

Commission Évaluation Économique et Santé Publique

6 juillet 2021

TRANSCRIPTION DES DÉBATS

AVERTISSEMENT

En application des articles L. 1451-1-1 et R. 1451-6 du Code de la santé publique, la HAS réalise un enregistrement des séances de la commission de la transparence (CT), de la Commission d'évaluation des dispositifs médicaux et des technologies de santé (CNEDIMTS) et de la Commission évaluation économique et santé publique (CEESP). Pour en faciliter la communication et la compréhension, la HAS a fait le choix de recourir à une transcription des débats par l'intermédiaire d'une société prestataire.

Cette prestation associe une saisie directe des débats par sténotypie et une transcription assistée par ordinateur ainsi qu'une relecture médicale. L'objet de cette transcription est de permettre de tracer le déroulé des débats dans un souci de transparence et non de fournir une information scientifique validée. En effet, malgré le professionnalisme de cette prestation, il peut persister dans le texte final des incongruités ou des inexactitudes liées à l'usage d'un vocabulaire hautement spécialisé ou à la nature même des échanges verbaux. La HAS n'effectue aucune validation de ces documents.

La HAS rappelle que les seuls documents validés et opposables sont le procès-verbal de la séance et l'avis définitif de la Commission qui sont mis en ligne sur le site de la HAS.

Pour la publication des transcriptions, et dans un but de protection du secret industriel et commercial, certains mots peuvent avoir été occultés. Les occultations éventuelles sont de la responsabilité de l'entreprise exploitant le produit évalué.

Toute reprise d'un ou plusieurs extraits d'une transcription doit être accompagnée d'une mention en précisant la source et respecter la législation sur la publicité.

Les membres des commissions s'expriment à titre personnel dans le cadre de leur mission d'expertise. Les agents de la HAS (chefs de service, adjoints, chefs de projet) représentent l'institution et s'expriment en son nom.

La HAS rappelle que la connaissance des propos tenus en séance par les membres des commissions et les agents de la HAS ne peut en aucun cas justifier des contacts directs de quelque nature que ce soit avec ces personnes, lesquelles sont tenues à une obligation de confidentialité conformément à l'article R. 161-85 du code de la sécurité sociale.

1. Avis économique ECO-EFFI 445 : DUPIXENT (SANOFI AVENTIS France)

Mme PARIS.- Nous pouvons passer au troisième avis de ce matin, qui est DUPIXENT. Les rapporteurs sont Pauline Chauvin et Christophe Duguet.

Un Chef de Projet du SEESP.- Christophe Duguet s'excuse. Il nous a envoyé un mot ce matin, il ne pourra pas participer à la réunion.

Mme PARIS.- Il nous a envoyé un petit mot que je lirai juste après.

Un Chef de Projet du SEESP.- Nous vous présentons l'avis économique de DUPIXENT, le dupilumab, dans le traitement de la dermatite atopique sévère chez l'enfant. Je fais quelques rappels sur la maladie. C'est un produit que nous avons déjà vu deux fois dans la dermatite atopique. Il s'agit d'une dermatose inflammatoire chronique et fréquente qui débute généralement dans l'enfance avant les 2 ans, qui évolue par poussées et qui peut s'atténuer vers l'adolescence. Il faut bien garder en tête qu'il ne s'agit pas d'une maladie grave. Le pronostic vital n'est pas engagé, mais cette maladie a un gros impact sur la qualité de vie, que ce soit celle des enfants ou des parents.

Chez les enfants, il va y avoir un prurit qui peut être très important, ce qui peut amener jusqu'à des troubles du sommeil. Ce qui ressort de cette maladie, c'est qu'elle a un retentissement social et scolaire qui est fort.

La dermatite atopique chronique se manifeste par des lésions cutanées érythémateuses, d'étendue variable sur le corps et d'intensité variable. Ce sont des plaques d'eczéma rouges. Nous vous avons mis deux petites photographies pour vous donner une idée. Comme je vous le disais, ces plaques sont associées à un prurit intense.

Il y a 3 niveaux de sévérité de la dermatite atopique, classés en fonction de scores cliniques. On a la DA légère, modérée ou sévère. Les scores cliniques utilisés aujourd'hui sont le SCORAD et/ou le score EASI, qui sont fondés sur des critères subjectifs et objectifs. Cela va prendre en compte l'étendue des lésions sur le corps, l'intensité du prurit, les troubles du sommeil, etc.

La prise en charge de la maladie a pour objectif de traiter les lésions, bien sûr, pour améliorer la qualité de vie des patients. Cela va aussi permettre d'éviter les surinfections, parce qu'à force de se gratter, il peut y avoir un risque de surinfection. Les traitements permettent aussi d'éviter les rechutes précoces et la xérodermie.

Dans les formes sévères, les traitements topiques sont insuffisants. Ce sont des émoullients, associés ou non aux dermocorticoïdes. Les recommandations internationales préconisent l'utilisation de traitements hors AMM. On va avoir par exemple la cyclosporine, la méthotrexate,

l'azathioprine, etc., mais ce sont des traitements qui ont une forte toxicité. Aujourd'hui, le laboratoire SANOFI demande le remboursement dans une extension d'indication pour son produit, dupilumab, pour le traitement des patients âgés entre 6 et 11 ans souffrant d'une dermatite atopique sévère, qui nécessitent un traitement systémique.

Nous avons déjà vu ce produit chez les adolescents, entre 12 et 17 ans, et chez les adultes, donc à partir de 18 ans. Le produit est déjà remboursé dans ces deux indications. Il vient se placer juste avant, entre 6 et 11 ans.

La demande de remboursement correspond tout à fait à la population de l'AMM. Pour information, ce produit dispose aujourd'hui d'une ATU de cohorte dans cette même indication. L'industriel revendique un SMR important et une ASMR modérée, de niveau III. Le coût par injection revendiqué est [REDACTED]. La population cible est estimée par l'industriel à 6 300 patients.

Nous avons un chiffre d'affaires toutes indications confondues, pour le dupilumab, estimé à [REDACTED] d'euros. Si nous regardons uniquement le chiffre d'affaires qui correspond à la population de la présente demande, nous sommes à environ [REDACTED] d'euros, soit un peu plus de 4 % du chiffre d'affaires total. Je vous présente brièvement les données cliniques disponibles et qui ont été mobilisées dans l'analyse économique. Le dupilumab a été étudié dans un essai clinique de phase 3, randomisé, en double aveugle, versus placebo. Cet essai avait pour objectif d'évaluer l'efficacité et la tolérance de dupilumab, en association à des dermocorticoïdes, chez des enfants âgés de 6 à 11 ans ayant une dermatite atopique sévère. L'efficacité était évaluée après 16 semaines de traitement. L'efficacité était mesurée via le score IGA et le score EASI, qui étaient des cocritères de jugement primaires, évalués à 16 semaines. Sur ces deux critères, nous avons un score cliniquement pertinent et statistiquement significatif en faveur de dupilumab, qui montre une amélioration de la dermatite atopique chez les patients traités par dupilumab versus ceux traités par placebo.

Ici, nous vous présentons simplement les différentes études cliniques du dupilumab dans la dermatite atopique sévère. L'industriel a utilisé différentes sources de données. Tout en bas, nous avons l'étude chez l'enfant, entre 6 et 11 ans. C'est l'étude que je viens de vous présenter et qui nous intéresse aujourd'hui, mais l'industriel a aussi fait appel à des données collectées chez l'adulte dans l'essai clinique CHRONOS. Cela vous dit peut-être quelque chose parce que ce sont des essais que nous vous avons déjà présentés lorsque nous avons évalué l'indication chez l'adulte. L'essai clinique CHRONOS évalue donc le dupilumab versus un placebo chez les adultes.

Je vais laisser la parole à l'autre chef de projet, qui va vous présenter l'analyse critique de l'efficience.

Un Chef de Projet du SEESP.- Bonjour à tous. Je vais vous présenter l'objectif et les principales hypothèses de la modélisation. L'objectif était cohérent avec l'indication de l'AMM. C'était d'évaluer l'efficacité de dupilumab dans la dermatite atopique sévère de l'enfant âgé de 6 à 11 ans, qui nécessite un traitement systémique. Nous sommes donc bien chez des patients sévères, et nous avons un âge limité, entre 6 et 11 ans. Au-delà de 11 ans, on passe dans une autre indication, qui est celle des adolescents, qui a été préalablement évaluée.

La population est celle-ci, donc les patients enfants qui souffrent de dermatite atopique sévère nécessitant un traitement systémique, incluant l'impact de la maladie sur les aidants. Comme pour le dossier sur les adolescents, nous avons ici une prise en compte des aidants. Les comparateurs sont cohérents avec les essais cliniques et la prise en charge en France. Il s'agit des traitements topiques, donc les émoullients et/ou dermocorticoïdes, en fonction de la réponse aux traitements. Nous sommes sur un horizon temporel de 6 ans, comme pour le dossier sur les adolescents. La différence avec le dossier précédent est que nous avons uniquement une analyse de sensibilité sur 10 ans et pas sur 20 ans. Nous soulignons donc que l'objectif est cohérent avec l'autorisation de mise sur le marché, mais qu'il n'est pas conforme avec la prise en charge en vie réelle, puisque nous pouvons nous douter que ces patients enfants répondeurs vont prendre le traitement de manière chronique, puisqu'il est autorisé chez l'adolescent puis l'adulte. Or, nous n'avons pas d'analyse de sensibilité au-delà de 10 ans. L'efficacité de dupilumab chez les patients initiant leur traitement dès l'âge de 6 ans et le continuant sans limite d'âge n'est pas connue.

J'en profite pour souligner par ailleurs que les données d'efficacité que nous avons dans cette population sont issues des essais cliniques, mais disponibles que sur 16 semaines.

Le type de modèle est assez simple. C'est un arbre de décision sur la première année, suivi par un modèle de Markov jusqu'à 6 ans. Nous voyons ici la construction de l'arbre de décision, qui est vraiment très simple, et qui est en fonction du traitement, dupilumab ou les traitements topiques seuls. On a ensuite un suivi des enfants qui répondent ou non à ces traitements.

Au bout de 1 an, ils entrent dans le modèle de Markov, qui est un modèle tout simple avec 3 états de santé, répondeurs, non-répondeurs, décès. Il est à noter qu'un patient qui ne répond pas au dupilumab se voit arrêter le dupilumab.

Les données intégrées dans la modélisation sont majoritairement issues de l'essai clinique pivot, et en premier lieu la réponse au traitement. On s'appuie ici sur le critère EASI-75, qui est un critère primaire, qui nous montre que 70 % des enfants sous dupilumab sont répondeurs versus 27 % sous placebo. L'autre donnée issue de cet essai clinique, ce sont les événements indésirables rencontrés par les patients, notamment les conjonctivites allergiques et les réactions au site d'injection. Pour le reste, les auteurs utilisent des données issues de l'essai clinique CHRONOS,

qui est l'essai chez les adultes. Cela permet de calculer la probabilité d'être répondeur au-delà de 16 semaines. Ils calculent la probabilité d'être répondeur en fonction de la probabilité conditionnelle d'être répondeur à 1 an, en sachant que l'on a une réponse à 16 semaines.

L'autre donnée issue de l'essai clinique chez les adultes est la probabilité d'arrêter son traitement, qui était de 5 % à 1 an pour dupilumab. Ensuite, les auteurs utilisent une hypothèse de 1 % supplémentaire par an. Encore une fois, nous n'avons pas de surmortalité liée à cette maladie. Nous sommes vraiment sur des questions de qualité de vie, donc nous n'avons pas de surmortalité liée à la dermatite atopique dans la modélisation. Nous sommes sur des probabilités de décès uniquement issues de l'INSEE. Ce que nous soulignons dans cette analyse, c'est l'incertitude non quantifiable sur le maintien de l'efficacité à moyen et long terme du traitement chez l'enfant, puisqu'encore une fois nous n'avons des données connues qu'à 16 semaines.

Un des gros points de ce dossier, ce sont les données d'utilité, puisque tous les résultats reposent sur l'amélioration de la qualité de vie due au traitement. Nous n'avons malheureusement pas de questionnaire EQ-5D collecté dans l'essai clinique. Nous avons une étude observationnelle sponsorisée par SANOFI, qui s'appelle ECLAJUNIOR. C'est une étude observationnelle française, non comparative, qui a inclus 404 parents avec enfant atteint de dermatite atopique légère, uniquement 51 avec une dermatite atopique sévère. Nous sommes donc sur un petit nombre de patients, sur des données qui ne sont pas comparatives, mais nous avons une utilisation du questionnaire EQ-5D.

La méthode d'intégration de ces données au sein du modèle, c'est que les enfants répondeurs au traitement se sont vu attribuer une utilité qui correspondait à une DA légère, donc 0,820, et les patients non répondeurs se sont vu attribuer une utilité qui correspondait à une DA sévère, de 0,441. Cette hypothèse, que l'utilité d'un patient répondeur correspond à une DA légère, et l'utilité d'un patient non répondeur à une DA sévère, est très bien argumentée dans le dossier en fonction des données cliniques issues de l'essai clinique. Nous n'avons pas de difficulté avec cela. Au contraire, c'est un choix conservateur, mais il faut bien comprendre que ce choix de modélisation repose sur des données issues d'une étude observationnelle non comparative, et c'est là qu'est notre souci.

Nous avons une grosse différence entre les gains d'utilité chez les patients répondeurs et non répondeurs, donc 0,4 et 0,8, mais nous avons aussi un gain d'utilité pour les aidants des enfants répondeurs qui est très élevé, de 0,159, et qui est calculé en soustrayant l'utilité moyenne des parents des enfants atteints d'une dermatite atopique légère à l'utilité moyenne des parents des enfants atteints d'une dermatite atopique sévère.

Ce que nous soulignons, c'est la comparabilité des populations dans l'étude ECLAJUNIOR, qui n'est pas discutée. Les gains d'utilité appliqués dans le modèle aux enfants et aux parents d'un enfant répondeur sont élevés, et aucune validation ne permet de soutenir un tel gain.

En ce qui concerne les coûts, nous avons les coûts d'acquisition du traitement, qui sont déjà arrêtés par le CEPS, et qui correspondent à [REDACTED] euros par injection. Nous sommes sur un coût qui est fixe en fonction de la posologie, de 200 ou 300 milligrammes, et qui correspond vraiment à 1 injection. Dans ce dossier, la posologie est fixée à une dose de 300 milligrammes toutes les 4 semaines après une dose de charge de 600 milligrammes. Nous soulignons le prix du traitement qui double pour les enfants de plus de 60 kilogrammes et/ou de plus de 11 ans, pour lesquels la fréquence d'injection est doublée, à deux fois par mois au lieu d'une. C'est ce que l'on retrouve dans le RCP pour la population des adolescents., où nous sommes sur deux injections par mois, alors que dans ce dossier sur les enfants, nous sommes à une injection par mois. Le choix de modéliser une population de 6 ans à l'inclusion du modèle est favorable au produit mais cohérent avec l'indication de l'AMM.

Ensuite, dans les coûts pris en compte, nous avons :

- l'administration de dupilumab, qui n'appelle aucun commentaire et qui est bien modélisée, avec parfois l'aide d'un infirmier, parfois l'autoadministration par les parents ;
- le coût des événements indésirables ;
- le coût de la prise en charge de la pathologie, qui est aussi issu de cette même étude observationnelle non comparative ECLAJUNIOR.

La fréquence des soins selon le degré de sévérité a été estimée à partir de cette étude, et il est notamment intéressant de constater que les restes à charge pour les familles ont été intégrés au dossier et qu'ils sont élevés dans cette pathologie, notamment pour les enfants atteints de dermatite atopique sévère [inaudible – coupure - 2:52:57].

Concernant les résultats de l'analyse, l'analyse de référence conduit à un RDCR de 26 558 euros par QALY par rapport à la prise en charge actuelle des traitements topiques sur un horizon temporel de 6 ans. Les coûts totaux sous traitement topique sont de 18 551 euros, versus 41 433 euros pour le dupilumab. Il faut savoir que sur ces 40 000 euros, la majorité du coût est liée au coût d'acquisition du traitement lui-même de [REDACTED] euros, soient [REDACTED] % du coût total. On a donc bien un incrément de 22 882 euros. Quand on compare les QALY, on est à 3,16 pour les traitements topiques seuls et à 4,02 pour le dupilumab, soit une différence de 0,86, et c'est ainsi que l'on obtient ce RDCR de 26 558 euros par QALY.

Si l'on ne considère pas la prise en compte des aidants, nous sommes bien à 42 220 euros par QALY, soit une augmentation du RDCR de 77 %. Si nous considérons dans le modèle l'âge moyen de l'ATU à 9 ans au lieu des 6 ans, tel que fait en analyse de référence, nous avons une augmentation du RDCR de 32 %, soient 35 025 euros par QALY. Si l'on augmente l'horizon temporel à 10 ans au lieu de 6 ans, nous avons également une augmentation de 35 %, soient 35 822 euros par QALY. Sous les hypothèses et choix méthodologiques proposés par l'industriel, l'incertitude paramétrique montre que pour atteindre un degré de confiance de 80 % que le dupilumab soit efficient, la collectivité doit être disposée à payer environ 33 000 euros par QALY.

Concernant l'impact budgétaire, nous avons un horizon temporel de 5 ans. Nous sommes là sur une perspective assurance maladie, donc nous ne considérons plus le reste à charge des parents. Nous avons une population cible de 6 300 enfants et des parts de marché qui évoluent, en année 1, entre 9 % et 13 %, pour augmenter en année 5 entre 21 % et 24 %. D'après l'industriel, les principaux freins à la mise en place d'un traitement systémique par dupilumab sont le mode d'administration par injection sous-cutanée, la crainte des parents et l'acceptation par l'enfant.

Concernant le coût de dupilumab, nous sommes bien sur une posologie de 300 milligrammes par mois après une dose de charge de 600 milligrammes, comme pour l'efficacité. Contrairement au dossier d'efficacité, ce qui nous pose un peu problème dans l'impact budgétaire, c'est que le RCP de dupilumab laisse la possibilité au médecin d'augmenter la dose, à savoir deux injections par mois au lieu d'une seule. Cette option n'est pas modélisée en analyse de référence et l'est uniquement en analyse de sensibilité, alors qu'en doublant le nombre d'injections on double le coût d'acquisition du traitement, et que cela pourrait concerner, sur l'avis d'un expert, 14 % des enfants. Dans ce scénario, je vous présenterai les résultats, mais les résultats d'impact budgétaire sont augmentés.

Dans l'analyse de référence, on est à [REDACTED] d'euros cumulés sur 5 ans. Quand on considère cette augmentation de dose rendue par le RCP, on est sur une augmentation de l'impact de 32 %, soient [REDACTED] d'euros. Si l'on considère le suivi des enfants au-delà de l'AMM, au-delà de 11 ans, on augmente l'impact budgétaire de 42 %, soient [REDACTED] d'euros.

Je laisse la parole à l'autre chef de projet.

Un Chef de Projet du SEESP.- Je reprends la suite très brièvement. Nous vous avons remis ici le tableau de synthèse des réserves. Pour cette analyse, nous proposons trois réserves importantes et une réserve mineure. Il y a deux réserves importantes sur la mesure et la valorisation des états de santé par rapport à l'utilisation des données de l'étude ECLAJUNIOR. L'autre réserve importante porte sur le fait que SANOFI n'ait pas du tout présenté les résultats d'une autre étude

observationnelle, certes anglaise, mais qui aurait eu toute sa pertinence, surtout en analyse de sensibilité.

Il y a donc une réserve mineure sur la valorisation des coûts d'acquisition du traitement et une réserve importante dans les analyses de sensibilité, puisque le laboratoire ne nous a pas présenté d'analyse au-delà d'un horizon temporel de 10 ans, alors que le traitement est chronique, et autorisé aussi bien chez l'adolescent que l'adulte. Du coup, nous ne connaissons pas l'impact sur le résultat d'un horizon temporel plus long.

Sur l'impact budgétaire, il y a une réserve importante sur le coût d'acquisition du traitement. C'est ce que vient de vous expliquer le chef de projet avec la possibilité d'augmenter la dose. Il est proposé une réserve mineure qui concerne la présentation des résultats de l'AIB, qui ne sont pas suffisamment désagrégés et qui ne permettent donc pas de mettre en évidence certains postes de coût, et notamment les coûts évités par le traitement par le dupilumab.

S'agissant de ce que nous vous proposons pour l'avis de la commission, dans un premier temps en ce qui concerne l'efficience, nous présentons ici le résultat de l'analyse de référence avec un RDCR à 26 588 euros par QALY sur un horizon temporel de 6 ans versus les traitements topiques seuls. Nous indiquons juste après que ce RDCR augmente de 77 % si l'on ne prend pas en compte l'utilité des aidants. On obtient donc un RDCR d'environ 42 000 euros par QALY.

Ensuite, nous développons ce que vous a présenté le chef de projet sur l'utilité. Il est à noter que le seul effet sur la santé lié au traitement de la dermatite atopique modélisé est l'amélioration de la qualité de vie des patients et des aidants, alors qu'aucune donnée d'utilité collectée dans l'essai n'est mobilisable pour l'analyse de l'efficience. Nous n'avons pas d'EQ-5D. L'industriel a utilisé les résultats de l'étude observationnelle ECLAJUNIOR sans qu'aucun argument ne vienne justifier la comparabilité des populations. On note que 37 % des gains d'utilité incrémentaux proviennent des aidants.

Même si l'approche prenant en compte l'utilité des aidants est cohérente avec les recommandations et conforme à la perspective adoptée, la présentation de la méthode utilisée, ainsi que les éléments disponibles pour valider ces résultats, sont insuffisants pour permettre de garantir que les gains d'utilité appliqués dans le modèle correspondent bien à l'impact de la maladie sur la qualité de vie des parents en charge de l'enfant, puisque le gain de qualité de vie qui est appliqué est élevé.

Nous précisons aussi que l'estimation de ce gain se fonde sur de faibles effectifs, puisque dans l'étude ECLAJUNIOR il y avait seulement 51 patients atteints de DA sévère. Les données disponibles dans d'autres pathologies ne permettent pas de soutenir un tel gain. Il est donc

regrettable que les données d'utilité issues d'une autre étude observationnelle, l'étude EPI-CARE, pourtant sponsorisée par SANOFI, n'aient pas été présentées par l'industriel.

Sous les choix et les hypothèses méthodologiques de l'industriel, nous avons une incertitude paramétrique qui montre que pour atteindre un degré de confiance à 80 % pour que le dupilumab soit efficient, la collectivité doit être disposée à payer environ 33 000 euros par QALY.

Nous reprecisons ensuite que ces résultats sont à interpréter au regard de plusieurs limites et sources d'incertitude qui sont susceptibles de biaiser la transposabilité de ces résultats à la pratique courante de soins. Nous avons notamment le maintien de l'efficacité à moyen et à long terme du traitement, puisque dans la modélisation, les auteurs ont recours à des données issues d'une population adulte, pour dériver des probabilités conditionnelles de répondre à 52 semaines. Il n'y a pas de données comparatives au-delà de 16 semaines chez l'enfant, ce qui génère une incertitude non quantifiable.

Un autre élément d'incertitude est le gain d'utilité en cas de réponse au traitement pour l'enfant souffrant de DA sévère ainsi que pour ses parents, puisque les données issues de la littérature ne permettent pas de valider les données utilisées par les auteurs.

Enfin, l'analyse de l'efficacité ne concerne que l'utilisation du traitement par des enfants âgés entre 6 et 11 ans, alors qu'en vie réelle ces enfants sont susceptibles de continuer leur traitement sur le long terme. Nous avons l'analyse de sensibilité avec un horizon temporel de 10 ans, qui permet de montrer que le RDCR augmente de 35 %, soient 35 822 euros par QALY, mais il est regrettable que l'analyse ne présente pas l'efficacité sur un horizon temporel plus long alors même que le traitement est chronique, autorisé chez les enfants, les adolescents puis les adultes.

Nous précisons bien que l'efficacité du dupilumab chez les patients qui initient leur traitement dès l'âge de 6 ans puis le poursuivent sur le long terme jusqu'à l'adolescence puis l'âge adulte n'est pas connue.

En ce qui concerne maintenant l'impact budgétaire, nous reprenons ici les résultats tels que vient de les présenter le chef de projet. Nous avons un impact budgétaire cumulé sur 5 ans de [REDACTED] d'euros pour le traitement d'environ [REDACTED] patients, ce qui correspond à un quasi-doublement des dépenses de l'assurance maladie dans cette indication. Nous précisons que cet impact budgétaire est sous-estimé pour deux raisons, d'abord parce qu'il ne prend pas en compte le coût du traitement des enfants au-delà de 11 ans, et deuxièmement parce qu'il ne considère pas les augmentations des doses rendues possibles par le RCP.

Enfin, nous présentons les conclusions de la commission.

Compte tenu de ce qui précède, la CEESP conclut aux éléments suivants.

- Sous les hypothèses retenues par l'industriel, dupilumab en association aux traitements topiques par rapport aux topiques seuls est associé à un RDCR de 26 588 euros par QALY pour le traitement des patients âgés de 6 ans jusqu'à leurs 11 ans, soit un horizon temporel limité à 6 ans. Il s'agit des patients atteints d'une DA sévère et qui nécessitent un traitement systémique. Sans la prise en compte de l'utilité des aidants, ce RDCR atteint environ 42 000 euros par QALY, soit une augmentation de 77 %.
- 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 enfants exploitables dans les essais cliniques, conduit à une forte incertitude autour de l'estimation du RDCR. Ceci est d'autant plus regrettable que les gains en santé estimés pour les patients traités par dupilumab ne reposent que sur l'amélioration de la qualité de vie, le traitement n'ayant pas d'impact sur l'espérance de vie.
- L'objectif de l'analyse est cohérent avec l'AMM et la demande de remboursement, mais n'est pas conforme à la prise en charge en vie réelle puisque la modélisation concerne des enfants entre 6 ans et 11 ans alors qu'en vie réelle, les enfants vont très probablement continuer leur traitement sur le long terme. L'efficacité du dupilumab chez les patients initiant leur traitement dès l'âge de 6 ans et le continuant sans limite d'âge n'est pas connue.
- L'impact budgétaire est estimé à [REDACTED] d'euros cumulés sur 5 ans, soit une augmentation des dépenses de l'Assurance maladie dans cette indication d'environ 95 %. La commission souligne que le schéma posologique et donc le coût du traitement peut être modifié par le médecin en fonction de la réponse du patient. Cette incertitude sur les dépenses de l'Assurance maladie est difficilement quantifiable car dépendante des pratiques professionnelles.
- L'efficacité et l'impact budgétaire sont fortement dépendants de la posologie. Le schéma posologique étant modifié par le poids et l'âge, le prix du traitement double pour les enfants de plus de 60 kilogrammes ou de plus de 11 ans, pour lesquels la fréquence d'injection est doublée.
- Ces résultats en termes d'impact sur les dépenses de l'Assurance maladie sont à mettre en perspective avec les autres indications de dupilumab. Cette extension d'indication ne représente au final que 4 % du chiffre d'affaires revendiqué, lorsque l'on prend en compte toutes les indications du dupilumab.

- La prise en charge de la dermatite atopique nécessite de traiter tous les patients, peu importe la sévérité, par des mesures adjuvantes telles que de l'hygiène et des émollients. La commission souligne, tout comme l'a fait l'AFE dans sa contribution, le reste à charge important pour les familles de ces mesures adjuvantes, notamment dans le cas des dermatites atopiques sévères. Le reste à charge annuel des patients, si l'on prend en compte les émollients, les pansements, les vêtements spécifiques, les produits d'hygiène, issu de l'étude ECLAJUNIOR, s'élève à 271 euros par an pour les patients ayant une dermatite atopique légère, et jusqu'à 844 euros par an pour les patients ayant une dermatite atopique sévère.

En ce qui concerne les données complémentaires, nous demandons au laboratoire de recueillir des données concernant le maintien de l'efficacité du traitement au-delà de 16 semaines, ainsi que des données sur le profil de tolérance à long terme. Nous demandons aussi à l'industriel de renseigner le gain d'utilité, en cas de réponse au traitement, spécifique à l'enfant et à ses parents, ainsi que de collecter des données sur le décretement d'utilité lié à la crainte et à la pénibilité de recevoir une injection sous-cutanée récurrente liée au traitement.

Voilà pour notre présentation. Je vais laisser la parole à notre rapporteur présente, ou à Valérie.

Mme PARIS.- Je donne priorité à la rapporteuse présente.

Mme CHAUVIN.- Merci beaucoup à nos deux chefs de projet pour cet exposé très clair et la façon dont elles ont réécrit l'avis suite au groupe de travail économique. Je trouve que du coup, vous avez réussi à bien intégrer les discussions que nous avons pu avoir en groupe de travail. Par rapport à ce dossier, c'est vrai que c'est un produit que nous avons vu plusieurs fois, avec un industriel qui a choisi au départ de demander une indication pour les adultes pour son produit, puis pour les adolescents, et nous en sommes maintenant aux enfants.

Ce qui est intéressant dans ce dossier, c'est qu'il y a une contribution d'association de patients. Ce n'est pas toujours disponible. Il y a une vraie description des conséquences de la maladie sur la qualité de vie des patients. C'est vrai que même si ce n'est pas une maladie qui peut mettre en danger l'espérance de vie du patient, c'est quand même une maladie sévère, qui peut avoir des conséquences graves sur le quotidien des patients. Cette contribution est donc utile pour mettre cela en valeur.

Il y a aussi des informations sur le reste à charge des patients, qui est important dans cette maladie. Ce sont des points très utiles dans ce dossier pour comprendre le contexte et certains éléments qui peuvent être intégrés dans les modèles.

Ce qui est malheureusement mal intégré dans les modèles, c'est justement la qualité de vie qu'apporte le traitement. Il y a deux problématiques. Déjà, nous avons des données sur la qualité de vie qu'apporte le traitement seulement à 16 semaines. Cela a été clairement dit, mais il est vraiment dommage d'avoir des mesures d'efficacité aussi courtes. L'industriel trouve des solutions parce qu'il a des données sur les adultes, mais c'est vrai qu'il est vraiment dommage que nous n'ayons pas plus d'éléments sur la qualité de vie à moyen et long terme, en sachant que maintenant nous avons des patients qui vont potentiellement pouvoir suivre ce traitement à vie, qui vont commencer à 6 ans puis le suivre à vie. Cela crée une incertitude importante sur les résultats, qui n'est pas mesurable, quantifiable. C'est vrai que c'est un gros défaut du dossier.

Nous avons des mesures de gain en qualité de vie à la fois pour les enfants et les aidants, et il est très bien d'avoir la prise en compte des aidants, puisque c'est dans notre guide méthodologique, mais l'autre gros défaut du dossier s'agissant de la qualité de vie, c'est que l'étude ECLAJUNIOR sur laquelle ils se basent pour introduire ces gains de qualité de vie dans le modèle est une étude observationnelle. Ce sont des gains importants, donc cela questionne, et c'est vrai que là-dessus il y a une vraie incertitude quant à savoir si ce sont les vrais gains qu'apporterait le traitement. C'est clairement dit dans l'avis et cela fait l'objet d'une réserve importante, mais il est dommage, pour un produit qui a déjà fait l'objet de plusieurs demandes d'indications, que nous ayons toujours ces problèmes de mesure de la qualité de vie, et qu'il n'y ait pas d'effet d'apprentissage d'un dossier sur l'autre.

Enfin, par rapport au fait que c'est un traitement qui va être potentiellement donné à vie, avoir un horizon temporel qui n'est pas supérieur à 10 ans, alors que nous sommes sur des enfants qui ont 6 ans et qui n'ont pas d'espérance de vie impactée, c'est vraiment très dommage et cela limite la portée de cet avis d'efficacité et l'intérêt de l'information qui pourrait être communiquée au CEPS. C'est tout ce que j'avais à dire sur ce dossier.

Mme PARIS.- Merci beaucoup, Pauline. Je reprends le message de Christophe Duguet, qui nous a annoncé son absence. Je reprends le message tout de suite. D'abord, il y a eu beaucoup d'échanges entre les rapporteurs et les chefs de projet en amont de cette présentation. Christophe mentionne que ses remarques ont été prises en compte. Il signale des choses que Pauline a déjà en partie mentionnées et qui sont aussi dans la contribution des patients.

« Dans cette maladie, le critère de qualité de vie est vraiment déterminant. Il est certes nécessaire de souligner l'incertitude concernant la quantification de l'impact sur la qualité de vie des parents, mais il y a également une réelle incertitude concernant la qualité de vie des enfants. Cette maladie a un impact social lourd sur de jeunes enfants en pleine phase de construction de leurs relations sociales. Les phénomènes de marginalisation, d'humiliation, de rejet des autres, etc., peuvent

avoir des impacts psychosociaux de court mais aussi de long terme, tant cette phase de développement de l'enfant est essentielle.

Les questions posées dans les questionnaires EQ-5D pour mesurer de tels impacts de qualité de vie sont manifestement totalement inadaptées. Il me semble que l'on ne peut pas passer sous silence l'incertitude qui pèse sur ce qui est mesuré réellement à l'aide de ces questionnaires, et qui pourtant conditionne fortement toute l'analyse médicoéconomique. »

Voilà les commentaires de Christophe, qui est absent. Y a-t-il d'autres commentaires, sur ce dossier ? Jacques ?

M. ORVAIN.- Je souscris tout à fait aux conclusions qui sont données, et en particulier de faire figurer les RDCR sans les utilités associées aux aidants. C'est effectivement conforme au manuel méthodologique, mais je tiens à souligner que cela me gêne que l'on puisse intégrer ces utilités liées aux aidants dans l'analyse principale. On peut toujours le faire dans des analyses secondaires. C'est loin d'être le cas dans toutes les études et pour tous les produits, et en particulier tous les produits qui vont jouer sur la durée de vie et la fin de vie, où l'on voit bien que si l'on mettait des utilités liées aux aidants, cela ferait doubler les utilités et cela diminuerait par deux le RDCR.

Cela me pose un problème. Du coup, on va parler de frontière d'efficience, on va émettre le souhait d'avoir des seuils de RDCR, et on voit bien que l'on n'est pas du tout sur le même périmètre si on met l'utilité liée aux aidants.

Par ailleurs, j'ai l'impression qu'il faudrait se méfier puisque j'ai l'impression qu'au niveau de la méthode, cela pose quand même des problèmes. Est-ce qu'à un moment on n'a pas des doubles comptes entre le vécu de l'enfant et le ressenti des parents sur le vécu de l'enfant ? Tout cela me semble quand même un peu problématique. Les conclusions sur le rapport sont parfaites et cela me va tout à fait. Maintenant, cela me pose des questions sur la méthode que l'on utilise et le fait que l'on ne contrôle pas les périmètres sur les utilités. Nous voyons bien que cela augmente les utilités de 77 %, et nous avons vu des tas de produits passer où nous n'avions pas ces calculs, et cela veut dire que l'on ne peut plus comparer les produits entre eux.

Mme PARIS.- Merci. Effectivement, c'est une remarque tout à fait pertinente. Jean-Claude ?

M. DUPONT.- J'aurais deux questions qui peuvent avoir un impact sur la formulation des demandes de données complémentaires. Ma première question est de savoir si nous avons une notion de l'impact éventuel du produit sur le reste à charge. Il est souligné qu'il est important. Cela pourrait éventuellement être un élément de suivi qui serait important. J'ai bien conscience que cela n'aurait pas d'impact pour la collectivité, mais il serait tout de même important de le

mettre en évidence et ce serait une information intéressante pour le décideur à terme, d'avoir des données de vie réelle sur le reste à charge pour le patient et sa famille, dès lors qu'il reçoit ce produit.

L'autre question que je me posais est de savoir si nous avons des éléments concernant la tolérance vraiment à long terme. Dans ce cas, je vois bien que les données de tolérance en vie réelle sont incluses dans les données complémentaires, mais je me demandais s'il y aurait lieu de préciser que ce profil de tolérance prenait en compte en particulier l'initiation du traitement dès l'enfance. Sans réduire nullement l'intérêt de ce traitement, s'agissant d'une maladie qui n'impacte par la survie des enfants, la détection d'éventuels effets à très long terme peut être un élément important.

Mme PARIS.- Merci. Souhaitez-vous répondre ?

Un Chef de Projet du SEESP.- Je peux commencer. Pour ce qui est du reste à charge, ces données de 271 euros chez les familles avec un enfant dont la DA est légère, et de 844 euros chez les DA sévères, proviennent de l'étude ECLAJUNIOR, sponsorisée par SANOFI. Ce sont les données qui servent à la modélisation. Ensuite, le modèle fait l'hypothèse qu'un patient répondeur passe d'une DA sévère à une DA légère. L'information n'est pas présentée comme telle dans le dossier, mais la logique veut que l'économie soit de 845 moins 271 chaque année où l'enfant est répondeur.

M. DUPONT.- De fait, mon point était que même si cette information n'a pas d'effet dans la perspective de la collectivité, cela peut être une information en vie réelle qui pourrait avoir un intérêt pour le décideur.

Un Chef de Projet du SEESP.- J'ai compris. L'idée serait donc de demander la collecte de ces données dans les données complémentaires.

M. DUPONT.- Oui.

Mme PARIS.- J'ai une mini-remarque à propos de cette phrase et de l'utilisation du terme « reste à charge », justement. Je trouve que c'est très connoté sécurité sociale, ou couverture par l'Assurance maladie, si vous voyez ce que je veux dire. Il y a un certain nombre des postes énumérés ici, comme les vêtements spécifiques, dont je ne suis pas certaine qu'ils soient pris en charge. Je pense même qu'ils ne sont pas pris en charge du tout. Du coup, je m'interrogeais juste sur le terme de reste à charge. Ce sont bien des dépenses à la charge des familles, il n'y a aucun doute là-dessus, mais devrions-nous le dire autrement ou s'agit-il du terme que nous utilisons tout le temps dans les avis ?

Un Chef de Projet du SEESP.- Cela ne m’a pas choquée. Cela ne m’a pas fait bizarre de le voir écrit comme cela, bien que cela ne concerne pas que des produits de l’Assurance maladie, notamment les vêtements. Je ne sais pas si quelqu’un a un avis contraire, mais étant donné que nous parlons vraiment de ce que dépense le patient pour sa maladie, cela fait partie du reste à charge.

Mme PARIS.- Nous pourrions parler tout simplement des « dépenses annuelles à la charge des patients ». C’est vraiment juste une question de terminologie. Pour moi, le terme de reste à charge est très connoté, mais peut-être suis-je la seule à le penser.

Mme BUNGENER.- Je suis assez d’accord avec toi, Valérie. Effectivement, j’aimerais mieux le terme « dépenses restant à charge ». La formule « reste à charge » est passée dans nos habitudes, mais elle veut vraiment couvrir le débat sur le fait de rembourser davantage ou de changer le périmètre de remboursement. Or, ici ce n’est pas cela qui est en jeu, donc je serais assez d’accord pour le modifier avec quelque chose d’aussi simple que « les coûts restant à la charge » ou « les dépenses restant à la charge des familles ». Ce sont les coûts induits, mais ce n’est pas du reste à charge au sens propre, sur lequel on pourrait jouer en modifiant les taux ou le périmètre de remboursement. Je crois que ce n’est pas cela qui est en jeu.

Mme PARIS.- Nous pouvons donc mettre « les dépenses annuelles à la charge des patients », en précisant entre parenthèses « issues d’ECLAJUNIOR ». Il faut changer la cohorte, du coup. Il faut peut-être aussi changer l’ordre et mettre les dépenses avant, mais c’est vraiment un détail.

Par ailleurs, c’est une remarque un peu générale, mais nous nous sommes posé pas mal de questions pendant le groupe de travail sur l’horizon temporel. L’industriel produit une évaluation pour une AMM qui s’étend seulement de 6 à 11 ans, mais du coup l’horizon temporel nous paraît court. Ce sont des questions sur lesquelles il faudrait que nous réfléchissions pour donner des lignes directrices peut-être différentes.

Nous n’allons pas nous interroger immédiatement à l’occasion de ce dossier, mais peut-être que cela vaut la peine que nous nous posions la question, puisqu’en fait tout dépend du moment où le traitement est initié et de la date à laquelle il peut être éventuellement interrompu pour une raison ou pour une autre, la guérison n’étant pas une option, si j’ai bien compris. Si ? Y a-t-il des guérisons spontanées de cette maladie ? Nous ne savons pas ?

M. DUPONT.- De ce point de vue, le premier alinéa sur le maintien de l’efficacité au-delà de 16 semaines est très technique, en fait. C’était un peu mon autre point. Ce qui nous intéresse, ce sont vraiment potentiellement deux choses possibles de l’introduction du traitement dès 6 ans, à savoir potentiellement des effets délétères à très long terme — et c’est un enjeu de recueil de données à très long terme -, et éventuellement une baisse d’efficacité bien au-delà de

16 semaines. Est-ce que pour un enfant dont le traitement a commencé à 6 ans, l'efficacité du traitement sera la même à ses 15 ans ou 25 ans que s'il l'avait initié plus tard ?

Mme PARIS.- Oui. C'est une question à laquelle nous n'avons pas de réponse.

M. DUPONT.- Bien sûr.

Mme PARIS.- Il faudrait peut-être des données en vie réelle.

M. DUPONT.- Après, je ne sais pas, je ne suis pas spécialiste des dispositifs de recueil à long terme, mais de fait, le mouvement que signalait Pauline du passage d'une indication chez l'adolescent et l'adulte vers une indication à l'enfance suggérerait la mise en place d'une cohorte permettant de bien suivre ces éléments.

Mme PARIS.- Y a-t-il d'autres commentaires ? Je vous propose que nous votions cet avis. Notre chef de projet a effectué les modifications en direct. Je pense qu'il n'y a pas de problème avec ces modifications.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

Résultat du vote :

Avis favorable : 14 voix

Avis défavorable : 0 voix

Abstention : 0 voix

Mme PARIS.- C'est entendu. Merci beaucoup à tous pour les présentations et les discussions.