



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

---

## ÉVALUER

LES TECHNOLOGIES DE SANTÉ

---

AVIS ECONOMIQUE

# Dupixent (dupilumab)

Dermatite atopique (DA) – Enfant

Validé par la CEESP le 6 juillet 2021

---

# Sommaire

---

<b>1. Avis de la CEESP relatif aux produits de santé</b>	<b>3</b>
1.1. Avis de la CEESP	3
1.1.1. Sur le contexte	3
1.1.2. Sur l'analyse de l'efficience	4
1.1.3. Sur l'analyse d'impact budgétaire	6
1.1.4. Conclusion de la commission	6
1.1.5. Données complémentaires	7
1.2. Synthèse des réserves émises par la CEESP	7
<b>2. Complément A. Contexte de la demande</b>	<b>9</b>
<b>3. Complément B. Tableaux de synthèse</b>	<b>12</b>
3.1. Étude d'efficience : synthèse de l'analyse critique	12
3.2. Étude d'efficience : synthèse des résultats et de l'analyse de l'incertitude	21
3.3. Analyse d'impact budgétaire : synthèse de l'analyse critique	24
3.4. Analyse d'impact budgétaire : synthèse des résultats et de l'analyse de l'incertitude	28
<b>4. Complément C. Analyse critique et résultats de l'étude d'efficience</b>	<b>31</b>
4.1. Résultats des analyses de sensibilité sans prendre en compte les aidants	35
<b>5. Complément D. Matériel complémentaire - Analyse d'impact budgétaire</b>	<b>39</b>
5.1. Description de la structure du modèle	39
5.2. Valorisation des coûts unitaires	40
<b>Table des annexes</b>	<b>42</b>
<b>Table des illustrations et des tableaux</b>	<b>47</b>
<b>Références bibliographiques</b>	<b>48</b>
<b>Abréviations et acronymes</b>	<b>49</b>

Ce document ainsi que sa référence bibliographique sont téléchargeables sur [www.has-sante.fr](http://www.has-sante.fr) 

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

Haute Autorité de santé – Service communication et information

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

© Haute Autorité de santé – juillet 2021 – ISBN :

# 1. Avis de la CEESP relatif aux produits de santé

## 1.1. Avis de la CEESP

### 1.1.1. Sur le contexte

#### 1.1.1.1. Informations générales

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

La demande de remboursement concerne la population des patients enfants âgés de 6 à 11 ans souffrant de dermatite atopique (DA) sévère qui nécessite un traitement systémique correspondant à l'autorisation de mise sur le marché (AMM) obtenue le 25 novembre 2020. Dupilumab a bénéficié en mars 2020 d'une autorisation temporaire d'utilisation (ATU) de cohorte chez l'enfant dans l'indication suivante : traitement de la dermatite atopique sévère de l'enfant (6 à 11 ans) qui nécessite un traitement systémique, en cas de contre-indication, d'échec ou d'intolérance aux traitements conventionnels. Entre le 26 août 2020 et le 23 avril 2021, 144 enfants ont été inclus dans la cohorte.

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

Dupilumab a le statut de médicament d'exception.

Au moment du dépôt de la demande, le prix fabricant hors taxe (PFHT) était de 1 247,62 € pour une boîte de deux seringues préremplies (2mL de solution injectable, 200 mg ou 300 mg de dupilumab)<sup>1</sup> – soit 685,94 € TTC par injection<sup>2</sup>.

#### 1.1.1.2. Revendications de l'industriel

L'industriel revendique :

- un service médical rendu important et une amélioration du service médical rendu modérée (ASMR III) ;
- un RDCR de 26 588 € / QALY pour dupilumab en plus des traitements topiques versus les topiques seuls au prix actuel de [REDACTED] € TTC par injection, retenu dans la modélisation ;
- un impact budgétaire de [REDACTED] d'euros cumulés sur 5 ans au prix [REDACTED] € TTC par injection, retenu dans la modélisation.

Le chiffre d'affaires (CA) prévisionnel associé à dupilumab pour l'ensemble de ses indications est estimé par l'industriel à environ [REDACTED] d'euros TTC sur la période correspondant à la 2<sup>e</sup> année pleine suivant l'introduction de cette nouvelle indication (estimé à [REDACTED] d'euros dans la présente indication, soit 4,2% du CA global).

<sup>1</sup> Légifrance. Journal Officiel de la République Française (JORF). Avis relatif aux prix de spécialités pharmaceutiques - Dupixent (NOR : SSAS2026792V - JORF n°0278 du 17 novembre 2020 ; Texte n° 57)

<sup>2</sup> Mise à jour du prix public toutes taxes comprises suite au JORF du 12 janvier 2021

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

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

Dupilumab est indiqué :

- dans le traitement de la dermatite atopique modérée à sévère de l'adulte et de l'adolescent âgé de 12 ans et plus qui nécessite un traitement systémique ;
- dans le traitement de fond additionnel de l'asthme sévère associé à une inflammation de type 2, caractérisée par des éosinophiles sanguins élevés et/ou une fraction du monoxyde d'azote expiré élevée, chez les adultes et les adolescents de 12 ans et plus qui sont insuffisamment contrôlés par des corticostéroïdes inhalés à dose élevée associés à un autre traitement de fond de l'asthme ;
- dans le traitement additionnel aux corticostéroïdes par voie nasale chez les adultes présentant une polypose naso-sinusienne (PNS) sévère, insuffisamment contrôlés par des corticostéroïdes systémiques et par la chirurgie.

Des extensions d'indications pour le dupilumab sont à prévoir. Plusieurs essais cliniques sont en cours dans la broncho-pneumopathie chronique obstructive, la rhinite allergique, l'œsophagite à éosinophiles, l'urticaire chronique spontanée, le prurigo nodulaire, l'asthme ainsi que l'allergie à la cacahuète.

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

Une contribution d'association de patients a été transmise dans le cadre de ce dossier par l'Association Française de l'Eczéma (AFE). Le questionnaire a été complété en collaboration avec le président et la fondatrice de l'association, un médecin, et les patients atteints de DA adhérents ou non à l'association ayant partagé leur expérience. La synthèse de cette contribution est présentée ci-dessous :

- « *La dermatite atopique a, comme beaucoup d'autres maladies de peau, cette particularité de « s'afficher » et d'exclure trop souvent le sujet de son environnement social et/ou familial, et c'est d'autant plus vrai lorsqu'elle est modérée ou sévère.*
- *Que la société souhaite privilégier les traitements qui « donnent des années de vie » nous semble légitime ; mais il ne faut pas oublier les traitements qui « donnent de la vie aux années ». ».*

## 1.1.2. Sur l'analyse de l'efficience

L'objectif de l'étude est d'estimer le ratio différentiel coût-résultat (RDCR) en coût par année de vie gagnée pondérée par la qualité de vie (QALY) du dupilumab en association avec des topiques par rapport aux topiques seuls dans le traitement des enfants de 6 à 11 ans atteints de dermatite atopique sévère, qui nécessitent un traitement systémique.

### 1.1.2.1. En ce qui concerne la conformité méthodologique

La méthode sur laquelle repose l'analyse coût-résultat de dupilumab dans la population de l'indication est acceptable, bien qu'elle soulève 3 réserves importantes (cf. tableau de synthèse des réserves) portant sur :

- la valorisation des utilités des enfants et des parents via une source de données externe à l'essai clinique (étude ECLAJUNIOR), sans que la comparabilité entre les populations ne soit suffisamment discutée et donc garantie, dans un contexte où la qualité de vie est le seul effet du traitement sur la santé modélisé, la dermatite atopique n'ayant pas d'impact sur la mortalité.

De plus, les gains d'utilité apparaissent élevés en l'absence de source de données robuste, et de validation externe possible ;

- l'absence de présentation d'une source de données alternative pour les utilités ;
- l'absence d'analyse de sensibilité avec un horizon temporel long (supérieur à 10 ans) permettant d'évaluer l'efficacité de l'initiation du dupilumab dès l'âge de 6 ans.

### 1.1.2.2. En ce qui concerne l'efficacité

Au prix revendiqué de ████████ € TTC par injection, et sous les hypothèses et choix méthodologiques proposés par l'industriel, le RDCR de dupilumab en plus des traitements topiques versus les topiques seuls est estimé à 26 588 €/QALY, pour le traitement des patients entre les âges de 6 et 11 ans, soit sur un horizon temporel de 6 ans. Sans la prise en compte de l'utilité des aidants, le RDCR atteint environ 42 221 €/QALY (+77%) toutes choses égales par ailleurs.

À noter que le seul effet sur la santé liée aux traitements de la DA modélisé est l'amélioration de la qualité de vie des patients et des aidants. Or, aucune donnée d'utilité collectée dans l'essai n'est mobilisable pour l'analyse de l'efficacité (absence d'EQ-5D). Les résultats de l'étude observationnelle ECLAJUNIOR ont donc été utilisés, alors que la comparabilité des populations a été insuffisamment justifiée. De plus, 37% des gains d'utilité incrémentaux proviennent des aidants. Si l'approche prenant en compte l'utilité des aidants est cohérente avec les recommandations et conforme à la perspective adoptée, la présentation de la méthode utilisée et les éléments disponibles pour valider ses résultats sont insuffisants pour garantir que le gain d'utilité élevé appliqué dans le modèle (+0,159) correspond bien à l'impact de la maladie sur la qualité de vie des parents en charge de l'enfant. En outre, l'estimation de ce gain se fonde sur des faibles effectifs notamment pour la DA sévère (N=51). Les données disponibles dans d'autres pathologies ne permettent pas de soutenir un tel gain. Il est regrettable que les données d'utilité issues de l'étude observationnelle EPI-CARE sponsorisée par SANOFI, ne soient pas présentées.

Sous les hypothèses et choix méthodologiques proposés par l'industriel, l'incertitude paramétrique montre que pour atteindre un degré de confiance à 80% que dupilumab soit efficace, la collectivité doit être disposée à payer environ 33 000 €/QALY.

Les résultats de l'analyse produite par l'industriel sont à interpréter au regard de plusieurs limites et sources d'incertitudes, susceptibles de biaiser leur transposabilité en vie réelle, notamment :

- Le maintien de l'efficacité à moyen et long terme du traitement. Dans la modélisation, les auteurs ont recours à des données issues d'une population adulte pour dériver les probabilités conditionnelles de répondre à 52 semaines. L'absence de données comparatives au-delà de 16 semaines chez l'enfant génère une incertitude non quantifiable.
- Le gain d'utilité, en cas de réponse au traitement, pour l'enfant souffrant de DA sévère et pour ses parents. Les données issues de la littérature ne permettent pas de valider les données utilisées par les auteurs.
- L'analyse de l'efficacité ne concerne que l'utilisation du traitement par des enfants âgés de 6 ans à 11 ans alors qu'en vie réelle, les enfants vont très probablement continuer leur traitement sur le long terme. Un horizon temporel de 10 ans au lieu de 6 ans augmente le RDCR de 35%, soit 35 822 €/QALY. Il est regrettable que l'analyse ne présente pas l'efficacité sur un horizon temporel plus long alors même que le traitement est chronique, autorisé chez les enfants, les adolescents, puis les adultes. L'efficacité du dupilumab chez les patients initiant leur traitement dès l'âge de 6 ans puis le poursuivant sur le long terme jusqu'à l'adolescence puis l'âge adulte n'est pas connue.

### 1.1.3. Sur l'analyse d'impact budgétaire

L'objectif de l'analyse est d'étudier les conséquences financières annuelles sur les dépenses de l'Assurance maladie de dupilumab chez les patients enfants entre 6 et 11 ans atteints d'une DA sévère et qui nécessitent un traitement systémique.

#### 1.1.3.1. En ce qui concerne la conformité méthodologique

La méthode sur laquelle repose l'évaluation de l'impact budgétaire du dupilumab est acceptable, bien qu'elle soulève 1 réserve importante (cf. tableau de synthèse des réserves) portant sur la méthode de valorisation du coût d'acquisition du dupilumab, qui ne prend pas en compte la possibilité d'augmenter la dose pourtant documentée dans le résumé des caractéristiques du produit (RCP).

#### 1.1.3.2. En ce qui concerne l'impact budgétaire

Au prix revendiqué de ████████ € TTC par injection, selon les parts de marché prévisionnelles envisagées par l'industriel, et son estimation de la population cible, l'impact budgétaire de la mise à disposition du dupilumab dans la nouvelle indication est estimé à environ de ████████ d'euros pour le traitement de 5 829 patients cumulés sur 5 ans.

Cet impact budgétaire correspond à un quasi doublement (+ ~95%) des dépenses actuelles de l'Assurance maladie dans cette indication, soit environ ████████ d'euros pris en charge sans la commercialisation du produit évalué sur 5 ans, par rapport à environ ████████ d'euros estimés après l'arrivée du dupilumab sur le marché chez les patients concernés par l'indication.

Cet impact budgétaire est sous-estimé pour deux raisons : Premièrement parce qu'il ne prend pas en compte le coût des traitements des enfants au-delà de 11 ans, et deuxièmement parce qu'il ne considère pas les augmentations de doses rendues possible par le RCP.

### 1.1.4. Conclusion de la commission

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

- Sous les hypothèses retenues par l'industriel, dupilumab en association aux traitements topiques par rapport aux topiques seuls est associé à un RDCR de 26 588 €/QALY pour le traitement des patients âgés de 6 ans jusqu'à leurs 11 ans inclus, soit un horizon temporel limité à 6 ans, et atteints d'une DA sévère et qui nécessitent un traitement systémique. Sans la prise en compte de l'utilité des aidants, le RDCR atteint environ 42 221 €/QALY (+77%) toutes choses égales par ailleurs.
- La volonté de documenter l'impact sur la qualité de vie des parents est en accord avec les recommandations de la HAS.
- Néanmoins, l'impossibilité de valider la méthode utilisée pour documenter le gain d'utilité chez les parents et ses résultats, ainsi que l'absence de données d'utilité propres aux enfants exploitables dans les essais cliniques, conduit à une forte incertitude autour de l'estimation du RDCR ; Ceci est d'autant plus regrettable que les gains en santé estimés pour les patients traités par dupilumab ne reposent que sur l'amélioration de la qualité de vie, le traitement n'ayant pas d'impact sur l'espérance de vie.
- L'objectif de l'analyse est cohérent avec l'AMM et la demande de remboursement mais non conforme à la prise en charge en vie réelle. La modélisation concerne des enfants entre 6 ans et 11 ans alors qu'en vie réelle, les enfants vont très probablement continuer leur traitement sur le long terme. L'efficacité du dupilumab chez les patients initiant leur traitement dès l'âge de 6 ans et le continuant sans limite d'âge n'est pas connue.

- L'arrivée sur le marché du dupilumab dans cette nouvelle indication est associée à un impact budgétaire, probablement sous-estimé, de [REDACTED] d'euros cumulés sur 5 ans soit une augmentation des dépenses de l'Assurance maladie dans cette indication d'environ 95%. La commission souligne que le schéma posologique et donc le coût du traitement peut être modifié par le médecin en fonction de la réponse du patient. Cette incertitude sur les dépenses de l'Assurance maladie est difficilement quantifiable car dépendante des pratiques professionnelles.
- L'efficacité et l'impact budgétaire sont fortement dépendants de la posologie. Le schéma posologique étant modifié par le poids et l'âge, le prix du traitement double pour les enfants de plus de 60 kg et/ou de plus de 11 ans pour lesquels la fréquence d'injection est doublée (deux fois par mois au lieu d'une).
- Ces résultats en termes d'impact sur les dépenses de l'Assurance maladie sont à mettre en perspective avec les autres indications de dupilumab. L'extension d'indication chez enfants ne représente qu'environ 4% du chiffre d'affaires, associé au dupilumab toutes indications confondues, durant la même année, estimé par l'industriel.
- Enfin, la prise en charge de la DA nécessite de traiter tous les patients, hors poussées inflammatoires, par des mesures adjuvantes (hygiène, émoullients) et de traiter précocement les rechutes. La commission souligne, tout comme l'a fait l'AFE dans sa contribution, les dépenses à la charge pour les familles de ses mesures adjuvantes, sont importantes notamment dans le cas des DA sévères. Les dépenses annuelles à la charge des patients (incluant émoullients, pansements, vêtements spécifiques produits d'hygiène spécifique, etc.), issues de l'étude ECLAJUNIOR (étude sponsorisée par Sanofi), s'élèvent respectivement à 271,65 € (N=404) et 844,91 € (N=51) pour les patients atteints de DA légère et sévère.

### 1.1.5. Données complémentaires

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

- l'efficacité sur le long terme (au-delà de 16 semaines) et le profil de tolérance à long terme pour un patient initiant leur traitement dès l'enfance ;
- le gain d'utilité en cas de réponse au traitement spécifique à l'enfant et à ses parents ;
- le montant des dépenses à la charge des patients.

## 1.2. Synthèse des réserves émises par la CEESP

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

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

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

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

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

Libellé de la réserve	-	+	++
Mesure et valorisation des états de santé			

Libellé de la réserve	-	+	++
Manque de discussion sur la comparabilité des populations dans l'étude observationnelle ECLAJUNIOR, dans un contexte où les gains en santé estimés pour les patients traités par dupilumab ne reposent que sur l'amélioration de la qualité de vie. Les gains d'utilité appliqués dans le modèle, aux enfants et aux parents d'un enfant répondeur, sont élevés et les données disponibles dans d'autres pathologies ne permettent pas de soutenir un tel gain.		+	
Les données d'utilité recueillies chez des familles anglaises, issues de l'étude observationnelle EPI-CARE sponsorisée par SANOFI, ne sont ni présentées dans le cadre de cette extension d'indication, ni utilisées en analyse de sensibilité.		+	

#### Mesure et valorisation des coûts

Concernant le coût d'acquisition du traitement : la population simulée est plus jeune que la population à traiter en France, ce qui est attendu avoir un impact sur le poids, la posologie et le coût du traitement. Les choix de modélisation sur la population simulée sont favorables au produit mais cohérents avec l'indication de l'AMM chez les enfants de 6 à 11 ans.	-		
---	---	--	--

#### Analyse de sensibilité

Absence d'analyse de sensibilité sur un horizon temporel au-delà de 10 ans alors que le traitement est chronique, autorisé chez l'enfant, l'adolescent puis l'adulte. L'impact sur le résultat d'un horizon temporel plus long n'est pas quantifiable.		+	
--	--	---	--

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

Libellé de la réserve	-	+	++
Concernant le coût d'acquisition du traitement : Le RCP de dupilumab laisse la possibilité au médecin d'augmenter la dose si nécessaire, à savoir 200mg Q2W au lieu de 300 mg Q4W pour les patients en dessous de 60kg. Cette option n'est pas modélisée dans l'analyse de référence du modèle d'impact budgétaire alors qu'elle double le coût d'acquisition du traitement		+	
Les résultats de l'AIB ne sont pas présentés de manière suffisamment désagrégée pour permettre l'analyse des coûts évités par dupilumab.	-		

## 2. Complément A. Contexte de la demande

Tableau 3. Contexte administratif\*

Objet	Description
Traitement	Dupilumab : 200 mg et 300 mg, solution injectable en seringue préremplie avec dispositif de protection d'aiguille (verre). Boîte de 1 et 2 seringues(s).
Laboratoire	Sanofi Aventis France
Domaine thérapeutique	Dermatologie : dermatite atopique (DA) Classification ATC : D11AH05
Motif de l'examen	Extension
Listes concernées	– Sécurité Sociale (CSS L.162-17) – Collectivités et divers services publics (CSP L.5123-2)
Indication de l'AMM	Traitement de la dermatite atopique (DA) sévère de l'enfant âgé de 6 à 11 ans qui nécessite un traitement systémique. AMM centralisée ; extension obtenue le 25/11/2020
Indication demandée au remboursement	Identique AMM
SMR revendiqué	Important
ASMR revendiquée	III
Statut particulier	Prescription initiale hospitalière (PIH) Prescription réservée aux professionnels de santé spécialisés en dermatologie, pneumologie, pédiatrie, médecine interne, ORL. Médicament d'exception
ATU ou RTU	ATU de Cohorte ; octroyée le 27/03/2020, 144 enfants ont été inclus. Indication : <i>traitement de la dermatite atopique sévère de l'enfant (6 à 11 ans) qui nécessite un traitement systémique, en cas de contre-indication, d'échec ou d'intolérance aux traitements conventionnels.</i>
Prix publié au J.O.	Pour une boîte de 2 doses en solution injectable en seringue préremplie de 200 ou 300 mg (prix en vigueur au 01/02/2021) : – PFHT : 1 247,62 €, soit 623,81 € par dose ; – PTTC : 1 371,87 €, soit 685,94 € par dose.
Population cible	– 6 300 patients ;
Dépense moyenne/patient	– environ 4 903 € / an / patient ;
Montant remboursable	– Montants remboursables : ██████ d'euros en 5 <sup>e</sup> année de commercialisation ; ██████ d'euros cumulés sur les 5 ans ;
CA annuel	– CA : ██████ d'euros TTC en 2 <sup>e</sup> année pleine de commercialisation (dont ██████ d'euros pour la DA enfant).
Commercialisation et prise en charge à l'étranger dans l'indication, telle que déclarée par l'industriel	Évaluation en cours dans cette indication. Coût du produit par dose de 200 mg et 300 mg en PFHT : – Royaume-Uni : ██████ € (1€ = 0,9£ taux de change du 5 octobre 2020) – Italie : ██████ € – Allemagne : ██████ € – Espagne : ██████ €

AMM : autorisation de mise sur le marché ; ASMR : amélioration du service médical rendu ; ATU : autorisation temporaire d'utilisation ; CA : chiffre d'affaires ; DA : dermatite atopique ; PFHT : prix fabriquant hors taxe ; SMR : service médical rendu ; ORL : oto-rhino-laryngologie PTTC : prix toutes taxes comprises.

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

**Tableau 4. Contexte clinique**

Objet	Description (source industrielle)
Mécanisme d'action du produit évalué	Le 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 dermatite atopique
Pathologie concernée	<p>La dermatite (ou eczéma) atopique (DA) est une dermatose inflammatoire chronique et fréquente, d'origine multifactorielle, souvent associée à d'autres manifestations de l'atopie telles que l'asthme ou la rhinite allergique. Elle débute généralement dans l'enfance avant l'âge de 2 ans, et évolue par poussées pour s'atténuer avant l'adolescence.</p> <p>La DA se manifeste, dans sa forme chronique, par des lésions cutanées érythémateuses d'étendue et d'intensité variables, caractérisées par des plaques d'eczéma rouges, épaisses, lichénifiées et une hyperpigmentation cutanée. Les lésions cutanées sont toujours associées à un prurit intense et parfois à des papules isolées de prurigo. Chez l'enfant, le prurit est très invalidant et est souvent la première plainte de l'enfant et de son entourage. À ce stade, il peut être intense et permanent et provoquer des lésions d'excoriations à l'origine de complications infectieuses.</p> <p>La sévérité de la DA est définie selon des scores cliniques composites validés évaluant des critères objectifs (intensité, étendue et localisation des lésions cutanées) et des critères subjectifs (qualité du sommeil, prurit). Ils permettent de classer la maladie en trois groupes de sévérité : légère (SCORAD &lt; 25 et/ou EASI &lt; 8), modérée (25 ≤ SCORAD ≤ 50 et/ou 8 ≤ EASI ≤ 21) et sévère (SCORAD &gt; 50 et/ou EASI &gt; 21).</p> <p>La dermatite atopique n'est pas une maladie grave mais dans les formes sévères de l'enfant, elle a un impact important sur la qualité de vie des enfants et des parents, principalement en raison du prurit, de troubles du sommeil, ainsi que du caractère stigmatisant des lésions cutanées. Le retentissement social et scolaire est fort.</p>
Prise en charge thérapeutique	<p>L'objectif de la prise en charge de la DA est globalement d'améliorer la qualité de vie des patients en traitant les lésions cutanées, en prévenant le risque de surinfection lors des poussées, de rechutes précoces et de xérodermie.</p> <p>Dans la DA sévère de l'enfant âgé de 6 à 11 ans nécessitant un traitement systémique, c'est-à-dire insuffisamment contrôlée par des traitements topiques, le besoin médical est actuellement partiellement couvert par la ciclosporine et d'autres immunosuppresseurs systémiques (méthotrexate et azathioprine), qui sont proposés hors AMM sur la base des recommandations internationales de prise en charge. Ces traitements ne peuvent toutefois être administrés au long cours du fait de leur toxicité. Par conséquent, il persiste un besoin médical à disposer d'alternatives efficaces (sur les lésions cutanées, la prévention du risque de surinfection lors des poussées, des rechutes précoces et de la xérodermie), bien tolérées et qui améliorent la qualité de vie des enfants atteints de DA.</p>
Place revendiquée dans la stratégie thérapeutique	Chez l'enfant de 6 à 11 ans, dupilumab est un traitement à réserver aux formes sévères de dermatite atopique qui nécessitent un traitement systémique.

**Tableau 5. Essais cliniques en cours**

Nom de l'étude	Description de l'étude
EFC15804 BOREAS	Étude pivot de phase III, randomisée, versus placebo en double-aveugle sur 52 semaines ayant pour objectif d'évaluer l'efficacité et la tolérance du dupilumab chez les patients adultes souffrant de broncho-pneumopathie chronique obstructive (BPCO) modérée à sévère.
R668-ALG-16115	Étude de phase IIa chez des patients adultes ayant une rhinite allergique modérée à sévère afin d'évaluer l'efficacité et la tolérance du dupilumab en association à une immunothérapie SC spécifique aux pollens de graminées.
R668-EE-1774	Étude de phase III chez les adultes et adolescents ayant une œsophagite à éosinophiles
EFC16461	Protocole principal de deux études randomisées, en double aveugle, versus placebo, multicentriques, en groupes parallèles, évaluant le dupilumab chez des patients à partir de 12 ans atteints d'urticaire chronique spontanée qui restent symptomatiques malgré l'utilisation d'un traitement antihistaminique H1 et qui sont naïfs d'omalizumab, intolérants ou répondeurs incomplets à l'omalizumab.
EFC16460	Étude randomisée, en double aveugle, versus placebo, multicentrique, en groupes parallèles, visant à évaluer l'efficacité et la sécurité d'emploi du dupilumab chez des patients adultes atteints de prurigo nodulaire insuffisamment contrôlés par des traitements topiques prescrits ou lorsque ces traitements ne sont pas conseillés
R668-AD-1539	Étude de phase II/III de pharmacocinétique/ pharmacodynamie chez les patients pédiatriques ayant une dermatite atopique. Patients âgés de 6 mois à 5 ans.
VOYAGE NCT02948959	Étude de phase III chez les enfants de 6 à 12 ans ayant un asthme persistant non contrôlé.
R668-ALG-16114	Étude de phase II évaluant l'efficacité du dupilumab en association à une immunothérapie spécifique de l'allergène de la cacahuète chez des patients pédiatriques avec une allergie à la cacahuète (avec immunothérapie par voie orale). Patients âgés de 6 à 17 ans.
R668-ALG-1702	Étude de phase II évaluant l'efficacité du dupilumab en monothérapie chez des patients pédiatriques avec une allergie à la cacahuète. Patients âgés de 6 à 17 ans.

## 3. Complément B. Tableaux de synthèse

### 3.1. Étude d'efficacité : synthèse de l'analyse critique

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEESP	Réserve
<b>Objectif</b>		
Évaluer l'efficacité de dupilumab en termes de ratio coût-utilité et coût-efficacité (RDCR) dans le cadre de la demande d'extension d'indication « dermatite atopique sévère de l'enfant âgé de 6 à 11 ans qui nécessite un traitement systémique »	<p>Objectif conforme avec la demande de remboursement.</p> <p>Dans l'essai clinique 1652, les patients avaient tous des réponses insuffisantes à un ou plusieurs médicaments topiques pour la dermatite atopique. Le dupilumab est donc évalué comme un traitement de seconde intention en cas d'échec des médicaments topiques.</p>	Aucune
<b>Choix structurants</b>		
<p><b>Type d'analyse</b> : Analyse coût-utilité (QALY)</p> <p><i>Analyses de sensibilité : Analyse coût-résultat (années de vie passées en réponse EASI 75)</i></p>	<p>L'analyse coût-utilité est cohérente avec l'objectif de prise en charge de la DA et les résultats de l'essai pivot. L'objectif du traitement est d'améliorer la qualité de vie des patients. Cliniquement, cette amélioration de la qualité de vie est due au traitement des lésions cutanées et à la prévention du risque de surinfection lors des poussées, de rechutes précoces et xérodermie.</p> <p>Les auteurs ne modélisent aucun impact du traitement sur la mortalité. L'analyse coût-efficacité fondée sur l'évaluation de la durée de vie sans pondération n'a donc pas pu être menée par les auteurs. A la place, les auteurs ont proposé une analyse coût-résultat exprimé en années de vie passées en réponse EASI 75.</p>	Aucune
<p><b>Perspective</b> : Collective</p> <p><i>Analyses de sensibilité : Sociétale intégrant les coûts indirects liés à la perte de productivité au travail, tous financeurs</i></p>	<p>Conforme.</p> <p>La perspective adoptée est faite en référence à la prise en compte des bénéfices pour les aidants.</p>	Aucune
<p><b>Horizon temporel</b> : 6 ans</p> <p><i>Analyses de sensibilité : 10 ans</i></p>	<p>Acceptable</p> <p>Le choix d'un horizon temporel à durée déterminée est cohérent avec l'indication de l'AMM mais non conforme à la prise en charge en vie réelle. La modélisation concerne des enfants de 6 ans à 11 ans, sur un horizon temporel de 6 ans, alors qu'en vie réelle, les enfants vont très probablement continuer leur traitement sur le long terme.</p>	Aucune

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEESP	Réserve
	Un horizon temporel de 10 ans au lieu de 6 ans a un impact important sur les résultats (+ 35,7% de RDCR) expliqué par le poids des enfants devenus adolescents. La posologie au-delà de 60 kg passe à toutes les 2 semaines au lieu de toutes les 4 semaines.	
<p><b>Actualisation</b> : 2,5% sur les coûts et les résultats.</p> <p><i>Analyses de sensibilité : 0% et 4%</i></p>	<p>Conforme</p> <p>Les différents taux d'actualisation n'ont pas d'impact sur les résultats.</p>	Aucune
<p><b>Population d'analyse</b> : patients enfants souffrant de DA sévère, qui nécessitent un traitement systémique, incluant l'impact de la maladie sur les aidants.</p> <p><b>Population en sous-groupe</b> : aucune analyse en sous-groupe n'a été conduite</p> <p><i>Analyses de sensibilité : aucune.</i></p>	<p>Conforme.</p> <p>La prise en compte de l'impact de la DA sur les aidants est cohérente avec le témoignage de l'association de patients ainsi qu'avec les résultats des études ECLAJUNIOR et EPI-CARE.</p>	Aucune
<p><b>Options comparées</b></p> <p>Intervention évaluée : dupilumab 300 mg Q4W et traitements topiques (émollients et/ou dermocorticoïdes)</p> <p>Dans l'essai 1652, les patients ont été randomisés selon un ratio 1: 1: 1 pour recevoir, soit le dupilumab toutes les deux semaines (Q2W) et en fonction du poids, soit le dupilumab toutes les 4 semaines (Q4W), ou soit le placebo. L'AMM a retenu comme posologie 300 mg Q2W (toutes les 2 semaines) en dessus de 60 kg et Q4W (toutes les 4 semaines) au-dessous. Néanmoins, le résumé des caractéristiques produit (RCP) stipule que la dose peut être augmentée à 200 mg Q2W en fonction de l'évaluation du médecin, pour les patients en dessous de 60kg.</p> <p>Comparateur : traitements topiques (émollients et/ou dermocorticoïdes)</p> <p><i>Analyses de sensibilité : Aucune</i></p>	<p>Intervention comparée : Conforme.</p> <p>Comparateur : Aucun autre traitement systématique n'a d'AMM dans l'indication. D'autres traitements systémiques sont proposés dans les recommandations internationales et utilisés en pratique hors AMM. Il s'agit de la ciclosporine (AMM uniquement chez l'adulte et l'adolescent à partir de 16 ans), du méthotrexate et l'azathioprine. Leur exclusion de la modélisation est acceptable compte tenu de leur toxicité conduisant à une utilisation uniquement sur des courtes durées.</p>	Aucune
<b>Modélisation</b>		
<p>Population simulée : A l'exception de l'âge et du poids, la population simulée est celle de l'essai de phase III 1652. Les patients éligibles (n=367 patients) remplissaient les critères suivants :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Patients enfants âgés entre 6 et 11 ans atteints de DA sévère ;</li> <li>- Un score IGA <math>\geq 4</math> ;</li> <li>- Un score EASI <math>\geq 21</math></li> </ul>	<p>La population simulée correspond à la population pour laquelle une ASMR III est revendiquée.</p> <p>Aucun patient français n'a été inclus dans l'essai 1652. Compte tenu des données disponibles, la représentativité des patients semble acceptable sous l'hypothèse que le poids n'influence pas l'effet traitement. Il est toutefois noté un différentiel de plus de 10 points concernant le SCORAD entre les données d'essais et d'ATU.</p>	Aucune

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEESP	Réserve								
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Une surface corporelle atteinte <math>\geq 15\%</math> ;</li> <li>- Avec une réponse inadéquate ou non suffisante aux traitements topiques habituellement utilisés pour le traitement de la DA sévère dans les 6 mois avant l'entrée dans l'étude.</li> </ul> <p>La distribution de poids est issue de données INSERM.</p> <p>Les caractéristiques démographiques de la population d'analyse modélisée sont disponibles en annexe (cf. Complément C – Tableau 6)</p> <p>Analyses de sensibilité : en fonction du poids et de l'âge à l'entrée du modèle :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- âge d'entrée dans le modèle à 8 ans (étude 1652) et poids français considéré (INSERM) ;</li> <li>- âge d'entrée dans le modèle à 6 ans avec un poids international considéré (étude 1652)</li> </ul>	<p>Dans la mesure où les résultats sont dépendants de la sévérité de la maladie, le RDCR observé pourrait être impacté par cette différence.</p> <p>Le poids moyen de la cohorte dépend de l'âge, et celui-ci a un effet sur la posologie et donc le coût de traitement. De 15 kg à 60 kg, la posologie est de 300 mg toutes les 4 semaines et au-delà de 60 kg, 300 mg toutes les deux semaines. Alors que les enfants à l'inclusion du l'essai clinique 1 652 étaient âgés de 8,5 ans, les auteurs ont fait le choix de modéliser des patients de 6 ans, donc plus légers, ayant un impact sur le RDCR en faveur du produit (âge 8 ans, RDCR +15%). L'âge moyen des patients inclus dans l'ATU de cohorte était de 9,4 +/- 1,6 ans avec un âge médian de 9,7 ans (6,2 ; 11,7 ans) pour un poids moyen de 30,5 <math>\pm</math> 9,0 kg et médian de 28,9 kg (17,0 ; 52,0 kg) au moment de la demande d'accès au traitement. Les caractéristiques de la population ATU augmentent le RDCR de 31,9% en conservant un HT de 6 ans. En diminuant l'HT à 3 ans pour rester dans l'indication de l'AMM, le RDCR reste stable. Les choix de modélisation sur la population simulée sont favorables au produit mais cohérents avec l'indication de l'AMM chez les enfants de 6 à 11 ans.</p> <p>Dans l'étude EPICARE (n=1 536 patients français de 6 à 11 ans), uniquement 1,9% des patients pesaient plus de 60 kg.</p>									
<p><b>Choix du modèle</b> : Une revue de la littérature a été conduite afin d'identifier les modèles médico-économiques existants dans la prise en charge de la DA.</p> <p><b>Structure du modèle</b> : semi-markovien : Arbre de décision jusqu'à S52 suivi d'un modèle de Markov de S52 à 6 ans.</p> <p>En cas de non-réponse au Dupilumab à S16 et S52, ce traitement est arrêté. Les traitements topiques sont administrés en continue, sans considérer d'efficacité.</p> <p><b>États du modèle</b> : 3 états de santé dans le modèle de Markov (cf. Complément C – Figure 1)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Répondeurs</li> <li>- Non-répondeurs</li> <li>- Décès</li> </ul>	<p>Acceptable compte tenu de l'évolution de la pathologie, des interventions comparées et des données disponibles.</p> <p>Dans l'analyse de référence, seul le statut de réponse clinique / les arrêts de traitement font varier les gains d'utilité.</p> <p>Le critère de réponse à Dupilumab à 16 semaines utilisé dans la modélisation est la proportion de patients ayant eu une amélioration de 75% ou plus du score EASI (EASI-75), co-critère primaire de l'essai 1652. D'autres critères de réponse, entre l'inclusion et S16, sont présents dans l'essai 1652 et ces résultats ont fait l'objet d'analyse de sensibilité. Ils montrent que le choix des auteurs en analyse de référence est conservateur.</p> <table border="1" data-bbox="1093 1262 1948 1415"> <thead> <tr> <th data-bbox="1093 1262 1552 1369" rowspan="2">Critères de réponse à Dupilumab dans l'essai 1652</th> <th colspan="2" data-bbox="1559 1262 1948 1313">Pourcentage de répondeurs</th> </tr> <tr> <th data-bbox="1559 1318 1789 1369">Dupilumab Q4W</th> <th data-bbox="1796 1318 1948 1369">Placebo</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="1093 1374 1552 1415">IGA = 0 ou 1</td> <td data-bbox="1559 1374 1789 1415">32,8%</td> <td data-bbox="1796 1374 1948 1415">11,4%</td> </tr> </tbody> </table>	Critères de réponse à Dupilumab dans l'essai 1652	Pourcentage de répondeurs		Dupilumab Q4W	Placebo	IGA = 0 ou 1	32,8%	11,4%	Aucune
Critères de réponse à Dupilumab dans l'essai 1652	Pourcentage de répondeurs									
	Dupilumab Q4W	Placebo								
IGA = 0 ou 1	32,8%	11,4%								

Évaluation déposée par l'industriel				Analyse critique SEESP			Réserve		
<p>Le choix de la modélisation se base sur les données d'utilité issues de l'étude ECLAJUNIOR (étude française en vie réelle ; caractéristiques de la population cohérente avec l'indication). Ces données d'utilité sont non spécifiques au traitement considéré.</p> <p><b>Durée des cycles</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Arbre de décision : 52 semaines, avec correction de demi-cycle sur la mortalité.</li> <li>– Modèle de Markov : cycles annuels avec une correction de demi-cycle</li> </ul>				<b>(co-critère primaire)</b>					
				<b>EASI-75</b>				69,7%	26,8%
				<b>(co-critère primaire)</b>					
				<b>EASI 90</b>				30,3%	7,3%
				<b>EASI 50</b>				91,0%	43,1%
				<b>≥ 4 points du score NRS</b>				58,3%	12,3%
<b>Probabilités associées aux évènements récurrents :</b>				<p>La réponse au dupilumab chez les enfants après 16 semaines n'est pas connue.</p> <p>La probabilité d'être répondeur à 52 semaines, soit le maintien de la réponse au-delà de 16 semaines, provient de l'essai clinique CHRONOS ayant évalué l'efficacité de dupixent dans la DA sévère chez l'adulte.</p> <p>Les données disponibles semblent insuffisantes pour soutenir l'absence ou non d'impact de l'âge sur l'efficacité du traitement, notamment dans le temps. La transposabilité des résultats entre des populations enfants et adultes restent à corroborer. Le fait de recourir aux données de l'essai 1652 pour modéliser le maintien de la réponse à 16 semaines et des données de CHRONOS après 52 semaines génère une incertitude non quantifiable. Les analyses de sensibilité utilisant des jeux de données différents de l'essai CHRONOS pour calculer la probabilité de maintien de réponse à 52 semaines ont un impact limité sur les résultats (-0,5% ; +5,5%)</p> <p>L'absence de données comparatives de plus long terme chez l'enfant génère une incertitude non quantifiable.</p>					
	<b>Dupilumab</b>	<b>Placebo</b>	<b>Source</b>						
<b>Probabilités d'être répondeur à S16</b> <b>Critère EASI-75</b>	69,7% (n=85)	26,8% (n=33)	Essai clinique 1652 (données d'efficacité spécifique à la posologie Q4W 300mg).						
<b>Probabilité conditionnelle d'être répondeur à S52 sachant une réponse à S16</b>	0,833	0,692	CHRONOS (IGA =4, patients sévères)						
<b>Probabilités d'être répondeur à S52</b>	58,1%	18,1%	Calcul (proba conditionnelle appliquée aux pourcentages de répondeurs dans l'essai 1652)						
<b>Probabilité d'arrêt de traitement chez les patients répondeurs en année 1</b>	5,1%	0%	CHRONOS						
<b>Probabilité d'arrêt de traitement chez les patients répondeurs dans les années suivantes</b>	+ 1% par an	0%	Hypothèse						

Évaluation déposée par l'industriel			Analyse critique SEESP	Réserve
<b>Observance</b>	100%	100%	Hypothèse	
<b>Probabilité de décès</b>	Moyenne pondérée sur les sexes en fonction de l'âge		INSEE Pas de surmortalité liée à la DA	
<b>EI : Conjonctivite allergique</b>	0,108	0,027	AR : étude 1652	
<b>EI : Réactions au site d'injection</b>	0,512	0,000		

AR : analyse de référence ; DA : dermatite atopique ; EASI : EASI (en anglais) : eczema area and severity index ; EI : effet indésirable ; IGA (en anglais) : investigator global assessment ; Q4W : toutes les 4 semaines ; S : semaine

**Principales hypothèses :**

- Probabilité de transition constante au cours du temps
- aucun EI intégré dans le bras « topiques » ;
- augmentation annuelle de la probabilité d'arrêt de traitement chez les patients répondeurs sous dupilumab + émouillants

*Analyses de sensibilité :*

- *Modèle de Markov avec 3 états de santé : Dupilumab, placebo, décès utilisant des données d'utilité issues des essais CHRONOS et CAFE*
- *Probabilité conditionnelle d'être répondeur à S52 sachant une réponse à S16 : issues de CHRONOS (tous patients ; patients de 18 à 25 ans)*
- *Taux d'arrêt de traitement : 2,5% et 10%*
- *Probabilité d'arrêt de traitement chez les patients répondeurs dans les années suivantes : +2% (bras dupilumab)*
- *Probabilité d'occurrence des EI calculés en patients année*

#### Estimation de l'utilité

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEESP	Réserve								
<p><b>&gt; Concernant les patients (enfants) :</b></p> <p><b>Sources de données :</b> Les auteurs ont fait le choix de recourir à l'étude ECLAJUNIOR pour renseigner l'utilité des enfants (étude observationnelle française incluant 664 enfants et leur famille), laquelle a nécessité le recours au modèle « répondeur – non répondeur ».</p> <p><b>Méthode d'intégration :</b> Les patients répondeurs au traitement se voient attribuer une utilité correspondant à une DA légère et les patients non-répondeurs à une DA sévère. Ce choix de modélisation repose sur l'analyse des scores EASI, SCORAD et POEM* en fonction du statut de réponse au critère EASI-75 dans l'essai clinique 1652 (cf. Complément C. Analyse de l'efficacité – Matériel complémentaire Tableau 7 ; Tableau 8 ; Tableau 9).</p> <p><b>Scores d'utilité utilisés dans le modèle</b></p> <table border="1" data-bbox="152 663 1043 912"> <thead> <tr> <th>Etat du modèle</th> <th>Score utilité (SD)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Répondeur</td> <td>0,8204 (0,20)</td> </tr> <tr> <td>Non-répondeur</td> <td>0,4415 (0,42) – score également utilisé à l'initiation du traitement dans l'arbre de décision</td> </tr> <tr> <td>Décès</td> <td>0</td> </tr> </tbody> </table> <p><i>Analyses de sensibilité :</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– valeurs d'utilité à 16s issues des essais cliniques adultes CHRONOS, CAFE +/- SOLO1et2 (patients sévère IGA=4 ayant entre 18 et 25 ans) – utilisées dans le modèle de Markov dont les états de santé correspondent aux types de traitement.</li> <li>– Méthodes des moindres carrés +/- méthode d'imputation LOCF</li> </ul> <p><b>Désutilité liée aux EI :</b></p> <p>Réaction au site d'injection : -0,011 (Boye et al. 2011)</p> <p>Conjonctivite allergique : -0,121 (Grand et al 2017)</p> <p><i>Analyses de sensibilité :</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– désutilité liée à l'injection récurrente de dupilumab ;</li> <li>– valeurs d'utilité à 16s issues des essais cliniques adultes CHRONOS, CAFE +/- SOLO1et2 (patients sévère IGA=4 ayant entre 18 et 25 ans) ;</li> </ul>	Etat du modèle	Score utilité (SD)	Répondeur	0,8204 (0,20)	Non-répondeur	0,4415 (0,42) – score également utilisé à l'initiation du traitement dans l'arbre de décision	Décès	0	<p>Absence de données d'utilité directement recueillies dans l'essai clinique 1652.</p> <p>L'hypothèse selon laquelle le score d'utilité d'un répondeur est équivalent à celui d'un patient atteint de DA légère et que celui des patients non répondeurs correspond à la DA sévère est correctement argumentée par l'analyse des scores EASI, SCORAD et POEM en fonction du statut de réponse au critère EASI-75 dans l'essai clinique 1652 (cf. Complément C. Analyse de l'efficacité – Matériel complémentaire Tableau 7 ; Tableau 8 ; Tableau 9). Dans ces analyses, les patients répondeurs EASI-75 sous dupilumab présentent en moyenne une DA légère et les non répondeurs sous topiques une DA sévère. Le choix des auteurs est conservateur.</p> <p>Le choix de retenir l'étude observationnelle française ECLAJUNIOR est justifié par la population (patients entre 6 et 11 ans souffrant de DA) et à l'utilisation du questionnaire EQ-5D 3L au cours de l'étude. La méthode utilisée pour sélectionner les patients n'est pas suffisamment présentée : Méthode de sélection des répondants, explications fournies pour présenter les questionnaires, éléments d'analyse des réponses insuffisamment. La méthode ne permet pas de garantir que le gain d'utilité correspond bien à l'impact de la maladie de l'enfant, pour les enfants et les aidants. Ces résultats sont à considérer avec précautions car le nombre de parents répondants par type de DA est faible (51 questionnaires avec DA sévères dans ECLAJUNIOR)</p> <p>En analyse de référence, 37,2% des gains d'utilité incrementaux proviennent des aidants. Le gain d'utilité appliqué dans le modèle, aux parents d'un enfant répondeur, est élevé (+0.159) et les données disponibles dans d'autres pathologies ne permettent pas de soutenir un tel gain. La non prise en compte de la qualité de vie chez les aidants augmente le RDCR de +58,79%.</p> <p>Les seules analyses de sensibilité présentées par les auteurs sur les données d'utilité, ont recours aux données des essais cliniques SOLO1 et 2, CHRONOS, CAFE pour lesquels les patients inclus sont des adultes et les traitements concomitants divergeant de l'essai 1652 pour les enfants. La question de l'impact de l'âge sur le gain d'utilité attendu en cas de réponse se pose. Au total, ces analyses en scénario sont donc difficilement interprétables (variations du RDCR de -16,3% à +9,3%).</p> <p>Par ailleurs, Sanofi a sponsorisé une étude observationnelle, transversale, internationale, appelée EPI-CARE. L'objectif principal de cette étude était de mesurer</p>	<p>Reserve importante</p>
Etat du modèle	Score utilité (SD)									
Répondeur	0,8204 (0,20)									
Non-répondeur	0,4415 (0,42) – score également utilisé à l'initiation du traitement dans l'arbre de décision									
Décès	0									

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEESP	Réserve
<ul style="list-style-type: none"> <li>- utilisées dans le modèle de Markov dont les états de santé correspondent aux types de traitement ;</li> <li>- Méthodes des moindres carrés +/- méthode d'imputation LOCF.</li> </ul> <p><b>Pour les aidants :</b></p> <p>Sources : étude ECLAJUNIOR</p> <p>Méthode d'intégration : gain d'utilité pour les répondeurs de 0,159, calculé en soustrayant l'utilité moyenne des parents des enfants atteints de DA légère (0,893) à l'utilité moyenne des parents des enfants atteints de DA sévère (0,734).</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Analyses de sensibilité : absence de prise en compte de l'utilité des aidants</li> </ul>	<p>la prévalence de la DA chez les enfants par niveau de gravité. Le recrutement des enfants s'est fait par l'intermédiaire des parents de panels en ligne qui ont reçu une invitation pour participer à l'étude. Chaque personne interrogée au Royaume-Uni a complété un questionnaire EQ-5D mais les résultats de cette étude ne sont pas présentés dans le cadre de cette extension d'indication en France. Les auteurs ne présentent que les résultats pour les patients français inclus dans l'étude. Les données d'utilité issues de l'étude EPI-CARE (EQ-5D ; patients UK) auraient pourtant permis de renseigner l'incertitude liée à ces données en menant une analyse de sensibilité.</p>	
<b>Estimation des coûts</b>		
<p><b>Coût d'acquisition des traitements</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Dupilumab : ████████ € par seringue</li> <li>- PPTTC (boîte de 2, solution injectable en seringue pré remplie) publié au JORF. Posologie fixée à une dose de 300 mg toutes les quatre semaines après une dose de charge de 600mg.</li> </ul> <p>ECLAJUNIOR. Hypothèse de 100% d'observance au cours du temps, confortée par l'étude OLE.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Dermocorticoïdes : consommation évaluée à partir de l'étude 1652 (35 tubes/an pour un patient répondeur et 95 pour un patient non-répondeur).</li> </ul> <p><i>Analyses de sensibilité : prix d'acquisition de dupilumab (-35% ; -20% ; -10% ; +10%) ; prise en compte de l'intensification de traitement prévu au RCP ; observance au traitement de 80% au cours du temps.</i></p> <p><b>Coût d'administration de dupilumab</b></p> <p>50% des parents administrent le traitement à leur enfant après une séance de formation par une infirmière (Hypothèse). L'autre 50% des parents aura recours à une IDE pour toute la durée du traitement.</p> <p><i>Analyses de sensibilité : 0% et 100% ont recours à un IDE pour l'injection tout au long du traitement.</i></p> <p><b>Coût lié aux événements indésirables</b></p>	<p>La méthode d'analyse des coûts est correctement décrite et la valorisation des coûts est conforme aux recommandations de la HAS. Conformément au guide HAS, seuls les coûts directs sont inclus en analyse de référence et les pertes de productivité associées à la DA sont inclus seulement dans une analyse complémentaire.</p> <p>Le RCP de dupilumab laisse la possibilité au médecin d'augmenter la dose si nécessaire, à savoir 200mg Q2W au lieu de 300 mg Q4W pour les patients en dessous de 60kg. Cette option n'est pas modélisée dans l'analyse de référence alors qu'elle double le coût d'acquisition du traitement. Les auteurs estiment à 14% la proportion d'enfants pour lequel cette intensification pourrait avoir lieu (patients entre EASI-50 et EASI-75 et NRS &lt; 4 à 16S dans l'étude 1652). Néanmoins, il est à noter qu'en théorie, l'intensification de traitement devrait être accompagnée d'une augmentation de l'efficacité pour ces patients. Au total, l'impact sur l'efficacité devrait être négligeable.</p> <p>Concernant les ressources consommées, les données disponibles et utilisées par l'industriel sont correctement présentées. Le choix de retenir l'étude observationnelle française ECLAJUNIOR est justifié par la population (patients entre 6 et 11 ans souffrant de DA). Le nombre de patients atteints d'une DA sévère est par ailleurs limité, N=51. L'hypothèse selon laquelle le coût de la DA légère permet la valorisation de l'état de santé « répondeur » (et la DA sévère l'état non-répondeur) est comme pour l'hypothèse concernant utilité, correctement argumentée et acceptable.</p>	Aucune

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEESP	Réserve
<p>Une réaction au site d'injection entraine une consultation chez le dermatologue (hypothèse) – coût estimé à 43,31€</p> <p>Une conjonctivite allergique entraine une consultation chez le médecin généraliste, un traitement par collyre allergique et un lavage ophtalmique (Assurance maladie) – coût retenu de 33,0€.</p> <p>Aucun EI n'est appliqué aux patients sous traitements topiques seuls.</p> <p>Analyses de sensibilité : consultation d'un ophtalmologue pour la gestion d'une conjonctivite allergique au lieu du médecin généraliste.</p> <p><b>Coût de la prise en charge de la pathologie</b></p> <p>La fréquence des soins, selon le degré de sévérité, a été estimée à partir des résultats de l'étude ECLAJUNIOR. (cf. Complément C. Analyse de l'efficience – Matériel complémentaire Tableau 10) Ils intègrent les coûts de consultation et du reste à charge. Les dépenses annuelles à la charge des familles ont été évalués à partir de l'étude ECLAJUNIOR et intègrent le recours aux cures thermales et la consommation d'émollients, de pansements, de vêtements spécifiques, de produits d'hygiène, de crèmes solaires, de compléments alimentaires.</p> <p>Le bilan des ressources consommées est disponible en annexe (cf. Complément C. Analyse de l'efficience – Matériel complémentaire Tableau 11)</p> <p>Au total, les patients répondeurs sont considérés comme ayant une DA légère et les non répondeurs une DA sévère. Les coûts annuels de prise en charge appliqués dans le modèle sont de 2 771,70€ et 5 605,03€, pour les patients répondeurs et non-répondeurs respectivement.</p> <p><i>Analyses de sensibilité : coûts indirects : absentéisme, estimé par ECLAJUNIOR, pour la DA légère (1,05 jours/an) et la DA sévère (7,10 jours/an) ; +/- 20% coûts associés aux EI.</i></p>	<p>Le coût de dupilumab a un impact important sur les résultats (-20% du coût d'acquisition diminue le RDCR de 25,48% ; -35% du coût diminue le RDCR de -44,66%).</p> <p>Le coût lié à la prescription initiale hospitalière n'est pas considéré par les auteurs. L'impact attendu sur les résultats est minime au regard des montants en jeu pour le coût d'acquisition du dupilumab.</p>	

### Validation

<ul style="list-style-type: none"> <li>– <b>Validation technique (interne)</b> : plusieurs phases de validations techniques effectuées (Sanofi Global, RTI HS) incluant différents experts externes au projet et portant sur la structure logique du modèle, les sources de données, la précision des calculs et de la programmation et les hypothèses utilisées.</li> <li>– <b>Validation des données d'entrée</b> : recherches de littérature pour documenter les principaux paramètres du modèle (utilité, hypothèse de maintien d'effet traitement).</li> </ul>	<p>Acceptable et conforme aux recommandations en vigueur.</p> <p>Dans la modélisation à un an, 58% des patients de la cohorte traitée par dupilumab Q4W sont encore sous dupilumab et 38% à 6 ans. Ces résultats semblent</p>	Aucune
---	---	--------

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEESP	Réserve															
<p>– <b>Validation croisée ou externe</b> : Mise en regard de l'évaluation avec celle de la soumission adolescent et adulte.</p> <p>Les auteurs ont comparé les données de l'étude d'extension ouverte OLE (R668-AD-1434) et les sorties du modèle. L'étude OLE est une étude ouverte, non comparative, dont la participation a été proposée aux patients âgés de plus de 6 mois et moins de 18 ans préalablement inclus dans une étude clinique du dupilumab. Cette étude avait pour objectif d'évaluer la tolérance et l'efficacité (critère de jugement secondaire) du dupilumab à long-terme (5 ans).</p> <table border="1" data-bbox="147 491 1023 764"> <thead> <tr> <th></th> <th colspan="2">Taux de répondeurs EASI 75</th> </tr> <tr> <td></td> <td>Sortie modèle : dupilumab</td> <td>OLE cut-off 22 juillet 2019</td> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td><b>Semaine 16</b></td> <td>69,7%</td> <td>69,4%</td> </tr> <tr> <td><b>Semaine 52</b></td> <td>58,1%</td> <td>82,5%</td> </tr> <tr> <td><b>Semaine 104</b></td> <td>54,5%</td> <td>76,7%</td> </tr> </tbody> </table> <p>Le taux de maintien de la réponse EASI 75 entre les semaines 16 et 52 pourrait être sous-estimé dans la modélisation par rapport au taux observé dans l'étude OLE.</p>		Taux de répondeurs EASI 75			Sortie modèle : dupilumab	OLE cut-off 22 juillet 2019	<b>Semaine 16</b>	69,7%	69,4%	<b>Semaine 52</b>	58,1%	82,5%	<b>Semaine 104</b>	54,5%	76,7%	<p>conservateurs par rapport à la proportion de patients toujours répondeurs à dupilumab dans l'étude OLE. Ces résultats restent néanmoins difficiles à interpréter puisque non comparés aux traitements topiques seuls.</p> <p>Aucune autre évaluation que celle des auteurs n'a intégré l'utilité des aidants dans le cadre de la DA. Il est considéré que les valeurs intégrées restent à valider. Si le gain d'utilité intégré dans le modèle pour les aidants semble très élevé par rapport à l'impact observé d'une pathologie sur les aidants dans d'autres contextes (ex. 0,05 pour l'autisme), il n'est pas possible de présager de la transposabilité de l'impact d'une pathologie par rapport à une autre sur l'utilité des aidants.</p>	
	Taux de répondeurs EASI 75																
	Sortie modèle : dupilumab	OLE cut-off 22 juillet 2019															
<b>Semaine 16</b>	69,7%	69,4%															
<b>Semaine 52</b>	58,1%	82,5%															
<b>Semaine 104</b>	54,5%	76,7%															

### Analyse de l'incertitude

**Analyses en scénario** : Des analyses en scénario sur les principaux choix structuraux, sources de données, hypothèses et structure du modèle ont été effectuées.

**Analyses de sensibilité paramétrique** : Des analyses déterministes et probabilistes portant sur les principaux paramètres (données cliniques, données de coûts et de consommation de recours, données d'utilités) ont été conduites.

Pour les analyses déterministes, les bornes des IC95% des paramètres (ou lorsque non disponibles une variation de +/- 20%) ont été utilisées.

- Pour les analyses probabilistes : Distribution beta pour les données liées à la réponse au traitement, taux d'arrêt de traitement, taux d'observance, probabilité des

Les résultats et l'analyse de l'incertitude sont correctement présentés.

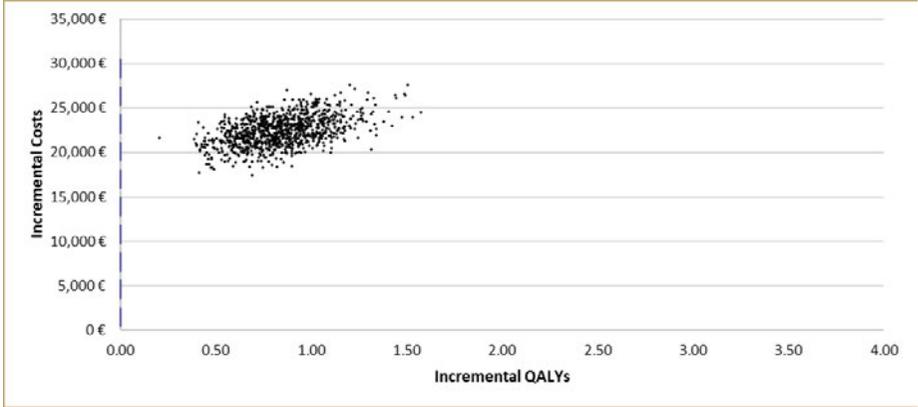
Concernant les analyse de sensibilité sur l'horizon temporel, aucune analyse au-delà de 10 ans n'a été présentée, alors que le traitement est chronique, autorisé chez l'enfant, l'adolescent puis l'adulte. L'impact sur le résultat de l'utilisation du traitement par dupilumab sur le long terme n'est pas connu.

L'analyse de l'incertitude est conforme aux recommandations en vigueur.

Réserve importante

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEESP	Réserve
effets indésirables ; Distribution log-normal pour le risque relatif de mortalité Distribution gamma pour les coûts et distribution normal pour le différentiel d'utilité constatée entre l'initiation du traitement et l'évaluation du score d'utilité. – Coûts : distribution gamma		

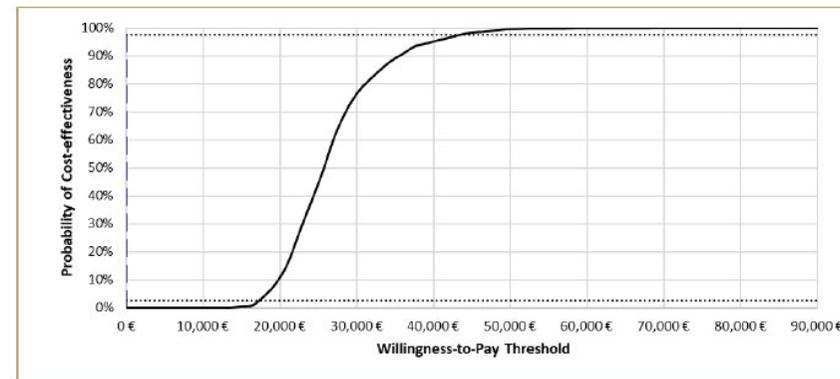
### 3.2. Étude d'efficacité : synthèse des résultats et de l'analyse de l'incertitude

Analyse de référence	Analyse de sensibilité probabiliste (ASP) (en prenant en compte l'utilité des aidants)																																												
<p>→ En prenant en compte l'utilité des aidants</p> <p>L'analyse de référence conduit à un RDCR de 26 558 €/QALY de dupilumab par rapport à la prise en charge actuelle sur un horizon temporel de 6 ans.</p> <p><b>Résultats en prenant en compte les aidants</b></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Intervention</th> <th>Coûts totaux</th> <th>Année de vie EASI 75</th> <th>QALY</th> <th>RDCR / QALY</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Topiques seuls</td> <td>18 551 €</td> <td>0,98</td> <td>3,16*</td> <td rowspan="3"><b>26 558 € / QALY</b></td> </tr> <tr> <td>Dupilumab + topiques</td> <td>41 433 €</td> <td>2,90</td> <td>4,02**</td> </tr> <tr> <td>Incrémental</td> <td><b>22 882 €</b></td> <td><b>1,93</b></td> <td><b>0,86</b></td> </tr> </tbody> </table> <p>* dont 0,11 gagnés par les aidants ; ** dont 0,43 gagnés par les aidants</p> <p>→ Résultats sans prendre en compte les aidants</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Intervention</th> <th>Coûts totaux</th> <th>Année de vie EASI 75</th> <th>QALY</th> <th>RDCR / QALY</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Topiques seuls</td> <td>18 551 €</td> <td>0,98</td> <td>3,05</td> <td rowspan="3"><b>42 221 € / QALY</b></td> </tr> <tr> <td>Dupilumab + topiques</td> <td>41 433 €</td> <td>2,90</td> <td>3,59</td> </tr> <tr> <td>Incrémental</td> <td><b>22 882 €</b></td> <td><b>1,93</b></td> <td><b>0,54</b></td> </tr> </tbody> </table> <p><b>Résultats sur les différents postes de coûts par traitement</b></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>dupilumab + topiques</th> <th>topiques</th> <th>Incrément</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> </tbody> </table>	Intervention	Coûts totaux	Année de vie EASI 75	QALY	RDCR / QALY	Topiques seuls	18 551 €	0,98	3,16*	<b>26 558 € / QALY</b>	Dupilumab + topiques	41 433 €	2,90	4,02**	Incrémental	<b>22 882 €</b>	<b>1,93</b>	<b>0,86</b>	Intervention	Coûts totaux	Année de vie EASI 75	QALY	RDCR / QALY	Topiques seuls	18 551 €	0,98	3,05	<b>42 221 € / QALY</b>	Dupilumab + topiques	41 433 €	2,90	3,59	Incrémental	<b>22 882 €</b>	<b>1,93</b>	<b>0,54</b>		dupilumab + topiques	topiques	Incrément					<p>→ Analyse paramétriques probabilistes</p> <p>&gt; Plan coût-efficacité</p>  <p>&gt; Courbe d'acceptabilité</p> <p>Selon les choix et hypothèses de l'industriel, à partir d'une disposition à payer (DAP) d'environ 41 000€/QALY, dupilumab à 95% de chance d'être coût-efficace (si DAP ~33 000€/QALY → 80% ; si DAP ~26 000 €/QALY → 50%)</p>
Intervention	Coûts totaux	Année de vie EASI 75	QALY	RDCR / QALY																																									
Topiques seuls	18 551 €	0,98	3,16*	<b>26 558 € / QALY</b>																																									
Dupilumab + topiques	41 433 €	2,90	4,02**																																										
Incrémental	<b>22 882 €</b>	<b>1,93</b>	<b>0,86</b>																																										
Intervention	Coûts totaux	Année de vie EASI 75	QALY	RDCR / QALY																																									
Topiques seuls	18 551 €	0,98	3,05	<b>42 221 € / QALY</b>																																									
Dupilumab + topiques	41 433 €	2,90	3,59																																										
Incrémental	<b>22 882 €</b>	<b>1,93</b>	<b>0,54</b>																																										
	dupilumab + topiques	topiques	Incrément																																										

<b>Coûts d'acquisition</b>	██████	██	██████
<b>Coûts d'administration</b>	██████	██	██████
<b>Coûts de prise en charge (suivi et RAC)</b>	13 056 €	18 546 €	-5 490€
<b>Coûts liés aux évènements indésirables</b>	132 €	5 €	127 €
<b>Coûts totaux cumulés</b>	41 433 €	18 551 €	22 882 €

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

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



Les résultats des analyses de sensibilité sans prendre en compte les aidants sont présentés en annexe (cf. Complément C. Analyse de l'efficacité – Matériel complémentaire).

#### Analyse de sensibilité en scénario/complémentaire (en prenant en compte l'utilité des aidants)

#### Analyse de sensibilité déterministe (ASD) (en prenant en compte l'utilité des aidants)

➔ Analyse de sensibilité en scénario (avec  $\Delta$  (%) vs. AR > 5%)

➔ **Analyse de sensibilité déterministes**

Scénario			Résultats (AR = 26 558€/QALY)	
Nom	AR	AS	RDCR (€/QALY)	$\Delta$ (%) vs. AR
<b>HT</b>	6 ans	10 ans	35 822	+34,88%
<b>Age d'entrée dans le modèle</b>	6 ans, poids INSERM	8 ans, poids INSERM	30 460 €	+14,69%
<b>Poids</b>	6 ans, poids INSERM	9 ans (moyenne) et 30 kg (moyenne) avec un HT de 6 ans – Données ATU	35 025 €	+31,9%
	Etats de santé en	Modèle en fonction du traitement	analyse primaire :	analyse primaire :

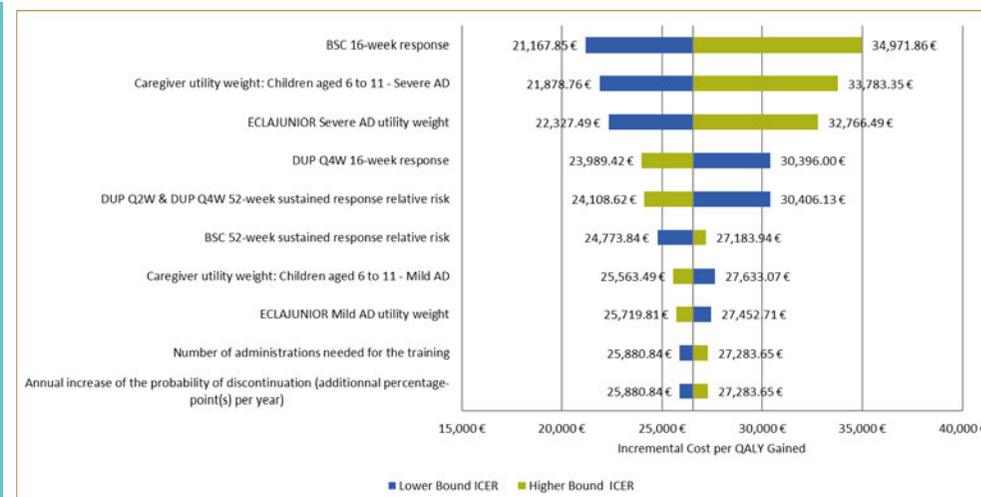
Les paramètres entraînant le plus d'incertitude d'après l'analyse déterministe univariée sont le taux d'efficacité du bras topiques seuls à 16 semaines, ainsi que les données d'utilités des aidants associées aux patients sévère et celles des patients sévères.

#### > Diagramme de Tornado

<b>Structure du modèle</b>	fonction de la réponse au traitement	Utilité des patients : Patients SOLO 1&2 +CHRONOS +CAFÉ âgés de 18 à 25 ans sévères (IGA=4)	22 372 €	-15,76%
		données observées : 23 692 €	données observées : -10,79%	
		Patients CHRONOS + CAFÉ sévères (IGA=4)	données observées : 29 240 €	données observées : +10,10%
<b>Utilité des aidants</b>	ECLAJUNIOR	/	42 221 €	+58,98%
<b>Score « poolés » DA légère et modérée</b>	Répondeur : 0,8204 ; Non-répondeur : 0,4415	Répondeur : 0,6610 ; Non-répondeur : 0,5259	32 412 €	+22,0%
<b>Critère de réponse</b>	EASI-75	IGA 0 ou 1	28 772 €	+8,34%
		EASI 90	19 921 €	-24,09%
		EASI 50 e ≥ 4 points NRS	20 114 €	-24,26%
		EASI 50	32 000 €	20,49%
		NRS ≥ 4 points	21 284 €	-19,86%

AR : analyse de référence ; AS : analyse de sensibilité ; DA : dermatite atopique ; EASI (en anglais) : eczema area and severity index ; HT : horizon temporel ; IGA (en anglais) : investigator global assessment ; NRS (en anglais) : Numerical Rating Scale ; RDCR : ratio différentiel coût-résultat ; S52 : semaine 52

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



#### Variation du prix du dupilumab

Variation	RDCR (€/QALY)	Δ vs. AR
(AR)	26 558 €	0%
	20 051 €	-24,50%
	23 305 €	-12,25%
	29 811 €	+12,25%
	15 156 €	-42,93%

Les résultats des analyses de sensibilité sans prendre en compte les aidants sont présentés en annexe (cf. Complément C. Analyse de l'efficacité – Matériel complémentaire Tableau 12).

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

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEESP	Réserve
<b>Objectif</b>		
Évaluer les conséquences financières à 5 ans sur les dépenses de l'Assurance maladie de la mise sur le marché de dupilumab dans la stratégie thérapeutique de la dermatite atopique (DA) sévère chez les enfants (6-11 ans) nécessitant un traitement systémique.	Cohérent avec l'indication de l'AMM mais non conforme à la prise en charge en vie réelle.	Aucune
<b>Choix structurants</b>		
<b>Perspective</b> : Assurance maladie	Conforme	Aucune
<b>Horizon temporel</b> : 5 ans	Conforme	Aucune
<p><b>Population cible</b> : 6 300 patients</p> <p>Prévalence de la DA sévère chez l'enfant de 6 à 11 ans estimée à 3,3% (étude EPICARE).</p> <p>Éligibilité au sein de ces patients : 22,5% (avis experts).</p> <p>Les principaux freins à la mise en place d'un traitement systémique par dupilumab étant le mode d'administration par injection sous-cutanée, la crainte des parents et l'acceptation par l'enfant.</p> <p><i>Analyse de sensibilité : prise en compte des patients de 6 à 15 ans. Les taux d'initiation de traitement sont identiques à l'analyse de référence mais l'ensemble des patients traités par dupilumab sont suivis au cours des 5 ans d'horizon temporel.</i></p>	<p>Estimation de la population cible reposant sur des avis d'expert</p> <p>La modélisation de l'impact budgétaire ne considère pas les coûts de traitement des enfants au-delà de 11 ans alors qu'en vie réelle, ces enfants vont très probablement continuer leur traitement sur le long terme. La prise en compte des patients de 6 à 15 ans sur l'horizon temporel de 5 ans augmente l'IB de façon significative (+41,9%)</p>	Acceptable bien qu'incertain
<p><b>Scénarios comparés</b> :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Scénario SANS dupilumab.</li> <li>- Scénario AVEC dupilumab</li> </ul> <p><b>Comparateurs</b> :</p> <p>Aucun traitement systémique disponible. Dupilumab + topiques est comparé aux topiques seuls (émollients et/ou dermocorticoïdes).</p>	Choix des interventions cohérent avec la prise en charge attendue.	Aucune
<b>Méthode et hypothèses</b>		

Estimation du coût total de prise en charge d'une cohorte de patients en considérant le coût total moyen et les parts de marchés des deux scénarios comparés.

Dans le scénario avec dupilumab, la taille de la population susceptible de recevoir dupilumab à partir de l'année 2 dépend du nombre de patient ayant déjà initié un traitement par dupilumab les années précédentes.

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

- du taux de réponse à dupilumab estimé à partir du taux de réponse à 16 semaines observé dans l'essai 1652 et du taux de maintien de l'effet entre 16 et 52 semaines dérivé de l'essai CHRONOS (population sève IGA=4) ;
- du taux d'arrêt de traitement (observé dans l'essai CHRONOS l'année 1 et augmenté d'un point les années suivantes) ;
- du nombre de patients censurés car atteignant l'âge adolescent (12 ans).

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

- Taux d'initiation de dupilumab augmentant avec l'âge des patients ;
- Prise de parts de marché attendue progressive, notamment à cause de la PIH

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

	Année 1	Année 2	Année 3	Année 4	Année 5
6 ans	■	■	■	■	■
7 ans	■	■	■	■	■
8 ans	■	■	■	■	■
9 ans	■	■	■	■	■
10 ans	■	■	■	■	■
11 ans	■	■	■	■	■

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

### Mesure et valorisation des coûts

L'estimation de la probabilité conditionnelle à 52 semaines depuis l'essai CHORNOS (population adulte, IGA=4) présente une limite similaire à celle discutée dans le cadre de l'analyse de l'efficacité (cf. analyse de l'efficacité modélisation).

Si le taux d'arrêt avait un impact limité dans l'analyse de l'efficacité ou les coûts sont mis en regard avec les utilités, son influence pourrait être plus importante dans l'AIB.

Aucune

Hypothèses acceptables, à confirmer en vie réelle.

Aucune

La méthodologie et les postes de coûts sont identiques à l'analyse de l'efficacité mais la valorisation des coûts unitaires diffère, pour prendre en compte une perspective AMO (cf. Complément D. Tableau valorisation des coûts unitaires selon la perspective AM) :

- Les restes à charge ne sont pas pris en compte
- Les taux de remboursement sont appliqués (dupilumab, traitements administrés en cas d'IE, consultations, honoraire de dispensation)

Le coût de dupilumab pour l'Assurance maladie est de [REDACTED] €.

Le reste à charge pour les patients (ou leur parents) n'est pas considéré, car il ne s'inscrit pas dans une perspective payeur.

*Analyse de sensibilité : coût d'acquisition du dupilumab (+/- 10% et -20%) ; scénario d'intensification de traitement (Q4W en Q2W) envisagée par le médecin.*

Valorisation des ressources cohérente avec le modèle de coût efficacité et la perspective adoptée.

Le RCP de dupilumab laisse la possibilité au médecin d'augmenter la dose si nécessaire, à savoir 200mg Q2W au lieu de 300 mg Q4W pour les patients en dessous de 60kg. Cette option n'est pas modélisée dans l'analyse de référence du modèle d'impact budgétaire alors qu'elle double le coût d'acquisition du traitement. Les auteurs estiment, sur l'avis d'un expert, à 14% la proportion d'enfants pour lesquels cette intensification pourrait avoir lieu (patients entre EASI-50 et EASI-75 et NRS < 4 à 16S dans l'étude 1652). L'impact budgétaire est augmenté de 32%.

Importante

### Analyse de sensibilité

**Analyse en scénario** : patients de 6 à 15 ans ; coût d'acquisition du dupilumab ; scénario d'intensification de traitement ; variation du taux d'initiation du traitement (-/+20%).

**Analyse de sensibilité déterministe** :

Variable	Référence	Valeur basse	Valeur haute
Coût de DUPIXENT - 200 mg	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Coût de DUPIXENT - 300 mg	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Taux de réponse à la semaine 16 – Dupilumab	69,7%	62,7%	76,7%
Taux de maintien de la réponse à la semaine 16 et la semaine 52 – Dupilumab	83,3%	75,0%	91,6%
Population : Enfant avec DA sévère	3,3%	3,0%	3,6%
Population : Enfant nécessitant un traitement systémique	22,5%	20,3%	24,5%
Taux d'arrêt à l'année 1	5,1%	4,1%	6,1%

Conforme

Aucune

<b>Taux d'arrêt à l'année 2</b>	6,1%	4,9%	7,3%
<b>Taux d'arrêt à l'année 3</b>	7,1%	5,7%	8,5%
<b>Taux d'arrêt à l'année 4</b>	8,1%	6,5%	9,7%
<b>Niveau de consommation de soins des patients : hospitalisations</b>	2 177,98 €	1960,18 €	2 395,78 €
<b>Niveau de consommation de soins des patients : médecins généraliste et spécialiste</b>	892,08 €	802,87 €	981,29 €

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

#### Analyse de référence

Sur un horizon temporel de 5 ans, le budget total attribué au scénario avec introduction de dupilumab dans la stratégie de prise en charge de la DA sévère chez les enfants est de [REDACTED] d'euros versus [REDACTED] d'euros dans le scénario sans dupilumab. L'impact budgétaire pour l'Assurance maladie de [REDACTED] d'euros sur 5 ans.

	Année 1	Année 2	Année 3	Année 4	Année 5	Cumul
<b>SANS dupilumab</b>						
<b>Patients traités par topiques</b>	6 307	5 750	5 108	4 452	4 067	25 685
<b>Coût de prise en charge de la pathologie / Coût total</b>	7 590 073 €	7 590 073 €	7 590 073 €	7 590 073 €	7 590 073 €	37 950 366 €
<b>AVEC dupilumab</b>						
<b>Patients traités par topiques</b>	5 654	4 524	3 343	2 504	2 032	18 056
<b>Patients traités par dupilumab</b>	653	1 226 Dont initiation en – année 1, n=307 – Année 2, n=920	1 766 Dont initiation en – Année 1, n=219 – Année 2, n=425 – Année 3, n=1 122	1 948 Dont initiation en – Année 1, n=139 – Année 2, n=318 – Année 3, n=518 – Année4, n=974	2 035 Dont initiation en – Année 1, n=87 – Année 2, n=215 – Année 3, n=395 – Année4, n=451 – Année 5, n=886	5 829
<b>Nombre de doses administrées</b>	7 383	14 405	21 097	23 742	25 026	91 653
<b>Coût d'acquisition dupilumab</b>	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
<b>Coût d'administration dupilumab</b>	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
<b>Coût de prise en charge de la pathologie pour les patients sous dupilumab</b>	158 862 €	330 802 €	497 717 €	577 154 €	616 521 €	2 181 055 €

Coût de prise en charge de la pathologie pour les autres patients	7 042 394 €	6 449 628 €	5 874 188 €	5 600 329 €	5 464 610 €	30 431 149 €
Coût total	10 534 717 €	13 284 360 €	15 897 306 €	16 897 114 €	17 380 495 €	73 993 992 €
<b>IMPACT BUDGETAIRE (IB)</b>						
IB	████████	████████	████████	████████	████████	████████

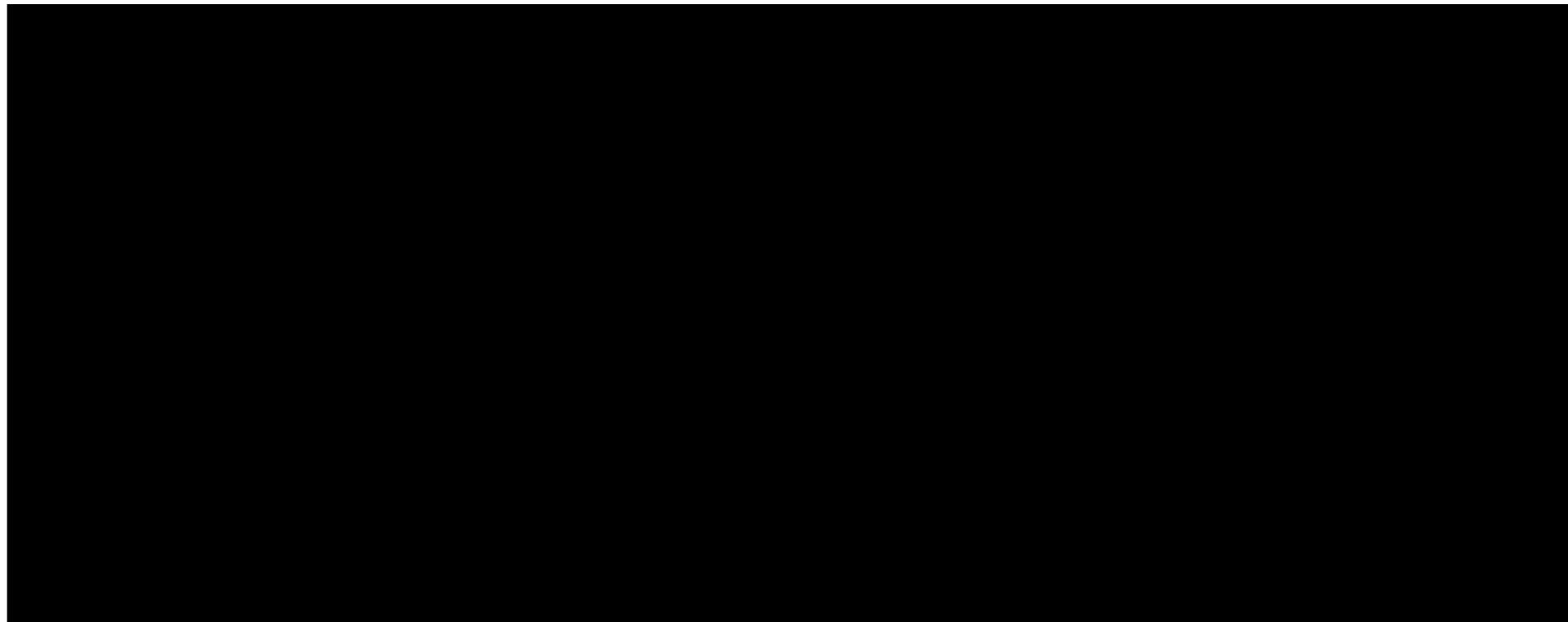
## Analyse en scenario

Intitulé de l'analyse	Impact budgétaire anticipé (€)	% de variation versus AR
<b>Variation du taux d'initiation du traitement :</b>		
– Hypothèse faible (-20% des parts de marché)	████████	-16,8%
– Hypothèse forte (+20% des parts de marché)	████████	+15,5%
<b>Prise en charge des patients jusqu'à 15 ans</b>	████████	+41,9%
<b>Intensification de traitement</b>	████████	+32,3%
<b>Variation du coût d'acquisition du traitement :</b>		
– Baisse de 20%	████████	-22,7%
– Baisse de 10%	████████	-11,3%
– Hausse de 10%	████████	+11,3%
<b>Taux de réponse des traitements selon les critères :</b>		
– IGA 0/1	████████	-38,7%
– EASI 90	████████	-30,1%
– EASI 50 et NRS ≥4	████████	-23,3%
– EASI 50	████████	+24,5%
– NRS ≥4	████████	-20,7%
<b>– Variation des caractéristiques des patients :</b>		
– Issus de 1652	████████	+3,7%
– Issus de l'ATU	████████	+2,1%

### Analyses de sensibilité déterministes (ASD)

Les paramètres associés à la plus forte variation de l'impact budgétaire sont le coût d'acquisition de DUPIXENT (variant de [REDACTED] d'euros l'impact budgétaire), les paramètres liés à la taille de la population (de [REDACTED] d'euros) le taux de réponse Q4W à la semaine 16 (de [REDACTED] d'euros), les coûts directs de consultations médicales associés à la prise en charge de la DA (de [REDACTED] d'euros).

#### IMPACT BUDGETAIRE DE DUPIXENT



# 4. Complément C. Analyse critique et résultats de l'étude d'efficacité

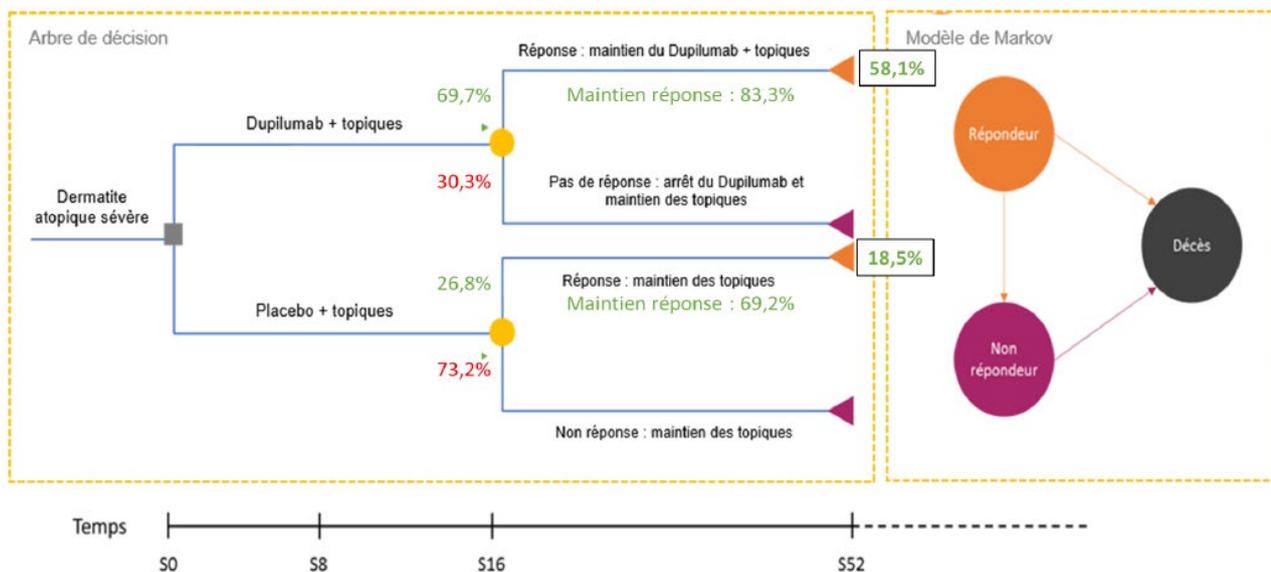
## Caractéristiques de la population

Tableau 6 Caractéristiques démographiques de la population d'analyse modélisée [Source : dossier industriel]

Caractéristiques	Etude 1652
Âge (années) (SD)	6
Individus de sexe masculin (%)	43,1
Score EASI moyen (SD)	37,9 (11,8)
IGA (0-4) %	
IGA 3	0,3%
IGA 4	99,7%
SCORAD moyen (0-103) (SD)	73,6 (11,59)
POEM (SD)	20,9 (5,5)
cDLQI moyen (SD) / médiane	15,1 (7,4) / 15,0

## Description de la structure du modèle

Figure 1 Structure du modèle avec les probabilités de réponse associées



➔ Arbre de décision

À l'instauration du traitement (S0) :

- Les patients atteints de DA sévère sont traités soit par :

- Le dupilumab en association aux traitements topiques
- Des traitements topiques seuls

A la Semaine 16 (S16) :

- Les patients du bras « dupilumab + topiques » ayant répondu au traitement selon le critère EASI-75 au bout de 16 semaines continueront d'être traités selon ce même schéma,
- Les patients du bras « dupilumab + topiques » n'ayant pas répondu au traitement selon le critère EASI-75 au bout de 16 semaines arrêteront le dupilumab et passeront dans le bras « topiques seuls »,
- Les patients du bras « topiques seuls », qu'ils soient répondeurs ou non, continueront d'être suivis et traités par des traitements topiques uniquement.

A la Semaine 52 (S52) :

- Les patients du bras « dupilumab + topiques » qui étaient répondeurs EASI-75 à la semaine 16, et qui le sont toujours à la semaine 52 continueront d'être traités par le dupilumab,
- Les patients du bras « dupilumab + topiques » ne présentant plus de réponse EASI-75 à la semaine 52 arrêteront le traitement par le dupilumab et passeront dans le bras « topiques seuls ».
- Les patients du bras « topiques seuls », qui étaient répondeurs EASI-75 à la semaine 16, et qui le sont toujours à la semaine 52 continueront d'être traités par « topiques seuls ».
- Les patients du bras « topiques seuls » ne présentant plus de réponse EASI-75 à la semaine 52 continueront d'être traités par « topiques seuls ».

#### ➔ Modèle de Markov

Le modèle de Markov est composé de trois états de santé :

- « Répondeurs »,
- « Non répondeurs »,
- « Décès ».

Pour le premier cycle de Markov :

- Dans l'état de santé « Répondeurs » se retrouvent les patients du bras « dupilumab + topiques » et les patients du bras « topiques seuls » répondeurs EASI-75 à la semaine 52 (S52),
- Dans l'état de santé « Non répondeurs » se retrouvent les patients du bras « dupilumab + topiques » ayant arrêté le traitement avant la fin de l'arbre de décision (patients non répondeurs à S16 et/ou patients ayant arrêté le traitement (quelle que soit la cause) entre S16 et S52) et les patients du bras « topiques seuls » non répondeurs avant la fin de l'arbre de décision (S16 et S52),
- Dans l'état de santé absorbant « décès » se retrouvent les patients décédés pendant les 52 premières semaines.

Pour les cycles de Markov suivants :

- Les patients dans l'état de santé « Répondeurs » peuvent soit :
- Rester dans cet état de santé,
- Arrêter le dupilumab (quelle que soit la cause) ou les traitements topiques et transiter vers l'état de santé « Non répondeurs »,
- Décéder et transiter vers l'état de santé « décès ».
- Les patients dans l'état de santé « Non répondeurs » peuvent soit :

- Rester dans cet état de santé,
- Décéder et transiter dans l'état de santé « décès ».

Le modèle de Markov se base sur des cycles d'une durée annuelle. Une correction de demi-cycle est appliquée sur la base des tables de survie afin de tenir compte du décès ou de l'arrêt de traitement en cours du cycle.

En conclusion, selon la source des données d'utilités considérée, la structure du modèle de Markov ne diffère qu'à deux niveaux :

- Les noms des différents états de santé,
- Les valeurs des données d'utilités considérées.

Le recours aux études observationnelles EPI-CARE et ECLAJUNIOR donne lieu à un modèle répondeur / non répondeur (figure 2) dans le sens où seul le statut de réponse clinique du patient fait varier les gains d'utilités ; contrairement au recours aux études SOLO, CHRONOS et CAFE, pour lequel le type de traitement responsable de la réponse clinique fait également varier la qualité de la réponse, et donc, la qualité de vie (pour un même statut de réponse, les données d'utilités varient entre les traitements).

### Hypothèse de considérer les patients « Répondeurs » (en fonction du critère EASI-75) comme atteint de DA légère, et « Non-répondeurs » de DA sévère

Tableau 7 Scores POEM d'un patient répondeur EASI-75 vs patient non répondeur traitements topiques

Bras de traitement	Statut de réponse EASI-75 du patient	Scores POEM ( $\sigma$ )	
		À baseline	À S16
Dupilumab Q4W	Répondeur	20,96 (5,72) DA sévère	6,31 (5,81) DA légère
	Non répondeur	22,26 (4,97) DA sévère	10,91 (7,60) DA modérée
Dupilumab Q2W	Répondeur	20,05 (5,86) DA sévère	6,39 (5,93) DA légère
	Non répondeur	21,32 (4,67) DA sévère	10,00 (6,66) DA modérée
Traitements topiques	Répondeur	19,55 (6,68) DA sévère	10,48 (7,89) DA modérée
	Non répondeur	21,10 (5,02) DA sévère	18,01 (7,92) DA sévère

Tableau 8 Scores EASI d'un patient répondeur EASI-75 vs patient non répondeur traitements topiques

Bras de traitement	Statut de réponse EASI-75 du patient	Scores EASI ( $\sigma$ )	
		À baseline	À S16
Dupilumab Q4W	Répondeur	36,84 (12,39) DA sévère	3,54 (2,75) DA légère
	Non répondeur	37,74 (11,88) DA sévère	16,89 (7,50) DA modérée
Dupilumab Q2W	Répondeur	38,47 (10,39) DA sévère	4,45 (3,53) DA légère
	Non répondeur	34,91 (11,67) DA sévère	17,41 (8,72) DA modérée
Traitements topiques	Répondeur	33,83 (8,77)	4,73 (2,87)

		DA sévère	DA légère
	Non répondeur	41,10 (12,53) DA sévère	30,84 (16,63) DA sévère

Tableau 9 Scores SCORAD d'un patient répondeur EASI-75 vs patient non répondeur traitements topiques

Bras de traitement	Statut de réponse EASI-75 du patient	Scores SCORAD ( $\sigma$ )	
		À baseline	À S16
Dupilumab Q4W	Répondeur	75,03 (12,21)	22,65 (10,30) DA légère
	Non répondeur	76,73 (10,29)	47,10 (13,25) DA modérée
Dupilumab Q2W	Répondeur	72,73 (10,74)	23,25 (10,47) DA légère
	Non répondeur	71,47 (11,23)	45,45 (14,21) DA modérée
Traitements topiques	Répondeur	70,21 (9,45)	27,33 (9,10) DA modérée
	Non répondeur	74,24 (12,66)	64,31 (17,55) DA sévère

## Coût de la prise en charge de la pathologie

Tableau 10 Nombre moyen de consultation ou hospitalisation sur les 12 derniers mois (Etude ECLAJUNIOR)

Nombre moyen sur les 12 derniers mois (consultation ou hospitalisation)	DA légère (n=404)	DA sévère (n=51)
Médecin généraliste	3,56	9,10
Dermatologue	2,4	6,7
Allergologue	0,61	3,13
Pédiatre	0,81	3,93
Psychologue	3,2	13,0
Hospitalisation classique	0,03	0,22
Hospitalisation ambulatoire	0,08	0,80

## Bilan des ressources consommées

Tableau 11 Synthèse des volumes consommés et coûts unitaires [Source : dossier industriel]

Ressource	Volume/fréquence	Coût unitaire (€)	Sources
<b>Coût d'acquisition</b>			
Dupilumab	Dose de charge	██████████	Publication JORF
	Coût Q4W	██████████ 0,51€	

	Honoraire de dispensation		
<b>Coût d'administration</b>			
<b>Administration SC</b>	Coût Q2W/Q4W	10,57 €	Assurance Maladie et l'IRDES
<b>Coût de la prise en charge de la pathologie</b>			
<b>Hospitalisation en ambulatoire (analyse en scénario)</b>	Coût moyen par jour d'une hospitalisation	534,76 €	Assurance Maladie et ATIH
<b>Hospitalisation classique (analyse en scénario)</b>		1 682,86 €	
<b>Dermatologue</b>	Coût par visite	43,31 €	Assurance Maladie
<b>Médecine générale</b>		25,61 €	
<b>Allergologue</b>		43,32 €	
<b>Pédiatre</b>		38,33 €	
<b>Psychologue</b>		56,51 €	
<b>Coût du reste à charge pour les traitements (incl. émoullients)</b>	Coût annuel par sévérité	DA légère : 271,65 € DA sévère : 844,91 €	Etude ECLAJUNIOR
<b>Coût lié aux événements indésirables</b>			
<b>Réaction au site d'injection</b>	Coût prenant en compte la visite chez le médecin ± le traitement	43,31 €	Médicaments et Informations tarifaires et Médic'AM
<b>Conjonctivite allergique</b>		33,00 €	
<b>Coûts indirects (perspective sociétale, analyse en scénario)</b>			
<b>Jour d'absentéisme</b>	1 jour	301,49€	Etude ECLAJUNIOR INSEE 2016

ATIH : Agence technique de l'information sur l'hospitalisation, DC : dermocorticoïdes ; IRDES : Institut de Recherche et Documentation en Economie de la Santé, JO : journal officiel ; SC : sous-cutané.

#### 4.1. Résultats des analyses de sensibilité sans prendre en compte les aidants

## Analyse de sensibilité en scénario

Tableau 12 Analyse de sensibilité en scénario (avec  $\Delta$  (%) vs. AR > 5%)

Scénario			Résultats (AR = 42 221 €/QALY)	
Nom	AR	AS	RDCR (€/QALY)	$\Delta$ (%) vs. AR
HT	6 ans	10 ans	62 353,00 €	47,68%
Age d'entrée dans le modèle	6 ans, poids INSERM	8 ans, poids INSERM	48 423,50 €	14,69%
Poids	6 ans, poids INSERM	9 ans (moyenne) et 30 kg (moyenne)	55 692,29 €	+31,91%
Structure du modèle	Etats de santé en fonction de la réponse au traitement	Modèle en fonction du traitement	analyse primaire : 35 330,30 €	analyse primaire : -16,32%
		Utilité des patients : Patients SOLO 1&2 +CHRONOS +CAFÉ âgés de 18 à 25 ans sévères (IGA=4)	données observées : 38 740,18 €	données observées : -8,24%
		Patients CHRONOS + CAFÉ sévères (IGA=4)	analyse primaire : 51 339,69 € données observées : 56 164,48 €	analyse primaire : 21,60% données observées : 33,03%
Score « poolés » DA légère et modérée	Répondeur : 0,8204 ; Non-répondeur : 0,4415	Répondeur : 0,6610 ; Non-répondeur : 0,5259	50 818,16 €	+20,36%
		EASI 90	28 379,13 €	-32,78%
		EASI 50 e $\geq$ 4 points NRS	29 005,95 €	-32,30%
		EASI 50	56 889,71 €	+34,74%
		NRS $\geq$ 4 points	31 112,57 €	-26,31%

AR : analyse de référence ; AS : analyse de sensibilité ; DA : dermatite atopique ; EASI (en anglais) : eczema area and severity index ; HT : horizon temporel ; IGA (en anglais) : investigator global assessment ; NRS (en anglais) : Numerical Rating Scale ; RDCR : ratio différentiel coût-résultat ; S52 : semaine 52

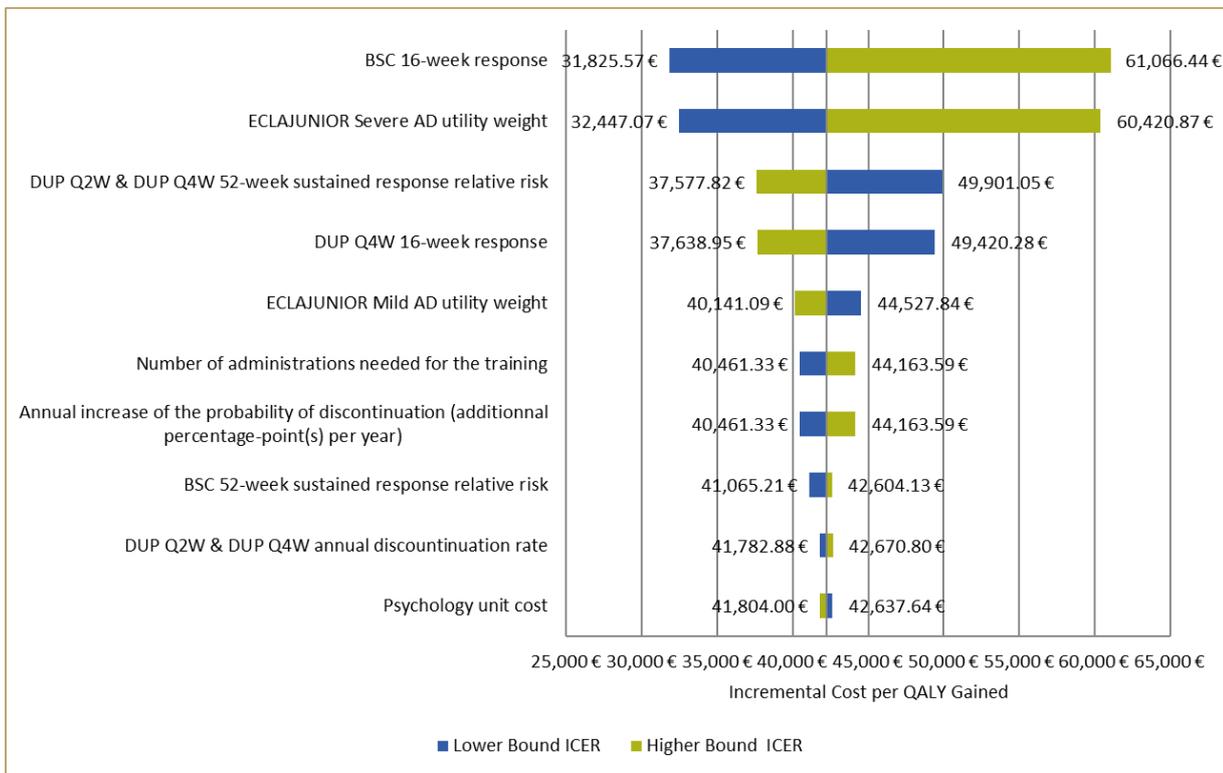
\* En prenant en compte un facteur d'ajustement sur l'efficacité

## Analyse de sensibilité déterministe

Tout comme l'analyse de référence, les paramètres dont la variation impacte le plus le RDCR sont le taux d'efficacité du bras topiques seuls à 16 semaines, les données d'utilités des patients sévère, ainsi que le taux de réponse EASI-75 et le maintien de cette réponse pour dupilumab. Tout particulièrement, dans le cas d'une variation vers la borne haute du taux d'efficacité du bras topiques seuls à 16 semaines, le RDCR augmente de 44,6 % à 61 066 €/QALY. Au contraire, si le taux d'efficacité du bras topiques seuls à 16 semaines, le RDCR diminue de manière importante pour atteindre 31 826 €/QALY, soit 24,6 % par rapport au RDCR de l'analyse principale. Il est important de noter que les données de coûts ont un impact très limité sur l'efficacité du traitement.

Les résultats obtenus à partir des 10 paramètres présentant le plus grand impact sur le RDCR sont présentés sous la forme d'un diagramme de Tornado dans la figure ci-après :

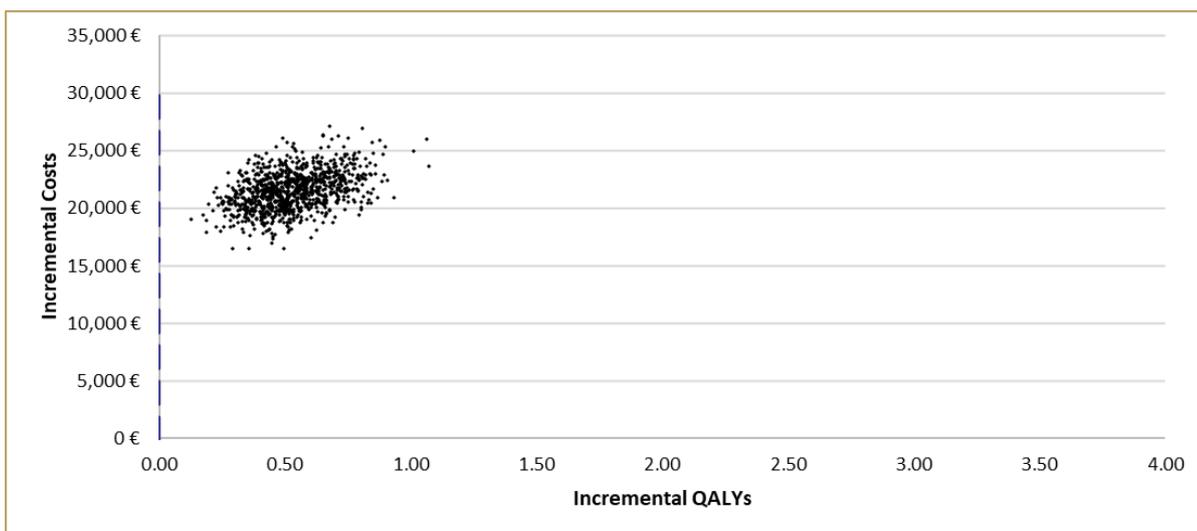
**Figure 2 Diagramme de Tornado (analyse sans prise en compte des aidants, source : rapport technique de l'industriel)**



### Analyse de sensibilité probabiliste

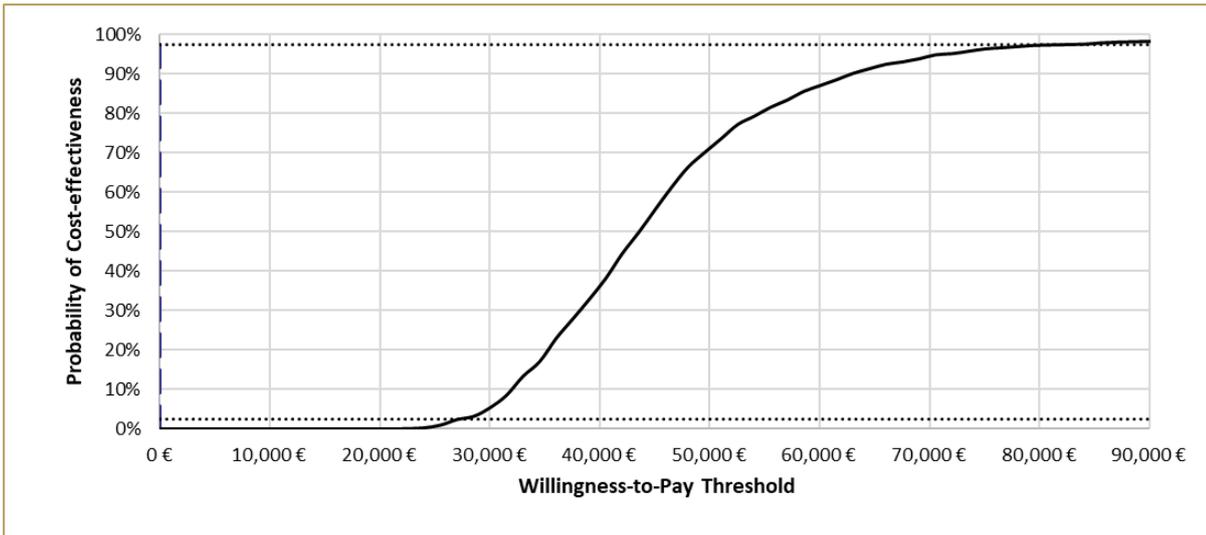
Dans le cas de cette analyse complémentaire qui ignore le gain en qualité de vie pour les aidants, la probabilité que le traitement par dupilumab soit coût-efficace dépasse 95 % à partir d'une disposition à payer inférieure à 70 000 €/QALY.

**Figure 3 Plan coût-efficacité (analyse sans prise en compte des aidants, source : rapport technique de l'industriel)**



La courbe d'acceptabilité présentée dans la Figure 23 ci-dessous permet de comparer plusieurs dispositions à payer.

Figure 4 Courbe d'acceptabilité (analyse sans prise en compte des aidants, source : rapport technique de l'industriel)



# 5. Complément D. Matériel complémentaire - Analyse d'impact budgétaire

## 5.1. Description de la structure du modèle

Figure 5 Design du BIM pour DUPIXENT - Calcul des initiations de traitement par DUPIXENT la première année et application du taux de réponse

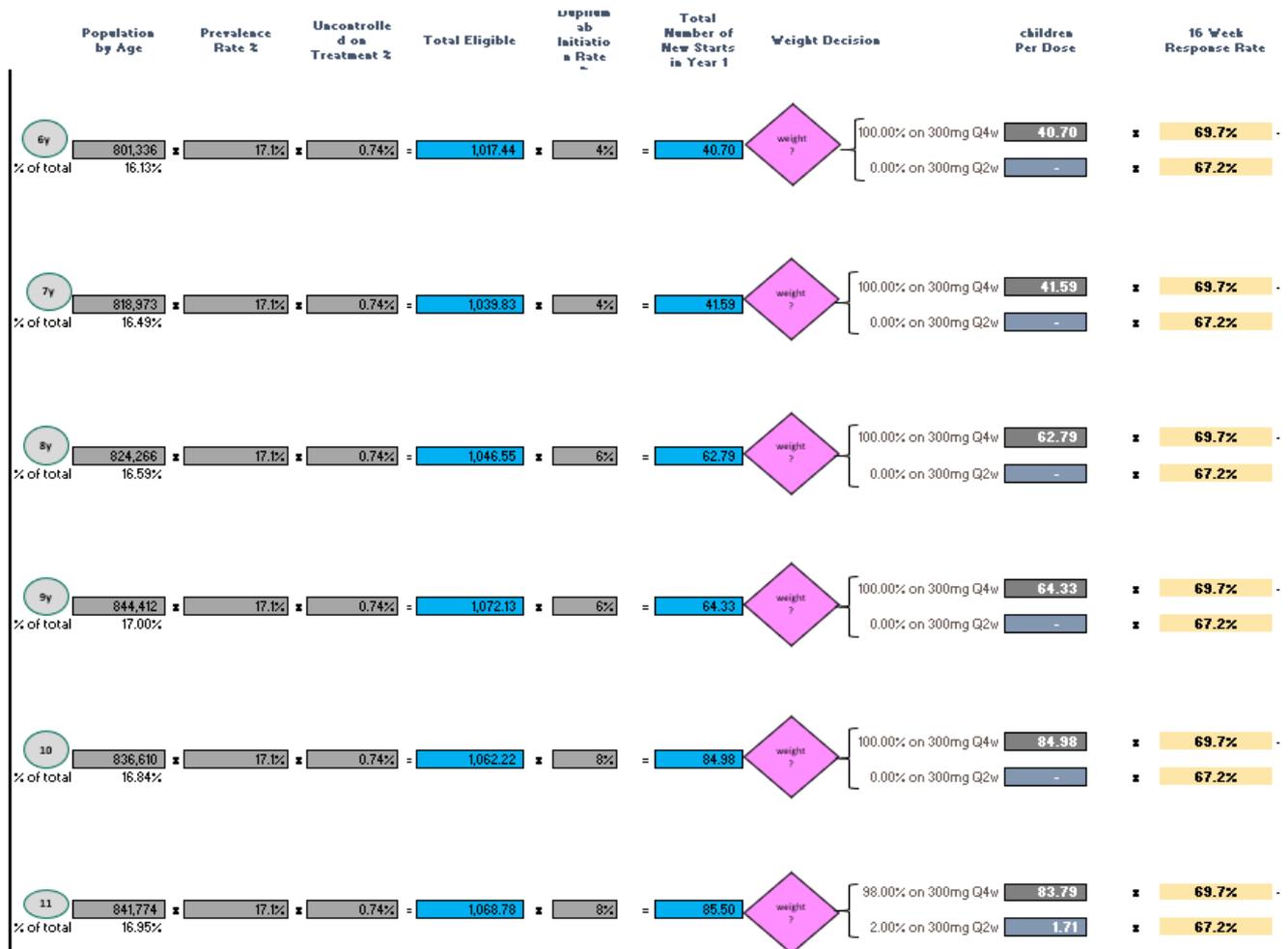


Figure 6 Design du BIM pour DUPIXENT - Calcul de la poursuite du traitement par DUPIXENT entre la deuxième et la troisième année de traitement



## 5.2. Valorisation des coûts unitaires

Tableau 13 Valorisation des coûts unitaires selon la perspective AM

Ressource	Coût unitaire	Sources
Coût d'acquisition du DUPIXENT (une seringue)		Base des médicaments et informations tarifaires
Coût d'administration du DUPIXENT	10,57€	Assurance maladie et IRDES
Coût de prise en charge de la pathologie		
Coûts liés aux dermocorticoïdes	0,09 €/g	Base des médicaments et informations tarifaires
Dermatologue	20€	Assurance maladie
Médecine générale	16,5€	
Allergologue	20€	
Pédiatre	20€	
Coût des hospitalisations classiques	1 682,86 €	ATIH
Coût des hospitalisations en ambulatoire	534,76 €	
Coût lié aux événements indésirables		
Réaction au site d'injection	20€	Base des médicaments et informations tarifaires et Assurance maladie
Conjonctivite allergique	19,13€	
Coûts totaux		
Coût direct annuel de prise en charge par patient sous DUPIXENT	584,43 €	Calcul des coûts directs médicaux par bras de traitement (considérant les coûts

**Coût direct annuel de prise en charge par patient sous topiques seuls**

1 683,08 €

de prise en charge de la pathologie), pondéré par les taux de réponse respectifs de chaque traitement

# Table des annexes

---

Annexe 1.	Documents supports	43
Annexe 2.	Échange technique avec l'industriel	44

## Annexe 1. Documents supports

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

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

- Rapport de présentation en vue d'une soumission à la CEESP (dépôt le 18/11/2020) ;
- Rapports techniques des modèles d'efficacité et d'impact budgétaire, version du 01/02/2021 ;
- Version électronique des modèles économiques (efficacité et impact budgétaire) au format Excel, version du 01/02/2021

Ces documents ont été actualisés suite à l'échange technique :

- Rapports techniques des modèles d'efficacité et d'impact budgétaire, version du 05/03/2021 ;
- Version électronique des modèles économiques (efficacité et impact budgétaire) au format Excel, version du 05/03/2021 ;
- Réponses aux questions techniques adressées le 05/03/2021.

Des documents complémentaires ont également été fournis dans le dossier :

- Bibliographies et annexes du rapport de présentation et des rapports techniques.

## Annexe 2. Échange technique avec l'industriel

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

### Avertissements

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

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

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

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

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

Tout dossier incomplet entraînera sa suspension.

---

## Analyse d'efficacité

### Généralités

1. Pouvez-vous préciser le montant du chiffre d'affaire dans l'indication du dossier et toutes indications confondues estimées en 2<sup>e</sup> année pleine de commercialisation de dupilumab.

### Modélisation

2. Merci de discuter l'hypothèse de considérer les patients « Répondeurs » (en fonction du critère EASI-75) comme atteints de DA légère, et « Non-répondeurs » comme atteints de DA sévère. Pour étayer cette discussion, il est attendu des analyses équivalentes à celles fournies avec le score POEM (Tableau 60 p. 113 du rapport d'efficacité), qui présentent la sévérité de la DA suivant les scores cliniques composites validés a- EASI, et b- SCORAD des patients répondeurs et non répondeurs à la baseline et à 16 semaines selon les données de l'essai.

*Explications* : comme précisé dans le rapport le score EASI est « *considéré par les experts comme le meilleur outil pour évaluer la dermatite atopique (DA) et correspond à :*

- *EASI compris entre 0 et 7 : DA légère ;*
- *EASI compris entre 7,1 et 21 : DA modérée ;*
- *EASI à partir de 21,1 : DA sévère.*
- *[...] . Par exemple, EASI-75 indique une amélioration d'au moins de 75% par rapport au score EASI initial. »*

Les patients répondeurs selon le critère EASI-75 ont donc des scores tels que :

- Si EASI = ]21 ;28] à la baseline, alors score EASI  $\leq 7$ , et donc le patient pourra être considéré comme atteint de DA légère en cas de réponse à 16 semaines.
- Si EASI = ]28 ;72] à la baseline, alors :
  - la borne basse du score EASI est  $\leq 7$  ;
  - la borne haute du score EASI est  $\leq 18$  à 16 semaines.

Dès lors, il y a une proportion de patients répondeurs potentiellement importante qui pourraient avoir un score EASI après réponse compris entre 7 et 18, et donc considérés comme atteint d'une DA modérée [Cf. analyse en scénario Q6.a.].

## Coût

3. Merci de discuter les coûts associés à la prise en charge de la population enfants dans le modèle (suivi et RAC : 16 800€ pour le bras dupilumab vs 23 000 € pour le bras topiques seuls à un HT de 6 ans) par rapport aux coûts de prise en charge obtenus pour la population adolescente (suivi et RAC dossier adolescent : 7 200€ pour le bras dupilumab vs 9 000€ pour le bras topiques seuls sur un HT de 6 ans). Une explication portant sur le coût de prise en charge plus élevé chez les enfants est attendue.

## Validation

4. Il est attendu que soient comparées et discutées les sorties du modèle (répondeurs EASI 75, bras dupilumab) et les résultats d'efficacité de l'étude d'extension de phase III ouverte, non comparative, R668-AD-1434 (OLE).

## Analyses complémentaires

5. L'utilité des aidants est un facteur déterminant des résultats du modèle, il est attendu que le scénario ne prenant pas en compte l'utilité des aidants soit considéré dans le cadre d'une analyse complémentaire de l'analyse de référence documentée par des analyses de sensibilité déterministes et probabilistes.
6. Pourriez-vous mener les analyses de sensibilité en scénario suivantes et discuter les résultats obtenus :
  - En valorisant les état répondeur/non répondeur (pour les patients ET pour les aidants) avec les scores d'utilité EQ-5D tel que :
  - Répondeur : scores « poolés » des patients avec une DA légère et modérée ;
  - Non répondeur : score des patients avec une DA sévère [cf. Question 2].
  - Caractéristiques de la population d'analyse modélisée reposant sur les caractéristiques de la population ayant bénéficiée de l'ATU dans cette indication (âge moyen 9,4 +/- 1,6 ans et poids moyen de 30,5 ± 9,0 kg) ;
  - La probabilité d'être répondeur à S16 reposant sur le co-critère primaire (IGA = 0 ou 1) ainsi que les critères exploratoires (EASI 90, EASI 50 et  $\geq 4$  points du score NRS) ;
  - Une désutilité liée à la pénibilité de l'injection sous-cutanée récurrente pour les enfants et les parents ?

## Analyse d'impact budgétaire

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

## Population

7. Merci de présenter le nombre de patients traités par topique, par année et cumulé sur 5 ans, pour le monde avec et sans dupilumab

### **Résultats et analyses de sensibilité**

Pourriez-vous mener les analyses de sensibilité en scénario suivantes et discuter les résultats obtenus :

- Taux de réponses des traitements (à 16 et 52 semaines) ;
- Caractéristiques des patients (âge et poids) issus de l'essai 1652 et des données de l'ATU ?

# Table des illustrations et des tableaux

---

## Table des figures

Figure 1 Structure du modèle avec les probabilités de réponse associées .....	31
Figure 2 Diagramme de Tornado (analyse sans prise en compte des aidants, source : rapport technique de l'industriel) .....	37
Figure 3 Plan coût-efficacité (analyse sans prise en compte des aidants, source : rapport technique de l'industriel) .....	37
Figure 4 Courbe d'acceptabilité (analyse sans prise en compte des aidants, source : rapport technique de l'industriel) .....	38
Figure 5 Design du BIM pour DUPIXENT - Calcul des initiations de traitement par DUPIXENT la première année et application du taux de réponse.....	39
Figure 6 Design du BIM pour DUPIXENT - Calcul de la poursuite du traitement par DUPIXENT entre la deuxième et la troisième année de traitement.....	40

## Table des tableaux

Tableau 1. Synthèse des réserves sur l'étude d'efficience	7
Tableau 2. Synthèse des réserves sur l'étude d'impact budgétaire	8
Tableau 3. Contexte administratif*	9
Tableau 4. Contexte clinique	10
Tableau 5. Essais cliniques en cours	11
Tableau 6 Caractéristiques démographiques de la population d'analyse modélisée [Source : dossier industriel]	31
Tableau 7 Scores POEM d'un patient répondeur EASI-75 vs patient non répondeur traitements topiques	33
Tableau 8 Scores EASI d'un patient répondeur EASI-75 vs patient non répondeur traitements topiques	33
Tableau 9 Scores SCORAD d'un patient répondeur EASI-75 vs patient non répondeur traitements topiques	34
Tableau 10 Nombre moyen de consultation ou hospitalisation sur les 12 derniers mois (Etude ECLAJUNIOR)	34
Tableau 11 Synthèse des volumes consommés et coûts unitaires [Source : dossier industriel]	34
Tableau 12 Analyse de sensibilité en scénario (avec $\Delta$ (%) vs. AR > 5%)	36
Tableau 13 Valorisation des coûts unitaires selon la perspective AM	40

# Références bibliographiques

---

Haute Autorité de Santé, « (HAS). Choix méthodologiques pour l'évaluation de l'efficacité à la HAS – Guide méthodologique. 2019; [https://www.has-sante.fr/jcms/p\\_3066944/en/consultation-publique-gui-demethodologique-choix-methodologiques-pour-l-evaluation-de-l-efficacite-a-la-has](https://www.has-sante.fr/jcms/p_3066944/en/consultation-publique-gui-demethodologique-choix-methodologiques-pour-l-evaluation-de-l-efficacite-a-la-has). »,

Institut national de la statistique et des études économiques, « (INSEE). Population totale par sexe et âge au 1er janvier 2020, France – Bilan démographique 2019. 2020 »

Paller AS et al. Efficacy and safety of dupilumab with concomitant topical corticosteroids in children 6 to 11 years old with severe atopic dermatitis: A randomized, double-blinded, placebo-controlled phase 3 trial. *J Am Acad Dermatol*. 2020 Nov;83(5):1282-1293.

Rapport SANOFI « EPI-CARE (Epidemiology of Children with Atopic Dermatitis Reporting on their Experience). Country report : France. 29 August 2019

Rapport SANOFI ECLA JUNIOR, Évaluation de l'impact de la dermatite atopique chez les juniors et leur famille, Version n° 5 du 12/11/2019

# Abréviations et acronymes

---

ACE	Analyse coût-efficacité
ACU	Analyse coût-utilité
AIB	Analyse d'impact budgétaire
AMM	Autorisation de mise sur le marché
AMO	Assurance maladie obligatoire
ANSM	Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé
ASMR	Amélioration du service médical rendu
ATIH	Agence technique de l'Information sur l'Hospitalisation
ATU	Autorisation temporaire d'utilisation
AV	Année de vie
BSA	Body Surface Area
CA	Chiffre d'affaires
C-DLQI	Children's Dermatology Life Quality Index
CEESP	Commission évaluation économique et santé publique
DA	Dermatite Atopique
DC	Dermocorticoïdes
EASI	Eczema Area and Severity Index
EI	Evènement indésirable
ENC	Echelle nationale des coûts
EQ5D	EuroqOI-5 dimensions
EQ5D-Y	Euroqol-5 dimensions-Youth
GHS	Groupe homogène de séjours
HAS	Haute Autorité de santé
HT	Hors taxe
HT	Horizon temporel
IDE	Infirmière diplômée d'état
IGA	Investigator's Global Assessment
IRDES	Institut de Recherche et de Documentation en Economie de la Santé
JO	Journal Officiel
NA	Non approprié.

NRS	Numerical Rating Scale
ORL	Otorhinolaryngologie
PFHT	Prix fabricant hors taxe
PIH	Prescription initiale hospitalière
PMSI	Programme médicalisé des systèmes d'information
POEM	Patient-Oriented Eczema Measure
PPTTC	Prix Public Toutes Taxes Comprises
QALY	Année de vie ajustée sur la qualité
Q2W	Once every 2 weeks (une fois toutes les 2 semaines)
Q4W	Once every 4 weeks (une fois toutes les 4 semaines)
RAC	Reste à charge
RCP	Résumé des caractéristiques du produit
RDCR	Ratio différentiel coût-résultat
SC	Sous-Cutané
SCORAD	Scoring Atopic Dermatitis
SMR	Service médical rendu
TTC	Toutes taxes comprises

---

Retrouvez tous nos travaux sur  
[www.has-sante.fr](http://www.has-sante.fr)

---

