

Commission Évaluation Économique et Santé Publique

5 juillet 2023

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 DUPIXENT (SANOFI AVENTIS FRANCE) – ECO-EFFI 619

M. le Dr GRALL.- Je vous propose que nous passions au sujet du jour, c'est-à-dire l'avis économique sur le DUPIXENT, produit proposé par SANOFI-AVENTIS. C'est Sophie Coté-Mesnier et Lionel Perrier qui rapportent. Je passe la parole aux chefs de projet.

Le chef de projet, pour la HAS.- Bonjour à tous. Nous allons commencer l'analyse de l'efficience de DUPIXENT dans le traitement du prurigo nodulaire modéré à sévère de l'adulte qui nécessite un traitement systémique. Nous remercions chaleureusement les rapporteurs, Sophie Coté-Mesnier et Lionel Perrier, pour leur accompagnement tout au long du dossier.

Par rapport au contexte réglementaire et aux revendications, je fais un bref rappel. Il s'agit d'un dossier en extension d'indication. Le dupilumab a obtenu une AMM en 2022 dans le traitement du prurigo nodulaire modéré à sévère de l'adulte qui nécessite un traitement systémique et la demande de remboursement est superposable à cette autorisation de mise sur le marché.

Le produit est actuellement disponible dans le cadre de l'accès précoce et il y a eu un renouvellement en juin dernier.

Un SMR important et une ASMR de niveau III dans la stratégie thérapeutique étaient revendiqués par le laboratoire, et c'est un SMR important et une ASMR de niveau III qui ont été octroyés lors du passage à la CT. Un ISP a également été reconnu par la CT.

Le dossier a été enrichi d'une contribution de l'association France Prurigo nodulaire, qui a permis de mettre en avant l'atteinte plurielle du prurigo nodulaire et son impact significatif, que ce soit sur la vie sociale, affective, familiale, sexuelle ou professionnelle des patients. Par ailleurs, l'absence d'alternatives ou d'options thérapeutiques est aussi un facteur à avoir en tête dans le cadre de cette maladie et de cette indication.

Le jeu de données cliniques sur lequel repose l'évaluation de l'efficience du dupilumab est constitué de deux essais, PRIME et PRIME 2, qui sont des essais de phase 3, multicentriques, randomisés en double aveugle, contrôlés versus placebo, dont l'objectif était de démontrer l'efficacité du dupilumab sur le prurit chez les patients atteints de prurigo nodulaire insuffisamment contrôlés par les traitements topiques prescrits ou lorsque ces traitements ne sont pas recommandés.

Les critères de jugement principaux de ces deux études différaient par rapport à la date de point à partir de laquelle ils étaient étudiés. Pour l'essai PRIME 2, l'évaluation de la réponse des patients était réalisée à la 12^e semaine et pour l'essai PRIME à la 24^e semaine.

Le score clinique relatif à ces critères de jugement était le score WI-NRS et une réponse des patients au traitement était évaluée selon qu'une amélioration de ce score d'au moins 4 points était observée.

Des critères de jugement secondaires hiérarchisés ont également été explorés, tels que le score IGA-PN ou encore le DLQI.

Pour ce qui est des résultats sur ces différents critères de jugement, dans le cas de l'étude PRIME, le dupilumab a été supérieur au placebo sur le critère de jugement principal ainsi que sur l'ensemble des critères de jugement secondaires hiérarchisés. Dans le cadre de l'étude PRIME 2, il en était de même à l'exception du critère de jugement secondaire hiérarchisé relatif à la qualité du sommeil des patients, le SLEEP NRS. Nous n'avons pas d'information par rapport au score HADS.

Un échange technique a été réalisé dans le cadre de l'évaluation de dupilumab. À la suite de cet échange technique, différents points ont pu être portés au dossier, à savoir des avis d'experts supplémentaires, notamment afin de valider différentes hypothèses qui ont été présentées par l'industriel. Il a permis aussi la mobilisation de données de l'accès précoce dans le cadre de l'analyse de la transposabilité à la population française, ainsi que de mettre à jour principalement la valorisation des coûts liés au suivi de la maladie.

Il en résultait un résultat de l'efficience qui a été significativement modifié entre avant et après l'échange technique, avec un RDCR qui passait de 134 000 euros par QALY à environ 210 000 euros par QALY, et de même, des conséquences significatives sur l'analyse d'impact budgétaire.

Si nous nous attardons maintenant plus précisément sur l'analyse de l'efficience, dont l'objectif était d'estimer le différentiel de résultat de santé et de coût du dupilumab associé à la meilleure thérapie de support versus la meilleure thérapie de support seule, l'industriel a retenu une analyse coût-utilité en analyse de référence et a complété son analyse par une analyse complémentaire permettant d'estimer un ratio en euros par année de vie en réponse.

À la suite de ce choix de l'industriel, nous proposons de retenir uniquement l'analyse de référence et de ne pas considérer les résultats de l'analyse complémentaire. Comme expliqué ou présenté dans le cadre du GT économique, nous avons précisé qu'un résultat en euros par année de vie était attendu, et ce quand bien même il n'est pas attendu que le dupilumab apporte un bénéfice en années de vie dans l'indication. Nous avons pris en compte les différents commentaires et intégré ces derniers dans le projet d'avis.

Pour ce qui est de la perspective, elle était restreinte au système de santé. Un horizon temporel de vingt ans a été retenu par l'industriel et est jugé acceptable. Pour ce qui est des options comparées, il s'agissait du DUPIXENT en comparaison au best standard of care uniquement.

Si nous nous attardons maintenant sur la population d'analyse, la population de l'AMM correspond à celle demandée au remboursement. Dans le cadre de l'échange technique, différentes données ont été demandées relatives aux caractéristiques des patients, à l'efficacité des traitements et ont permis de renseigner leur comparabilité en vue de leur pool. Il a aussi permis de mettre en évidence qu'aucune analyse en sous-population n'était à demander.

Concernant la population simulée, elle correspond à la population en intention de traiter des essais PRIME et PRIME 2. La comparaison des différentes caractéristiques des différentes populations n'a pas permis de mettre en évidence de différences significatives, peut-être à l'exception de l'âge des patients. Toutefois, il n'est pas attendu d'impact significatif par rapport à ce paramètre et une analyse de sensibilité est proposée par l'industriel souligne l'impact faible lié à cette différence.

Si nous nous attardons maintenant sur la sélection des comparateurs, comme je vous le disais, seul le best standard of care a été retenu en analyse de référence. Les immunosuppresseurs systémiques, dont nous avons pu discuter, ont été exclus de l'analyse de référence. Ce choix nous paraît acceptable compte tenu de leur usage hors AMM, de leur faible utilisation et de l'absence de données d'efficacité comparatives robustes qui auraient permis leur intégration dans le cadre de cette modélisation. Nous avons ajusté le commentaire en lien avec cette partie de l'évaluation.

Par rapport à l'analyse relative à l'intégration des différents comparateurs, une analyse de sensibilité permettait d'exposer les patients non répondeurs aux immunosuppresseurs. Toutefois, un manque de détails et de discussion sur l'intégration de cette analyse dans le modèle ne nous permet pas de réellement apprécier l'information apportée par cette analyse. Nous vous proposons donc une réserve mineure telle que formulée ici sur cet aspect. Nous proposons aussi d'intégrer, dans le cadre de cette réserve mineure, différents aspects toujours relatifs à ces analyses de sensibilité dont l'information ne pouvait être réellement évaluée.

Pour ce qui est de la modélisation et de la structure du modèle, le modèle était composé d'un arbre de décision suivi d'un modèle de Markov à trois états de santé : DUPIXENT + BSC, BSC et décès. Les patients entrent dans l'arbre de décision, qui est supposé modéliser l'essai clinique, à la suite duquel l'évaluation de la réponse des patients au traitement est réalisée et permet de déterminer si les patients vont maintenir leur traitement par dupilumab ou passer dans le bras « best standard of care ».

Une fois dans le modèle de Markov, les patients vont soit être exposés à des arrêts de traitement dans l'état de santé DUPIXENT + best standard of care, ou bien continuer à être traités par le best standard of care, et ce en fonction d'une évaluation de la réponse réalisée « à chaque cycle ».

Les probabilités d'arrêt de traitement appliquées dans le modèle et donc dans l'état de santé DUPIXENT + BSC sont directement estimées des essais PRIME et PRIME 2 et appliquées de manière constante sur l'ensemble de l'horizon temporel. Dans l'état best standard of care, il est supposé que les patients demeurent sous traitement, à l'exception de la survenue du décès de ces derniers, quelle que soit la réponse de ces derniers au traitement.

Pour ce qui est des utilités, les scores d'utilité sont estimés par état de santé et les coûts sont des coûts unitaires et supposés constants sur la totalité de l'horizon temporel. À la suite de l'échange technique, une discussion avec un expert ayant participé à l'évaluation médicotechnique du dupilumab dans l'indication nous a permis d'interroger la plausibilité clinique du modèle. Ce dernier a notamment relevé que l'absence de transition des patients du best standard of care vers l'état « DUPIXENT + best standard of care » portait à interrogation et que cette transition était tout à fait plausible en pratique courante.

Nous vous proposons donc la réserve importante telle que formulée ici, en précisant que cette réserve porte principalement sur l'absence de discussion de l'industriel sur la possibilité de cette transition des patients ainsi que sa potentielle intégration dans le modèle. Là encore, une précédente discussion avait eu lieu sur la définition des états de santé dans le modèle de Markov, qui sont définis selon l'exposition des patients au traitement DUPIXENT en association au best standard of care ou au best standard of care. Une discussion avait eu lieu sur le fait de définir ces états de santé selon que les patients soient en réponse ou non au traitement.

L'industriel nous avait fourni une analyse de sensibilité considérant cette définition des états de santé alternative, sans préciser toutefois comment ces états de santé avaient été intégrés dans le modèle.

Je laisse mon collègue vous présenter les événements intercurrents.

Le chef de projet, pour la HAS.- Avec un profil de tolérance favorable à dupilumab et en l'absence d'effet indésirable de grades 3 et 4, l'industriel a retenu les effets indésirables uniquement de grades 1 et 2, avec une fréquence supérieure ou égale à 2 %.

La fréquence de leur survenue a été introduite dans le modèle à partir d'estimations poolées des essais PRIME et PRIME 2. Comme seuls les effets indésirables de grades 1 et 2 ont été estimés, il n'y a aucun impact sur les utilités. Les arrêts de traitement modélisés pour dupilumab sont ceux

observés dans les essais PRIME et PRIME 2, et ils sont appliqués à chaque cycle de 12 semaines, et ce sur tout l’horizon temporel.

Concernant les utilités, la qualité de vie a été récoltée auprès des patients au cours des essais PRIME et PRIME 2 via un questionnaire EQ-5D-5L. Ce questionnaire a été administré trois fois : à l’inclusion, à la semaine 12 et à la semaine 24.

La valorisation des utilités a été réalisée à l’aide de la matrice de préférence française Andrade de 2020. La gestion des données manquantes a été réalisée à l’aide de deux méthodes. Il y a la méthode worst-observation carried forward (WOCF) et la méthode d’imputation multiple. Ces deux méthodes étaient bien prévues au protocole. L’industriel justifie le choix de la méthode WOCF, qui consiste à appliquer la pire valeur d’utilité relevée, par l’état dégradé du patient lorsque celui-ci ne répondait pas au questionnaire, mais comme il y avait davantage de données manquantes dans le bras best supportive care que dans le bras dupilumab + best supportive care, cette méthode pourrait être supposée favorable à dupilumab.

De plus, l’industriel n’a pas fourni d’analyse de sensibilité testant l’absence de gestion des données manquantes ou testant l’application de la méthode d’imputation multiple à toutes les données manquantes. Ces deux éléments nous motivent à émettre une réserve mineure portant sur l’application d’une méthode hybride de gestion des données manquantes dans le recueil des données de qualité de vie issues des essais PRIME et PRIME 2, non discutée, qui semble en faveur de dupilumab. L’impact de ce choix est inconnu en raison de l’absence d’analyse de sensibilité explorant des méthodes alternatives.

Concernant la méthode d’estimation, l’industriel a eu recours à un modèle mixte à mesures répétées avec une sélection sur les covariables selon le processus de sélection forward. Le point de vigilance, c’est que le facteur de traitement n’a pas été inclus directement dans le modèle mixte. L’effet traitement était capturé indirectement via des covariables de score DLQI et de score WI-NRS. L’industriel justifie ce choix d’une part par une justification statistique, à savoir l’inclusion via le processus forward et l’évaluation de la qualité de l’ajustement via les critères AIC/BIC, et d’autre part par l’intégration de l’effet traitement via les covariables qui permettent de prendre en compte le côté multifactoriel de la réponse et des différents symptômes.

Cependant, l’inclusion du facteur traitement a été recommandée lors de l’échange technique parce que l’hypothèse d’une capture indirecte n’est pas robuste méthodologiquement, parce que les covariables WI-NRS et DLQI sont corrélées à certaines dimensions de l’EQ-5D. En plus, elles sont collectées aux mêmes visites des essais cliniques que le score EQ-5D. L’exclusion du facteur traitement du modèle mixte est incohérente avec la structure du modèle, car les états de santé sont basés justement sur le traitement.

L'industriel a fourni une analyse en scénario qui inclut le facteur traitement, mais il l'a fait en addition des autres covariables qui permettent de capter indirectement l'effet traitement. Ce scénario fait augmenter le RDCR de 16,3 %. La non-inclusion du facteur traitement dans le modèle mixte semble en faveur de dupilumab et l'analyse en scénario n'est pas satisfaisante, car cela n'a pas de sens que d'intégrer les covariables permettant de capter indirectement l'effet traitement en même temps que le facteur traitement.

Au regard de tous ces éléments, nous vous proposons une réserve importante sur la méthode d'estimation des scores d'utilité qui se fait de manière indirecte via une combinaison de covariables variant dans le temps. Cette approche n'est pas robuste méthodologiquement.

Concernant la validation externe, comme il n'y avait pas de données à long terme dans le prurigo nodulaire, l'industriel a réalisé l'exercice avec une étude qui s'appelle OLE, qui est dans la dermatite atopique, parce que les données de suivi à 4 ans y sont disponibles. Cette étude vient appuyer l'hypothèse d'un maintien de l'effet traitement par dupilumab à 4 ans.

L'étude de Calugareanu de 2020 a été mobilisée, car il s'agit des seules données disponibles dans le prurigo nodulaire. Il s'agit d'une cohorte française de 16 patients qui confirme entre autres le maintien de l'effet traitement à 1 an. L'incertitude relative à l'hypothèse d'un maintien de l'effet sous best supportive care seul a été explorée en utilisant les sources externes telles que l'étude OLE et les hypothèses réalisées par le NICE.

Concernant la validation croisée, l'industriel a procédé à une comparaison aux évaluations économiques de dupilumab existantes dans la dermatite atopique chez l'adulte et chez l'enfant. La validation des données d'utilité modélisées a été faite via les études ECL APN et CHRONOS. Cependant, nous vous proposons une réserve mineure concernant la validité externe, car elle ne permet pas de valider les données d'efficacité qui ont été simulées.

Concernant les coûts, les différents postes pris en compte sont :

- les coûts d'acquisition et d'administration des traitements ;
- les coûts de prise en charge de la maladie ;
- les coûts de prise en charge des effets indésirables ;
- les coûts de transport et d'hospitalisation.

Comme cela vous a été dit en début de présentation, la source mobilisée pour estimer les fréquences de recours aux soins a changé suite à l'échange technique, faisant ainsi augmenter le RDCR de 35 %. Il faut aussi savoir que le prurigo nodulaire est une pathologie qui n'est pas inscrite

sur la liste des ALD, donc les ressources associées à sa prise en charge ne sont pas remboursées à 100 % par l'assurance maladie.

Le résultat de l'analyse de référence est de 209 036 euros par QALY et le résultat de l'analyse complémentaire est de 20 623 euros par année de vie en réponse.

Toutes choses égales par ailleurs, le paramètre ayant le plus d'impact sur le RDCR est la différence de qualité de vie. Nous proposons ici une réserve importante sur le fait que l'industriel utilise uniquement les bornes de variation arbitraires de plus ou moins 10 %, ce sans justifier ce choix, notamment concernant les utilités. La probabilité de 80 % pour dupilumab d'être coût-efficace est atteinte pour une disposition à payer de 230 000 euros par QALY.

Le RDCR obtenu dans l'analyse probabiliste est de 209 068 euros par QALY.

Concernant les analyses de sensibilité en scénario, nous vous proposons une réserve mineure sur le manque de détail ou de discussion sur certaines analyses de sensibilité et leur intégration dans le modèle, qui limite l'information apportée par ces dernières, notamment sur les comparateurs, la structure de la phase markovienne du modèle avec des états de santé définis par la réponse au traitement, et l'analyse en scénario sur l'effet traitement.

La relation entre le prix et le RDCR vous est exposée ici, avec un RDCR qui varie dans les mêmes proportions que les variations de prix.

Je laisse la parole pour la suite sur l'analyse critique de l'impact budgétaire.

Le chef de projet, pour la HAS.- Concernant l'analyse d'impact budgétaire, l'objectif était d'étudier les conséquences financières annuelles et en cumulé sur trois ans de l'introduction dans le panier de soins remboursables de dupilumab dans le traitement des patients atteints de prurigo nodulaire. Une perspective assurance maladie obligatoire a été retenue, ainsi qu'un horizon temporel de trois ans.

Cet horizon temporel de trois ans est considéré comme acceptable compte tenu du contexte de développement quasi concomitant qui peut être observé avec l'attente du nemolizumab dans l'indication courant 2024. De plus, l'estimation des différentes parts de marché en est impactée et est associée à une certaine incertitude.

Les différents scénarios comparés sont celui considérant le dupilumab comme disponible dans l'indication et celui où le dupilumab n'est pas disponible sur le marché. La structure du modèle était une structure de modèle prévalent, qui est acceptable et cohérente compte tenu de la nature chronique du prurigo nodulaire. Différentes données cliniques ont été intégrées dans ce modèle, notamment la réponse des patients au traitement, ou encore les arrêts de traitement observés, toujours dans ces essais PRIME et PRIME 2.

Des analyses de sensibilité ont permis d'explorer l'impact de considérer différents scores cliniques permettant d'évaluer la réponse des patients au traitement. À chaque fois, un impact faible sur les résultats de l'analyse d'impact budgétaire était observé.

Pour ce qui est de l'estimation de la population cible, cette dernière était réalisée en mobilisant des données issues du contexte UK, des données internationales, notamment pour ce qui est de la prévalence du prurigo nodulaire ou encore de l'échec aux traitements topiques. Par rapport à cet aspect, nous vous proposons une réserve importante telle que libellée ici. « L'estimation de la population cible est incertaine et repose sur des données internationales, limitant la portée des résultats de l'analyse d'impact budgétaire. L'exploration de l'incertitude sur l'estimation de la population cible est uniquement réalisée en considérant une population cible inférieure. »

Là, ce qui nous « dérangeait », c'est que la population cible est associée à un impact significatif sur les résultats de l'analyse d'impact budgétaire et qu'uniquement des variations à la baisse de ce dernier ont été explorées dans le cadre des analyses de sensibilité, et ce quand bien même une certaine incertitude était associée à son estimation.

Par rapport à l'estimation des parts de marché, sont ici présentées les différentes analyses de sensibilité qui ont été réalisées. Comme vous le voyez, ce sont uniquement des baisses de parts de marché qui ont été explorées dans le cadre des analyses de sensibilité en scénario. Le seul scénario qui présente une hausse de ces différentes parts de marché ne présente des hausses qu'à la marge. Nous vous proposons donc cette réserve mineure. « L'exploration de l'incertitude relative à la prise de parts de marché de dupilumab est limitée. »

Enfin, nous aurions aimé voir des scénarios un peu plus tranchés.

Par rapport aux résultats de l'analyse d'impact budgétaire, à l'issue de ces trois années, une hausse des dépenses de l'assurance maladie dans l'indication de [REDACTED] d'euros sur trois ans a été observée, avec une part prépondérante des coûts d'acquisition d'olaparib dans l'impact budgétaire qui s'élevait à [REDACTED] d'euros sur trois ans, et donc composée à environ 5 millions par des économies réalisées principalement sur les coûts de suivi. Ceci résultait de la différence de coût de prise en charge selon que les patients soient répondeurs ou non répondeurs dans le modèle d'impact budgétaire.

Nous vous proposons de revoir ensemble les différentes réserves ici présentées, avec notamment et principalement une réserve importante sur la modélisation de la structure du modèle, avec cette réserve importante.

« L'absence de transition des patients de l'état "best standard of care" vers l'état "dupilumab en association au best standard of care" lors de la phase markovienne du modèle (transition jugée

plausible cliniquement sur avis d'expert) interroge sur la capacité du modèle à refléter l'histoire de la maladie et le parcours de soins du patient. Le manque de discussion sur la plausibilité clinique de cette transition est regrettable. »

La seconde réserve importante par rapport à l'analyse de l'efficience porte sur l'estimation des scores d'utilité et est libellée ainsi. « La méthode d'estimation des scores d'utilité (i.e. capture des bénéfices en termes de qualité de vie) se fait de manière indirecte via une combinaison de covariables variant dans le temps. Cette approche n'est pas robuste méthodologiquement. »

Pour les analyses de sensibilité, toujours en lien avec les bornes des variations des paramètres, nous indiquons « choix arbitraires des bornes de variations des paramètres dans les analyses de sensibilité déterministes insuffisamment justifiés en particulier concernant les paramètres relatifs aux données d'utilité ».

Pour l'analyse d'impact budgétaire, la réserve importante porte sur l'exploration de l'incertitude relative à l'estimation de la population cible et le fait qu'il n'y ait pas eu de scénario considérant une hausse de cette dernière.

Voulez-vous revenir sur les différentes réserves de ce projet d'avis, qu'elles soient importantes ou mineures ?

M. le Dr GRALL.- Nous allons peut-être passer la parole aux rapporteurs, en vous remerciant, puis nous y reviendrons dans le corps de la discussion, si cela vous va.

Le chef de projet, pour la HAS.- Oui.

M. le Dr GRALL.- Je passe la parole à Sophie Coté-Mesnier et à Lionel Perrier dans l'ordre qu'ils souhaitent.

Mme COTE-MESNIER.- Un grand merci aux chefs de projet et à Lionel pour leurs éclairages concernant ce dossier. Je voudrais vous féliciter particulièrement aujourd'hui parce que je trouve que la présentation est vraiment très claire, pour un dossier qui est complexe malgré les questions-réponses lors de l'échange technique, qui n'ont pas toujours permis de nous éclairer. Vraiment, merci pour cette présentation très claire ce matin.

Le dupilumab a une AMM depuis 2019 dans d'autres indications, la dermatite atopique et la polyposé nasosinusienne notamment, ce qui permet d'avoir un certain recul et des données pharmaceutiques et toxicologiques sur le produit. Ici, on est dans le prurigo nodulaire de l'adulte, dans lequel il n'y a pas de traitement reconnu et pas de consensus, donc on est dans un besoin thérapeutique que l'on peut juger important.

Sur le plan de l'efficacité, les traitements actuels, comme cela vous a été exposé, sont les corticoïdes topiques, les inhibiteurs de la calcineurine, les immunosuppresseurs topiques et systémiques, qui peuvent donner des effets secondaires graves, notamment hématologiques. Dans les études pivot et de phase 3, PRIME et PRIME 2, on observe un effet bénéfique tant sur le prurit que sur les lésions à la semaine 24. On ne sait pas exactement ce qu'il se passe ensuite, donc est-il acceptable en l'état d'extrapoler l'efficacité du produit au-delà ? On ne parle pas non plus de guérison.

J'ai noté dans le dossier qu'il y avait un effet placebo évalué à 20 % à 25 %, ce qui est quand même très important. Sur le plan de la sécurité de l'emploi, on retrouve le même profil que dans les autres indications. Quelques cas d'infection ont été répertoriés, des nasopharyngites, des conjonctivites, des infections herpétiques et des arthralgies notamment, qui sont d'intensité modérée ou légère et réversibles à l'arrêt du traitement.

Je vais revenir sur la contribution de l'association de patients. Il s'agit de l'association France prurigo nodulaire, qui a une trentaine d'adhérents. Évidemment, il est intéressant d'avoir des contributions de patients, mais je prends quand même note du fait que cette association a été [REDACTED] en 2022. Sur les années précédentes, nous n'avons pas d'information.

Il me semble légitime de s'interroger sur le crédit à donner à ce que rapporte cette association, puisqu'elle ramène comme informations un arrêt rapide du prurit infernal, la disparition des nodules et une amélioration de l'aspect de la peau, et une amélioration de l'état psychique, sans que l'on sache combien de patients ont répondu au questionnaire, comment ils sont arrivés à ces informations. En fait, on n'a que des avantages et aucun inconvénient dans cette contribution.

Néanmoins, il faut bien noter que cette pathologie reste une pathologie lourde de par son impact global sur le malade, que ce soit au niveau de la fatigue, de la vie quotidienne, professionnelle affective, sexuelle et sociale, comme cela nous a été expliqué dans le dossier.

Pour finir, je suis tout à fait en accord avec les réserves proposées. Merci.

M. le Dr GRALL.- Merci beaucoup. Lionel, voulez-vous prendre la parole ?

M. PERRIER.- Oui, avec plaisir. Mes commentaires sont complémentaires à ceux de Sophie. L'industriel présente un dossier d'efficience et d'impact budgétaire sur le produit dupilumab dans la population des patients adultes atteints d'un prurigo modulaire modéré à sévère et qui nécessite un traitement systémique. Une remarque générale porte sur la qualité de l'échange technique. Cela a été souligné à plusieurs reprises lors de la présentation qui a été effectuée.

L'industriel a complété et amélioré le dossier, même si un certain nombre d'écueils demeurent. On le voit à la variation sur le RDCR avant et après l'échange technique, certaines hypothèses ont

été modifiées avec un impact significatif sur le niveau de RDCR et l'impact budgétaire qui était estimé.

Les analyses de sensibilité ont également été enrichies bien que certaines restent manquantes, comme cela a été bien mentionné dans la présentation. Elles montrent l'impact important de certaines variables sur le RDCR, comme la prise en compte ou non d'une absence de réponse au traitement après quatre ans, par exemple.

Je poursuivrai sur la structure du modèle, donc la conjonction d'un arbre de décision et d'un modèle de Markov, avec une structure simple et pragmatique, mais qui interroge toutefois sur la capacité du modèle à refléter suffisamment l'histoire naturelle de la maladie.

Additionnellement au RDCR exprimé en coût par année de vie gagnée en bonne santé, l'industriel propose un ratio différentiel exprimé en coût par année de vie en réponse. Ils sont respectivement de 209 036 euros par QALY et de 20 623 euros par année de vie en réponse. Le nombre d'années de vie passées en réponse diffère donc très largement entre les stratégies comparées, avec 7,84 pour la stratégie dupilumab + best supportive care versus 2,84 pour la stratégie best supportive care seul, d'où l'impact majeur sur le RDCR.

L'interprétation des RDCR exprimés à partir d'indicateurs intermédiaires, donc hors QALY et hors années de vie gagnées, doit être prudente.

Je terminerai en remerciant les chefs de projet pour leur investissement sur ce dossier. J'associe également pleinement à mes remerciements Sophie Coté-Mesnier et je partage les réserves émises dans le dossier. Je vous remercie.

M. le Dr GRALL.- Merci beaucoup aux uns et aux autres. C'est un dossier que je trouve présenté de façon très claire et je les remercie également. Merci de vos remarques. Nous passons aux remarques des uns et des autres. Qui veut prendre la parole ? Y a-t-il des demandes de prise de parole sur le dossier avant de passer au vote ? Madame Loubière ?

Mme LOUBIERE.- J'avais une question sur l'analyse d'impact budgétaire et la réserve mineure qui est portée sur la prise de parts de marché, en sachant que c'est une variable qui aura un impact non négligeable, me semble-t-il, sur l'impact attendu. Vous dites que l'exploration de l'incertitude est limitée du fait qu'il n'y a qu'une proposition plutôt à la baisse. Vous l'avez jugée mineure et cela a dû être discuté en GT économique, je ne m'en souviens plus, mais pourquoi une réserve mineure et pas une réserve importante ?

Finalement, on voit que lorsqu'il y a une baisse même mineure, on peut avoir jusqu'à [REDACTED] d'impact sur la soutenabilité financière. Ne pourrait-on pas se dire que les parts de marché

pourraient être plus importantes ? Cela n'a pas du tout été évalué, ou alors vraiment à la marge, avec [REDACTED] en année 2 et [REDACTED] en année 3, mais peut-être que l'industriel l'a bien justifié.

Le chef de projet, pour la HAS.- Nous n'avions pas appuyé ce sujet lors du GT économique. Pour répondre à votre question, on peut déjà souligner qu'il y a quand même quatre scénarios alternatifs qui ont été proposés par l'industriel. Notamment, deux d'entre eux s'appuient sur des observations de prises de parts de marché réalisées dans le cadre d'indications autres, notamment la dermatite atopique. Trois d'entre eux sont principalement liés à des baisses de parts de marché, comme nous vous le disions.

Les estimations des parts de marché sont toujours délicates à apprécier, je trouve. Ce sont toujours des estimations qui reposent sur des considérations souvent spéculatives et imprécises. En l'occurrence, l'exemple de la dermatite atopique permet quand même de nous rassurer. La prise en compte de scénarios plus pessimistes en termes de prise de parts de marché ou bien légèrement plus optimistes nous poussait quand même à dire que cette exploration de l'incertitude était en partie réalisée, mais pas suffisamment. C'est ce qui, de notre côté, avait motivé le fait de vous proposer une réserve mineure.

Mme LOUBIERE.- D'accord. Merci. J'avais omis le fait qu'ils avaient fait une proposition de comparaison à une autre pathologie et que cela pouvait laisser entendre qu'il n'y aurait pas de prise de parts de marché plus importante que cela. Très bien. Merci pour cette précision.

M. le Dr GRALL.- Merci beaucoup. Emmanuel ?

M. le Pr RUSCH.- C'est plus une question de compréhension par rapport au prix unitaire revendiqué par l'industriel. Si je suis bien le document, c'est à peu près [REDACTED] euros pour une boîte de deux seringues. Puisque c'est un médicament qui est déjà sur le marché, je voulais juste savoir si ce prix était identique à celui pour les autres indications.

Le chef de projet, pour la HAS.- Il s'agit bien du dernier prix publié disponible.

M. le Pr RUSCH.- Il est donc le même par exemple pour la dermatite atopique ?

Le chef de projet, pour la HAS.- Oui, en fait il n'y a pas de prix différents selon les indications en France.

M. le Pr RUSCH.- C'était juste pour être bien sûr de comprendre cela.

Je fais juste une remarque par rapport à ce que vient de dire Sandrine à l'instant. Il y aurait peut-être un intérêt à regarder a posteriori si les parts de marché, deux ou trois ans après, sont bien celles qui étaient imaginées lorsque l'on a examiné les dossiers. Il y aurait peut-être une étude à faire sur le sujet. En tout cas merci, c'était très clair.

M. le Dr GRALL.- Je suis en accord avec Emmanuel. Je pense qu'un des éléments intéressants sur ce genre de dossier est d'avoir un peu de recul après pour voir les hypothèses posées et un certain nombre d'éléments qui ont conduit à l'avis se révèlent, rien que pour l'intérêt général, tout à fait adaptées. Je suis d'accord. Driss ?

M. BERDAI.- Merci C'est juste un détail par rapport à ce qui vient d'être dit. En lisant les conclusions de la commission au point 1.1.4, il est formulé qu'on aboutit à un RDCR de 209 000 euros par QALY versus la meilleure thérapie de support seule, constituée d'émollients, de dermocorticoïdes et d'inhibiteurs de la calcineurine sur vingt ans. J'ai noté un peu plus tard dans le rapport, en page 86, qu'il est cité une utilisation stable de corticoïdes topiques, d'inhibiteurs topiques de la calcineurine.

Cela donne l'impression que ce sont des traitements continus, et en fait ce n'est pas le cas. Je me demandais s'il ne fallait pas très légèrement reformuler, parce qu'on ne prescrit pas ces médicaments de façon continue à ces patients. C'est par période, ce qui apparaît d'ailleurs ailleurs dans le rapport, puisqu'en tableau 33, on parle bien d'intervalles. Je suggère juste d'ajouter quelque chose, une formulation comme « cures de dermocorticoïdes » et « cures d'inhibiteurs de calcineurine », par exemple, pour simplement un souci de vraisemblance dans la formulation.

D'ailleurs, je remarque à l'instant une faute de frappe sur « inhibiteur » dans le premier alinéa de la conclusion.

C'était juste un détail.

M. le Dr GRALL.- Nous prenons et nous précisons cela.

Le chef de projet, pour la HAS.- Nous allons tâcher de vous proposer une formulation pour le traitement du best standard of care qui soit plus en lien avec la pratique clinique.

M. le Dr GRALL.- Parfait. Y a-t-il d'autres demandes de prise de parole ? Non ? Dans ce cas, je passe la main à Samantha. Nous allons voter sur les conclusions de la commission, qui reprennent les éléments qui ont été présentés tout à l'heure.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

Résultat du vote :

Favorable : 21 voix

M. le Dr GRALL.- Merci beaucoup. Sur cet avis favorable sur cet avis DUPIXENT, nous arrêtons la CEESP.