



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

AVIS D'EFFICIENCE

DUPIXENT (dupilumab) Polypose naso-sinusienne

Traitement des patients adultes présentant une polypose naso-sinusienne sévère
insuffisamment contrôlés par des corticoïdes systémiques et la chirurgie
Sanofi Aventis France

Date de validation par la CEESP : 16 juin 2020

Cet avis est publié sous réserve des droits de propriété intellectuelle

Sommaire

1. Avis de la CEESP	7
1.1 Sur le contexte	7
1.1.1 Indication	7
1.1.2 Revendications de l'industriel	7
1.1.3 Autre(s) indication(s) et extension(s) à venir	7
1.1.4 Contribution d'association(s) de patients ou d'usagers	8
1.2 Sur l'analyse de l'efficience	8
1.2.1 En ce qui concerne la conformité méthodologique	8
1.2.2 En ce qui concerne l'efficience	9
1.3 Sur l'analyse de l'impact budgétaire	9
1.3.1 En ce qui concerne la conformité méthodologique	9
1.3.2 En ce qui concerne l'impact budgétaire	10
1.4 Conclusion de la commission	10
1.5 Données complémentaires attendues	11
2. Synthèse des réserves émises par la CEESP	12
3. Annexe 1 – Contexte de la demande	14
3.1 Objet de la demande	14
3.2 Contexte clinique	15
4. Annexe 2 – Synthèse de l'analyse sur les choix méthodologiques de l'efficience	16
5. Annexe 3 - Synthèse des résultats et des principales sources d'incertitude de l'efficience	24
6. Annexe 4 – Synthèse de l'analyse sur les choix méthodologiques de l'impact budgétaire	27
7. Annexe 5 - Synthèse des résultats et des principales sources d'incertitude de l'analyse d'impact budgétaire	32
8. Annexe 6 – Analyse critique détaillée de l'évaluation de l'efficience	34
8.1 Objectif de l'étude d'efficience	34
8.2 Choix structurants	34
8.2.1 Analyse économique et le choix du critère de résultat	34
8.2.2 Perspective	34
8.2.3 Horizon temporel et l'actualisation	35
8.2.4 Population d'analyse	35
8.2.5 Stratégies comparées	38
8.3 Modélisation	38
8.3.1 Population simulée	38
8.3.2 Structure du modèle	40
8.3.3 Prise en compte de la dimension temporelle	42
8.3.4 Estimation des probabilités de transition associées aux états de santé du modèle	44
8.3.5 Méthode d'estimation des probabilités associées aux événements intercurrents	46
8.3.6 Validation du modèle	48
8.4 Identification, mesure et valorisation des utilités	49
8.5 Identification, mesure et valorisation des coûts	52
8.6 Résultats présentés par l'industriel	55
8.6.1 Résultats de santé	55
8.6.2 Résultats de l'analyse des coûts	55
8.6.3 Résultats de l'analyse coût-utilité	56

6.6.2. Résultats de l'analyse.....	56
8.7 Analyse de l'incertitude.....	56
8.7.1 Analyse de sensibilité déterministe	56
8.7.2 Analyse de sensibilité probabiliste.....	62
8.7.3 Discussion des résultats.....	66
8.7.4 Analyse et conclusion de la HAS.....	66
9. Annexe 7. Analyse de l'impact budgétaire.....	68
Documents support de la demande.....	76
10. Annexe 9 – Echange avec l'industriel	77
Bibliographie	86

Tableaux

Tableau 1. Comparaison des patients ayant eu recours à au moins une chirurgie avant leur inclusion dans les essais SINUS-24 et SINUS-52 avec les patients identifiés dans le PMSI – Source : rapport technique de l'industriel – Avril 2020	39
Tableau 2. Caractéristiques démographiques à l'inclusion pour les patients français subissant une chirurgie endonasale (Rives et al., 2019) – Source : rapport technique de l'industriel – Avril 2020	39
Tableau 3. Principales caractéristiques et résultats des essais cliniques pivots SINUS-24 et SINUS-52 - Source : rapport technique de l'industriel - Avril 2020.....	44
Tableau 4. Taux de réponse aux semaines 24 et 52 (arbre de décision) - Source : rapport technique de l'industriel - Avril 2020.....	45
Tableau 5. Probabilités de transition (modèle de Markov) - Source : rapport technique de l'industriel – Avril 2020	46
Tableau 6. Valeurs d'utilités utilisées dans l'arbre de décision. Source : rapport technique de l'industriel - avril, 2020	49
Tableau 7. Synthèse des ressources consommées - Source : rapport technique de l'industriel - Avril 2020	53
Tableau 8. Valorisation du coût quotidien des cures de corticoïdes systémiques – Source : rapport technique de l'industriel – Avril 2020	53
Tableau 9. Valorisation du coût quotidien des cures d'antibiotiques -Source : rapport technique de l'industriel – Avril 2020.....	53
Tableau 10. Hypothèses et analyses de sensibilité spécifiques concernant la mesure et la valorisation des coûts -Source rapport technique de l'industriel - Avril 2020.	54
Tableau 11. Résultats des effets de santé en QALYs en analyse de référence – Source : rapport technique de l'industriel – Avril 2020	55
Tableau 12. Résultats des effets de santé en année de vie, en analyse de référence – Source : rapport technique de l'industriel – Avril 2020	55
Tableau 13. Coût total et par poste de coût actualisé sur un horizon temporel de 30 ans – Source : rapport technique de l'industriel – Avril 2020.....	55
Tableau 14. Résultats de l'analyse coût-résultat (analyse de référence) – Source : rapport technique de l'industriel – Avril 2020.....	56
Tableau 15 Résultats actualisés.....	56
Tableau 16. Analyses de sensibilité déterministe - Source : rapport technique de l'industriel – Avril 2020	56
Tableau 17. Effet de des variations du prix du dupilumab sur le RDCR – Source : rapport technique de l'industriel – Avril 2020.....	57
Tableau 18. Analyses en scénario (hors analyses portant sur la source, la définition et la population utilisées pour dériver les probabilités d'être contrôlé) – Source : rapport technique de l'industriel – Avril 2020	58
Tableau 19. RDCR en fonction de la population, du critère de réponse et de la source des données (données groupées SINUS-24 & SINUS-52 ou SINUS-52 seul) - Source : rapport technique de l'industriel – Avril 2020.....	61
Tableau 20. Distribution de probabilité et leur justification pour chacune des variables – Source : rapport technique de l'industriel – Avril 2020.....	62
Tableau 21. Paramètres inclus dans l'analyse de sensibilité probabiliste – Source : rapport technique de l'industriel – Avril 2020.....	62
Tableau 22. Estimations issues de l'analyse de sensibilité probabiliste - Source rapport technique de l'industriel – Avril 2020.....	63
Tableau 23. Coûts pris en compte dans l'AIB – Source : rapport technique de l'industriel – Avril 2020	71
Tableau 24. Détails des dépenses annuelles par poste de coût pour les deux scénarios de l'analyse de référence (en €) - Source : Rapport technique de l'industriel – Avril 2020.....	73
Tableau 25. Paramètres pris en considération dans l'analyse de sensibilité déterministes - Source : rapport technique de l'industriel 2020 – Avril 2020	75

Tableau 26. Documents support de la demande -Source : rapport technique de l'industriel – Avril 2020	76
------------------------------------------------------------------------------------------------------------	----

Figures

Figure 1. Définition et taille de la population – Source : rapport technique de l'industriel – Avril 2020.	36
Figure 2. Distribution à l'inclusion des populations en intention de traiter dans les essais SINUS-24 et 52 – Source : rapport technique de l'industriel – Avril 2020	37
Figure 3. Arbre de décision - Source : rapport technique de l'industriel – Avril 2020	40
Figure 4. Modèle de Markov – Source : rapport technique de l'industriel – Avril 2020	41
Figure 5. Événement indésirable dans la population des patients groupées des essais SINUS 24 et 52- Source : rapport technique de l'industriel – Avril 2020	47
Figure 6. Distribution des coûts par poste de coût, par stratégie thérapeutique – Source : rapport technique de l'industriel – Avril 2020	56
Figure 7. Diagramme de Tornado – Source : rapport technique de l'industriel - Avril 2020	57
Figure 8. Plan coût-efficacité – Source : rapport technique de l'industriel – Avril 2020	64
Figure 9. Courbe d'acceptabilité – Source : rapport technique de l'industriel – Avril 2020	64
Figure 10. Evolution du nombre de séjours de chirurgie pour polypose nasale à partir du PMSI 2019 - Source : Annexe dossier industriel – Avril 2020	68
Figure 11. Evolution du nombre de patients ayant une chirurgie pour polypose nasale à partir du PMSI 2019 - Source : Annexe dossier industriel - Avril 2020	68
Figure 12. Nombre de patients uniques* réopérés pour polypose nasale en fonction du nombre d'années de données disponibles depuis 2011 à partir du PMSI 2019 - Source : Annexe dossier industriel – Avril 2020	69
Figure 13. Pourcentage de patients éligibles à une 2 ^{ème} chirurgie à partir de l'opinion de 16 experts - Source : Annexe dossier industriel – Avril 2020	69
Figure 14. Pourcentage de patients éligibles à une 3 ^{ème} chirurgie à partir de l'opinion de 16 experts ⁵ - Source : Annexe dossier industriel - Avril 2020	70
Figure 15. Pourcentage de patients éligibles à une 4 ^{ème} chirurgie à partir de l'opinion de 16 experts ⁵ - Source : Annexe dossier industriel – Avril 2020	70
Figure 16. Schéma du modèle d'impact budgétaire - Source : rapport technique de l'industriel – Avril 2020	71
Figure 17. Dépenses totales sur 5 ans par poste de coût dans le scénario avec dupilumab - Source : Rapport technique de l'industriel - Avril 2020	74

1. Avis de la CEESP

1.1 Sur le contexte

1.1.1 Indication

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

La demande de remboursement concerne la population des patients adultes présentant une polypose naso-sinusienne (PNS) sévère, insuffisamment contrôlés par des corticoïdes systémiques (CSS) **et** la chirurgie.

Une autorisation de mise sur le marché (AMM) a été obtenue le 24 octobre 2019 selon une procédure centralisée européenne pour une population plus large que celle de la demande de remboursement, à savoir pour le « *traitement additionnel aux corticoïdes par voie nasale chez les adultes présentant une polypose naso-sinusienne sévère insuffisamment contrôlés par des corticoïdes systémiques **et/ou** la chirurgie* »¹.

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

1.1.2 Revendications de l'industriel

Pour cette extension d'indication, l'industriel revendique :

- un service médical rendu (SMR) important et une amélioration du service médical rendu importante (ASMR III) ;
- un prix de [REDACTED] € TTC pour une seringue de 300 mg ;
- un RDCR de dupilumab + traitement standard *versus* traitement standard de 234 363 €/QALY en considérant le prix de [REDACTED] € TTC pour une seringue de 300 mg de dupilumab ;
- un impact budgétaire de [REDACTED] d'euros cumulés sur 5 ans.

Le chiffre d'affaires (CA) annuel prévisionnel, toutes indications confondues, a été estimé par l'industriel à [REDACTED] d'euros TTC en 2^e année pleine de commercialisation, et celui pour l'indication associée à la présente demande de remboursement (polypose naso-sinusienne) à [REDACTED] d'euros TTC.

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

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

Dupilumab est indiqué dans le traitement des adultes atteints de dermatite atopique (DA) modérée à sévère qui nécessitent un traitement systémique, en cas d'échec, d'intolérance ou de contre-indication à la ciclosporine. Le dupilumab est évalué dans l'extension d'indication aux adolescents de 12 ans et plus souffrant de DA modérée à sévère qui nécessitent un traitement systémique.

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

¹ European Medicines Agency (EMA). Dupixent (dupilumab). URL : https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/dupixent-epar-product-information_fr.pdf

Des extensions d'indications pour le dupilumab sont prévues par l'industriel. Plusieurs essais de phase III sont en cours : dans le traitement de la DA pédiatrique ainsi que dans le traitement de l'asthme, de la broncho-pneumopathie chronique obstructive, l'œsophagite à éosinophiles, pemphigoïde bulleuse, urticaire chronique spontanée et le prurigo nodulaire.

1.1.4 Contribution d'association(s) de patients ou d'usagers

Dans le cadre de ce dossier, la contribution de l'Association des Asthmatiques Sévères, qui a pour principales activités l'information et le soutien aux patients atteints d'asthme sévère, a été transmise à la HAS. Elle portait sur l'évaluation du dupilumab pour le traitement de patients asthmatiques sévères souffrant de polyposes naso-sinusiennes. Concernant, l'utilisation du dupilumab, l'association précise n'avoir « aucune expérience de ce traitement ».

Deux adhérents et la présidente de l'association ont synthétisé des réponses reçues des adhérents et rapportent que « ce traitement peut être utile pour les asthmatiques sévères qui souffrent, dans de nombreux cas, de polyposes naso-sinusiennes. Ces deux pathologies nécessitent des thérapeutiques lourdes et longues qui poussent parfois les patients qui en souffrent à une mauvaise observance de leurs traitements et donc à une dégradation de leur état ».

Les éléments rassemblés par l'association témoignent d'un intérêt des patients pour « une unique thérapie pour traiter leur asthme sévère et leur polypose nasale » mais, en l'absence d'expérience de ce traitement, les informations contenues ne conduisent pas à modifier les éléments exploitables dans le cadre de l'évaluation économique portant sur l'indication du dupilumab.

1.2 Sur l'analyse de l'efficience

1.2.1 En ce qui concerne la conformité méthodologique

La méthode sur laquelle repose l'analyse coût-résultat du produit est acceptable, bien qu'elle soulève 3 réserves importantes et 3 réserves mineures.

Les réserves importantes portent sur :

- les sources de données (calcul des probabilités de transition) :
 - le choix de 2 critères cliniques combinés (NPS et SNOT-22) non superposable à celui du choix des co-critères principaux (NPS et NC) dans les essais cliniques pivots, et absence d'analyse de scénario sur la réponse fondée sur les co-critères principaux (NPS et NC) ;
 - l'hétérogénéité des probabilités de transition et absence de données d'efficacité comparatives (*a minima* des données à moyen terme) permettant le calcul de ces probabilités dans la phase de modélisation du maintien du dupilumab.
- la modélisation :
 - le positionnement de la chirurgie en tant qu'état de santé dans la modélisation markovienne de la prise en charge de la PNS (et non en tant qu'intervention de secours).
- le processus de l'estimation des utilités (ex. combinaison de deux sources hétérogènes d'instruments de qualité de vie (EQ-5D et SF-6D) dans l'estimation de l'utilité correspondant à la chirurgie dans le modèle de Markov).

Les réserves mineures portent sur :

- le calcul des coûts : calcul du coût moyen des hospitalisations non explicité ;
- la validation externe : caractéristiques de la population américaine (utilisée dans l'estimation du nombre de réinterventions chirurgicales) non superposable à celles de la population simulée ;
- l'analyse de sensibilité : absence de documentation des sources des données permettant d'analyser l'impact de la variabilité des paramètres (borne inférieure, borne supérieure) sur le RDCR et l'absence de documentation des sources et des paramètres intermédiaires utilisées dans le calcul des distributions statistiques dans l'analyse de sensibilité probabiliste.

1.2.2 En ce qui concerne l'efficience

Le RDCR de l'association dupilumab + traitement standard comparée au traitement médical standard (corticoïdes inhalées) est estimé à 234 363 €/QALY selon les choix et les hypothèses retenues en analyse de référence par l'industriel.

Le différentiel de gain de QALY entre les stratégies comparées est faible et égal à 0,60 QALY. Il est principalement porté par le gain de qualité de vie accumulé aux semaines S24 et S52 des deux essais cliniques pivots de l'étude. En revanche, le différentiel de coût total entre les deux stratégies est très important (140 820 €, soit 145 307 € pour dupilumab + traitement standard vs 4 487 € pour le traitement standard). Ce différentiel de coût total est presque intégralement porté par le coût d'acquisition du dupilumab (■ % du différentiel de coût total).

L'association dupilumab + traitement standard est coût-efficace dans 80% des cas si la disposition à payer est supérieure à 300 000 €/QALY. Selon les analyses de sensibilité déterministes, les principaux paramètres influençant la variabilité du RDCR sont : les utilités associées aux patients dans l'état de santé « non contrôlé » ; les pourcentages de patients répondeurs aux semaines 24 et 52 et la probabilité de rester dans l'état de santé « non contrôlé ». Par ailleurs, le choix de la définition des réponses au traitement à partir des scores NPS et SNOT-22 plutôt que NPS seul a un impact important sur les résultats et favorise dupilumab : le RDCR passe de 234 363 €/QALY (analyse de référence utilisant NPS et SNOT-22, données groupées SINUS-24 et SINUS-54) à 270 372 €/QALY (en considérant seulement NPS, population ITT fondée sur données groupées SINUS-24 et SINUS-54). Lorsque le coût d'acquisition de dupilumab est testé selon une perspective Assurance maladie (65% du prix PPTTC et 70% du coût de l'honoraire de dispensation par boîte), le RDCR s'élève à 151 720 €/QALY, ce qui correspond à une diminution du RDCR d'environ 35% par rapport à l'analyse de référence).

Les limites méthodologiques identifiées dans la structure du modèle telle que la modélisation du positionnement de la chirurgie dans la prise en charge de la PNS, les problèmes liés aux estimations des utilités au même titre que les probabilités de transition et le choix des critères cliniques dans la définition de réponse génèrent une forte incertitude structurelle et non explorable. Cette incertitude affecte la robustesse des résultats de l'évaluation économique. L'absence (*a minima*) de données de preuve à moyen terme alimentant la 2^e phase du modèle (phase d'entretien) et les sources de données hétérogènes utilisées et non fondées sur des données de preuve ne permettent pas de confirmer la robustesse des probabilités de transition estimées dans le modèle de Markov. De même, l'impact de l'absence d'une analyse définissant les réponses sur le RDCR en fonction des co-critères principaux combinés (NPS et NC) demeure inconnu. Enfin, les différentes lacunes identifiées dans les méthodes d'estimation des utilités notamment dans la phase du maintien du traitement posent problème.

1.3 Sur l'analyse de l'impact budgétaire

1.3.1 En ce qui concerne la conformité méthodologique

La méthode sur laquelle repose l'analyse d'impact budgétaire du produit est acceptable, bien qu'elle soulève une réserve importante et 2 réserves mineures :

La réserve importante porte sur les parts de marché :

- la justification en termes de données de pénétration de Xolair, commercialisé en 2007, n'est pas adaptée au contexte du traitement étudié (dupilumab+ traitement standard) ;
- l'absence de vérification et de discussion du scénario selon lequel l'impact budgétaire augmente lorsque les parts de marché diminuent.

Les 2 réserves mineures portent sur :

- le calcul non explicité d'impact du nombre de patients répondeurs et décédés sur la diminution du nombre de patients répondeurs au traitement ;

- l'absence d'argumentation de l'écart entre le nombre de patients éligibles aux réinterventions chirurgicales fondées sur les avis d'experts et le taux de réinterventions issues des extractions du PMSI.

1.3.2 En ce qui concerne l'impact budgétaire

Au prix revendiqué de ████████ € TTC pour une seringue de 300mg, sous les hypothèses faites par l'industriel, l'impact budgétaire cumulé sur 5 ans de l'introduction du dupilumab est estimé à ████████ €. L'impact budgétaire est essentiellement porté par le coût d'acquisition du dupilumab qui représente █████% du coût total dans le scénario avec l'introduction du dupilumab.

En dehors du coût du dupilumab, le paramètre impactant le plus les résultats est la taille de la population cible. Les autres paramètres n'ont que très peu d'impact sur les résultats étant donné le poids du coût du dupilumab dans l'analyse.

La robustesse du calcul de l'impact budgétaire est discutable notamment au niveau du calcul de la population cible qui montre une discordance dans l'estimation des patients réopérés à partir des données du PMSI, et la proportion des patients éligibles à une réintervention chirurgicale selon les experts.

1.4 Conclusion de la commission

Compte tenu de ce qui précède, la Commission d'évaluation économique et santé publique (CEESP) est d'avis que :

- Les résultats de l'évaluation économique de dupilumab associé au traitement médical standard *versus* le traitement standard seul ne peuvent être informatifs que dans le cas d'une indication restreinte par rapport à celle de l'AMM. La sous-population éligible à l'indication de l'AMM portant sur les patients présentant une PNS sévère, insuffisamment contrôlés uniquement par des corticoïdes systémiques (CSS) a été exclue de la demande de remboursement. Les arguments statistiques et cliniques justifiant l'exclusion de ces patients du périmètre de remboursement revendiqué par l'industriel ne sont pas convaincants. D'une part, le choix de restreindre l'indication à un échec simultané aux CSS et à la chirurgie prive les patients en échec des CSS **seules** de bénéficier du traitement. D'autre part, la proportion de ces patients exclus de la demande de remboursement représente environ le quart de la population des deux essais cliniques pivotaux de l'étude.
- L'incertitude structurelle sur le modèle et ses sources de données mobilisées² affecte fortement la robustesse des résultats et ce d'autant plus que la durée de suivi des études cliniques mobilisées ne dépasse pas 1 an.
- La CEESP souligne que les résultats de l'efficience, au même titre que ceux de l'impact budgétaire, ne permettent pas de justifier le prix d'acquisition revendiqué de ████████ € TTC pour une seringue de 300 mg. En effet :
 - Le différentiel de coût total entre les stratégies comparées dans l'analyse de l'efficience et accumulé sur 30 ans est très important (145 307 € pour dupilumab + traitement standard vs 4 487 € pour le traitement standard). Il est presque intégralement porté par le coût d'acquisition du dupilumab (i.e. █████% du différentiel de coût total). Ce surcoût n'est pas justifié par rapport au bénéfice en termes de QALY de 0,60 sur 30 ans dont la robustesse à moyen et long terme n'est pas démontrée, et qui conduit à un RDCR supérieur à 234 000 €/QALY ;

² Cette incertitude structurelle est liée aux choix des critères cliniques dans le calcul de la réponse, à l'hétérogénéité des sources données utilisées dans l'estimation des probabilités de transition et aux problèmes d'estimation des utilités identifiés dans la modélisation de la phase de maintien du traitement.

- L'impact budgétaire cumulé sur 5 ans relatif à l'introduction du dupilumab dans la prise en charge de la PNS est principalement porté par le coût d'acquisition du dupilumab qui représente ■ du coût total dans le scénario avec l'introduction du dupilumab.

1.5 Données complémentaires attendues

Des données d'efficacité comparative et d'utilités alimentant particulièrement la phase du maintien de dupilumab sont attendues.

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 : synthèse des réserves portant sur l'analyse de l'efficience

Libellé de la réserve	-	+	++
Sources de données (calcul des probabilités de transition)			
- Choix de 2 critères cliniques combinés (NPS et SNOT-22) non superposable à celui du choix des co-critères principaux (NPS et NC) dans les essais cliniques pivots et absence d'analyse de scénario sur la réponse calculée en combinant NPS et NC. - Hétérogénéité des sources des probabilités de transition et absence de données d'efficacité comparatives (<i>a minima</i> des données à moyen terme) alimentant le calcul des probabilités de transition dans la phase de modélisation du maintien du dupilumab.		+	
Modélisation			
Positionnement de la chirurgie en tant qu'état de santé dans la modélisation markovienne de la prise en charge de la PNS (et non en tant qu'intervention de secours).		+	
Mesure et valorisation des utilités			
- Combinaison de 2 instruments de qualité de vie hétérogènes (EQ-5D et SF6D) dans l'estimation de l'utilité dans le modèle de Markov correspondant aux états chirurgie et post-chirurgie dans la phase du maintien du traitement. - Les scores d'utilité sont estimés à l'aide d'un modèle ANCOVA sans argumentation des ajustements des co-variables effectuées et sans réalisation, <i>a minima</i> , d'une analyse de scénario portant sur les valeurs brutes des utilités à S24 et à S52. - Processus hétérogène d'imputation des données manquantes et absence d'analyse de scénarios complets sur les méthodes d'imputation simples et multiples.		+	
Mesure et valorisation des coûts			
- Calcul du coût moyen des hospitalisations non explicité.	-		
Analyses de sensibilité			
- Absence de documentation des sources des données permettant d'analyser l'impact de la variabilité des paramètres (borne inférieure, borne supérieure) sur le RDCR. - Absence de documentation des sources et des paramètres intermédiaires utilisés dans le calcul des distributions statistiques dans l'analyse de sensibilité probabiliste.	-		

Tableau : synthèse des réserves portant sur l'analyse d'impact budgétaire

Libellé de la réserve	-	+	++
Population d'analyse			
- Absence d'argumentation de l'écart entre le nombre de patients éligibles aux ré-interventions chirurgicales fondé sur les avis d'experts et le taux de ré-interventions issues des extractions du PMSI.	-		

<ul style="list-style-type: none"> - Absence d'explication du calcul portant sur l'impact du nombre de patients répondeurs et décédés sur la diminution du nombre de patients répondeurs au traitement. 	-		
Parts de marché			
<ul style="list-style-type: none"> - La justification en termes de données de pénétration de Xolair® commercialisé en 2007 n'est pas adaptée au contexte de l'association dupilumab+ traitement standard. - Absence de vérification et de discussion de l'analyse de scénario selon laquelle l'impact budgétaire augmente lorsque les parts de marché diminuent. 		+	

3. Annexe 1 – Contexte de la demande

3.1 Objet de la demande

Objet	Description
Traitement	Dupixent (Dupilumab) 300 mg administré en sous-cutané toutes les deux semaines
Laboratoire	Sanofi
Domaine thérapeutique	Oto-Rhino-Laryngologie
Motif de l'examen	Extension d'indication
Listes concernées	Liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et des médicaments agréés à l'usage des collectivités
AMM	AMM centralisée octroyée le 24 octobre 2019 dans l'indication concernée
Indication de l'AMM	Traitement additionnel aux corticostéroïdes par voie nasale chez les adultes présentant une polypose naso-sinusienne (PNS) sévère, insuffisamment contrôlés par des corticoïdes systémiques (CSS) et/ou la chirurgie
Indication demandée au remboursement	Indication restreinte de l'AMM : Traitement additionnel aux corticoïdes par voie nasale chez les adultes présentant une polypose naso-sinusienne (PNS) sévère, insuffisamment contrôlés par des corticoïdes systémiques (CSS) <u>et</u> la chirurgie.
SMR revendiqué	Important
ASMR revendiquée	Modérée (III)
Statut particulier	Non applicable (NA)
ATU	NA
Prix actuel / Prix revendiqué	Prix revendiqué : 300 mg : ████████ € PPTTC : PFHT : ████████ €
Population cible de l'indication estimée	Population cible estimée par l'industriel : 5 078 patients en France.
Population rejointe	<ul style="list-style-type: none"> - Population rejointe en année 5 estimée par l'industriel : ████████ patients - Population rejointe cumulée sur 5 ans (ayant initié un traitement par Dupixent) estimée par l'industriel : ████████ patients.
CA annuel toutes indications	Le chiffre d'affaires (CA) annuel prévisionnel, toutes indications confondues, a été estimé par l'industriel à ████████ d'euros TTC en 2 ^e année pleine de commercialisation, et celui pour l'indication associée à la présente demande de remboursement (polypose naso-sinusienne) à ████████ d'euros TTC.
Historique du remboursement	Dupixent est commercialisé et remboursé en Allemagne : dose 200 mg : 623,81 € PFHT et dose 300 mg : 623,81 € PFHT

3.2 Contexte clinique

Demande	Description
Pathologie concernée	Polypose naso-sinusienne
Mécanisme d'action du produit évalué	Dupilumab est un anticorps monoclonal recombinant humain de type IgG4 qui inhibe la signalisation de l'IL-4 et l'IL-13, deux cytokines majeures impliquées dans la cascade inflammatoire).
Objectif de la prise en charge	<p>L'objectif des traitements de la PNS est de :</p> <ul style="list-style-type: none"> • maintenir le contrôle de la maladie en visant une dose minimale efficace de corticoïdes ; • soulager les symptômes (l'obstruction nasale et les troubles de l'odorat étant les plus gênants) et améliorer la qualité de vie ; • réduire les complications et les récurrences.
Prise en charge thérapeutique actuelle	<p>La stratégie thérapeutique actuelle de la PNS repose sur différents types de prise en charge prescrits selon les symptômes et le degré d'extension des polypes.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Les corticoïdes par voie nasale associés à un lavage par solution saline. C'est le traitement de première intention de la PNS quelle que soit la sévérité des symptômes : lorsque les symptômes sont sévères, ou en cas d'échec des corticostéroïdes locaux ou si le degré d'extension des polypes est élevé, l'utilisation de corticostéroïdes systémiques (CSS) est préconisée en cure courte de 5 à 10 jours au maximum 1 à 2 fois par an. • La chirurgie de la PNS. C'est une chirurgie fonctionnelle indiquée en cas de PNS sévère et résistante à un traitement médical bien conduit et suffisamment prolongé. Elle est réalisée sous anesthésie générale, par voie endoscopique endonasale. La chirurgie est contre-indiquée de façon temporaire chez les patients asthmatiques dont les symptômes ne sont pas contrôlés.
Place revendiquée dans la stratégie thérapeutique	DUPIXENT est un traitement biologique qui représente une option thérapeutique en traitement additionnel aux corticostéroïdes par voie nasale pour les patients adultes souffrant d'une polypose naso-sinusienne sévère insuffisamment contrôlée par corticoïdes systémiques et par la chirurgie

AMM : autorisation de mise sur le marché ; **PNS** : polypose naso-sinusienne.

4. Annexe 2 – Synthèse de l'analyse sur les choix méthodologiques de l'efficience

Evaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEESP
Objectif	
<p>Analyser l'efficience à l'aide d'une étude de coût-utilité du dupilumab dans le traitement des adultes présentant une polypose naso-sinusienne sévère (PNS) insuffisamment contrôlés par des corticoïdes systémiques et la chirurgie</p>	<ul style="list-style-type: none"> - L'objectif est en lien avec la demande de remboursement. - L'objectif devrait être précisé de la manière suivante pour l'analyse de l'efficience et l'analyse d'impact budgétaire : Dupilumab + traitement médical standard versus traitement médical standard.
Choix structurant	
<p>Type d'analyse Principale : Analyse coût-utilité (QALY) <i>Analyse en scénario</i> : aucune</p>	<p>L'analyse est conforme aux recommandations de la HAS. La PNS n'affecte pas la survie.</p>
<p>Perspective : Une perspective collective « tous financeurs » <i>Analyse en scénario</i> : perspective assurance maladie.</p>	<p>L'analyse est conforme aux recommandations de la HAS.</p>
<p>Horizon temporel : 30 ans <i>Analyses en scénario</i> : 5, 10, 20 et 40 ans</p>	<p>L'horizon temporel est conforme aux recommandations de la HAS. L'horizon de 30 ans est acceptable compte tenu de la nature chronique de la pathologie étudiée.</p>
<p>Actualisation : 4% <i>Analyses en scénario</i> : 0%, 2,5%, 5,5%</p>	<p>L'actualisation est conforme aux recommandations de la HAS.</p>
<p>Population d'analyse Patients présentant une polypose naso-sinusienne sévère insuffisamment contrôlés par des corticostéroïdes systémiques et la chirurgie. Les données des patients ayant eu recours à une chirurgie à l'inclusion dans les essais SINUS-24 et SINUS-52 ont été utilisées <i>Analyse en sous population</i> : aucune</p>	<ul style="list-style-type: none"> - La population d'analyse (ou la population de la demande de remboursement) correspond à une sous-population de l'indication de l'AMM. - La demande de remboursement exclut la sous-population éligible à l'indication de l'AMM qui inclut les adultes présentant une polypose naso-sinusienne (PNS) sévère, insuffisamment contrôlés par des corticoïdes systémiques (CSS) seules. Ce choix ne favorise pas la prise en charge de cette sous-population si dupilumab est remboursé, et ce d'autant plus que : <ul style="list-style-type: none"> - Le pourcentage des non répondeurs aux corticoïdes systémiques seules dans les 2 dernières années était 33% (92/276) dans l'essai pivotale SINUS-24 et 17% (75/448) dans l'essai SINUS-52. - La taille de la population cible de l'AMM est estimée à 10 000 patients alors que la population de la demande de remboursement est estimée à 5225 patients.

<p>Options comparées</p> <ul style="list-style-type: none"> - <u>Intervention</u> : Dupilumab + Traitement médical standard. Dupixent (Dupilumab) 300 mg est administré en sous-cutané toutes les deux semaines. - <u>Comparateurs</u> : Traitement médical standard ; solutions salines et corticoïdes locaux (auxquels s'ajoutent corticoïdes systémiques et des antibiotiques en cas de traitement de secours). <p>Médicaments composant la TMS</p> <table border="1" data-bbox="165 443 904 660"> <tr> <th colspan="2">Classe ou type d'intervention</th> </tr> <tr> <td>Corticothérapie par voie inhalée</td> <td>Mométasone</td> </tr> <tr> <th colspan="2">Traitement de secours</th> </tr> <tr> <td>Corticothérapie par voie systémique</td> <td>Prednisolone</td> </tr> <tr> <td>Antibiotiques</td> <td>Amoxicilline</td> </tr> <tr> <td>Chirurgie</td> <td>Intervention</td> </tr> </table> <p>La chirurgie est considérée comme un état dans le modèle de Markov et non un comparateur <u>Analyse en scénario</u> : non proposée.</p>	Classe ou type d'intervention		Corticothérapie par voie inhalée	Mométasone	Traitement de secours		Corticothérapie par voie systémique	Prednisolone	Antibiotiques	Amoxicilline	Chirurgie	Intervention	<ul style="list-style-type: none"> - Les précisions fournies sur le traitement standard (i.e. corticoïdes inhalées) sont claires. - Le positionnement du dupilumab en tant que nouvelle alternative pour les patients en impasse thérapeutique (corticoïdes et chirurgie) est acceptable selon les critères de la demande de remboursement et l'indication de l'AMM. Cependant, dans la prise en charge des patients atteints de PNS France, la chirurgie est une intervention non médicale (et non un état de santé) qui peut être positionnée dans une ligne ultérieure de modélisation correspondant à l'échec de l'association dupilumab + traitement standard secours (cf. modélisation). <p>NB : -----</p> <p>La chirurgie pourrait être un comparateur potentiel de dupilumab dans la sous-population de l'AMM non incluse dans la demande de remboursement (patients atteints de PNS présentant un échec au corticoïdes seules (1/4 de la population des essais cliniques)).</p>
Classe ou type d'intervention													
Corticothérapie par voie inhalée	Mométasone												
Traitement de secours													
Corticothérapie par voie systémique	Prednisolone												
Antibiotiques	Amoxicilline												
Chirurgie	Intervention												
<p>Modélisation</p>													
<p>Population simulée : correspond aux patients ayant eu recours à une chirurgie à l'inclusion dans les essais.</p> <p>Source : sous-groupe de patients des essais SINUS-24 et SINUS-52 :</p> <ul style="list-style-type: none"> - S24 : population groupée de SINUS-24 et SINUS-52 ; - S52 : population de SINUS-52. <p>Sous-population simulée(s) : oui (en faisant varier les critères NPS et SNOT-22)</p>	<ul style="list-style-type: none"> - La population simulée correspond à une sous-population de l'AMM qui remplit les critères de demande de remboursement revendiquée par l'industriel. - L'analyse de la transposabilité de la population simulée aux caractéristiques de la population française selon les critères de la demande de remboursement est acceptable. 												
<p>Structure du modèle :</p> <p>> 1^{re} phase d'instauration du traitement - arbre de décision</p> <p>52 semaines : phase d'instauration avec une évaluation à S24 et S52.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Répondeur (NPS \geq 1 et SNOT-22 \geq 8,9) : poursuit le traitement à 24 et 52 semaines, et passe dans l'état « Contrôlé » du modèle de Markov ; - Non répondeur (NPS < 1 et/ou SNOT-22 < 8,9) : arrête le traitement à 24 ou 52 semaines, et passe dans l'état « Non contrôlé » ou « Chirurgie » du modèle de Markov <p>> 2^e phase de maintien du traitement - modèle de Markov</p>	<ul style="list-style-type: none"> - La conception d'un modèle selon la phase de l'instauration du traitement (arbre de décision) et la phase du maintien du traitement (modèle de Markov) est acceptable au regard de l'histoire de la pathologie et des données disponibles. - Le cycle annuel du modèle de Markov semble cohérent avec la chronicité de la maladie. - La structure de la modélisation relative à l'arbre de décision est claire. Toutefois, le modèle de Markov soulève plusieurs interrogations : 												

<p>Etats du modèle Markov : 6 états</p> <ul style="list-style-type: none"> - <i>Contrôlé</i> : patients restent dans cet état jusqu'à ce qu'ils ne soient plus répondeurs, ou jusqu'à l'arrêt de leur traitement - <i>Non contrôlé</i> : patients non répondeurs qui restent dans cet état où ils transitent vers l'état chirurgie - <i>Chirurgie</i> - <i>Contrôlé post-chirurgie</i> - <i>Non contrôlé post-chirurgie</i> : les patients peuvent revenir à l'état chirurgie - <i>Décès</i> <p>Cycle = 1 an</p>	<p>-La définition d'un état « chirurgie » est méthodologiquement discutable : la chirurgie représente une intervention et non un état de santé reflétant les effets d'une intervention.</p> <p>- La chirurgie peut être positionnée comme intervention de secours en cas d'échec du dupilumab dans le modèle décrivant la prise en charge de la PNS.</p> <p>- La définition de la chirurgie retenue pose également d'autres problèmes : les états chirurgie et « post-chirurgie » sont associées aux mêmes scores d'utilités » (cf. tableau sur les utilités). On peut s'interroger sur la pertinence de définir deux états de santé associées aux mêmes valeurs d'utilités.</p>																								
<p>Sources des données d'efficacité et estimation des probabilités</p> <p>-Sources de données d'efficacité :</p> <p>Essais pivots SINUS-24 et SINUS-54 :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Critères de jugement principaux : NS (Nasal congestion) et NPS (Nasal Polyp Score) -Critères de jugements utilisés dans l'évaluation économique (probabilités de réponse et de non -réponse dans l'arbre de décision) : NPS (NPS\geq1 point) et le critère de jugement secondaire SNOT-22 « <i>Sino-Nasal Outcome Test-22critère</i> » (avec SNOT-22$>$ 8 points). -La variation NPS\geq1 est fondée sur dire d'expert, la variation SNOT-22 est fondée sur la littérature. <p><i>Probabilités de transition</i></p> <table border="1" data-bbox="165 1007 1102 1409"> <thead> <tr> <th>Paramètres</th> <th>DUP + STD</th> <th>STD</th> <th>Source</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Probabilité « Réponse » S24 si NPS \geq 1 point et SNOT-22 \geq 8,9 points, à 24 semaines</td> <td>56,6%</td> <td>10,7%</td> <td>SINUS-24 &-52</td> </tr> <tr> <td>Probabilité toujours « Répondeur » S52 si NPS \geq 1 point et SNOT-22 \geq 8,9 points, à 52 semaines</td> <td>95,7%</td> <td>40,0%</td> <td>SINUS-52</td> </tr> <tr> <td>Probabilité « Chirurgie » entre S0-24</td> <td>1,2%</td> <td>5,5%</td> <td>SINUS-24 &-52</td> </tr> <tr> <td>Probabilité « Chirurgie » entre S25-52</td> <td>0,0%</td> <td>4,7%</td> <td>SINUS-52</td> </tr> <tr> <td>Probabilité « Contrôlé » vers « Non contrôlé » *</td> <td>2,0%</td> <td></td> <td>Hypothèse</td> </tr> </tbody> </table>	Paramètres	DUP + STD	STD	Source	Probabilité « Réponse » S24 si NPS \geq 1 point et SNOT-22 \geq 8,9 points, à 24 semaines	56,6%	10,7%	SINUS-24 &-52	Probabilité toujours « Répondeur » S52 si NPS \geq 1 point et SNOT-22 \geq 8,9 points, à 52 semaines	95,7%	40,0%	SINUS-52	Probabilité « Chirurgie » entre S0-24	1,2%	5,5%	SINUS-24 &-52	Probabilité « Chirurgie » entre S25-52	0,0%	4,7%	SINUS-52	Probabilité « Contrôlé » vers « Non contrôlé » *	2,0%		Hypothèse	<ul style="list-style-type: none"> - Les sources de données utilisées dans le calcul des probabilités de transition dans l'arbre de décision sont clairement présentées. - Le choix de 2 critères cliniques combinés (NPS et SNOT-22) non superposable à celui du choix des co-critère principaux (NPS et NC) dans les essais cliniques pivots est discutable. L'industriel de propose pas une analyse de scénario sur la réponse fondée sur les co-critères principaux (NPS et NC) - Le seuil utilisé pour définir la variation du score NPS est fondé sur avis d'expert et non sur des données de preuve ou a minima à partir d'une étude de « <i>différence minimale cliniquement importante</i> » (MCID) comme c'était le cas du SNOT-22. - Les sources des probabilités de transition alimentant les principaux états du modèle de Markov : <ul style="list-style-type: none"> - sont très hétérogènes (hypothèse, chiffres extraits du PMSI et littérature étrangère) ; - ne sont pas extraites de données de preuves correspondant aux caractéristiques de la sous-population relative à la demande de remboursement (<i>a minima</i> des données en vie réelle comparative).
Paramètres	DUP + STD	STD	Source																						
Probabilité « Réponse » S24 si NPS \geq 1 point et SNOT-22 \geq 8,9 points, à 24 semaines	56,6%	10,7%	SINUS-24 &-52																						
Probabilité toujours « Répondeur » S52 si NPS \geq 1 point et SNOT-22 \geq 8,9 points, à 52 semaines	95,7%	40,0%	SINUS-52																						
Probabilité « Chirurgie » entre S0-24	1,2%	5,5%	SINUS-24 &-52																						
Probabilité « Chirurgie » entre S25-52	0,0%	4,7%	SINUS-52																						
Probabilité « Contrôlé » vers « Non contrôlé » *	2,0%		Hypothèse																						

Probabilité « Non contrôlé » vers « Chirurgie »	1,9%	PMSI 2019
Probabilité « de rester dans Non contrôlé »	98,1%	Calcul
Proba « Post-opératoire contrôlé » vers « Post-opératoire non contrôlé »	40,3%	Littérature : DeConde 2017
Proba de rester dans « Post-opératoire contrôlé »	59,7%	Calcul
Probabilité « Post-opératoire non contrôlé » vers « Chirurgie »	1,9%	PMSI 2019
Probabilité de rester dans « post-opératoire non contrôlé »	98,1%	Calcul
Probabilités de décès depuis l'état de santé : « Contrôlé »	Taux de mortalité de la population générale française par sexe et âge entre 2012 et 2016 -INSEE	
Probabilités de décès liée à la PNS	0% <u>Hypothèse</u> : pas de surmortalité associée à la PNS faute de données	
<p>Données de sécurité et évènements intercurrents</p> <p>Un seul EI a été pris en compte (réaction au site d'injection). L'incidence annuelle = 0,395 patients-années pour l'association dupilumab + traitement standard.</p> <p>Source : essais cliniques pivots SINUS-24 et SINUS-52.</p> <p><u>Analyses en scénario</u> : aucune</p>		
<p>Hypothèses d'extrapolation</p> <ul style="list-style-type: none"> - les patients entrant dans le modèle de Markov dans l'état « Contrôlé » sont supposés continuer à répondre au traitement jusqu'à la fin de l'horizon temporel. - les probabilité de transition de l'état « Chirurgie » vers l'état « Contrôlé post-chirurgie » a été supposée égale à 100%. <p><u>Analyses en scénario</u> : réalisées sur quelques probabilités de transition (cf. analyses de sensibilités déterministes en scénarios).</p>		

<p>Durée de simulation : 30 ans Un horizon temporel de 30 ans permet de prendre en compte les effets de santé et les coûts engendrés par la maladie à Long terme <u>Analyses en scénario</u> : 5, 10, 20 et 40 ans</p>	<p>- La durée de simulation est acceptable en raison de l'absence de données montrant l'impact des PNS sur la mortalité. - Le choix d'une médiane d'âge égale à 52 ans à l'entrée du modèle est cliniquement recevable.</p>																										
<p>Mesure et valorisation des utilités</p>																											
<ul style="list-style-type: none"> <u>Sources</u> : Les données d'utilité dépendent de la partie du modèle (arbre de décision ou modèle de Markov), de l'état de santé et proviennent de différentes sources. (Essais cliniques pivots SINUS-24 et SINUS-52 et littérature (SF6D) pour les utilités concernant la chirurgie, Soler <i>et al.</i> (2011). <u>Mesure et valorisation</u> : Pour les données extraites des essais SNUS-24 et SINUS-52, les utilités sont estimées à l'aide d'un mapping des mesures de l'EQ-5D-5L en EQ-5D-3L. <u>Données d'utilité dans la modélisation</u> : 	<p>L'estimation des utilités (cf. analyse critique détaillée) suscite les interrogations au niveau de (des) :</p> <ul style="list-style-type: none"> - la robustesse du calcul de l'utilité correspondant à l'état de chirurgie (et aussi l'état post-chirurgie). Le score d'utilité associé à l'état « chirurgie » a été calculé comme étant la somme de 2 estimations issues de 2 instruments de qualité de vie (EQ-5D et SF6D) hétérogènes (états de santé et valorisation) et estimés sur des populations dont les caractéristiques ne sont pas superposables. - Scores d'utilité estimés et utilisés dans l'arbre de décision sans justification des arguments des ajustements des co-variables effectués et sans réalisation d'analyse de scénario portant sur les valeurs brutes des utilités à S24 et à S52. - Processus hétérogène d'imputation des données manquantes : hétérogénéité des méthodes d'imputation des données manquantes sur les utilités. - Absence d'analyses de scénarios complets sur les méthodes d'imputation (ex. méthodes simples, méthodes multiples, méthodes fondées sur le maximum de vraisemblance). 																										
<table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="2" data-bbox="165 753 412 849">Etat</th> <th data-bbox="421 753 680 849">Utilité : DPP+TTT standard</th> <th data-bbox="689 753 927 849">TTT standard</th> <th data-bbox="936 753 1106 849">Sources</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="5" style="writing-mode: vertical-rl; transform: rotate(180deg);">ARBRE DE DECISION</td> <td data-bbox="264 855 412 1040">Initiation du TRT jusqu'à la S12</td> <td data-bbox="421 855 680 1040">0,780 Utilité à l'inclusion des patients ayant recours à la chirurgie</td> <td data-bbox="689 855 927 1040"></td> <td data-bbox="936 855 1106 1040" rowspan="3">SINUS-24 et SINUS-52</td> </tr> <tr> <td data-bbox="264 1046 412 1136">S13 à S24</td> <td data-bbox="421 1046 680 1136">0,880 UtilitéS0+ΔutilitéS24</td> <td data-bbox="689 1046 927 1136">0,823 UtilitéS0+ΔutilitéS24</td> <td data-bbox="936 1046 1106 1136"></td> </tr> <tr> <td data-bbox="264 1142 412 1193">S25 à S52</td> <td data-bbox="421 1142 680 1193"></td> <td data-bbox="689 1142 927 1193"></td> <td data-bbox="936 1142 1106 1193"></td> </tr> <tr> <td data-bbox="264 1200 412 1289">Répondeur</td> <td data-bbox="421 1200 680 1289">0,903 UtilitéS0+Δutilité des répondeurs à S24</td> <td data-bbox="689 1200 927 1289"></td> <td data-bbox="936 1200 1106 1289"></td> </tr> <tr> <td data-bbox="264 1295 412 1401">Non répondeur</td> <td data-bbox="421 1295 680 1401">0,818 UtilitéS0+Δutilité des non répondeurs à S24</td> <td data-bbox="689 1295 927 1401"></td> <td data-bbox="936 1295 1106 1401">SINUS-24 et SINUS-52</td> </tr> </tbody> </table>	Etat		Utilité : DPP+TTT standard	TTT standard	Sources	ARBRE DE DECISION	Initiation du TRT jusqu'à la S12	0,780 Utilité à l'inclusion des patients ayant recours à la chirurgie		SINUS-24 et SINUS-52	S13 à S24	0,880 UtilitéS0+ΔutilitéS24	0,823 UtilitéS0+ΔutilitéS24		S25 à S52				Répondeur	0,903 UtilitéS0+Δutilité des répondeurs à S24			Non répondeur	0,818 UtilitéS0+Δutilité des non répondeurs à S24		SINUS-24 et SINUS-52	
Etat		Utilité : DPP+TTT standard	TTT standard	Sources																							
ARBRE DE DECISION	Initiation du TRT jusqu'à la S12	0,780 Utilité à l'inclusion des patients ayant recours à la chirurgie		SINUS-24 et SINUS-52																							
	S13 à S24	0,880 UtilitéS0+ΔutilitéS24	0,823 UtilitéS0+ΔutilitéS24																								
	S25 à S52																										
	Répondeur	0,903 UtilitéS0+Δutilité des répondeurs à S24																									
	Non répondeur	0,818 UtilitéS0+Δutilité des non répondeurs à S24		SINUS-24 et SINUS-52																							

Modèle de Markov	Contrôlé	0,903 Utilité _{S0} +Δutilité des répondeurs à S24	Extrapolation des utilités répondeurs et non répondeurs
	Non contrôlé »	0,818 Utilité _{S0} +Δutilité des non répondeurs à S24	
	Chirurgie	0,869 Utilité de l'état « non contrôlé » (estimé à partir de l'EQ-5D) + gain d'utilité apportée par la chirurgie (0,051) estimé à partir du SF6D	Littérature (Soler,2011) + Hypothèse
	« Contrôlé post-chirurgie »	0,869 Conservation du gain d'utilité apporté par la chirurgie dans l'état de santé « chirurgie »	Hypothèse
	« Non contrôlé post-chirurgie »	0,780 Utilité à l'initiation du traitement (patient non contrôlés)	Hypothèse
	Décès	0	Hypothèse

Analyse en scénarios : oui. (Cf analyses de sensibilités déterministes en scénarios).

Mesure et valorisation des coûts			
Tous les coûts sont exprimés en euros 2019. Une perspective tous financeurs est considérée.			
Catégories des coûts (cf. tableau ci-dessous)			
Coûts	Volume/fréquence	Coût unitaire (€ 2019)	Sources
Coûts liés au dupilumab			
Coût d'acquisition du dupilumab	300mg toutes les deux semaines	██████ €	Base des Médicaments et Informations tarifaires

- La mesure et la valorisation des coûts est acceptable.
- Le calcul du coût d'hospitalisation moyen n'est pas explicité.
- Des sources de données anciennes (Coste et al, 2011) ont été utilisées pour estimer les coûts préopératoires.
- Les coûts liés au traitement standard (ex. corticoïdes inhalées) auraient pu être fournis (même si ces coûts s'annulent quand on calcule le différentiel de coûts entre dupilumab + traitement standard et le traitement standard).
- L'absence de prise en compte des coûts indirects dans une analyse secondaire est recevable en raison de l'absence de données pertinentes dans les essais cliniques spécifiques à l'évaluation et dans la littérature.

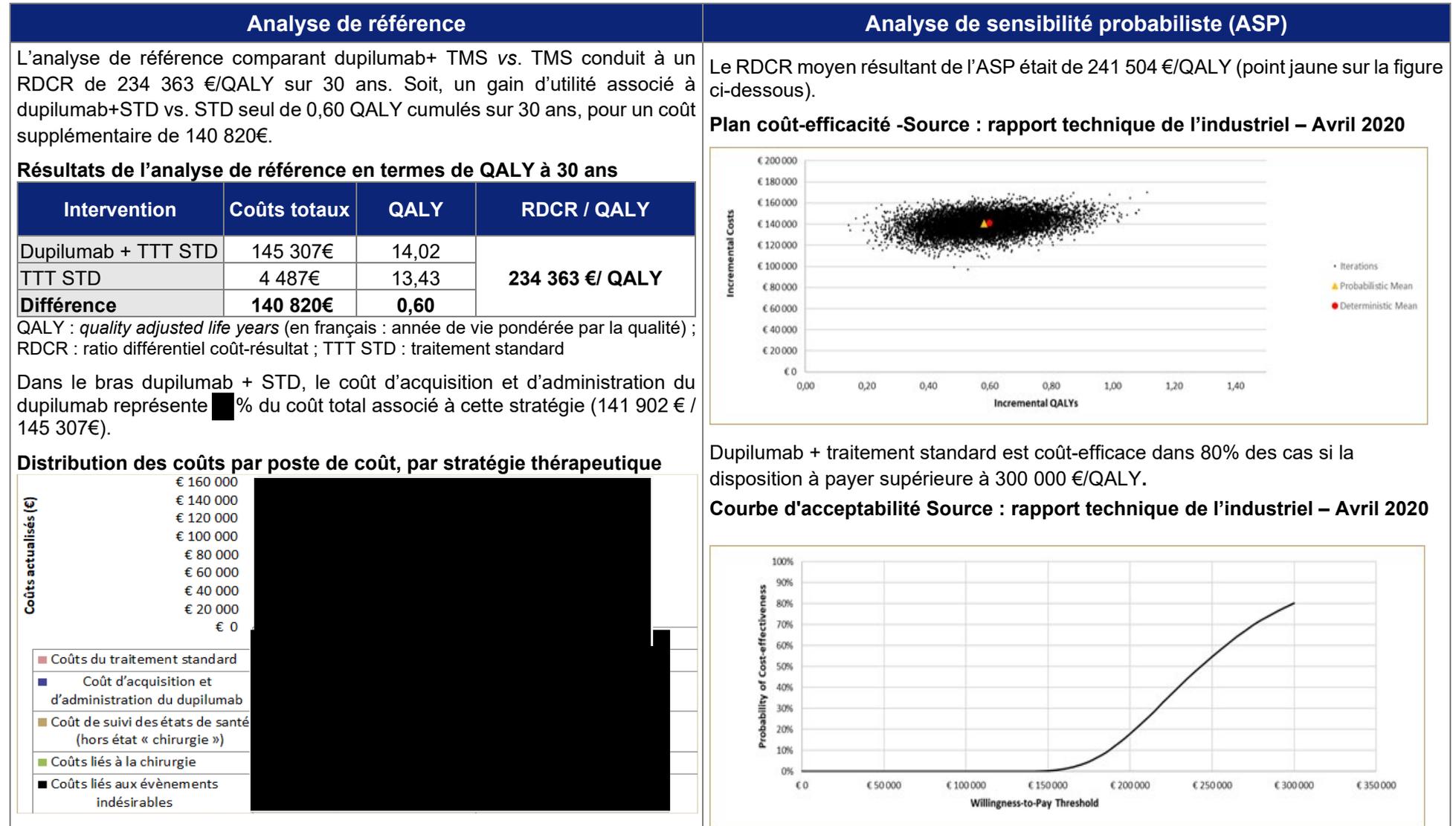
Coût de la formation à l'administration du dupilumab	Formation à l'auto-administration de DUPIXENT avec le stylo auto-injecteur*	10,57€	Assurance Maladie et l'IRDES	
Coût de l'administration du dupilumab	Une administration toutes les deux semaines, pour 10% des patients	10,57€	Assurance Maladie et l'IRDES	
Coût lié à la réaction au site d'injection	L'incidence est de 0,395 réactions par patients-années réactions par an et ne concerne que le bras « TTT standard + DUP »	65,49€	Assurance Maladie ⁷	
Coût de la prise en charge de la pathologie				
Coût de suivi par un médecin ORL	Coût par visite	65,49€	Assurance Maladie	
Coûts liés à la chirurgie				
Coûts préopératoires	Une scanographie de la face + une visite chez l'ORL + une visite chez l'anesthésiste	176,68€	Coste et al 2011 Assurance Maladie, Aide au codage Institut Français de Chirurgie du Nez et des Sinsus	
Coût de l'hospitalisation	Hypothèse : il n'est pas possible de faire deux chirurgies en 1 an	1 610€	ENC, ATIH	
Coût post-opératoire	Le patient réalise deux visites de contrôle post-opératoires chez l'ORL	65,49€	Assurance Maladie	
<i>Analyses en scénario</i> : oui				
Validation				
Validation technique (interne) : - Processus contrôle qualité du modèle - Exécution de tests de cohérence/détection de valeurs anormales Comparaison avec des résultats des modèles identifiés dans la littérature			- L'analyse de la validité interne est acceptable. - La validité externe du modèle n'est pas robuste. La source de données utilisée porte sur une population américaine dont les caractéristiques sont partiellement transposables à la population de l'évaluation économique.	

<p>-comparaison avec des RDCRs identifiés dans la revue de littérature économique de l'industriel</p> <p>- les indications des modèles n'étaient pas compatibles avec celle de l'évaluation économique de l'industriel (i.e. échec des corticoïdes et de la chirurgie)</p> <p>Validation externe</p> <p>- Validation du taux de réinterventions à long terme (retours à la chirurgie) à 20 ans : 25,7% résultats du modèle) vs. 29,9% (étude américaine avec pour objectif d'estimer le taux de révision à long terme de la chirurgie endonasale Smith <i>et al.</i> 2019)</p>	
<p>Analyse de sensibilité</p>	
<p>Analyses déterministes :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Paramètres avec bornes inférieure et supérieure - 22 analyses de scénarios : <p>Analyses de sensibilité probabiliste :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Choix des distributions statistiques des paramètres - Nombre de simulations : 10 000 - Courbe d'acceptabilité coût-efficacité : cf. annexe 3 	<ul style="list-style-type: none"> - Les bornes inférieure et supérieure des variables incluses dans l'analyse de sensibilité déterministe sont clairement présentées. - Les sources de données et les paramètres intermédiaires permettant la spécification des distributions statistiques ne sont pas donnés. - Les principales lacunes limitant le degré de l'exploration de l'incertitude sont similaires à celles identifiées dans les analyses critiques de la modélisation, des probabilités de transition et des utilités. Par exemple : <ul style="list-style-type: none"> - l'absence de données de preuve documentant la variabilité des probabilités de transition dans le modèle de Markov. - l'absence de variabilité dans les valeurs de référence associées aux utilités « patients dans l'état de santé chirurgie » et « patients dans l'état de santé post-chirurgie ».

Légende : EPOS : European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps

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

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



Analyse de sensibilité déterministe (ASD)

En fonction des hypothèses et sources portant sur les données cliniques utilisées pour dériver les probabilités de transition (essais SINUS-52 seul vs. SINUS-52 groupé à SINUS-24, population indication (CSS et/ou chirurgie) vs. population ITT (CSS et chirurgie), critère de réponse (NPS+SNOT-22 vs. NPS seul vs. NC seul), le RDCR peut varier entre environ 200 000€/QALY et 310 000€/QALY.

Le choix fait en analyse de référence des scores combinés NPS et SNOT-22 plutôt que NPS seul, pour définir la réponse, a un impact important sur les résultats, et favorise dupilumab.

Analyses en scénario sur les données cliniques (RDCR €/QALY)

Données	Population	Définition réponse		
		NPS + SNOT-22	NPS seul	NC seul
SINUS-24 & SINUS-52	Population d'analyse	234 363 € 0%	262 248 € 12%	230 220 € -2%
	Population ITT (CSS et /ou chirurgie)	233 272 € 0%	270 372 € 15%	254 382 € 9%
SINUS-52 seul	Population d'analyse	198 060 € -15%	256 342 € 9%	235 925 € 1%
	Population ITT CSS e/ou chirurgie	225 033 € -4%	310 220 € 32%	288 506 € 23%

CSS : corticoïde systémique ; NC : Nasal congestion ; NPS : Nasal Polyp Score ; SNOT-22 : Sino-Nasal Outcome Test-22

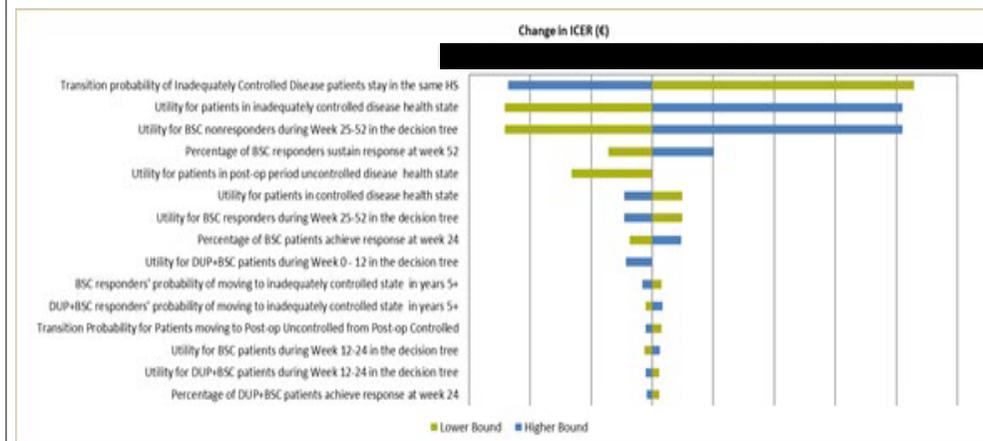
Analyses en scénario sur les utilités

Analyse de référence (AR)	Analyse de scénario	RDCR (AR= 234 363€/QALY)	Δ vs. AR
Utilité états « Chirurgie » et « Contrôlé post-chirurgie » = somme des scores à l'inclusion + gain d'utilité chirurgie (Soler 2011)	Utilité état « contrôlé » = « chirurgie » et « contrôlé post-chirurgie »	242 506 €	3,50%
EQ-5D	SF-6D	241 838 €	3,20%
« Chirurgie » : 0,869	Désutilité de -0,278 appliquée sur 9,95 jours post-chirurgie	233 795 €	-0,24%

Graphiques de l'analyse de sensibilité déterministe

Les paramètres générant le plus de variabilité sur le RDCR sont la probabilité de rester dans l'état « Non contrôlé », et les utilités associées aux états « Non contrôlé » et « Non répondeur entre les semaines 25-52 » pour le bras TTT STD.

Diagramme de Tornado Source : rapport technique de l'industriel – Avril 2020



En diminuant le prix du dupilumab de 50%, le RDCR diminue de 50%, soit 116 372€/QALY.

Impact des variations du prix du dupilumab sur le RDCR

Variation du prix du dupilumab	Coût total incrémental €	RDCR (en €/QALY)	Variation vs. AR
+5% (██████) €)	147 909 €	246 162 €/QALY	+ 5,03%
0% (██████) €)	140 820 €	234 363€/QALY	NA
-10% (██████) €)	126 641 €	210 765 €/QALY	- 10,07 %
-20% (██████) €)	112 461 €	187 166 €/QALY	- 20,14%
-50% (██████) €)	69 924 €	116 372 €/QALY	- 50,35%

SF-6D pour la chirurgie	Incrément d'utilité de 0,018 pour la chirurgie	226 965 €	-3,20%	<p>RDCR €/QALY</p> <p>Prix dupilumab TTC</p>
- « Non contrôlé » : 0,818 - « Chirurgie » : 0,869 - « Contrôlé post-chirurgie » : 0,869	Utilité identique pour les états « Non contrôlé », « Chirurgie » et « Contrôlé post-chirurgie » : 0,818	223 124 €	-4,80%	
« Non contrôlé post-chirurgie » : 0,780	« Non contrôlé post-chirurgie » : 0,762	222 300 €	-5,15%	
Données groupées SINUS-24 et SINUS-52	Données de SINUS-52 seul	206 256 €	-11,90%	
Données à S24 uniquement (données groupées de SINUS-24 et SINUS-52)	Données à S24 (SINUS-24 et SINUS-52) et S52 (SINUS-52)	166 581 €	-28,92%	

6. Annexe 4 – Synthèse de l'analyse sur les choix méthodologiques de l'impact budgétaire

Evaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEESP																																								
Objectif																																									
<p>L'objectif est d'évaluer l'impact économique sur les dépenses de l'Assurance Maladie obligatoire de l'extension d'indication de Dupixent (dupilumab) chez les adultes présentant une polypose naso-sinusienne (PNS) sévère, insuffisamment contrôlés par des corticostéroïdes systémiques (CSS) et la chirurgie.</p>	<p>L'objectif cohérent avec la demande de remboursement, mais restreint par rapport à l'AMM.</p> <p>L'objectif devrait être formulé de la manière suivante : « Évaluer l'impact budgétaire selon la perspective de l'Assurance Maladie obligatoire de l'utilisation de dupilumab + traitement médical standard chez les adultes présentant une polypose naso-sinusienne (PNS) sévère, insuffisamment contrôlés par des corticostéroïdes systémiques (CSS) et la chirurgie.</p>																																								
Choix structurants																																									
<p>Perspective : Assurance Maladie obligatoire. <i>Analyse en scénario</i> : Aucune</p>	Choix conforme aux recommandations méthodologiques de la HAS																																								
<p>Horizon temporel : 5 ans (2021 à 2025) <i>Analyse en scénario</i> : Aucune</p>	Choix conforme aux recommandations méthodologiques de la HAS																																								
<p>Actualisation : Pas d'actualisation</p>	Choix conforme aux recommandations méthodologiques de la HAS																																								
<p>Population cible : Adultes présentant une PNS sévère, insuffisamment contrôlée par des CSS et ayant reçu au moins une chirurgie : 5 078 patients [cf. Population rejointe]. <i>Source</i> : Données PMSI 2019, étude ad hoc</p> <table border="1" data-bbox="165 1129 1198 1286"> <thead> <tr> <th>Patients PNS (PMSI)</th> <th>2011</th> <th>2012</th> <th>2013</th> <th>2014</th> <th>2015</th> <th>2016</th> <th>2017</th> <th>2018</th> <th>Cumul</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Nb pts avec chirurgie</td> <td>11 212</td> <td>11 378</td> <td>11 184</td> <td>11 769</td> <td>11 342</td> <td>11 814</td> <td>11 747</td> <td>11 695</td> <td>92 141</td> </tr> <tr> <td>Nb pts uniques réopérés</td> <td></td> <td>368</td> <td>415</td> <td>623</td> <td>774</td> <td>907</td> <td>974</td> <td>1 017</td> <td>5 078</td> </tr> <tr> <td>Taux de réintervention</td> <td>NA</td> <td>NA</td> <td>3,7%</td> <td>5,3%</td> <td>6,8%</td> <td>7,7%</td> <td>8,3%</td> <td>8,7%</td> <td>5,5%</td> </tr> </tbody> </table> <p><i>NA</i> : non applicable ; <i>PNS</i> : polypose naso-sinusienne ; <i>pts</i> : patients.</p>	Patients PNS (PMSI)	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	Cumul	Nb pts avec chirurgie	11 212	11 378	11 184	11 769	11 342	11 814	11 747	11 695	92 141	Nb pts uniques réopérés		368	415	623	774	907	974	1 017	5 078	Taux de réintervention	NA	NA	3,7%	5,3%	6,8%	7,7%	8,3%	8,7%	5,5%	<p>L'industriel conclut d'après les réponses des experts que « <i>le faible nombre de patients éligibles à une réintervention chirurgicale est conforme aux données de la littérature et cohérent avec les données issues du PMSI générées en amont</i> ». Cependant, aux vues des données fournies, le taux de réintervention moyen dérivé du PMSI semble être nettement inférieur aux estimations de proportions de patients éligibles à une nouvelle chirurgie selon les experts (environ 9% après 8 ans dans le PMSI vs. Environ 29 % à 8 ans pour une 2^{ème} chirurgie). Ces écarts entre patients éligibles à une réintervention et patients effectivement réopérés (du simple au triple) ne sont pas discutés.</p> <p>Incidence : compte tenu des données du PMSI et des réponses aux questionnaires par les experts, il existe une part d'incertitude autour de</p>
Patients PNS (PMSI)	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	Cumul																																
Nb pts avec chirurgie	11 212	11 378	11 184	11 769	11 342	11 814	11 747	11 695	92 141																																
Nb pts uniques réopérés		368	415	623	774	907	974	1 017	5 078																																
Taux de réintervention	NA	NA	3,7%	5,3%	6,8%	7,7%	8,3%	8,7%	5,5%																																

Un questionnaire a été soumis à 16 experts cliniques ; les résultats en termes de patients éligibles à une nouvelle chirurgie sont reportés dans le tableau ci-dessous.

Opinion expert	1 an	3 ans	5 ans	8 ans	10 ans
Patients éligibles à une 2ème chirurgie	6,00%	11,20%	20,80%	28,80%	30,40%
Patients éligibles à une 3ème chirurgie	6,10%	14,20%	20,80%	24,20%	26,60%
Patients éligibles à une 4ème chirurgie	4,30%	10,40%	15,10%	18,60%	20,00%

Incidence : 12,5%, supposée constante au cours du temps, soit 650 nouveaux patients chaque année (nombre de chirurgie relativement stable entre 2011 et 2018).

Il est fait l'hypothèse que le même nombre de patients (650) quitteront la population éligible chaque année.

Source : PMSI 2019 [cf. Annexe 7 - Estimation de la population cible], avis d'experts

Analyse en scénario : aucune

l'hypothèse d'une incidence constante au cours du temps (p.ex. les proportions de patients éligibles pour une 3^{ème} et 4^{ème} chirurgie pourrait faire augmenter l'incidence chaque année). Cependant, les extractions des données du PMSI sur l'évolution du nombre total de séjours de chirurgie pour PNS semble aller dans le sens de cette hypothèse simplificatrice.

Scénarios comparés, parts de marché et population rejointe

Scénarios [cf. Annexe 7 - Modélisation des scénarios]

L'AIB compare 2 scénarios :

- Sans l'introduction dupilumab sur le marché : uniquement le traitement standard
- Introduction du dupilumab sur le marché dans l'indication de remboursement (PNS) : une proportion des patients reçoit uniquement le traitement standard et l'autre reçoit dupilumab en association avec le traitement standard.

Les interventions incluses dans les deux scénarios : Traitement standard :

- Corticothérapie par voie inhalée : mométasone
- Corticothérapie par voie systémique : prednisolone
- Antibiotiques : amoxicilline

Recevable (cf. Commentaires pour les comparateurs de l'analyse d'efficience).

Parts de marché et population rejointe

> Scénario sans dupilumab : 100% des patients reçoivent le traitement standard

> Scénario avec dupilumab : Parts de marché du dupilumab estimées à partir de la pénétration du marché observée pour Xolair® ; autre biothérapie indiquée dans l'asthme sévère et commercialisé en 2007.

Selon les ventes GERS, les proportions de la population cible rejointe (recevant Xolair®) étaient en année 3, 4 et 5 de commercialisation de respectivement, 15%, 19% et 24%.

Proportion de patients initiant dupilumab chaque année

	2021	2022	2023	2024	2025
Dupilumab	■	■	■	■	■

L'analyse des parts de marché et de la population rejointe est acceptable.

L'utilisation des données de pénétration de la biothérapie Xolair® commercialisé dans le traitement de l'asthme sévère en 2007 est discutable et génère de l'incertitude.

Il paraît contre-intuitif que l'impact budgétaire augmente lorsque les parts de marchés du dupilumab diminue par rapport à l'analyse de référence (cf. Analyses en scénario). Ce constat n'est pas argumenté et discuté par l'industriel.

L'industriel précise que « Chaque année une partie des patients répondeurs décède, ce qui contribue à la diminution du nombre de

Population rejointe [cf. Annexe 7 - Population rejointe]

La population rejointe correspond à la proportion de patients initiant dupilumab chaque année, en plus du nombre de patients répondeurs et toujours sous traitement des années précédents, auxquels sont soustraits les patients arrêtant le traitement durant l'année en cours ainsi que les personnes décédées.

Données d'efficacité utilisé pour calculer la population rejointe :

> Taux de réponse/maintien sous dupilumab : Essais SINUS-24 et SINUS -52, modèle d'efficience (hypothèse : incluant le taux de décès)

Dupilumab	Après 1 an	Après 2 ans	Après 3 ans	Après 4 ans	Après 5 ans
Taux de maintien	76,63%*	53,35%**	52,08%**	50,82%**	49,57%**

* Année 1 : A partir du taux de réponse (NPS ≥ 1 & SNOT-22 ≥ 8,9) entre S0-S24 (56,6%) et le taux de maintien à S52 (95,7%) : « (100% de patients * 24 semaines + 56,6% de patients * 28 semaines) / 52 semaines / 100 »

** Années suivantes : les proportions sont calculées à partir du « nombre de patients présents au mi-cycle des années 2-3-4 et 5 dans le modèle d'efficience ».

> Proportion de patients n'étant plus éligible au dupilumab chaque année : supposé égale à 12,5% (constant)

> Taux d'observance : 100%

Population rejointe : sous dupilumab chaque année

Population	2021	2022	2023	2024	2025
Nb patients	■	■	■	■	■
% de pop. cible	■	■	■	■	■

Nombre de patients initiant un traitement par dupilumab chaque année et qui le maintiennent à la fin de l'année

Nb patients traités par dupilumab en	2021	2022	2023	2024	2025
Nb pts dupilumab à partir de l'année 1*	■	■	■	■	■
Nb pts dupilumab à partir de l'année 2*		■	■	■	■
Nb pts dupilumab à partir de l'année 3*			■	■	■
Nb pts dupilumab à partir de l'année 4*				■	■
Nb pts dupilumab à partir de l'année 5*					■
Total	■	■	■	■	■

patients répondeurs au traitement », cependant ce calcul n'est pas explicité.

<p>* Nombre de patients traités par dupilumab à partir de l'année N</p> <p><i>Analyse de sensibilité :</i></p> <p>> Parts de marché :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Stables sur 5 ans : █ % - Progression plus rapide : █ - Progression plus lente : █ - Diminution █ <p>> Taux de réponse au dupilumab :</p> <ul style="list-style-type: none"> - NPS ≥ 2 et SNOT-22 ≥ 8,9 - NPS ≥ 1 																																																	
Coûts pris en compte																																																	
<p>Composition du traitement standard dans les deux scénarios :</p> <p>Proportion de patients recevant un des traitements composant la thérapie standard dans le scénario SANS dupilumab OU ayant arrêté son traitement dans le scénario AVEC dupilumab (composition supposée constante au cours du temps)</p> <table border="1" data-bbox="165 721 1198 951"> <thead> <tr> <th></th> <th>Année 1 (2021)</th> <th>Année 2 (2022)</th> <th>Année 3 (2023)</th> <th>Année 4 (2024)</th> <th>Année 5 (2025)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Corticoïdes inhalés</td> <td>100,00 %</td> <td>100,00 %</td> <td>100,00 %</td> <td>100,00 %</td> <td>100,00 %</td> </tr> <tr> <td>Corticoïdes oraux</td> <td>43,37 %</td> <td>43,37 %</td> <td>43,37 %</td> <td>43,37 %</td> <td>43,37 %</td> </tr> <tr> <td>Antibiotiques</td> <td>48,19 %</td> <td>48,19 %</td> <td>48,19 %</td> <td>48,19 %</td> <td>48,19 %</td> </tr> </tbody> </table> <p>Proportion de patients recevant un des traitements composant la thérapie standard dans le scénario AVEC dupilumab ET recevant Dupilumab (composition supposée NON constante au cours du temps)</p> <table border="1" data-bbox="165 1075 1198 1281"> <thead> <tr> <th></th> <th>2021</th> <th>2022</th> <th>2023</th> <th>2024</th> <th>2025</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Corticoïdes inhalés</td> <td>100,00 %</td> <td>100,00 %</td> <td>100,00 %</td> <td>100,00 %</td> <td>100,00 %</td> </tr> <tr> <td>Corticoïdes oraux</td> <td>10,14 %</td> <td>19,88 %</td> <td>20,23 %</td> <td>20,78%</td> <td>21,33 %</td> </tr> <tr> <td>Antibiotiques</td> <td>42,91 %</td> <td>44,46 %</td> <td>44,51 %</td> <td>44,60 %</td> <td>44,69 %</td> </tr> </tbody> </table> <p>NB : un patient peut recevoir plusieurs traitements simultanément inclus dans la thérapie standard.</p>		Année 1 (2021)	Année 2 (2022)	Année 3 (2023)	Année 4 (2024)	Année 5 (2025)	Corticoïdes inhalés	100,00 %	100,00 %	100,00 %	100,00 %	100,00 %	Corticoïdes oraux	43,37 %	43,37 %	43,37 %	43,37 %	43,37 %	Antibiotiques	48,19 %	48,19 %	48,19 %	48,19 %	48,19 %		2021	2022	2023	2024	2025	Corticoïdes inhalés	100,00 %	100,00 %	100,00 %	100,00 %	100,00 %	Corticoïdes oraux	10,14 %	19,88 %	20,23 %	20,78%	21,33 %	Antibiotiques	42,91 %	44,46 %	44,51 %	44,60 %	44,69 %	<p>Les ressources consommées et les coûts unitaires permettant de les valoriser sont correctement décrits.</p>
	Année 1 (2021)	Année 2 (2022)	Année 3 (2023)	Année 4 (2024)	Année 5 (2025)																																												
Corticoïdes inhalés	100,00 %	100,00 %	100,00 %	100,00 %	100,00 %																																												
Corticoïdes oraux	43,37 %	43,37 %	43,37 %	43,37 %	43,37 %																																												
Antibiotiques	48,19 %	48,19 %	48,19 %	48,19 %	48,19 %																																												
	2021	2022	2023	2024	2025																																												
Corticoïdes inhalés	100,00 %	100,00 %	100,00 %	100,00 %	100,00 %																																												
Corticoïdes oraux	10,14 %	19,88 %	20,23 %	20,78%	21,33 %																																												
Antibiotiques	42,91 %	44,46 %	44,51 %	44,60 %	44,69 %																																												

<p>Les coûts pris en compte sont les mêmes que ceux du modèle d'efficience, valorisés en fonction du taux de remboursement de l'Assurance maladie, à savoir [cf. Annexe 7 - Coûts AIB] :</p> <p>> <u>Coûts liés aux traitements étudiés (dupilumab et traitement de référence)</u> :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Coût d'acquisition ; - Coût d'administration ; - Coût lié à la réaction au site d'injection (évènement indésirable) <p>Note de l'industriel : « <i>Le résumé des caractéristiques du produit (RCP) du DUPIXENT ne prévoyant pas de suivi spécifique, aucun coût additionnel n'a été considéré</i> ».</p> <p>> <u>Coûts liés à la pathologie</u> :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Coûts liés aux consultations chez le médecin spécialiste (ORL) - Coûts liés à la chirurgie <p><u>Sources</u> : cf. Analyse de l'efficience</p>	
<p>Analyses de sensibilité (cf. Annexe 7. Eléments complémentaires à l'analyse d'impact budgétaire).</p>	
<p>Des analyses de sensibilité déterministes ont été conduites :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Des analyses sur la variabilité de la majorité des paramètres (borne inférieure et borne supérieure) - Des analyses en scénario [cf. Résultats] <p>(cf. Annexe X - Analyses de sensibilité déterministes (ASD)).</p>	<p>La méthodologie des analyses de sensibilité est acceptable.</p>

7. Annexe 5 - Synthèse des résultats et des principales sources d'incertitude de l'analyse d'impact budgétaire

Les résultats présentés ci-dessous sont à interpréter dans le cadre strict des choix méthodologiques présentés en annexe 4.

L'impact budgétaire cumulé sur 5 ans de l'introduction du dupilumab est estimé à [REDACTED]

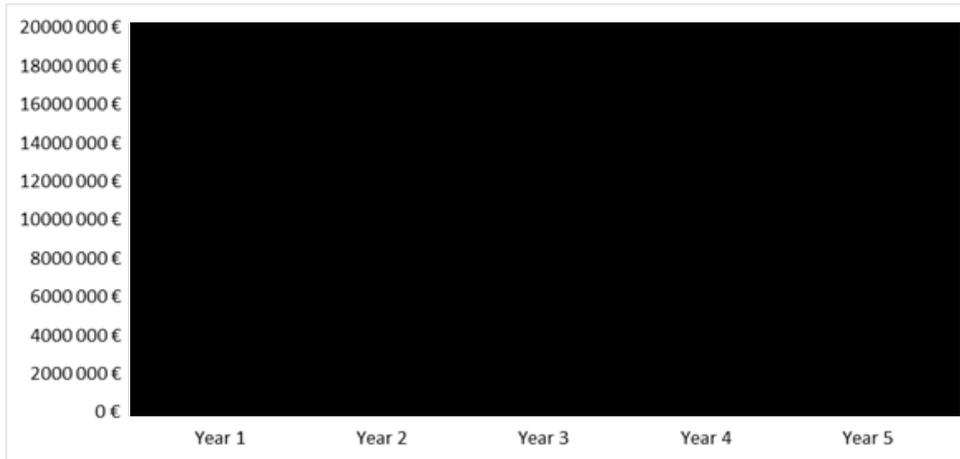
L'impact budgétaire est essentiellement porté par le coût d'acquisition du dupilumab qui représente [REDACTED] du coût total dans le scénario avec l'introduction du dupilumab.

En dehors du coût du dupilumab, le paramètre impactant le plus les résultats est la taille de la population. Les autres paramètres n'ont que très peu d'impact sur les résultats étant donné le poids du coût du dupilumab dans l'analyse.

Synthèse des résultats - Source : rapport technique et modèle Excel de l'industriel – Avril 2020

Année	2021	2022	2023	2024	2025	Cumul à 5 ans
Population						
Population cible cumulée	5 225	5 225	5 225	5 225	5 225	26 125
Population initiant dupilumab	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Coût total de la prise en charge						
Coût total scénario avec Dupilumab	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Coût total scénario sans Dupilumab	1 118 863 €	1 118 863 €	1 118 863 €	1 118 863 €	1 118 863 €	5 594 315 €
Impact budgétaire						
Impact total, dont :	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
- Coût d'acquisition traitement	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
- Coûts des visites (consultations ORL)	-26 063 €	-34 646 €	-46 266 €	-53 995 €	-60 569 €	-221 540 €
- Coûts préopératoires et de chirurgie	-29 005 €	-24 651 €	-18 490 €	-6 761 €	3 260 €	-75 647 €
- Coûts de suivi post-opératoire	-1 137 €	-966 €	-725 €	-265 €	128 €	-2 966 €
- Coût de formation à l'auto-administration	4 232 €	4 634 €	4 847 €	4 272 €	3 777 €	21 762 €
- Coût des EI (réaction au site d'injection)	3 163 €	5 666 €	8 184 €	10 166 €	11 851 €	39 030 €

Impact budgétaire total et par année de l'introduction de dupilumab (en millions d'euros)

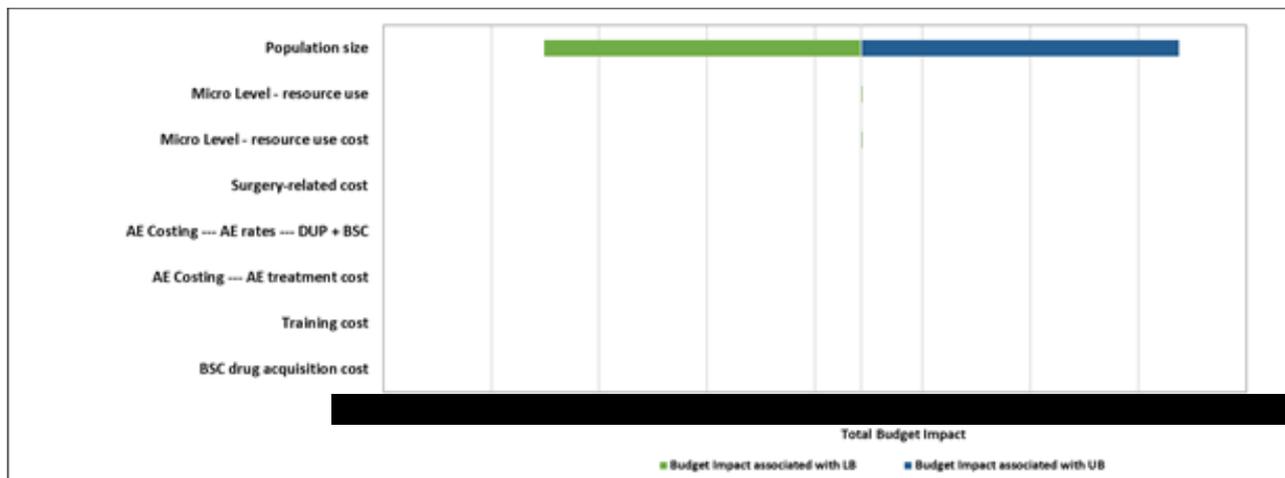


Résultats des analyses en scénario

Paramètres		IB sur 5 ans	% Δ vs. AR
Analyse de référence dans la population générale		██████████ €	-
Parts de marché	Stables sur 5 ans : ██████ %	██████████ €	13%
	Progression plus rapide : ████████████████████	██████████ €	-5%
	Progression plus lente : ████████████████████	██████████ €	4%
	Diminution : ████████████████████	██████████ €	11%
Taux de réponse au dupilumab	NPS ≥ 2 et SNOT-22 ≥ 8,9	██████████	-37%
	NPS ≥ 1	██████████	-11%
Coût d'acquisition du dupilumab	+ 10%	██████████ €	10%
	- 10%	██████████ €	-10%
	- 20%	██████████ €	-20%
Auto-administration de dupilumab	90% des patients reçoivent une formation	██████████	-20%
Observance	98%	██████████	-2%

AR : analyse de référence ; IB : impact budgétaire

Diagramme de Tornado, analyse de sensibilité univariée portant sur l'analyse de référence dans la population générale -Source : rapport technique de l'industriel – Avril 2020



8. Annexe 6 – Analyse critique détaillée de l'évaluation de l'efficacité

8.1 Objectif de l'étude d'efficacité

L'objectif est de présenter l'évaluation économique de Dupixent dans le traitement des patients adultes présentant une polypose naso-sinusienne sévère insuffisamment contrôlés par des corticostéroïdes systémiques et la chirurgie.

Analyse HAS

L'objectif de l'étude est cohérent avec la demande de remboursement qui porte sur une sous population plus restreinte que l'indication de l'AMM. Cet objectif devrait être formulé de la manière suivante : « l'analyse de l'efficacité consiste à estimer le RDCR de l'association dupilumab + traitement standard comparée au traitement standard seul dans le traitement des adultes présentant une polypose naso-sinusienne sévère insuffisamment contrôlés par des corticostéroïdes systémiques et la chirurgie en France ».

Le choix d'une sous-population plus restreinte que l'indication de l'AMM risque de créer une perte de bénéfice clinique pour les patients éligibles à l'indication de l'AMM mais ne faisant pas partie de la population de la demande de remboursement (cf. population d'analyse).

8.2 Choix structurants

8.2.1 Analyse économique et le choix du critère de résultat

L'analyse de référence repose sur une analyse coût-utilité fondée sur la durée de vie ajustée sur la qualité (QALY) comme critère de résultat.

Analyse de la HAS

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

La PNS n'affecte pas l'espérance de vie des patients selon les données disponibles et l'état de connaissance actuelle sur cette pathologie.

8.2.2 Perspective

La valorisation monétaire des ressources consommées au cours de la prise en charge des patients est réalisée selon une perspective tous financeurs. L'analyse de référence intègre les principaux postes de coûts médicaux directs liés à la prise en charge de la pathologie et de ses complications.

Analyse de la HAS

La perspective adoptée est acceptable dans le cadre de ce dossier.

8.2.3 Horizon temporel et l'actualisation

Le modèle repose sur un horizon temporel de 30 ans. Ce choix se fonde sur :

- L'âge moyen d'entrée dans l'analyse de référence du modèle qui est de 50 ans ;
- Le fait que la PNS est une pathologie chronique ayant des répercussions sur la qualité de vie des patients sur le long terme.

Les coûts et les résultats sont actualisés au taux de 4%. Des taux de 2,5% et 6% sont considérés dans le cadre des analyses de sensibilité.

Analyse de la HAS

La HAS recommande de considérer un horizon temporel suffisamment long pour intégrer l'ensemble des différentiels de coûts et de résultats attendus.

Le choix d'un horizon temporel de 30 ans dans l'analyse est cohérent avec l'histoire de la pathologie et les données disponibles.

Le choix de l'horizon temporel est testé en analyses de sensibilité (5, 10, 20 et 40 ans).

Les taux d'actualisation retenus sont conformes au guide HAS en vigueur.

8.2.4 Population d'analyse

L'évaluation économique proposée distingue trois populations :

- **La population d'AMM.** Elle correspond à l'indication « traitement additionnel aux corticoïdes par voie nasale chez les adultes présentant une polypose naso-sinusienne (PNS) sévère, insuffisamment contrôlés par des corticoïdes systémiques (CSS) et/ou chirurgie ». C'est la population en intention de traiter (ITT) des essais pivots SINUS-24 et 52.
- **La population de remboursement** attendue. Elle réunit les deux critères corticoïdes systémiques (CSS) **et** la chirurgie. Son intitulé correspond à : « traitement additionnel aux corticoïdes par voie nasale chez les adultes présentant une polypose naso-sinusienne (PNS) sévère, insuffisamment contrôlés par des corticoïdes systémiques (CSS) **et** la chirurgie »

La population d'analyse correspond aux caractéristiques de la population de remboursement attendue. Elle est justifiée par :

- *les avis d'experts* : la prise en charge des patients PNS sévère, à un stade avancé de la maladie exige l'utilisation de corticoïdes systémiques (CSS) et/ou de la chirurgie endoscopique en cas d'échec des corticostéroïdes par voie intranasale. En cas d'échec, il n'existe aujourd'hui aucune alternative pour la prise en charge des patients souffrant de PNS sévère. A ce stade de la maladie, ces patients se trouvent donc en impasse thérapeutique.
- *Les recommandations internationales* telles que celles de *European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps (EPOS)* publiées en 2020 : celles-ci préconisent l'utilisation des biothérapies tel que le dupilumab en post-chirurgie.

Analyse de la HAS

La population d'analyse est conforme à la demande de remboursement qui correspond à une sous-population de l'indication de l'AMM.

L'exclusion de la sous-population éligible à l'indication de l'AMM qui inclut les adultes présentant une polypose naso-sinusienne (PNS) sévère, insuffisamment contrôlés uniquement par des corticoïdes systémiques (CSS) ne favorise pas la prise en charge de cette sous-population si Dupilumab est remboursé. En effet :

> la taille de la population cible de l'AMM (patients des deux essais pivotaux) est estimée à **10 000** patients alors que la population d'analyse (correspondant à la demande d'indication) est estimée à **5225** patients (Figure 1).

> la distribution des populations en intention de traiter (Figure 2) montre que le pourcentage des non répondeurs aux corticoïdes systémiques seules dans les 2 dernières années était 33% (92/276) dans l'essai pivotale SINUS-24 et 17% (75/448) dans l'essai SINUS-52.

Figure 1. Définition et taille de la population – Source : rapport technique de l'industriel – Avril 2020.

Population	Libellé	Taille
AMM – patients des études SINUS 24 et 52	Patients présentant une polypose naso-sinusienne (PNS) sévère, insuffisamment contrôlés par des corticoïdes systémiques (CSS) et/ou chirurgie	Jusqu'à 10 000 patients par an (Nombre d'opérations annuelle pour PNS du PMSI)
Population de remboursement	Patients présentant une polypose naso-sinusienne (PNS) sévère, insuffisamment contrôlés par des corticoïdes systémiques (CSS) et chirurgie	5 225 patients
Population simulée	Patients présentant une polypose naso-sinusienne (PNS) sévère, insuffisamment contrôlés par la chirurgie* dans les essais SINUS 24 et 52	5 225 patients

Figure 2. Distribution à l'inclusion des populations en intention de traiter dans les essais SINUS-24 et 52 – Source : rapport technique de l'industriel – Avril 2020

Essais	SINUS-24 n=276	SINUS-52 n=448
Non répondeurs aux corticoïdes systémiques <u>dans les 2 dernières années</u> et à a chirurgie	106 (38%)	186 (42%)
Non répondeurs aux corticoïdes systémiques <u>seules dans les 2 dernières années</u>	92 (33%)	75 (17%)
Non répondeurs à la chirurgie seule	73 (26%)	173 (39%)

8.2.5 Stratégies comparées

L'intervention étudiée est Dupixent® (dupilumab) 300 mg administré en sous-cutané toutes les deux semaines. Selon les recommandations internationales de l'EPOS 2020³, le dupilumab est une alternative pour les patients actuellement en impasse thérapeutique. En association avec le traitement standard, elle est comparée au traitement standard.

Le traitement standard est des corticoïdes par voie nasale (fuorate de mometasone NASONEX®).

Les sources de données utilisées pour justifier l'utilisation du traitement standard sont les données des essais cliniques pivots SINUS-24 et SINUS-52. Dans ces données, le mométasone est administré dans deux bras selon la posologie suivante : 2 sprays par narine de 50µg, 2 fois par jours). Si la dose n'était pas tolérée ils pouvaient diminuer la dose jusqu'à 200µg par jour

En plus des corticoïdes locaux, les patients pouvaient également recevoir des traitements de secours suivants :

- Un lavage nasaux avec une solution saline et ou une antibiothérapie systémique (jusqu'à 2 semaines encas d'infection aigue) ;
- Des cures courtes de corticoïdes systémiques (prednisone or prednisolone jusqu'à 2 semaines) ;
- la chirurgie naso-sinusienne pour polypes nasaux.

Analyse de la HAS

Les précisions fournies sur les corticoïdes locaux et systémiques sont claires. Le recours aux traitements de secours n'est pas clairement explicité. Le rapport technique ne précise pas clairement si le traitement de secours remplace ou s'ajoute aux stratégies comparées.

Le positionnement de dupilumab en tant qu'alternative pour les patients en impasse thérapeutique (corticoïdes et chirurgie) est recevable compte tenu des critères de la demande de remboursement revendiquée. En revanche, la chirurgie naso-sinusienne pourrait être considérée comme un comparateur lors de l'échec du dupilumab (cf. analyse critique modélisation).

Par ailleurs, la chirurgie pourrait être un comparateur potentiel de dupilumab dans la sous-population de l'AMM non incluse dans la demande de remboursement (patients atteints de PNS présentant un échec au corticoïdes seules).

8.3 Modélisation

8.3.1 Population simulée

Description de la population simulée

La population simulée correspond à la population d'analyse à savoir les patients présentant une polypose naso-sinusienne (PNS) sévère, insuffisamment contrôlés par la chirurgie dans les essais SINUS 24 et 52. Les caractéristiques de cette population ont été extraites à partir sous-groupe de patients des essais SINUS-24 et SINUS-52 :

- Semaine 24 (S24) : population groupée de SINUS-24 et de SINUS-52 ;
- Semaine 52 (S52) : population de SINUS-52.

³ Selon l'industriel, il n'existe aucune recommandation française sur la prise en charge thérapeutique le dernier rapport de la société Française d'ORL sur la polypose naso-sinusienne date de 2000.

Analyse de la représentativité de la population simulée

La représentativité de la population simulée à celles de la population française a été réalisée selon deux analyses :

- Une analyse des données du programme de médicalisation des systèmes d'information (PMSI) a été réalisée pour comparer les caractéristiques des patients ayant déjà eu recours à la chirurgie avant l'inclusion dans les essais cliniques SINUS-24 et SINUS-52 à la population de patients français ayant subi une chirurgie endonasale à partir du PMSI. Le Tableau 1 résume les principales comparaisons.

Tableau 1. Comparaison des patients ayant eu recours à au moins une chirurgie avant leur inclusion dans les essais SINUS-24 et SINUS-52 avec les patients identifiés dans le PMSI – Source : rapport technique de l'industriel – Avril 2020

Caractéristiques des patients	Etudes SINUS-24 et SINUS-52 (population de patients ayant déjà eu recours à la chirurgie avant l'inclusion)	Données PMSI (population de patients français ayant subi une chirurgie endonasale)
Effectif (n)	459	11 695
Age moyen (SD) / médian	51,38 (12,61) / 52,00	49,5 (16,1) / 50
Sexe (% homme)	58,4%	64%

- Une analyse extraite de la littérature (Rives *et al.*, 2019) conduite au CHU de Nantes (cf. Tableau). Les résultats de cette étude montrent :
 - 60% des patients atteints de PNS présentaient également un asthme associé. Cette proportion est similaire à celle observée dans les essais SINUS-24 et SINUS-52 (62,6% et 69% respectivement) ;
 - plus du quart des patients présentaient une allergie qui a été également reportée pour des patients des essais SINUS-24 et SINUS-52 ;
 - Plus de la moitié des patients avaient déjà eu recours à la chirurgie avant leur inclusion dans l'étude.

Tableau 2. Caractéristiques démographiques à l'inclusion pour les patients français subissant une chirurgie endonasale (Rives *et al.*, 2019) – Source : rapport technique de l'industriel – Avril 2020

Caractéristiques des patients	Total
Effectif (n)	119
Age moyen (SD) (années)	54,3 (11,7)
Sexe (% homme)	65%
Patients asthmatiques	60%
Patients allergiques	27%
Syndrome de Widal	25%
Patients fumeurs	10%
Patients ayant eu une chirurgie antérieure	52%
Stade de sévérité de la PNS chez les patients ayant eu une chirurgie antérieure selon le score de Hadley (%)	
1	1%
2	5%
3	58%
4	36%
Durée moyenne (SD) de la perte de l'odorat (années)	6 (3,9)
Antécédents chirurgicaux	52%
Polypectomie	24%
Ethmoïdectomie	28%

SD : déviation standard, PNS : polypose naso-sinusienne

Analyse de la HAS

Les caractéristiques de la population simulée et leur transposabilité à la population française sont clairement présentées et sont cohérentes avec la population de la demande de remboursement.

8.3.2 Structure du modèle

► Type de modèle et états modélisés

Type de modèle

Le modèle repose sur un arbre de décision (première phase de simulation) combiné à un modèle de Markov (deuxième phase de simulation)

- L'arbre de décision simule le parcours des patients pendant un an. Sa durée est égale à 52 semaines. Elle tient compte de l'instauration du traitement (S0) avec une évaluation de la réponse au traitement à la semaine 24 (S24) et à la semaine 52 (S52). Elle est présentée dans la Figure 3;
- Un modèle de Markov décrivant la phase de maintien du traitement à long terme selon des cycles annuels. Il est présenté dans la Figure 4.

Selon l'industriel, les modèles développés dans la PNS comparaient principalement la chirurgie au traitement standard et les population évaluées (ex. les patients des études identifiées n'avaient pas forcément eu recours à une précédente chirurgie endonasale) ne correspondait pas toujours à la population d'analyse du dupilumab.

Figure 3. Arbre de décision - Source : rapport technique de l'industriel – Avril 2020

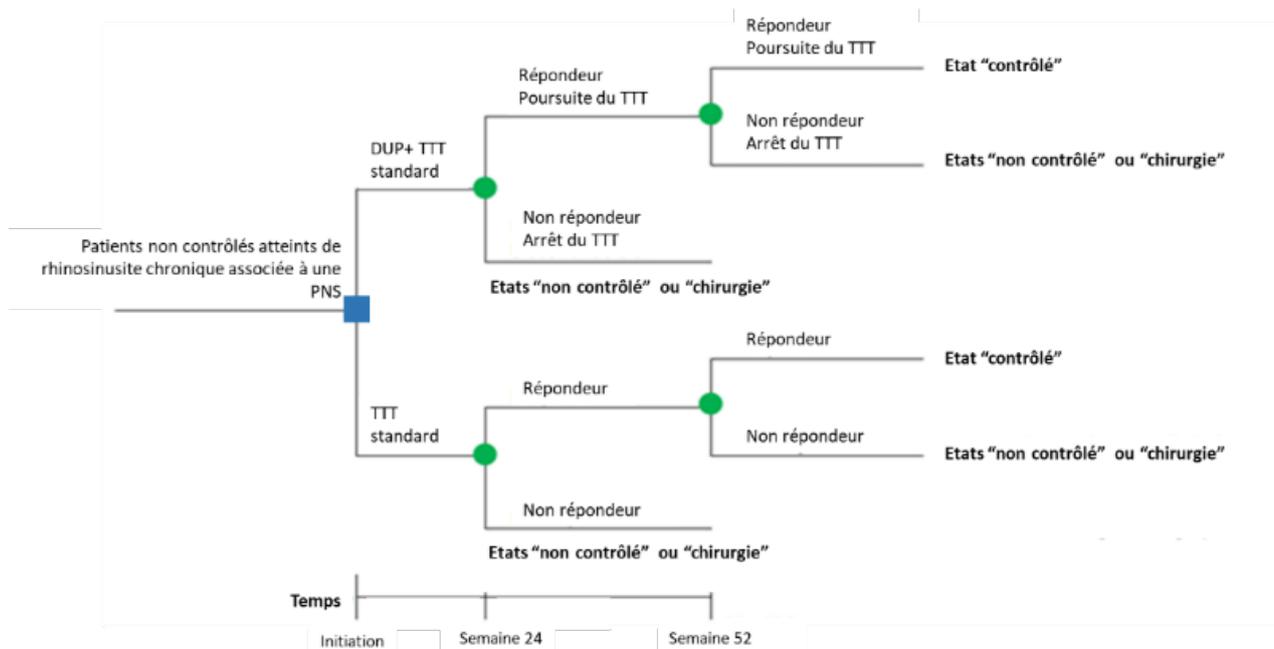
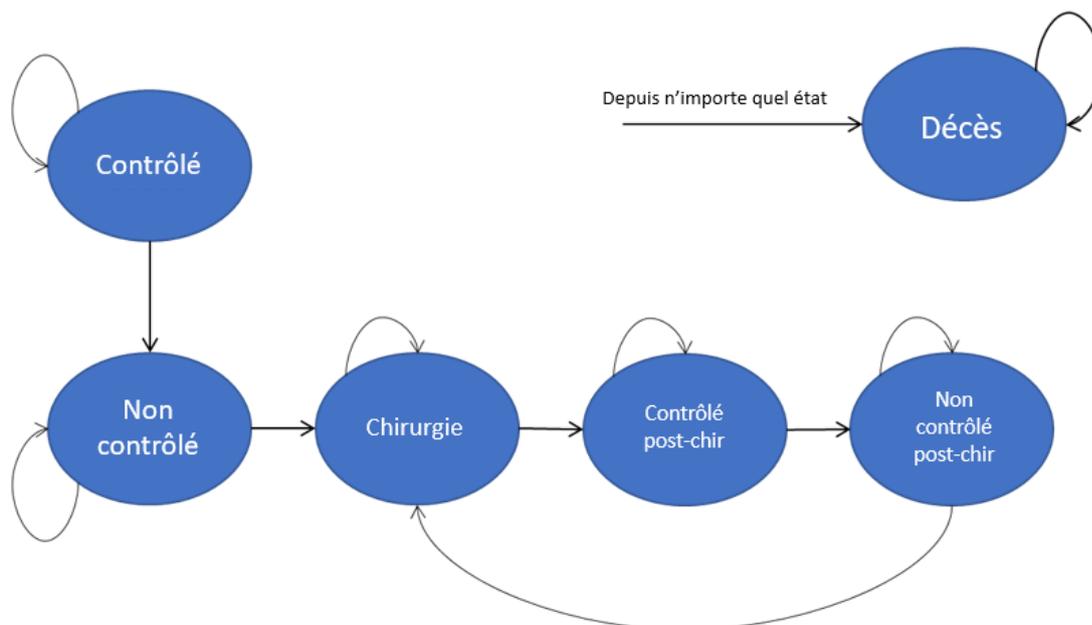


Figure 4. Modèle de Markov – Source : rapport technique de l'industriel – Avril 2020



Temps clefs de l'arbre de décision et états du modèle de Markov

Arbre de décision

Les patients répondeurs à la semaine 24 sont évalués à la semaine 52.

- « **DUP + traitement standard** » : répondeurs à la semaine 24 et semaine 52 entrent alors dans le modèle de Markov dans l'état de santé « contrôlé » ;
- « **TTT standard** » : répondeurs à la semaine 24, et à la semaine 52 continueront d'entrer dans le modèle de Markov dans l'état de santé « contrôlé » ;
- « **DUP + TTT standard** » et « **TTT standard** » : non répondeurs à la semaine 52 entrent dans le modèle de Markov dans l'état de santé « non contrôlé » ou l'état de santé « chirurgie ».

Modèle de Markov :

- Les patients dans l'état de santé « contrôlé » restent dans cet état jusqu'à ce qu'ils ne soient plus répondeurs, ou jusqu'à arrêt de leur traitement.
- Les patients qui ne restent pas dans l'état de santé « contrôlé » transitent dans l'état de santé « non contrôlé », où ils peuvent soit rester dans cet état, soit aller dans l'état « chirurgie ».
- Les patients qui entrent dans l'état chirurgie, les patients entrent dans l'état « contrôlé post-chirurgie », jusqu'à leur décès ou jusqu'à ce que leur maladie ne soit plus contrôlée. Dans ce cas, ils transitent alors dans l'état « non contrôlé post-chirurgie ». Si besoin, les patients dans l'état « non contrôlé post-chirurgie » peuvent retourner dans l'état « chirurgie ».

Analyse de la HAS

Le type de modèle économique (combinaison d'un arbre de décision et d'un modèle de Markov) qui a été retenu dans la modélisation est acceptable.

La structure de la modélisation relative à l'arbre de décision (phase de l'instauration du traitement) est claire. Toutefois, le modèle de Markov (phase du maintien du traitement) soulève les suivantes :

La définition d'un état « chirurgie » est un choix méthodologiquement discutable dans la modélisation dans la mesure où la chirurgie est intrinsèquement une intervention et non un état de santé reflétant les conséquences d'une intervention. Il est défendable de positionner dupilumab comme une stratégie en cas d'échec à la chirurgie, mais il est également pertinent de positionner la chirurgie comme traitement de secours en cas d'échec du dupilumab dans le modèle décrivant la prise en charge de la PNS. L'industriel aurait dû prendre en compte ces interventions selon leur position (ligne de traitement) dans la prise en charge de la PNS. L'absence de données alimentant la modélisation de la chirurgie comme intervention ne pourrait en aucun cas justifier la modélisation actuelle de la chirurgie en tant qu'état de santé car le problème de l'absence de données pertinentes se pose aussi dans la modélisation actuelle du maintien du traitement puisque les états de santé « chirurgie » « post-chirurgie », « contrôlé post-chirurgie », « non contrôlé post-chirurgie » ne sont pas alimentés par des probabilités de transition issues de données comparatives (cf. analyse critique probabilité de transition).

Même en acceptant la définition de la chirurgie comme un état de santé, d'autres problèmes peuvent se poser :

> les états « chirurgie » et « post-chirurgie » sont associées aux mêmes scores d'utilités (cf. utilités). Le bien fondé de définir deux états de santé associées aux mêmes valeurs d'utilités peut être questionné ;

> sauf preuve contraire, rien n'exclut que des patients transitent directement de l'état « contrôlé » vers l'état « chirurgie ».

8.3.3 Prise en compte de la dimension temporelle

Durée de simulation

La durée de simulation correspond à l'horizon temporel. Elle a été fixée à 30 ans dans l'analyse de référence.

Durée des cycles du modèle

La durée d'un cycle dans le modèle est d'un an, permettant de considérer les différentes fréquences d'administration des traitements pris en compte dans l'analyse. Une correction de demi-cycle est également appliquée dans le modèle. La correction de demi-cycle permet de tenir compte du décès potentiel du patient ou de l'arrêt de traitement au cours du cycle et d'ajuster ainsi les coûts et les résultats de santé

Méthodes d'extrapolation des données disponibles

Trois hypothèses ont été considérées dans l'extrapolation des probabilités de transition

- Dans l'essai SINUS-52, le taux d'arrêt du dupilumab entre les semaines 24 et 52 est très faible. Il ne traduit aucune perte de réponse ou survenue d'événements indésirable ; Les patients entrent dans le modèle de Markov dans l'état « contrôlé » sont supposés continuer à répondre au traitement jusqu'à la fin de l'horizon temporel. Cependant, une proportion de 2% des patients pourrait transiter de l'état « Contrôlé » à « Non contrôlé » au cours de chaque cycle annuel ;

- L'état de « chirurgie » permet dans tous les cas un contrôle de la polypose naso-sinusienne. La probabilité de transition de l'état « Chirurgie » vers l'état « Contrôlé post-chirurgie » supposée égale à 100% ;
- La survie des patients atteints de PNS est équivalente à celle de la population française. La PNS n'est pas supposée affecter la survie des patients. Les données de l'INSEE portant sur l'espérance de vie de la population française ont été utilisées. De plus, il n'existe pas de données indiquant que le dupilumab aurait un effet sur la mortalité des patients atteints de PNS insuffisamment contrôlée. Le taux de décès correspond donc au taux de la mortalité générale.

Analyse de la HAS

La durée de simulation :

La durée de simulation de 30 ans est acceptable compte tenu des caractéristiques de la pathologie.

La durée des cycles :

Dans le modèle de Markov, la durée d'un cycle (1 an) est cohérente au regard de la prise en charge de la maladie.

Les méthodes d'extrapolation :

Le modèle repose sur les hypothèses définissant les 2 phases du modèle (instauration et maintien du traitement). Ces hypothèses sont extrapolées sur les cycles annuels du modèle de Markov. Il existe une forte incertitude quant à la pertinence de ces hypothèses en l'absence de données d'efficacité et de tolérance à moyen terme (cf. analyse critique modélisation et probabilités de transition).

8.3.4 Estimation des probabilités de transition associées aux états de santé du modèle

Sources des données utilisées

Les essais cliniques pivots SINUS-24 et SINUS-52 représentent la source principale des données d'efficacité. Leurs principales caractéristiques sont synthétisées dans le Tableau 3.

Tableau 3. Principales caractéristiques et résultats des essais cliniques pivots SINUS-24 et SINUS-52
- Source : rapport technique de l'industriel - Avril 2020.

Caractéristiques	Etude SINUS-24	Etude SINUS-52
Schéma	Etude de phase III multicentrique, internationale, randomisée en double aveugle, contrôlées vs. placebo en groupes parallèles.	
Population de l'étude	Patients adultes souffrant de PNS sévère malgré un traitement par CSS dans les 2 années précédentes et/ou présentant une contre-indication ou une intolérance aux CSS et/ou ayant subi une chirurgie pour leur PNS	
Traitements et nombre de patients randomisés dans chaque bras	dupilumab 300 mg Q2W SC + corticothérapie par voie nasale (n=143) placebo + corticothérapie par voie nasale (n=133)	dupilumab 300 mg Q2W SC + corticothérapie par voie nasale (n=150) dupilumab 300 mg Q2W-Q4W SC + corticothérapie par voie nasale (n=145) placebo + corticothérapie par voie nasale (n=153)
Durée de traitement	24 semaines	52 semaines
Durée de suivi après traitement	24 semaines	12 semaines
Co-critères de jugement principaux	Variation du NPS par rapport à l'inclusion à S24 (population ITT) – Échelle NPS :0-8 Variation du score de NC par rapport à l'inclusion à S24 (population ITT) -Échelle NS :0-3	
Variation NPS à S24	-2,06 IC95%= [-2,43 ; -1,69], p< 0,0001	-1,80, IC95%= [-2,10 ; -1,51], p<0,0001
Variation NC à S24	-0,89 IC95%= [-1,07 ; -0,71], p< 0,0001	0,87 IC95%= [-1,03 ; -0,71], p< 0,0001

NPC : Score de polypose nasale (*Nasal Polyps Score*) ; NC : Score de congestion nasale/sévérité de l'obstruction (*Nasal Congestion*)

Les probabilités de transition utilisées dans l'arbre de décision (répondeurs et non répondeurs à la semaine 24) ont été calculés à partir des données groupées des essais SINUS-24 et SINUS-52 dont les caractéristiques étaient comparables (i.e. les caractéristiques démographiques et cliniques à l'inclusion des patients des études SINUS-24 et SINUS-52 ayant eu au moins une chirurgie antérieure fournies lors de l'échange technique).

Les autres sources d'informations étaient :

1. les extractions des données du PMSI entre 2011 et 2018 sur le taux des réinterventions annuelles des patients atteints de PNS ;
2. la littérature : étude américaine (DeConde *et al.* 2017) qui estimait la prévalence de récurrence de la PNS chez des patients atteints de rhinosinusite chronique associée à une polypose naso-sinusienne lorsque ceux-ci avaient subi une chirurgie
3. les tables de mortalité extraites des statistiques officielles de l'INSEE (2019)
4. les hypothèses du modélisateur fondées sur les avis d'experts (modèle de Markov).

Probabilités de transition utilisées dans le modèle**Arbre de décision**

- La probabilité de répondre au traitement permet de définir le profil « répondeur » ou « non répondeur » du patient à 24 semaines lors de la phase d'initiation du traitement ;
- la probabilité de maintenir la réponse au traitement à 52 semaines en cas de réponse à S24 ;
- la probabilité d'avoir recours à une chirurgie en cas de non-réponse à 24 ou 52 semaines selon le bras de traitement.

Modèle de Markov

- La probabilité de passer de l'état « contrôlé » à l'état « non contrôlé » ;
- La probabilité d'avoir recours à la chirurgie, à partir de l'état « non contrôlé » ;
- La probabilité d'être contrôlé à la suite de la chirurgie ;
- La probabilité de ne plus être contrôlé après la chirurgie (transition de l'état « contrôlé post-chirurgie » à « non contrôlé post-chirurgie ») ;
- La probabilité d'avoir à nouveau recours à la chirurgie, à partir de l'état « non contrôlé post-chirurgie » ;
- La probabilité de décéder.

Méthodes d'estimation des probabilités de transition

- **Dans l'arbre de décision**, les taux de réponse aux semaines 24 et 52 ont été calculé en fonction des taux de réponse du critère choisi dans l'analyse de référence. Ces calculs sont donnés dans le Tableau 4.

Tableau 4. Taux de réponse aux semaines 24 et 52 (arbre de décision) - Source : rapport technique de l'industriel - Avril 2020

Évaluations de la réponse aux semaines 24 ou 52, selon le critère de réponse	Taux de réponse (Patients ayant eu au moins une chirurgie antérieure)	
	Dupilumab + traitement standard	Traitement standard
Analyse de référence		
Amélioration du score NPS > 1 et du score SNOT-22 ≥ 8,9		
Patients pour lesquels la réponse a été mesurée à la semaine 24, n	272	187
Réponse à la semaine 24, n (%)	154 (56,6%)	20 (10,7%)
Patients répondeurs à la semaine 24 pour lesquels la réponse a été mesurée à la semaine 52, n*	46	5
Réponse maintenue à la semaine 52, parmi les patients répondeurs à la semaine 24, n (%)	44 (95,7%)	2 (40,0%)

- **Dans le modèle de Markov**, les calculs des probabilités de transition sont synthétisés dans le **Tableau 5**.

Tableau 5. Probabilités de transition (modèle de Markov) - Source : rapport technique de l'industriel – Avril 2020

Probabilités de transitions dans le modèle de Markov	Dupilumab + Traitement médical standard	Traitement médical standard	Source
Probabilité « non répondeurs S24 » → « chirurgie »	1,2%	5,5%	SINUS- 24 et 52, données groupées
Probabilité « non répondeurs S52 » → « chirurgie »	0%	4,7%	
Probabilité « Contrôlé » → « Non contrôlé »	2%	2%	Hypothèse
Probabilité « Non contrôlé » → « Chirurgie »	1,9%	1,9%	PMSI
Probabilité « Post-opératoire » → « Non contrôlé »	40%	40%	DeConde 2017
Probabilité de décès depuis l'état de santé : <ul style="list-style-type: none"> • Contrôlé : • Non contrôlé : 	<ul style="list-style-type: none"> • Taux de mortalité de la population générale française par sexe et âge entre 2012 et 2016 • Pas de surmortalité 		INSEE et hypothèse

8.3.5 Méthode d'estimation des probabilités associées aux événements intercurrents

Données utilisées

Les données sur les événements récurrents sont analysées à partir des essais cliniques pivots SIUS-24 et SINUS-52.

Evènements intercurrents inclus dans le modèle

Selon l'industriel, aucun évènement indésirable lié au traitement n'était plus fréquent dans le groupe dupilumab par rapport au traitement standard dans les essais SINUS-24 et SINUS-52. Le seul évènement « réaction au site d'injection » a été pris en compte dans le modèle. Son choix s'explique par à son lien à la réalisation d'une injection.

Méthodes d'estimation des évènements intercurrents

La Figure 5 synthétise les fréquences des évènements indésirables observés dans la population groupée des essais cliniques SINUS-24 et SINUS-52.

Figure 5. Événement indésirable dans la population des patients groupées des essais SINUS 24 et 52- Source : rapport technique de l'industriel – Avril 2020

	Placebo (n=282)	Dupilumab q2w (n=440)	Risk difference (% [95% CI]) dupilumab q2w vs placebo
Treatment-emergent adverse events			
Any	208 (74%)	305 (69%)	-6.48 (-13.04 to 0.08)
Any serious	16 (6%)	15 (3%)	-2.80 (-6.30 to 0.70)
Any leading to death	0	0	0
Any leading to permanent treatment discontinuation	15 (5%)	11 (3%)	-2.66 (-6.01 to 0.69)
Treatment-emergent adverse events occurring in ≥5% of patients*			
Asthma	20 (7%)	7 (2%)	..
Epistaxis	20 (7%)	25 (6%)	..
Headache	24 (9%)	32 (7%)	..
Injection-site erythema†	22 (8%)	28 (6%)	..
Nasal polyps	33 (12%)	12 (3%)	..
Nasopharyngitis	41 (15%)	55 (13%)	..

Data are n (%) unless otherwise specified. q2w=every 2 weeks. *According to the preferred terms of the Medical Dictionary for Regulatory Activities; asthma refers to a worsening of asthma, and nasal polyps refers to a worsening of nasal polyps leading to surgery or systemic corticosteroid use. †Injection-site reaction was a prespecified adverse event of interest in the protocol.

Table 4: Adverse events that emerged during the intervention period (pooled safety population at week 24)

Analyse de la HAS

- Les sources de données utilisées dans le calcul des probabilités de transition dans l'arbre de décision et le passage des états de non répondeurs (S24 ou S52) à l'état « non contrôlé » et « chirurgie » sont clairement présentées. Ces probabilités de transition **ne sont pas intégralement** calculées en fonction **des deux co-critères de jugement principaux NPS et NC**. Une interrogation se pose quant au choix de l'industriel privilégiant de combiner un co-critère principal (NPC) avec un critère secondaire (SNOT-22) et non les deux co-critères de jugement principaux. **A minima, aucune analyse de scénario n'a été proposé pour calculer les réponses en utilisant à la fois les scores NPS et NC**. L'utilisation du critère de jugement secondaire (SNOT-22) est discutable car ce dernier n'a pas fait l'objet d'un calcul préalable de puissance statistique et n'a pas été spécifié dans le plan d'analyse statistique des essais pivots SINUS-24 et SINUS-52.

- Le choix des réponses fondées sur NPS et SNOT-22 plutôt que NPS seul a un impact important sur les résultats et favorise dupilumab : le RDCR passe de **234 363 €/QALY** (analyse de référence utilisant NPS et SNOT-22, données groupées SINUS-24 et SINUS-54) à **270 372 €/QALY** (en considérant seulement NPS, population ITT fondée sur données groupées SINUS-24 et SINUS-54).

- Le seuil utilisé pour définir la variation du score NPS est fondé sur avis d'expert et non sur des données de preuve ou a minima à partir d'une étude de « *différence minimale cliniquement importante* » (MCID) comme c'était le cas du SNOT-22.

- Les sources de probabilité de transition alimentant les principaux états du modèle de Markov sont très hétérogènes (hypothèse, chiffres extraits du PMSI et littérature étrangère) et ne sont pas issues de données de preuves (*a minima* des données en vie réelle à faible niveau de preuve). Par exemple, la probabilité de transition de l'état « contrôle » vers l'état « non contrôlée » est une hypothèse. La probabilité de transition de l'état « post-opératoire » à l'état « non-contrôle » est issue d'une étude américaine dont les caractéristiques sont partiellement transposables à celle de la population d'analyse. **Ceci entraîne une forte incertitude quant à la robustesse et la pertinence des probabilités de transition.**

- Concernant les événements intercurrents, les événements indésirables (EI) sévères ou très sévères n'ont pas été identifiés. Le cas échéant, l'absence de ces types d'EI classés selon leur degré de sévérité aurait pu être mentionné dans le rapport. Les conjonctivites et l'hyperéosinophilie qui représentent des EI fréquents auraient pu être mentionnés.

8.3.6 Validation du modèle

Validation interne

Le contrôle qualité du modèle (ex. examen général, vérification) a fait l'objet de types de validations (validations interne et externe).

Comparaison des modèles identifiés

Des modèles économiques pertinents décrivant le même stade de gravité de la maladie n'ont pas été identifiés dans la revue de littérature réalisée par l'industriel. La plupart des modèles tels que ceux de Scangras *et al* (2017,2018) et Berggren *et al* (2003) intègrent explicitement la chirurgie dans la modélisation

Validation externe

Un exercice de validation externe des probabilités de transition de la phase post-opératoire du modèle a été décrit en se fondant sur une publication américaine de Smith *et al.* (2019). Dans cette étude, les auteurs ont estimé selon un horizon de 20 ans, chez les patients atteints de PNS et ayant eu recours à une chirurgie endonasale, un taux de retour à la chirurgie de 29,9%.

En considérant un horizon temporel de 20 ans, le modèle de l'industriel, permet d'estimer un taux de réinterventions chirurgicales a été estimé à 25,7%.

Analyse de la HAS

L'analyse de la validité du modèle est assez détaillée. La validité interne du modèle est recevable.

Les caractéristiques et les résultats des modèles économiques identifiés dans la littérature ne sont pas comparables car ils ne portent pas sur la même indication. Le tableau 33 (page 66) du rapport technique n'est pas clair, il n'indique pas les comparateurs associés aux QALY présentés à la 3^e colonne de ce tableau.

La source de données utilisée dans la validation externe du modèle porte sur une population dont les caractéristiques ne sont pas superposables à la population de l'évaluation économique.

8.4 Identification, mesure et valorisation des utilités

Huit études rapportant des estimations sur les utilités ont été identifiées. Cinq études ont porté sur des utilités spécifiques à la population atteinte de RSC et PNS. Deux études ont utilisé des utilités post-chirurgie, ou des variations d'utilité associées à la chirurgie endoscopique. Enfin, une étude a rapporté les valeurs d'utilité, chez les patients recevant le traitement standard, ceux ayant recours à la chirurgie et ceux recevant le traitement standard, puis la chirurgie. Les utilités calculées à partir de l'instrument SF-6D ont été administrés dans la plupart de des études.

Sources de données

Les utilités utilisées dans l'analyse de référence de l'évaluation proviennent des sources suivantes :

- des questionnaires EQ-5D-L colligés dans les essais SINUS-24 (inclusion et semaine 24) et SINUS-52 (inclusion, semaine 16, à semaine 24, semaine 40 et semaine 52) ;
- des estimations identifiées dans la littérature : le bénéfice d'utilité de la chirurgie extrait de l'étude de Soler *et al* (2011).

Dans les analyses de sensibilité, les données d'utilités ont été extraites à partir de la littérature. L'étude de Rudmik *et al.* (2014) a été identifiée pour sélectionner les utilités calculées à partir du SF6D.

Mesure et valorisation

Les utilités calculées à partir des essais cliniques pivots SINUS-24 et SINUS-52 ont été calculées selon les étapes suivantes :

- l'estimation selon un algorithme de mapping transformant les dimensions de l'EQ-5D-5l en dimensions EQ5D-3L ;
- la valorisation des états de santé selon les anciens tarifs français (Chevalier *et al*, 2013) ;
- l'imputation des données manquantes par la méthode multiple imputation et celles des patients ayant eu recours à un traitement de secours par la (*worset observed carried forward*), WOCF);
- l'obtention des résultats qui sont estimés en écart par rapport à l'inclusion, par bras de traitements et par critères de réponse si nécessaire. Les estimations sont ajustées à l'aide d'un modèle d'ANCOVA similaire à celui utilisés pour l'analyses des critères primaires incluant, les valeurs à l'inclusion, le groupe de traitement, la présence de comorbidité, les antécédents de chirurgie, la région des patients, et l'étude pour les analyses groupées.

Le Tableau 6 synthétise les valeurs d'utilités utilisées dans l'évaluation économique.

Tableau 6. Valeurs d'utilités utilisées dans l'arbre de décision. Source : rapport technique de l'industriel - avril, 2020

	Scores d'utilité dans l'arbre de décision + hypothèse associée	
	Dupilumab + Traitement standard	Traitement standard
Initiation du traitement jusqu'à la S12	0,780 Utilité à l'inclusion dans SINUS-24 et SINUS-52 des patients ayant eu recours à une chirurgie antérieure	
De la S13 à la S24	0,880 Somme de l'utilité à l'initiation du traitement et de la variation d'utilité dans le groupe « DUP + TTT standard » à la S24 dans SINUS-24 et SINUS-52	0,823 Somme de l'utilité à l'initiation du traitement et de la variation d'utilité dans le groupe « TTT standard » à la S24 dans SINUS-24 et SINUS-52
De la S25 à la S52		
Répondeur	0,903	

	Somme de l'utilité à l'initiation du traitement et de la variation d'utilité et de la variation d'utilité des patients répondeurs à la S24 dans SINUS-24 et SINUS-52, quel que soit le bras de traitement.
Non répondeur	0,818 Somme de l'utilité à l'initiation du traitement et de la variation d'utilité des patients non répondeurs dans le bras « TTT standard seul » à la S24 dans SINUS-24 et SINUS-52.
Scores d'utilité dans le modèle de Markov	
Etat « contrôlé »	0,903 Somme de l'utilité à l'initiation du traitement et de la variation d'utilité et de la variation d'utilité des patients répondeurs à la S24 dans SINUS-24 et SINUS-52, quel que soit le bras de traitement.
État « non contrôlé »	0,818 Somme de l'utilité à l'initiation du traitement et de la variation d'utilité des patients non répondeurs dans le bras « TTT standard seul » à la S24 dans SINUS-24 et SINUS-52
État « chirurgie »	0,869 Somme de l'utilité de l'état de santé « non contrôlé » et du gain d'utilité apporté par la chirurgie : +0,051 (Soler et al.)
Etat « contrôlé post chirurgical »	0,869 Conservation du gain d'utilité apporté par la chirurgie dans l'état de santé « chirurgie ».
Etat « non contrôlé post-chirurgical »	0,780 Utilité à l'initiation du traitement (patients non contrôlés).
État décès	0

Analyse de la HAS

Les sources utilisées dans l'estimation des utilités sont présentées et des analyses de scénarios complémentaires sur le score SF6D sont fournies lors de l'échange technique avec l'industriel.

L'estimation des utilités suscite les interrogations suivantes :

- **Le calcul de l'utilité correspondant à l'état de chirurgie⁴ n'est pas robuste et les arguments de l'échange technique n'ont pas permis de pallier ce problème. Le score d'utilité associé à l'état « chirurgie » a été calculé en utilisant 2 instruments de qualité de vie différents et hétérogènes selon la formule suivante : score d'utilité « chirurgie » = score d'utilité « non contrôlé » (EQ-5D) + gain d'utilité associée à la chirurgie extrait du SF-6D (littérature ; Soler et al., 2011) :**

➔ D'une part, le mélange d'un score d'utilité calculé à partir de l'EQ-5D et une variation calculée à partir du SF-6D n'est pas acceptable. Ce mode de calcul n'est pas homogène car l'estimation du score d'utilité associé à l'état « non contrôlé » est dérivée du questionnaire EQ-5D-5L alors que le gain d'utilité de la chirurgie a été calculé en fonction d'un autre instrument SF-6D. **Les dimensions, les états de santé et les méthodes de valorisation (ainsi que les tarifs) de ces deux instruments sont différents et hétérogènes.**

⁴ Idem pour l'état post-chirurgie dont l'estimation de l'utilité est identique à celle de la chirurgie.

→ D'autre part, les caractéristiques de l'étude de Soler *et al* (2011) ne sont pas comparables à celle de la population de l'évaluation économique. Ce constat est confirmé par l'industriel : « on observe des différences entre la population de l'étude de Soler *et al* et la population simulée de l'évaluation économique, notamment sur le score de Lund-Mackay. Il n'est pas surprenant d'observer des différences étant donné que deux populations différentes sont comparées : les patients atteints de rhinosinusite chronique (avec ou sans PNS et n'ayant pas forcément eu recours à la chirurgie endonasale) et la population simulée, atteinte de PNS et ayant eu recours à au moins une chirurgie endonasale ». L'absence d'autres données disponibles autre que celles de l'étude Soler ne justifie pas l'utilisation de cette formule et génère une incertitude très forte sur la robustesse de l'estimation du gain d'utilité entre les stratégies comparées qui était égal à 0,6 sur un horizon de 30 ans.

- Dans les estimations des utilités dans l'arbre de décision, l'industriel a opté pour calculer les utilités à S24 comme étant la somme de l'utilité à l'inclusion (S0) et la variation entre l'utilité entre S24 et S0. Les scores d'utilité sont estimés à l'aide d'un modèle ANCOVA sans argumenter les ajustements des co-variables effectués et sans réalisation, *a minima*, d'une analyse de scénario portant sur les valeurs brutes des utilités à S24 et à S52.

- Les données manquantes ont été imputées par la méthode d'imputation multiple et celles des patients ayant eu recours à un traitement de secours ont été imputées par la méthode WOCF. L'industriel n'explique pas le processus statistique justifiant le choix des méthodes d'imputation des données manquantes. De plus, les méthodes d'imputation sont hétérogènes. La méthode WOCF est certainement une approche conservatrice d'imputation des données manquantes mais elle n'a pas été utilisée pour imputer toutes les données manquantes. Il existe une incertitude forte sur la robustesse des données manquantes imputées et leur impact sur le RDCR en l'absence d'analyse de scénarios complets sur les méthodes d'imputation des données manquantes (ex. méthodes simples, méthodes multiples et méthodes fondées sur le maximum de vraisemblance) et sur les estimations des utilités brutes (sans imputation des données manquantes).

Une désutilité correspondant à l'évènement site d'injections aurait pu être explorée et testée en analyse de sensibilité. Le cas échéant, une discussion sur son impact sur le gain d'utilité et sur le RDCR aurait dû être proposée.

8.5 Identification, mesure et valorisation des coûts

Sources de données

Les sources de données sur les coûts sont synthétisées dans la synthèse des ressources consommées (Tableau 7).

Mesure et valorisation

Les coûts antérieurs à 2019 sont actualisés grâce à l'Indice des Prix à la Consommation (IPC) de l'INSEE. La valeur annuelle pour 2019 n'étant pas disponible au moment de la réalisation de ce dossier, l'Indice des Prix à la Consommation (IPC) moyen sur les six premiers mois de l'année 2019 a donc été utilisé. Deux IPCs ont été utilisés : l'IPC « Services médicaux » qui regroupe les consultations de médecins généralistes ou spécialistes et l'IPC « Services hospitaliers » prenant en compte des coûts d'hospitalisation et passage aux urgences.

Les types de coûts considérés dans l'évaluation sont synthétisés dans le Tableau 8. Les catégories de coût prises en compte étaient :

- les coûts liés aux traitements :
 - le coût d'acquisition du dupilumab, le coût de la formation à l'administration du dupilumab, le coût d'administration du dupilumab et le coût lié à la réaction au site d'injection.

La posologie sollicitée au remboursement pour le dupilumab est fixée à une dose de 300 mg administrée en sous-cutané toutes les deux semaines. Le prix TTC unitaire d'un stylo auto-injecteur pour le conditionnement par boîte de deux stylos est retenu par l'industriel

Le coût d'administration du dupilumab correspond au coût d'une administration par un(e) IDE. Ce coût est comptabilisé une seule fois dans le modèle. Ensuite, le modèle fait l'hypothèse que 100% des patients s'auto-injectent le traitement, pendant toute la durée du traitement.
 - les coûts liés aux traitement standard (corticoïdes inhalées telle que le fuorate de mometasone) n'ont pas été valorisés, et n'ont pas été pris en compte dans le calcul du RDCR. Le recours aux corticoïdes inhalés étant le même dans les deux bras.
 - les coûts des traitements de secours (Tableau 8 et Tableau 9) tels que les corticoïdes systémiques (i.e. prednisolone et les antibiotiques (i.e. amoxicilline). Les coûts des traitements de secours sont fondés sur les chiffres de ventes colligées par le GERS entre janvier et octobre 2019. Les traitements de secours sont uniquement différenciés par état de santé dans le modèle de Markov.
- les coûts de suivi. Il s'agit des coûts de suivi par un médecin ORL. Dans l'arbre de décision, ces sont différenciés par bras. Dans le modèle de Markov, ils sont différenciés par état de santé.
- les coûts liés à la chirurgie : les coûts per-opératoires, coûts de l'hospitalisation et les coûts post-opératoires.

Dans les coûts d'hospitalisation, chaque GHM, le coût du GHS correspondant a été identifié au sein du référentiel « Etude Nationale des Coûts » (ENC, version 2019 reportant les coûts 2017), et chaque coût reporté en euro 2017 a été ajusté en euro 2019.

Les hypothèses et analyses de sensibilité spécifiques concernant la mesure et la valorisation des coûts sont données dans le Tableau 10.

Tableau 7. Synthèse des ressources consommées - Source : rapport technique de l'industriel - Avril 2020

Coûts	Volume/fréquence	Coût unitaire (TTTC, € 2019)	Sources
Coûts liés au dupilumab			
Coût d'acquisition du dupilumab	300mg toutes les deux semaines (Solution injectable en seringue préremplie)	██████ (Prix d'une seringue)	Base des Médicaments et Informations tarifaires
Coût de la formation à l'administration du dupilumab	Formation à l'auto-administrations de Dupilumab avec un stylo auto-injecteur	10,57 €	Assurance Maladie et l'IRDES
Coût de l'administration du dupilumab	Une administration toutes les deux semaines, pour 10% des patients	10,57 €	Assurance Maladie et l'IRDES
Coût lié à la réaction au site d'injection	L'incidence est de 0,395 réactions par patients-années réactions par an et ne concerne que le bras « Dupilumab + traitement standard »	65,49 €	Assurance Maladie ⁷
Coût de la prise en charge de la pathologie			
Coût de suivi par un médecin ORL	Coût par visite	65,49 €	Assurance Maladie
Coûts liés à la chirurgie			
Coûts préopératoires	Une scanographie de la face + une visite chez l'ORL + une visite chez l'anesthésiste	176,68 €	Coste et al 2011, Assurance Maladie, Aide au codage Institut Français de Chirurgie du Nez et des Sinsus
Coût de l'hospitalisation	Hypothèse : il n'est pas possible de faire deux chirurgies en 1 an	1 610 €	ENC, ATIH
Coût post-opératoire	Le patient réalise deux visites de contrôle post-opératoires chez l'ORL	65,49 €	Avis expert+ Assurance Maladie

Tableau 8. Valorisation du coût quotidien des cures de corticoïdes systémiques – Source : rapport technique de l'industriel – Avril 2020

DCI	Prix PPTTC/boîte	Honoraire de dispensation /boîte	Nombre de comprimés /boîte	Coût unitaire d'un comprimé	Nombre de comprimés /j	Coût des cures de corticoïdes systémiques/j
Prednisolone	3,29 €/boîte	1,02€	20	0,215€	3	0,6465€

DCI : dénomination commune internationale ; PPTTC : prix public toutes taxes comprises ; j : jour

Tableau 9. Valorisation du coût quotidien des cures d'antibiotiques -Source : rapport technique de l'industriel – Avril 2020

DCI	Prix PPTTC/boîte	Honoraire de dispensation/boîte	Nombre de comprimés/boîte	Coût unitaire d'un comprimé	Nombre de comprimés /j	Coût / j
Amoxicilline	4,09€/boîte	1,02€	14	0,365€	3	1,095€

Tableau 10. Hypothèses et analyses de sensibilité spécifiques concernant la mesure et la valorisation des coûts -Source rapport technique de l'industriel - Avril 2020.

Libellé	Hypothèse	Justification/référence	Analyse de sensibilité
Coût lié à l'apprentissage du geste d'auto-injection	Formation du patient par une IDE pour la première injection (tous les patients)	Hypothèse conservatrice	Analyse déterministe : - sans apprentissage (coût nul) - coût d'apprentissage x2
Proportion de patients s'auto-injectant le dupilumab	100% des patients s'auto-injecteront le dupilumab	Stylo auto-injecteur	Scénario : 90% des patients s'auto-injectent le dupilumab 10% des patients ont recours à un(e) IDE pour chaque administration du dupilumab
Consultations ORL	Consultation de suivi tous les 6 mois	Recommandations européennes (EPOS 2012)	/
	Consultation additionnelle, un mois après une cure de corticoïdes systémiques	Recommandations européennes (EPOS 2012)	/
Coût lié à la chirurgie	2 consultations ORL post-opératoires	Avis d'experts (questionnaire clinicien, disponible en annexe)	/
	Il n'est pas possible de faire deux chirurgies en 1 an	Hypothèse conservatrice	/

IDE : infirmier(e) diplômé(e) d'état

Analyse de la HAS

L'analyse des coûts est recevable. Les coûts d'hospitalisation ne sont pas différenciés par bras. Des sources de données anciennes (Coste et al, 2011) ont été utilisées pour estimer les coûts préopératoires. Les coûts liés au traitement standard (ex. corticoïdes inhalées) auraient pu être fournis (même si ces coûts s'annulent quand on calcul le différentiel de coûts entre dupilumab + traitement standard et le traitement standard. Par ailleurs, le calcul du coût d'hospitalisation moyen n'a pas été explicité.

8.6 Résultats présentés par l'industriel

8.6.1 Résultats de santé

Tableau 11. Résultats des effets de santé en QALYs en analyse de référence – Source : rapport technique de l'industriel – Avril 2020

	Dupilumab + traitement standard	Traitement standard	Différence
Arbre de décision			
Répondeur	0,48	0,06	0,42
Non répondeur	0,17	0,35	-0,18
Modèle de Markov			
Etat de santé « contrôlé »	6,11	0,48	5,63
Etat de santé « non contrôlé »	5,91	9,24	-3,34
Etat de santé « chirurgie »	0,13	0,27	-0,14
Etat de santé « contrôlé post-chirurgie »	0,30	0,67	-0,37
Etat de santé « non contrôlé post-chirurgie »	0,93	2,34	-1,41
Total	14,02	13,42	0,60

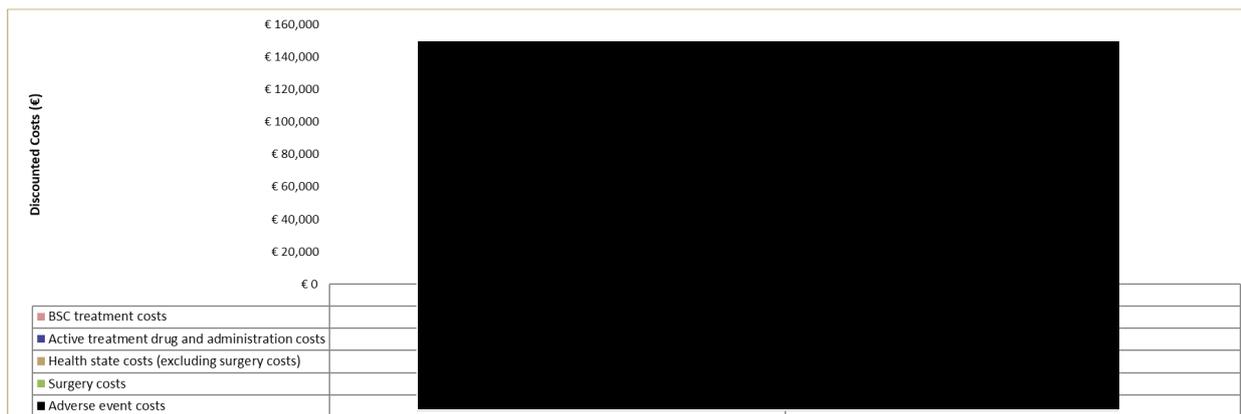
Tableau 12. Résultats des effets de santé en année de vie, en analyse de référence – Source : rapport technique de l'industriel – Avril 2020

	Dupilumab + traitement standard	Traitement standard	Différence
Arbre de décision			
Répondeur	0,55	0,07	0,48
Non répondeur	0,21	0,43	-0,22
Modèle de Markov			
Etat de santé « contrôlé »	10,67	0,84	9,82
Etat de santé « non contrôlé »	12,01	17,71	-5,70
Etat de santé « chirurgie »	0,25	0,45	-0,20
Etat de santé « contrôlé post-chirurgie »	0,61	1,21	-0,60
Etat de santé « non contrôlé post-chirurgie »	2,72	6,30	-3,58
Total	27,02	27,02	0,00

8.6.2 Résultats de l'analyse des coûts

Tableau 13. Coût total et par poste de coût actualisé sur un horizon temporel de 30 ans – Source : rapport technique de l'industriel – Avril 2020

Poste de coût	Dupilumab + traitement standard	Traitement standard	Différence
Coût d'acquisition et d'administration du dupilumab	████████	██	████████
Coûts du traitement standard	██	██	██
Coût de suivi des états de santé (hors état de santé « chirurgie »)	██████	██████	██████
Coûts liés à la chirurgie	██████	██████	██████
Coûts liés aux événements indésirables	██████	██████	██████
Total	145 307€	4 487€	140 820€

Figure 6. Distribution des coûts par poste de coût, par stratégie thérapeutique – Source : rapport technique de l'industriel – Avril 2020

8.6.3 Résultats de l'analyse coût-utilité

Tableau 14. Résultats de l'analyse coût-résultat (analyse de référence) – Source : rapport technique de l'industriel – Avril 2020

Tableau 15 Résultats actualisés	Dupilumab + traitement standard	Traitement standard	Différence	RDCR en €/QALY
Coûts	145 307€	4 487€	140 820€	234 363 €/QALY
QALYs	14,02	13,42	0,60	

6.6.2. Résultats de l'analyse

8.7 Analyse de l'incertitude

8.7.1 Analyse de sensibilité déterministe

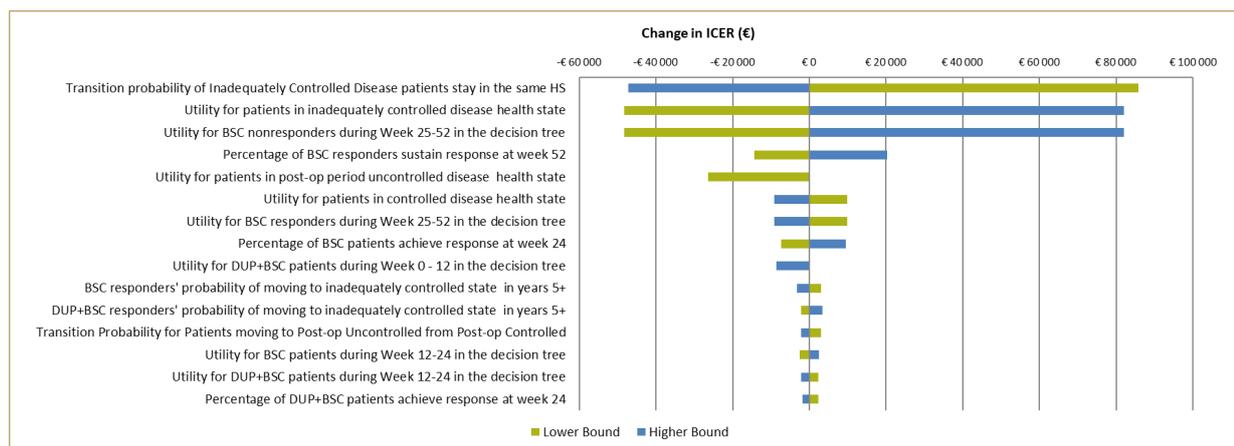
► Variables d'entrée du modèle définies par leurs bornes et supérieures

Tableau 16. Analyses de sensibilité déterministe - Source : rapport technique de l'industriel – Avril 2020

Paramètres	Impact sur le RDCR		
	RDCR Borne basse	RDCR Borne haute	Ecart
Probabilité de transition de rester dans l'état « non contrôlé »	148 601 €	281 637 €	133 037 €
Utilité des patients dans l'état « non contrôlé »	282 600 €	152 375 €	130 224 €
Utilité de l'état BSC non répondeurs (Semaines 25-52)	282 600 €	152 375 €	130 224 €
Pourcentage de répondeurs BSC à la semaine 52	248 710 €	214 115 €	34 595 €
Utilité des patients dans l'état « non contrôlé post-chirurgie »	260 702 €	234 363 €	26 339 €
Utilité des patients dans l'état « contrôlé »	224 436 €	243 514 €	19 079 €
Utilité de l'état BSC répondeurs (Semaines 25-52)	224 531 €	243 433 €	18 902 €

Pourcentage de répondeurs BSC à la semaine 24	241 719 €	224 898 €	16 822 €
Utilité chez les patients traités par Dupilumab (Semaines 0-12)	234 363 €	243 024 €	8 662 €
Probabilité de transition de l'état « contrôlé » à « non contrôlé » à partir de l'année 5 - BSC	231 273 €	237 604 €	6 332 €
Probabilité de transition de l'état « contrôlé » à « non contrôlé » à partir de l'année 5 - Dupilumab	236 538 €	230 921 €	5 617 €
Probabilité de transition de « contrôlé post-chirurgie » à « non contrôlé post-chirurgie »	231 328 €	236 478 €	5 150 €
Utilité de l'état BSC (Semaines 12-24)	236 833 €	231 839 €	4 994 €
Utilité de l'état Dupixent (Semaines 12-24)	232 078 €	236 603 €	4 525 €
Pourcentage de répondeurs Dupilumab à la semaine 24	231 991 €	236 247 €	4 256 €

Figure 7. Diagramme de Tornado – Source : rapport technique de l'industriel - Avril 2020



► Analyse scénarios

- Scénarios sur la variation du prix revendiqué par l'industriel

Tableau 17. Effet de des variations du prix du dupilumab sur le RDCR – Source : rapport technique de l'industriel – Avril 2020

Prix du dupilumab	Coût total incrémental (€)	QALYs totaux incrémentaux	RDCR (en €/QALY)	Variation par rapport à l'analyse de référence
Analyse de référence	140 820 €	0,60	234 363 €/QALY	NA
Variation de +5% ([REDACTED] €)	147 909 €	0,60	246 162 €/QALY	+ 5,03%
Variation de -10% ([REDACTED])	126 641 €	0,60	210 765 €/QALY	- 10,07 %
Variation de -20% ([REDACTED])	112 461 €	0,60	187 166 €/QALY	- 20,14%

► **Autres scénarios**

Tableau 18. Analyses en scénario (hors analyses portant sur la source, la définition et la population utilisées pour dériver les probabilités d'être contrôlé) – Source : rapport technique de l'industriel – Avril 2020

Paramètres	Analyse de référence	Scénario	Résultat (AR = 234 363 €/QALY)	Variation vs. AR
Horizon temporel	30 ans	5 ans	288 777 €	+23,22 %
		10 ans	259 714 €	+10,82%
		20 ans	241 732 €	+3,14%
		40 ans	231 530 €	-1,2%
Actualisation	4%	0%	224 278 €	- 4,3%

		2,5%	230 554 €	-1,63%
		5,5%	238 151 €	+1,62%
Réponse	NPS >1 et SNOT-22 >= 8,9	NPS >2 et SNOT-22 >= 8,9	235 898 €	+0,65%
Probabilité de transition	« Non contrôlé » pré- ou post-chirurgie vers « Chirurgie » : 1,9% (PMSI)	2,1% (Devars <i>et al</i> 2011)	234 239 €	-0,05%
Utilité	- « Non contrôlé » : 0,818 - « Chirurgie » : 0,869 - « Contrôlé post-chirurgie » : 0,869	Utilité identique pour les états « Non contrôlé », « Chirurgie » et « Contrôlé post-chirurgie » : 0,818	223 124 €	-4,80%
	Utilisation des données à S24 uniquement (données groupées de SINUS-24 et SINUS-52) : - « Contrôlé » : 0,903 - « Non contrôlé » : 0,818 - « Chirurgie » : 0,869 - « Contrôlé post-chirurgie » : 0,869	Utilisation des données à S24 (SINUS-24 et SINUS-52) et S52 (SINUS-52) : - « Contrôlé » : 0,937 - « Non contrôlé » : 0,811 - « Chirurgie » : 0,862 - « Contrôlé post-chirurgie » : 0,862	166 581 €	-28,92%
	Utilisation des données groupées de SINUS-24 et SINUS-52, pour le calcul des utilités dans l'ensemble du modèle	Utilisation des données de SINUS-52 seul pour le calcul des utilités dans l'arbre de décision et le Markov	206 256 €	-11,9 %
	Utilités associées aux états de santé : « Chirurgie » : 0,869	Désutilité de -0,278 appliquée sur 9,95 jours post-chirurgie	233 795 €	-0,24%
	« Non contrôlé post-chirurgie » : 0,780	« Non contrôlé post-chirurgie » : 0,762	222 300 €	-5,15%
	Score d'utilité des états de santé « Chirurgie » et « Contrôlé post-chirurgie » sont la somme des scores à l'inclusion et du gain d'utilité apporté par la chirurgie d'après Soler 2011	Utilisation du score d'utilité de l'état de santé « contrôlé » pour les états de santé « chirurgie » et « contrôlé post-chirurgie »	242 506 €	+3,5 %
	Scores d'utilité issus de l'EQ-5D	Utilisation de scores d'utilité issus du SF-6D	241 838 €	+3,2 %
	Scores d'utilité issus du SF-6D pour la chirurgie	Utilisation d'un incrément d'utilité de 0,018 pour la chirurgie	226 965 €	-3,2 %
Coûts	100% des patients s'auto-administrent le dupilumab	90% des patients s'auto-injectent le dupilumab et 10% ont besoin de l'aide d'un(e) IDE	234 705 €	+0,15%
	Valorisation des séjours privés et publics pour le coût de l'hospitalisation liée à la chirurgie	Valorisation du coût moyen de l'hospitalisation via les séjours en établissement publics uniquement	234 183€	0,08%

Le

Tableau **19** montre que si :

- le critère NPS est pris seul, le RDCR augmente de 12% (262 248 €/QALY) ;
- l'essai clinique SINUS-52 est considéré seul, le RDCR diminue de 15% (198 060€/QALY) ;
- le critère NPS seul, l'essai clinique SINUS-52 seul et uniquement la population ayant eu recours la chirurgie et au CSS dans les 2 années précédant l'inclusion dans l'essai, le RDCR augmente de 50% (352 176 €/QALY).

Tableau 19. RDCR en fonction de la population, du critère de réponse et de la source des données (données groupées SINUS-24 & SINUS-52 ou SINUS-52 seul) - Source : rapport technique de l'industriel – Avril 2020

Population	SINUS-24 et SINUS-52		SINUS-52 seul		
	Population ITT	Population post-chirurgie et corticoïdes systémiques	Population ITT	Population d'analyse (post-chirurgie)	Population post-chirurgie et corticoïdes systémiques
NPS seul	270 372 €/QALY	242 405 €/QALY	310 220 €/QALY	256 342 €/QALY	352 176 €/QALY
NC seul	254 382 €/QALY	191 249 €/QALY	288 506 €/QALY	235 925 €/QALY	212 452 €/QALY
NPS + SNOT-22	233 272 €/QALY	220 098 €/QALY	225 033 €/QALY	198 060 €/QALY	276 853 €/QALY

Pour rappel, en analyse de référence le RDCR s'élevait à **234 363 €/QALY**.

Analyse de la HAS

Les paramètres inclus dans l'analyse de sensibilité sont globalement assez bien présentés. Les analyses de scénarios complémentaires sont documentées.

Les bornes inférieure et supérieure des variables incluses dans l'analyse de sensibilité déterministe sont présentées. Cependant, l'industriel n'a pas documenté les sources de données permettant d'extraire les bornes inférieure et supérieure de ces paramètres (cf. tableau 64, page 115-117).

8.7.2 Analyse de sensibilité probabiliste

► Méthode

10 000 simulations ont été réalisées pour approcher les estimations issues de l'analyse déterministe.

Tableau 20. Distribution de probabilité et leur justification pour chacune des variables – Source : rapport technique de l'industriel – Avril 2020

Paramètres	Distribution
Données liées à la réponse au traitement, taux d'arrêt de traitement, taux d'observance, probabilité des effets indésirables, utilités	Beta
Coûts	Gamma

Les caractéristiques détaillées des distributions de probabilité sélectionnées dans l'analyse de sensibilité probabiliste sont données dans le tableau ci-dessous.

Tableau 21. Paramètres inclus dans l'analyse de sensibilité probabiliste – Source : rapport technique de l'industriel – Avril 2020

Paramètres	Distribution statistique	Paramètre 1	Paramètre 2
Probabilité de transition que les patients dans l'état « non contrôlé » de passer dans l'état « Chirurgie »	Beta	98	5008
Probabilité de transition que les patients dans l'état « post-opératoire contrôlé » de passer dans l'état « post-opératoire non contrôlé »	Beta	59	88
Probabilité de transition que les patients dans l'état post-opératoire non contrôlé de passer dans l'état « Chirurgie »	Beta	98	5008
Pourcentage de patients sous dupilumab + traitement standard obtenant une réponse à la semaine 24	Interdépendance prise en compte (loi binomiale) Voir question 33		
Pourcentage de patients sous dupilumab + traitement standard maintenant une réponse à la semaine 52			
Pourcentage de patients sous traitement standard seul obtenant une réponse à la semaine 24			
Pourcentage de patients sous traitement standard seul maintenant une réponse à la semaine 52			
Dupilumab + traitement standard – Taux de chirurgie – Semaines 0 à 24	Beta	5	371
Traitement standard seul – Taux de chirurgie – Semaines 0 à 24	Beta	15	258
Coût de formation pour l'administration sous-cutanée	Gamma	100	0,106
Coût pré-opératoire (CT scan, anesthésiste)	Gamma	100	1,767
Coût de la chirurgie	Gamma	100	16,10
Coût de suivi de la chirurgie	Gamma	100	1,310
Valeur de référence de l'utilité	Beta	1341	378

Paramètres	Distribution statistique	Paramètre 1	Paramètre 2
Utilité des patients dans le bras DUP + traitement standard entre les semaines 0 et 12 dans l'arbre de décision	Interdépendance prise en compte (matrices de Cholesky) Voir question 33		
Utilité des patients dans le bras DUP + traitement standard entre les semaines 12 et 24 dans l'arbre de décision			
Utilité des patients R dans le bras DUP + traitement standard entre les semaines 25 et 52 dans l'arbre de décision			
Utilité des patients NR dans le bras DUP + traitement standard entre les semaines 25 et 52 dans l'arbre de décision			
Utilité des patients dans le bras traitement standard seul entre les semaines 0 et 12 dans l'arbre de décision			
Utilité des patients dans le bras traitement standard seul entre les semaines 12 et 24 dans l'arbre de décision			
Utilité des patients R dans le bras traitement standard seul entre les semaines 25 et 52 dans l'arbre de décision			
Utilité des patients non R dans le bras traitement standard seul entre les semaines 25 et 52 dans l'arbre de décision			
Utilité pour les patients dont l'état de santé est contrôlé			
Utilité pour les patients dont l'état de santé est non contrôlé			
Utilité pour les patients dans l'état de santé « Chirurgie »			
Utilité pour les patients dans l'état de santé « Post-chirurgie contrôlé »			
Utilité pour les patients dans l'état de santé « Post-chirurgie non contrôlé »			
Désutilité associée à la chirurgie	Normal	-0,278	-0,028
Pourcentage d'hommes de référence	Beta	469	268
Age de référence (années)	Normal	51,38	0,59

► Résultats

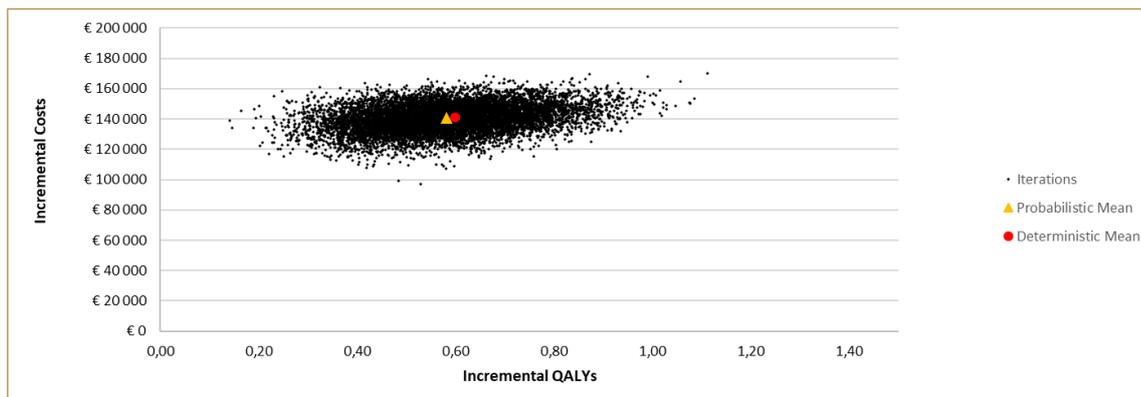
Le RDCR moyen résultant de l'analyse probabiliste était de 241 504 €/QALY contre 234 363 €/QALY dans l'analyse déterministe de référence. Les résultats sont présentés dans le Tableau 22 ci-dessous.

Tableau 22. Estimations issues de l'analyse de sensibilité probabiliste - Source rapport technique de l'industriel – Avril 2020

	Coût incrémental (€)	QALY incrémental	RDCR (€/QALY)	Variation par rapport à l'analyse de référence
Analyse déterministe (analyse de référence)	140 820 €	0,60	234 363€/QALY	NA
Résultats moyens issus de l'analyse probabiliste	140 560 €	0,58	241 504 €/QALY	3,05%

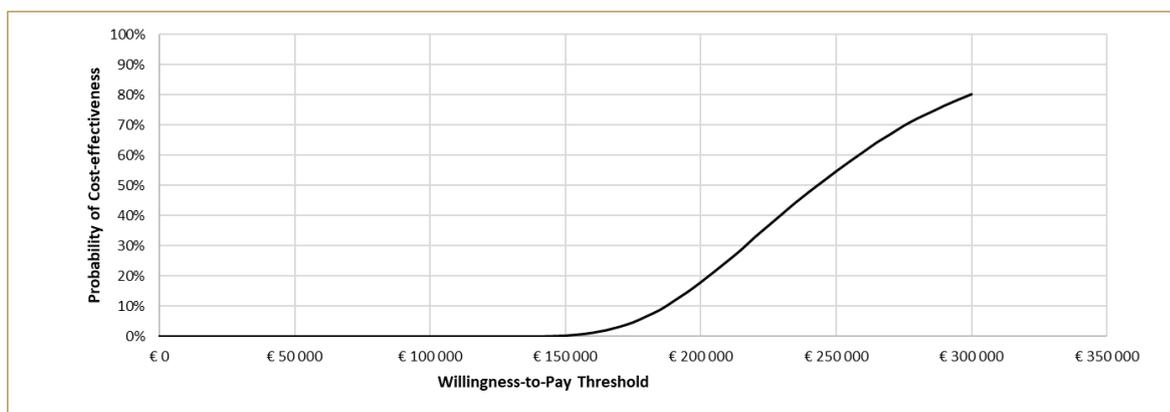
Le plan coût-efficacité est donné dans la Figure 8.

Figure 8. Plan coût-efficacité – Source : rapport technique de l'industriel – Avril 2020



L'association dupilumab + traitement standard est coût-efficace dans 80% des cas si la disposition à payer supérieure à 300 000 €/QALY. La courbe d'acceptabilité est présentée dans la Figure 9.

Figure 9. Courbe d'acceptabilité – Source : rapport technique de l'industriel – Avril 2020



Analyse de la HAS

Le nombre de simulations est élevé et bien adapté à l'analyse probabiliste. Toutefois, les sources de données et les paramètres intermédiaires permettant la spécification des distributions statistiques ne sont pas explicités (ex. tableau 66. Page 118-119, rapport technique).

Les principales contraintes limitant l'exploration de l'incertitude dans les analyses de sensibilité (déterministes et probabilistes) sont liées aux limites identifiées dans les analyses critiques de la modélisation, des probabilités de transition et des utilités :

- l'absence de données de preuve alimentant les bornes inférieure et supérieure des probabilités de transition dans le modèle de Markov (cf. limites liées aux probabilités de transition). Par conséquent, l'absence de distribution statistique permettant de prendre en compte adéquatement ces probabilités de transition dans l'analyse probabiliste.

- l'absence de variabilité dans les valeurs de référence associées aux utilités « patients dans l'état de santé chirurgie » et « patients dans l'état de santé post-chirurgie » (tableau 64, page 117). Ceci renvoie aux limites pré-

sentées dans la modélisation du modèle et l'analyse des utilités (ex. considération de 2 états de santé présentant les mêmes scores d'utilité moyens).

8.7.3 Discussion des résultats

L'industriel conclut que :

- Le RDCR du dupilumab associé au traitement standard versus le traitement standard seul est de 234 363 €/QALY.
- Il permet un gain de 0,60 QALYs sur un horizon temporel de 30 ans.
- En termes de coûts totaux, la différence est de 140 820 € entre les deux stratégies est expliquée par le coût d'acquisition du dupilumab.
- L'analyse de l'incertitude à l'aide des analyses de sensibilité déterministe (scénarios et variation des paramètres selon leurs bornes inférieure et supérieure) et probabilistes ont montré que les paramètres les plus influents étaient :
 - les données d'utilités des patients (ex. la variation de l'utilité associé à l'état de santé « non contrôlé », faisant varier le RDCR entre 152 375 €/QALY et 282 600 €/QALY).
 - les pourcentages de patients répondeurs aux semaines 24 et 52.
 - la probabilité de rester dans l'état de santé « non contrôlé ».

Le RDCR de l'association Dupilumab + traitement standard comparée au traitement médical standard (corticoïdes inhalées) est estimé à 234 363 €/QALY selon les choix et les hypothèses retenues en analyse de référence.

Le différentiel de gain de QALY entre les stratégies comparées est faible et égal à 0,60 QALY. Il est principalement porté par le gain de qualité de vie accumulé aux semaines S24 et S52 des essais cliniques pivots de l'étude. Néanmoins, le différentiel de coût total entre les deux stratégies est très important (145 307 € pour dupilumab + traitement standard vs 4 487€ pour le traitement standard). Ce différentiel de coût total est presque intégralement porté par le coût d'acquisition du dupilumab (■ % du différentiel de coût total).

8.7.4 Analyse et conclusion de la HAS

Analyse de la HAS

Le RDCR de l'association dupilumab + traitement standard comparée au traitement médical standard (corticoïdes inhalées) est estimé à 234 363 €/QALY selon les choix et les hypothèses retenues en analyse de référence par l'industrie. Le différentiel de gain de QALY entre les stratégies comparées est faible et égal à 0,60 QALY. Il est principalement porté par le gain de qualité de vie accumulé aux semaines S24 et S52 des essais cliniques pivots de l'étude. Néanmoins, le différentiel de coût total entre les deux stratégies est très important (145 307 € pour dupilumab + traitement standard vs 4 487€ pour le traitement standard). Ce différentiel de coût total est presque intégralement porté par le coût d'acquisition du dupilumab (■ % du différentiel de coût total).

L'association dupilumab + traitement standard est coût-efficace dans 80% des cas si la disposition à payer est supérieure à 300 000 €/QALY. Les analyses de sensibilité déterministes sur la variabilité des entrées du modèle identifient les principaux paramètres affectant la variabilité du RDCR. Ces paramètres sont les utilités associées aux patients dans l'état de santé « non contrôlé », les pourcentages de patients répondeurs aux semaines 24 et 52 et la probabilité de rester dans l'état de santé « non contrôlé ». Les analyses de scénarios montrent que le choix des réponses fondées sur les deux scores combinés NPS et SNOT-22 plutôt que NPS seul a un impact important sur les résultats et favorise dupilumab : le RDCR passe de **234 363** €/QALY (analyse de référence utilisant NPS et SNOT-22, données groupées SINUS-24 et SINUS-54) à **270 372** €/QALY (en considérant seulement NPS, population ITT fondée sur données groupées SINUS-24 et SINUS-54).

Les limites identifiées dans la structure du modèle (ex. la modélisation dans le modèle de Markov du positionnement des interventions non médicales dans la prise en charge de la PNS), les problèmes liés aux estimations des utilités et des probabilités de transition (hétérogénéité des sources et le choix des critères cliniques dans la définition de réponse) génèrent une très forte incertitude structurelle et non explorable. En effet, cette incertitude affecte la robustesse des résultats de l'évaluation économique. Par exemple, l'absence (*a minima*) de données de preuve à moyen terme ali-

mentant la 2^{ème} phase du modèle (phase d'entretien) et les sources de données hétérogènes utilisées et non fondées sur des données de preuve ne permettent pas de confirmer la robustesse des probabilités de transition estimées dans le modèle de Markov. De même, l'impact de l'absence d'une analyse définissant les réponses sur le RDCR en fonction des co-critères principaux combinées (NPS et NC) demeure inconnu. Enfin, les différentes lacunes identifiées dans les méthodes d'estimation des utilités notamment dans la phase du maintien du traitement posent problème.

9. Annexe 7. Analyse de l'impact budgétaire

► Estimation de la population cible – Données PSMI

Prévalence de la PNS : Estimée à 2,1%, soit 1,1 millions de personnes (Klossek *et al.* 2005). Cependant, en l'absence de données portant sur la proportion de patients avec une PNS sévère insuffisamment contrôlée par CSS et chirurgie parmi les patients atteints de PNS, l'industriel a conduit une étude à partir des données PSMI de 2019 afin de dériver directement la population cible sans recourir à la prévalence de la PNS.

Prévalence PNS sévère insuffisamment contrôlée par les CSS et la chirurgie : A partir des opinions de 16 ORL experts de la PNS et membres de l'Association Française de Rhinologie, l'industriel a estimé la prévalence des patients insuffisamment contrôlés par les CSS et la chirurgie par le nombre de patients ayant subi au moins une nouvelle intervention chirurgicale dans le PSMI, sur une période limitée à 8 ans (entre 2011 et 2018).

Sur les 8 années entre 2011 et 2018, l'industriel estime un taux de réintervention moyen des patients atteints de PNS à 5,5%, soit 5 078 patients uniques réopérés sur cette période.

A partir des données du PSMI de 2019, l'industriel conclut à un niveau stable du nombre de patients ayant une chirurgie pour PNS au cours du temps. Cependant, afin de prendre en compte l'augmentation de la population française entre 2018 et 2021, il applique un taux de croissance d'environ 3%, soit une population cible actualisée estimée à 5 225 patients.

Source : PSMI 2019 [cf. Figure 10, Figure 11 et Figure 12] et questionnaire experts [cf. Figure 14, Figure 15, Figure 16]

Figure 10. Evolution du nombre de séjours de chirurgie pour polypose nasale à partir du PSMI 2019 - Source : Annexe dossier industriel – Avril 2020

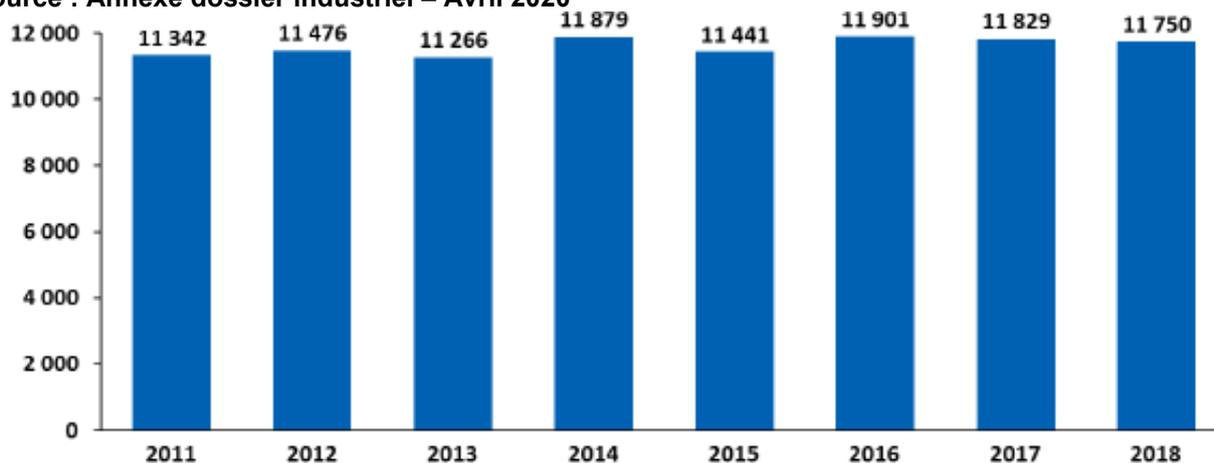


Figure 11. Evolution du nombre de patients ayant une chirurgie pour polypose nasale à partir du PSMI 2019 - Source : Annexe dossier industriel - Avril 2020

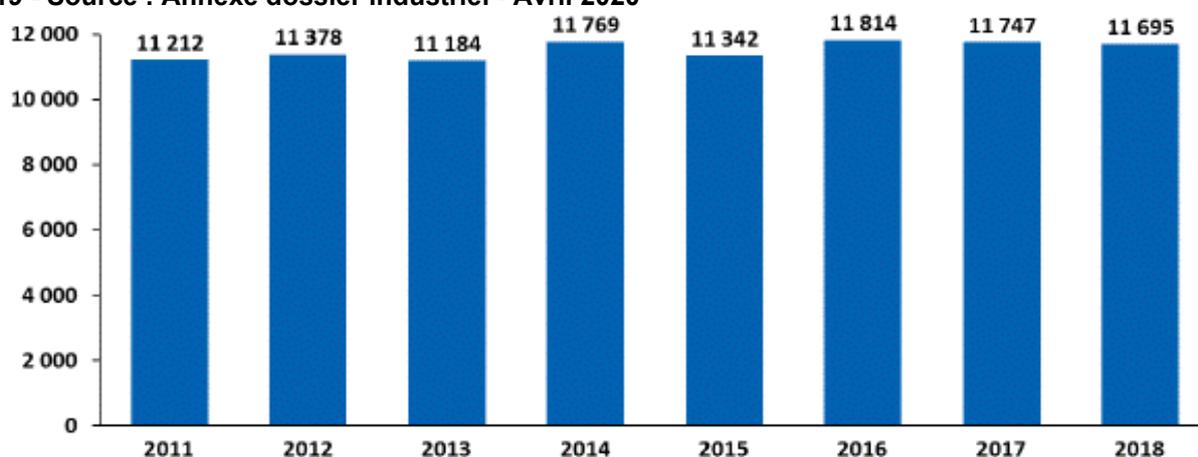
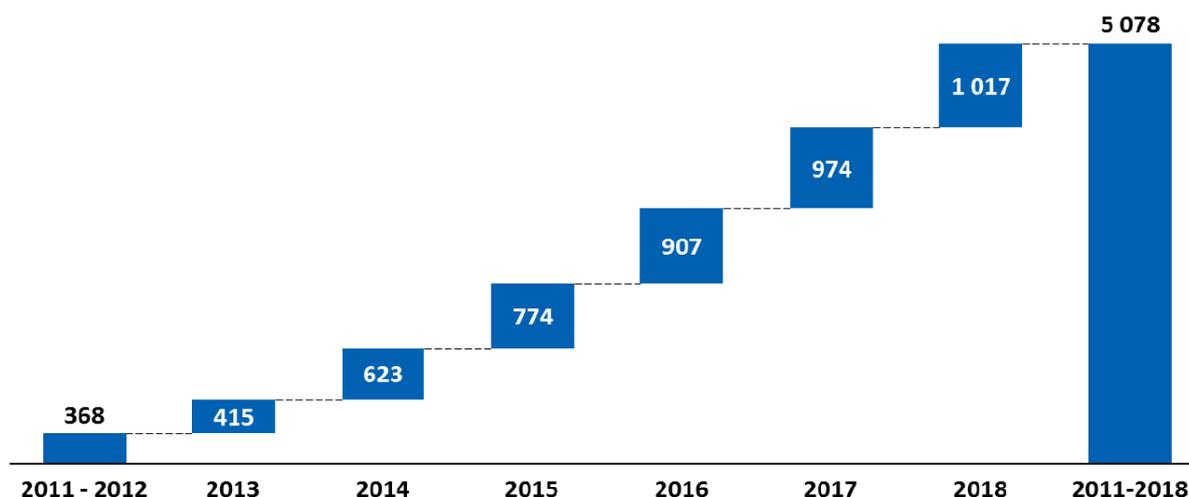


Figure 12. Nombre de patients uniques* réopérés pour polypose nasale en fonction du nombre d'années de données disponibles depuis 2011 à partir du PMSI 2019 - Source : Annexe dossier industriel – Avril 2020



* Note industriel : « Seule la première réintervention est décrite. Un patient opéré 4 fois n'est comptabilisé qu'une seule fois »

Figure 13. Pourcentage de patients éligibles à une 2^{ème} chirurgie à partir de l'opinion de 16 experts⁵ - Source : Annexe dossier industriel – Avril 2020

Expert	Patients éligibles à une deuxième chirurgie (%)				
	1 an	3 ans	5 ans	8 ans	10 ans
1	30	30	50	20	10
2	10	0	10	10	0
3	0	10	20	40	20
4	10	10	40	60	70
5	10	10	10	30	50
6	10	20	30	30	30
7	20	30	40	70	80
8	0	20	30	40	40
9	0	10	30	50	50
10	0	5	5	5	nd
11	0	10	30	50	50
12	5	10	10	4	4
13	0,5	1	2	11	0,5
14	1	1	2	8	10
15	0	2	3	3	2
16	0	10	20	30	40
Moyenne	6,0	11,2	20,8	28,8	30,4

⁵ Listes des experts (16 experts parmi les 18 ayant répondu au questionnaire) : Pr. Rumeau – CHU Nancy ; Pr. Escabasse - CHU Créteil ; Pr. Coste - CHU Créteil ; Pr. Serrano - CHU Toulouse ; Pr. Crampette - CHU Montpellier ; Pr. Jankowski - CHU Nancy ; Pr. Michel - CHU Marseille ; Pr. Malard - CHU Nantes ; Pr. de Gabory - CHU Bordeaux ; Dr. Mortuaire - CHU Lille ; Dr. Verillaud - CHU Lariboisière Paris ; Dr. de Bonnecaze - CHU Toulouse ; Dr. Orcel - CHU Limoges ; Dr. Ebbo – libéral ; Dr. Lecanu - Institut Vernes Paris

Figure 14. Pourcentage de patients éligibles à une 3^{ème} chirurgie à partir de l'opinion de 16 experts⁵ - Source : Annexe dossier industriel - Avril 2020

Expert	Patients éligibles à une deuxième chirurgie (%)				
	1 an	3 ans	5 ans	8 ans	10 ans
1	20	30	30	10	10
2	0	0	10	10	0
3	0	20	40	40	20
4	10	10	20	40	50
5	10	30	40	50	50
6	0	10	20	20	20
7	40	50	60	70	80
8	10	30	30	40	40
9	0	10	20	30	40
10	0	0	0	0	nd
11	0	0	20	30	30
12	0	10	0	0	0
13	nd	nd	nd	nd	nd
14	0,5	0,5	0,5	2	2
15	1	2	1	1	1
16	0	10	20	20	30
Moyenne	6,1	14,2	20,8	24,2	26,6

Nd : Non déterminé (par l'expert)

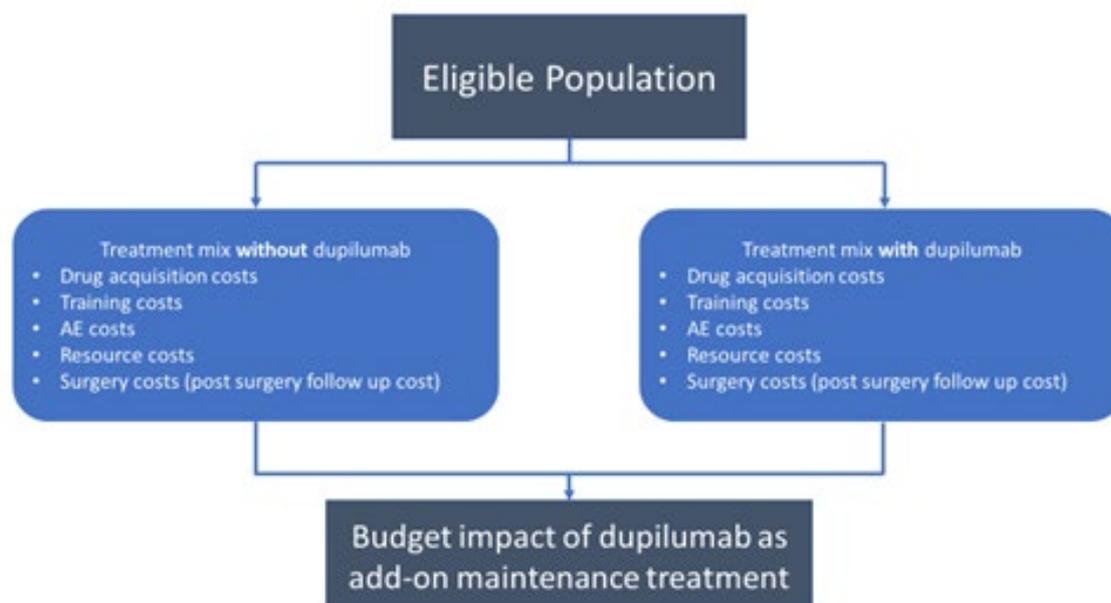
Figure 15. Pourcentage de patients éligibles à une 4^{ème} chirurgie à partir de l'opinion de 16 experts⁵ - Source : Annexe dossier industriel – Avril 2020

Expert	Patients éligibles à une deuxième chirurgie (%)				
	1 an	3 ans	5 ans	8 ans	10 ans
1	0	10	10	10	10
2	0	0	0	0	0
3	0	20	50	50	20
4	0	0	10	20	30
5	nd	nd	nd	nd	nd
6	0	0	0	0	10
7	50	60	70	80	90
8	10	30	30	40	40
9	0	10	20	30	30
10	0	0	0	0	nd
11	0	0	10	20	20
12	0	5	0	0	0
13	nd	nd	nd	nd	nd
14	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5
15	0	0	1	0	0
16	0	10	10	10	10
Moyenne	4,3	10,4	15,1	18,6	20,0

Nd : Non déterminé (par l'expert)

► Modélisation des scénarios

Figure 16. Schéma du modèle d'impact budgétaire - Source : rapport technique de l'industriel – Avril 2020



► Population rejointe

Exemple de calcul du nombre de patients recevant dupilumab en année 2 (2022)

Patients recevant dupilumab =

Patients initiant dupilumab en 2021 et répondeur à 2 ans = $5\,225 \times \blacksquare\% \times 53,35\% = \blacksquare$

+ Patients initiant dupilumab en 2022 et répondeurs à 1 an = [Patients n'ayant pas reçu dupilumab en 2021 et toujours éligibles en 2022 + Patients incidents] × % initiant dupilumab en 2022 × % répondeur à 1 an = $[5\,225 \times (1 - \blacksquare\%) \times (1 - \blacksquare\%) + \blacksquare] \times \blacksquare\% \times 76,63\% = \blacksquare$

= \blacksquare

► Coûts AIB

Tableau 23. Coûts pris en compte dans l'AIB – Source : rapport technique de l'industriel – Avril 2020

Désignation	Prix unitaire	Taux de rembt AM	Calcul / Données / Hypothèses	Coût AIB
Coûts d'acquisition des traitements étudiés				
Dupilumab	\blacksquare	65%	Pour 26 unité/an* : $26 \times \blacksquare 1\text{€} \times 65\% + 1,02\text{€} \times 70\%$	\blacksquare /an
Honoraire de dispensation	1,02€	70%		
Corticoïdes inhalés (mométasone)	0,04 €	30 %	Pour 1 461 unité/an** : $1\,461 \times (0,04\text{€} \times 30\% + 0,01\text{€} \times 70\%)$	25,9€/an
Honoraire de dispensation	0,01 €	70 %		
Corticoïdes oraux (prednisolone)	0,16 €	65 %	Pour 45 comprimés/an*** : $69 \times (0,16\text{€} \times 65\% + 0,05\text{€} \times 70\%)$	9,84€/an
Honoraire de dispensation	0,05 €	70 %		
Antibiothérapie (amoxicilline)	0,29 €	65 %	Pour 57 comprimés/an**** : $66 \times (0,29\text{€} \times 65\% + 0,07\text{€} \times 70\%)$	15,90€/an
Honoraire de dispensation	0,07 €	70 %		
Coûts administration dupilumab et réaction au site d'injection				

Injection sous-cutanée (AMI)	3,15 €	100%	Hypothèses : 100% des patients s'auto-injectent après 1 séance de formation, distance moyenne de 5,1km : 3,15€ + 1,35€ + 2,50€ + 0,35€ × 5,10 km × 2	10,57€
Majoration infirmier (MAU)	1,35 €	100%		
IFD	2,50 €	100%		
Indemnité kilométrique	0,35€/km	100%		
Consultation ORL	30 €	70%	Participation forfaitaire : 1€ : 30€×70 % - 1€	20,00 €
Coût de la prise en charge de la pathologie				
ORL dupilumab	30 €	70%	Opinion experts : 2 visites : 2 × (30€ × 70% - 1€)	40,00 €
ORL TTT STD	30 €	70%	Opinion experts : 3,79 visites : 3,79 × (30€ × 70% - 1€)	75,87 €
Coûts liés à la chirurgie				
Préopératoires	-	-	Une scanographie de la face + une visite chez l'ORL + une visite chez l'anesthésiste : 25,27 € + 30€×70% - 1€ + 30€×70% - 1€	65,27€
Hospitalisation	-	-	Hypothèse : il n'est pas possible de faire 2 chirurgies en 1 an	955,04€
Post-opératoire	-	-	Le patient réalise 2 visites de contrôle post-opératoires chez l'ORL : 2 × (30€×70% - 1€)	40,00€

AIB : analyse d'impact budgétaire ; AM : Assurance Maladie ; AMI : acte médico-infirmier ; IFD : indemnité forfaitaire de déplacement ; MAU : majoration acte unique ; ORL : oto-rhino-laryngologie ; TTT STD : traitement standard

* Posologie du dupilumab dans la PNS : 1 fois toutes les 2 semaines, soit 26 par an.

** Posologie usuelle corticoïdes inhalés dans la PNS : 2 fois/jour dans chaque narine, soit 4 pulvérisations par jour ou 1 461 par an.

*** Posologie usuelle corticoïdes oraux (systémique) dans la PNS : 1mg/kg/jour, avec un poids moyen supposé de 60 kg par patient, et une durée moyenne d'utilisation de 23 jours, soit 69 comprimés par an.

**** Posologie usuelle antibiothérapie dans les infections sévères : 1g 3 fois par jour, avec une durée moyenne d'utilisation de 22 jours, soit 66 comprimés par an.

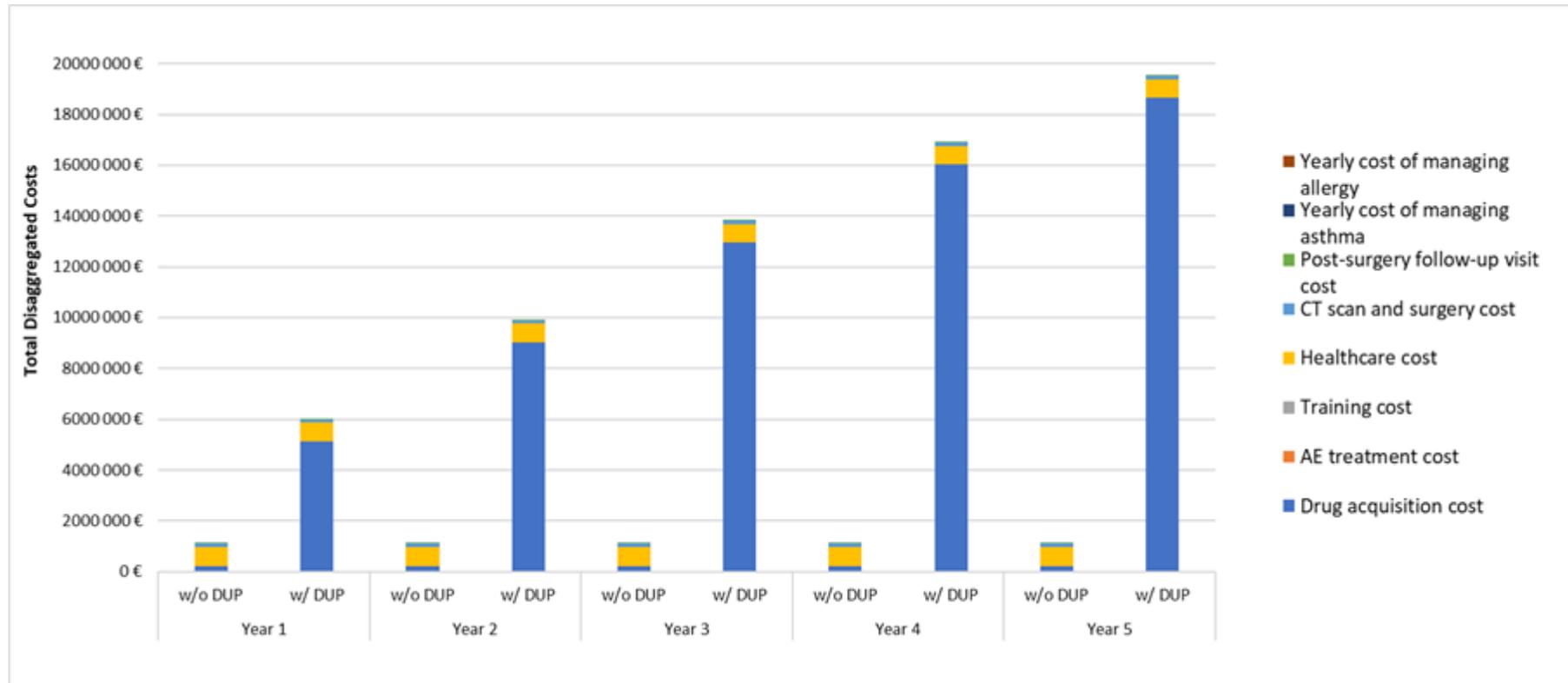
► Résultats AIB

Tableau 24. Détails des dépenses annuelles par poste de coût pour les deux scénarios de l'analyse de référence (en €) - Source : Rapport technique de l'industriel – Avril 2020

Postes de coûts AIB	Année 1 (2021)	Année 2 (2022)	Année 3 (2023)	Année 4 (2024)	Année 5 (2025)	Cumulé sur 5 ans
Scénario sans DUPIXENT						
Coût du traitement standard						
Coût d'acquisition des traitements de référence	196 718 €	196 718 €	196 718 €	196 718 €	196 718 €	983 592 €
Coût des Els	0 €	0 €	0 €	0 €	0 €	0 €
Coût de la pathologie						
Coûts préopératoires et de chirurgie	156 602 €	156 602 €	156 602 €	156 602 €	156 602 €	783 008 €
Coûts de suivi post-opératoire	6 139 €	6 139 €	6 139 €	6 139 €	6 139 €	30 697 €
Coûts des visites (consultations ORL)	759 404 €	759 404 €	759 404 €	759 404 €	759 404 €	3 797 018 €
Coûts totaux tous postes confondus	1 118 863 €	5 594 315 €				
Scénario avec DUPIXENT						
Coût du traitement par DUPIXENT						
Coût d'acquisition de DUPIXENT						
Coûts liés à la réaction au site d'injection						
Coût de formation à l'auto-administration de DUPIXENT						
Coût du traitement standard						
Coût d'acquisition des corticoïdes inhalés	135 308 €	135 308 €	135 308 €	135 308 €	135 308 €	676 539 €
Coût d'acquisition des corticoïdes systémiques	25 261 €	25 636 €	25 611 €	25 782 €	25 927 €	128 217 €
Coût d'acquisition des antibiotiques	34 283 €	34 352 €	34 347 €	34 379 €	34 406 €	171 768 €
Coût de la pathologie						
Coûts préopératoires et de chirurgie	127 596 €	131 951 €	138 112 €	149 841 €	159 862 €	707 362 €
Coûts de suivi post-opératoire	5 002 €	5 173 €	5 414 €	5 874 €	6 267 €	27 731 €
Coûts des visites (consultations ORL)	733 340 €	724 757 €	713 138 €	705 408 €	698 834 €	3 575 478 €
Coûts totaux tous postes confondus						

AIB : analyse d'impact budgétaire ; Els : Effets indésirables ; ORL : otorhinolaryngologiste

Figure 17. Dépenses totales sur 5 ans par poste de coût dans le scénario avec dupilumab - Source : Rapport technique de l'industriel - Avril 2020



DUP : dupilumab; W/o : *without* (sans) , w/ : *with* (avec)

► Analyses de sensibilité déterministes (ASD)

Tableau 25. Paramètres pris en considération dans l'analyse de sensibilité déterministes - Source : rapport technique de l'industriel 2020 – Avril 2020

Variable	Référence	Valeur basse	Valeur haute	IB – valeur basse	IB – valeur haute	Variation
Taille de la population	5 225	4 703	5 748	██████████	██████████	12 112 533 €
Nombre de visites de spécialiste	DUP : 2 TTT STD : 3,79	DUP : 1,80 TTT STD : 3,41	DUP : 2,20 TTT STD : 4,17	██████████	██████████	44 308 €
Coût de la visite de spécialiste	20,00€	18,00€	22,00€	██████████	██████████	44 308 €
Coûts liés à la chirurgie	Scanner : 65,27€ Coût de la chirurgie : 968,40€ Coût annuel de visite post-chirurgie : 40,00€	Scanner : 58,74€ Coût de la chirurgie : 871,56€ Coût annuel de visite post-chirurgie : 36,00€	Scanner : 71,80€ Coût de la chirurgie : 1 065,24€ Coût annuel de visite post-chirurgie : 44,00€	██████████	██████████	15 722 €
Réaction au site d'injection	39,50%	35,55%	43,45%	██████████	██████████	7 806 €
Coût de la réaction au site d'injection	20,00€	18,00€	22,00€	██████████	██████████	7 806 €
Coût de l'infirmière	10,57€	9,51€	11,63€	██████████	██████████	4 352 €
Coût d'acquisition du traitement standard	0,40	0,36	0,44	██████████	██████████	1 414 €

AR : analyse de référence ; DUP : dupilumab ; IB : impact budgétaire ; TTT STD : traitement standard

* **NB** : les coûts du dupilumab n'ont pas été inclus par l'industriel dans les analyses de sensibilité déterministes mais dans les analyses en scénario

Documents support de la demande

L'analyse critique est fondée sur les documents transmis par l'industriel à la HAS le 16/04/2020, tels que décrits dans le Tableau 26 ci-dessous,

Une liste de questions techniques a été adressée à l'industriel le 16/03/2020, Une réponse écrite a été fournie le 16/04/2020, L'analyse critique tient compte de ces réponses,

L'analyse critique évalue la recevabilité de l'évaluation économique au regard des guides méthodologiques en vigueur.

Tableau 26. Documents support de la demande -Source : rapport technique de l'industriel – Avril 2020

Documents support	Soumis à la HAS	Date de dépôt initial	Date de mise à jour
Rapport de présentation pour soumission à la CEESP	Oui	26/01/2020	16/04/2020
Rapport technique de l'analyse de l'efficience	Oui		16/04/2020
Version électronique du modèle d'efficience	Oui		16/04/2020
Rapport technique de l'AIB	Oui		16/04/2020
Version électronique du modèle de l'AIB	Oui		16/04/2020
Bibliographie du dossier	Oui		16/04/2020
Dossier soumis à la CT	Oui		-
Annexe	Oui	-	
Note d'intérêt économique soumise au CEPS	Non	-	-
Réponses aux questions techniques du 16/03/2020	Oui	-	16/04/2020

10. Annexe 9 – Echange avec l’industriel

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

Analyse coût-efficacité

Contexte

1. Pouvez-vous confirmer que le montant du chiffre d’affaires toutes indications confondues estimé en 2^e année pleine de commercialisation de dupilumab est de [REDACTED] d’euros TTC, et que celui de l’indication associée à la présente demande de remboursement (poly-pose naso-sinusienne [PNS]) est de [REDACTED] d’euros TTC ?

Population

2. **Pouvez-vous fournir les informations telles que reportées dans le tableau ci-dessous. Merci de discuter les différences des populations éventuelles et de leurs impacts dans l’interprétation des résultats de l’analyse. En particulier, pouvez-vous expliquer le choix d’une sous-population d’analyse plus restreinte que l’indication de l’AMM et les conséquences de ce choix en termes de puissance statistique et représentativité des bras comparés dans les 2 essais cliniques SINUS-24 et SINUS-52.**

Explication : La population d’analyse correspond à la sous-population sollicitée au remboursement qui est plus restreinte que l’indication de l’AMM :

- **Population d’AMM** : « *Traitement additionnel aux corticoïdes par voie nasale chez les adultes présentant une polypose naso-sinusienne (PNS) sévère, insuffisamment contrôlés par des corticoïdes systémiques (CSS) et/ou chirurgie* » ;
- **Population de remboursement** : « *Traitement additionnel aux corticoïdes par voie nasale chez les adultes présentant une polypose naso-sinusienne (PNS) sévère, insuffisamment contrôlés par des corticoïdes systémiques (CSS) et la chirurgie* » ;
- **Population simulée** : p. 62 du rapport : « *en analyse de référence (patients ayant eu au moins une chirurgie antérieure)* ».

Définition et taille de la population

Population	Libellé	Taille
AMM		
Remboursement (ASMR III revendiquée)		
Population simulée (si différente)		

AMM : autorisation de mise sur le marché ; ASMR : amélioration du service médical rendu

3. Pouvez-vous fournir le plan d’analyse statistique des études SINUS-24 et SINUS-52 pré-spécifiant la sous-population sollicitée au remboursement ?
4. Pour chaque essai clinique, pouvez-vous fournir la distribution des populations en intention de traiter en fonction des patients :
 - a. Non répondeurs aux corticoïdes systémiques et à la chirurgie (population de remboursement) ;
 - b. Non répondeurs aux corticoïdes systémiques seules ;
 - c. Non répondeurs à la chirurgie seule.
5. Pouvez-vous compléter la comparaison des caractéristiques de la population des essais SINUS-24 et SINUS-52 (en dehors des critères d’âge et de sexe) à celles de la population française extraite du PMSI pour argumenter la transposabilité des patients des essais cliniques à la pratique réelle en France. Pouvez-vous décrire également l’algorithme d’extraction

des patients dans le PMSI ?

6. Pouvez-vous fournir les réponses au questionnaire portant sur la pratique chirurgicale en France diffusé en décembre 2019 auprès de 16 experts, membres de l'AFR ?

Comparateurs

7. Pouvez-vous préciser exactement la composition du traitement standard (dans les essais cliniques et dans le modèle) et son utilisation pratique dans le contexte français ?
8. **Les modèles développés sur la PNS et mentionnés par l'industriel dans la page 57 du rapport considéraient la chirurgie comme comparateur dans les évaluations économiques réalisées. Une argumentation technique et clinique du choix de la chirurgie en tant qu'état de santé et non en tant que comparateur de la 2^{ème} phase du modèle (modèle de Markov) est attendue.**

Données cliniques

9. **Le choix d'utiliser les données groupées des essais SINUS-24 ET SINUS-52 (et non SINUS-52 seul) pour calculer les paramètres du modèle à la semaine 24 (ex. probabilités de transition) est discutable (p.ex. l'absence d'impact d'hétérogénéité sur les résultats entre les populations n'a pas été démontrée, le nombre de patients dans l'essai SINUS-52 est de 150 sujets par bras, etc.), une argumentation de ce choix ainsi qu'une analyse de scénario est attendue. Il est attendu de retenir en analyse de référence le choix le plus conservateur.**
10. **Il est attendu un tableau comparatif des résultats des principaux critères d'efficacité (NPS, NC, SNOT-22) des essais entre la population ITT (CSS et/ou chirurgie) et la population d'analyse (CSS et chirurgie). Des scénarios en considérant les données de la population ITT en analyse de sensibilité sont attendus afin d'estimer l'impact de ce choix sur les résultats.**
[NB : le tableau ci-dessous est fourni uniquement à titre indicatif, les données peuvent être complétées, corrigées, etc.]

Population	SINUS-24		SINUS-52	
	ITT (CSS et/ou chirurgie)	Analyse (CSS et chirurgie)	ITT (CSS et/ou chirurgie)	Analyse (CSS et chirurgie)

Bras	DUP Q2W + TTT STD	TTT STD seul	DUP Q2W + TTT STD	TTT STD seul	DUP Q2W + TTT STD	TTT STD seul	DUP Q2W + TTT STD	TTT STD seul
Nb de patients	143	133	x	x	150	153	x	x
NPS								
Baseline	x	x	x	x	x	x	x	x
A S24	x	x	x	x	x	x	x	x
Différence	-2,06		x		-1,8		x	
IC95%	[-2,43 ; -1,69]		x		[-2,10 ; -1,51]		x	
p-value	< 0,0001		x		< 0,0001		x	
A S52	NA	NA	NA	NA	x	x	x	x
Différence	NA		NA		-2,4		x	
IC95%	NA		NA		[-2,77 ; -2,02]		x	
p-value	NA		NA		< 0,0001		x	
NC								
Baseline	x	x	x	x	x	x	x	x
A S24	x	x	x	x	x	x	x	x
Différence	-0,89		x		-0,8		x	
IC95%	[-1,07 ; -0,71]		x		[-1,03 ; -0,71]		x	
p-value	< 0,0001		x		< 0,0001		x	
A S52	NA	NA	NA	NA	x	x	x	x
Différence	NA		NA		-0,98		x	
IC95%	NA		NA		[-1,17 ; -0,79]		x	
p-value	NA		NA		< 0,0001		x	
SNOT-22								
Baseline	x	x	x	x	x	x	x	x
A S24	x	x	x	x	x	x	x	x
Différence	-21,12		x		-17,36		x	
IC95%	[-25,17 ; -17,06]		x		[-20,87 ; -13,85]		x	
p-value	< 0,0001		x		< 0,0001		x	
A S52	NA	NA	NA	NA	x	x	x	x
Différence	NA		NA		-20,96		x	
IC95%	NA		NA		[-25,03 ; -16,89]		x	
p-value	NA		NA		< 0,0001		x	

CSS : corticostéroïde systémique ; DUP : dupilumab ; IC95% : intervalle de confiance à 95% ; ITT : intention to treat ; NC : Nasal congestion ; Nb : nombre ; NPS : Nasal Polyp Score ; Q2W : toutes les deux semaines ; SNOT-22 : Sino-Nasal Outcome Test-22 ; TTT STD : traitement standard

11. Pouvez-vous présenter les probabilités de transition correspondantes dans un tableau en fonction des populations (AMM, remboursement), ainsi que les résultats en RDCR/QALY associés ?

NB1 : le tableau ci-dessous considère que la population simulée correspondant à la population d'analyse, merci de discuter ce point.

NB2 : le tableau ci-dessous est fourni uniquement à titre indicatif, les données peuvent être complétées, corrigées, etc.

Population	SINUS-24 et SINUS-52				SINUS-52 seul			
	ITT (CSS et/ou chirurgie)		Analyse (CSS et chirurgie)		ITT (CSS et/ou chirurgie)		Analyse (CSS et chirurgie)	
Bras	DUP Q2W + TTT STD	TTT STD seul	DUP Q2W + TTT STD	TTT STD seul	DUP Q2W + TTT STD	TTT STD seul	DUP Q2W + TTT STD	TTT STD seul
Probabilité de transition si taux de réponse à partir de :								
NPS seul	x	x	x	x	x	x	x	x
NC seul	x	x	x	x	x	x	x	x
NPS + SNOT-22	x	x	x	x	x	x	x	x
RDCR/QALY si taux de réponse à partir de :								
NPS seul	x		x		x		x	
NC seul	x		x		x		x	
NPS + SNOT-22	x		x		x		x	

12. Le taux de réponse et les probabilités de transition se fondent sur une combinaison de deux critères cliniques (NPS et SNOT-22) à partir de l'opinion d'un seul expert.

- Pouvez-vous argumenter la pertinence clinique du choix des seuils utilisés dans le calcul des proportions des patients pour les scores NPS et SNOT-22 (i.e. une amélioration d'au moins 1 point du score NPS et une amélioration d'au moins 8,9 points du score SNOT-22) ?
- Le recours à un seul expert est très discutable. Le cas, échéant, pouvez-vous intégrer les avis d'autres experts, documenter et discuter la méthode de recours aux experts ;
- Une discussion de ces critères par rapport aux modélisations identifiées dans la revue de la littérature est attendue.

13. Une discussion portant sur la corrélation entre le taux de réponse issu du questionnaire SNOT-22 (questionnaire spécifique intégrant des dimensions de qualité de vie) et les scores d'utilité issus du EQ-5D-5L (questionnaire générique et multi-attributs). En cas de présence de corrélations (interdépendance dans les dimensions de qualité de vie) entre la réponse issue du questionnaire SNOT-22 et les scores d'utilité issus du questionnaire EQ-5D-5L, une analyse de référence fondée sur un autre critère d'efficacité pour définir les états de santé (p.ex. NPS seul, ou NC seul) est attendue. Le choix du critère devra être argumenté, et les critères non retenus devront être testés en analyse en scénario.

Identification, mesure et valorisation des utilités

14. Il est attendu des clarifications concernant la méthode d'estimation des scores d'utilités. Il est précisé dans le rapport (page 14) : « *le score EQ-5D est un questionnaire de qualité de vie standardisé permettant d'évaluer l'impact de l'état de santé global grâce à l'échelle visuelle analogique (EVA)* ». Plus particulièrement :
- Pouvez-vous préciser comment l'estimation des utilités extraites de l'instrument l'EQ-5D-5L a été réalisée ?
 - Pouvez-vous préciser s'il s'agit ou non d'estimations faites en fonction des échelles visuelles analogiques (EVA) estimées à partir de cet instrument ?
 - Pouvez-vous préciser s'il s'agit d'un algorithme de mapping de l'EQ-5D-5L en EQ-5D-3L ?
15. Pouvez-vous fournir une annexe technique détaillant l'estimation des scores d'utilités ? Il est attendu que les scores d'utilités estimés soient présentés avec leurs écarts-type.
16. Pouvez-vous décrire les données manquantes portant sur les différentes valeurs du questionnaire EQ-5D-5L correspondant aux visites des essais SINUS-24 et SINUS-52 et leur éventuel impact sur l'estimation des scores d'utilité ?
17. Comme pour la question 9, il est attendu une discussion sur le choix d'utiliser les données groupées des essais SINUS-24 et SINUS-52 (et non SINUS-52 seul) pour calculer les valeurs d'utilité (p.ex. l'absence d'impact d'hétérogénéité sur les résultats entre les populations n'a pas été démontré, le nombre de patients dans l'essai SINUS-52 est de 150 sujets par bras, etc.), une argumentation détaillée de ce choix ainsi qu'une analyse de scénario est attendue. Il est attendu de retenir en analyse de référence le choix le plus conservateur.
18. Les états de santé « chirurgie » et « post chirurgie » sont associés au même score d'utilité ? Pouvez-vous argumenter l'intérêt de différencier ces deux états de santé (p.ex. état tunnel de 1 an) ?
19. Le score d'utilité associé à l'état « chirurgie » a été calculé selon la formule suivante : score d'utilité « chirurgie » = score d'utilité « non contrôlé » + gain d'utilité associée à la chirurgie extrait de la littérature (i.e. publication de Soler *et al.*, 2011). Ce mode de calcul n'est pas homogène car l'estimation du score d'utilité associé à l'état « non contrôlé » est dérivée du questionnaire EQ-5D-5L alors que le gain d'utilité de la chirurgie a été calculé en fonction d'un autre instrument SF-6D dont les dimensions et la valorisation sont différentes de celles de l'EQ-5D.
- Pouvez-vous discuter sa transposabilité dans le cadre de l'évaluation proposée (ex., comparabilité des indications et comparabilité des caractéristiques de patients) ?
 - Pouvez-vous expliquer pourquoi vous n'avez pas utilisé des estimations homogènes issues du même instrument (EQ-5D-5L) dans l'analyse de référence ?
 - Pouvez-vous discuter le fait qu'un patient après chirurgie ne retrouve pas un niveau de qualité de vie équivalent à un patient contrôlé ?

-
20. La revue de littérature sur les utilités identifie des évaluations économiques reposant sur l'utilisation du SF-6D dans l'estimation des scores d'utilités. Pouvez-vous ajouter des analyses de scénario en utilisant des scores d'utilité calculés en fonction du SF-6D ?
-

Identification, mesure et valorisation des coûts

21. Dans le calcul des coûts d'administration du dupilumab, les frais moyens de déplacement par patient sont issus d'un rapport publié en 2011. Pouvez-vous mettre à jour ce calcul en se fondant sur des références récentes ?
22. Dans le calcul des coûts des consultations chez l'oto-rhino-laryngologue, pouvez-vous expliquer comment les fréquences de consultations qui sont issues de l'avis d'expert sont confirmées par les recommandations européennes (EPOS 2012) ? Pouvez-vous préciser le nombre d'experts consultés (et leurs arguments) pour estimer le nombre de consultations ? Pouvez-vous comparer les estimations fondées sur l'avis d'expert à celles disponibles dans la littérature économique réalisée ? Pouvez-vous confirmer que les recommandations EPOS n'ont pas été actualisées depuis 2012 ?
23. Dans le calcul du nombre de consultations chez l'oto-rhino-laryngologue par état de santé, pouvez-vous utiliser dans l'analyse de référence une moyenne exprimée en termes de nombre entier et non un nombre décimal (ex. 2 au lieu de 1,5) ? Le calcul devrait se fonder sur une hypothèse conservatrice ?
24. Pouvez-vous fournir des informations sur les modalités des formations effectuées par les infirmières/infirmiers ?
25. Dans le calcul du nombre de cures de corticoïdes oraux par état de santé et fréquence de suivi chez le médecin spécialiste, pouvez-vous utiliser la même unité de calcul libellée en termes de nombre moyen (et non le nombre médian) ?
26. Dans le calcul des coûts liés à la chirurgie, les coûts per-opératoires sont en partie fondés sur une référence publiée en 2011. Pouvez-vous mettre à jour ce calcul en utilisant des références récentes ?
27. Concernant les coûts de l'hospitalisation, pouvez-vous argumenter le recours à des GHS plutôt que des GHM ?
-

Validation

- 28. Pouvez-vous proposer des analyses portant sur la validation externe du modèle ? Le cas échéant une comparaison de la structure et des résultats du modèle proposé par rapport aux modélisations identifiées dans la littérature est attendue.**

Explication :

- Pour la comparaison des modèles identifiés : discuter les choix et les résultats du modèle (par exemple en termes de QALY, de pourcentage de répondeurs dans chaque bras, à différentes périodes de l'horizon temporel) ;
 - Pour la validité externe : identifier des données de vie réelle (ex : cohortes, registres.) permettant de valider un (ou plusieurs résultats) du modèle.
-

Résultats et analyses de sensibilité

29. Pouvez-vous présenter les scénarios suivants (dans un tableau synthétique en plus des scénarios déjà inclus dans le rapport) :
- [NB : uniquement si ces choix/hypothèse/sources n'ont pas été retenus en analyse de référence à la suite de l'échange technique]
- Population d'analyse : **CSS et/ou chirurgie** ;
 - Horizon temporel : **40 ans** (afin d'explorer la stabilité du RDCR entre 30 et 40 ans) ;
 - Source données cliniques : **uniquement SINUS-52 (à la semaine 24 également)** ;
 - Critère d'efficacité : **portant sur le score NC** ;
 - Utilité :
 - o Pas de différence d'utilité en fonction du traitement reçu pour un même état de santé ;
 - o Une fois opéré le patient retrouve l'utilité de l'état « contrôlé » ;
 - o Estimations extraites à partir du SF-6D.
30. L'analyse portant sur les variations du prix du dupilumab est une analyse de sensibilité déterministe (ASD). Cette ASD peut être élargie pour différents scénarios si nécessaire mais non présentée dans le tableau des analyses en scénario. Une représentation graphique des différents points obtenus associant plusieurs valeurs du prix du dupilumab au RDCR est attendue.
31. Pouvez-vous présenter les caractéristiques des distributions de probabilité sélectionnées dans l'analyse probabiliste (ex. valeurs des paramètres, source).
32. Pouvez-vous intégrer les distributions des paramètres des probabilités de transition dans les analyses probabilistes ?
33. Il semble que l'interdépendance des distributions pour certains paramètres n'a pas été pris en compte. Pouvez-vous intégrer l'interdépendance de ces paramètres d'intérêt (ex. utilités, réponses cliniques) dans l'analyse probabiliste afin d'aboutir à une estimation robuste des estimations probabilistes et de la courbe d'acceptabilité. Pouvez-vous fournir les détails techniques relatifs à ce travail statistique ?
- Explication : Utilisation de la décomposition Cholesky portant sur la matrice variance covariance des paramètres d'intérêt.

Analyse d'impact budgétaire

Contexte général

34. Il attendu que l'ensemble des modifications demandées et prises en compte dans l'analyse de l'efficacité s'appliquant à l'analyse d'impact budgétaire soient également considérées comme une demande de modification pour cette analyse.

Population

35. De manière générale, il est attendu que les différentes étapes de calcul de la population cible soient détaillées en particuliers concernant les points relatifs aux questions 36 et 37 ci-dessous ?

36. Considérant les différentes données disponibles, la taille de la population prévalente pourrait être sous-estimée. Pouvez-vous discuter et justifier vos choix concernant notamment :

- d. La référence utilisée pour dériver la prévalence de la PNS (2,1%).
Explication : ce chiffre n'est pas retrouvé dans la publication citée (Fokkens et al. 2012, réf. 19 du dossier), mais il peut être retrouvé dans la littérature (p.ex. : Klossek *et al.* Allergy. 2005).

Si la prévalence provient finalement d'une étude publiée en 2005 à partir de données de 2002, pouvez-vous discuter l'éventuelle augmentation de la prévalence de la pathologie depuis les 20 dernières années (l'AIB commençant en 2021) ?

- e. L'hypothèse d'une période limitée à 8 ans (entre 2011 et 2018) retenue pour identifier l'ensemble des patients avec au moins une nouvelle intervention chirurgicale, bien que soutenue par des opinions d'experts, génère de l'incertitude et peut entraîner une sous-estimation la population cible et ce d'autant plus que le nombre de patients uniques réopérés pour PNS augmente avec les années (Figure p. 13 du rapport PMSI 2019 fourni en annexe).

- f. L'AIB simule une population cible à partir de 2021, pouvez-vous justifier le choix de ne pas avoir extrapolé les données en conséquence ?

Explication : à titre indicatif, en supposant que le nombre de patients uniques réopérés pour PNS selon les données du PMSI évolue de manière linéaire au cours de temps, et en considérant la période de 8 ans entre 2014 et 2021, la population prévalente peut être estimée à environ 8 000 patients en 2021. En considérant une période de 9 ans elle serait aux alentours de 8 500 (soient potentiellement des augmentations de l'impact budgétaire entre 60% et 70%).

Sauf justification contraire, il est attendu que :

- la population cible soit estimée en prenant en compte le début de la période d'évaluation (2021) ;
- des analyses de sensibilité soient conduites sur différents scénarios afin d'explorer l'impact de ces choix et hypothèses.

37. Pouvez-vous préciser comment l'incidence de la pathologie a été prise en compte dans le modèle ?

Explication : il est mentionné p. 11 du rapport de l'AIB : « 635 patients chaque année, sur la base d'un taux constant sur les huit années de suivi de l'analyse PMSI identifiant au total 5078 patients ». Il est attendu que soit précisé d'où provient ce chiffre et à quoi il correspond. Sur la figure p. 13 du rapport PMSI, il peut être observé en moyenne environ 100 patients uniques réopérés pour PNS supplémentaires chaque année, ce qui semble montrer une progression de la population cible chaque année.

Sauf justification contraire, il est attendu que l'incidence de la population soit ajustée pour prendre en compte ces données à partir de 2021, et à minima que des analyses de sensibilité soient conduites pour évaluer l'impact de ces choix et hypothèses.

Comparateurs et parts de marché

38. Des éléments d'argumentations supplémentaires sont attendus afin de justifier les estimations des taux de pénétration du dupilumab dans la population de remboursement (p.ex. dans le scénario avec une pénétration « plus rapide » de dupilumab l'impact budgétaire diminue ce qui semble contre-intuitif) ? Il est attendu plusieurs scénarios sur la vitesse de pénétration du dupilumab.

39. **Pouvez-vous détailler les calculs utilisés pour calculer les parts de marché et les coûts associés au dupilumab ?**

Explication : il semble que la population rejointe soit calculée comme la proportion de patients répondeurs sous dupilumab, et que les coûts associés aux non-répondeurs ne soient pas pris en compte au prorata de la période de traitement avant arrêt dans l'année en cours.

Merci de préciser si cela est le cas ou non. Sauf justification contraire, l'ensemble des coûts associés à la population traitée par dupilumab (répondeurs et non répondeurs) doivent être pris en compte dans l'analyse de référence.

40. La somme des parts de marchés attendues ne devrait pas naturellement dépasser 100%. Pouvez-vous expliquer ou reformuler la phrase (rapport d'impact budgétaire, page 13) : « *La somme des pénétrations de marché pour chaque année peut dépasser 100 % car les patients peuvent recevoir plusieurs traitements en même temps* » ?

Modélisation

41. Pouvez-vous présenter le schéma du modèle d'impact budgétaire ?

Coûts et analyses de sensibilité

42. Pouvez-vous conduire des analyses de scénarios sur l'observance du traitement ?

Bibliographie

- Soler ZM, Wittenberg E, Schlosser RJ, Mace JC, Smith TL. Health State Utility Values in Patients Undergoing Endoscopic Sinus Surgery. *The Laryngoscope*. déc 2011;121(12):2672-8.
- Smith KA, Orlandi RR, Oakley G, Meeks H, Curtin K, Alt JA. Long-term revision rates for endoscopic sinus surgery. *Int Forum Allergy Rhinol*. 2019;9(4):402-8.
- DeConde AS, Soler ZM. Chronic Rhinosinusitis: Epidemiology and Burden of Disease. *Am J Rhinol Allergy*. mars 2016;30(2):134-9.
- EuroQol Research Foundation. Crosswalk Index Value Calculator – EQ-5D [Internet]. 2019 [cité 28 nov 2019]. <https://euroqol.org/eq-5d-instruments/eq-5d-5l-about/valuation-standard-value-sets/crosswalk-index-value-calculator/>
- Chevalier J, de Pouvourville G. Valuing EQ-5D using time trade-off in France. *Eur J Health Econ HEPAC Health Econ Prev Care*. févr 2013;14(1):57-66.
- Institut national de la statistique et des études économiques (Insee). Indice des prix à la consommation harmonisé - Base 2015 - Ensemble des ménages - France - Nomenclature Coicop: 06.2.1 - Services médicaux [Internet]. 2019 [cité 22 oct 2019]. <https://www.insee.fr/fr/statistiques/serie/001763071#>
- Institut national de la statistique et des études économiques (Insee). Indice des prix à la consommation harmonisé - Base 2015 - Ensemble des ménages - France - Nomenclature Coicop: 06.3.0.0 - Services hospitaliers [Internet]. 2019 [cité 22 oct 2019]. <https://www.insee.fr/fr/statistiques/serie/001763338#>



Toutes les publications de la HAS sont téléchargeables sur
[www,has-sante,fr](http://www.has-sante.fr)

ISBN n° 978-2-11-155649-2