déterministes (ASD)

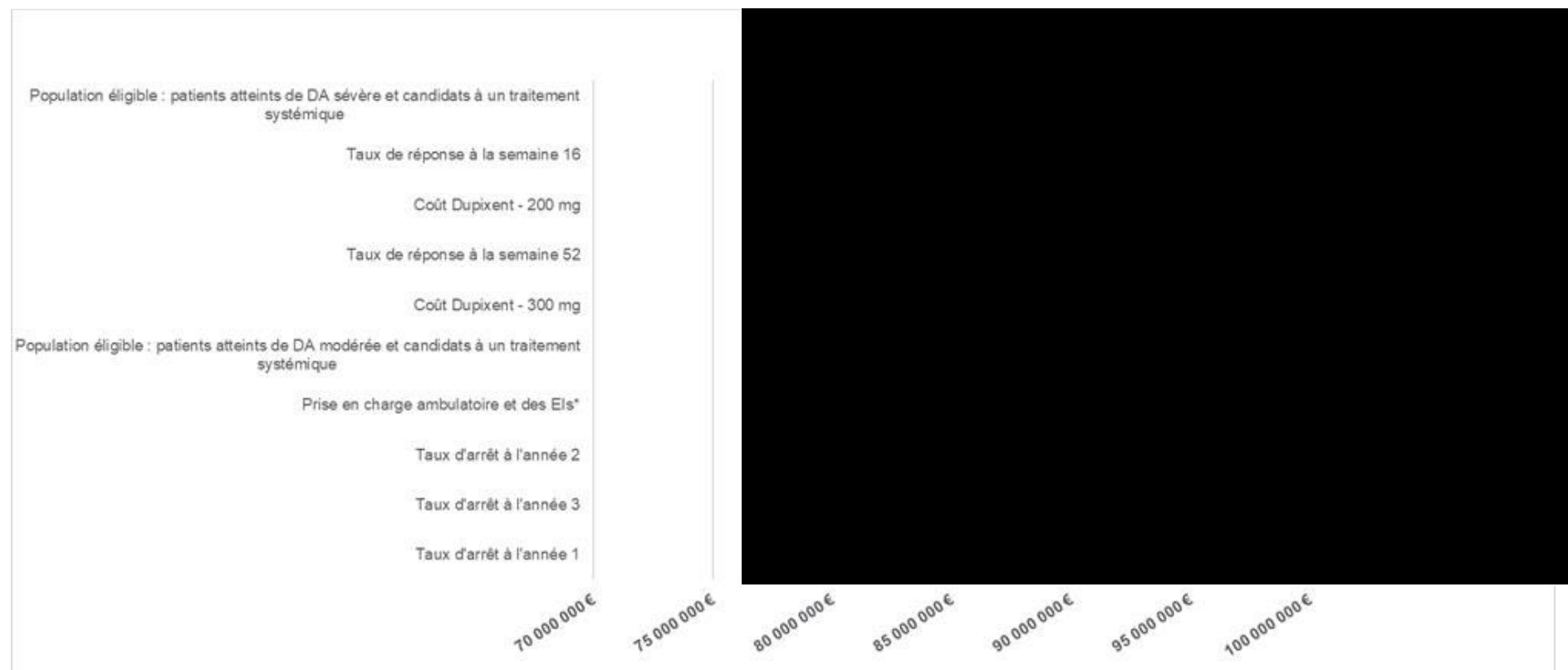
Les résultats des ASD sont présentés dans le Tableau 44 et la Figure 14 (diagramme de tornado).

Tableau 44. Analyse déterministe sur les paramètres de la population cible

Variable	Référence	Valeur basse	Valeur haute	Impact budgétaire – valeur basse (K€)	Impact budgétaire – valeur haute (K€)	Variation (K€)
Population cible – DA sévère et candi- dat à un traitement systémique	1,2%	1,0%	1,3%	██████████	██████████	██████████ €
Taux de réponse à la semaine 16	63,2%	56,9%	69,5%	██████████	██████████	██████████
Coût de dupilumab- 200 mg	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
Taux de réponse à la semaine 52	84,6%	76,1%	93,1%	85 215 325 €	92 383 601 €	7 168 276 €
Coût de dupilumab- 300 mg	471,78 €	424,60 €	518,96 €	██████████	██████████	██████████
Population cible – DA modérée et candi- dat à un traitement systémique	0.29%	0.26%	0.32%	87 000 127 €	90 553 249 €	3 553 122 €
Coûts directs : soins ambulatoires et prise en charge des EIs*	354 €	319 €	390 €	89 104 540 €	88 433 109 €	671 431 €
Taux d'arrêt à l'an- née 2	6,0%	4,8%	7,2%	89 087 469 €	88 450 173 €	637 296 €
Taux d'arrêt à l'an- née 3	7,0%	5,6%	8,4%	88 977 144 €	88 535 997 €	441 147 €
Taux d'arrêt à l'an- née 1	5,0%	4,0%	6,0%	88 866 879 €	88 719 797 €	147 082 €

* Note de l'industriel : « *comprend les visites chez le médecin généraliste/spécialiste et la prise en charge des effets indésirables ».

Figure 14. Diagramme de Tornado



Analyse HAS

Les résultats finaux (analyses de référence et de sensibilité) sont clairement présentés et les analyses en scénario et paramétriques mettent en évidence l'impact des variations des différents paramètres, hypothèses et sources.

Cependant, il est important de préciser qu'il existe une incertitude autour des calculs de la population cible qui pourrait impacter de manière importante les résultats (voir Section Choix structurant, Population cible). Ainsi, par exemple en supposant une population cible d'environ 12 500 patients (environ 2 500 DA modérées et 10 000 DA sévères), toutes choses égales par ailleurs, l'impact budgétaire augmenterait d'environ 20%, soit environ 20 millions d'euros cumulés sur 5 ans.

Par ailleurs, il est noté que deux paramètres ont été estimés à partir de l'essai CHRONOS qui porte sur une population différente (adulte) et qui ont un impact sur l'estimation de l'IB :

- La probabilité conditionnelle de réponse à 52 semaines si réponse à 16 semaines ;
- le taux d'arrêt.

L'estimation de la probabilité conditionnelle à 52 semaines présente une limite similaire à celle discutée dans le cadre de l'analyse de l'efficacité (cf. analyse de l'efficacité modélisation).

Si le taux d'arrêt avait un impact limité dans l'analyse de l'efficacité ou les coûts sont mis en regard avec les utilités, son influence pourrait être plus importante dans l'AIB. Or, l'industriel a mis en évidence des données de vie réelle concernant l'observance aux dermocorticoïdes, montrant que l'observance et la persistance pourraient ne pas être identiques chez les adultes et les adolescents. Ce point aurait pu être discuté pour soutenir le choix des bornes testées.

9. Annexe 7 –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'efficience, 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.

Analyse coût-efficacité

Contexte

1. Pouvez-vous préciser le montant du chiffre d'affaire toutes indications confondues estimé en 2^{ème} année pleine de commercialisation de dupilumab ?

Explication : Dans les documents fournis par Sanofi, il est mentionné « Chiffre d'affaires prévisionnel TTC, toutes indications confondues (2^{ème} année pleine de commercialisation / Montant annuel remboursé) : > 50 000 000 ».

2. Pouvez-vous discuter l'impact éventuel de l'extension d'indication chez l'adolescent sur la population adulte susceptible de recevoir dupilumab ?

Explication : Les adolescents sous dupilumab sont attendus continuer leur traitement une fois adulte (comme mentionné dans le choix de l'horizon temporel). Le dupilumab pourrait alors être utilisé en dehors de son indication chez adulte (c.à.d. adulte qui nécessite un traitement systémique en cas d'échec, d'intolérance ou de contre-indication aux traitements systémiques disponibles).

Est-il attendu une extension d'indication chez l'adulte ?

Population

3. Pouvez-vous justifier l'absence d'intérêt ou de faisabilité d'une analyse en sous-population selon le niveau de la maladie modérée ou sévère (ex. score IGA)? A défaut, des analyses en sous-population peuvent être proposées en scénarios (cf. Q.28).
4. Pouvez-vous discuter davantage la représentativité de la population simulée concernant le niveau de la maladie des patients ?

Explication : Des données sont-elles disponibles pour discuter la représentativité sur d'autres scores d'intensité de la maladie ? D'autres données sont-elles disponibles depuis le dépôt (ATU, ECLADO) ?

5. Pouvez-vous présenter les caractéristiques patients des différents essais et études par type de population (le tableau est fourni uniquement à titre indicatif, les données peuvent être présentées différemment, complétées, corrigées, etc.).

Caractéristiques des patients (éléments communs)	1526 / Modèle (Adolescent)	SOLO 1&2 (18-25 ans)	CHRONOS (18-25 ans)	CAFE (18-25 ans)	EPI-CARE France sévère selon POEM	ECLADO sévère	SOLO 1&2 (Tous patients)	CHRONOS (Tous patients)	CAFE (Tous patients)
Effectif (n)	251	325	176	68	16	38	1 379	740	325
Age moyen (ET) / médian (année)	14,5 (1,70) / 14	21,7 (2,2) / 22	21,6 (2,2) / 22		14,87 (1,62) / 14,75	15,24 (1,57)	38,3 (14,3) / 36,0	37,1 (13,46) / 35	38,4 (13,13) / 38
Sexe (% homme)	59,00%	56,90%	59,70%		69,90%	NR	57,90%	60,30%	61,20%
Temps moyen (ET) / médian depuis le diagnostic (années)	12,2 (3,20) / 13	17,5 (5,3) / 19	17,3 (5,2) / 18				28,09	28,4 (14,57) / 27	30,4 (14,8) / 29
EASI moyen (ET) / médiane	35,5 (14,16) / 32,8	32,5 (13,7) / 29,8	31,7 (12,2) / 29,3				32,98 (13,70) / 29,90	32,5 (12,90) / 29,6	33,1 (10,56) / 31,6
IGA moyen (ET) / médiane	3,5 (0,5) / 4,0						3,5 (0,50) / 3,0	3,5 (0,5) / 3	3,5 (0,50) / 3,0
Répartition score IGA (%)	IGA 3 = 46,2%	IGA 3 = 53,2%	IGA 3 = 60,2%					IGA 3 = 53,1%	
	IGA 4 = 53,8%	IGA 4 = 46,8%	IGA 4 = 39,8%					IGA 4 = 46,9%	
SCORAD moyen (ET) / médiane	70,3 (13,70) / 69,4	67,7 (13,3) / 65,9	65,4 (13,6) / 64,7				67,81	66,4 (13,86) / 65,2	67,2 (12,29) / 66,7
cDLQI ou DLQI moyen (ET) / médiane	13,6 (6,82) / 12,0	14,4 (7,5) / 14,0	13,6 (7,0) / 13				14,9	14,5 (7,27) / 14	13,8 (7,75) / 13,0
Score HADS total moyen (ET)	12,5 (7,99)	13,8 (8,2)			20, 6 (NR)	20,7 (2,38)			

Modélisation

6. Il est attendu davantage d'arguments que la similarité des caractéristiques de la population des essais (en dehors des critères d'âge) pour soutenir l'hypothèse de transposabilité des résultats entre les populations adolescentes et adultes, notamment :
 - a. Pouvez-vous présenter et discuter les choix effectués au regard des premières données disponibles dans l'étude OLE ?
 - b. Pouvez-vous justifier que le choix d'appliquer la probabilité conditionnelle de réponse à 52 semaines de l'étude CHRONOS tous patients et non 18-25 ans ? Il est attendu que ce choix soit a minima testé en analyse de sensibilité (en tenant compte de la proportion de répondeurs dans l'état topiques seuls pour appliquer les coûts et les désutilités), l'option la plus conservatrice est à retenir en analyse de référence (cf. Q.27).
 - c. La tendance observée dans les données disponibles concernant la variation des arrêts de traitement dans le temps (augmentation progressive, stabilité des arrêts de traitements) est-elle attendue similaire chez les adolescents et les adultes ?
 7. Pouvez-vous confirmer que la fréquence annuelle des événements indésirables (EI) est estimée à partir des patients ayant reçu le dosage de dupilumab retenu dans le RCP (toutes les 2 semaines) ?
 8. Pouvez-vous préciser si dans l'arbre de décision entre S0 et S52 une correction de demi-cycle à 6 mois pour le taux de mortalité est appliquée ?
-

Identification, mesure et valorisation des utilités

9. Compte tenu de l'incertitude générée par les choix de l'industriel (absence de collecte d'utilité dans l'essai 1526, états de santé dépendants du traitement, non recours aux dermocorticoïdes dans l'essai 1526), il est attendu une discussion approfondie sur le choix de la source d'utilité (des choix conservateurs étant à privilégier particulièrement en cas de forte incertitude), des calculs des valeurs utilisées, et de leur impact sur les conclusions. Plus particulièrement, il est attendu que les points suivants soient traités :
 - a. Pourquoi avoir utilisé pour le calcul de la valeur d'utilité à la *baseline* les 3 bras de l'essai incluant le bras « dupilumab 4QW » ? Sauf justification contraire, il est attendu que l'utilité à la *baseline* et les différentiels selon la réponse soient estimée à partir des 2 bras d'intérêt « dupilumab 2QW + émollients » et « placebo + émollients ».

- b. Pouvez-vous discuter les écarts entre les valeurs d'utilité observées dans l'essai SOLO chez les jeunes adultes (18-25 ans) et celles recalculées par la méthode LOCF et utilisées dans le modèle ? (nb. les tableaux ci-dessous sont fournis uniquement à titre indicatif, les données peuvent être complétées, corrigées, etc.).

Modèle (Méthode LOCF)			
	Dupilumab Q2W & Q4W + émollissants	Emollissants seuls	Δ
Baseline	0,612	0,612	0
Semaine 16	0,865	0,651	0,214
Δ	0,253	0,039	0,214
Jeunes adultes (SOLO 18-25 ans)			
	Dupilumab Q2W & Q4W + émollissants	Emollissants seuls	Δ
Baseline	0,621	0,617	0,004
Semaine 16	0,884	0,695	0,189
Δ	0,263	0,078	0,185

- c. Il est attendu que soient reportés et testés en analyse de sensibilité les sources d'utilité provenant des autres études disponibles (CAFE, CHRONOS) (les tableaux ci-dessous sont fournis uniquement à titre indicatif, les données peuvent être présentées différemment, complétées, corrigées, etc.).

Les résultats des analyses de sensibilité correspondantes doivent être reportés dans les 2 cas : avec et sans l'utilité associée aux aidants (cf. Q.25).

Jeunes adultes (CAFE 18-25 ans)			
	Dupilumab Q2W + émollissants + dermo-corticoïdes	émollissants + dermocorticoïdes	Δ
Baseline			
Semaine 16			
Δ			
Jeunes adultes (CHRONOS 18-25 ans)			
	Dupilumab Q2W + émollissants	émollissants + dermocorticoïdes	Δ
Baseline			
Semaine 16			
Δ			
Modèle Adultes (CAFE)			
	Dupilumab Q2W + émollissants + dermo-corticoïdes	dermocorticoïdes seules	Δ
Baseline	0,707	0,707	0,000
Semaine 16	0,910	0,773	0,137
Δ	0,203	0,066	0,137
Adultes (CHRONOS)			
	Dupilumab Q2W + émollissants + dermo-corticoïdes	dermocorticoïdes seules	Δ
Baseline			
Semaine 16			
Δ			

- d. Pouvez-vous apporter des éléments de justification et de validation concernant l'écart important du gain d'utilité associé au dupilumab supposé chez les adolescents (données SOLO 18-25 ans sans dermocorticoïdes) par rapport à celui observé chez les adultes (CAFE avec dermocorticoïdes) (c.à.d. +0,214 vs. +0,137, soit une hausse de plus de 56%)?
 - e. Pouvez-vous indiquer si en vie réelle dupilumab est attendu, comme chez les adultes, être utilisé en plus des dermocorticoïdes ? Si oui, une discussion sur l'éventuel impact sur la qualité de vie de leur utilisation ainsi que sur les résultats est attendue.
 - f. Pouvez-vous discuter le fait que l'utilité entre la semaine 8 et 16 estimées sur tout patient répondeur et non répondeur du bras dupilumab est plus élevée que celle estimée à 16 semaines chez les répondeurs uniquement (0,868 vs. 0,865)?
 - g. Dans le scénario utilisant les données d'utilité portant sur l'ensemble de la population adulte de l'essai SOLO, pouvez-vous fournir le rationnel pour utiliser la même valeur d'utilité à la *baseline* que pour les jeunes adultes (c.à.d. 0,612) ? Le cas contraire, il est attendu que la valeur à la *baseline* correspondant à la population adulte soit utilisée en utilisant les 2 bras d'intérêt « dupilumab 2QW + émollients » et « placebo + émollients ».
10. Concernant la prise en compte de l'utilité chez les aidants, pouvez-vous justifier que le choix de prendre en compte la DA sévère comme référence pour les non répondeurs pour estimer le gain d'utilité des aidants, et non la DA modérée à sévère, est transposable à la vie réelle ? Les arguments fournis permettent de justifier ce choix dans le cadre des patients de l'essai clinique, mais pas des patients à traiter en France considérant l'indication (modéré à sévère). Sauf argument contraire, dans la mesure où l'indication porte sur la DA modérée à sévère, la désutilité de 0,13 (et non 0,21) devrait être appliquée. D'autant plus que le modèle Excel précise comme source la différence avec les modérés à sévère (feuille de calcul utilité ligne 94 « *Calculated from subtracting moderate-to-severe weights from mild weights above.* »).
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 dans l'essai SOLO 1 et 2.**

Explication: 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 discuter de la transposabilité des estimations de l'utilité à partir d'une population 18-25 ans à une population 12-17 ans en vous appuyant sur la littérature et l'estimation des utilités en population générale en fonction de l'âge ?

13. Pouvez-vous préciser quelles nouvelles données sont disponibles via l'étude ECLADO et discuter leur intégration dans le modèle (en analyse de sensibilité par exemple)?

Explication : Dans le rapport technique p.96, il est mentionné : « Des données issues du volet adolescent de l'étude ECLADO sous réserve d'avis positif du CPP pourraient constituer une source complémentaire lors de l'échange technique ».

14. Pouvez-vous discuter la cohérence des utilités estimées par rapport aux scores de la population adolescente française ?

Identification, mesure et valorisation des coûts

15. Comme pour les utilités, pouvez-vous justifier que le choix de prendre en compte la DA sévère comme référence pour les non répondeurs et pas la DA modérée à sévère pour les aidants est transposable à la vie réelle ? Les arguments fournis permettent de justifier ce choix dans le cadre des patients de l'essai clinique, mais pas des patients à traiter en France considérant l'indication (modéré à sévère). Le choix retenu en analyse de référence est à adapter en fonction de la réponse à cette question.

16. Pouvez-vous documenter les résultats d'autres sources concernant les consultations annuelles ? Le nombre de consultation semble très important, pouvez-vous discuter ces résultats par rapport à la population adulte et justifier que ces consultations sont bien liées à la pathologie étudiée ? D'autres sources de données peuvent-elles être mobilisées pour valider les données entrées dans le modèle ?

17. Pouvez-vous présenter de façon détaillée la mesure des ressources consommées via l'étude EPI-CARE et comparer ces données à celles estimées via ECLADO ?

18. Pouvez-vous préciser comment a été estimée la valeur des dépenses additionnelles par poste de coûts à partir de l'étude ECLADO (moyenne ou médiane des sommes déclarées) et les intervalles associés aux valeurs retenues ?

19. Pouvez-vous expliciter la différence d'estimation de la distance kilométrique pour l'IDE entre le modèle adulte et le modèle adolescent ?

20. Pouvez-vous préciser la méthode de valorisation des coûts hospitaliers et d'estimation du recours aux hospitalisations qui sous-tend le scénario les prenant en compte ?

21. Concernant la valorisation d'un jour d'absentéisme, 3 valeurs sont présentées dans le rapport technique 301,49€ p. 122 et 165,6€ p 123, 168,13€ p. 140, pouvez-vous clarifier la valeur retenue et la méthode ?

22. Pouvez-vous confirmer que l'estimation du reste à charge de 204,53€ pour les DA légères et de 440,16€ pour les DA sévères est bien annuelle ? Merci de détailler le calcul considérant les valeurs rapportées (sur 3 mois ou sur 12 mois).

23. Pouvez-vous détailler les coûts intégrés dans l'arbre de décision en précisant la méthode de calcul et les hypothèses faites pour la prise en charge des patients entre l'initiation du traitement et la semaine 52 ?

24. 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) ?

Résultats et analyses de sensibilité

25. Merci de présenter les résultats des analyses en scénario suivantes (le tableau ci-dessous est fourni uniquement à titre indicatif, les données peuvent être présentées différemment, complétées, corrigées, etc.).

Analyse en scénario	Résultats avec aidant (AR* = XXX€/QALY)		Résultats sans aidant (AR* = XXX€/QALY)	
	RDCR (€/QALY)	Δ(%) vs. AR	RDCR (€/QALY)	Δ(%) vs. AR
Efficacité : CAFE 18-25 Utilité : SOLO 18-25	XXX €	+/- XX,X%	XXX €	+/- XX,X%
Efficacité : CAFE adulte Utilité : SOLO 18-25	XXX €	+/- XX,X%	XXX €	+/- XX,X%
Efficacité : 1526 Utilité : SOLO 18-25 sans méthode LOCF	XXX €	+/- XX,X%	XXX €	+/- XX,X%
Efficacité : 1526 Utilité : SOLO Adulte**	XXX €	+/- XX,X%	XXX €	+/- XX,X%
Efficacité : 1526 Utilité : CAFE 18-25	XXX €	+/- XX,X%	XXX €	+/- XX,X%
Efficacité : 1526 Utilité : CAFE adulte	XXX €	+/- XX,X%	XXX €	+/- XX,X%
Efficacité : 1526 Utilité : CHRONOS 18-25	XXX €	+/- XX,X%	XXX €	+/- XX,X%
Efficacité : 1526 Utilité : CHRONOS adulte	XXX €	+/- XX,X%	XXX €	+/- XX,X%
Efficacité : CAFE 18-25 Utilité : CAFE 18-25	XXX €	+/- XX,X%	XXX €	+/- XX,X%
Efficacité : CAFE adulte Utilité : CAFE adulte	XXX €	+/- XX,X%	XXX €	+/- XX,X%

* En incluant les modifications éventuelles suite à l'échange technique.

** En utilisant les valeurs à la *baseline* de SOLO adulte pour les 2 bras "dupilumab 2QW + émollients" et « placebo + émollients ».

26. L'utilité des aidants est un facteur déterminant des résultats du modèle, il est attendu que le scénario ne prenant pas en compte l'utilité des aidants soit considéré dans le cadre d'une analyse complémentaire de l'analyse de référence documentée par des analyses de sensibilité déterministes et probabilistes.

27. Il est attendu une analyse en scénario (si non retenu en analyse de référence) en utilisant les données de l'étude CHRONOS chez les 18-25 ans pour dériver la probabilité conditionnelle de réponse à 52 semaines.

28. Il est attendu des analyses en scénario considérant les sous-populations en fonction du score IGA.
29. Il est attendu une analyse en scénario en utilisant les données agrégées EPI-CARE (modéré et sévère) pour l'analyse de coût.
30. Il est attendu une analyse en scénario en utilisant comme âge à l'entrée du modèle l'âge à la *baseline* de l'essai 1526 (14 ans) et en adaptant l'horizon temporel (4 ans).
31. Il est attendu que l'analyse en scénario testant la prise en compte d'un facteur d'ajustement pour prendre en compte l'impact des dermocorticoïdes soit faite en appliquant les données d'utilité de CAFE (18-25 ans).

Analyse d'impact budgétaire (AIB)

Contexte général

32. Il attendu que l'ensemble des modifications demandées et prises en compte dans l'analyse de l'efficacité s'appliquant à l'analyse d'impact budgétaire soient également considérées comme une demande de modification pour cette analyse.
33. Il est attendu une version transparente et « déprotégée » du modèle Excel portant sur l'AIB, avec un accès à l'ensemble des éléments/options du fichier.

Population

34. Considérant les différentes données disponibles, il semble que la population cible puisse être sous-estimée. Pouvez-vous discuter et justifier vos choix concernant notamment :
 - a. La prévalence de la DA : Dans le rapport AIB, il est mentionné p.12 : « *L'étude ISAAC (Étude internationale sur l'asthme et les allergies chez l'enfant) [...] Dans cette étude, la prévalence était estimée à environ 14,3%^{3,4}. Cette prévalence a également été observée dans EPICARE, étude internationale ayant inclus 4 506 adolescents en France* ». Or, dans le rapport de l'étude EPICARE (Annexe 3) deux sources de données sont présentées (p.25 Table 18 ; la prévalence de la DA chez les adolescents de plus de 12 ans est estimée à 21,1% et à 14,3% dans la Table 20 p.26).
 - b. La proportion de DA modérée et sévère : Dans le rapport AIB, il est mentionné p.12 : « *Selon l'étude EPICARE (Annexe 3 du dossier d'efficacité), la population adolescente souffrant de dermatite atopique compterait environ 39,1% de formes modérées et 3,1% de formes sévères* ». Ces données sont en effet présentées dans la Table 49 p. 38 (« *PGA in the past week*»). D'autres données sont également présentées (Table 48 - Etude POEM, Table 50 à Table 57). Pouvez-vous justifier le fait d'avoir sélectionné cette source en faveur des autres ?
 - c. Proportion de DA sévère éligible à un traitement systémique : Dans le rapport AIB, il est mentionné p.12 : « *dans l'étude Global AWARE-Census*, 37,4% des patients souffrant de dermatite atopique sévère ont reçu un traitement systémique dans les 12 mois précédant leur inclusion dans l'étude.* ». Merci de justifier le choix d'avoir retenu comme critère d'éligibilité le fait d'avoir reçu un traitement systémique dans les 12

derniers mois vs. dans les 24 derniers mois (Section 9.2.3.a. *Systemic treatments in the past 2 years* p. 21 du rapport *Global Aware*).

- d. **Proportion de DA modérée éligible à un traitement systémique** : Une « règle de 3 » par rapport aux DA sévères, ainsi que des avis d'experts sont utilisés pour dériver la proportion de patients atteints de DA modéré éligible au traitement systémique. Cette approche semble particulièrement fragile. Merci de discuter le fait de ne pas avoir retenu directement les valeurs issues de l'étude *Global Aware* (p.ex. 15,2% Table 13 p. 21).

A minima, si les choix peuvent être justifiés, des analyses en scénario restent attendues pour explorer l'impact de l'amplitude possible de la population cible en fonction des sources utilisées. En l'absence de justification, il est attendu une modification de l'estimation de la population cible en analyse de référence.

35. Pouvez-vous expliciter la manière dont les 4 hypothèses utilisées pour estimer les taux d'initiation de traitement par classe d'âge sont mobilisées ? Il est attendu par exemple de savoir comment est utilisé le rapprochement avec Xolair (hypothèse 4) par rapport à l'hypothèse concernant la part adolescente de la population cible (Hypothèse 3) pour estimer les parts de marché.

36. Pouvez-vous présenter les estimations de population cible par tranche d'âge ?

Analyse de sensibilité

37. Compte tenu de l'incertitude entourant le calcul de la population cible, des analyses en scénario sont attendues portant sur les paramètres utilisés pour estimer sa taille avec une amplitude suffisante considérant les différentes sources disponibles et en particulier sur la part de la population éligible à un traitement systémique.

Documents support de la demande

L'analyse critique est fondée sur les documents transmis par l'industriel à la HAS le 26/09/2019, tels que décrits dans le Tableau 45 ci-dessous.

Une liste de questions techniques a été adressée à l'industriel le 14/11/2019. Une réponse écrite a été fournie le 17/01/2020. 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 45. 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	26/09/2019	-
Rapport technique de l'analyse de l'efficience	Oui	26/09/2019	17/01/2020
Version électronique du modèle d'efficience	Oui	26/09/2019	17/01/2020
Rapport technique de l'AIB	Oui	26/09/2019	17/01/2020
Version électronique du modèle de l'AIB	Oui	26/09/2019	17/01/2020
Bibliographie du dossier	Oui	26/09/2019	17/01/2020
Dossier soumis à la Commission de la transparence	Oui	26/09/2019	-
Note d'intérêt économique soumise au CEPS	Oui	26/09/2019	-
Autres annexes*	Oui	26/09/2019	17/01/2020
Réponses aux questions techniques du 14/11/2019	Oui	-	17/01/2020

AIB : analyse de l'impact budgétaire

** AMM, rapports des études EPICARE, GLOBAL AWARE, OLE, ECLADO, 1526, CHRONOS, SOLO1&2, avis d'experts, revue de la littérature, 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/-assurance-maladie/statistiques-et-publications/donnees-statistiques/professionnels-desante/liberaux/activite-et-prescriptions/activite-des-medecins.php>
- Annesi-Maesano I, Mourad C, Daures J-P, Kalaboka S, Godard P. Time trends in prevalence and severity of childhood asthma and allergies from 1995 to 2002 in France. *Allergy*. mai 2009;64(5):798-800.
- 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.

- Institut national de la statistique et des études économiques (INSEE). Population totale par sexe et âge au 1er janvier 2019, France – Bilan démographique 2018. 2019.
- IQWiG. Dupilumab (atopische Dermatitis bei Jugendlichen) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. 2019.
- 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.
- Odhiambo JA, Williams HC, Clayton TO, Robertson CF, Asher MI, Group IPTS. Global variations in prevalence of eczema symptoms in children from ISAAC Phase Three. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2009;124(6):1251-1258. e1223.
- 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 cutanéomuqueux 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

N° ISBN 978-2-11-155623-2