



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

ÉVALUER

LES TECHNOLOGIES DE SANTÉ

AVIS ECONOMIQUE

DUPIXENT (dupilumab)

Dans le traitement de fond additionnel de la BPCO caractérisée par un taux élevé d'éosinophiles sanguins, non contrôlée par l'association CSI/LABA/LAMA ou par l'association LABA/LAMA seule si les CSI ne sont pas adaptés

Validé par la CEESP le 14 janvier 2025

Sommaire

1. Avis de la CEESP relatif aux produits de santé	4
1.1. Avis de la CEESP	4
1.1.1. Sur le contexte	4
1.1.2. Sur l'analyse de l'efficience	5
1.1.3. Sur l'analyse d'impact budgétaire	6
1.1.4. Conclusion de la commission	7
1.1.5. Données complémentaires	8
1.2. Synthèse des réserves émises par la CEESP	8
2. Complément A. Contexte de la demande	11
3. Complément B. Tableaux de synthèse	14
3.1. Étude d'efficience : synthèse de l'analyse critique	14
3.2. Étude d'efficience : synthèse des résultats et de l'analyse de l'incertitude	28
3.3. Analyse d'impact budgétaire : synthèse de l'analyse critique	30
3.4. Analyse d'impact budgétaire : synthèse des résultats et de l'analyse de l'incertitude	35
4. Complément C. de l'analyse d'efficience	37
4.1. Synthèse des données d'efficacité	37
4.2. Choix structurants	40
4.2.1. Modélisation	40
4.2.2. Intégration des données cliniques dans le modèle	43
4.2.3. Estimation des probabilités d'occurrence associées aux événements intercurrents	48
4.2.4. Synthèse des hypothèses et choix méthodologiques concernant la modélisation	49
4.2.5. Identification, mesure et valorisation des utilités	50
4.3. Validation du modèle	52
4.3.1. Validité interne	52
4.3.2. Validité externe	53
4.3.3. Validité croisée	55
4.4. Identification, mesure et valorisation des coûts	56
4.5. Analyse de l'incertitude (méthode)	60
4.5.1. Analyses de sensibilité sur les choix structurants de l'évaluation et sur les choix de modélisation	60
4.5.2. Analyses de sensibilité pour tester l'impact de la variabilité des paramètres du modèle	61
4.6. Résultats de l'analyse de référence	64
4.7. Résultats désagrégés	64
4.7.1. Critères principaux de santé	64

4.7.2. Autres résultats	65
4.7.3. Résultats sur les coûts	66
4.7.4. Résultats de l'analyse coût-résultat de référence sur la population simulée	66
4.8. Exploration de l'incertitude	67
4.8.1. Incertitude associée aux choix structurants	67
4.8.2. Incertitude relative aux hypothèses et choix méthodologiques de modélisation	67
4.8.3. Incertitude relative à la variabilité des paramètres du modèle	69
4.8.4. Incertitude relative au prix de DUPIXENT	71
5. Complément D. de l'analyse d'impact budgétaire	72
5.1. Choix méthodologiques de l'analyse d'impact budgétaire	72
5.1.1. Estimation de la population	72
5.1.2. Scénarios de traitements à comparer	72
5.1.3. Le modèle de l'AIB	73
5.2. Synthèse des choix méthodologiques proposés dans l'AIB	77
5.3. Présentation des résultats	78
5.3.1. Présentation des populations	78
5.3.2. L'impact budgétaire	79
5.3.3. Résultats des analyses de sensibilité	80
Table des annexes	83
Table des illustrations et des tableaux	92
Références bibliographiques	96
Abréviations et acronymes	98

Ce document ainsi que sa référence bibliographique sont téléchargeables sur www.has-sante.fr 

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

Haute Autorité de santé – Service communication et information

5 avenue du Stade de France – 93218 SAINT-DENIS LA PLAINE CEDEX. Tél. : +33 (0)1 55 93 70 00

© Haute Autorité de santé – janvier 2025 – ISBN : 978-2-11-172723-6

1. Avis de la CEESP relatif aux produits de santé

1.1. Avis de la CEESP

1.1.1. Sur le contexte

1.1.1.1. Informations générales

L'évaluation, présentée par la société Sanofi Winthrop Industrie, soutient une demande d'inscription de DUPIXENT (dupilumab) sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et des médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services publics dans le cadre d'une extension d'indication.

La demande de remboursement concerne l'indication suivante : « adultes en traitement de fond additionnel de la bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) caractérisée par un taux élevé d'éosinophiles sanguins, non contrôlée par une association corticoïdes inhalés (CSI), bêta-2-agoniste à longue durée d'action (LABA) et antagoniste muscarinique de longue durée d'action (LAMA) ou LABA/LAMA seule si les CSI ne sont pas adaptés ». La demande de remboursement est superposable à l'indication de l'AMM obtenue le 28/06/2024 en procédure centralisée.

L'industriel estime la population cible à 38 000 patients.

Au moment du dépôt de la demande, le tarif de responsabilité et le prix limite de vente en vigueur était de 1 069,60 € HT pour 300 mg (J.O. n°0074 du 28 mars 2024).

1.1.1.2. Revendications de l'industriel

L'industriel revendique :

- un service médical rendu important et une amélioration du service médical rendu modérée (ASMR III) ;
- un RDCR de 154 000 €/QALY versus le traitement standard au prix de [REDACTED] € TTC par boîte de 2 retenu dans la modélisation ;
- un impact budgétaire de 416 millions d'euros sur trois ans au prix de [REDACTED] € TTC par boîte de 2 retenu dans la modélisation.

Le chiffre d'affaires prévisionnel de DUPIXENT (dupilumab) dans l'indication de la demande est estimé par l'industriel à [REDACTED] d'€ HT sur la période correspondant à la 2^e année pleine suivant l'introduction de cette nouvelle indication.

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

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

L'industriel mentionne que plusieurs études sont en cours et sont susceptibles de donner lieu à des extensions d'indication concernant l'œsophagite à éosinophiles, l'urticaire chronique, le prurit chronique d'origine inconnue, la pemphigoïde bulleuse et la gastrite à éosinophiles.

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

Dans le cadre de ce dossier, la contribution de l'association française Association Santé respiratoire France a été transmise à la HAS. Cette contribution met en avant l'efficacité limitée des bronchodilatateurs et l'absence de traitement disponible chez les patients ne répondant pas aux traitements actuels.

1.1.2. Sur l'analyse de l'efficience

L'objectif de cette analyse est d'évaluer l'efficience du dupilumab en traitement de fond additionnel au traitement standard de la bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) caractérisée par un taux élevé d'éosinophiles sanguins, non contrôlée par une association de corticoïdes inhalés (CSI), bêta-2-agoniste à longue durée d'action (LABA) et antagoniste muscarinique de longue durée d'action (LAMA) ou LABA/LAMA si les CSI ne sont pas adaptés.

1.1.2.1. En ce qui concerne la conformité méthodologique

La méthode sur laquelle repose l'analyse coût-résultat du produit dans la population de l'indication est acceptable, bien qu'elle soulève 4 réserves importantes et 7 réserves mineures (cf. tableau de synthèse des réserves).

Les réserves importantes portent sur :

- la méthode d'estimation des probabilités associées aux nœuds de l'arbre de décision (module 1) à l'issue de la phase d'amélioration (2 semaines), qui s'appuie sur des données non robustes statistiquement et non cliniquement pertinentes ;
- l'estimation des probabilités de transition entre les états de santé relatifs à la sévérité de la BPCO à partir de la littérature pour le bras comparateur dans le modèle de Markov (module 2), qui n'est pas justifiée ni cohérente avec le recours aux probabilités de transition issues des essais BOREAS et NOTUS pour le dupilumab ;
- le recours aux données de l'étude Shavelle et al. pour l'estimation de la surmortalité liée au stade BPCO qui est source d'incertitude, principalement due au risque de double comptage avec la surmortalité liée aux exacerbations ;
- les analyses de sensibilité en scénario proposées par l'industriel, qui ne permettent pas une exploration de l'incertitude convenable.

Les réserves méthodologiques mineures sont détaillées dans le tableau de synthèse des réserves.

1.1.2.2. En ce qui concerne l'efficience

Au prix modélisé de [REDACTED] € TTC par boîte de 2 (soit [REDACTED] € par injection), sur un horizon temporel de 30 ans et selon les choix structurants et hypothèses retenus par l'industriel dans la modélisation, l'analyse de l'efficience de dupilumab en association au traitement standard par rapport au traitement standard seul aboutit à :

- un surcoût total actualisé par patient de 65 269 €, égal à la différence entre les coûts totaux actualisés s'élevant à 102 162 € pour le bras dupilumab associé au traitement standard et à 36 893 € pour le bras traitement standard seul ;
- un gain de santé actualisé de 0,46 année de vie (AV) et de 0,42 année de vie gagnée ajustée sur la qualité de vie (QALY), égal à la différence entre les bénéfices de 7,91 QALY pour le bras dupilumab associé au traitement standard et 7,48 QALY pour le bras traitement standard seul ;
- un RDCR du dupilumab en association au traitement standard par rapport au traitement standard seul de 154 000 €/QALY (143 367 €/AV).

Des analyses de sensibilité déterministes en scénario ont été menées. Quatre d'entre elles font état d'une variation du RDCR, toutes choses égales par ailleurs, supérieure à 20% en comparaison avec l'analyse de référence, lorsque :

- la surmortalité est liée uniquement aux exacerbations (RDCR +67%) ;
- une source alternative est mobilisée pour l'estimation des probabilités de transition associées aux risques d'exacerbation (RDCR -31%) ;
- l'effet traitement du bras dupilumab est maintenu pendant 5 ans (RDCR -26%) ;
- le taux de répondeurs à dupilumab à l'entrée du modèle de Markov est de 50% (RDCR -23%) ;
- l'effet traitement du bras dupilumab est maintenu pendant 2 ans (RDCR +23%).

Dans l'analyse de sensibilité probabiliste, la probabilité de 80% pour dupilumab associé au traitement standard d'être coût-efficace est atteinte pour une disposition à payer de 190 000 €/QALY, en comparaison à la prise en charge standard seule.

Bien que l'approche méthodologique retenue par l'industriel ne révèle pas de limites susceptibles d'invalider l'analyse, les résultats de l'analyse sont empreints d'une très forte incertitude, en raison de :

- l'estimation des probabilités associées aux nœuds de l'arbre de décision à l'issue de la phase d'amélioration (2 semaines) s'appuyant sur des données non statistiquement robustes et non cliniquement pertinentes ;
- l'estimation des probabilités de transition entre les états de santé relatifs à la sévérité de la BCPO à partir de la littérature pour le bras comparateur dans le modèle de Markov (module 2), qui n'est pas justifiée ni cohérente avec le recours aux probabilités de transition issues des essais BOREAS et NOTUS pour le dupilumab. Toutes choses égales par ailleurs, lorsque l'efficacité est estimée à partir des données des essais dans les deux bras de traitement pendant 3 ans, le RDCR du dupilumab en association avec le traitement standard par rapport au traitement standard seul est associé à une augmentation de près de 65% (254 737 €/QALY), selon une analyse réalisée par le SEM fondée sur le modèle de l'industriel ;
- l'estimation de la surmortalité liée au stade BPCO à partir des données de l'étude Shavelle et al. (2009) compte tenu du risque de double comptage avec la surmortalité liée aux exacerbations.

1.1.3. Sur l'analyse d'impact budgétaire

L'objectif de l'analyse développé par l'industriel est d'évaluer les conséquences financières annuelles liées à l'introduction dans le panier des soins remboursables de DUPIXENT (dupilumab) dans son indication chez l'adulte dans le traitement de fond additionnel de la BPCO caractérisée par un taux élevé d'éosinophiles sanguins, non contrôlée par l'association CSI/LABA/LAMA ou par l'association LABA/LAMA seule si les CSI ne sont pas adaptés.

1.1.3.1. En ce qui concerne la conformité méthodologique

La méthode sur laquelle repose l'évaluation de l'impact budgétaire du produit est acceptable, bien qu'elle soulève 3 réserves importantes et 1 réserve mineure. Les réserves importantes portent, en cohérence avec l'analyse de l'efficacité, sur :

- la méthode d'estimation des probabilités associées aux nœuds de l'arbre de décision à l'issue de la phase d'amélioration (2 semaines), qui s'appuie sur des données non statistiquement robustes et non cliniquement pertinentes ;
- l'estimation des probabilités de transition entre les états de santé relatifs à la sévérité de la BCPO à partir de la littérature pour le bras comparateur dans le modèle de Markov (module 2),

qui n'est pas justifiée ni cohérente avec le recours aux probabilités de transition issues des essais BOREAS et NOTUS pour le dupilumab ;

- les analyses de sensibilité en scénario et univariées présentées par l'industriel, qui ne permettent pas d'explorer convenablement l'incertitude générée par les choix de modélisation.

Les réserves sont détaillées dans le Tableau 2 de synthèse des réserves et dans l'analyse critique de l'analyse d'impact budgétaire.

1.1.3.2. En ce qui concerne l'impact budgétaire

Au prix modélisé de ████████ € TTC par boîte de 2 (soit ████████ € par injection), et selon les choix structurants et hypothèses retenus dans la modélisation, l'introduction de dupilumab dans le panier de soins remboursables génère une augmentation des dépenses d'environ 416 millions d'euros cumulés en 3 ans, soit une augmentation de 250 % des dépenses de l'assurance maladie dans cette indication, pour une population rejointe estimée à ████████ patients.

Le coût d'acquisition est la composante la plus importante de l'impact budgétaire lié à l'introduction de dupilumab, et s'élève à ████████ d'euros cumulés en 3 ans. Une réduction des coûts de prise en charge des exacerbations, des coûts liés au suivi de la maladie, des coûts liés à la prise en charge des EI et des coûts liés à la prise en charge des événements cardio-vasculaires est observée dans le modèle (soit une économie totale de 3,1 millions d'euros).

Toutes choses égales par ailleurs, lorsque le coût d'acquisition des traitements du bras dupilumab en association au traitement standard varie entre les bornes $\pm 20\%$, l'impact budgétaire simulé varie entre -21% et $+21\%$.

Il est important de noter que les analyses de sensibilité en scénario et univariées présentées par l'industriel ne permettent pas d'explorer convenablement l'incertitude globale liée à cette analyse d'impact budgétaire.

Les sources d'incertitudes demeurant dans l'analyse d'efficacité impactent également l'analyse d'impact budgétaire, en particulier quant à :

- l'estimation des probabilités associées aux nœuds de l'arbre de décision à l'issue de la phase d'amélioration (2 semaines) s'appuyant sur des données non statistiquement robustes et non cliniquement pertinentes ;
- l'estimation des probabilités de transition entre les états de santé relatifs à la sévérité de la BCPO à partir de la littérature pour le bras comparateur dans le modèle de Markov (module 2), qui n'est pas justifiée ni cohérente avec le recours aux probabilités de transition issues des essais BOREAS et NOTUS pour le dupilumab.

Considérant l'horizon temporel de l'AIB, les choix de modélisation liés à l'estimation de l'efficacité sont susceptibles d'avoir un impact plus important sur les résultats de l'AIB que sur ceux de l'analyse de l'efficacité.

1.1.4. Conclusion de la commission

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

- au prix revendiqué de ████████ € TTC par boîte de 2, l'analyse de référence de l'efficacité du dupilumab en association au traitement standard dans l'indication aboutit à un RDCR de 154 000 €/QALY (143 367 €/AV) par rapport au traitement standard seul, sur un horizon temporel de 30 ans.

- Ce résultat est associé à une très forte incertitude en raison de certains choix méthodologiques et hypothèses retenus par l'industriel :
 - l'estimation d'une phase d'amélioration du stade BPCO dans le module 1 du modèle (à 2 semaines) qui s'appuie sur des données non robustes statistiquement et qui n'est pas cliniquement pertinente ;
 - l'estimation des probabilités de transition entre les états de santé relatifs à la sévérité de la BCPO à partir de la littérature pour le bras comparateur dans le modèle de Markov (module 2), qui n'est pas justifiée ni cohérente avec le recours aux probabilités de transition issues des essais BOREAS et NOTUS pour le dupilumab. Toutes choses égales par ailleurs, lorsque l'efficacité est estimée à partir des données des essais dans les deux bras de traitement pendant 3 ans, le RDCR du dupilumab en association avec le traitement standard par rapport au traitement standard seul est associé à une augmentation de près de 65% (254 737 €/QALY), selon une analyse réalisée par le SEM fondée sur le modèle de l'industriel.
- La CEESP insiste sur la nécessité d'explorer l'incertitude générée par l'ensemble des choix de modélisation à travers des analyses de sensibilité en scénario.
- L'impact budgétaire s'élève à 416 millions d'euros sur 3 ans pour une population rejointe estimée à [REDACTED] patients, ce qui correspond à une augmentation de 250% des dépenses de l'assurance maladie dans cette indication.
- La CEESP souligne que le RDCR repose sur un différentiel de QALY de 0,42 sur 30 ans dont l'estimation repose sur des choix méthodologiques incertains et dont certains sont susceptibles d'être en faveur du traitement évalué.

1.1.5. Données complémentaires

Considérant les sources d'incertitude identifiées, les résultats de l'analyse de l'efficience ont besoin d'être corroborés par des données recueillies en vie réelle, visant notamment à documenter :

- le maintien de l'effet des traitements ;
- l'efficacité du dupilumab sur la survenue des exacerbations sévères ;
- la surmortalité associée aux stades BPCO et aux exacerbations.

1.2. Synthèse des réserves émises par la CEESP

Les points de critique identifiés dans l'analyse détaillée sont hiérarchisés selon trois niveaux.

Réserve mineure (-) : élément non conforme aux recommandations en vigueur, mais qui est justifié ou dont l'impact attendu sur les conclusions est négligeable.

Réserve importante (+) : élément non conforme aux recommandations en vigueur, avec un impact attendu important sur les conclusions (en particulier en termes d'incertitude).

Réserve majeure (++) : élément non conforme aux recommandations en vigueur qui invalide tout ou partie de l'étude économique.

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

Libellé de la réserve	-	+	++
Choix structurants			
Options comparées			
La sélection des comparateurs de l'analyse n'est pas exhaustive et l'exclusion des macrolides et de l'arrêt du tabac n'est pas suffisamment justifiée.	-		

Libellé de la réserve	-	+	++
Modélisation			
Population simulée La représentativité de la population simulée à la population française ne peut être assurée en raison de l'absence de données sur la répartition des stades GOLD et de l'ensemble des comorbidités.	-		
Méthode d'estimation des probabilités du modèle 1 L'estimation des probabilités associées aux nœuds de l'arbre de décision à l'issue de la phase d'amélioration (2 semaines) s'appuie sur des données non statistiquement robustes et non cliniquement pertinentes. L'estimation des probabilités pour les états exacerbations sévères différente entre les deux bras n'est pas cohérente avec les données des essais BOREAS et NOTUS (absence de démonstration statistique).	-	+	
Méthode d'estimation des probabilités de transition du modèle 2 L'estimation des probabilités de transition entre les états de santé relatifs à la sévérité de la BCPO à partir de la littérature pour le bras comparateur dans le modèle de Markov (module 2), n'est pas justifiée ni cohérente avec le recours aux probabilités de transition issues des essais BOREAS et NOTUS pour le dupilumab.		+	
Méthodes d'estimation de la mortalité Le recours aux données de l'étude Shavelle et al. pour l'estimation de la surmortalité liée au stade BPCO est source d'incertitude, notamment compte tenu du risque de double comptage avec la surmortalité liée aux exacerbations.		+	
Méthodes d'estimation des événements intercurrents L'hypothèse d'une probabilité d'arrêt de traitement identique à chaque cycle n'est pas justifiée et n'est pas plausible cliniquement.	-		
Validation			
L'impact attendu des différences observées entre les données modélisées et les données issues des sources externes est insuffisamment discuté par l'industriel.	-		
Mesure et valorisation des états de santé			
La robustesse et la plausibilité des estimations des scores d'utilité relatifs aux états de santé ne sont pas vérifiées, en raison notamment d'une absence de significativité des coefficients associés à 4 des 5 variables de la régression retenue. Toutefois, l'impact sur les résultats, en partie exploré à travers des analyses de sensibilité en scénario réalisées par le service, est attendu faible.	-		
Exploration de l'incertitude			
Les analyses de sensibilité en scénario proposées par l'industriel sont insuffisantes et les discussions associées aux analyses réalisées sont absentes. L'exploration de l'incertitude générée par les choix de modélisation est ainsi limitée.		+	
Les analyses de sensibilité réalisées sur les paramètres liés à l'efficacité des interventions (analyses déterministes et analyses probabilistes) sont insuffisamment documentées.	-		

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

Libellé de la réserve	-	+	++
Méthode d'estimation des probabilités du modèle 1			

Libellé de la réserve	-	+	++
L'estimation des probabilités associées aux nœuds de l'arbre de décision à l'issue de la phase d'amélioration (2 semaines) s'appuie sur des données non statistiquement robustes et non cliniquement pertinentes (<i>en cohérence avec l'analyse de l'efficacité</i>). L'estimation des probabilités des états exacerbations sévères différente entre les deux bras n'est pas cohérente avec les données des essais BOREAS et NOTUS (<i>absence de démonstration statistique</i>) (<i>en cohérence avec l'analyse de l'efficacité</i>).	-	+	
Méthode d'estimation des probabilités de transition du modèle 2 L'estimation des probabilités de transition entre les états de santé relatifs à la sévérité de la BCPO à partir de la littérature pour le bras comparateur dans le modèle de Markov (module 2), n'est pas justifiée ni cohérente avec le recours aux probabilités de transition issues des essais BOREAS et NOTUS pour le dupilumab (<i>en cohérence avec l'analyse de l'efficacité</i>).		+	
Analyse de sensibilité Les analyses de sensibilité en scénario et univariées présentées par l'industriel ne permettent pas d'explorer convenablement l'incertitude générée par les choix de modélisation.		+	

2. Complément A. Contexte de la demande

Tableau 3. Contexte administratif*

Objet	Description
Traitement	DUPIXENT 300 mg, solution injectable en stylo prérempli. DUPIXENT 300 mg, solution injectable en seringue préremplie (dupilumab).
Laboratoire	Sanofi Winthrop Industrie.
Domaine thérapeutique	Pneumologie.
Motif de l'examen	Extension.
Listes concernées	Spécialités remboursables aux assurés sociaux. Collectivités et divers services publics (CSP L.5123-2).
Indication de l'AMM	AMM centralisée en date du 28/06/2024. DUPIXENT (dupilumab) est indiqué chez les adultes en traitement de fond additionnel de la bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) caractérisée par un taux élevé d'éosinophiles sanguins, non contrôlée par une association corticoïdes inhalés (CSI), bêta-2-agoniste à longue durée d'action (LABA) et antagoniste muscarinique de longue durée d'action (LAMA) ou LABA/LAMA seule si les CSI ne sont pas adaptés.
Indication demandée au remboursement	Identique à l'AMM.
SMR revendiqué	Important.
ASMR revendiquée	Modérée (III).
Statut particulier	Sans objet.
Revendication d'incidence	Absence de revendication d'incidence sur l'organisation des soins, les pratiques professionnelles ou les conditions de prise en charge des malades.
Accès dérogatoire	Sans objet.
Prix publié au J.O.	1181,66 € TTC par boîte de 2 (534,80 € HT par unité).
Prévisions par année sur 3 ans dans l'indication de la demande	– Chiffre d'affaires (HT) : ██████ d'euros en année 1, ██████ d'euros en année 2, ██████ d'euros en année 3. – Population rejointe : ██████ patients en année 1, ██████ patients en année 2, ██████ patients en année 3.
Population cible revendiquée	Population cible : 38 000 patients.
CA annuel toutes indications confondues	CA toutes indications confondues : ██████ d'euros HT en 2 ^e année pleine de commercialisation de l'indication évaluée.
Commercialisation et prise en charge à l'étranger dans l'indication, telle que déclarée par l'industriel	Allemagne : non commercialisé. Espagne : non commercialisé. Italie : non commercialisé. Royaume-Uni : non commercialisé.

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

* Sauf mention contraire, le tableau porte sur l'indication ou les indications évaluées.

Tableau 4. Contexte clinique

Objet	Description (source industrielle)
Mécanisme d'action du produit évalué	Le principe actif du DUPIXENT est le dupilumab, un anticorps monoclonal recombinant humain de type IgG4 anti-IL-4Rα qui inhibe la signalisation de l'interleukine-4 (IL-4) et l'interleukine-13 (IL-13), cytokines jouant un rôle majeur dans des pathologies inflammatoires de type 2.
Pathologie concernée	Selon le document du groupe international <i>Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease</i> (GOLD) de 2024, la BPCO est une maladie pulmonaire hétérogène, caractérisée par des symptômes respiratoires chroniques (dyspnée, toux, production d'expectorations et/ou exacerbations) en raison d'anomalies des voies respiratoires (bronchite, bronchiolite) et/ou des alvéoles (emphysème) conduisant à l'obstruction persistante, souvent progressive, des voies respiratoires (1). La BPCO ne peut être guérie et l'obstruction bronchique qui la définit ne peut être complètement réversible (2) ; son évolution peut aboutir dans les stades avancés à une insuffisance respiratoire chronique (3). Les exacerbations correspondent à des épisodes aigus d'aggravation des symptômes (4), associés à une morbi-mortalité élevée (5). Selon le document du groupe international GOLD, une exacerbation est un événement caractérisé par une augmentation de la dyspnée et/ou de la toux et des expectorations qui s'aggrave en moins de 14 jours, pouvant être accompagné de tachypnée et/ou de tachycardie et souvent associé à une augmentation de l'inflammation locale ou systémique des voies respiratoires, provoqué par une infection, la pollution ou d'autres agressions (1).
Prise en charge thérapeutique	Malgré l'utilisation optimale de la triple thérapie inhalée, il est estimé qu'environ 30 à 40% des patients continuent à avoir des exacerbations. Pour ces patients, il n'existe à ce jour aucun traitement de référence recommandée.
Place revendiquée dans la stratégie thérapeutique	DUPIXENT (dupilumab) est indiqué chez les adultes en traitement de fond additionnel de la bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) caractérisée par un taux élevé d'éosinophiles sanguins, non contrôlée par l'association corticoïdes inhalés (CSI), bêta-2-agoniste à longue durée d'action (LABA) et antagoniste muscarinique de longue durée d'action (LAMA) ou par l'association LABA/LAMA seule si les CSI ne sont pas adaptés.

Tableau 5. Essais cliniques en cours

Nom de l'étude	Schéma de l'étude	Disponibilité des données
Œsophagite à éosinophiles (OeE)		
EoE KIDS (NCT04394351)	Etude de phase III versus placebo dont l'objectif est d'évaluer l'efficacité et la tolérance du dupilumab chez les enfants, adolescents et adultes atteints d'OeE (à l'initiative du laboratoire)	Juillet 2025
Gastrite à éosinophiles (GoE)		
ENGAGE (NCT05831176)	Etude de phase II/III versus placebo dont l'objectif est de déterminer la tolérance du dupilumab chez des adultes et adolescents atteints de GoE avec ou sans duodénite à éosinophiles (à l'initiative du laboratoire)	Août 2027
Urticaire chronique		
LIBERTY-CSU CUPID (NCT04180488)	Programme de 3 études de phase III (A, B et C) versus placebo dont l'objectif est d'évaluer l'efficacité et la tolérance du dupilumab dans l'urticaire chronique spontané chez les patients non contrôlés par les antihistaminiques H1 et naïfs de ou intolérants à ou avec une réponse incomplète à l'omalizumab (à l'initiative du laboratoire)	Octobre 2024
Prurit chronique d'origine inconnue		
LIBERTY-CPUO-CHIC	Etude de phase III versus placebo dont l'objectif est d'évaluer l'efficacité et tolérance du dupilumab chez des patients adultes	Octobre 2025

(NCT05263206)	atteints de prurit chronique d'origine inconnue (à l'initiative du laboratoire)	
Pemphigoïde bulleuse		
LIBERTY-BP (NCT04206553)	Etude de phase II/III versus placebo dont l'objectif est d'évaluer l'efficacité et tolérance du dupilumab chez des patients atteints de pemphigoïde bulleuse (à l'initiative du laboratoire)	Janvier 2025

3. Complément B. Tableaux de synthèse

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

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM	Réserve
Objectif		
Evaluer l'efficience du dupilumab en traitement de fond additionnel au traitement standard de la bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) caractérisée par un taux élevé d'éosinophiles sanguins, non contrôlée par une association de corticoïdes inhalés (CSI), bêta-2-agoniste à longue durée d'action (LABA) et antagoniste muscarinique de longue durée d'action (LAMA) ou LABA/LAMA si les CSI ne sont pas adaptés.	L'objectif de l'analyse est cohérent avec l'indication de la demande de remboursement et de l'AMM.	Aucune
Choix structurants		
Type d'analyse : ACE + ACU.	Conforme.	Aucune
Perspective : système de santé.	Conforme.	Aucune
Horizon temporel : 30 ans Le choix de cet horizon temporel repose notamment sur : – l'âge moyen des patients à l'entrée du modèle (65 ans) ; – la surmortalité liée aux exacerbations ; – les modèles économiques disponibles dans la littérature ; – la proportion de patients décédés à la fin de l'horizon temporel (97%) dans le cadre de la simulation (reposant sur les choix de modélisation). <i>Analyses de sensibilité : 20 ans (RDCR +5%) et vie entière (RDCR 0%).</i>	Le choix d'un horizon temporel de 30 ans est justifié par la chronicité et l'histoire naturelle de la maladie.	Aucune
Actualisation : 2,5% <i>Analyses de sensibilité : 0% (RDCR -16%) et 4% (RDCR +11%).</i>	Conforme.	Aucune
Population d'analyse : patients adultes atteints de BPCO associée à une inflammation de type 2 caractérisée par un taux d'éosinophiles sanguins élevé, non contrôlée par une association CSI/LABA/LAMA ou LABA/LAMA si les CSI ne sont pas adaptés.	La population de l'analyse correspond à la population revendiquée au remboursement et est cohérente avec l'objectif. Ce choix est acceptable.	Aucune

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM	Réserve
Sous-population d'analyse : aucune.	L'absence d'analyse en sous-population est acceptable. Les résultats des <i>forest plots</i> des essais cliniques BOREAS et NOTUS ne suggèrent pas de variations significatives de l'effet traitement en fonction des sous-groupes.	
Options comparées Intervention évaluée : dupilumab. Comparateurs : association CSI/LABA/LAMA ou LABA/LAMA seuls si les CSI ne sont pas adaptés. Comparateurs non retenus : – les macrolides. L'exclusion est justifiée par l'industriel en raison de l'utilisation peu fréquente en pratique courante (5,7% des patients recevraient un traitement par l'azithromycine au long cours selon les données du SNDS) ; – le roflumilast. L'exclusion est justifiée par l'industriel en raison de la non-disponibilité du produit en France compte tenu de son SMR insuffisant.	L'exclusion des macrolides de l'analyse repose sur le faible taux d'utilisation en pratique courante de l'azithromycine issu des données appariées du DCIR et du PMSI, présentées dans l'étude BREATH. Cependant, la faible utilisation d'une intervention n'est pas un argument suffisant pour justifier de son exclusion de l'analyse. D'autant plus que l'industriel ne documente pas l'utilisation des autres macrolides, tels que la clarithromycine ou l'érythromycine. Par conséquent, l'approximation du recours aux macrolides uniquement par les prescriptions d'azithromycine est susceptible de sous-estimer le taux d'utilisation réelle des macrolides. L'arrêt du tabac et la réhabilitation respiratoire constituent les mesures de première intention dans la prise en charge de la BPCO. Cependant, ces mesures n'ont pas été appliquées de façon optimale dans les essais BOREAS et NOTUS. Environ 30% des patients inclus dans les essais cliniques avaient toujours une dépendance au tabac. L'arrêt du tabac constitue donc un comparateur pertinent pour ces patients. L'analyse complémentaire proposée par l'industriel intégrant le coût du sevrage tabagique est limitée car elle ne permet pas de prendre en compte l'efficacité associée à cette option. Ainsi, la sélection des comparateurs de l'analyse n'est pas exhaustive et l'exclusion des macrolides et de l'arrêt du tabac n'est pas suffisamment justifiée.	Mineure
Modélisation		
Population simulée : la population simulée correspond aux patients inclus dans les essais BOREAS et NOTUS (âge moyen : 65,1 ans, sexe : 66,8% d'homme, dépendance au tabac : 29,8%). Les essais BOREAS et NOTUS sont des études de supériorité de phase III contrôlées, multicentriques, randomisées en double aveugle, visant à évaluer l'efficacité et la tolérance de dupilumab versus placebo chez les patients atteints de BPCO associée à une inflammation de type 2 recevant un traitement de fond constitué par une triple thérapie (CSI/LABA/LAMA) ou une bithérapie (LABA/LAMA) lorsque les CSI ne sont pas adaptés. Le critère de jugement principal était, pour les deux essais, le taux annualisé d'exacerbations modérées ou sévères de BPCO pendant la période de traitement de 52 semaines.	La comparaison des caractéristiques des patients de la population simulée à celles des patients de l'étude BREATH suggère que la population simulée serait dans un stade de la BPCO moins avancé que la population française cible. Des différences sont notamment observées en termes : – d'âge moyen (65,1 dans les essais cliniques BOREAS et NOTUS vs. 68,9 dans l'étude BREATH) ; – du nombre d'exacerbations modérées et sévères (1,5 vs. 3,2 pour les exacerbations modérées et 0,3 vs. 0,5 pour les exacerbations sévères) ; – de complications. A noter, que dans l'étude BREATH, l'ensemble des patients étaient traités par trithérapie (CSI/LABA/LAMA) au moment de l'inclusion (critère d'inclusion), alors qu'une partie de la population simulée est sous bithérapie. Néanmoins, les résultats en sous-	

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM	Réserve
Analyse de la représentativité : comparaison des caractéristiques des patients simulées aux caractéristiques des patients de l'étude BREATH, étude observationnelle de la base de données du SNDS (cf. Tableau 9 dans le Complément C) et aux caractéristiques des patients français de l'essai NOTUS (n=6).	groupe des essais BOREAS et NOTUS ne mettent pas en évidence un effet du traitement sur l'efficacité différant en fonction de l'âge, du nombre d'exacerbations ou du traitement. Ainsi, il n'est pas attendu que ces différences aient un impact sur les résultats. En revanche, la représentativité de la population simulée à la population française ne peut être assurée en raison de l'absence de données sur la répartition des stades GOLD et des comorbidités. Seules les complications cardiovasculaires, sans précision, ont été comparées. Il était attendu que des analyses de sensibilité en scénario ou univariées faisant varier ces proportions soient menées.	Mineure
Modèle : modèle combinant un arbre de décision et un modèle de Markov. Le choix de la structure du modèle, en deux parties, repose sur l'histoire naturelle de la pathologie et les données issues des essais BOREAS et NOTUS. L'arbre de décision du modèle comprend deux phases (Module 1) : – une phase d'amélioration : pendant laquelle la fonction respiratoire du patient peut s'améliorer (augmentation de la VEMS) durant 2 semaines ; – une phase de stabilisation : pendant laquelle la fonction respiratoire du patient se maintient pendant 50 semaines. A l'entrée du modèle de Markov (module 2), les patients sont répartis en deux groupes : – les répondeurs : réduction d'au moins 50% des exacerbations modérées ou sévères ou d'au moins 50% des exacerbations sévères seules ; – les non répondeurs, 100% des patients du bras SoC et les patients du bras dupilumab ne répondant pas au traitement. Dans ce modèle de Markov, les états de santé sont : – le stade de sévérité de leur BPCO (selon les stades GOLD 1 à 4) : • BPCO légère ; • BPCO modérée ; • BPCO sévère ; • BPCO très sévère ; – pour chaque stade, l'occurrence ou non d'exacerbations et leur sévérité : • pas d'exacerbation ; • exacerbation modérée ;	Le choix de la structure du module 1 (première partie du modèle), correspondant à l'arbre de décision, n'est pas justifié par l'industriel. Bien que ce choix permette d'intégrer directement les données issues des essais BOREAS et NOTUS, il implique le recours à des données non prévues dans le plan d'analyses statistiques [cf. partie Méthode d'estimation des probabilités de transition]. Le choix et la structure du modèle de Markov sont pertinents pour modéliser l'histoire naturelle de la pathologie. L'absence d'un état de santé « exacerbation légère » est justifiée par l'industriel en raison de l'impact faible attendu sur les coûts et la qualité de vie des patients, et des essais cliniques qui n'avaient pas pour objectif de démontrer un bénéfice sur la réduction des exacerbations légères. Bien que cet état aurait pu être cliniquement pertinent, l'impact de ce choix sur les résultats du modèle est attendu négligeable.	[cf. réserve dans la partie Méthode d'estimation des probabilités de transition]

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM	Réserve
• exacerbation sévère ; – le décès. La structure du modèle est présentée dans la section 4. Complément C.		
Événements intercurrents Evènements indésirables (EI) EI survenant chez 2% ou plus des patients observés dans l'un des deux bras des essais BOREAS et NOTUS. Impact sur les coûts uniquement. L'ensemble des EI pris en compte sont présentés dans la partie C. <i>Analyse de sensibilité : non prise en compte des EIs (RDCR +0%).</i> Complications – Seules les complications cardiovasculaires sévères ont été modélisées. – Modélisation dépendante de l'état de santé relatif au taux d'exacerbation et du bras de traitement. – Impact sur la qualité de vie et les coûts. <i>Analyse de sensibilité : complications identiques dans les deux bras (RDCR <1%).</i> Arrêts de traitement Pris en compte uniquement pour le bras dupilumab, à partir des données des essais BOREAS et NOTUS.	Evènements indésirables Le choix de modéliser les EI observés dans les données agrégées des essais BOREAS et NOTUS est acceptable. Le choix de ne pas modéliser d'impact des EI sur la qualité de vie est justifié par l'industriel en raison de l'absence d'EI de grade 3 ou 4 observés dans les essais et du profil de tolérance globalement similaire entre les deux bras. Complications cardiovasculaires L'absence de prise en compte des complications infectieuses auraient pu être davantage justifié. Le choix des complications cardiovasculaires modélisé aurait pu être davantage présenté et justifié. Arrêts de traitement L'hypothèse d'absence d'arrêt de traitement pour le bras comparateur est acceptable, bien que non justifiée par l'industriel, car la BPCO est une maladie chronique nécessitant un traitement à vie. Au regard de l'indication du présent dossier, c'est-à-dire chez les patients en impasse thérapeutique, il n'existe pas d'alternatives en cas d'échec au traitement.	Aucune
Gestion de la dimension temporelle Durée de simulation : 30 ans. Cycles : 1 an, avec correction de demi-cycle. Hypothèses d'extrapolation : – extrapolation de l'effet traitement : hypothèse d'un maintien de l'effet traitement observé dans les essais cliniques BOREAS et NOTUS pour le dupilumab pendant trois ans. Au-delà, les probabilités de transition sont issues de la littérature et identiques pour les deux bras ; – extrapolation des coûts et utilités : • application des coûts unitaires identiques dans le temps, sauf les coûts du dupilumab qui sont appliqués jusqu'à l'interruption du traitement ;	La durée de simulation et des cycles sont acceptables compte-tenu de l'histoire naturelle de la pathologie et des données cliniques disponibles. L'hypothèse d'un maintien de l'effet traitement du dupilumab observé dans les essais cliniques pendant 3 ans est une hypothèse plausible, compte-tenu des données disponibles pour le dupilumab dans ses autres indications ainsi que de son mécanisme d'action. Les coûts d'acquisition du dupilumab sont, quant à eux, appliqués jusqu'à interruption du traitement. Des analyses de sensibilité en scénario modélisant un maintien de l'effet traitement moins long (2 ans) et plus long (5 ans) sont fournies et montrent un impact respectivement de +23% et -26% sur le RDCR.	

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM	Réserve
les scores d'utilité et désutilités sont invariants dans le temps. <i>Analyses de sensibilité : durée de l'effet traitement de deux ans (RDCR +23%) et cinq ans (RDCR -26%).</i>	Cependant, le choix de recourir aux données de la littérature pour modéliser l'efficacité du bras comparateur au-delà des données cliniques disponibles (52 semaines) n'est pas justifié par l'industriel et n'est pas cohérent avec l'hypothèse du maintien de l'efficacité du dupilumab. En effet, il était attendu que la méthode de modélisation de l'effet de traitement soit similaire entre le dupilumab et le traitement standard seul, puisque le dupilumab est en addition au traitement standard [cf. méthode d'estimation des probabilités de transition].	[cf. réserve dans la partie Méthode d'estimation des probabilités de transition]
Méthodes d'estimation des probabilités de transition Sources de données - Essais BOREAS et NOTUS ; - données de la littérature : - étude de Whittaker et al. (2022) (6) ; étude sur les données CPRD au Royaume Uni, ayant comme objectif de déterminer la corrélation entre la fréquence et la sévérité des exacerbations et le risque de futures exacerbations et la surmortalité associée à l'aide d'une régression de Poisson ; - étude de Fenwick et al. (2021) (7) ayant comme objectif d'évaluer l'efficacité de la trithérapie fixe sur les patients atteints de BPCO au Royaume Uni ; - étude de Shavelle et al. (2009) (8) : étude observationnelle sur les patients de la troisième cohorte <i>National Health and Nutrition Examination Survey</i> aux Etats Unis permettant l'estimation de la mortalité à long terme selon le stade GOLD ; - données de l'Insee jusqu'en 2022. Méthode d'estimation des probabilités de transition du modèle 1 (arbre de décision) - La répartition des états au premier cycle se fonde sur les données agrégées des essais BOREAS et NOTUS ; - à la fin de la phase d'amélioration, la répartition des stades de sévérité de la BPCO se base sur les données agrégées des essais BOREAS et NOTUS, pour les deux bras. Méthode d'estimation des probabilités de transition du modèle 2 (modèle de Markov) - Probabilités contenues dans les états de santé relatifs à la sévérité de la BPCO :	Méthode d'estimation des probabilités des nœuds du modèle 1 (arbre de décision) Les données mobilisées pour l'estimation des probabilités à chaque nœud de l'arbre de décision sont issues des données agrégées des essais BOREAS et NOTUS et ont été fournies par l'industriel suite à l'échange technique. Le recours aux données agrégées des deux essais pour l'ensemble des estimations des probabilités permet d'améliorer la précision des distributions et est acceptable au regard de l'homogénéité des populations et du design des deux essais. Concernant la modélisation de la distribution des patients selon le stade de sévérité de la BPCO : - à l'entrée du modèle : l'industriel modélise des patients dans les stades BPCO légère (1,9%) et très sévère (2,5%) alors que ces stades ne faisaient pas parti des critères d'inclusion des essais, où seuls les patients ayant un stade de BPCO modérée ou légère étaient éligibles. Ce point n'a pas été discuté par l'industriel ; - à l'issue de la phase d'amélioration pour chaque bras de traitement : - la modélisation de cette phase s'appuie sur des données dont la pertinence clinique et statistique n'est pas justifiée et discutée par l'industriel. En effet, les essais BOREAS et NOTUS n'avaient pas pour objectif de démontrer une efficacité du dupilumab sur l'amélioration du stade BPCO ; - le critère utilisé dans la modélisation (variation du VEMS post-BD à la semaine 2) est un critère exploratoire ne reposant sur aucune validité statistique. Par ailleurs, l'observation des données de la VEMS post-BD montre une variabilité des différences entre les deux bras de traitements au cours du temps, questionnant le rationnel clinique de ce choix ; - enfin, bien que le stade BPCO était historiquement mesuré à travers le VEMS seul, la nouvelle classification GOLD prend également en compte les symptômes associés, tels que la dyspnée ou le nombre d'exacerbations ;	Importante

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM	Réserve
- la répartition des états à l'entrée de ce modèle de Markov se fonde sur les données agrégées des essais BOREAS et NOTUS ; - pour les états exacerbations modérés ou sévères : estimation à partir d'une étude de Whittaker et al. (2022) (6) ; - les estimations sont identiques dans les deux bras de traitement et spécifiques au stade de sévérité de la BPCO et des exacerbations au cycle précédent. – Probabilités entre les états de santé relatifs à la sévérité de la BPCO : - les 3 premiers cycles du modèle de Markov : estimation à partir des données agrégées des essais BOREAS et NOTUS pour le bras dupilumab et issues de l'étude de Fenwick et al. (2021) (7) pour le bras comparateur ; - au-delà de 3 ans : estimations identiques dans les deux bras et issues de l'étude de Fenwick et al. (2021) (7). Méthode d'estimation de la mortalité – Estimations de la mortalité à partir des données de l'Insee en population générale auxquelles sont ajoutées : - une surmortalité associée au stade sévérité de la BPCO à partir l'étude de Shavelle et al. (2009) (8) ; - une surmortalité associée aux exacerbations issues de l'étude de Whittaker et al. (2022) (6). L'ensemble des distributions et probabilités de transition est présenté dans la partie Complément C. <i>Analyses de sensibilité :</i> <i>probabilités de transitions associées aux risques d'exacerbations différentes dans les deux bras de traitement et obtenues à partir des données agrégées des essais BOREAS et NOTUS (RDCR -3%) ;</i> <i>probabilités de transitions venant d'une étude observationnelle conduite au Royaume Uni en considérant un RR obtenu à partir des données des essais cliniques (RDCR -31%) ;</i> <i>mortalité spécifique aux exacerbations sans prise en compte du stade BPCO (RDCR +67%) ;</i> <i>taux de répondeurs de 50% (RDCR -23%) et de 100% (+7%).</i>	l'incertitude liée à ce choix n'a pas été explorée à travers des analyses de sensibilité en scénario, ni même à travers une analyse de sensibilité univariée. L'impact sur le RDCR reste inconnu mais est susceptible d'être important, puisque ce choix conditionne la distribution des patients à l'entrée du modèle de Markov, les patients restant dans le même stade de BPCO tout au long de la phase de maintenance. De plus, le stade BPCO a une influence sur la mortalité, les exacerbations et la prise en charge des patients. Concernant la modélisation des exacerbations, en raison de l'absence de démonstration statistiquement significative d'un effet du dupilumab sur la survenue des exacerbations sévères, une analyse de sensibilité en scénario modélisant une survenue des exacerbations sévères identique entre les bras de traitement aurait dû être menée, comme demandé lors de l'échange technique. Une incertitude demeure sur ce choix non statistiquement démontré. Méthode d'estimation des probabilités de transition du modèle 2 (modèle de Markov) Les sources utilisées pour l'estimation des probabilités de transition du modèle 2 sont correctement présentées et l'industriel a réalisé un exercice de comparaison de chacune des populations des sources externes mobilisées avec la population simulée. Concernant la variable choisie pour définir la réponse au traitement par dupilumab (réduction d'au moins 50% des exacerbations), mobilisée à l'entrée du modèle de Markov, celle-ci est pertinente cliniquement mais ne s'appuie pas sur un des critères de jugement des essais BOREAS et NOTUS. Cependant, le choix d'appliquer le taux répondeur seulement dans le bras dupilumab paraît cohérent puisque l'ensemble des patients des essais reçoivent le traitement standard. Concernant la méthode d'estimation des probabilités de transition dans les états de santé de sévérité de la BPCO, le choix d'appliquer des taux d'exacerbation à la fois dépendant du stade de BPCO et des exacerbations du cycle précédent paraît cohérent et pertinent cliniquement. La méthode d'estimation des taux annualisés de survenue d'exacerbations par sévérité aurait pu être explicitée. Il était toutefois attendu que l'hypothèse selon laquelle la survenue des exacerbations est liée à l'historique des exacerbations au cycle précédent, soit testée en analyse de sensibilité, comme demandé lors de l'échange technique.	Mineure [cf. réserve dans la partie Analyse

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM	Réserve
	Concernant la méthode d'estimation des probabilités de transitions entre les états de santé relatifs à la sévérité de la BPCO, le choix de recourir aux données de la littérature pour modéliser l'efficacité du bras comparateur au-delà des données cliniques disponibles, dès l'entrée du modèle 2, n'est pas justifié par l'industriel. Ce choix apparaît en faveur du bras dupilumab, car l'efficacité associée au traitement standard est inférieure dans les données de la littérature, par rapport aux données des deux essais cliniques (l'adhérence aux traitements inhalés est meilleure dans les essais BOREAS et NOTUS par rapport à celle observée en vie réelle). De plus, ce choix n'est pas cohérent avec le recours aux données issues des essais BOREAS et NOTUS pendant la durée de maintien de l'effet traitement (3 ans) puisque le dupilumab est en addition au traitement standard. Selon une analyse réalisée par le service, fondée sur le modèle de l'industriel, lorsque l'efficacité issue des essais est maintenue pendant 3 ans pour le traitement standard également le RDCR augmente de 65%. En revanche, la méthode d'estimation des probabilités de transition entre les états de santé relatifs à la sévérité de la BPCO au-delà de la durée du maintien de l'effet par dupilumab est identique dans les deux bras et ne paraît pas en faveur du bras dupilumab. Méthode d'estimation de la mortalité L'estimation d'une surmortalité spécifique au stade BPCO d'une part et spécifique aux exacerbations d'autre part est cohérente avec l'histoire naturelle de la maladie. Cependant, le recours aux données de l'étude Shavelle et al. (2009) pour estimer la surmortalité associée au stade de la BPCO est source d'incertitude au regard des éléments suivants : – l'estimation de la surmortalité associée aux stades BPCO 3 et 4 repose sur une proportion très faible de patients dans l'étude de Shavelle et al. (3%), contrairement aux essais BOREAS et NOTUS où environ 50% des patients sont dans ces stades de sévérité ; – le modèle de l'étude ne permettait pas de corriger sur les exacerbations, entraînant un risque de double comptage de la surmortalité associée ; – l'étude a été menée aux Etats-Unis et est relativement ancienne. L'analyse de sensibilité en scénario ne prenant pas en compte la surmortalité associée aux stades BPCO a un impact important sur les résultats (RDCR +67%).	de sensibilité] Importante Importante

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM	Réserve
Méthodes d'estimation des événements intercurrents Evènements indésirables – Sélection sur la fréquence (>2%) dans l'un des deux bras de traitements des essais BOREAS et NOTUS. – Intégration en une seule fois au 1^{er} cycle. Complications cardiovasculaires Taux de survenue issu des essais BOREAS et NOTUS pour le module 1 et issu de la littérature (Kusinaki et al. (2018) (9)) pour le module 2. Arrêts de traitement Estimation d'une probabilité d'arrêt constante par cycle, à partir des données des essais BOREAS et NOTUS.	Evènements indésirables Le choix de la méthode d'estimation des EI est acceptable. Complications cardiovasculaires Le choix de la méthode d'estimation des complications cardiovasculaires est acceptable. Arrêts de traitement Le choix de considérer les arrêts de traitement issus des données agrégées des essais BOREAS et NOTUS est acceptable. Cependant, la différence d'arrêt observée entre les deux essais cliniques (4,9% dans l'essai BOREAS <i>versus</i> 14,1% dans l'essai NOTUS) n'est pas discutée par l'industriel. Les analyses de sensibilité déterministes fournies soulignent par ailleurs la variabilité du RDCR en fonction des bornes basses et hautes pour l'estimation des arrêts de traitement (-13% et +15% sur le RDCR respectivement). La modélisation d'une probabilité d'arrêt identique à chaque cycle n'est pas justifiée. Les arrêts de traitement pourraient être plus importants au cours du premier cycle, d'autant plus qu'ils sont en majorité liés à la tolérance et à l'aversion des patients quant à l'utilisation du dupilumab. En l'absence d'analyse de sensibilité spécifique, l'impact sur les résultats demeure inconnu. Cependant, il est attendu limité puisque après 4 ans, plus de 50% des patients ont interrompu le dupilumab.	Mineure
Validation		
Validation interne – L'espérance de vie des patients modélisée a été comparée avec les données de la population générale (10). – Le taux d'exacerbations annualisés modérées ou sévères modélisé du bras traitement standard a été comparé avec les données agrégées des essais BOREAS et NOTUS. – La répartition des patients selon le stade BPCO modélisée à 2 ans avec les données agrégées des essais BOREAS et NOTUS.	Validation interne L'exercice de validation interne suggère une surestimation du taux annualisé d'exacerbations modérées ou sévères modélisé du bras traitement standard par rapport aux données issues des essais BOREAS et NOTUS (1,8/an/patient vs. 0,9/an/patient). Cependant cette comparaison est peu informative dans la mesure où il s'agit d'un taux moyen sur 30 ans vs. 1 an. Par ailleurs, la répartition des patients selon le stade BPCO modélisée à 2 ans avec les données agrégées des essais BOREAS et NOTUS est comparable.	

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM	Réserve
Validation externe - Le taux annualisé d'exacerbations modérées ou sévères modélisé du bras traitement standard a été comparé avec les données agrégées du bras placebo des essais METREX et METREO (mepolizumab vs. placebo), les données agrégées du bras placebo des essais REACT et RESPOND (roflumilast vs. placebo), les données issues d'une étude observationnelle de Oussendik et al. (2017) (11) et de l'étude BREATH. - Les scores d'utilité associée à la sévérité de la BPCO sont comparés avec les données issues de Rutten Van Molken et al. (2006) (12) et Borg et al. (2004) (13). - Le ratio de risque de mortalité pour la mortalité à l'entrée du modèle et le taux de mortalité à 48 mois modélisé pour chaque stade de sévérité de la BPCO ont été comparés avec les données issues d'une étude observationnelle de Oussendik et al. (2017) (11). - La survie globale à 5 ans modélisé dans le bras traitement standard a été comparée aux données de l'étude BREATH. Validation croisée Une comparaison de la méthode et des résultats modélisés avec l'avis du NICE relatif au roflumilast a été faite.	Cet exercice de validation reste toutefois limité par l'utilisation des données agrégées des essais BOREAS et NOTUS dans le modèle et le peu de données à plus long terme disponibles chez les patients traités par dupilumab dans cette pathologie. Validation externe Le taux d'exacerbation modélisé pour le bras standard semble globalement similaire avec le taux observé dans les différentes sources externes. La comparaison des scores d'utilité associés à la sévérité des stades BPCO aux données externes suggère une surestimation pour l'ensemble des stades. La comparaison de la mortalité à 48 mois modélisée avec les données issues de Oussendik et al. (2017) (11) suggère une sous-estimation des taux pour les stades modérés à très sévères. La comparaison de la survie globale modélisée à 5 ans du bras traitement standard aux données de l'étude BREATH suggère également que ce taux est sous-estimé (81% vs. 63%). Dans l'ensemble, l'exercice de validation externe manque de discussion sur l'impact que pourrait avoir les écarts observés entre les données modélisées et les données issues de sources externes. Validation croisée L'exercice de validation croisée avec l'avis du NICE relatif au roflumilast est bien décrit. Les choix structurants et les hypothèses de modélisation sont comparés. Néanmoins une description de l'impact sur les résultats des analyses aurait pu être menée.	Mineure
Estimation de l'utilité		
Sources de données - Recueil de données au cours de l'essai clinique NOTUS via le questionnaire EQ-5D-5L à l'initiation et aux semaines 24 et 52. - Valorisation via la matrice des préférences de la population française (Andrade et al. 2020, (14)). Approche et méthode d'estimation - modèle mixte à mesures répétées utilisé pour estimer les valeurs d'utilité moyennes pour chaque état de santé ;	Le recours aux données de l'essai clinique NOTUS est acceptable. L'industriel aurait pu justifier l'absence de collecte de questionnaires EQ-5D-5L dans l'essai BOREAS. Un modèle mixte à mesures répétées a été retenu afin de considérer l'aspect longitudinal des données individuelles. Ce choix de type de modèle statistique pour estimer les scores d'utilité est acceptable. Cependant, la discussion relative à la sélection des variables dans le modèle multivarié final est limitée et le modèle retenu en analyse de référence pose question : les coefficients associés à 4 des 5 covariables incluses ne sont pas statistiquement significatifs (genre, âge, traitement reçu et état de santé) ;	Mineure

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM	Réserve																																			
– choix du modèle : repose sur la qualité de l'ajustement statistique (à travers les critères AIC et BIC) et sur la pertinence des covariables incluses.	– l'inclusion de ces variables n'est pas cliniquement justifié, en particulier le choix de retenir les variables « traitement reçu » et « genre » dans le modèle final ; – le choix d'inclure la variable « utilité à l'inclusion » dans le modèle est exclusivement fondé sur un critère statistique (i.e. significativité statistique associée à l'utilité à l'inclusion). De plus, les analyses de sensibilité en scénario associées sont limitées. Toutefois, l'industriel a fourni les scores d'utilité associés aux trois modèles testés [Tableau 27Tableau 27 du complément C], et les estimations générées sont globalement similaires. Selon une analyse réalisée par le service, fondée sur le modèle de l'industriel, l'impact sur le RDCR associé à la prise en compte des deux autres modèles est inférieur à 1%. Par ailleurs, le nombre de réponders dans les états de santé BPCO légère et BPCO très sévère est faible (respectivement n=76 et n=71) par rapport au stade BPCO modérée (n=823) et BPCO sévère (n=745), ce qui génère de l'incertitude autour de l'estimation de l'utilité associée à ces états de santé. Décréments d'utilité Concernant les désutilités associées aux exacerbations, le recours aux données de la littérature est acceptable. L'exercice de comparaison des patients de l'essai clinique NOTUS à ceux de l'étude de Jackson et al. a été réalisé par l'industriel. Toutefois, une différence sur le statut tabagique est observée entre les patients de l'étude Jackson et al. et ceux de NOTUS, sans que celle-ci ne soit discutée. Afin d'explorer l'incertitude liée à cette source, une analyse de sensibilité en scénario avec une source alternative aurait pu être menée ou, a minima, discutée. Concernant les désutilités associées aux complications cardiovasculaires, la source et la méthode mobilisées sont acceptables. Une analyse de sensibilité en scénario ne prenant pas en compte les complications cardiaques montre un impact de <1% sur le RDCR.																																				
Covariables retenues dans le modèle multivarié <table><tr><th>Variable prédictive</th><th>Coefficient</th><th>p-value</th></tr><tr><td>Constante</td><td>0,5258</td><td><,0001</td></tr><tr><td>Traitement</td><td>0,0085</td><td>0,2295</td></tr><tr><td>Âge</td><td>-0,0002</td><td>0,6194</td></tr><tr><td>Genre</td><td>-0,0047</td><td>0,5415</td></tr><tr><td>Score EQ-5D-5L à l'inclusion</td><td>0,4531</td><td><,0001</td></tr></table> Etat de santé – statut GOLD <table><tr><td>FEV1 modérée</td><td>-0,0045</td><td>0,7453</td></tr><tr><td>FEV1 sévère</td><td>-0,0216</td><td>0,1285</td></tr><tr><td>FEV1 très sévère</td><td>-0,0360</td><td>0,0626</td></tr></table> Scores d'utilité introduits dans le modèle <table><tr><th>Etat de santé</th><th>Utilité (ET)</th></tr><tr><td>BPCO légère</td><td>0,904 (0,043)</td></tr><tr><td>BPCO modérée</td><td>0,899 (0,105)</td></tr><tr><td>BPCO sévère</td><td>0,882 (0,128)</td></tr><tr><td>BPCO très sévère</td><td>0,867 (0,067)</td></tr></table>	Variable prédictive	Coefficient	p-value	Constante	0,5258	<,0001	Traitement	0,0085	0,2295	Âge	-0,0002	0,6194	Genre	-0,0047	0,5415	Score EQ-5D-5L à l'inclusion	0,4531	<,0001	FEV1 modérée	-0,0045	0,7453	FEV1 sévère	-0,0216	0,1285	FEV1 très sévère	-0,0360	0,0626	Etat de santé	Utilité (ET)	BPCO légère	0,904 (0,043)	BPCO modérée	0,899 (0,105)	BPCO sévère	0,882 (0,128)	BPCO très sévère	0,867 (0,067)
Variable prédictive	Coefficient	p-value																																			
Constante	0,5258	<,0001																																			
Traitement	0,0085	0,2295																																			
Âge	-0,0002	0,6194																																			
Genre	-0,0047	0,5415																																			
Score EQ-5D-5L à l'inclusion	0,4531	<,0001																																			
FEV1 modérée	-0,0045	0,7453																																			
FEV1 sévère	-0,0216	0,1285																																			
FEV1 très sévère	-0,0360	0,0626																																			
Etat de santé	Utilité (ET)																																				
BPCO légère	0,904 (0,043)																																				
BPCO modérée	0,899 (0,105)																																				
BPCO sévère	0,882 (0,128)																																				
BPCO très sévère	0,867 (0,067)																																				

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM	Réserve																								
Décréments d'utilité : - liées aux exacerbations, issues de la publication de Jackson et al. (2024) (15) ; <table><tr><th></th><th>Désutilité</th><th>Durée</th></tr><tr><td>Exacerbation modérée</td><td>0,053</td><td>10 jours</td></tr><tr><td>Exacerbation sévère</td><td>0,087</td><td>15 jours</td></tr></table> - liées aux événements cardiovasculaires, issues de la publication de Betts et al. (2020) (16). <table><tr><th></th><th>Désutilité</th><th>Durée</th></tr><tr><td>Infarctus du myocarde</td><td>-0,115</td><td>15 jours</td></tr><tr><td>AVC</td><td>-0,265</td><td>15 jours</td></tr><tr><td>Angor instable</td><td>-0,215</td><td>15 jours</td></tr><tr><td>AIT</td><td>-0,095</td><td>15 jours</td></tr></table> <i>Analyses de sensibilité :</i> - mapping des utilités en EQ-5D-3L (RDCR +8%) ; - utilités issues de la littérature (Merino et al.) (RDCR -5%) ; - non pris en compte des désutilités associées aux événements cardiovasculaires (RDCR <1%).		Désutilité	Durée	Exacerbation modérée	0,053	10 jours	Exacerbation sévère	0,087	15 jours		Désutilité	Durée	Infarctus du myocarde	-0,115	15 jours	AVC	-0,265	15 jours	Angor instable	-0,215	15 jours	AIT	-0,095	15 jours		
	Désutilité	Durée																								
Exacerbation modérée	0,053	10 jours																								
Exacerbation sévère	0,087	15 jours																								
	Désutilité	Durée																								
Infarctus du myocarde	-0,115	15 jours																								
AVC	-0,265	15 jours																								
Angor instable	-0,215	15 jours																								
AIT	-0,095	15 jours																								
Estimation des coûts Actualisation des coûts en Euros₂₀₂₄ selon l'indice des prix à la consommation de l'INSEE (17). Coûts liés au traitement par dupilumab (bras dupilumab) :	Concernant l'estimation des coûts, certains choix peuvent générer de l'incertitude : la répartition des spécialités pour le traitement standard parmi les bithérapies et les trithérapies s'appuie sur l'avis de deux experts. Au-delà du faible niveau de preuve associé à cette méthode, les avis entre les experts ne sont pas homogènes et montrent que ce paramètre est empreint d'incertitude. Ce choix aurait pu être	Aucune																								

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM	Réserve
– coûts liés à l'acquisition : identification et mesure par les essais BOREAS et NOTUS et la base Médic'AM et valorisation par le prix PPTTC publié au Journal Officiel (JO) (18) ; – coûts liés à la délivrance : valorisation par les honoraires de dispensation disponible sur Ameli (19) ; – coûts liés à l'administration : identification par la Nomenclature Générale des Actes Professionnels (NGAP) (20), mesure par une hypothèse arbitraire et valorisation par le tarif sur Ameli (21). Coûts liés au traitement standard (deux bras de traitement) : – coûts liés à l'acquisition : identification d'après les recommandations de la Société de pneumologie française (22), mesure d'après avis d'experts pour la distribution et les RCP pour les posologies. Valorisation d'après la base des médicaments et Informations tarifaires – BdM_IT (23). Coûts liés à la prise en charge des exacerbations : – modérées : identification et mesure sur avis d'experts et valorisation d'après BdM_IT ; – sévères : identification par les codes CIM-10 et valorisation par les tarifs 2023 de l'ATIH. Coûts liés à la prise en charge des événements cardiovasculaires : identification par les codes CIM-10 et valorisation par les tarifs 2023 de l'ATIH. Coûts de suivi selon la sévérité de la pathologie : identification et mesure par stade BPCO à partir du guide du parcours de soins de la HAS (2) et avis d'experts. Valorisation par les données d'Ameli (24,25) pour les consultations, de la base Biol'AM (26) pour les examens biologiques et de la CCAM pour les actes techniques (27). Coûts de prise en charge des EI : identification dans les recommandations cliniques pour les soins en ambulatoire et par CIM-10 pour les soins hospitaliers et valorisation par la BdM_IT pour la prise en charge en ambulatoire et par les tarifs de l'ATIH de 2023 pour les séjours hospitaliers. Coûts des transports sanitaires : valorisation par le rapport de la commission des affaires sociales (28). Coûts de fin de vie : modélisé en une fois, identification et mesure sur la base du GHM et valorisation par ENCC ou le tarif de l'ATIH.	d'avantage discuté notamment à travers une étude de marché. Toutefois, une analyse de sensibilité en scénario permet en partie d'explorer l'incertitude liée à ce choix et montre un impact sur le RDCR inférieur à 1% ; – le choix de l'administration de dupilumab par un Infirmier Diplômé d'Etat (IDE) à domicile ou par auto-administration est arbitraire. Ce choix est testé en analyse de sensibilité en scénario et l'impact sur les résultats est négligeable (variation de <1% du RDCR) ; – concernant la prise en charge des exacerbations : • le choix des spécialités concernant les corticoïdes n'est pas expliqué ; • une antibiothérapie est modélisée pour l'ensemble des exacerbations modérées, ce qui n'est pas recommandée par le guide du parcours de soins de la HAS et par les experts ; • le suivi particulier des patients présentant une exacerbation modérée ou sévère n'est pas intégré (cf. guide du parcours de soins de la HAS). Toutefois, étant donné le nombre plus important d'exacerbations modélisées dans le bras traitement standard, l'impact est plus important par rapport au bras dupilumab et il est attendu que ces choix aient un impact faible sur les résultats. En conclusion, malgré les imprécisions relevées, l'estimation des coûts reste toutefois acceptable.	

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM	Réserve
Les choix d'identification, de mesure et de valorisation sont présentés en détail dans la partie Complément C. <i>Analyses de sensibilité :</i> – <i>distribution des spécialités pour le traitement standard d'après les données des essais BOREAS et NOTUS pour les bithérapies et sélection des stratégies les moins chères pour les trithérapies (RDCR <1%) ;</i> – <i>considération des coûts de vaccination et du sevrage tabagique (RDCR 0%) ;</i> – <i>coûts d'administration du dupilumab 100% en auto-administration (RDCR <1%) et 30% par un IDE à domicile (RDCR <1%).</i>		

Exploration de l'incertitude

Analyse de sensibilité en scénario :

- **Choix structurants** : horizon temporel (20 ans et vie entière), taux d'actualisation (0 et 4%).
- **Données d'efficacité** : source d'estimation des probabilités de transition (données agrégées des essais cliniques BOREAS et NOTUS et étude de vie réelle), durée de l'effet traitement (2 ans et 5 ans), taux de répondeurs (50% et 100%), événements indésirables (non pris en compte).
- **Scores d'utilité** : méthode d'estimation des scores d'utilité (mapping de l'EQ-5D-5L à l'EQ-5D-3L et issus de la littérature), désutilité associée aux événements cardiaques (non pris en compte).
- **Coûts** : coûts de vaccination et du sevrage tabagique (pris en compte), traitement standard (distribution selon essais cliniques), coût administration (0% et 30% des patients avec une infirmière à domicile), variation du prix de dupilumab (baisse de 10%, 20% et 30%).

Analyse déterministe sur les paramètres :

- Bornes calculées à partir de la distribution sélectionnée et de l'erreur standard et à défaut les bornes arbitraires (+/- 10%).
- Variables testées : nombre d'exacerbations moyen, mortalité associée aux exacerbations, coûts d'administration.

Analyse probabiliste :

- Analyse fondée sur 1000 simulations de Monte Carlo.
- Paramètres des fonctions paramétriques :

Les analyses de sensibilité en scénario proposées par l'industriel ne permettent pas une exploration de l'incertitude convenable. Cette incertitude est notamment générée par les choix de modélisation, s'appuyant sur des données externes et hétérogènes. Des analyses de sensibilité en scénario étaient notamment attendues sur les paramètres tels que les probabilités associées aux nœuds de l'arbre de décision, la modélisation des exacerbations sévères, de la mortalité ou des ratios de risque selon l'historique des exacerbations au cycle précédent, comme demandé lors de l'échange technique.

Les analyses de sensibilité réalisées sur les paramètres liés à l'efficacité des interventions (analyses déterministes et analyses probabilistes) sont insuffisamment documentées :

- le choix des bornes fixé arbitrairement pour les analyses de sensibilité n'est pas étayé ;
- le choix des distributions pour les analyses probabilistes, aurait dû faire l'objet de davantage de justification.

Importante

Mineure

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM	Réserve
• nombre d'exacerbations : distribution normale ; • probabilités d'exacerbation : distribution gamma ; • mortalité : distribution log normale ; • fréquence des EI : distribution beta ; • arrêt de traitement : distribution beta ; • scores d'utilité : distribution beta ; • coûts : distribution gamma. Le détail des analyses de sensibilité est présenté dans la partie Complément C.		

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

Ces résultats doivent être lus en tenant compte des réserves formulées dans l'avis de la CEESP.

Résultats de l'analyse de référence

Résultats

Sur un horizon temporel de 30 ans, les RDCR de dupilumab en sus du traitement standard en comparaison à la prise en charge standard seule sont de 143 367 €/AV et 154 000 €/QALY.

Stratégie	Coûts (€)	QALY	AV	RDCR (€/AV)	RDCR (€/QALY)
Traitement standard	36 893	7,48	8,56		
Dupilumab + traitement standard	102 162	7,91	9,02	143 367	154 000

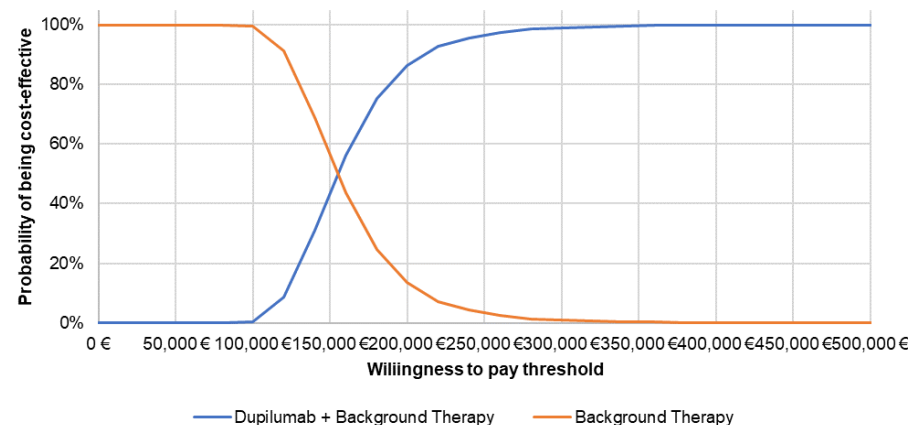
Variation du RDCR en fonction du prix

	RDCR (€/QALY)	
Prix TTC -10%	137 882	-10%
Prix TTC -20%	121 763	-21%
Prix TTC -30%	105 645	-31%

Analyse probabiliste associée

La probabilité de 80% pour dupilumab d'être coût-efficace est atteinte pour une disposition à payer de 190 000 €/QALY.

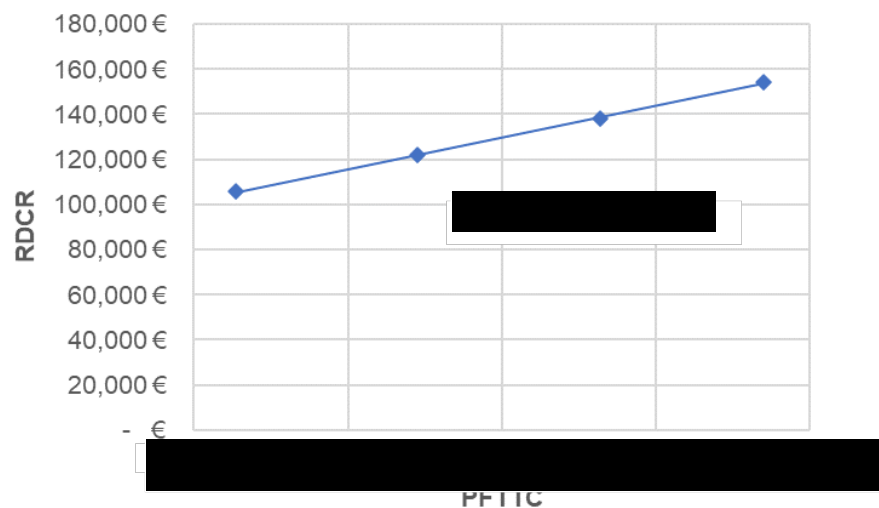
Courbe d'acceptabilité



Analyses déterministes (variabilité des bornes des paramètres)

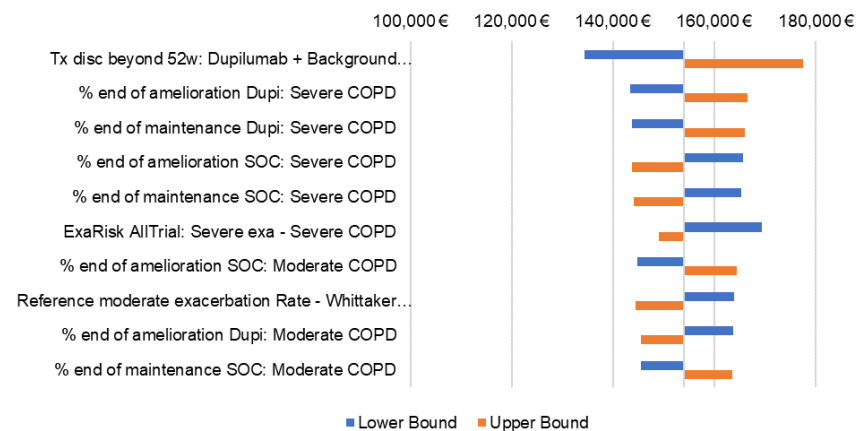
Toutes choses égales par ailleurs, les 3 paramètres ayant le plus d'impact sur les résultats sont :

- le taux d'arrêt du traitement (dupilumab), associé à un RDCR de 134 319 €/QALY (-13%) pour la borne basse et 177 419 €/QALY (+15%) pour la borne haute ;
- la distribution des patients à la fin de la phase d'amélioration dans le stade BPCO sévère (bras dupilumab), associé à un RDCR de 143 428 €/QALY (-7%) pour la borne basse et 166 431 €/QALY (+8%) pour la borne haute ;



- la distribution des patients à la fin de la phase de maintenance dans le stade BPCO sévère (bras dupilumab), associé à un RDCR de 143 686 €/QALY (-7%) pour la borne basse et 166 066 €/QALY (+8%) pour la borne haute.

Diagramme de Tornado



Analyses de sensibilité en scénario (variation de +15%)

Analyse principale	RDCR (€/QALY)	
Surmortalité liée uniquement aux exacerbations	Non indiqué	+67%
Probabilités de transition associées aux risques d'exacerbation dérivées d'une étude de vie réelle, spécifique au traitement	106 240	-31%
Durée de l'effet traitement à 5 ans	113 492	-26%
Taux de répondeurs à 50%	119 010	-23%
Durée de l'effet traitement à 2 ans	189 552	+23%
Taux d'actualisation à 0%/an	129 412	-16%

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

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM	Réserve
Objectif		
Evaluer les conséquences financières annuelles liées à l'introduction dans le panier des soins remboursables de DUPIXENT (dupilumab) dans son indication chez l'adulte dans le traitement de fond additionnel de la BPCO caractérisée par un taux élevé d'éosinophiles sanguins, non contrôlée par l'association CSI/LABA/LAMA ou par l'association LABA/LAMA seule si les CSI ne sont pas adaptés.	L'objectif de l'AIB est cohérent par rapport à l'indication de la demande de remboursement.	Aucune
Choix structurants		
Perspective : Assurance Maladie obligatoire.	Ce choix est conforme aux recommandations méthodologiques.	Aucune
Horizon temporel : 3 ans.	Le choix d'un horizon temporel de 3 ans est conforme aux recommandations méthodologiques notamment contenu de l'incertitude liée à l'arrivée potentielle sur le marché de traitements alternatifs. L'horizon choisi est acceptable.	Aucune
Population d'analyse : correspond à la population de l'indication de demande au remboursement.	Ce choix est conforme aux recommandations méthodologiques.	Aucune
Population cible : La population cible correspond aux patients adultes souffrant de BPCO caractérisée par un taux élevé d'éosinophiles sanguins, non contrôlée par l'association CSI/LABA/LAMA ou par l'association LABA/LAMA seule si les CSI ne sont pas adaptés. Sources de données : – avis de CT de TRIEXO AEROSPHERE (formotérol/glycopyrronium/budésonide) (5) ; – avis de CT de TRELEGY ELLIPTA (fuorate de fluticasone/ bromure d'umeclidinium / vilanterol (29) ; – Yun et al. (2018) (30).	Les étapes d'estimation de la population cible sont clairement détaillées et la population cible est cohérente avec l'avis de CT du dupilumab du 25 septembre 2024 (31). Le choix de ne pas prendre en compte la mortalité dans le calcul de dynamique de population est acceptable en raison de l'horizon temporel retenu (3 ans).	Aucune

Estimation :

- population rejointe de patients traités par bithérapie : 200 000 patients ;
- 50% des patients continuent à souffrir d'exacerbation malgré une prise en charge optimale sous triple thérapie inhalée : 100 000 patients ;
- une élévation des éosinophiles au-dessus du seuil de 300 cellules par μL est rapportée chez 38% des patients BPCO : 38 000 patients.

Population éligible au traitement par an

Année 1	Année 2	Année 3
38 000	38 114	38 228

Un taux de croissance de 0,3% de la population cible est considéré chaque année selon l'hypothèse que le taux de croissance annuel de la population française, publié par l'Insee 2023 est transposable à cette population.

Scénarios comparés :

Scénario sans dupilumab : seule la triple thérapie composée de deux bronchodilatateurs (LABA/LAMA) et d'un CSI, ou une bithérapie composée de LABA/LAMA si les CSI ne sont pas adaptés, est disponible.

Scénario avec dupilumab : le dupilumab est disponible, en traitement de fond additionnel de la BPCO.

Les scénarios comparés sont cohérents avec l'objectif formulé par l'industriel.

La définition des scénarios comparés est cohérente avec le choix des comparateurs retenus dans l'analyse d'efficience et présente les mêmes limites (à savoir l'exclusion injustifiée de l'analyse de certains traitements), toutefois au regard de l'horizon temporel, ces limites ne devraient pas impacter les résultats.

Aucune

Modélisation de l'AIB et hypothèses

La structure du modèle repose sur une approche de cohortes fermées car la population éligible est une population prévalente, constante sur l'horizon temporel.

Le modèle d'AIB a été réalisé sur Excel.

Le choix d'un modèle prévalent est acceptable et cohérent compte-tenu de l'histoire naturelle de la maladie.

Aucune

Parts de marché et population rejointe

L'estimation des parts de marché simulées repose sur les prévisions commerciales de l'industriel et de sa connaissance du marché.

L'hypothèse de considérer 100% des patients traités par le traitement standard dans le scénario sans dupilumab est cohérente avec les recommandations françaises.

Part de marché	Année 1	Année 2	Année 3
Scénario sans dupilumab			
Traitement standard	100%	100%	100%
Dupilumab + traitement standard	0%	0%	0%
Scénario avec dupilumab			
Traitement standard	■	■	■
Dupilumab + traitement standard	■	■	■

Analyses de sensibilité : part de marché de dupilumab de ■ en année 2 (IB -8%), part de marché de dupilumab de ■ en année 2 et ■ en année 3 (IB +13%).

Les hypothèses relatives à l'estimation des parts de marché sont insuffisamment discutées et se fondent sur les parts de dupilumab dans une autre indication non présentée. L'incertitude entourant ces hypothèses est insuffisamment explorée néanmoins, des analyses de sensibilité en scénario menée par la HAS avec le modèle fourni par l'industriel montre que les résultats de l'IB sont impactés proportionnellement aux variations de part de marché.

[cf. réserve dans la partie Analyse de sensibilité]

Données cliniques mobilisées

Les données cliniques mobilisées sont documentées par les données des essais BOREAS et NOTUS : – l'effet du traitement a été intégré au modèle sous deux formes : • sur la sévérité de la BPCO : la répartition des patients selon le stade de sévérité de la BPCO et selon le traitement reçu sont ceux observés dans les essais BOREAS et NOTUS à la fin de la phase d'amélioration (semaine 2) ; • sur la fréquence et la sévérité des exacerbations : les taux d'exacerbations considérés sont documentés par les données agrégées des essais BOREAS et NOTUS. – les arrêts de traitements sont estimés, pour les patients traités par dupilumab, à travers les patients non répondeurs au traitement à la semaine 52 et, également par un taux annuel d'arrêt au-delà de cette période. Pour rappel, les patients interrompant le dupilumab continuent de recevoir le traitement standard. – la probabilité de survenue des complications cardiovasculaires est estimée à partir des données agrégées des deux essais et la répartition des complications CV sont issues de l'étude de Kunisaki	L'estimation des données cliniques fait l'objet d'une analyse critique transposable à celle de l'analyse de l'efficacité, en particulier concernant : – la modélisation d'une amélioration des stades BPCO dès 2 semaines s'appuyant sur des données dont la pertinence clinique et statistique n'est pas justifiée et discutée par l'industriel ; – la modélisation d'un effet du dupilumab sur les exacerbations sévères non démontrée dans les essais BOREAS et NOTUS ; – l'absence d'exploration de l'incertitude liée au choix de la source externe permettant de modéliser la survenue des exacerbations dépendant de l'historique des exacerbations ; – le choix, non justifié, de recourir aux données de la littérature pour modéliser l'efficacité du bras comparateur, dès l'entrée dans le modèle 2, pour l'estimation des probabilités de transitions entre les états de santé relatifs à la sévérité de la BPCO. Ce choix n'est pas cohérent avec le recours aux données issues des essais BOREAS et NOTUS dans le bras dupilumab, puisque le dupilumab est en addition au traitement standard. Ce choix apparaît en faveur du bras dupilumab. Considérant l'horizon temporel de l'IB, ces choix sont susceptibles d'avoir un impact plus important sur les résultats de l'AIB que sur ceux de l'analyse de l'efficacité.	Importante Mineure [cf. réserve dans la partie Analyse de sensibilité] Importante
---	--	---

et al. (2018) (9). Ces probabilités sont spécifiques aux traitements et ne sont appliquées qu'une fois aux patients initiant le traitement. – les Els sévères avec une probabilité de survenue de 2% ou plus dans au moins l'un des bras de traitement dans les essais BOREAS et NOTUS sont pris en compte dans l'analyse probabilités. Ces probabilités sont spécifiques aux traitements et ne sont appliquées qu'une fois aux patients initiant le traitement.		
---	--	--

Coûts pris en compte

Les postes de coûts considérés sont identiques à ceux du modèle d'efficacité, à savoir : – les coûts d'acquisition des traitements ; – les coûts d'administration des traitements ; – les coûts de prise en charge des exacerbations selon leur gravité ; – les coûts du suivi des patients liés à la maladie selon la sévérité de la BPCO dont : • les coûts des consultations médicales ; • les coûts des examens biologiques ; • les coûts des actes techniques ; • les coûts de la réhabilitation respiratoire ; – les coûts de prise en charge des événements cardiovasculaires ; – les coûts de prise en charge des événements indésirables liés aux traitements ; – les coûts de fin de vie. L'Euro (€) est l'unité monétaire utilisée pour la valorisation des coûts. L'actualisation en €2024 a été réalisée via l'indice des prix à la consommation disponible sur le site de l'INSEE (32). <i>Analyses de sensibilité : variation du prix d'acquisition du dupilumab de -10% (IB -10%), de -20% (IB -20%), de -30% (IB -30%).</i>	L'identification et la mesure des ressources consommées est identique à celle de l'analyse de l'efficacité et fait l'objet d'une analyse critique qui s'applique également dans le cadre de l'AIB. Un point est cependant propre aux coûts pris en compte dans le cadre de l'impact budgétaire : la proportion de patients sous ALD. Ce choix est modélisé d'après les données de l'étude BREATH (étude sur le SNDS). La source de données est robuste et pertinente mais ce paramètre aurait dû être testé en analyse de sensibilité, a minima déterministe, au regard de son importance. (cf. analyses de sensibilité) ;	Aucune
---	--	--------

Analyses de sensibilité

Analyses de sensibilité sur la variabilité des bornes des paramètres du modèle. Paramètres (liste complète dans le Complément D) : les différents postes de coût (acquisition du dupilumab et du traitement standard, administration du dupilumab, prix en charge des exacerbations, suivi	Concernant les analyses de sensibilité en scénario, le nombre d'analyses proposé par l'industriel est insuffisant et celles-ci ont été restreintes au minimum (taille de la population cible, part de marché et prix d'acquisition du dupilumab).	
---	--	--

de la BPCO, prise en charge des EI, complications) et taux d'observance.

Analyses de sensibilité en scénario

- Prix d'acquisition du dupilumab (prix PPTTC) : -10%, -20%, -30%.
- Taille de la population cible : +/- 10%.
- Progression de la pénétration sur le marché de dupilumab.

Les analyses de sensibilité univariées présentées ne permettent pas l'exploration de l'incertitude de l'ensemble des paramètres du modèle (% de patients sous ALD, arrêt de traitement du bras dupilumab, etc.).

Ainsi, l'exploration de l'incertitude générée par les choix de modélisation est insuffisante.

Importante

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

Ces résultats doivent être lus en tenant compte des réserves formulées dans l'avis de la CEESP.

<

Coûts liés au suivi de la maladie	████████	████████	████████	████████
Coûts liés aux EI	████████	████████	████████	████████
Coûts liés aux complications	2 475 952 €	2 483 380 €	2 490 830 €	7 450 162 €
Total du scénario	55 538 358 €	55 704 973 €	55 872 088 €	167 115 420 €
Scénario avec dupilumab				
Coûts d'acquisition	████████	████████	████████	████████
Coûts d'administration	222 559 €	494 287 €	559 740 €	1 276 586 €
Coûts de prise en charge des exacerbations	12 368 272 €	12 044 625 €	11 995 621 €	36 408 519 €
Coûts liés au suivi de la maladie	████████	████████	████████	████████
Coûts liés aux EI	1 412 700 €	1 378 870 €	1 374 023 €	4 165 593 €
Coûts liés aux complications	2 323 026 €	2 143 741 €	2 106 217 €	6 572 984 €
Total du scénario	128 126 331 €	216 917 677 €	238 432 474 €	583 476 482 €
IMPACT BUDGETAIRE				
Total	72 587 973 €	161 212 703 €	182 560 386 €	416 361 062 €

Variation du prix d'acquisition de dupilumab

Variation de l'impact budgétaire	
Diminution de -10%	-10%
Diminution de -20%	-20%
Diminution de -30%	-30%

4. Complément C. de l'analyse d'efficience

4.1. Synthèse des données d'efficacité

Tableau 6. Présentation des études BOREAS et NOTUS

Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – octobre 2024

Référence	BOREAS (EFC15804)	NOTUS (EFC15805)
N° Clinicaltrials	#NCT03930732 (33)	#NCT04456673 (34)
Objectif principal des études	Evaluer l'efficacité et la tolérance du dupilumab chez des patients atteints de BPCO associée à une inflammation de type 2 recevant un traitement de fond constitué par une triple thérapie (CSI/LABA/LAMA) ou une bithérapie (LABA/LAMA) lorsque les CSI ne sont pas adaptés.	
Type d'études	Etudes de supériorité de phase III contrôlées, multicentriques, randomisées, en double aveugle, comparatives versus placebo.	
Schéma de l'étude	Elles avaient une durée totale d'environ 69 semaines et chacune d'entre elles, était divisée en 3 périodes : – Une période d'identification des patients (4 semaines ± 1 semaine), – Une période de traitement expérimental (52 semaines ± 3 jours), – Une période post-traitement expérimental (12 semaines ± 5 jours). Figure 1. Schéma des études BOREAS et NOTUS <i>Source : Figure 1 des rapports de l'étude BOREAS et de l'étude NOTUS</i> Il était considéré qu'un patient avait terminé l'étude lorsqu'il avait achevé toutes les phases de l'étude y compris la visite de fin d'étude prévue à la fin de la période de 12 semaines de suivi de la tolérance.	
Critère de jugement principal	Taux annualisé d'exacerbations modérées ou sévères de BPCO pendant la période de traitement de 52 semaines¹. A noter que l'évaluation des exacerbations de BPCO était confirmée par des experts indépendants.	

¹ Pour que les événements d'exacerbations soient comptabilisés comme des événements distincts, ils devaient être séparés d'au moins 14 jours.

Tableau 7. Résultats du critère de jugement principal et des critères de jugement secondaires clés inclus dans la procédure d'analyse hiérarchique (Population ITT) – Etude BOREAS

Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – octobre 2024

Critères de jugement clés		Dupilumab (N = 468)	Contrôle (N = 471)	Différence (dupi- lumab versus contrôle) [IC95%]	p
Critère de jugement principal					
Rang 1 ^a	Taux annualisé d'exacerbations modérées ou sévères de BPCO pendant la période de traitement de 52 semaines				
	Taux annualisé ajusté d'exacerbations modérées ou sévères [IC95%]	0,776 [0,645 ; 0,934]	1,101 [0,931 ; 1,301]	0,705 ^b [0,581 ; 0,857]	0,0005
Critères de jugement secondaires clés					
Rang 2 ^a	Variation du VEMS pré-BD à la semaine 12 par rapport à l'inclusion				
	Variation de la moyenne des moindres carrés (ES) - L	0,160 (0,018)	0,077 (0,018)	0,083 ^c [0,042 ; 0,125]	<0,0001
Rang 3 ^a	Variation du VEMS pré-BD à la semaine 52 par rapport à l'inclusion				
	Variation de la moyenne des moindres carrés (ES) - L	0,153 (0,019)	0,070 (0,019)	0,083 ^c [0,038 ; 0,128]	0,0003
Rang 4 ^a	Variation du VEMS pré-BD à la semaine 12 par rapport à l'inclusion – Sous-groupe FeNO ≥ 20 ppb				
	Variation de la moyenne des moindres carrés (ES) - L	0,232 (0,034)	0,108 (0,035)	0,124 ^c [0,045 ; 0,203]	0,0022
Rang 5 ^a	Variation du VEMS pré-BD à la semaine 52 par rapport à l'inclusion – Sous-groupe FeNO ≥ 20 ppb				
	Variation de la moyenne des moindres carrés (ES) - L	0,247 (0,036)	0,120 (0,037)	0,127 ^c [0,042 ; 0,212]	0,0034
Rang 9 ^a	Taux annualisé d'exacerbations modérées ou sévères de BPCO pendant la période de traitement de 52 semaines - sous-groupe FeNO ≥ 20 ppb				
	Taux annualisé ajusté d'exacerbations modérées ou sévères par an [IC95%]	0,699 [0,510 ; 0,958]	1,117 [0,831 ; 1,502]	0,625 ^b [0,450 ; 0,869]	0,0052

a : Rang dans la procédure d'analyse hiérarchique ; b : Risque relatif ; c : Différence de la moyenne des moindres carrés ; BD : Bronchodilatateur ; IC : Intervalle de confiance ; ES : Erreur standard ; FeNO : Fraction expirée d'oxyde nitrique ; L : Litre ; VEMS : Volume expiratoire maximal par seconde.

Tableau 8. Résultats du critère de jugement principal et des critères de jugement secondaires clés inclus dans la procédure d'analyse hiérarchique (Population ITT) – Etude NOTUS

Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – octobre 2024

Critères de jugement clés		Dupilumab (N = 468)	Contrôle (N = 471)	Différence (dupi- lumab versus contrôle) [IC95%]	p
Critère de jugement principal					
Rang 1 ^a	Taux annualisé d'exacerbations modérées ou sévères de BPCO pendant la période de traitement de 52 semaines				
	Taux annualisé ajusté d'exacerbations modérées ou sévères [IC95%]	0,859 [0,699 ; 1,057]	1,295 [1,048 ; 1,600]	0,664 ^b [0,535 ; 0,823]	0,0002
Critères de jugement secondaires clés					
Rang 2 ^a	Variation du VEMS pré-BD à la semaine 12 par rapport à l'inclusion				
	Variation de la moyenne des moindres carrés (ET) - L	0,139 (0,017)	0,057 (0,017)	0,082 ^c [0,040 ; 0,124]	0,0001
Rang 3 ^a	Variation du VEMS pré-BD à la semaine 52 par rapport à l'inclusion				
	Variation de la moyenne des moindres carrés (ET)- L	0,115 (0,021)	0,054 (0,020)	0,062 ^c [0,011 ; 0,113]	0,0182
Rang 4 ^a	Variation du VEMS pré-BD à la semaine 12 par rapport à l'inclusion – Sous-groupe FeNO ≥ 20 ppb				
	Variation de la moyenne des moindres carrés (ET) - L	0,221 (0,037)	0,081 (0,037)	0,141 ^c [0,058 ; 0,223]	0,0010
Rang 5 ^a	Variation du VEMS pré-BD à la semaine 52 par rapport à l'inclusion – Sous-groupe FeNO ≥ 20 ppb				
	Variation de la moyenne des moindres carrés (ET) - L	0,176 (0,043)	0,095 (0,043)	0,081 ^c [-0,019 ; 0,181]	0,1111 (NS)
Rang 9 ^a	Taux annualisé d'exacerbations modérées ou sévères de BPCO pendant la période de traitement de 52 semaines - sous-groupe FeNO ≥ 20 ppb				
	Taux annualisé ajusté d'exacerbations modérées ou sévères par an [IC95%]	0,740 [0,530 ; 1,033]	1,571 [1,119 ; 2,206]	0,471 ^b [0,328 ; 0,675]	-

a : Rang dans la procédure d'analyse hiérarchique ; b : Risque relatif ; c : Différence de la moyenne des moindres carrés ; BD : Bronchodilatateur ; IC : Intervalle de confiance ; ET : Ecart-type ; FeNO : Fraction expirée d'oxyde nitrique ; L : Litre ; NS : Non significatif ; VEMS : Volume expiratoire maximal par seconde.

4.2. Choix structurants

4.2.1. Modélisation

4.2.1.1. Population simulée

Tableau 9. Mise en perspective des caractéristiques des patients de la population simulée et de celles de l'étude BREATH

Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – octobre 2024

	Données agrégées des essais BOREAS et NOTUS			BREATH (étude observationnelle sur la base SNDS)
	Dupilumab (N=936)	Placebo (N=936)	Total (N=1 874)	Population (N=39 847) A1 ¹
Age moyen (ans)	65,1	65,0	65,1	68,9
Homme (%)	65,9%	67,7%	66 ,8%	60,8%
Occidentaux (%)	27,2%	27,4%	27,3%	N/A
Obésité / IMC ≥30 (%)	20,6%	17,7%	19,2%	15,1%*
Dépendance au tabac (%)	29,4%	30,1%	29,8%	29,7%
A l'inclusion :				
%VEMS prédit pré-bronchodilatateurs	46,8%	47,6%	47,2%	N/R
BPCO légère (GOLD grade 1)	1,7%	2,0%	1,9%	
BCPO modérée (GOLD grade 2)	47,3%	47,9%	48,0%	
BPCO sévère (GOLD grade 3)	48,3%	47,6%	47,6%	
BPCO très sévère (GOLD grade 4)	2,7%	2,5%	2,6%	
Nombre d'exacerbations modérées l'année précédant l'inclusion (moyenne)	1,5	1,4	1,5	2,75
Nombre d'exacerbations sévères l'année précédant l'inclusion (moyenne)	0,3	0,3	0,3	0,53

1. Au moins 1 exacerbation sévère ou 2 modérées dans l'année précédant l'inclusion

* Avec hospitalisation ou chirurgie bariatrique

N/R, non reporté

4.2.1.2. Structure du modèle

Premier module reproduisant les observations cliniques

Figure 2. Schéma du module 1 reproduisant les observations cliniques

Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – octobre 2024

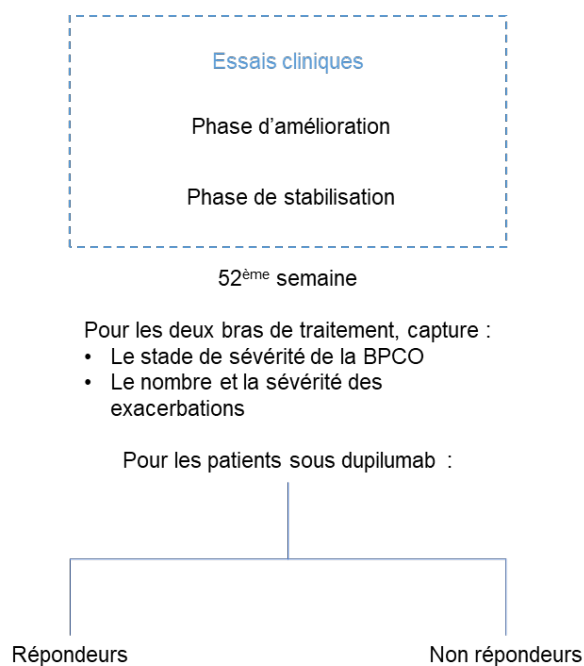
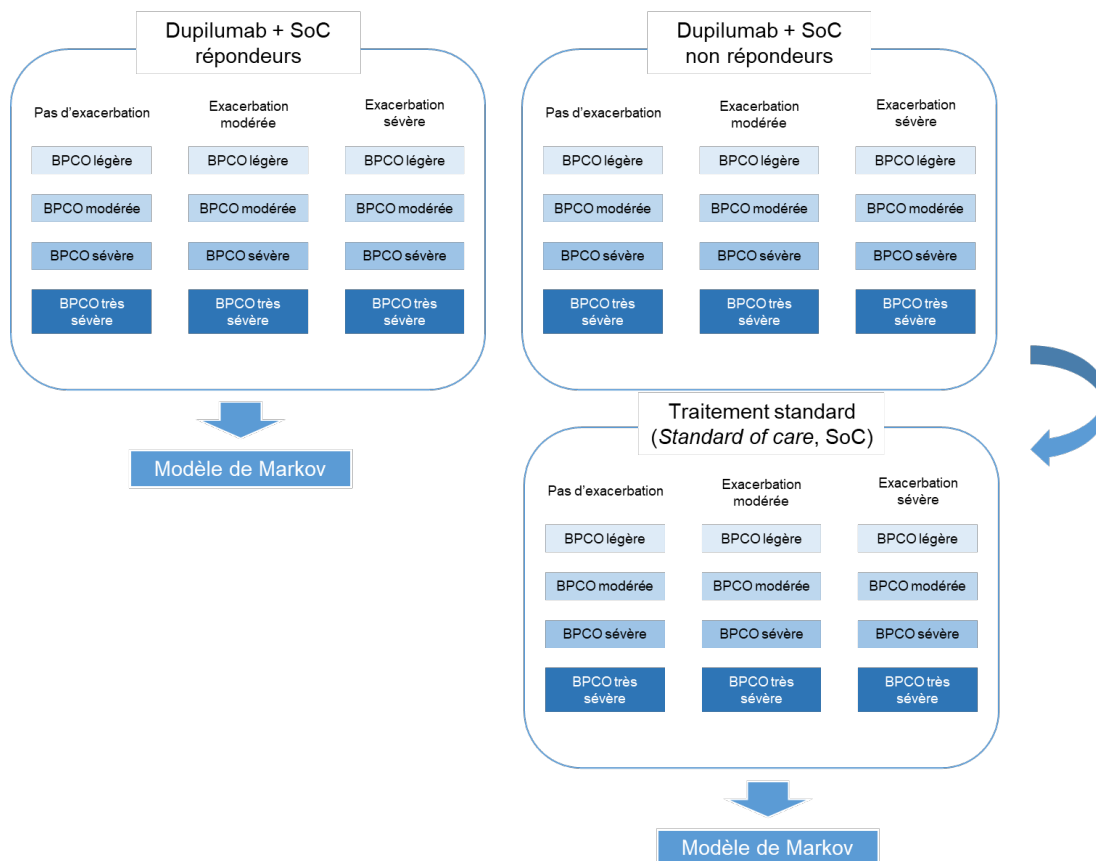


Figure 3. Stratification des patients à l'entrée du modèle de Markov (à la fin des observations cliniques)

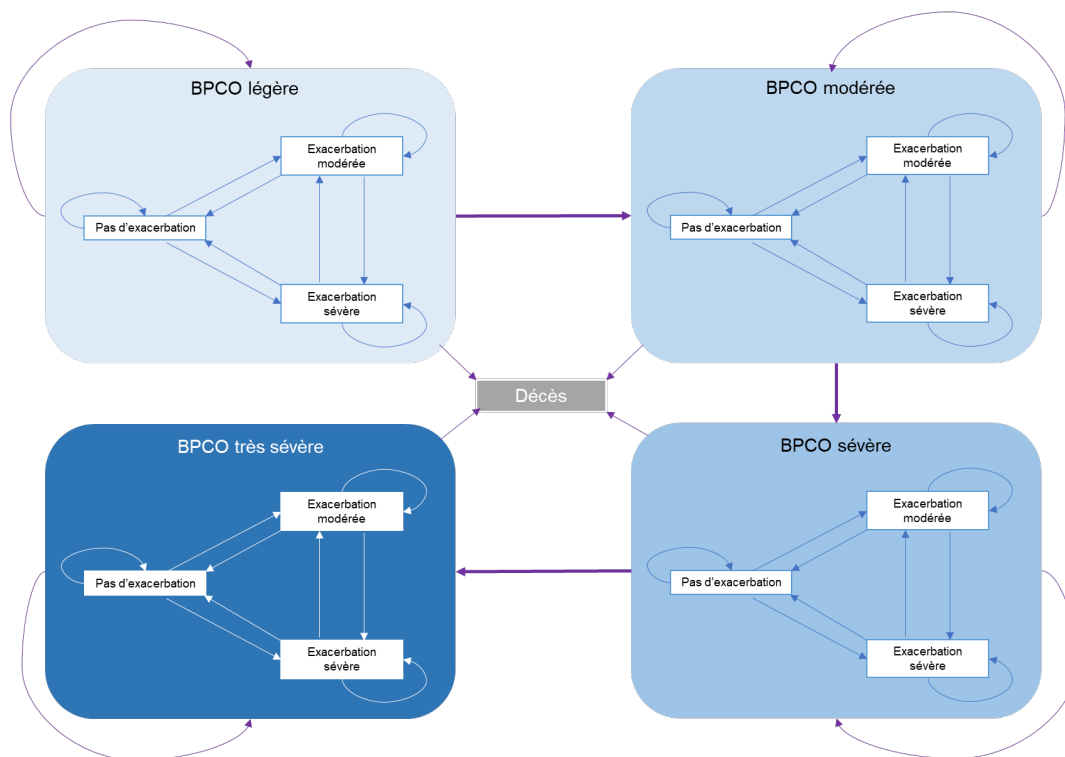
Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – octobre 2024



Second module simulant le parcours des patients au-delà des observations cliniques (extrapolations)

Figure 4. Modèle de Markov incluant les états de santé relatifs à la sévérité de la BPCO et ceux relatifs aux exacerbations

Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – octobre 2024



Les transitions contenues dans les états de santé des stades de sévérité de la BPCO (relatives aux exacerbations, flèches bleues et blanches) et celles relatives entre les états de santé des stades de sévérité de la BPCO (relative aux stades de sévérité de la BPCO, flèches violettes) ne sont pas mutuellement exclusives (i.e. concomitantes au cours d'un cycle).

4.2.2. Intégration des données cliniques dans le modèle

4.2.2.1. Sélection des sources pour l'efficacité du produit

Essais cliniques

Tableau 10. Données collectées dans les essais BOREAS et NOTUS

Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – octobre 2024

	Semaine 2	Semaine 52
VEMS	Distribution des patients selon le stade de sévérité de la BPCO	– Distribution des patients selon le stade de sévérité de la BPCO
Taux d'exacerbation annualisé	-	– Pourcentage de patients ayant au moins une exacerbation modérée et/ou sévère – Distribution des patients selon le nombre/ sévérité des exacerbations – Nombre moyen d'exacerbation (pour les patients ayant 3 exacerbations ou plus) – Taux annualisé d'exacerbations modérées et/ou sévères
Réponse	-	– Pourcentage de patient répondant au traitement

Littérature

Tableau 11. Critères de sélection des études utilisées

Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – octobre 2024

	Whittaker et al. (2022)	Fenwick et al. (2021)	Wallace et al. (2019)	Shavelle et al. (2009)	Kusinaki et al. (2018)	Jackson et al. (2024)
Paramètre	Probabilités de transition et mortalité des exacerbations	Probabilités de transition	Probabilités de transition	Mortalité	Complications CV	Désutilité des exacerbations
Source des données	Etude de base administrative (CPRD)	Obtenues de l'essai clinique TORCH (Table S3)	Etude de base administrative	Cohorte nationale (NHANES III)	Essai clinique SUMMIT	Essai clinique ETHOS
Durée de suivi	5,3 ans	3 ans	24 mois	7,9 ans	18 mois	1 an
Robustesse	Echantillon de plus de 340 000 patients Régression de Poisson ajustant sur les caractéristiques des patients	Utilisation de régression statistique (non précisée) pour dériver des probabilités des transitions ajustées sur les caractéristiques de la population selon l'historique d'exacerbation	Données sur plus de 260 000 patients Régression binomiale négative utilisée pour dériver les taux	Données sur près de 34 000 patients Modèle de régression de Cox	Données sur plus de 16 000 patients Modèle de régression de Cox	Modèles mixtes sur mesures répétées (MMRM)
Périmètre géographique	Royaume-Uni	(essai multicentrique)	Etats-Unis	Etats-Unis	(essai multicentrique)	(essai multicentrique)

4.2.2.2. Méthode d'estimation de l'efficacité

Tableau 12. Données d'efficacité obtenues des essais BOREAS et NOTUS sur la fonction respiratoire

Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – octobre 2024

Phase	Source	Spécifique au traitement reçu
Phase répliquant les observations cliniques		
Phase d'amélioration	A la fin de la phase d'amélioration, distribution des patients selon le grade de sévérité de leur BPCO à la 2 ^e semaine, population ITT	Oui
Phase de maintenance	A la fin de la phase de maintenance, distribution des patients selon le grade de sévérité de leur BPCO à la 52 ^e semaine, population ITT	Oui
Évaluation de la réponse	Les proportions des patients traités par le dupilumab répondeurs et non répondeurs au traitement	Pour les patients traités par le dupilumab uniquement
Extrapolation des résultats au-delà des observations cliniques		
Probabilités de transition contenues dans les états de santé relatifs au degré de sévérité de la BPCO	Dérivé de la publication de Whittaker et al. (2022) (6)	Non
Probabilités de transition entre dans les états de santé relatifs au degré de sévérité de la BPCO	Fenwick et al. (2021) (7)	Non
Tout au long de l'analyse		
Taux d'arrêt (annuel)	Probabilité d'arrêt observée dans les essais cliniques, alignée avec les données plus long terme du dupilumab disponibles sur les arrêts de traitement dans ses premières indications (35)	Pour les patients traités par le dupilumab uniquement

4.2.2.3. Données d'efficacité intégrées dans le modèle

Tableau 13. Distribution des patients selon le stade de sévérité de la BPCO à l'entrée dans le modèle

Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – octobre 2024

	BPCO légère	BPCO modérée	BPCO sévère	BPCO très sévère
Tous les patients à l'entrée dans le modèle	1,9%	47,9%	47,6%	2,5%

Tableau 14. Distribution des patients selon le stade de sévérité de la BPCO à l'issue de la phase d'amélioration, par stratégie

Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – octobre 2024

	BPCO légère	BPCO modérée	BPCO sévère	BPCO très sévère
Dupilumab + traitement standard	7,1%	49,5%	39,4%	3,9%
Traitement standard	4,3%	51,3%	40,5%	4,0%

Tableau 15. Distribution des patients selon le stade de sévérité de la BPCO à l'issue de la phase de maintenance, par stratégie

Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – octobre 2024

	BPCO légère	BPCO modérée	BPCO sévère	BPCO très sévère
Dupilumab + traitement standard	10,3%	43,9%	40,5%	5,3%
Traitement standard	6,0%	47,3%	41,7%	5,0%

Tableau 16. Taux de réponse au traitement par le dupilumab

Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – octobre 2024

	Taux de réponse au dupilumab
Dupilumab + traitement standard	86,4%

Tableau 17. Distribution des patients à l'entrée du modèle de Markov, par niveau de sévérité et par stratégie

Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – octobre 2024

	BPCO légère	BPCO modérée	BPCO sévère	BPCO très sévère
Dupilumab + traitement standard				
% pas d'exacerbations	6,6%	28,5%	15,8%	1,7%
% 1+ exacerbations modérées	1,8%	16,8%	21,3%	2,5%
% avec 1	88,0%	88,0%	88,0%	88,0%
% avec 2	8,4%	8,4%	8,4%	8,4%
% avec 3+	3,6%	3,6%	3,6%	3,6%
% 1+ exacerbations sévères*	0,2%	1,8%	2,6%	0,3%
% avec 1	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%
% avec 2	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%
% avec 3+	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%
Traitement standard seul				
% pas d'exacerbations	4,4%	22,8%	12,6%	1,0%
% 1+ exacerbations modérées	0,8%	24,0%	24,1%	3,2%
% avec 1	54,7%	54,7%	54,7%	54,7%
% avec 2	23,3%	23,3%	23,3%	23,3%
% avec 3+	22,0%	22,0%	22,0%	22,0%
% 1+ exacerbations sévères*	0,0%	2,9%	4,2%	0,3%
% avec 1	84,1%	84,3%	84,4%	84,4%
% avec 2	12,7%	12,6%	12,5%	12,5%
% avec 3+	3,2%	3,1%	3,1%	3,1%

* Les patients transitant dans l'état « exacerbations sévères » peuvent présenter des exacerbations modérées en plus des exacerbations sévères

Module simulant le parcours des patients au-delà les observations cliniques (modèle de Markov)

Tableau 18. Probabilités de transition par cycle pour les transitions contenues dans les stades de sévérité

Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – octobre 2024

Stade GOLD de sévérité de la BPCO	Historique des exacerbations	Nombre	Pas exacerbation	1+ modérées (seule)	1+ sévères
BPCO légère (GOLD 1)	Pas d'exacerbations	0	51%	39%	10%
	Modérée(s) (seules)	1	30%	59%	11%
		2	17%	70%	13%
		3+	0%	84%	16%
	Sévère(s)	1	6%	71%	23%
		2	0%	68%	32%
		3+	0%	59%	41%
BPCO modérée (GOLD 2)	Pas d'exacerbations	0	50%	39%	10%
	Modérée(s) (seules)	1	29%	59%	12%
		2	15%	70%	14%
		3+	0%	83%	17%
	Sévère(s)	1	4%	71%	25%
		2	0%	65%	35%
		3+	0%	56%	44%
BPCO sévère (GOLD 3)	Pas d'exacerbation	0	43%	39%	18%
	Modérée(s) (seules)	1	51%	39%	10%
		2	30%	59%	11%
		3+	17%	70%	13%
	Sévère(s)	1	0%	84%	16%
		2	6%	71%	23%
		3+	0%	68%	32%
BPCO très sévère (GOLD 4)	Pas d'exacerbation	0	0%	59%	41%
	Modérée(s) (seules)	1	50%	39%	10%
		2	29%	59%	12%
		3+	15%	70%	14%
	Sévère(s)	1	0%	83%	17%
		2	4%	71%	25%
		3+	0%	65%	35%

Tableau 19. Probabilités de transition par cycle pour les transitions entre les états de santé (Fenwick et al. (2021))

Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – octobre 2024

Transition	Historique des exacerbations	Probabilité de transition par cycle
BPCO légère à BPCO modérée	Pas d'exacerbation	4,1%
	1+ modérées (seules)	8,8%
	1+ sévères	8,8%
BPCO modérée à BPCO sévère	Pas d'exacerbation	4,1%
	1+ modérées (seule)	8,8%
	1+ sévères	8,8%
BPCO sévère à BPCO très sévère	Pas d'exacerbations	7,0%
	1+ modérées (seule)	14,3%
	1+ sévères	14,3%

4.2.2.4. Intégration de la mortalité

Tableau 20. Surmortalité associée au stade de sévérité de la BPCO (Shavelle et al. (2009))

Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – octobre 2024

Stade GOLD de sévérité de la BPCO	Facteur de surmortalité (vs. mortalité générale)
Mortalité générale	1 (référence)
BPCO légère	1*
BPCO modérée	1,4
BPCO sévère	2,6
BPCO très sévère	2,6

* 0,9 dans la publication, donc la mortalité générale a été supposée.

Tableau 21. Surmortalité associée aux exacerbations (Whittaker et al. (2022))

Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – octobre 2024

Nombre et sévérité des exacerbations	Facteur de surmortalité (vs. mortalité spécifique à la BPCO)
1 modérée	1,17
2 modérées	1,26
3+ modérées	1,65
1 sévère	2,38
2 sévères	2,88
3+ sévères	5,21

4.2.3. Estimation des probabilités d'occurrence associées aux événements intercurrents

4.2.3.1. Complications cardiovasculaires

Tableau 22. Taux de survenue annuel des complications cardiovasculaires durant la période de l'essai, par stratégie

Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – octobre 2024

Traitement	Survenue des complications cardiovasculaires
Dupilumab + traitement standard	0,7%
Traitement standard	1,7%

Tableau 23. Taux de survenue annuel des complications cardiovasculaires au-delà de la période de l'essai (Kunisaki et al. (2018))

Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – octobre 2024

Exacerbation	Survenue des complications cardiovasculaires
Pas d'exacerbation	1,3%
Exacerbation modérée	2,8%
Exacerbation sévère	4,1%

4.2.3.2. Événements indésirables

Tableau 24. Événements indésirables inclus dans l'analyse (essais BOREAS et NOTUS)

Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – octobre 2024

Evènement	Dupilumab + traitement standard	Traitement standard seul
Nasopharyngite	7,8%	7,4%
COVID-19	6,9%	7,1%
Infection des voies respiratoires hautes	5,3%	6,1%
Infection des voies respiratoires basses	1,4%	2,2%
Bronchite	3,9%	4,5%
Rhinite	2,6%	1,8%
Pneumonie	2,2%	2,7%
Infection urinaire	3,0%	1,9%
Maux de tête	7,8%	6,6%
Hypertension	3,4%	4,6%
Diarrhée	3,7%	3,0%
Rage de dents	2,1%	1,2%
Gastrite	2,0%	0,7%
Dorsalgie	4,5%	3,1%
Arthralgie	3,1%	2,7%
Chute	1,3%	2,0%

4.2.4. Synthèse des hypothèses et choix méthodologiques concernant la modélisation

Tableau 25. Synthèse des hypothèses et des choix de modélisation

Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – octobre 2024

Libellé	Hypothèses	Analyse de sensibilité
Modélisation		
Taux d'actualisation	2,5% sur les coûts et résultats.	0% et 4%
Modélisation répliquant la phase d'observation des essais clinique	Données agrégées des essais BOREAS et NOTUS.	Paramètre exploré dans l'ASD et ASP
Modélisation des transitions au-delà des observations cliniques	Après la phase reproduisant les données cliniques, les probabilités de transitions sont obtenues à partir des données publiées et identiques pour les deux bras de traitement.	AS considérant différentes sources pour dériver les probabilités de transition et différentes dans les deux bras de traitement
Modélisation des arrêts de traitement	Taux d'arrêt de traitement des essais maintenu pendant l'horizon temporel.	Paramètre exploré dans l'ASD et ASP
Modélisation des événements cardiovasculaires	Les données des essais cliniques sont considérées selon le bras de traitement durant la phase reproduisant les observations cliniques. Les données d'une analyse ad-hoc de l'essai SUMMIT sont considérées au-delà des observations cliniques.	Paramètre exploré dans l'ASD et ASP
Modélisation des EI	Les événements émergents survenant chez 2% ou plus dans l'un des deux bras sont comptabilisés.	-
Gestion de la dimension temporelle		
Durée de simulation	30 ans	10 ans et vie entière
Durée des cycles	1 an	-
Extrapolation de l'effet traitement	Les probabilités de transitions, identiques dans les deux bras ne dépendent que des exacerbations du cycle précédent et du stade de sévérité de la BPCO.	-
	Effet de traitement maintenu pendant 3 ans sur la fonction respiratoire.	Arrêt de l'effet-traitement à 2 et 5 ans
Intégration des données cliniques dans le modèle		
Simulation de l'efficacité du produit	Pendant la phase reproduisant les observations cliniques Concernant la survenue des exacerbations et la sévérité de la BPCO (fonction respiratoire) : intégration des données cliniques spécifiques au bras de traitement.	-
	Au-delà des observations cliniques (modèle de Markov). Concernant la survenue des exacerbations : les probabilités de transition dérivées à partir de la littérature et identiques dans les deux bras de traitement. Concernant la sévérité de la BPCO (fonction respiratoire) : les probabilités de transition dérivées à partir de la littérature et identiques dans les deux bras de traitement.	-

Mortalité

Mortalité générale	Statistiques nationales	-
Surmortalité associée à la sévérité de la BPCO	Obtenues à partir des données de Shavelle et al. (2009)	Paramètre exploré dans l'ASD et ASP
Surmortalité associée au nombre d'exacerbations	Obtenues à partir des données de Whittaker et al. (2022)	Paramètre exploré dans l'ASD et ASP

4.2.5. Identification, mesure et valorisation des utilités

4.2.5.1. Sources de données d'utilité

Tableau 26. Nombre de répondeurs au questionnaire EQ-5D-5L par stade de sévérité (essai clinique NOTUS)

Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – octobre 2024

	BPCO légère		BPCO modérée		BPCO sévère		BPCO très sévère	
	Dupilumab	Placebo	Dupilumab	Placebo	Dupilumab	Placebo	Dupilumab	Placebo
Nombre de répondeurs	48	28	386	437	398	347	33	38

Tableau 27. Modèles utilisés pour générer les utilités (EQ-5D-5L) à partir des données des essais cliniques

Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – octobre 2024

	Model 1		Model 2		Model 3	
	Coef.	p-value	Coef.	p-value	Coef.	p-value
Intercept	0,5082	<,0001	0,5258	<,0001	0,5315	<,0001
Traitement	0,0083	0,2415	0,0085	0,2295		
Age			-0,0002	0,6194	-0,0002	0,6432
Genre			-0,0047	0,5415	-0,0044	0,5621
EQ-5D-5L à baseline	0,4549	<,0001	0,4531	<,0001	0,4515	<,0001
Etat de santé – Statut GOLD						
FEV1 modérée (ref: Mild FEV1)	-0,0056	0,6842	-0,0045	0,7453	-0,0059	0,6670
FEV1 sévère (ref: Mild FEV1)	-0,0232	0,0975	-0,0216	0,1285	-0,0225	0,1121
FEV1 très sévère (ref: Mild FEV1)	-0,0380	0,0476	-0,0360	0,0626	-0,0375	0,0522
AIC	-1853		-1832		-1838	
BIC	1844		-1823		-1829	
BPCO légère	0,9039		0,9035		0,9046	
BPCO modérée	0,8983		0,899		0,8987	
BPCO sévère	0,8807		0,8819		0,8821	
BPCO très sévère	0,8659		0,8674		0,8671	

Figure 5. Taux de réponse au questionnaire de qualité de vie
Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – octobre 2024

ITT population with an opportunity to reach Week 52 Response rate of EQVAS questionnaire	Dupilumab + Maintenance Therapy (N=362)	Placebo + Maintenance Therapy (N=359)
Baseline		
Number of patients remaining in the study	362	359
Number of completed questionnaires (% in relation to ITT population with an opportunity to reach Week 52)	351 (97.0)	344 (95.8)
Number of completed questionnaires (% in relation to ITT population with an opportunity to reach Week 52 remaining in the study)	351 (97.0)	344 (95.8)
Week 24		
Number of patients remaining in the study	362	359
Number of completed questionnaires (% in relation to ITT population with an opportunity to reach Week 52)	265 (73.2)	257 (71.6)
Number of completed questionnaires (% in relation to ITT population with an opportunity to reach Week 52 remaining in the study)	265 (73.2)	257 (71.6)
Week 52		
Number of patients remaining in the study	347	341
Number of completed questionnaires (% in relation to ITT population with an opportunity to reach Week 52)	302 (83.4)	292 (81.3)
Number of completed questionnaires (% in relation to ITT population with an opportunity to reach Week 52 remaining in the study)	302 (87.0)	292 (85.6)

4.2.5.2. Intégration dans le modèle

Tableau 28. Scores d'utilité associés au stade de sévérité de la BPCO (régression sur les données collectées par l'EQ-5D-5L de l'essai NOTUS valorisées au tarif français)

Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – octobre 2024

	BPCO légère			BPCO modérée			BPCO sévère			BPCO très sévère		
	Score d'utilité	ES	ET	Score d'utilité	ES	ET	Score d'uti- lité	ES	ET	Score d'uti- lité	ES	ET
Utilité - 5L (AR)	0,904	0,013	0,043	0,899	0,005	0,105	0,882	0,006	0,128	0,867	0,014	0,067
Utilité – 3L crosswalk (AS)	0,739	0,029	0,096	0,680	0,011	0,231	0,640	0,012	0,256	0,541	0,031	0,148

ES : Erreur standard ; ET : Ecart-type

Tableau 29. Désutilités associées aux exacerbations (Jackson et al. (2024))

Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – octobre 2024

	Désutilité	Durée
Exacerbation modérée	0,053	10 jours
Exacerbation sévère	0,087	15 jours

Tableau 30. Désutilités pour les événements cardiovasculaires incluses dans l'analyse

Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – octobre 2024

	Désutilité	Durée
Infarctus du myocarde	-0,115	15 jours
AVC	-0,265	15 jours
Angor instable	-0,215	15 jours
AIT	-0,095	15 jours

4.2.5.3. Synthèse des hypothèses et choix méthodologiques concernant la mesure et la valorisation de la qualité de vie

Tableau 31. Synthèse des hypothèses et des choix de modélisation

Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – octobre 2024

Libellé	Hypothèses	Analyse de sensibilité
Sévérité de la BPCO	A partir des essais, conversions des données obtenues à partir de l'EQ-5D-5L à partir de la matrice spécifique 5L Valeur d'utilité par stade de sévérité appliquée aux patients dans cet état de santé	A partir des essais, conversions des données obtenues à partir de l'EQ-5D-5L à partir de la matrice spécifique 3L puis mappé au 5L (crosswalk)
Exacerbations	Désutilité appliquée par événement pendant 1 mois provenant la littérature	Paramètre exploré dans l'ASD et ASP
Evènement indésirables	Non pris en compte	-
Complications cardiovasculaires	Désutilités appliquées pendant 15 jours obtenues de Betts et al. (2020)(16)	-

4.3. Validation du modèle

4.3.1. Validité interne

Tableau 32. Sources consultées pour la validation interne du modèle

Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – octobre 2024

Paramètre	Sortie du modèle	Comparaison
Espérance de vie (non actualisée)	Dupilumab + traitement standard : 11,2 ans Traitement standard : 10,4 ans	Population générale 65 ans et plus (Insee) : 23,6 ans pour les femmes et 19,8 ans pour les hommes en 2023(10)
Taux d'exacerbations annualisés modérée ou sévère	Traitement standard : 1,8/ an /patient Taux moyen obtenu sur la durée de la simulation (= total des exacerbation / nombres d'années en vie)	Données agrégées des essais BOREAS et NOTUS : Traitement standard : 0,9/ an /patient (durée de l'essai 52 semaines)
		Données agrégées des essais METREX et METREO (mepolizumab vs. placebo) : Dans le groupe placebo : 1,7/ an
		Données agrégées des essais REACT and RE2SPOND (roflumilast vs. placebo) : Dans le groupe placebo : 1,4/ an

4.3.2. Validité externe

Tableau 33. Sources consultées pour la validation externe du modèle

Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – octobre 2024

Paramètre	Donnée d'entrée ou sortie du modèle	Données de la littérature	Source	Commentaire
Données d'entrée du modèle				
Ratio de risque pour la mortalité	BPCO sévère (GOLD III) : 2,6 BPCO très sévère (GOLD IV) : 2,7 + Exacerbations sévères : 2,4 (pour 1) à 5,2 (pour 3 et plus)	GOLD C : 7 GOLD D : 7,7	Oussendik et al. (2017), étude observationnelle réalisée dans un service de pneumologie incluant 400 patients français avec un diagnostic de BPCO suivi pendant 3 ans(11).	Classification GOLD de 2011 dans l'étude d'Oussendik et al. utilisée comme proxy
Utilité associée à la sévérité de la BPCO	Données des essais cliniques : BPCO légère : 0,904 BPCO modérée : 0,899 BPCO sévère : 0,882 BPCO très sévère : 0,867	BPCO légère : 0,787 BPCO modérée : 0,787 BPCO sévère : 0,750 BPCO très sévère : 0,647	Rutten Van Molken et al. (2006)	Score obtenu à partir des essais cliniques par la matrice 5L sont plus élevés que ceux observé dans la littérature
		BPCO légère : 0,897 BPCO modérée : 0,755 BPCO sévère : 0,748 BPCO très sévère : 0,549	Borg et al. (2004)	
Sortie du modèle				
Taux d'exacerbations annualisés	Traitement standard : 1,8/ an /patient	0,72/ patient/ an pour les exacerbateurs peu fréquents 4,1/ patient/ an pour les exacerbateurs fréquents	Oussendik et al. (2017) (11)	Sachant que dans l'étude d'Oussendik et al. : 0% des patients en GOLD 1 étaient exacerbateurs fréquents 32,5% des patients en GOLD 2 étaient exacerbateurs fréquents 64% des patients en GOLD 3 étaient exacerbateurs fréquents 87,7% des patients en GOLD 4 étaient exacerbateurs fréquents
		1,9/ patient/ an pour les exacerbations	Etude BREATH(36)	9,51 exacerbations modérées pour une

Paramètre	Donnée d'entrée ou sortie du modèle	Données de la littérature	Source	Commentaire
		modérées dans la population A1		moyenne de suivi de 5,14 ans chez les patients français de la population A1*
Mortalité à 48 mois – BPCO légère (GOLD I)	4,7% (ensemble de la population simulée)	2,3% pour les patients GOLD A selon la classification de 2011 utilisée comme proxy	Oussendik et al. (2017) (11)	La comparaison entre les sorties du modèle et les résultats de l'étude d'Oussendik et al. montre que le modèle tend à surestimer les décès dans les niveaux de sévérité les moins importants de la BPCO mais à les sous-estimer dans les niveaux de sévérité supérieurs. Compte tenu de l'effet du dupilumab sur la sévérité de la BPCO, les estimations du modèle semblent conservatrices
Mortalité à 48 mois – BPCO modérée (GOLD II)	6,8% (ensemble de la population simulée)	15,9% % pour les patients GOLD B selon la classification de 2011 utilisée comme proxy		
Mortalité à 48 mois – BPCO sévère (GOLD III)	14,1% (ensemble de la population simulée)	16,8% pour les patients GOLD C selon la classification de 2011 utilisée comme proxy		
Mortalité à 48 mois – BPCO très sévère (GOLD IV)	16,2% (ensemble de la population simulée)	22,5% pour les patients GOLD D selon la classification de 2011 utilisée comme proxy		
Survie globale à 5 ans (traitement standard)	81%	63%	BREATH	Pas de surestimation de la mortalité dans le modèle

* patients présentant au moins une exacerbation (quel que soit le niveau de sévérité, sous triple thérapie), considérant un délai minimum d'un mois entre initiation de la triple thérapie et la survenue de l'exacerbation

4.3.3. Validité croisée

Tableau 34. Comparaison des choix méthodologiques de l'analyse médico-économique du roflumilast et de l'analyse présentée

Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – octobre 2024

	Analyse présentée	Roflumilast, approche proposée par l'industriel validée par le comité
Type d'analyse	ACU	ACU
Type de modèle	Markov	Markov
Structure	Cf. modèle	Diagramme de Markov illustrant les états de sévérité de la BPCO et les événements associés : - État Severe COPD (FEV1% > 30%) : peut évoluer vers Very Severe COPD (transitions directes) ou déclencher une Moderate exacerbation (transition directe). - État Very Severe COPD (FEV1% ≤ 30%) : peut évoluer vers Severe COPD (transitions directes) ou déclencher une Severe exacerbation (transition directe) ou un Death (transitions directes). - État Death : état absorbant. - État Death from severe exacerbation : état absorbant. - Transitions indirectes : Moderate exacerbation → Severe exacerbation → Death from severe exacerbation.
Intervention	Dupilumab + LABA/LAMA +/- CSI	Roflumilast + LABA + LAMA / CSI
Comparateur	LABA/LAMA +/- CSI	LABA + LAMA / CSI
Population	Patients adultes atteints de BPCO associée à une inflammation de type 2 caractérisée par un taux d'éosinophiles sanguins élevé, non contrôlée par une association CSI/LABA/LAMA ou LABA/LAMA si les CSI ne sont pas adaptés	Patients atteints de BPCO (bronchopneumopathie chronique obstructive) sévère à très sévère (VEMS % prédit < 50 %) et ayant eu ≥ 2 exacerbations modérées ou sévères de la BPCO au cours de l'année précédente
Horizon temporel	30 ans	30 ans
Taux d'actualisation	2,5%	3,5%
Source et hypothèses pour les données cliniques	Intégration des données cliniques telles que dans le premier module selon les bras de traitement pendant 52 semaines. Puis extrapolation en considérant des probabilités de transition identique pour les deux bras de traitement. Décès : mortalité de fond de la BPCO et mortalité spécifique aux exacerbations.	Pour les exacerbations, données de l'essai REACT, utilisation d'une régression binomiale pour ajuster selon la sévérité de la BPCO. Diminution linéaire du VEMS et effet de traitement obtenu de l'essai REACH. Décès : mortalité générale corrigé pour la BPCO et mortalité spécifique pour les exacerbations.

Tableau 35. Comparaison des résultats de l'analyse médico-économique du roflumilast et de l'analyse présentée

Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – octobre 2024

Paramètre	Analyse présentée	Roflumilast, approche proposée par l'industriel validée par le comité
Année de vie (actualisés)	A 2,5% = 8,6	8,9
	À 3,5% = 7,8	
QALYs (actualisés)	A 2,5% = 7,4	6,1
	À 3,5% = 6,9	

4.4. Identification, mesure et valorisation des coûts

Tableau 36. Ressources consommées, coûts unitaires et coûts par cycle

Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – octobre 2024

Ressource	Volume/fréquence	Coût unitaire Coût par cycle	Sources
Coût d'acquisition du dupilumab			
Dupilumab	300 mg toutes les deux semaines		Volume : RCP
Coût d'acquisition du traitement de fond (LABA/LAMA/CSI)			
Trelegy Ellipta®	1 inhalation / jour	51,12 €	Volume : RCP Valorisation : prix JO
Elebrato Ellipta®	1 inhalation / jour	51,12 €	
Trimbow®	4 inhalations / jour	53,79 €	
Trixero Aerosphere®	4 inhalations / jour	51,07 €	
Coût d'acquisition du traitement de fond (LABA/LAMA)			
Ultibro Breezhaler®	1 inhalation / jour	34,86 €	Volume : RCP Valorisation : prix JO
Anoro Ellipta®	1 inhalation / jour	39,32 €	
Laventair ellipta®	1 inhalation / jour	39,32 €	
Spiolto Respimat®	2 inhalations / jour	37,37 €	
Coût d'administration du dupilumab			
Coût d'administration par un infirmier à domicile	10 % des patients	9,04 €	Volume : avis d'expert Valorisation : NGAP pour les cotations, tarifs conventionnels pour les valeurs des AMI, AIS
Coût d'apprentissage à l'auto-administration	Tous les patients – 3 séances seulement	27,11 €	
Coût de l'auto-administration	90 % des patients	0 €	
Coûts de prise en charge des exacerbations			
Exacerbation modérée	A chaque exacerbation modérée	19,28 €	Volume : avis expert Valorisation : Prix JO
Exacerbation sévère	A chaque exacerbation sévère	4 017,12 €	
			Volume : Guide de prise en charge HAS

Ressource	Volume/fréquence	Coût unitaire Coût par cycle	Sources
			Valorisation : ENC (Code GHM)
Coûts de prise en charge des événements cardiovasculaires			
Accident vasculaire cérébral		2 688,33 €	Valorisation : ENC (Code GHM)
Infarctus du myocarde		1 829,83 €	
Angine de poitrine instable		1 154,98 €	
Accident ischémique cérébral transitoire		1 894,41 €	
Coûts du suivi de la maladie			
Consultations			
Médecin généraliste		67,17 €	Fréquence : Avis d'expert
Pneumologue		35,59 €	Valorisation : Honoraires des médecins rapporté à l'activité totale des médecins APE
Cardiologue		83,32 €	
Masseur-kinésithérapeute-rééducateur		18,79 €	Valorisation : NGAP / Assurance Maladie
Examens biologiques			
NFS		5,42 €	Fréquence : Avis d'expert
Gaz du sang		18,46 €	Valorisation : Biol'AM
Peptides natriurétiques (BNP ou NT-proBNP)		15,05 €	
Ionogramme		5,26 €	
Créatinine		1,58 €	
Forfaits de sécurité et cotation des prélèvements	Même fréquence que les examens biologiques	9,57 €	Valorisation : Assurance Maladie / Principales cotations des actes de laboratoire – Groupe bioclinic
Actes techniques			
Pléthysmographie		76,80 €	Fréquence : Avis d'expert
Spirométrie standard avec gaz du sang		67,20 €	Valorisation : CCAM version 75
Scanographie du thorax		94,25 € (avec forfait)	
Polygraphie		145,92 €	
Réhabilitation respiratoire			
En ambulatoire		44,20 €	Fréquence : Avis d'expert
En SSR		9 953,93 €	Valorisation : NGAP / Assurance Maladie / GME

Ressource	Volume/fréquence	Coût unitaire Coût par cycle	Sources
Coût de vaccinations	1 seule occurrence	258,34 €	Prix liste pour les vaccins et tarifs en vigueur pour l'administration
Sevrage tabagique	1 seule occurrence	103,34 €	Santé publique France (37)
Fin de vie	Appliqué au décès	5 603,97 €	Valorisation du GHM 23Z02

Coûts de prise en charge des Els

COVID-19		2,18 €	Fréquence : Essais BOREAS et NOTUS Valorisation : ENC / Prix JO
Infection des voies respiratoires hautes / Nasopharyngite		159,91 €	
Infection des voies respiratoires basses / Bronchite		0 €	
Rhinite		1 030,49 €	
Pneumonie		87,06 €	
Infection urinaire		2,18 €	
Maux de tête		0 €	
Hypertension		3,10 €	
Diarrhée		5,06 €	
Gastrite		2,37 €	
Dorsalgie / Rage de dents		2,18 €	
Arthralgie		2,18 €	

Coûts des transports médicaux

Coût total	Associé à chaque hospitalisation	117,41 €	Valorisation : Rapport d'information de l'Assemblée Nationale
------------	----------------------------------	----------	---

Tableau 37. Hypothèses et analyses de sensibilité spécifiques à l'évaluation des coûts (pour exemple)

Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – octobre 2024

Libellé	Hypothèse	Analyses de sensibilité
Coût d'acquisition des spécialités	PFTTC + honoraire de dispensation	Analyse de sensibilité sur les prix (-10%, -20%, -30%) pour le dupilumab DSA et PSA pour les autres spécialités
Mesure des ressources consommées : traitement de fond	PFTTC + honoraire de dispensation Les spécialités retenues sont les spécialités les plus prescrites dans la pratique clinique aux posologies indiquées	N/A
Coût d'administration des traitements	Pour tous les patients du bras dupilumab, une formation à l'auto-injection est réalisée par un infirmier à domicile pendant les 3 premières injections puis l'administration par un infirmier a été supposée pour 10% des patients	Exploré dans l'ASD et l'ASP
Prise en charge des exacerbations modérées	La prise de bronchodilatateurs étant incluse dans le traitement de fond, elle n'a pas été comptée dans la prise en charge des exacerbations modérées	Exploré dans l'ASD et l'ASP
Prise en charge des exacerbations sévères	GHMs sélectionnés sont ceux les plus fréquemment associés aux séjours pour les diagnostics J44	Exploré dans l'ASD et l'ASP
Coûts des Els	Les infections des voies respiratoires basses et les bronchites ont été regroupées	Exploré dans l'ASD et l'ASP
	Les infections des voies respiratoires hautes et les nasopharyngites ont été regroupées	
	Un coût nul a été considéré pour la prise en charge de la rhinite	
	Un coût nul a été considéré pour la prise en charge de l'hypertension	
	Un coût nul a été considéré pour la prise en charge du COVID-19	

4.5. Analyse de l'incertitude (méthode)

4.5.1. Analyses de sensibilité sur les choix structurants de l'évaluation et sur les choix de modélisation

Tableau 38. Analyses de sensibilité déterministes sur les choix structurants et les choix de modélisation (pour exemple)

Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – octobre 2024

Analyse principale	Analyse de sensibilité	Source/justification de l'option alternative testée
Choix structurants		
Actualisation 2,5%	0%, 4%	Guide méthodologique HAS
Horizon temporel à durée déterminée de 30 ans	Horizon temporel à 20 ans Horizon temporel vie entière	Evaluer l'impact de l'horizon temporel sur les résultats de l'analyse.
Simulation de l'efficacité		
Probabilités de transitions associées aux risques d'exacerbation provenant de la littérature (Whittaker et al. 2022) et identiques dans les deux bras de traitement après les observations cliniques	Probabilités de transitions associées aux risques d'exacerbations différentes dans les deux bras de traitement et obtenues à partir des données agrégées des essais BOREAS et NOTUS	Supposer que l'effet du dupilumab sur les exacerbations s'arrête à la fin des observations cliniques est une hypothèse très conservatrice. Les résultats observés dans les essais cliniques sont maintenus dans le temps dans cette analyse de sensibilité.
	Probabilité de transition venant d'une étude observationnelle conduite au Royaume-Uni en considérant un RR obtenu à partir des données des essais cliniques	Les taux d'exacerbations observés dans les essais BOREAS et NOTUS sont plus faibles que ceux retrouvés dans la littérature ou dans les études observationnelles. Une source alternative pour les taux d'exacerbations est prise en compte dans cette analyse de sensibilité.
Maintien de l'effet de traitement pendant 3 ans	2 ans	Durée de 3 ans estimée à partir des données de DUPIXENT dans d'autres pathologies
	5 ans	
Taux de répondeurs obtenu des essais clinique (86,4%)	50%	Exploration de l'impact de ce paramètre sur les résultats.
	100%	
Variables d'utilité		
Utilités liées au stade de sévérité de la BPCO obtenues par conversion directement à partir de la matrice 5L	Utilités liées au stade de sévérité de la BPCO obtenues par l'approche crosswalk	Evaluer l'impact de l'approche utilisée pour dériver les utilités sur les résultats de l'analyse.
Variables de coût		
Prix du produit évalué	Baisse de 10%, 20%, 30%	Estimation de la relation $RDCR = a \cdot \text{prix} + \text{cste}$
Considération des coûts de vaccination et du sevrage tabagique	-	Evaluer l'impact de ces coûts sur les résultats de l'analyse

4.5.2. Analyses de sensibilité pour tester l'impact de la variabilité des paramètres du modèle

Tableau 39. Paramètres considérés dans les analyses de sensibilité déterministes et probabilistes

Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – octobre 2024

Paramètres	Valeur de référence	Analyses déterministes			Analyses probabilistes	Commentaire
		Erreur standard	Borne basse	Borne haute	Distribution	
Nombre d'exacerbations modérées moyen pour les patients avec 3 exacerbations modérées ou plus	3,84	10% de la moyenne	3,08	4,59	Normal	IC non disponible (calcul) Hypothèse requise SE = 10% de la moyenne et IC calculé selon la distribution choisie
Nombre d'exacerbations modérées moyen pour les patients avec 3 exacerbations sévères ou plus	1,00	10% de la moyenne	0,81	1,20	Normal	IC non disponible (calcul) Hypothèse requise SE = 10% de la moyenne et IC calculé selon la distribution choisie
Nombre d'exacerbations sévères moyen pour les patients avec 3 exacerbations sévères ou plus	3,75	0,375	3,02	4,48	Normal	IC non disponible (calcul) Hypothèse requise SE = 10% de la moyenne et IC calculé selon la distribution choisie
Risque d'exacerbation à l'entrée du modèle selon le stade de BPCO	-	10% de la moyenne	Bornes haute et basse calculé à partir de la distribution sélectionnée et l'erreur standard		Gamma	Non disponible (calcul) Hypothèse requise
Probabilités de transition pour les exacerbations	-	10% de la moyenne	Bornes haute et basse calculé à partir de la distribution sélectionnée et l'erreur standard		Gamma	Non disponible (calcul) Hypothèse requise
Mortalité associée à la sévérité de la BPCO	-	N/A	1 (= pas de surmortalité)	+20%		IC non disponible dans Shavelle et al. Hypothèse requise
Mortalité associée aux exacerbations (modérées et sévères)						
1 modérée	1,17	0,074	(1,04 – 1,33)		Log Normal	Whittaker et al.

Paramètres	Valeur de référence	Analyses déterministes			Analyses probabi- listes	Commentaire
		Erreur stan- dard	Borne basse	Borne haute	Distribution	
2 modérées	1,26	0,097	(1,08 – 1,46)			L'erreur standard a été calculée à partir des bornes
≥3 modérées	1,65	0,107	(1,46 – 1,88)			
1 sévère	2,38	0,166	(2,08 – 2,73)			
2 sévères	2,88	0,344	(2,28 – 3,63)			
≥3 sévères	5.23	0,582	(4.21 – 6.49)			
Fréquence des Els	-	10% de la moyenne	Bornes haute et basse calculé à partir de la distribution sélection- née et l'erreur stan- dard		Beta	IC non disponible (cal- cul) Hypothèse requise SE = 10% de la moyenne et IC calculé selon la distribution choisie
Discontinuation du traitement	9,3%	2,4%	4,9% (BOREAS)	14,1% (NOTUS)	Beta	Non disponible Hypothèse et intervalle plausible

Utilités associées aux stades de sévérité de la BPCO

BPCO légère	0,904	0,013	0,878	0,929	Beta	Distribution adaptée aux valeurs comprises entre 0 et 1 IC95% et SD des essais cliniques
BPCO modérée	0,899	0,005	0,889	0,909		
BPCO sévère	0,882	0,006	0,871	0,892		
BPCO légère	0,867	0,014	0,839	0,895		
Désutilités associées aux exacerbations modérées	-0,053	NR	-0,061	-0,034		
Désutilités associées aux exacerbations modérées	-0,087	NR	-0,106	-0,068		
Pourcentage représentant sous LABA/LAMA/CSI	95%	N/A	N/A			Distribution adaptée aux valeurs comprises entre 0 et 1 IC non disponible (calcul) Hypothèse requise
Pourcentage représentant sous LABA/LAMA	5%					
Prix d'acquisition des traitements	Selon traitement	10% de la moyenne	Bornes haute et basse calculé à partir de la distribution			

Paramètres	Valeur de référence	Analyses déterministes			Analyses probablistes	Commentaire
		Erreur standard	Borne basse	Borne haute	Distribution	
			sélectionnée et l'erreur standard			

Coût de suivi de la pathologie

BPCO légère	174,8 €	10% de la moyenne	Bornes haute et basse calculé à partir de la distribution sélectionnée et l'erreur standard	Gamma	IC non disponible (calcul) Hypothèse requise
BPCO modérée	246,8 €				
BPCO sévère	1 011,9 €				
BPCO légère	6 182,7 €				
Coût de prise en charge des exacerbations modérées	19,3 €	10% de la moyenne	Bornes haute et basse calculé à partir de la distribution sélectionnée et l'erreur standard		IC non disponible (calcul) Hypothèse requise
Coût de prise en charge des exacerbations sévères	4 017,12 €	2 026,61	(158,71 € - 8 103,25 €)		IC non disponible (calcul) Intervalle plausible L'intervalle considéré s'étend du coût le moins élevé au coût le plus élevé pour le GHM L'erreur standard a été calculée à partir des bornes2020
Pourcentage représentant sous LABA/LAMA/CSI	95%	N/A	N/A	N/A	Distribution appropriée pour générer aléatoirement des valeurs pour des vecteurs de données
Pourcentage représentant sous LABA/LAMA	5%				

Coût de prise en charge des complications cardio-vasculaire

MI	1 829,83 €	1 686,55	(276,87 € - 6 888,13 €)	Gamma	IC non disponible (calcul)
AVC	2 688,33 €	2 730,34	(181,27 € - 10 884,19 €)		L'intervalle considéré s'étend du coût le moins élevé au coût le plus élevé pour le GHM
Angor instable	1 154,98 €	1 258,41	(202,50 € - 5 135,46 €)		L'erreur standard a été calculée à partir des bornes
AIT	1 894,41 €	368,38	(450,38 € - 1 894,41 €)		

Paramètres	Valeur de référence	Analyses déterministes			Analyses probablistes	Commentaire
		Erreur standard	Borne basse	Borne haute	Distribution	
Coût de prise en charge des Els	Selon Els	10% de la moyenne	Bornes haute et basse calculé à partir de la distribution sélectionnée et l'erreur standard			IC non disponible (calcul) Hypothèse requise
Coûts d'administration des traitements	-	10% de la moyenne	Bornes haute et basse calculé à partir de la distribution sélectionnée et l'erreur standard			IC non disponible (calcul) Hypothèse requise

4.6. Résultats de l'analyse de référence

4.7. Résultats désagregés

4.7.1. Critères principaux de santé

Tableau 40. Résultats cliniques (actualisés) sur l'horizon temporel pour un patient moyen (analyse de référence)

Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – octobre 2024

	Dupilumab + traitement standard	Traitement standard seul	Différence
Nombre d'exacerbations	15,89	18,46	-2,57
Modérées	13,33	15,70	-2,36
Sévères	2,56	2,76	-0,20
Nombre de décès	0,9993	0,9996	-0,0003
Complications cardiovasculaires	0,24	0,25	-0,01

Tableau 41. Année de vie (actualisées) sur l'horizon temporel pour un patient moyen (analyse de référence)

Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – octobre 2024

	Dupilumab + traitement standard	Traitement standard seul	Différence
Années de vie (totales)	9,02	8,56	0,46
BPCO légère	0,73	0,38	0,35
BPCO modérée	3,86	3,48	0,38
BPCO sévère	2,89	2,67	0,22
BPCO très sévère	1,54	2,03	-0,49

Tableau 42. QALYs (actualisés) sur l'horizon temporel pour un patient moyen (analyse de référence)

Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – octobre 2024

	Dupilumab + traitement standard	Traitement standard seul	Différence
QALYs (totaux)	7,91	7,48	0,42
BPCO légère	0,65	0,34	0,31
BPCO modérée	3,43	3,09	0,34
BPCO sévère	2,52	2,32	0,20
BPCO très sévère	1,30	1,72	-0,42

4.7.2. Autres résultats

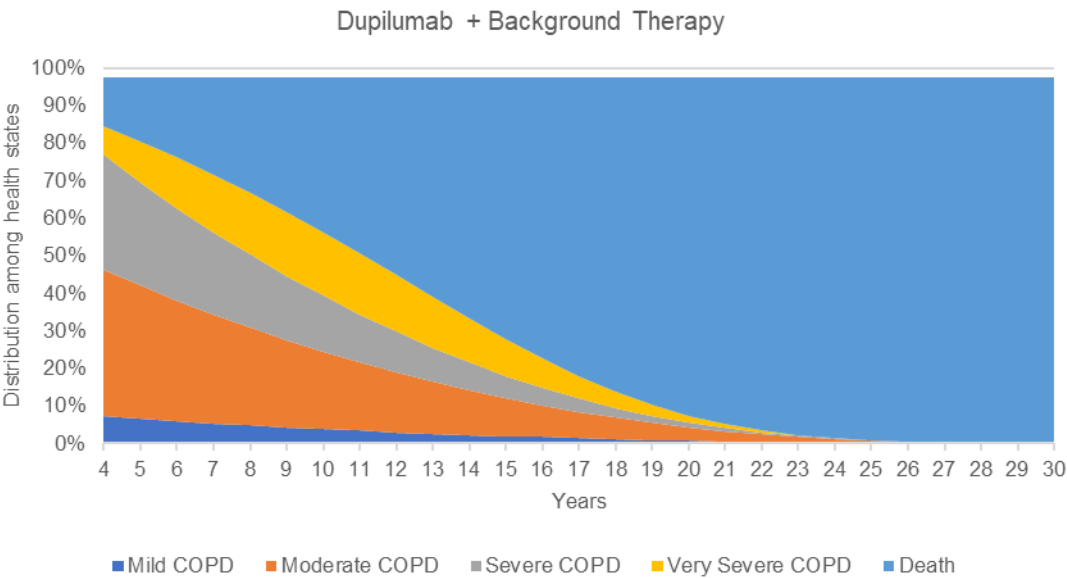
Tableau 43. Temps passé sous traitement (actualisé) en moyenne par patient (analyse de référence)

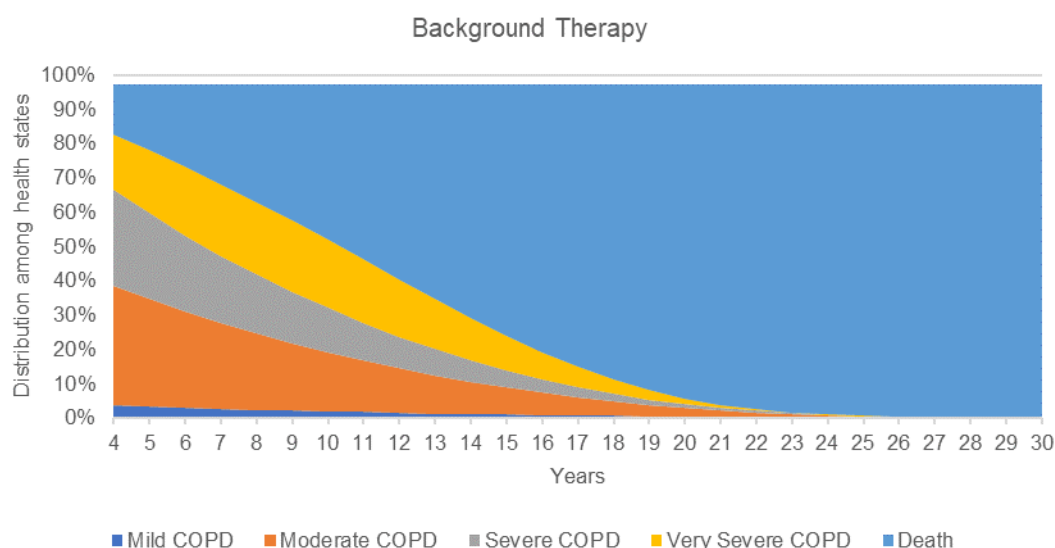
Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – octobre 2024

	Dupilumab + traitement standard
Temps passé sous traitement (ans)	4,43
Années de vie (totales, actualisées)	9,02

Figure 6. Traces de Markov (analyse de référence)

Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – octobre 2024





4.7.3. Résultats sur les coûts

Tableau 44. Coûts par poste (actualisés) en moyenne par patient sur un horizon temporel (analyse de référence)

Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – octobre 2024

	Dupilumab + traitement standard	Traitement standard seul	Différence
Coût total	102 162 €	36 893 €	65 269 €
Coûts d'acquisition	██████	██████	██████
Coûts d'administration	139 €	- €	138 €
Coûts de prise en charge des effets indésirables	341 €	344 €	-3 €
Coûts de prise en charge des exacerbations	8 298 €	9 084 €	-786 €
Coûts de prise en charge de la maladie	██████	██████	██████
Coûts de prise en charge des événements CV	464 €	483 €	-19 €
Coût de fin de vie	5 600 €	5 601 €	-1 €

4.7.4. Résultats de l'analyse coût-résultat de référence sur la population simulée

Tableau 45. Résultats de l'analyse coût-utilité de référence actualisés (RDCR)

Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – octobre 2024

Interventions	Coûts totaux	AVs	QALYs	RDCR (€/AVG)	RDCR (€/QALY)
Traitement Standard	36 893 €	8,56	7,48	-	-
Dupilumab + traitement standard	102 162 €	9,02	7,91	143 367	154 000

4.8. Exploration de l'incertitude

4.8.1. Incertitude associée aux choix structurants

Tableau 46. Analyses de sensibilité relatives aux choix structurants de l'évaluation

Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – octobre 2024

Choix structurant	Valeur de l'analyse de référence	Valeur de l'analyse de sensibilité	QALYS Incrémentaux	Coûts incré- mentaux	RDCR (€/QALY gagné)	Variation du RDCR (en %)
Actualisation des résultats en santé et économiques	2,5%	0%	0,58	75 319 €	129 412 €	-16%
		4%	0,35	60 375 €	170 253 €	11%
Horizon temporel	30 ans	20 ans	0,40	64 895 €	162 279	5%
		Vie entière	0,42	65 271 €	153 981 €	0%

4.8.2. Incertitude relative aux hypothèses et choix méthodologiques de modélisation

Tableau 47. Analyses de sensibilité sur les choix de modélisation

Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – octobre 2024

Choix structurant	Valeur de l'AR	Valeur de l'AS	QALYS Incrémentaux	Coûts incré- mentaux	RDCR (€/QALY ga- gné)	Variation du RDCR (en %)
Probabilités de transitions asso- ciées aux risques d'exacerbation après les observa- tions cliniques	Whittaker et al. (2022) et identiques dans les deux bras de traite- ment	BOREAS et NOTUS, spécifiques au traitement	0,46	68 987 €	149 538	-3%
		Dérivées d'une étude de vie réelle, spécifiques au traitement	0,62	65 535 €	106 240 €	-31%
Taux de répon- deurs	Observé dans les es- sai clinique (86,4%)	50%	0,36	42 788€	119 010 €	-23%
		100%	0,45	73 669 €	164 495 €	+7%
Événement indési- rables	Pris en compte	Non pris en compte	0 ,42	65 272 €	154 007	<1%

Choix structurant	Valeur de l'AR	Valeur de l'AS	QALYS Incrémentaux	Coûts incrémentaux	RDCR (€/QALY gagné)	Variation du RDCR (en %)
Durée de l'effet de traitement	3 ans	2 ans	0,35	66 299 €	189 552 €	+23%
		5 ans	0,56	63 515 €	113 492 €	-26%
Utilité associée aux états de santé (stade de sévérité de la BPCO)	Valeurs obtenues par conversion directement à partir de la matrice 5L	Valeurs obtenues par l'approche crosswalk	0,39	65 269 €	166 054 €	8%
		Valeurs de la littérature mobilisant l'EQ-5D-5L Merino et al.	0,44	65 269 €	147 141 €	-5%
Désutilité associée aux événements CV	Non pris en compte	Pris en compte	0,42	65 289	154 046	<1%
Considération des coûts de vaccination et du sevrage tabagique	N/A	Détaillée dans les sections	0,42	65 269 €	154 000 €	0%
Traitement standard	Distribution selon les avis experts	Bithérapie selon essai + stratégie la moins chère uniquement	0,42	65 277 €	154 018 €	<1%
Coût d'administration	10% ont une infirmière à domicile	0%	0,42	65 158 €	153 737 €	<1%
		30%	0,42	65 492 €	154 526 €	<1%

4.8.3. Incertitude relative à la variabilité des paramètres du modèle

4.8.3.1. Analyses de sensibilité déterministes

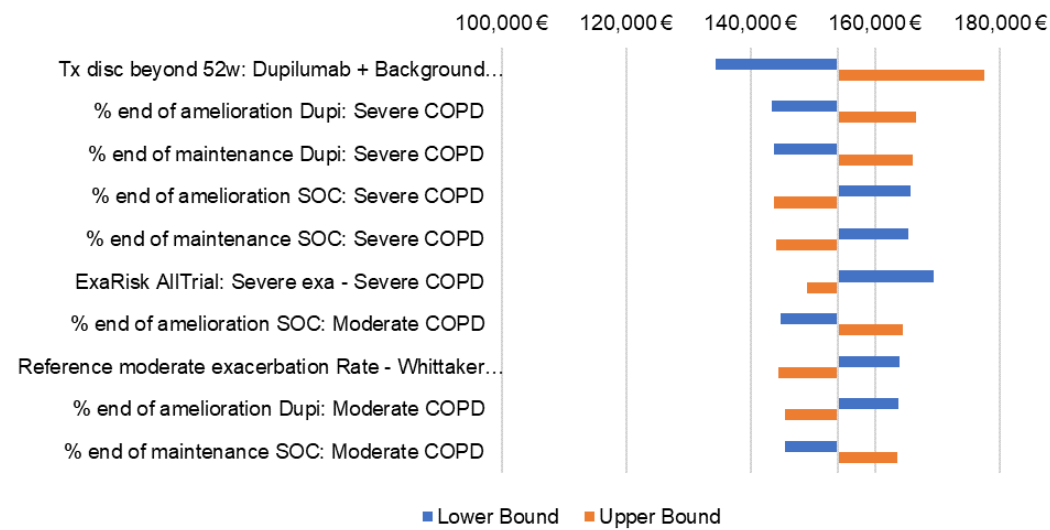
Tableau 48. Résultats de l'ASD sur les 10 paramètres impactant le plus les résultats

Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – octobre 2024

Paramètres	Borne basse		Borne haute	
	RDCR	% de variation	RDCR	% de variation
Analyse de référence : 154 000 €/QALY gagné				
Taux de discontinuation	134 319 €	-13%	177 419 €	15%
Distribution des patients à la fin de la phase d'amélioration dans le stade BPCO sévère (bras dupilumab)	143 428 €	-7%	166 431 €	8%
Distribution des patients à la fin de la phase de maintenance dans le stade BPCO sévère (bras dupilumab)	143 686 €	-7%	166 066 €	8%
Distribution des patients à la fin de la phase d'amélioration dans le stade BPCO sévère (bras placebo)	165 664 €	8%	143 701 €	-7%
Distribution des patients à la fin de la phase de maintenance dans le stade BPCO sévère (bras placebo)	165 285 €	7%	144 012 €	-6%
Taux d'exacerbation sévère à l'entrée	169 328 €	10%	148 974 €	-3%
Distribution des patients à la fin de la phase d'amélioration dans le stade BPCO modérée (bras placebo)	144 730 €	-6%	164 440 €	7%
Taux d'exacerbations modérées de référence (utilisés pour dériver les probabilités de transitions du module 2)	163 919 €	6%	144 344 €	-6%
Distribution des patients à la fin de la phase d'amélioration dans le stade BPCO modérée (bras dupilumab)	163 663 €	6%	145 392 €	-6%
Distribution des patients à la fin de la phase de maintenance dans le stade BPCO modérée (bras placebo)	145 532 €	-5%	163 479 €	6%

Figure 7. Diagramme de Tornado de l'analyse de référence pour le RDCR / QALY gagné

Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – octobre 2024



4.8.3.2. Analyse de sensibilité probabiliste

Tableau 49. Comparaison des résultats moyens de l'ASP et des résultats sur l'analyse de référence

Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – octobre 2024

Interventions	Coûts totaux (€)		QALY		RDCR Coût/QALY	
	Référence	ASP	Référence	ASP	Référence	ASP
Traitement Stan- dard	36 893 €	37 817 €	7,48	7,44	-	-
Dupilumab + traitement stan- dard	102 162 €	103 271 €	7,91	7,86	154 000 €/QALY	154 174 €/QALY

Figure 8. Repère coût résultats, analyse de référence

Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – octobre 2024

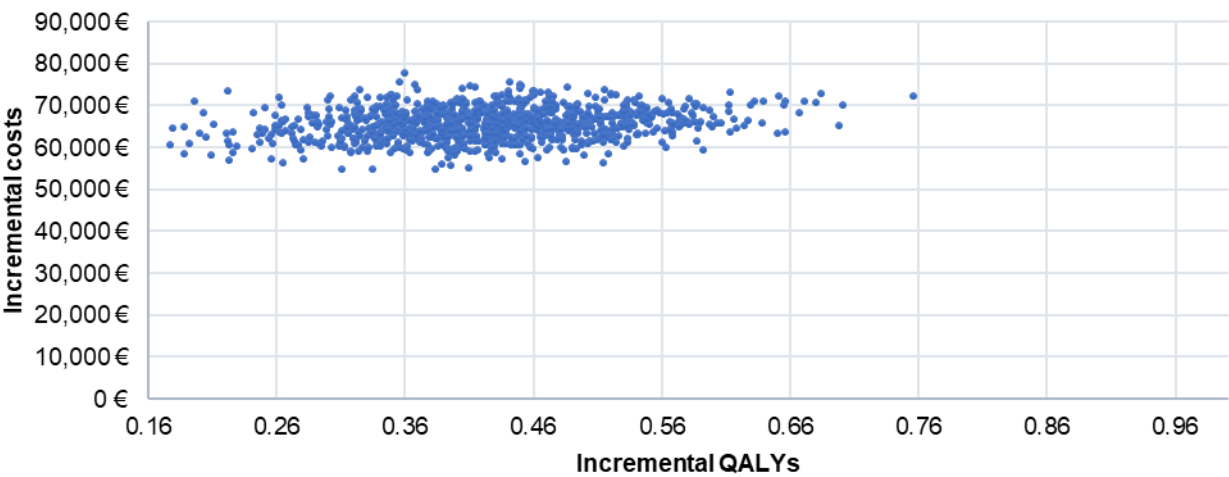
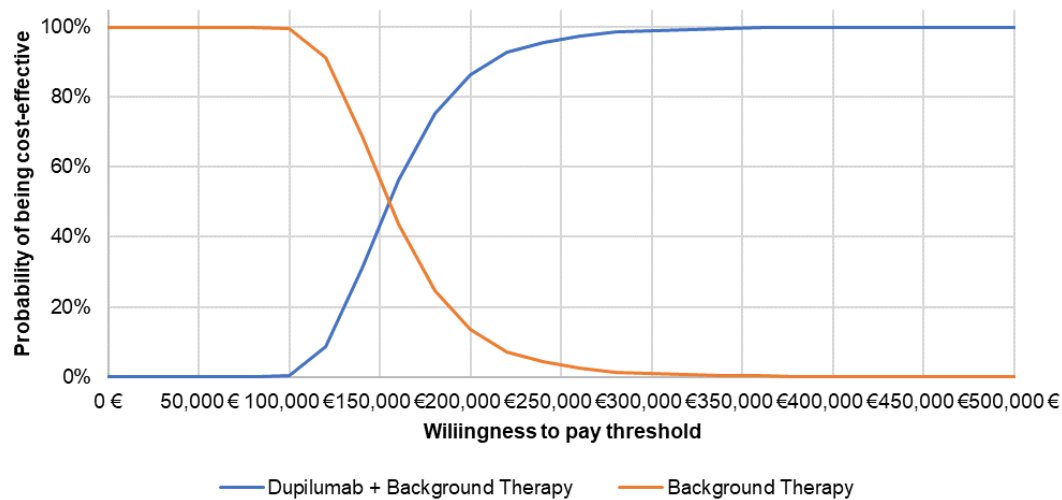


Figure 9. Courbe d'acceptabilité, analyse de référence
 Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – octobre 2024

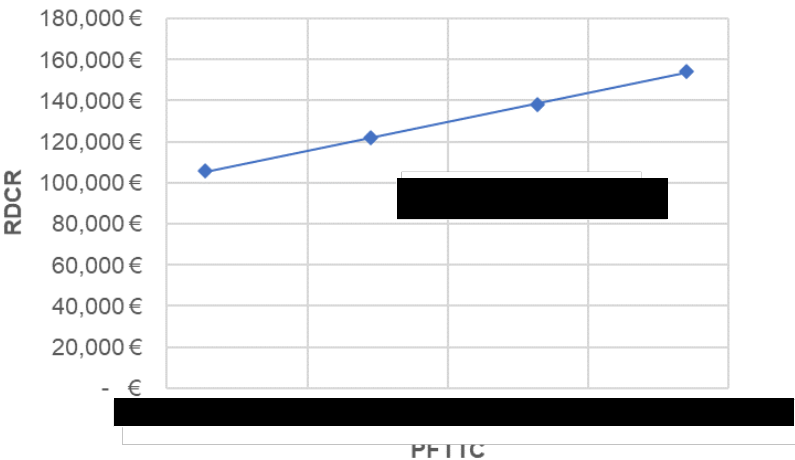


4.8.4. Incertitude relative au prix de DUPIXENT

Tableau 50. Analyses de sensibilité sur les prix du dupilumab
 Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – octobre 2024

Choix structurant	Valeur de l'analyse de référence	Valeur de l'analyse de sensibilité	RDCR (€/QALY gagné)	Variation du RDCR (en %)
Analyse de référence : 154 000 €/QALY gagné				
Prix public toutes taxes comprises du dupilumab	██████ € (PPTTC)	██████ € (-10% PPTTC)	137 882 €/QALY	-10%
		██████ € (-20% PPTTC)	121 763 €/QALY	-21%
		██████ € (-30% PPTTC)	105 645 €/QALY	-31%

Figure 10. Relation entre le RDCR et le PPTTC
 Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – octobre 2024



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

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

5.1.1. Estimation de la population

5.1.1.1. Population cible

Tableau 51. Effectifs éligibles à un traitement par DUPIXENT (dupilumab)

Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – octobre 2024

Population cible avant l'arrivée du nouveau produit	Valeur	Source
Population Française éligible à la triple thérapie	200 000	Avis de la commission de la transparence de TRIXEO®
Pourcentage continuant d'exacerber malgré la prise en charge	50%	Avis de la commission de la transparence de TRIXEO® Avis de la commission de la transparence de Trelegy Ellipta® & Elebrato Ellipta®
Pourcentage présentant une élévation des éosinophiles au-dessus du seuil de 300 cellules par µL	38%	Yun et al. (2018)
Total population cible	38 000	

5.1.1.2. Dynamique des populations

Tableau 52. Population éligible au traitement par an

Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – octobre 2024

Population éligible	Année 1	Année 2	Année 3
Population éligible à recevoir le dupilumab	38 000	38 114	38 228

5.1.2. Scénarios de traitements à comparer

5.1.2.1. Estimation des parts de marché du traitement évalué

Tableau 53. Distribution des parts de marché sans l'introduction de DUPIXENT

Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – octobre 2024

Scénario sans le produit évalué	Année 1	Année 2	Année 3
Part de marché du traitement standard	100%	100%	100%
Total	100%	100%	100%

Tableau 54. Distribution des parts de marché avec l'introduction de DUPIXENT

Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – octobre 2024

Scénario avec le produit évalué	Année 1	Année 2	Année 3
Part de marché de DUPIXENT en association au traitement standard			
Part de marché du traitement standard			
Total	100%	100%	100%

5.1.3. Le modèle de l'AIB

5.1.3.1. Intégration des données cliniques

5.1.3.1.1. Efficacité clinique

Tableau 55. Distribution des patients selon les stades de sévérité de la BPCO (essais BOREAS et NOTUS)

Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – octobre 2024

Traitement reçu	BPCO légère	BPCO modérée	BPCO sévère	BPCO très sévère
DUPIXENT en association au traitement standard	7,1%	49,5%	39,4%	3,9%
Traitement standard	4,3%	51,3%	40,5%	4,0%

Tableau 56. Taux d'exacerbations annuels (essais BOREAS et NOTUS)

Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – octobre 2024

Traitement reçu	Exacerbations modérées	Exacerbations sévères
DUPIXENT en association au traitement standard	0,776	0,072
Traitement standard	1,103	0,086

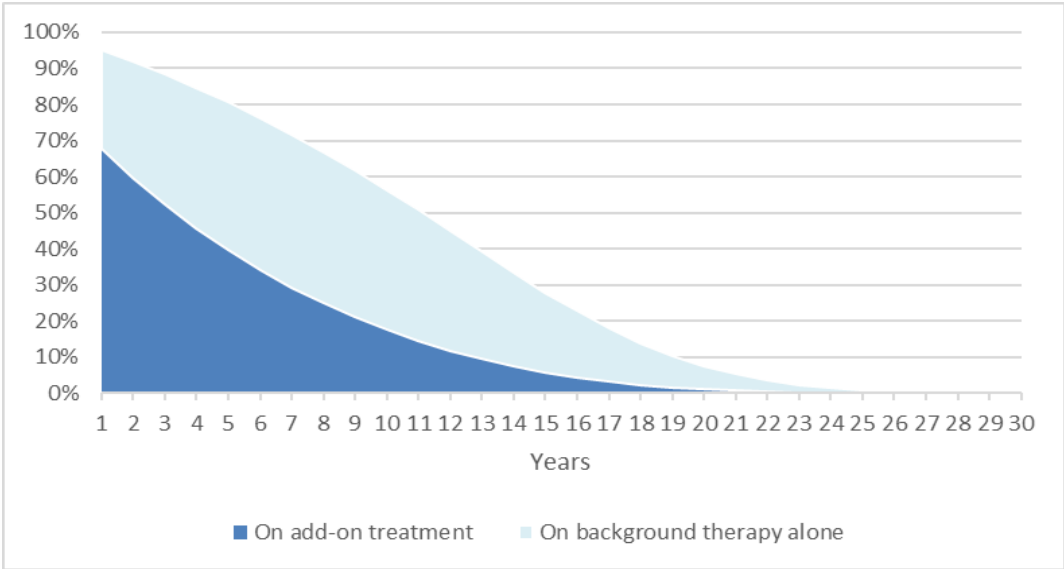
5.1.3.1.2. Arrêt du traitement

Tableau 57. Informations relatives à l'arrêt du traitement (essais BOREAS et NOTUS)

Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – octobre 2024

Paramètre	DUPIXENT en association au traitement standard	Commentaire
Taux de réponse	86,4%	Pour les patients initiant le dupilumab cette année là
Taux d'arrêt	9,3%	Pour tous les patients traités par le dupilumab Par an

Figure 11. Courbe de durée de traitement simulée pour le dupilumab
Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – octobre 2024



5.1.3.2. Evènements intercurrents

Complications cardiovasculaires

Tableau 58. Probabilité de survenue des complications CV (essais BOREAS et NOTUS)
Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – octobre 2024

Complication CV	Probabilité de survenue
Dupilumab + traitement standard	1,9%
Traitement standard	3,4%

Tableau 59. Répartition des complications CV Kunisaki et al. (2018)
Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – octobre 2024

Complication CV	Répartition
Accident vasculaire cérébral	41,5%
Infarctus du myocarde	30,5%
Angor instable	19,9%
Accident ischémique transitoire	8,2%

Evènements indésirables

Tableau 60. Probabilité de survenue des Els (essais BOREAS et NOTUS)
Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – octobre 2024

Evènement	Dupilumab + traitement standard	Traitement standard seul
Nasopharyngite	7,8%	7,4%
COVID-19	6,9%	7,1%

Evènement	Dupilumab + traitement standard	Traitement standard seul
Infection des voies respiratoires hautes	5,3%	6,1%
Infection des voies respiratoires basses	1,4%	2,2%
Bronchite	3,9%	4,5%
Rhinite	2,6%	1,8%
Pneumonie	2,2%	2,7%
Infection urinaire	3,0%	1,9%
Maux de tête	7,8%	6,6%
Hypertension	3,4%	4,6%
Diarrhée	3,7%	3,0%
Rage de dents	2,1%	1,2%
Gastrite	2,0%	0,7%
Dorsalgie	4,5%	3,1%
Arthralgie	3,1%	2,7%
Chute	1,3%	2,0%

5.1.3.3. Intégration des données économiques

Les postes de coûts considérés sont identiques à ceux du modèle d'efficience, à savoir :

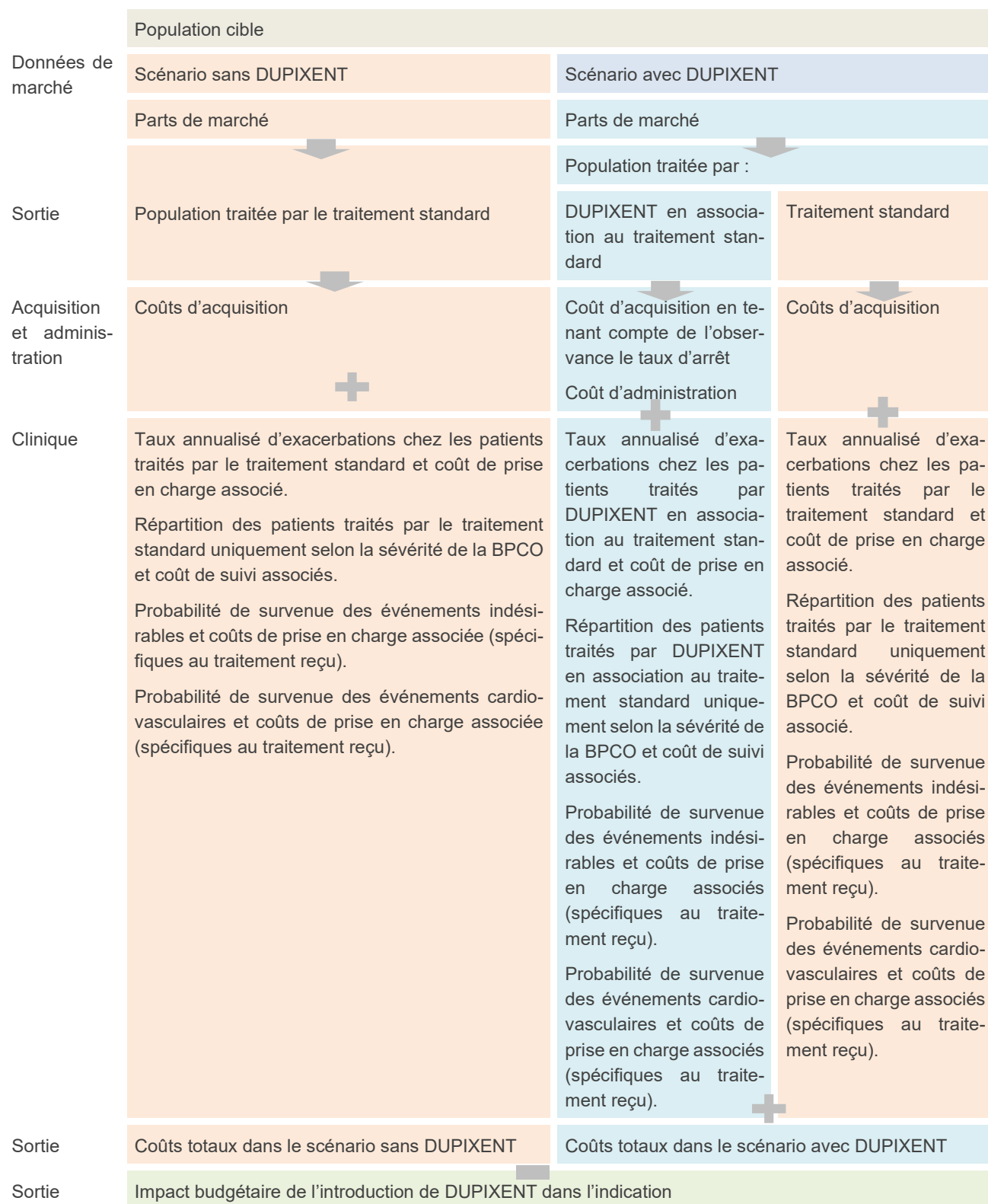
- les coûts liés à l'acquisition et l'administration des traitements ;
- les coûts associés au suivi de la BPCO selon son niveau de sévérité ;
- les coûts associés à la prise en charge des exacerbations selon leur sévérité ;
- les coûts associés à la prise en charges des événements indésirables et des complications cardiovasculaires.

L'Euro (€) est l'unité monétaire utilisée pour la valorisation des coûts. L'actualisation en €2024 a été réalisé via l'indice des prix à la consommation disponible sur le site de l'INSEE (32).

5.1.3.4. Présentation du modèle d'impact budgétaire

Figure 12. Présentation du modèle

Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – octobre 2024



5.2. Synthèse des choix méthodologiques proposés dans l'AIB

Tableau 61. Synthèse des choix méthodologiques de l'AIB du produit évalué

Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – octobre 2024

	Choix méthodologiques	Argumentaire/hypothèses	Références : guide HAS ou autres
Perspective	Assurance maladie obligatoire	Conformément au guide HAS de l'analyse de l'impact budgétaire	Guide HAS sur l'évaluation de l'AIB (38)
Horizon temporel	3 ans	Conformément au guide HAS de l'analyse de l'impact budgétaire	Guide HAS sur l'évaluation de l'AIB (38)
Actualisation	Résultats de l'AIB non actualisés	Présentation des résultats sous forme de flux annuels	Guide HAS sur l'évaluation de l'AIB (38)
Populations cible	Patients adultes souffrant d'une BPCO caractérisée par un taux élevé d'éosinophiles sanguins, non contrôlée par l'association CSI/LABA/LAMA ou par l'association LABA/LAMA seule si les CSI ne sont pas adaptés	Indication identique à celle de l'AMM et à la population de remboursement. Population cible revendiquée.	-
Scénarios à comparer	Scénario sans dupilumab	Evaluation de l'impact de l'addition du dupilumab au traitement standard	Guide HAS sur l'évaluation de l'AIB (38)
	Scénario avec dupilumab		
Données cliniques	Considération de taux d'exacerbations annualisés et répartitions des patients dans les différents stades de sévérité de la BPCO différent selon les traitements reçus, et des complications cardiovasculaires et événements indésirables liés aux traitements	Intégration de leur impact sur les dépenses de santé	Données agrégées de BOREAS et NOTUS
Coûts	Coûts d'acquisition des traitements, au montant remboursé par l'AM	Prise en charge documentée par les recommandations cliniques et les avis d'experts cliniciens 68,11% des patients sont sous ALD et sont couverts à 100% sur leurs dépenses de santé Coûts valorisés selon les recommandations en vigueur	Annexe 3 Etude SNDS BREATH Guide HAS sur l'évaluation de l'AIB(38)
	Coûts d'administration des traitements		
	Coûts de prise en charge des exacerbations modérées		
	Coûts de prise en charge des exacerbations sévères		
	Coûts de prise en charge des événements cardiovasculaires		

	Choix méthodologiques	Argumentaire/hypothèses	Références : guide HAS ou autres
	Coûts de suivi de la BPCO		
	Coûts des consultations	Prise en charge documentée par les recommandations cliniques et les avis d'experts cliniciens	Annexe 3
	Coûts des examens biologiques		
	Coûts des actes techniques	68,11% des patients sont sous ALD et sont couverts à 100% sur leurs dépenses de santé	Etude SNDS BREATH
	Coût de la réhabilitation respiratoire		
	Coûts de prise en charge des EI	Coûts valorisés selon les recommandations en vigueur	Guide HAS sur l'évaluation de l'AIB(38)
	Coûts des transports médicaux		
Présentation des résultats	Les résultats sont présentés par poste de coûts et par bras de traitement	Permet une présentation détaillée des résultats	-
Analyses de sensibilité	Analyse de sensibilité déterministe et analyses en scénario	Conformément au guide HAS de l'analyse de l'impact budgétaire	Guide HAS sur l'évaluation de l'AIB(38)

5.3. Présentation des résultats

5.3.1. Présentation des populations

Tableau 62. Population rejointe – Analyse de référence

Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – octobre 2024

Populations d'intérêt	Produit	Année 1	Année 2	Année 3
Population cible		38 000	38 114	38 228
Scénario sans dupilumab				
Population rejointe	Dupilumab + traitement standard	0	0	0
	Traitement standard seul	38 000	38 114	38 228
Scénario avec dupilumab				
Population rejointe	Dupilumab + traitement standard	████	████	████
	Traitement standard seul	████	████	████

5.3.2. L'impact budgétaire

Tableau 63. Coût total annuel et cumulé pour chaque traitement – analyse de référence

Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – octobre 2024

	Années	Année 1	Année 2	Année 3	Cumul
Scénario sans dupilumab					
Coûts totaux	Coûts d'acquisition	€ 18 687 131	€ 18 743 192	€ 18 799 422	€ 56 229 745
	Coûts d'administration	€ 0	€ 0	€ 0	€ 0
	Coûts de prise en charge des exacerbations	€ 12 664 474	€ 12 702 467	€ 12 740 575	€ 38 107 516
	Coûts liés au suivi de la maladie	██████████	██████████	██████████	██████████
	Coûts liés à la prise en charge des EI	██████████	██████████	██████████	██████████
	Coûts liés à la prise en charge des événements cardio-vasculaires	€ 2 475 952	€ 2 483 380	€ 2 490 830	€ 7 450 162
	TOTAL	€ 55 538 358	€ 55 704 973	€ 55 872 088	€ 167 115 40
Scénario avec dupilumab					
Coûts totaux	Coûts d'acquisition	██████████	██████████	██████████	██████████
	Coûts d'administration	€ 222 559	€ 494 287	€ 559 740	€ 1 276 586
	Coûts de prise en charge des exacerbations	€ 12 368 272	€ 12 044 625	€ 11 995 621	€ 36 408 519
	Coûts liés au suivi de la maladie	██████████	██████████	██████████	██████████
	Coûts liés à la prise en charge des EI	€ 1 412 700	€ 1 378 870	€ 1 374 023	€ 4 165 593
	Coûts liés à la prise en charge des événements cardio-vasculaires	€ 2 323 026	€ 2 143 741	€ 2 106 217	€ 6 572 984
	TOTAL	€ 128 126 331	€ 216 917 677	€ 238 432 474	€ 583 476 482

Tableau 64. Impact budgétaire relatif à l'introduction du dupilumab dans la prise en charge de l'indication évaluée

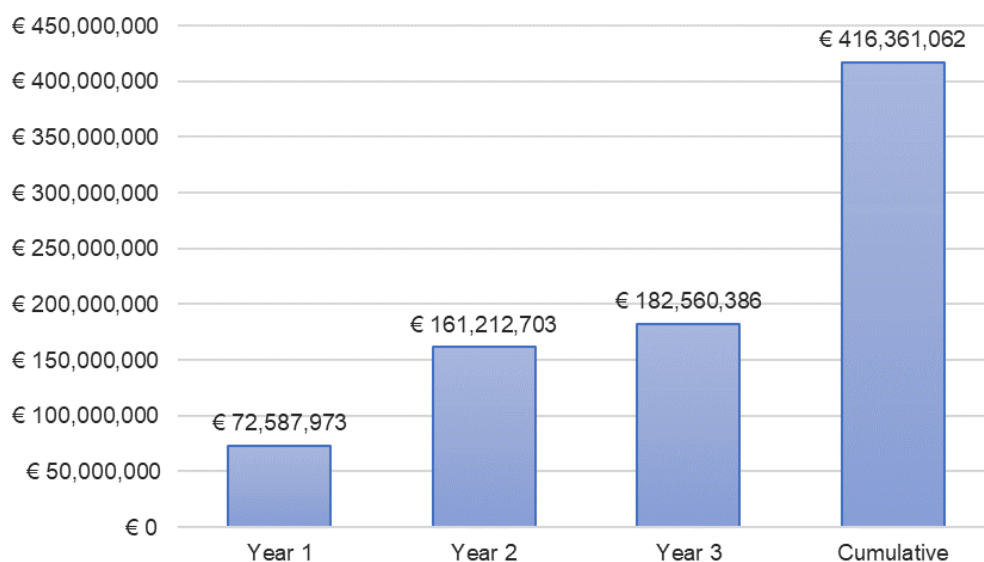
Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – octobre 2024

Années	Année 1	Année 2	Année 3	Coût total incrémental, scénario avec vs. sans dupilumab
Δ Coûts d'acquisition	██████████	██████████	██████████	██████████
Δ Coûts d'administration	222 559 €	494 287 €	559 740 €	1 276 586 €
Δ Coûts de prise en charge des exacerbations	-296 202 €	-657 843 €	-744 954 €	-1 698 998 €

Années	Année 1	Année 2	Année 3	Coût total incrémental, scénario avec vs. sans dupilumab
Δ Coûts liés au suivi de la maladie				
Δ Coûts liés à la prise en charge des EI	-31 256 €	-69 417 €	-78 609 €	-179 281 €
Δ Coûts liés à la prise en charge des événements cardiovasculaires	-152 926 €	-339 639 €	-384 613 €	-877 179 €
Impact budgétaire total	72 587 973 €	161 212 703 €	182 560 386 €	416 361 062 €
Variation	130,7%	289,4%	326,7%	249,1%

Figure 13. Impact budgétaire par année de la simulation

Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – octobre 2024



5.3.3. Résultats des analyses de sensibilité

5.3.3.1. Analyses de sensibilité en scénario

Tableau 65. Synthèse des résultats cumulés des analyses de sensibilité sur un horizon temporel de 3 ans

Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – octobre 2024

Analyse	Coût total (cumulé sur 3 ans)		Impact budgétaire (Cumulé sur 3 ans)	Variation par rapport à l'analyse de référence (%)
	Sans dupilumab	Avec dupilumab		
Analyse de référence	164 115 420 €	583 476 482 €	416 361 062 €	-
Scénario 1A : progression linéaire, pénétration faible sur le marché	167 115 420 €	552 274 023 €	385 158 603 €	-8%

Analyse	Coût total (cumulé sur 3 ans)		Impact budgétaire (Cumulé sur 3 ans)	Variation par rapport à l'analyse de référence (%)
	Sans dupilumab	Avec dupilumab		
Scénario 1B : progression linéaire, pénétration forte sur le marché	167 115 420 €	646 068 614 €	478 953 194 €	+13%
Scénario 2A : +10% taille de la population cible	183 826 962 €	641 824 130 €	457 997 168 €	+10%
Scénario 2B : -10% taille de la population cible	150 403 878 €	525 128 834 €	374 724 956 €	-10%
Scénario 3A : -10% du prix d'acquisition du dupilumab	167 115 420 €	541 832 569 €	374 717 150 €	-10%
Scénario 3B : -20% du prix d'acquisition du dupilumab	167 115 420 €	500 045 355 €	332 929 935 €	-20%
Scénario 3C : -30% du prix d'acquisition du dupilumab	167 115 420 €	458 258 141 €	291 142 721 €	-30%

5.3.3.2. Analyses de sensibilité déterministe

Tableau 66. Paramètres intégrés dans la DSA ayant le plus d'impact sur les résultats de l'analyse d'impact budgétaire

Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – octobre 2024

Paramètres	Borne basse		Borne haute	
	Impact budgétaire (millions d'€)	% de variation	Impact budgétaire (millions d'€)	% de variation
Impact budgétaire cumulée sur 3 ans en analyse de référence : 416 361 062 €				
Coûts d'acquisition (dupilumab + traitement standard), annuel (+/- 20%)	██████████	-21%	██████████	20,8%
Taux d'observance, [80% ;100%]	332 734 089 €	-20%	416 361 062 €	0,0%
Coûts d'acquisition (Traitement standard), annuel (+/- 20%)	420 221 749 €	1%	386 784 653 €	-7,1%
Coûts liés au suivi de la maladie (année 3) : Traitement standard, annuel (+/- 20%)	418 092 964 €	0,4%	410 724 707 €	-1,4%
Coûts liés au suivi de la maladie (année 3) : Dupilumab + traitement standard (+/- 20%)	415 084 476 €	-0,3%	421 370 619 €	1,2%
Coûts liés au suivi de la maladie (année 2) : Traitement standard (+/- 20%)	415 393 234 €	-0,2%	419 510 790 €	0,8%
Coûts liés au suivi de la maladie (année 2) : Dupilumab + traitement standard (+/- 20%)	417 788 266 €	0,3%	414 933 858 €	-0,3%

Paramètres	Borne basse		Borne haute	
Coûts liés à la prise en charge des exacerbations (année 3) : Traitement standard (+/- 20%)	414 959 721 €	-0,3%	417 762 403 €	0,3%
Coûts liés à la prise en charge des exacerbations (année 2) : Traitement standard (+/- 20%)	417 621 376 €	0,3%	415 100 748 €	-0,3%

Figure 14. Diagramme de Tornado sur l'impact budgétaire

Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – octobre 2024

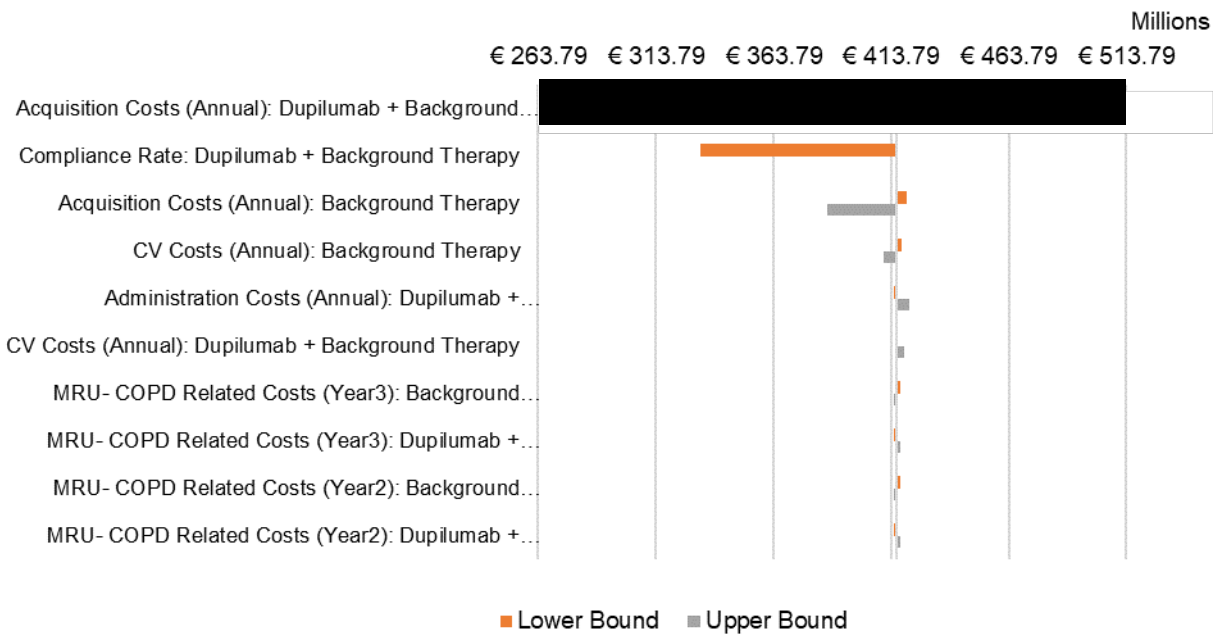


Table des annexes

Annexe 1.	Documents supports	84
Annexe 2.	Échange technique avec l'industriel	85

Annexe 1. Documents supports

L'analyse critique évalue la recevabilité de l'évaluation économique au regard du guide méthodologique en vigueur (HAS, 2020).

L'analyse critique est fondée sur les documents transmis par l'industriel à la HAS :

- rapport de présentation en vue d'une soumission à la CEESP (version actualisée du 21/10/2024 faisant suite à l'échange technique) ;
- rapport technique de l'analyse de l'efficience (version actualisée du 21/10/2024 faisant suite à l'échange technique) ;
- rapport technique de l'analyse d'impact budgétaire (version actualisée du 21/10/2024 faisant suite à l'échange technique) ;
- versions électroniques des modèles au format Excel (version actualisée du 21/10/2024 faisant suite à l'échange technique) ;
- réponses aux questions émises lors de l'échange technique.

Des documents complémentaires ont également été fournis dans le dossier :

- bibliographies du rapport de présentation et des rapports techniques.

Annexe 2. Échange technique 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 le 22/10/2024.

L'échange technique est à l'initiative du SEM et n'a pas vocation à être systématique. Il a pour objectif de questionner certains choix méthodologiques retenus par l'industriel, sans visée d'exhaustivité à ce stade de l'expertise.

Ce point d'étape du processus d'expertise du dossier par le service n'a pas valeur de validation des choix et hypothèses retenus par l'industriel.

Les approches recommandées sont développées dans les guides méthodologiques dédiés à l'évaluation économique et à l'analyse d'impact budgétaire.

Les éléments en gras doivent être traités en priorité. Lorsque des modifications de l'analyse principale sont recommandées dans le modèle d'efficacité ou les modèles d'impact budgétaire, l'ensemble des analyses de sensibilité doivent être mises à jour.

Le(s) rapport(s) technique(s) et le(s) modèle(s) mis à jour suite à l'échange technique doit(ont) être fourni(s). Le rapport technique est mis à jour en identifiant clairement les éléments modifiés.

Tout dossier incomplet entraînera sa suspension.

Analyse d'efficacité

Les questions développées plus loin invitent les auteurs à expliquer ou justifier certains choix méthodologiques et, le cas échéant, à les modifier faute d'arguments solides.

Les questions posées peuvent amener l'industriel à proposer d'autres modifications non spécifiées par le service, dès lors qu'elles sont dûment argumentées.

DONNEES CLINIQUES ET CONTEXTE EPIDEMIOLOGIQUE

1. Pouvez-vous présenter l'ensemble des caractéristiques des patients de chacun des essais BOREAS et NOTUS indépendamment ?

CHOIX STRUCTURANTS DE L'EVALUATION

Généralités

2. De manière générale, dès qu'une source externe est mobilisée, il est nécessaire de présenter la méthode de sélection (ex. revue systématique de la littérature), réaliser une comparaison des patients de cette source à la population simulée et discuter de la cohérence des données mobilisées et de l'éventuelle incertitude générée par leur utilisation. Pouvez-vous mener cet exercice à chaque fois que cela est nécessaire, en particulier concernant :
 - a. l'étude de Whittaker et al. (2022) pour l'estimation de la probabilité des transitions contenues dans les états de santé de sévérité de la BPCO ;
 - b. l'étude de Fenwick et al. (2021) pour l'estimation des probabilités de transition entre les états de santé relatifs à la sévérité de la BPCO ;

- c. l'étude de Shavelle et al. (2009) pour l'estimation de la surmortalité associée au stade de sévérité de la BPCO ;
- d. l'étude de Kusinaki et al. (2018) pour l'estimation des complications cardiovasculaires ;
- e. l'étude de Jackson et al. (2024) concernant l'estimation de la perte en qualité de vie associée aux exacerbations ?

Population d'analyse

- 3. Pouvez-vous décrire les différentes sous-populations prévues aux protocoles et issues des deux essais BOREAS et NOTUS (notamment à travers des Forest-plots) puis justifier, au regard des éléments apportés, l'absence d'analyse en sous-population ?

Comparateurs

- 4. Pouvez-vous davantage discuter de l'impact de l'exclusion de l'azithromycine dans l'analyse principale compte-tenu de son utilisation dans la pratique clinique courante française et de son inclusion dans les dernières recommandations internationales ?

Explication : L'étude SNDS présentée est spécifique des patients pris en charge en hospitalier, le taux d'utilisation pourrait être sous-estimé par rapport à la pratique courante.

- 5. Pouvez-vous justifier l'exclusion des comparateurs non médicamenteux de l'analyse, tels que le sevrage tabagique ou l'activité physique ? Une discussion approfondie de l'impact de ce choix sur les coûts modélisés et les résultats du modèle est attendue.

CHOIX DE MODELISATION

Population simulée

- 6. En lien avec la question 1, pouvez-vous présenter et discuter spécifiquement les caractéristiques des patients français de l'essai NOTUS ?
- 7. Pouvez-vous compléter l'analyse de la représentativité de la population simulée à la population française notamment en comparant :
 - a. les traitements ultérieurs ;
 - b. les antécédents de complications (cardiaques, etc.) ?

Par ailleurs, disposez-vous de données permettant de renseigner la répartition en vie réelle des patients français susceptibles d'être traités par dupilumab, en termes de stade de la BPCO ?

- 8. Pouvez-vous discuter de l'impact attendu de la différence d'âge moyen et du nombre moyen d'exacerbations entre la population simulée et la population de l'étude BREATH sur les résultats du modèle et de potentielles différences sur les autres caractéristiques en lien avec la question 7 ?

Choix et structure du modèle

- 9. Pouvez-vous apporter des éléments de justification sur la pertinence clinique et statistique de la définition retenue pour la réponse des patients au traitement par dupilumab mobilisée dans le module 1 du modèle permettant la répartition des patients dans les groupes répondeurs/non répondeurs ?
- 10. Concernant les niveaux des exacerbations, pouvez-vous :

- a. justifier l'absence du niveau de sévérité « exacerbations légères » dans le second module du modèle ?
 - b. définir les critères cliniques permettant la définition des niveaux de sévérité des exacerbations ? Une présentation de l'outil EXACT en annexe permettrait une meilleure compréhension des critères définissant la sévérité des exacerbations.
11. Dans le modèle, les exacerbations ont été considérées comme un état de santé et non comme un événement intercurrent. Ce choix est discutable cliniquement et méthodologiquement et pourrait impacter l'appréciation de la pertinence de la structure du modèle. Pouvez-vous :
- a. argumenter et discuter davantage ce choix en analyse principale ? Quel est l'impact attendu de ce choix sur les résultats du modèle ?
 - b. comparer ce choix de modélisation aux approches retenues dans les études identifiées dans la littérature ?

Probabilités de transition

12. Pouvez-vous présenter et commenter les données d'efficacité et de tolérance des essais mobilisées dans le cadre du calcul des probabilités de transition, notamment sous forme de tableaux et de courbes de Kaplan-Meier ?
13. Pouvez-vous clarifier la durée de traitement du dupilumab modélisée et apporter une justification de cette durée en lien avec la pratique attendue en vie réelle (traitement à vie ou traitement sur une période déterminée) ?
14. Pouvez-vous discuter l'absence de démonstration statistiquement significative d'un effet du dupilumab sur la survenue des exacerbations sévères, et proposer une analyse de sensibilité en scénario dans laquelle la survenue des exacerbations sévères est identique entre les bras de traitement ?
15. Concernant l'intégration de la mortalité, pouvez-vous :
- a. justifier davantage que la modélisation d'une mortalité spécifique au stade de sévérité de la BPCO d'une part et au nombre et à la sévérité des exacerbations d'autre part n'induit pas un risque de surestimation de la mortalité ?
 - b. justifier le choix d'un facteur de surmortalité identique pour la BPCO sévère et très sévère ?
 - c. comparer la définition retenue pour les exacerbations modérées et sévères entre le modèle et la source utilisée pour modéliser la surmortalité liée aux exacerbations (Whittaker et al. 2022) ?
 - d. décrire explicitement la méthode mobilisée pour l'obtention des facteurs de surmortalité associée aux exacerbations à partir de l'étude de Whittaker et al. (2022) ?
 - e. justifier le choix de recourir aux données des études Whittaker et al. et Oussendik et al. plutôt qu'aux données de l'étude BREATH ?
 - f. réaliser des analyses de sensibilité en scénario afin d'explorer l'incertitude liée à ce choix de modélisation ?
16. Pouvez-vous justifier l'hypothèse selon laquelle le risque de survenue d'exacerbations est lié à l'historique des exacerbations du cycle précédent ? Des analyses de sensibilité en scénario permettant l'exploration de l'incertitude liée à ce choix, notamment une analyse ne prenant pas en compte l'historique du cycle précédent sont attendues.

Gestion de la dimension temporelle

17. Concernant la durée des cycles, pouvez-vous :
 - a. justifier davantage la durée retenue, de 1 an, au regard de la pathologie concernée par ce dossier, de la pratique clinique et comparativement aux choix faits dans les études modélisant la BPCO, publiées dans la littérature ?
 - b. préciser si une correction de demi-cycle a été modélisée ?
18. Concernant l'effet traitement, pouvez-vous :
 - a. en lien avec la question 13, développer le choix modélisé concernant le maintien de l'effet de traitement et, notamment, discuter la pertinence clinique de transposer l'hypothèse de maintien de l'effet traitement de dupilumab dans la dermatite atopique à la BPCO ?
 - b. en fonction des éléments apportés en a. et en b et en lien avec la question sur les traitements ultérieurs, ajuster l'effet traitement dans l'analyse principale et réaliser des analyses de sensibilité en scénario testant un maintien de l'effet traitement plus court ou plus long et pouvant correspondre à la pratique attendue ?

Evènements intercurrents

19. Concernant les complications, pouvez-vous :
 - a. détailler la méthode de sélection des complications (i.e. complications cardiovasculaires considérées et absence des complications infectieuses), notamment en lien avec les éléments de la littérature et les données des essais pivots ?
 - b. justifier le choix de la source pour définir le taux de survenue des complications cardiovasculaires au-delà de la période de suivi des essais ?
 - c. présenter une analyse de sensibilité en scénario où les complications sont identiques dans les deux bras dans la mesure où les protocoles n'ont pas été conçus pour démontrer une différence d'efficacité entre le bras de patients sous dupilumab et le bras de patients sous SoC.
20. Concernant les événements indésirables (EIs), pouvez-vous expliciter la prise en compte des EIs dans le modèle (durée de survenue, occurrence et impact sur les résultats) ? Par ailleurs, pouvez-vous conduire une analyse de sensibilité en scénario les excluant ?
21. Concernant les arrêts de traitements, pouvez-vous définir et développer précisément cet événement dans chacun des deux bras de traitement ?
22. Est-ce qu'un (re)traitement par dupilumab ou une autre molécule est possible pour les patients de chacun des deux bras de traitement dans le module 2 du modèle ? Le cas contraire, une discussion par rapport à la pratique courante attendue devra être menée.

IDENTIFICATION, MESURE ET VALORISATION DES UTILITES

De manière générale, la section portant sur la mesure et la valorisation des utilités est insuffisamment détaillée et justifiée. Des éléments d'explication complémentaires et de documentation sont attendus dans la version mise à jour du rapport.

23. Toute la documentation permettant de soutenir la sélection du modèle final retenu doit être fournie. En particulier, pouvez-vous :
 - a. fournir la documentation statistique permettant de soutenir le choix des covariables incluses dans le modèle (notamment sur la significativité des covariables) ?
 - b. discuter la pertinence clinique du choix des covariables ?

24. Indiquer les taux de réponse et les scores au questionnaire EQ-5D-5L au cours de l'étude clinique NOTUS ? le cas échéant, présenter la méthode de gestion des données manquantes ?
25. Pouvez-vous citer précisément la référence utilisée pour la matrice de valorisation française des scores d'utilité ?
26. Dans le tableau 38 présentant les scores d'utilité associés au stade de sévérité de la BPCO, pouvez-vous renseigner les écart-types ?
27. Pouvez-vous discuter la plausibilité clinique des scores d'utilité inclus dans le modèle ?
28. Pouvez-vous présenter des analyses de sensibilité en scénario avec des scores d'utilité correspondant aux états de santé estimés à partir du questionnaire EQ-5D-5L issus de la littérature ?
29. Pouvez-vous confirmer que l'analyse de sensibilité en scénario réalisée correspond bien à une conversion des données EQ-5D-5L en données EQ-5D-3L, valorisées selon la matrice de pondération des préférences françaises ? Si ce n'est pas le cas, pouvez-vous réaliser cette analyse en considérant un mapping mobilisant une matrice de valorisation française en analyse de sensibilité en scénario ?

Explication : page 63 du rapport technique, il est écrit « En analyse de sensibilité, les estimations obtenues en convertissant les résultats collectés à partir du questionnaire 5L avec la matrice spécifique au 3L puis en mappant ces résultats au format 5L (crosswalk) ont été testées. ».

30. Concernant les désutilités associées aux exacerbations, pouvez-vous :
 - a. justifier la durée de 1 mois retenue dans la modélisation ?
 - b. justifier la modélisation d'une durée identique pour les exacerbations modérées et sévères ?
 - c. vérifier et discuter si la prise en compte des désutilités liées aux exacerbations n'induit pas un double comptage dans l'estimation des scores d'utilité correspondant aux états de santé ?
31. Seuls les coûts des événements cardiovasculaires ont été pris en compte dans le modèle. Sauf justification contraire robuste additionnelle, il est attendu que les événements cardiovasculaires soient pris en compte en termes de désutilité dans la modélisation.

Explication : l'absence de source française pour renseigner la désutilité n'est pas une justification suffisante pour exclure les événements cardiovasculaires de l'analyse.

IDENTIFICATION, MESURE ET VALORISATION DES COUTS

32. Pouvez-vous vérifier et justifier la valorisation des coûts pour les séjours hospitaliers ? Des incohérences apparaissent entre la méthode décrite (« Les coûts des GHS ont tenu compte des données de l'ENC (€2021) si les données disponibles étaient de qualité suffisante, ou des tarifs GHS 2023, si l'indicateur de fiabilité était décrit comme « mauvais » ou le taux de sondage inférieur à 20% ») et les coûts, in fine, présentés dans l'annexe et pris en compte dans l'analyse ?
33. Concernant les spécialités du traitement de fond, pouvez-vous :
 - a. justifier l'absence de recours aux données des essais pivots pour modéliser la répartition des traitements SoC ?
 - b. justifier le choix de sélectionner les conditionnements correspondants à un mois de traitement dans un contexte d'une maladie chronique ?
34. Pouvez-vous justifier l'absence de considération des coûts de fin de vie dans l'analyse ?

35. Concernant l'estimation des coûts de la prise en charge thérapeutique de la BPCO, pouvez-vous justifier davantage l'exclusion de certains coûts, notamment les coûts relatifs à la vaccination des patients ou au sevrage tabagique ?
36. Les fréquences de suivi selon la sévérité de la maladie (tableau 50 du rapport technique de l'analyse d'efficacité) semblent différer entre le rapport et le modèle. Pouvez-vous vérifier le rapport technique et le modèle d'efficacité ?

VALIDATION

37. Pouvez-vous compléter l'exercice de validation interne par la comparaison entre les données des essais pivot à 64 semaines et les données simulées dans le modèle concernant la répartition des patients entre les différents états de sévérité de la BPCO ?
38. Pouvez-vous mener un exercice de validation croisée davantage étayé, notamment avec la comparaison des choix structurants et hypothèses faites dans les deux évaluations ?

ANALYSES DE SENSIBILITE

39. De manière générale, une exploration plus approfondie de l'incertitude liée aux choix structurants et aux hypothèses modélisées à travers des analyses de sensibilité en scénario est attendue, en particulier concernant les choix issus d'avis d'experts ?
40. Concernant les analyses de sensibilité testant les paramètres du modèle, pouvez-vous :
 - a. privilégier les bornes d'intervalles de confiance à 95% lorsque qu'ils sont disponibles pour les analyses déterministes ?
 - b. considérer, dans le choix des distributions associées aux paramètres dans les analyses probabilistes, les écart-types estimés quand ces derniers sont disponibles ?
 - c. justifier le recours à une loi gamma pour tester le risque d'exacerbation à l'entrée du modèle dans l'analyse probabiliste ?
41. Pouvez-vous fournir la disposition à payer pour laquelle dupilumab est coût-efficace à une probabilité de 80% ?

Analyses d'impact budgétaire

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

Horizon temporel

1. 1. Il est mentionné (sans argumentation) dans le rapport technique qu'un horizon temporel de 3 ans est choisi conformément au guide méthodologique de la HAS. Pouvez-vous davantage justifier l'horizon temporel retenu dans l'analyse de référence notamment en regard de la dynamique proposée des parts de marché ?

Parts de marché

2. Pouvez-vous davantage justifier les parts de marché simulées ?
3. Pouvez-vous réaliser des analyses de sensibilité en scénario sur les parts de marché considérant différentes hypothèses de pénétration du dupilumab sur le marché ?

Explication : Les analyses de sensibilité actuelles sur les parts de marché sont fondées sur des bornes arbitraires (+/- 10%).

MODELISATION

4. Pouvez-vous préciser et justifier l'approche analytique mobilisée pour la modélisation (i.e. approche des cohortes ouvertes ou fermées) ?

IDENTIFICATION, MESURE ET VALORISATION DES COUTS

5. Pouvez-vous discuter la plausibilité clinique de modéliser des coûts liés à la prise en charge des EI plus importants dans le bras SoC que dans le bras dupilumab ?
6. Dans le tableau 26 page 29, pouvez-vous vérifier les coûts unitaires pour éviter toute confusion, il semblerait qu'il manque la ponctuation des décimales ?

ANALYSES DE SENSIBILITE

7. Concernant les analyses de sensibilité déterministes, pouvez-vous privilégier les bornes d'intervalles de confiance à 95% aux bornes fixées arbitrairement lorsque qu'elles sont disponibles ?

Table des illustrations et des tableaux

Table des figures

Figure 1. Schéma des études BOREAS et NOTUS	37
Figure 2. Schéma du module 1 reproduisant les observations cliniques	41
Figure 3. Stratification des patients à l'entrée du modèle de Markov (à la fin des observations cliniques)	41
Figure 4. Modèle de Markov incluant les états de santé relatifs à la sévérité de la BPCO et ceux relatifs aux exacerbations	42
Figure 5. Taux de réponse au questionnaire de qualité de vie	51
Figure 6. Traces de Markov (analyse de référence)	65
Figure 7. Diagramme de Tornado de l'analyse de référence pour le RDCR / QALY gagné	70
Figure 8. Repère coût résultats, analyse de référence	70
Figure 9. Courbe d'acceptabilité, analyse de référence	71
Figure 10. Relation entre le RDCR et le PPTTC	71
Figure 11. Courbe de durée de traitement simulée pour le dupilumab	74
Figure 12. Présentation du modèle	76
Figure 13. Impact budgétaire par année de la simulation	80
Figure 14. Diagramme de Tornado sur l'impact budgétaire	82

Table des tableaux

Tableau 1. Synthèse des réserves sur l'étude d'efficience	8
Tableau 2. Synthèse des réserves sur l'étude d'impact budgétaire	9
Tableau 3. Contexte administratif*	11
Tableau 4. Contexte clinique	12
Tableau 5. Essais cliniques en cours	12
Tableau 6. Présentation des études BOREAS et NOTUS	37
Tableau 7. Résultats du critère de jugement principal et des critères de jugement secondaires clés inclus dans la procédure d'analyse hiérarchique (Population ITT) – Etude BOREAS	38
Tableau 8. Résultats du critère de jugement principal et des critères de jugement secondaires clés inclus dans la procédure d'analyse hiérarchique (Population ITT) – Etude NOTUS	39
Tableau 9. Mise en perspective des caractéristiques des patients de la population simulée et de celles de l'étude BREATH	40
Tableau 10. Données collectées dans les essais BOREAS et NOTUS	43
Tableau 11. Critères de sélection des études utilisées	43

Tableau 12. Données d'efficacité obtenues des essais BOREAS et NOTUS sur la fonction respiratoire	44
Tableau 13. Distribution des patients selon le stade de sévérité de la BPCO à l'entrée dans le modèle	44
Tableau 14. Distribution des patients selon le stade de sévérité de la BPCO à l'issue de la phase d'amélioration, par stratégie	44
Tableau 15. Distribution des patients selon le stade de sévérité de la BPCO à l'issue de la phase de maintenance, par stratégie	45
Tableau 16. Taux de réponse au traitement par le dupilumab	45
Tableau 17. Distribution des patients à l'entrée du modèle de Markov, par niveau de sévérité et par stratégie	45
Tableau 18. Probabilités de transition par cycle pour les transitions contenues dans les stades de sévérité	46
Tableau 19. Probabilités de transition par cycle pour les transitions entre les états de santé (Fenwick et al. (2021))	47
Tableau 20. Surmortalité associée au stade de sévérité de la BPCO (Shavelle et al. (2009))	47
Tableau 21. Surmortalité associée aux exacerbations (Whittaker et al. (2022))	47
Tableau 22. Taux de survenue annuel des complications cardiovasculaires durant la période de l'essai, par stratégie	48
Tableau 23. Taux de survenue annuel des complications cardiovasculaires au-delà de la période de l'essai (Kunisaki et al. (2018))	48
Tableau 24. Événements indésirables inclus dans l'analyse (essais BOREAS et NOTUS)	48
Tableau 25. Synthèse des hypothèses et des choix de modélisation	49
Tableau 26. Nombre de réponders au questionnaire EQ-5D-5L par stade de sévérité (essai clinique NOTUS)	50
Tableau 27. Modèles utilisés pour générer les utilités (EQ-5D-5L) à partir des données des essais cliniques	50
Tableau 28. Scores d'utilité associés au stade de sévérité de la BPCO (régression sur les données collectées par l'EQ-5D-5L de l'essai NOTUS valorisées au tarif français)	51
Tableau 29. Désutilités associées aux exacerbations (Jackson et al. (2024))	51
Tableau 30. Désutilités pour les événements cardiovasculaires incluses dans l'analyse	51
Tableau 31. Synthèse des hypothèses et des choix de modélisation	52
Tableau 32. Sources consultées pour la validation interne du modèle	52
Tableau 33. Sources consultées pour la validation externe du modèle	53
Tableau 34. Comparaison des choix méthodologiques de l'analyse médico-économique du roflumilast et de l'analyse présentée	55
Tableau 35. Comparaison des résultats de l'analyse médico-économique du roflumilast et de l'analyse présentée	56
Tableau 36. Ressources consommés, coûts unitaires et coûts par cycle	56

Tableau 37. Hypothèses et analyses de sensibilité spécifiques à l'évaluation des coûts (pour exemple)	59
Tableau 38. Analyses de sensibilité déterministes sur les choix structurants et les choix de modélisation (pour exemple)	60
Tableau 39. Paramètres considérés dans les analyses de sensibilité déterministes et probabilistes	61
Tableau 40. Résultats cliniques (actualisés) sur l'horizon temporel pour un patient moyen (analyse de référence)	64
Tableau 41. Année de vie (actualisées) sur l'horizon temporel pour un patient moyen (analyse de référence)	64
Tableau 42. QALYs (actualisés) sur l'horizon temporel pour un patient moyen (analyse de référence)	65
Tableau 43. Temps passé sous traitement (actualisé) en moyenne par patient (analyse de référence)	65
Tableau 44. Coûts par poste (actualisés) en moyenne par patient sur un horizon temporel (analyse de référence)	66
Tableau 45. Résultats de l'analyse coût-utilité de référence actualisés (RDCR)	66
Tableau 46. Analyses de sensibilité relatives aux choix structurants de l'évaluation	67
Tableau 47. Analyses de sensibilité sur les choix de modélisation	67
Tableau 48. Résultats de l'ASD sur les 10 paramètres impactant le plus les résultats	69
Tableau 49. Comparaison des résultats moyens de l'ASP et des résultats sur l'analyse de référence	70
Tableau 50. Analyses de sensibilité sur les prix du dupilumab	71
Tableau 51. Effectifs éligibles à un traitement par DUPIXENT (dupilumab)	72
Tableau 52. Population éligible au traitement par an	72
Tableau 53. Distribution des parts de marché sans l'introduction de DUPIXENT	72
Tableau 54. Distribution des parts de marché avec l'introduction de DUPIXENT	73
Tableau 55. Distribution des patients selon les stades de sévérité de la BPCO (essais BOREAS et NOTUS)	73
Tableau 56. Taux d'exacerbations annuels (essais BOREAS et NOTUS)	73
Tableau 57. Informations relatives à l'arrêt du traitement (essais BOREAS et NOTUS)	73
Tableau 58. Probabilité de survenue des complications CV (essais BOREAS et NOTUS)	74
Tableau 59. Répartition des complications CV Kunisaki et al. (2018)	74
Tableau 60. Probabilité de survenue des EI (essais BOREAS et NOTUS)	74
Tableau 61. Synthèse des choix méthodologiques de l'AIB du produit évalué	77
Tableau 62. Population rejointe – Analyse de référence	78
Tableau 63. Coût total annuel et cumulé pour chaque traitement – analyse de référence	79
Tableau 64. Impact budgétaire relatif à l'introduction du dupilumab dans la prise en charge de l'indication évaluée	79

Tableau 65. Synthèse des résultats cumulés des analyses de sensibilité sur un horizon temporel de 3 ans 80

Tableau 66. Paramètres intégrés dans la DSA ayant le plus d'impact sur les résultats de l'analyse d'impact budgétaire 81

Références bibliographiques

1. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease - Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) - 2024 report.
2. Haute Autorité de Santé - Guide de parcours de soins - Bronchopneumopathie chronique obstructive - Juin 2014 - Actualisation novembre 2019. Available from: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2020-01/app_323_guide_bpco_actu_2019_vf.pdf
3. Symptômes et bilan d'une BPCO | ameli.fr | Assuré. [cited 2024 Jun 10]. Available from: <https://www.ameli.fr/paris/assure/sante/themes/bpco-bronchite-chronique/symptomes-diagnostic-complications>
4. BPCO et insuffisance respiratoire chronique – Santé publique France. [cited 2024 Jun 10]. Available from: <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/maladies-et-infections-respiratoires/bpco-et-insuffisance-respiratoire-chronique>
5. TRIEXO_AEROSPHERE: Avis de la commission de la transparence HAS - 10 mars 2021. Available from: https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-18988_TRIEXO_AEROSPHERE_PIC_INS_AvisDef_CT18988.pdf
6. Whittaker H, Rubino A, Müllerová H, Morris T, Varghese P, Xu Y, et al. Frequency and Severity of Exacerbations of COPD Associated with Future Risk of Exacerbations and Mortality: A UK Routine Health Care Data Study. COPD. 2022 Mar;Volume 17:427–37.
7. Fenwick E, Martin A, Schroeder M, Mealing SJ, Solanke O, Risebrough N, et al. Cost-effectiveness analysis of a single-inhaler triple therapy for COPD in the UK. ERJ Open Res. 2021 Jan;7(1):00480–2020.
8. Shavelle R, Strauss D, Paculdo, Kush, Mannino DM. Life expectancy and years of life lost in chronic obstructive pulmonary disease: Findings from the NHANES III Follow-up Study. COPD. 2009 Mar;137.
9. Kunisaki KM, Dransfield MT, Anderson JA, Brook RD, Calverley PMA, Celli BR, et al. Exacerbations of Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Cardiac Events. A Post Hoc Cohort Analysis from the SUMMIT Randomized Clinical Trial. Am J Respir Crit Care Med. 2018 Jul 1;198(1):51–7.
10. Espérance de vie à divers âges | Insee [Internet]. [cited 2024 Jul 3]. Available from: <https://www.insee.fr/fr/statistiques/2416631#tableau-figure1>
11. Oussedik F, Khelafi R, Skander F. Impact des exacerbations aiguës de BPCO sur la mortalité. Revue des Maladies Respiratoires. 2019 Jan;36(1):7–14.
12. Rutten-van Mölken MPMH, Oostenbrink JB, Tashkin DP, Burkhart D, Monz BU. Does quality of life of COPD patients as measured by the generic EuroQol five-dimension questionnaire differentiate between COPD severity stages? Chest. 2006 Oct;130(4):1117–28.
13. Borg S, Ericsson A, Wedzicha J, Gulsvik A, Lundbäck B, Donaldson GC, et al. A computer simulation model of the natural history and economic impact of chronic obstructive pulmonary disease. Value Health. 2004;7(2):153–67.
14. Andrade LF, Ludwig K, Goni JMR, Oppe M, de Pouvourville G. A French Value Set for the EQ-5D-5L. Pharmacoeconomics. 2020 Apr;38(4):413–425. doi: 10.1007/s40273-019-00876-4. PMID: 31912325; PMCID: PMC7080328.
15. Jackson D, Jenkins M, de Nigris E, Purkayastha D, Patel M, Ouwens M. Associations between the EQ-5D-5L and exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease in the ETHOS trial. Qual Life Res. 2024;33(4):1029–39.
16. Betts MB, Rane P, Bergrath E, Chitnis M, Bhutani MK, Gulea C, et al. Utility value estimates in cardiovascular disease and the effect of changing elicitation methods: a systematic literature review. Health Qual Life Outcomes. 2020 Jul 27;18(1):251.
17. Indice des prix à la consommation - Base 2015 - Ensemble des ménages - France - Services de santé | Insee [Internet]. [cited 2024 Jun 11]. Available from: <https://www.insee.fr/fr/statistiques/serie/001763845>
18. Avis relatif aux prix de spécialités pharmaceutiques - Légifrance. [cited 2024 Jun 11]. Available from: https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/id/JORFTEXT000049332044?init=true&page=1&query=dupixent&searchField=ALL&tab_selection=all
19. Honoraires et actes des pharmaciens | ameli.fr | Pharmacien. [cited 2024 Jun 18]. Available from: <https://www.ameli.fr/pharmacien/exercice-professionnel/remunerations/honoraires-actes-pharmaciens>
20. NGAP. NOMENCLATURE GENERALE DES ACTES PROFESSIONNELS (NGAP). Ameli; 2022. Available from: https://www.ameli.fr/sites/default/files/Documents/NGAP%2004.11.2022_VF.pdf

21. Tarifs conventionnels applicables | ameli.fr | Infirmier. [cited 2024 Jun 11]. Available from: <https://www.ameli.fr/infirmier/exercice-liberal/facturation-remuneration/tarifs-conventionnels/tarifs>
22. Zysman M, Ribeiro Baptista B, Soumagne T, Marques Da Silva V, Martin C, Thibault De Menonville C, et al. Optimisation du traitement médicamenteux des patients atteints de BPCO en état stable. Position de la Société de pneumologie de langue française. Actualisation 2021. Revue des Maladies Respiratoires. 2021 May;38(5):539–61.
23. BdM_IT : Recherche par code. [cited 2024 Jun 11]. Available from: http://www.codage.ext.cnamts.fr/codif/bdm_it/index.php
24. Honoraires des professionnels de santé libéraux APE par région - 2016 à 2022 | L'Assurance Maladie [Internet]. [cited 2024 Jun 20]. Available from: <https://www.assurance-maladie.ameli.fr/etudes-et-donnees/honoraire-professionnels-sante-liberaux-ape-region>
25. Tarifs conventionnels applicables | ameli.fr | Masseur kinésithérapeute. [cited 2024 Jun 21]. Available from: <https://www.ameli.fr/masseur-kinesitherapeute/exercice-liberal/facturation-remuneration/tarifs-conventionnels/tarifs>
26. Actes de biologie médicale par type de prescripteur - Biol'AM - 2012 à 2024 | L'Assurance Maladie [Internet]. [cited 2024 Jun 19]. Available from: <https://www.assurance-maladie.ameli.fr/etudes-et-donnees/actes-biologie-medecale-type-prescripteur-biolam>
27. CCAM en ligne - Téléchargement. [cited 2024 Jun 18]. Available from: <https://www.ameli.fr/accueil-de-la-ccam/telechargement/index.php>
28. Assemblée Nationale. Rapport d'information déposé en application de l'article 145 du Règlement par LA COMMISSION DES AFFAIRES SOCIALES en conclusion des travaux de la mission d'information sur les transports sanitaires. [cited 2024 Jun 11]. Available from: https://www.assemblee-nationale.fr/dyn/15/rapports/cion-soc/l15b5044_rapport-information.pdf
29. Haute Autorité de Santé [Internet]. [cited 2025 Jan 10]. ELEBRATO ELLIPTA - TRELEGY ELLIPTA (furoate de fluticasone/ bromure d'uméclicinium/ vilantérol (trifénatol...)). Available from: https://www.has-sante.fr/jcms/c_2964753/fr/elebrato-ellipta-trelegy-ellipta-furoate-de-fluticasone-bromure-d-umeclidinium-vilanterol-trifenatol
30. Yun JH, Lamb A, Chase R, Singh D, Parker MM, Saferali A, et al. Blood eosinophil count thresholds and exacerbations in patients with chronic obstructive pulmonary disease. J Allergy Clin Immunol. 2018 Jun;141(6):2037-2047.e10.
31. Haute Autorité de Santé. DUPIXENT (dupilumab) - Bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO). Available from: https://www.has-sante.fr/jcms/p_3556159/fr/dupixent-dupilumab-bronchopneumopathie-chronique-obstructive-bpco
32. Indice des prix à la consommation - Base 2015 - Ensemble des ménages - France - Services de santé | Insee. [cited 2024 Jun 20]. Available from: <https://www.insee.fr/fr/statistiques/serie/001763845>
33. Sanofi. A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Parallel-group, 52-week Pivotal Study to Assess the Efficacy, Safety and Tolerability of Dupilumab in Patients With Moderate-to-severe Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) With Type 2 Inflammation. clinicaltrials.gov; 2024 Jan [cited 2025 Jan 7]. Report No.: NCT03930732. Available from: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03930732>
34. Sanofi. A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Parallel-group, 52-week Pivotal Study to Assess the Efficacy, Safety, and Tolerability of Dupilumab in Patients With Moderate-to-severe Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) With Type 2 Inflammation. clinicaltrials.gov; 2024 Oct [cited 2025 Jan 7]. Report No.: NCT04456673. Available from: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04456673>
35. Maspero JF, Peters AT, Chapman KR, Domingo C, Stewart J, Hardin M, et al. Long-Term Safety of Dupilumab in Patients With Moderate-to-Severe Asthma: TRAVERSE Continuation Study. The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice. 2024 Apr;12(4):991-997.e6.
36. Sanofi HEVA. Burden of Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) uncontrolled tripe therapy patients in France - BREATH study. 2024.
37. SPF. Evaluation coût-efficacité de la prise en charge à 100% du sevrage tabagique par l'assurance maladie. Numéro thématique. Journée mondiale sans tabac. [cited 2024 Oct 22]. Available from: <https://www.santepubliquefrance.fr/determinants-de-sante/tabac/evaluation-cout-efficacite-de-la-prise-en-charge-a-100-du-sevrage-tabagique-par-l-assurance-maladie-numero-thematique-journee-mondiale-sans-tabac>
38. Aurore HV. Haute Autorité de santé -Choix méthodologiques pour l'analyse de l'impact budgétaire à la - 2016. 2016;

Abréviations et acronymes

ADA	<i>Antidrug antibody</i>
AI	Analyse intermédiaire
AIC	<i>Akaike information criterion</i>
AMI	Acte médico-infirmier
AMM	Autorisation de mise sur le marché
ANP	Atrial Natriuretic peptide
APE	Activité à part entière
ASD	Analyse de sensibilité déterministe
ASP	Analyse de sensibilité probabiliste
ASMR	Amélioration du service médical rendu
ATC	<i>Anatomical Therapeutic Chemical</i>
ATIH	Agence technique de l'information sur l'hospitalisation
AV	Année de vie
BD	Bronchodilatateur
Bdm_IT	Base des médicaments et informations tarifaires
BIC	<i>Bayesian information criterion</i>
BNP	<i>Brain natriuretic peptide</i>
BPCO	Bronchopneumopathie chronique obstructive
CCAM	Classification commune des actes médicaux
CEESP	Commission d'évaluation économique et de santé publique
CES	Collège des économistes de la santé
CHMP	<i>Committee for Medicinal Products for Human use</i>
CIM	Classification internationale des maladies
CIP	Code identifiant de présentation
CPRD	<i>Clinical Practice Research Datalink</i>
CSI	Corticostéroïdes inhalés
CT	Commission de la transparence
CVF	Capacité vitale forcée
DCI	Dénomination commune internationale
DGS	Direction générale de la santé
EI	Evènement indésirable
EIG	Evènements indésirables graves
EIIP	Evènements indésirables d'intérêt particulier
ENC	Etudes nationales des coûts
FeNO	Fraction expirée d'oxyde nitrique

GHM	Groupe homogène de malades
GHS	Groupe homogène de séjours
GME	Groupe médico-économique
GOLD	Global initiative for chronic obstructive lung disease
HAS	Haute Autorité de Santé
HR	Hazard Ratio
IC	Intervalle de confiance
IFD	Indemnité forfaitaire de déplacement
IgE	Immunoglobuline E
IK	Indemnité kilométrique
IMC	Indice masse corporelle
INSEE	Institut national de la statistique et des études économiques
IPC	Indice des prix à la consommation
IRDES	Institut de recherche et de documentation en économie de la santé
ITT	Intention de traiter
JO	Journal officiel
LABA	<i>Long-acting beta2-receptor agonist</i>
LAMA	<i>Long-acting muscarinic antagonist</i>
MAU	Majoration acte unique
MMRM	Modèles mixtes à mesures répétées
MRC	<i>Medical Research Council</i>
N/A	Non applicable
N/R	Non reporté
NFP	Numération formule plaquettes
NFS	Numération formule sanguine
NGAP	Nomenclature générale des actes professionnels
OCDE	Organisation de coopération et de développement économiques
PFHT	Prix fabricant hors taxes
PPTTC	Prix public toutes taxes comprises
QALY	<i>Quality-adjusted life year</i> (i.e. année de vie pondérée par la qualité)
RCP	Résumé des caractéristiques du produit
RDCR	Ratio différentiel coût résultat
RR	Ratio de risques, <i>risk-ratio</i> , risque relatif
SC	Sous-cutané
DFES	Société française d'économie de la santé
SGRQ	<i>Saint George's Respiratory Symptoms</i>
SMR	Service médical rendu

SMR	Soins médicaux et de réadaptation
SNDS	Système national des données de santé
SPLF	Société de Pneumologie de Langue Française
TEAEs	<i>Treatment emergents adverse events</i>
UNCAM	Union nationale des caisses d'assurance maladie
VEMS	Volume expiratoire maximal par seconde

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

