



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

---

## ÉVALUER

LES TECHNOLOGIES DE SANTÉ

---

AVIS ECONOMIQUE

# DUPIXENT (dupilumab)

Prurigo nodulaire

Validé par la CEESP le 29 août 2023

---

# Sommaire

---

<b>1. Avis de la CEESP relatif aux produits de santé</b>	<b>4</b>
1.1. Avis de la CEESP	4
1.1.1. Sur le contexte	4
1.1.2. Sur l'analyse de l'efficience	5
1.1.3. Sur l'analyse d'impact budgétaire	6
1.1.4. Conclusion de la commission	7
1.2. Synthèse des réserves émises par la CEESP	8
<b>2. Complément A. Contexte de la demande</b>	<b>11</b>
<b>3. Complément B. Tableaux de synthèse</b>	<b>13</b>
3.1. Étude d'efficience : synthèse de l'analyse critique	13
3.2. Étude d'efficience : synthèse des résultats et de l'analyse de l'incertitude	29
3.3. Analyse d'impact budgétaire : synthèse de l'analyse critique	32
3.4. Analyse d'impact budgétaire : synthèse des résultats et de l'analyse de l'incertitude	40
<b>4. Complément C. Analyse critique et résultats de l'étude d'efficience</b>	<b>42</b>
4.1. Présentation et analyse critique de la méthodologie	42
4.1.1. Choix structurants	42
4.1.2. Modélisation	43
4.1.3. Mesure et valorisation des états de santé en utilité	48
4.1.4. Mesure et valorisation des coûts	51
4.1.5. Validation	56
4.2. Présentation des résultats et exploration de l'incertitude	62
4.2.1. Analyse de l'incertitude dans l'analyse de référence	62
<b>5. Complément D. Analyse critique et résultats de l'analyse d'impact budgétaire</b>	<b>70</b>
5.1. Présentation de la méthodologie	70
5.1.1. Choix structurants de l'analyse d'impact budgétaire	70
5.1.2. Méthode et hypothèses	73
5.2. Présentation des résultats et exploration de l'incertitude	75
5.2.1. Résultats de l'analyse d'impact budgétaire	75
5.2.2. Analyses de sensibilité de l'analyse d'impact budgétaire	77
<b>Table des annexes</b>	<b>82</b>
<b>Table des illustrations et des tableaux</b>	<b>95</b>
<b>Références bibliographiques</b>	<b>99</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 – août 2023 – ISBN : 978-2-11-172089-3

# 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 de DUPIXENT (dupilumab) sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et des médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services publics dans le cadre d'une extension d'indication.

La demande de remboursement concerne la population des patients adultes atteints d'un prurigo nodulaire (PN) modéré à sévère qui nécessite un traitement systémique. La demande de remboursement est superposable à l'indication de l'AMM obtenue le 12/12/2022 en procédure centralisée.

L'industriel estime la population cible à 13 000 patients par an.

Au moment du dépôt de la demande, le prix fabricant hors taxe (PFHT) en vigueur était de [REDACTED] € prix public toutes taxes comprises [PPTTC] en prenant en compte les honoraires de dispensation), pour une boîte de 2 seringues ou stylos préremplis de 300mg (soit [REDACTED] € TTC par injection) (1).

#### 1.1.1.2. Revendications de l'industriel

L'industriel revendique :

- un service médical rendu important et une amélioration du service médical rendu libellé ASMR III dans la stratégie thérapeutique ;
- un RDCR de 209 036 €/QALY par rapport à la meilleure thérapie de support seule au prix de [REDACTED] € pour 2 seringues ou stylos préremplis de 300mg (soit [REDACTED] € TTC par injection) retenu dans l'analyse économique ;
- un impact budgétaire de [REDACTED] d'euros sur 3 ans au prix de [REDACTED] € pour une boîte de 2 seringues ou stylos préremplis de 300mg (soit [REDACTED] € TTC par injection) retenu dans l'analyse économique.

Le chiffre d'affaires prévisionnel de DUPIXENT (dupilumab) pour l'ensemble de ses indications est estimé par l'industriel à environ [REDACTED] € hors taxe (HT) sur la période correspondant à la 2<sup>e</sup> année pleine suivant l'introduction de cette nouvelle indication.

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

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

L'industriel mentionne que plusieurs études sont en cours et sont susceptibles de donner lieu à des extensions d'indication concernant l'allergie aux arachides, l'œsophagite à éosinophiles, la dermatite atopique, l'urticaire chronique, la pemphigoïde bulleuse, la broncho-pneumopathie chronique obstructive, la rhino-sinusite chronique, l'eczéma des mains et des pieds et l'aspergillose bronchopulmonaire allergique.

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

Dans le cadre de ce dossier, la contribution de l'association française Association France prurigo nodulaire (AFPN) a été transmise à la HAS. Cette contribution met en avant l'impact très important du prurigo nodulaire sur la qualité de vie des patients ; aussi bien sur leur vie sociale, affective, familiale, sexuelle et professionnelle. L'impact de l'absence d'option thérapeutique sur le vécu de la maladie est également souligné.

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

L'analyse économique présentée a pour objectif d'évaluer l'efficacité du dupilumab en association à la meilleure thérapie de support (BSC) par rapport à la meilleure thérapie de support seule, dans le traitement du prurigo nodulaire des patients insuffisamment contrôlés par les traitements topiques prescrits ou lorsque ces traitements ne sont pas recommandés.

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

La méthode sur laquelle repose l'analyse coût-résultat du produit dans la population de l'indication est acceptable, bien qu'elle soulève 3 réserves importantes (cf. Tableau 1 : Synthèse des réserves sur l'étude de l'efficacité) portant sur :

- le manque de discussion sur la modélisation d'une transition, plausible cliniquement, des patients de l'état « BSC » vers l'état « Dupilumab + BSC » lors de la phase markovienne du modèle, qui interroge sur la capacité du modèle à refléter l'histoire de la maladie et le parcours de soins du patient ;
- la capture des bénéfices du traitement en termes de qualité de vie, réalisée de manière indirecte au moyen d'une combinaison de covariables dont certaines varient dans le temps et dont la justification de la méthode est insuffisante ;
- la définition arbitraire et insuffisamment justifiée des bornes de variations des paramètres dans les analyses de sensibilité déterministes, en particulier au sujet des paramètres relatifs aux données d'utilité.

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

Au prix revendiqué de ████████ € TTC pour une boîte de 2 seringues ou 2 stylos préremplis de dupilumab 300 mg (soit ████████ € TTC par injection), sur un horizon temporel de 20 ans et selon les choix structurants et hypothèses retenus par l'industriel, l'analyse de l'efficacité du dupilumab en association à la meilleure thérapie de support par rapport à la meilleure thérapie de support seule aboutit à :

- un différentiel de coûts totaux actualisés par patient de 103 043 € ;
- un différentiel de bénéfices de santé actualisés de 0,493 pour les années de vie gagnées ajustées sur la qualité de vie (QALYs) ;
- un RDCR du dupilumab en association à la meilleure thérapie de support par rapport à la meilleure thérapie de support seule de 209 036 €/QALY.

L'industriel a également conduit une analyse complémentaire, **non retenue par la CEESP**, estimant le coût par année de vie gagnée en réponse du dupilumab en association à la meilleure thérapie de support par rapport à la meilleure thérapie de support seule à 20 623 €/année de vie en réponse.

Toutes choses égales par ailleurs :

- l'unique variable induisant une forte variabilité du RDCR est le différentiel d'utilité appliqué à l'utilité de l'état « dupilumab + BSC » dans la phase markovienne du modèle ;
- les analyses en scénario révèlent :

- l'impact de l'estimation des utilités sur les résultats du modèle (prévisible en raison de l'absence d'impact de la maladie et des traitements sur la survie des patients). Certaines analyses de sensibilité considèrent des données d'utilité externes ou des méthodes alternatives pour l'estimation des utilités et conduisent à de fortes variations du RDCR, allant d'une baisse du RDCR de -70 % à une hausse de +16 % ;
  - la sensibilité du RDCR à la valorisation des coûts de suivi de la maladie, différenciée selon que le patient soit répondeur ou non. L'utilisation d'un ratio estimé à partir de la consommation des ressources dans la dermatite atopique et le prurigo nodulaire au UK conduit une baisse du RDCR de -35 % ;
  - que la définition des états de santé (phase markovienne) en fonction de la nature du traitement semble un choix conservateur. L'analyse considérant des états de santé définis en fonction de la réponse des patients au traitement est associée à une diminution du RDCR de -28 % ;
- lorsque le prix revendiqué du dupilumab diminue de [REDACTED] le RDCR (€/QALY) diminue respectivement de, 5 % (197 744 €/QALY), 11 % (186 455 €/QALY) et 16 % (175 163 €/QALY).

Le coût d'acquisition du dupilumab représente environ 80 % du coût total de la prise en charge.

La disposition à payer (DAP) pour laquelle l'association dupilumab + BSC a une probabilité de 80 % d'être coût-efficace par rapport à la meilleure thérapie de support seule est d'environ 230 000 €/QALY.

Bien que l'approche méthodologique retenue par l'industriel ne révèle pas de limites susceptibles d'invalider l'analyse, l'estimation du RDCR est associée à une incertitude non explorée en raison de :

- la structure du modèle qui ne permet pas de transition de l'état « BSC » vers l'état « dupilumab + BSC » (modèle de Markov). L'absence de discussion de la part de l'industriel, sur la plausibilité clinique de cette transition, interroge sur la capacité du modèle à refléter l'histoire naturelle de la maladie et la prise en charge des patients ;
- l'incohérence existante entre la structure du modèle de Markov, dont les états de santé sont définis en fonction de la nature des traitements (« BSC », « dupilumab + BSC » et « décès »), et l'estimation des scores d'utilité au moyen d'un modèle mixte à mesures répétées n'intégrant pas la variable traitement directement. Les analyses de sensibilité proposées par l'industriel ne permettent d'explorer que partiellement l'impact de ce choix sur les résultats du modèle ;
- de la sélection des comparateurs, qui bien qu'acceptable, ne permet pas de rendre compte de la pratique courante dans laquelle les immunosuppresseurs peuvent être utilisés.

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

#### 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 une réserve importante portant sur l'exploration limitée de l'incertitude relative à l'estimation de la population cible. Le calcul de la population cible en analyse de référence repose sur des données de prévalence internationales et l'unique analyse de sensibilité associée explore l'impact d'une diminution de la population cible sur l'impact budgétaire.

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

Au prix revendiqué de [REDACTED] € TTC pour une seringue de 300 mg, sous les hypothèses faites par l'industriel, l'impact budgétaire net cumulé sur 3 ans de l'introduction du dupilumab en association à la

meilleure thérapie de support est estimé à [REDACTED] € (soit une augmentation de 320 % des dépenses totales dans l'indication) pour une population rejointe estimée à [REDACTED] patients (soit [REDACTED] de la population rejointe totale).

L'impact budgétaire est essentiellement porté par le coût d'acquisition du dupilumab qui représente 81 % du coût total dans le scénario avec dupilumab. La part des coûts d'acquisition des traitements dans les coûts totaux, augmente de [REDACTED] %, entre les scénarios sans et avec dupilumab sur le marché, soulignant également le poids du dupilumab dans l'augmentation des dépenses dans l'indication.

Toutes choses égales par ailleurs, en considérant une baisse de [REDACTED] % du prix revendiqué d'une boîte de dupilumab, l'impact budgétaire sur 3 ans s'élève à respectivement, [REDACTED]. Ces analyses soulignent la participation prépondérante du coût d'acquisition du dupilumab dans le niveau de l'impact budgétaire.

Les analyses de sensibilité déterministes ne suggèrent de paramètre dont la variation impacte de manière significative le niveau de l'impact budgétaire, à l'exception de l'observance des patients au dupilumab.

#### 1.1.4. Conclusion de la commission

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

- au prix revendiqué de [REDACTED] € TTC par boîte de dupilumab, l'analyse de l'efficacité du dupilumab en association à la meilleure thérapie de support dans la prise en charge des patients atteints de prurigo nodulaire, insuffisamment contrôlés par les traitements topiques prescrits ou lorsque ces traitements ne sont pas recommandés, aboutit à un RDCR de 209 036 €/QALY versus la meilleure thérapie de support seule (constituée d'émollients, de dermocorticoïdes et d'inhibiteurs de la calcineurine) sur 20 ans. Le dupilumab est coût-efficace dans 80 % des cas pour une disposition à payer d'environ 230 000 €/QALY ;
- les données en vie réelle disponibles semblent souligner l'utilisation des immunosuppresseurs systémiques en pratique courante dans l'indication. Leur exclusion des comparateurs, bien qu'acceptable compte tenu des limites liées à leur intégration, est associée à une incertitude partiellement explorée dans le cadre des analyses de sensibilité. Par ailleurs, la modélisation du bras comparateur (BSC) à l'instar d'un traitement chronique du prurigo nodulaire, ne permet pas de rendre compte de l'utilisation des cures de dermocorticoïdes et inhibiteurs de la calcineurine en pratique courante ;
- en raison de l'absence de discussion relative à la plausibilité clinique et à la modélisation d'une transition des patients de l'état « BSC » vers l'état « dupilumab + BSC » (phase modèle de Markov), une incertitude non quantifiable réside et interroge sur la capacité du modèle à refléter l'histoire de la maladie et le parcours de soins des patients ;
- la méthode d'estimation des scores d'utilité supposée capter indirectement le bénéfice des traitements en termes de qualité de vie, dans le contexte d'un modèle de Markov dont les états de santé sont définis par la nature du traitement, n'est pas satisfaisante ni robuste méthodologiquement. De plus, l'analyse de sensibilité proposée par l'industriel (intégrant directement le traitement comme facteur dans le modèle mixte à mesures répétées) semble évoquer que le choix retenu en analyse de référence est en faveur du dupilumab. Il en découle une forte incertitude sur l'estimation des scores d'utilité associée aux différents états de santé du modèle ;

- l'introduction du dupilumab en association à la meilleure thérapie de support se traduit par une augmentation des dépenses de l'assurance maladie estimée à [REDACTED] € (soit une augmentation de 325 % des dépenses dans l'indication) pour une population rejointe de [REDACTED] patients ;
- le coût d'acquisition du dupilumab est la composante la plus importante de l'impact budgétaire lié à son introduction sur le marché. Il s'élève à [REDACTED] d'euros sur 3 ans, soit 104 % de l'impact budgétaire cumulé sur 3 ans. La mise à disposition du dupilumab est également associée à une diminution des coûts de suivi de la maladie estimée à -4 673 491 € sur 3 ans. Les économies attendues sur ce poste de dépenses dépendent de la différence estimée entre les coûts de suivi des patients répondeurs et non répondeurs, qui est principalement portée par le reste à charge et les coûts associés aux hospitalisations des patients. La CEESP souhaite souligner la forte disparité des résultats associés aux différentes méthodes d'identification de consommation des ressources, en particulier concernant le suivi de la maladie. L'exemple de ce dossier appuie la nécessité d'une lecture vigilante des analyses économiques dont l'identification des ressources consommées repose sur des comparaisons faisant intervenir différents systèmes de santé et/ou pathologies.

### 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 comparatives, visant notamment à documenter :

- l'efficacité de dupilumab sur le long terme (au-delà de 36 semaines) ;
- les conditions d'administration en vie réelle du dupilumab, notamment au regard de sa fréquence et de la possible réadministration après une perte d'efficacité ;
- l'observance sur le long terme aux traitements constituant le BSC (dermocorticoïdes et inhibiteurs de la calcineurine).

## 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 de l'efficience**

Libellé de la réserve	-	+	++
<b>Choix structurants</b>			
Absence de discussion et d'interprétation de l'augmentation du RDCR observée dans le cadre de l'analyse de sensibilité considérant un horizon temporel plus long.	-		
<b>Modélisation</b>			
L'absence de transition des patients de l'état « BSC » vers l'état « Dupilumab + BSC » lors de la phase markovienne du modèle (transition jugée plausible cliniquement sur avis d'expert) interroge sur la capacité du modèle à refléter l'histoire de la maladie et le parcours de soins du patient. Le manque de données ne justifie pas l'absence de discussion sur la plausibilité clinique de cette transition.		+	
L'intégration des arrêts de traitement via l'application d'une probabilité constante à chaque cycle ne permet pas de refléter la potentielle dynamique de leur survenue au cours du temps (à savoir une concentration plus importante des arrêts de traitement au début de l'horizon temporel). L'impact associé à cette hypothèse n'est pas exploré dans le cadre d'une analyse de sensibilité mais supposé limité au regard du faible nombre d'arrêts de traitement.	-		
L'hypothèse d'un maintien de l'effet traitement par dupilumab sur tout l'horizon temporel en analyse de référence est discutable et n'est pas conservatrice. Cette hypothèse repose sur des données d'efficacité non spécifiques du prurigo nodulaire et associées à de potentiels biais (proportion de données manquantes importante). Toutefois, l'impact de cette hypothèse sur les résultats est exploré et semble limité.	-		
Le maintien du traitement des patients par BSC indépendamment de leur réponse au traitement n'est pas plausible cliniquement, notamment au regard de la composition du BSC (dermocorticoïdes et inhibiteur de la calcineurine). L'impact de ce choix est supposé limité compte tenu de la présence du BSC dans les deux bras, bien que l'incertitude associée n'ait pas été explorée.	-		
<b>Mesure et valorisation des états de santé</b>			
Application d'une méthode hybride (WOCF ou imputation multiple en fonction du type de données) de gestion des données manquantes dans le recueil des données de qualité de vie issues des essais PRIME et PRIME 2, non discutée qui semble être en faveur du dupilumab. L'impact de ce choix est inconnu en raison de l'absence d'analyse de sensibilité explorant des méthodes alternatives.	-		
La méthode d'estimation des scores d'utilité (i.e. capture des bénéfices en termes de qualité de vie) se fait de manière indirecte via une combinaison de covariables variant dans le temps. Cette approche n'est pas robuste méthodologiquement.		+	
L'exercice de validité externe proposé ne permet pas de valider les données d'efficacité simulées (arrêts de traitement).	-		
<b>Résultats et analyses de sensibilité</b>			
Le manque de détail ou de discussion sur certaines analyses de sensibilité et leur intégration dans le modèle limite l'information apportée par ces dernières (notamment sur les comparateurs, la structure de la phase markovienne du modèle – états de santé définis par la réponse au traitement, et l'effet traitement).	-		
Choix arbitraires des bornes de variation des paramètres dans les analyses de sensibilité déterministes insuffisamment justifiés, en particulier concernant les paramètres relatifs aux données d'utilité.		+	

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

<b>Libellé de la réserve</b>	<b>-</b>	<b>+</b>	<b>++</b>
L'estimation de la population cible est incertaine et repose sur des données internationales, limitant la portée des résultats de l'AIB. L'exploration de l'incertitude sur l'estimation de la population cible est uniquement réalisée en considérant une population cible inférieure.		+	
L'exploration de l'incertitude relative à la prise de parts de marché du dupilumab est limitée.	-		

## 2. Complément A. Contexte de la demande

Tableau 3 : Contexte administratif

Objet	Description
Traitement	Dupixent (dupilumab) 300 mg solution injectable en sous-cutané toutes les 2 semaines.
Laboratoire	Sanofi-Aventis
Domaine thérapeutique	Dermatologie
Motif de l'examen	Extension
Listes concernées	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Spécialités remboursables aux assurés sociaux</li> <li>– Collectivités et divers services publics (CSP L.5123-2)</li> </ul>
Indication de l'AMM	<p>AMM centralisée en date du 12/12/2022</p> <p>Traitement du prurigo nodulaire modéré à sévère de l'adulte qui nécessite un traitement systémique.</p>
Indication demandée au remboursement	Traitement du prurigo nodulaire modéré à sévère de l'adulte qui nécessite un traitement systémique.
SMR revendiqué	Important
ASMR revendiquée	III
Statut particulier	Sans objet.
Accès dérogatoire	<p>Accès précoce pré-AMM depuis le 07/09/2022 (14 patients traités à la date du dépôt du dossier).</p> <p>Indication : traitement du prurigo nodulaire (PN) modéré à sévère de l'adulte qui nécessite un traitement systémique.</p>
Prix publié au J.O.	<p>Pour une boîte de 2 doses en solution injectable en seringue/stylo prérempli de 200 ou 300 mg :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– PFHT : ████████ € HT, soit ████████ € par seringue de 300 mg ;</li> <li>– PTTC : ████████ € TTC, soit ████████ € par seringue de 300 mg.</li> </ul> <p>Coût de traitement annuel équivalent : ████████ € TTC.</p>
Population cible	Population cible : 13 000.
Dépense moyenne/patient	Dépense moyenne : ████████ € par an TTC.
Montant remboursable	Montant remboursable dans l'indication : ████████ d'euros par an (à 3 ans).
CA annuel	<p>CA dans l'indication : ████████ d'euros HT par an (à 2 ans).</p> <p>CA toutes indications confondues : ████████ d'euros HT par an (à 2 ans).</p>
Commercialisation et prise en charge à l'étranger dans l'indication, telle que déclarée par l'industriel	<p>Prix par stylo/seringue :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Allemagne : 581,93 € par stylo/seringue de 300 mg ;</li> <li>– Espagne : 605,77 € par stylo/seringue de 300 mg ;</li> <li>– Italie : 640,00 € par stylo/seringue de 300 mg ;</li> <li>– Royaume-Uni : 721,06 € par stylo/seringue de 300 mg.</li> </ul>

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

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

**Tableau 4 : Contexte clinique**

Objet	Description (source industrielle)
Mécanisme d'action du produit évalué	<p>Le principe actif du Dupixent est le dupilumab, 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 pathogénèse du prurigo nodulaire qui se caractérise notamment par le développement d'un cycle prurit-grattage, la sensibilisation neuronale au prurit et l'activation de la voie inflammatoire de type 2.</p>
Pathologie concernée	<p>Le prurigo nodulaire (PN) est un sous-type de prurigo chronique se caractérisant par un prurit chronique intense d'au moins 6 semaines et par des signes de grattage répété (excoriations ou cicatrices) accompagné de multiples lésions cutanées prurigineuses localisées ou généralisées (2).</p> <p>Le mécanisme physiopathologique du prurigo nodulaire démarre par l'existence d'un prurit initial qui peut être d'origine dermatologique, systémique, neurologique, psychiatrique, multifactorielle ou idiopathique (3). Quelle que soit l'origine de celui-ci, la présence d'un prurit entraîne une réaction de grattages répétitifs à l'origine de lésions cutanées, elles-aussi prurigineuses et ce phénomène marque l'initiation d'un cycle prurit-grattage-lésions qui caractérise l'autonomisation de la pathologie. Les mécanismes de la physiopathologie du PN présentent une composante inflammatoire de type 2 et sont caractérisés par un dérèglement de l'interaction entre les cellules inflammatoires, les cellules nerveuses et les cellules cutanées, par l'intermédiaire de nombreux médiateurs.</p> <p>Le prurigo nodulaire est une maladie grave qui se caractérise par un prurit sévère qui entraîne un grattage répétitif, prolongé et souvent incontrôlable, aboutissant à des lésions cutanées telles que des nodules fermes et douloureux souvent croûteux ou excoriés, hyperkératosiques, avec des bords hyperpigmentés (4–6).</p> <p>Il s'agit de l'une des pathologies ayant le plus fort impact sur la qualité de vie parmi les dermatoses inflammatoires chroniques (7). Cette maladie est fréquemment associée à une détresse physique et émotionnelle, à une altération de la vie socio-professionnelle et à des comorbidités psychiatriques.</p>
Prise en charge thérapeutique	<p>Aucune option thérapeutique ne dispose d'une AMM dans l'indication du prurigo nodulaire modéré à sévère de l'adulte qui nécessite un traitement systémique.</p>
Place revendiquée dans la stratégie thérapeutique	<p>Chez l'adulte, dupilumab est un traitement à réserver aux formes modérées à sévères qui nécessitent un traitement systémique.</p>

## 3. Complément B. Tableaux de synthèse

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

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM	Réserve
<b>Objectif</b>		
Estimer le différentiel de résultats de santé et de coûts de dupilumab associé à la meilleure thérapie de support versus la meilleure thérapie de support seule, dans le traitement du prurigo nodulaire (PN) chez les patients atteints de prurigo nodulaire insuffisamment contrôlés par les traitements topiques prescrits ou lorsque ces traitements ne sont pas recommandés.	L'objectif de l'évaluation économique est cohérent avec la demande de remboursement et correspondant à l'AMM obtenue.	Aucune
<b>Choix structurants</b>		
<p><b>Type d'analyse</b> : analyse coût utilité (€/QALY) complétée d'une analyse coût-efficacité (coût par année de vie en réponse).</p> <p>En complément de l'analyse coût-utilité (€/QALY) principale, une seconde analyse proposée considère les résultats en termes de coût par année de vie passée en réponse WI-NRS (amélioration du score WI-NRS <math>\geq 4</math>), correspondant au critère de réponse principal des essais PRIME et PRIME 2 et utilisé pour estimer la réponse en analyse principale.</p>	<p>Conforme pour l'analyse principale (€/QALY).</p> <p>L'analyse complémentaire visant à comparer les coûts d'une année de vie en réponse n'est pas retenue. L'estimation de la réponse des patients repose sur un « <i>patient reported outcome</i> (PRO) ». L'usage de ce type de critère pose question en raison de l'incertitude relative à sa validité et reproductibilité. <b>Les résultats associés à ce critère restent exploratoires en l'absence de littérature méthodologique et économique confirmant sa validité et reproductibilité.</b></p> <p>La présentation des résultats en € / année de vie (AV) était attendue. Et ce, quand bien même il n'est pas attendu que le dupilumab apporte un bénéfice en AV dans l'indication.</p>	Aucune
<p><b>Perspective</b> : système de santé</p> <p>L'industriel justifie ce choix au regard du manque de données nécessaires à la réalisation d'une analyse selon une perspective collective, notamment concernant les sphères domestique et médico-sociale.</p>	Conforme.	Aucune
<p><b>Horizon temporel</b> : 20 ans</p> <p>Le choix de l'horizon temporel repose sur un arbitrage entre l'information produite par la prise en compte des conséquences attendues ou constatées de</p>	<p>L'horizon temporel retenu en analyse de référence est acceptable au regard :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- de l'histoire naturelle du PN et de sa dimension chronique ;</li> <li>- de l'âge de la cohorte à l'inclusion dans le modèle ;</li> <li>- des données d'efficacité à disposition.</li> </ul>	

<p>dupilumab sur le long terme, et l'incertitude générée par l'extrapolation des données dans le temps.</p> <p>Ont été pris en compte par l'industriel, les éléments suivants :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– le caractère chronique du prurigo nodulaire ;</li> <li>– l'âge de la cohorte à l'inclusion dans le modèle (49,5 ans) ;</li> <li>– la disponibilité des données cliniques (suivi de 36 semaines dans les essais PRIME et PRIME 2) ;</li> <li>– l'horizon temporel retenu en analyse de référence dans le cadre de l'évaluation du dupilumab dans la dermatite atopique (DA) chez l'adulte (2018) (8).</li> </ul> <p><i>Analyses de sensibilité : 10 ans (RDCR +1,9 %), Vie entière (RDCR +0,9 %)</i></p>	<p>Toutefois, ce dernier apparaît important compte tenu de l'incertitude relative :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– aux parcours des patients à moyen/long terme ;</li> <li>– à l'observance des patients aux traitements ;</li> <li>– aux effets des traitements dans le temps.</li> </ul> <p>Les analyses de sensibilité considérant des horizons temporels plus et moins longs ont souligné l'impact relatif de cet aspect de la modélisation. Cependant, l'industriel n'a pas discuté la variation positive du RDCR observée dans le cadre de l'analyse de sensibilité considérant un horizon temporel vie entière.</p>	<p>Mineure</p>
<p><b>Actualisation</b> : 2,5 %</p> <p><i>Analyses de sensibilité : 0 % (RDCR -0,8 %), 4,5% (RDCR +0,5 %)</i></p>	<p>Conforme aux recommandations.</p>	<p>Aucune</p>
<p><b>Population d'analyse</b> : patients atteints de prurigo nodulaire insuffisamment contrôlés par les traitements topiques prescrits ou lorsque ces traitements ne sont pas recommandés.</p> <p><b>Sous-population d'analyse</b> : aucune analyse en sous-groupe n'a été conduite, compte tenu de l'absence de différence significative d'efficacité du dupilumab en fonction des caractéristiques des patients inclus dans les essais PRIME et PRIME 2 et de l'absence de prise en charge attendue au sein de potentielles sous-populations.</p>	<p>La population d'analyse correspond à la population de l'AMM ainsi que de la demande de remboursement. La présentation des résultats de test d'interaction au sein de sous-groupes d'intérêt ne semble pas suggérer la réalisation d'analyses en sous-populations.</p>	<p>Aucune</p>
<p><b>Options comparées</b></p> <p>Intervention évaluée : dupilumab 300 mg Q2W + BSC (émollients, corticoïdes et inhibiteurs de la calcineurine).</p> <p>Comparateurs inclus : BSC seul (émollients, corticoïdes et inhibiteurs de la calcineurine).</p> <p>Comparateurs exclus : immunosuppresseurs systémiques (méthotrexate, ciclosporine), les gabapentinoïdes et les antidépresseurs.</p> <p>La sélection des comparateurs repose notamment sur :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– l'absence de consensus clair (en dehors des émoullients et des dermocorticoïdes) concernant la prise en charge des patients relevant de l'indication revendiquée ;</li> </ul>	<p>Le choix des stratégies comparées est clairement présenté et décrit.</p> <p>Toutefois, l'exclusion des immunosuppresseurs systémiques des comparateurs, limite la portée des résultats de l'analyse proposée, au regard de leur utilisation en pratique courante (hors AMM). Une étude européenne a permis de mettre en évidence que 7 % des patients atteints de PN avaient pu bénéficier d'un traitement par immunosuppresseurs systémiques (Pereira et al. 2020) (9).</p> <p>Une étude de faisabilité de comparaison indirecte partagée par l'industriel a souligné l'impossibilité d'estimer une efficacité relative robuste du dupilumab par rapport aux immunosuppresseurs systémiques.</p>	<p>Aucune</p>

- l'absence de données renseignant l'efficacité d'autres traitements que ceux intégrés dans l'essai clinique ;
- l'absence de recommandations spécifiques à la France ou de données de pratiques réelles permettant de considérer que certains traitements utilisés dans la DA ont une place importante dans la stratégie de prise en charge du PN ;
- l'impossibilité de considérer des comparateurs externes.

Compte tenu des éléments ci-dessus, la sélection des comparateurs proposée par l'industriel est acceptable.

L'industriel a proposé une analyse de sensibilité, dans laquelle les patients non-répondeurs pouvaient recevoir des immunosuppresseurs (RDCR 211 225 €/QALY, +1 %). Il est regrettable que l'industriel n'ait pas discuté et fourni des détails sur cette analyse de sensibilité.

Analyses de sensibilité : intégration des immunosuppresseurs systémiques dans le bras BSC en termes de coûts (RDCR +1 %).

## Modélisation

**Population simulée** : population en intention de traiter (ITT) des essais PRIME (n=151) et PRIME 2 (n=160).

Transposabilité de la population simulée à celle de la population de l'indication en France (cf. Tableau 5) : comparaison avec les caractéristiques des populations suivantes :

- patients français des essais PRIME et PRIME 2 (n = 24) atteints de prurigo nodulaire ;
- patients de l'étude en vie réelle ECLA PN (n = 72) ;
- patients traités dans le cadre de l'accès précoce en France.

L'étude ECLA PN consiste en un questionnaire auto-administré diffusé auprès de patients adultes membres de l'Association France Prurigo Nodulaire et de patients ayant consulté dans les services hospitaliers de Brest et de Toulouse.

**Tableau 5 : Caractéristiques patients des populations ITT et française des essais PRIME et PRIME 2, ECLA PN et de l'accès précoce**

	Essais PRIME et PRIME 2 (n = 311)	Patients français des essais PRIME et PRIME 2 (n = 24)	Etude ECLA PN (n = 72)	Données Accès précoce (n = 60)
Age moyen	49,5 ans	48,5 ans	47 ans	65,8 ans

La description de la population simulée est claire et dans l'ensemble, cohérente avec la population d'analyse de l'indication faisant l'objet d'une demande de remboursement notamment en termes de *sex ratio*, de poids et de score WI-NRS. La présentation des données d'accès précoce afin de documenter la représentativité de la population simulée est claire.

Les patients des essais PRIME et PRIME 2 présentent des caractéristiques comparables notamment en termes d'âge, de sexe et de sévérité de la maladie.

La comparaison des caractéristiques de la population simulées avec celles des patients de l'accès précoce et de l'étude ECLA PN ne semble pas souligner de différences majeures, à l'exception de l'âge (65,8 ans pour les patients de l'accès précoce contre 49,5 ans dans la population ITT des essais PRIME et PRIME 2). Une analyse de sensibilité considérant une cohorte ayant le même âge moyen que les patients de l'accès précoce à l'inclusion a permis d'explorer l'incertitude relative à cette caractéristique des patients, et de souligner son faible impact sur les résultats de l'analyse (+3,2 %).

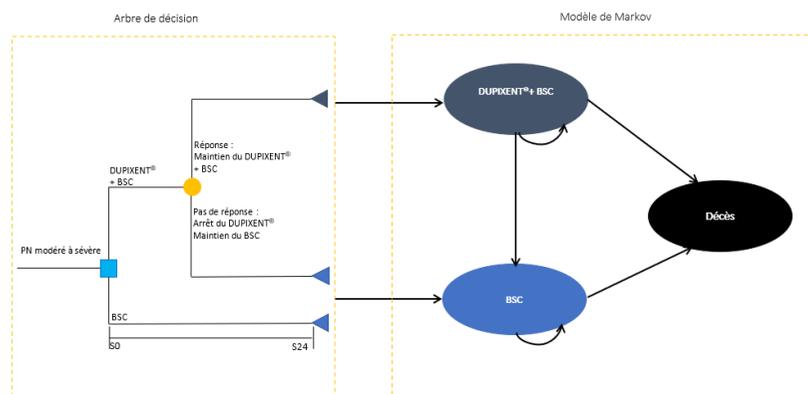
Aucune

<b>% Hommes</b>	35 %	29 %	37 %	41,7 %
<b>Poids moyen</b>	73,90 kg	76,91 kg	-	75,6 kg
<b>Score DLQI moyen</b>	17,5	14,8	13,3	11,5
<b>Stade IGA-PN-S moyen</b>	3,3	3,5		3,4
<b>Stade IGA-PN-S en classe</b>	0	0	-	2 (3 %)
<b>IGA 2</b>	205 (66 %)	13 (54 %)		28 (48 %)
<b>IGA 3</b>	104 (34 %)	11 (46 %)		28 (48 %)
<b>IGA 4</b>	0	0		2
<b>Manquant</b>				
<b>Score WI-NRS moyen</b>	8,5	8,4		7,4
<b>Présence de nodules</b>	100 %	100 %	-	100 %
<b>≥ 20 nodules</b>	26,0	26,4		53,3
<b>N nodules moyen</b>				
<b>Impact de la maladie</b>	-	-	26 %	-
<b>Léger</b>	100 %	100 %	74 %	
<b>Modéré/sévère</b>				

Analyse de sensibilité : âge simulé des patients français des essais PRIME et PRIME 2 (RDCR +0,3 %) ; âge des patients de l'accès précoce (RDCR +3,2 %).

**Modèle** : Arbre de décision suivi d'un modèle de Markov à 3 états de santé (cf. Figure 1).

**Figure 1 : Structure du modèle**



**Structure du modèle :**

- **Arbre de décision** (semaines 1 à 24), constitué de deux nœuds :
  - Traitement reçu (« dupilumab + BSC » ou « BSC ») ;
  - Réponse au traitement à la semaine 24/24 (amélioration du score de WI-NRS  $\geq 4$  points).

A la 24<sup>ème</sup> semaine, qui correspond à la fin de la phase de traitement de l'essai clinique, les patients entrent dans le modèle de Markov.

Le passage de l'arbre de décision vers le modèle de Markov est déterminé par la réponse au traitement reçu, à savoir la prise en charge standard seule ou par dupilumab.

- **Modèle de Markov** : états « dupilumab + BSC », « BSC », « décès ».

L'industriel justifie le choix du modèle par :

- les structures observées dans le cadre d'autres affections dermatologiques (dermatite atopique notamment) ;
- la modélisation de la prise en charge par BSC qu'elle permet ;
- la possibilité de modéliser une utilité différente entre les bras de traitement ;
- la flexibilité qu'elle offre afin de modéliser les arrêts de traitements (faible observance variable aux traitements dans le temps) ;

Le type de modèle utilisé et les transitions possibles entre les différents états de santé sont clairement décrits par l'industriel.

Dans la phase markovienne du modèle (2<sup>e</sup> phase), l'éventualité et la plausibilité d'une transition des patients de l'état « BSC » vers l'état « dupilumab + BSC » n'ont pas été discutées. Selon l'analyse de la HAS, l'existence de cette transition est plausible.

L'absence d'analyse de sensibilité (ou à minima de discussion) explorant l'impact de non la prise en compte de cette transition est déplorée. Compte tenu de l'incertitude sur l'usage à moyen et long terme du dupilumab dans l'indication, l'impact sur les résultats de ce choix de modélisation demeure inconnu.

**Il résulte de ces éléments une incertitude forte sur la structure du modèle et sa capacité à refléter l'histoire de la maladie.**

La réalisation d'une analyse complémentaire, considérant des états de santé définis par la réponse ou non des patients au traitement lors de la phase markovienne a permis d'explorer en partie l'incertitude relative à la structure du modèle retenue en analyse de référence.

Compte tenu des résultats de l'analyse complémentaire, la structure retenue en analyse de référence semble conservatrice et plus fidèle aux données cliniques à disposition par leur mobilisation directe dans la modélisation (estimation secondaire nécessaire dans le cadre de l'analyse complémentaire).

Toutefois le manque de détails sur cette analyse et la non mise à disposition du modèle alternatif sont regrettés.

Importante

- la place de la réponse au traitement par dupilumab dans le choix de maintenir le traitement ou non ;

Cette structure, fondée sur le traitement reçu, intègre de facto la réponse au traitement comme étant le facteur clé du maintien du traitement par dupilumab. Les taux de réponse observés dans le bras « BSC » sont également pris en compte dans l'estimation des coûts associés au bras BSC.

*Analyse de sensibilité : modèle alternatif considérant des états de santé « répondeurs » et « non répondeurs » dans la phase markovienne du modèle (RDCR 149 573 €/QALY, -28,4 %).*

### Événements intercurrents

#### Effets indésirables :

- EI de grade 1 et 2 observés dans les essais PRIME et PRIME 2.
- Impact sur l'utilité et les coûts modélisé à chaque cycle sur les coûts.

#### Arrêts de traitement :

- Estimation de la probabilité d'arrêt de traitement à partir des arrêts toutes causes confondues observée pendant les 24 premières semaines dans les essais PRIME et PRIME 2.
- Application du taux d'arrêt supposé constant sous « dupilumab + BSC » et maintien de la réponse sous « BSC » sur tout l'horizon temporel.

*Analyse de sensibilité : Ajout de 1 % d'arrêt de traitement supplémentaire (RDCR 212 132 €/QALY, +1,4 %) ; Arrêts de traitements issus de l'essai CHRONOS dans la DA (RDCR 209 710 €/QALY, +0,3 %).*

La description des événements intercurrents retenus dans l'évaluation est claire. Toutefois, l'intégration des arrêts de traitement, constants au cours du temps, ne permet pas de rendre compte de la dynamique de leur survenue. Comme l'industriel le souligne, les arrêts de traitement pourraient être plus importants au cours des premières semaines de traitement. En l'absence d'analyse de sensibilité spécifique, l'impact sur les résultats demeure inconnu.

Mineure

### Gestion de la dimension temporelle

Durée de simulation : 20 ans

Durée des cycles :

- Arbre de décision : 24 semaines correspondant au temps passé dans l'essai clinique ;
- Modèle de Markov : cycles de 12 semaines avec correction de demi-cycle.

Une durée de simulation 20 ans est retenue afin de capturer les différentiels de coûts et de résultats.

La durée des cycles dans le modèle de Markov, cohérente avec l'évaluation prévue de la réponse au traitement (à la 12<sup>e</sup> semaine [S12]) et à son maintien (S24), est acceptable bien qu'elle ne corresponde pas au rythme d'administration du dupilumab. Elle simplifie l'intégration des coûts d'acquisition et d'administration des traitements.

### Hypothèse d'extrapolation

- Arbre de décision : Les probabilités sont issues des résultats de l'essai clinique à la semaine 24, correspondant à l'amélioration du score de prurit WI-NRS de 4 points ou plus.
- Modèle de Markov :
  - Bras dupilumab + BSC : hypothèse de maintien de l'effet traitement et d'un taux d'arrêt de traitement constant dans le temps ;
  - Bras BSC : hypothèse d'un maintien de l'effet traitement et de l'absence d'arrêt de traitement.

NB : le maintien de l'effet traitement dans le bras BSC est supposé conservateur.

En analyse de référence, le maintien de l'effet traitement dans le bras « dupilumab + BSC » demeure une hypothèse très forte et en faveur du dupilumab.

La disponibilité de données de suivi à 4 ans dans la dermatite atopique (étude OLE) semble supporter le maintien de l'effet traitement par dupilumab (dans cette indication). Cependant, les résultats de l'étude sont à interpréter avec précaution au regard de la nature différente de la maladie des patients (dermatite atopique et non prurigo nodulaire) et du nombre de données manquantes. A la dernière date de point, les données de 138 patients sur 2 647 à l'inclusion, sont considérées pour évaluer le pourcentage de patients présentant un maintien de la réponse au traitement. Si aucune diminution de l'effet traitement dans le temps n'a été démontrée à court terme, le maintien de ce dernier n'a pas été démontré à moyen/long terme. Ainsi, un choix plus conservateur aurait pu être considéré en analyse de référence compte tenu des données cliniques disponibles dans l'indication et de la durée de la simulation.

L'incertitude consécutive à cette hypothèse a été explorée via différentes analyses de sensibilité. Au début de la 5<sup>ème</sup> année de simulation, encore 45 % des patients sont traités par « dupilumab + BSC » puis 20 % à la fin de l'horizon temporel. L'impact relatif de l'hypothèse pessimiste d'un effet traitement nul du dupilumab après la durée de suivi sur les résultats interroge également.

L'hypothèse d'un maintien du traitement dans l'état « BSC seul » indépendamment de la réponse semble favorable au dupilumab et n'est pas plausible cliniquement. Elle insinue que les patients non-répondeurs au BSC poursuivront leur traitement par corticostéroïdes ou inhibiteurs de la calcineurine jusqu'à la fin de la simulation. Parmi les trois experts sollicités par l'industriel, un expert a pu souligner que la poursuite du traitement par dermocorticoïdes n'était pas systématique dans ce contexte.

L'impact de cette hypothèse est en partie mitigé par la présence du BSC dans les deux bras « BSC seul » et « dupilumab + BSC ».

Mineure

Mineure

### Méthode d'estimation des probabilités de transition

#### Source des données

**Arbre de décision** : Les données d'efficacité reposent sur les résultats des essais PRIME et PRIME 2, pour les bras dupilumab + BSC et BSC seul.

#### Modèle de Markov :

Les individus progressent dans le modèle de Markov en fonction de :

Les sources de données utilisées dans le calcul des probabilités de transition dans l'arbre de décision sont clairement présentées.

Dans le bras « dupilumab + BSC », la réponse des patients aux traitements à l'issue des 24 premières semaines de la simulation conditionne la répartition des patients au sein des états de santé du modèle de Markov.

Aucune

- la probabilité de répondre au traitement dupilumab + BSC (amélioration du score WI-NRS  $\geq$  4 points) – PRIME et PRIME 2 ;
- la probabilité d'arrêt de traitement par dupilumab toutes causes confondues (PRIME et PRIME 2) ;
- la probabilité de décès (INSEE).

### Méthode d'estimation des probabilités de transition

#### Arbre de décision (S1 à S24)

Les probabilités de transition dépendent des taux de réponse observés dans les essais PRIME et PRIME 2. La réponse au traitement est définie comme une amélioration du score WI-NRS d'au moins 4 points (cf. Tableau 22).

#### Modèle de Markov

Une fois les taux de réponse définis, seuls les arrêts de traitement dans le bras dupilumab modifie la répartition des patients et donc la prise en compte de la réponse au traitement (cf. Tableau 9).

#### Probabilité de décès

Le PN n'impliquant pas de surrisque de mortalité par rapport à la population générale, les probabilités de décès sont issues des données de l'INSEE sur la mortalité par âge de la population française.

### Intégration des données cliniques dans la modélisation

#### Arbre de décision (S1 à S24)

Les probabilités de transition appliquées à la sortie de l'arbre de décision en fonction du bras de traitement sont présentées dans le Tableau 6.

Tableau 6 : Probabilités de transitions à la sortie de l'arbre de décision

Traitement reçu	Transition vers l'état de santé « dupilumab + BSC »	Transition vers l'état de santé « BSC »
Bras dupilumab	58,8 %	41,2 %
Bras BSC	-	100 %

En analyse de référence, la réponse des patients au traitement est définie comme une amélioration du score WI-NRS  $\geq$  4 points. L'incertitude relative à l'impact du choix de la méthode d'évaluation de la réponse au traitement à la semaine 24 (et donc de la proportion de patients répondeurs à l'entrée du modèle de Markov) est explorée dans le cadre de trois analyses de sensibilité par l'industriel. Les résultats de ces analyses sont cohérents avec l'analyse de référence, soulignant l'impact limité du choix du critère de réponse sur les résultats.

## Modèle de Markov

Tableau 7 : Probabilités de transitions annualisées appliquées dans le modèle de Markov à partir du deuxième cycle

Traitement reçu	Transition vers l'état de santé « dupilumab +BSC »	Transition vers l'état de santé « BSC »
Bras dupilumab	95,72 %	4,28 %

La probabilité de décès est identique dans les deux bras et est issue des données de l'INSEE sur la mortalité par âge de la population française.

Analyse de sensibilité – critère de réponse :

- Réponse basée sur le pourcentage de score IGA-PN 0 ou 1 (RDCR 211 877 €, +1,4 %) ;
- Réponse basée sur l'amélioration du score SLEEP-NRS d'au moins 2 points (RDCR 214 581 €, +2,7 %) ;
- Réponse basée sur l'amélioration du score DLQI d'au moins 9 points (RDCR 182 423 €, -12,7 %)

Analyse de sensibilité – effet traitement :

- Perte d'effet estimée au travers des données de l'étude OLE dans la DA pour le bras dupilumab + BSC et estimation du NICE dans le bras BSC (RDCR 108 724 €/QALY, -48 %) ;
- Perte d'effet uniquement dans le bras dupilumab + BSC - données OLE (RDCR 212 721 €, +2 %) ;
- Perte d'effet totale après 4 ans uniquement dans le bras dupilumab + BSC - au-delà de données observées (RDCR 230 004 €, +10 %).

## Méthodes d'estimation des événements intercurrents

### Effets indésirables :

- EI de grade 1-2 observés les essais PRIME et PRIME 2 avec une fréquence  $\geq 2$  %.
- Estimations poolées extraites des essais pivots avec prise en compte de la récurrence (cf. Tableau 8).

## Evénements indésirables

La méthode de sélection et d'intégration des EI est clairement détaillée. La récurrence des EI chez un même patient est prise en compte dans l'analyse. Les données de tolérance présentées soulignent le profil de tolérance favorable du dupilumab, en effet, aucun événement indésirable de grade 3/4 n'a été rapporté dans le cadre de l'essai.

Aucune

**Tableau 8 : EI de grade 1/2 inclus dans le modèle**

EI	Bras dupilumab + BSC	Bras BSC
Conjonctivite allergique	4,04 %	1,11 %
Réaction au site d'injection	6,06 %	-
Infection de la peau	1,01 %	-
Herpès oral	2,02 %	-
Conjonctivite infectieuse	3,03 %	1,11 %

**Durée de traitement :**

- Les arrêts de traitements sont appliqués à chaque cycle de 12 semaines du modèle de Markov. La probabilité des arrêts de traitement est stable dans le temps.
- Arrêts de traitement dans le bras dupilumab + BSC

**Tableau 9 : Estimation des arrêts de traitement dans le bras dupilumab**

	Bras dupilumab
Arrêt de traitement au cours des 24 semaines (essais PRIME)	2,0 %
Probabilité d'arrêt de traitement annualisée (modèle de Markov)	4,28 %

- Arrêts de traitement dans le bras BSC : les patients du bras BSC poursuivent leur traitement même s'ils sont non-répondeurs.

## Validation

**Validation interne** : comparaison des données d'efficacité simulées avec celles observées dans le cadre des essais cliniques PRIME et PRIME 2.

Les données d'efficacité implémentées dans le modèle, issues des essais PRIME et PRIME 2 ne sont pas transformées par la modélisation. L'effet observé à 24 semaines dans les essais est maintenu dans le bras BSC et les arrêts de traitements sous dupilumab sont pris en compte à chaque cycle.

### Validation externe :

#### *Données d'efficacité*

En l'absence de données d'efficacité à long terme d'essais cliniques réalisés dans le PN, présentation de l'étude OLE dans la dermatite atopique, soulignant le maintien de l'effet traitement à long terme du dupilumab (données de suivi à 4 ans disponibles), en faveur de l'hypothèse d'un maintien de l'effet traitement par dupilumab dans le PN.

Présentation des résultats de l'étude Calugareanu et al., 2020 (10), seules données disponibles dans le PN concernent le suivi d'une cohorte française de 16 patients français, confirmant l'efficacité du traitement sur le nombre et le type de lésions, mais également le maintien de l'effet jusqu'à 1 an.

Concernant l'hypothèse d'un maintien de l'effet sous BSC seul : l'incertitude associée aux hypothèses relatives à l'effet traitement été explorée en utilisant les sources externes disponibles (reposant sur une étude OLE et des hypothèses réalisées par le NICE).

#### *Données d'utilité*

Validation des données d'utilité qui ont été modélisées via l'étude ECLA PN (étude évaluant le fardeau de la maladie associée au PN) et l'étude CHRONOS.

**Validation croisée** : Les hypothèses considérées dans la modélisation dans le cadre de cette évaluation ont été comparées aux choix qui avaient été retenus dans l'avis d'efficacité de DUPIXENT® publié en 2018 (11), et présentant l'évaluation du produit dans la dermatite atopique de l'adulte ou celui publié en 2020 (12) et présentant l'évaluation du produit dans la dermatite atopique de l'adolescent.

L'analyse proposée de la validité interne est acceptable.

L'exercice de validité externe proposé ne permet de valider de manière robuste les données d'efficacité simulées compte de l'incertitude entourant la transposabilité des arrêts de traitement observés dans la dermatite atopique au prurigo nodulaire.

L'analyse de la validité externe des données d'utilité et de coûts est clairement présentée et réalisée.

La portée de la validité croisée du modèle est limitée. Les sources de données utilisées portent sur une pathologie différente.

Mineure

## Estimation de l'utilité

Les valeurs d'utilités sont spécifiques des états de santé « dupilumab + BSC » et « BSC ».

### Sources de données

- Essais cliniques PRIME et PRIME 2 : recueil de données au cours des essais PRIME et PRIME 2 via le questionnaire EQ-5D-5L à l'inclusion, à la semaine 12 et à la semaine 24 ;

### Gestion des données manquantes

- Application de deux méthodes d'imputation de données, la méthode « WOCF » (*worst-observation carried forward*) et l'imputation multiple.
- Le choix d'appliquer la valeur la plus basse des données observées (WOCF) pour le patient en cas de recours au traitement de secours ou ayant quitté l'étude en raison du manque d'efficacité du traitement reçu, est justifié par l'état de santé dégradé nécessitant le recours à ce type de traitement ou à un traitement non autorisé dans le cadre du protocole.
- A la semaine 24, le taux de remplissage du questionnaire EQ-5D est de (cf. Tableau 29) :
  - PRIME : 94,2% dans le bras BSC et 98,7% dans le bras dupilumab + BSC.
  - PRIME 2 : 88,4% dans le bras BSC et 100% dans le bras dupilumab + BSC.
- Les types de méthode de gestion des données manquantes appliquées à la semaine 12 et à la semaine 24 ainsi que les raisons de l'imputation du score de l'indice unique EQ-5D-5L sont présentés en annexe dans le Tableau 30.

### Méthode d'estimation des scores d'utilité

- Questionnaire EQ-5D-5L (PRIME et PRIME 2), valorisation fondée sur la matrice des préférences de la population française - Andrade et al. 2020 (13) ;
- Recours à un modèle mixte à mesure répétées (MMMR), sélection des covariables selon le processus de sélection *forward*.

Les covariables ainsi que leurs coefficients et leur p-value associées sont présentés dans le Tableau 31.

La description des étapes de l'estimation des scores d'utilité des différents états de santé est fournie par l'industriel.

Le déséquilibre observé de la répartition des données manquantes relatives aux réponses au questionnaire de l'EQ-5D-5L entre les bras « BSC » et « Dupilumab + BSC » risque d'induire un potentiel biais dans l'estimation des utilités par bras de traitement.

Le recours à la méthode WOCF afin de d'imputer les données de l'EQ-5D-5L « après un écart au protocole sur le traitement reçu ou après (semaine 12 et semaine 24) » semble favorable au dupilumab. En dehors de l'argument présenté ci-contre, l'absence d'analyse de sensibilité considérant des méthodes d'imputation alternatives est regrettable, même si l'approche WOCF était prévue au protocole et la proportion de données manquantes relativement faible.

Le modèle mixte à mesures répétées (MMMR) est clairement présenté par l'industriel. Toutefois, ses résultats posent les interrogations suivantes :

- L'inclusion du facteur traitement dans le MMMR était recommandée lors de l'échange technique. L'hypothèse d'une capture indirecte du bénéfice en termes de qualité de vie via une combinaison de covariables n'est pas robuste méthodologiquement et les justifications données par l'industriel sont insuffisantes pour retenir l'argument selon lequel le score d'utilité doit être ajustée sur des covariables telles que les scores WLNRS et DLQI à la visite, qui sont corrélées à certaines dimensions de l'EQ-5D et collectées également aux mêmes visites de l'essai clinique.
- Le choix d'un MMMR qui n'intègre pas le facteur traitement directement n'est pas cohérent avec la structure du modèle. Pour rappel, dans la phase markovienne du modèle, les états de santé sont définis par la nature du traitement : « BSC » ou « Dupilumab + BSC ».
- La non-significativité du facteur traitement dans le modèle retenu en analyse de référence interroge sur la pertinence de la structure du modèle des états de santé de la phase markovienne (dont la définition repose sur l'exposition au dupilumab ou non). L'industriel justifie la non-significativité du facteur traitement par l'intégration des covariables captant partiellement l'effet traitement au sein du modèle, ce qui pose également question car ces dernières captent en partie l'effet direct sur les bras de traitement.

Mineure

Importante

NB : L'industriel avance que l'intégration de ces covariables plutôt qu'utiliser uniquement la variable traitement permet de prendre en compte le côté multifactoriel de la réponse et les différents symptômes du prurigo nodulaire.

### Intégration dans le modèle

- Arbre de décision : les utilités sont basées sur le traitement reçu (dupilumab + BSC ou BSC seul).
- Modèle de Markov : utilités sont basées sur les états de santé du modèle : « dupilumab + BSC » et « BSC ».

**Tableau 10 : Scores d'utilité introduits dans le modèle**

État ou événement	Valeur d'utilité (EQ-5D-5L)	Référence
<b>Arbre de décision (semaine 12 à 24)</b>		
Bras « dupilumab + BSC »	0,921	Essais PRIME et PRIME 2
Bras « BSC »	0,872	
<b>Modèle de Markov (à partir de la semaine 24)</b>		
État « dupilumab + BSC »	0,952	Essais PRIME et PRIME 2
État « BSC »	0,872	

En l'absence d'EI de grade 3/4 observés dans les essais PRIME, aucune désutilité liée aux EI n'a été considérée.

#### Analyses de sensibilité :

- Utilités en fonction du statut répondeur ou non-répondeur des patients (RDCR 222 929 €/QALY, +6,6 %) ;
- Essais PRIME/PRIME 2 : Utilités moyenne observées (EQ5D-5L) algorithme Andrade et al. (13) (157 800 €/QALY, -24,5 %) ;
- Utilité EQ-5D-5L avec le modèle de régression intégrant l'effet traitement (RDCR 243 202 €/QALY, +16,3 %) ;
- Utilités EQ-5D-3L (valorisées pour la France) (RDCR 123 647 €/QALY, -40,8 %)

- L'analyse de sensibilité intégrant le facteur traitement dans le MMMR conduit à une augmentation du RDCR de plus de 15 % et interroge sur la construction du MMMR potentiellement en faveur du dupilumab.

### Il résulte de ces éléments une très forte incertitude sur la valorisation de la qualité de vie associée aux différents états de santé du modèle.

L'analyse de sensibilité, explorant l'impact de la transformation des données EQ-5D-5L en données EQ-5D-3L via le mapping de Van Hout et al. (2012) a été utilisé pour explorer l'incertitude. Toutefois, cette analyse présente les mêmes limites sur la prise en compte indirecte du bénéfice de qualité de vie dans le modèle mixte à mesures répétées.

- Scores d'utilité issus de l'étude CHRONOS (RDCR 173 068 €/QALY, -17,2 %);
- Score d'utilités issus de l'étude ECLA PN (RDCR 62 710 €, -70 %).

### Estimation des coûts

Les coûts pris en compte dans l'analyse sont :

- coûts d'acquisition des traitements ;
- coûts d'administration des traitements ;
- coûts de prise en charge de la maladie (incluent les coûts liés aux consultations médicales, aux actes techniques et aux actes de biologie médicale ainsi que les restes à charge) ;
- coûts de prise en charge des EI ;
- coût des hospitalisations ;
- coûts liés au transport en lien avec les hospitalisations.

Les sources disponibles pour estimer les consommations de soins dans le cadre de la prise en charge du PN sont les suivantes :

- Analyse de référence : Etude Misery et al 2023 (14) - Les données ont été collectées dans le cadre d'une étude de consommation de ressources françaises auprès de patients français. Cette étude a donné lieu à la publication sur le reste à charge (données non disponibles au moment du dépôt).
- Analyse de sensibilité :
  - Une étude de cohorte de patients atteints de PN au Royaume-Uni ;
  - L'avis d'efficacité de DUPIXENT publié en 2018 (11) basé sur les résultats de l'étude GLOBAL AWARE.

Le détail des estimations de coûts par poste est rapporté dans le Complément C.

#### Analyses de sensibilité :

Concernant l'estimation de la consommation des ressources :

- Estimation des fréquences à partir de l'étude de consommation de ressources réalisée en France auprès de patients atteints de PN avec prise en compte du ratio uniquement pour les hospitalisations : RDCR 138 148 €/QALY, -33,9 % ;

Conforme aux recommandations.

Les postes de coûts sont clairement présentés, la mesure des ressources consommées est décrite et la valorisation est réalisée en conformité avec les recommandations.

Dans le cadre de l'échange technique, la consommation des ressources associées au suivi médical de la maladie (différenciée selon que le patient soit répondeur ou non à son traitement) a été précisée au moyen d'une étude de fardeau de la maladie spécifique du prurigo nodulaire dans le contexte français (Misery et al. 2023).

Avant échange technique, l'identification de la consommation des ressources dans le contexte français du PN reposait sur l'application d'un ratio pour chaque poste de coûts permettant d'ajuster les données de la dermatite atopique à celles du PN. L'estimation de ces ratios était réalisée à partir de deux études anglaises évaluant le fardeau de la maladie dans la DA et le PN.

La comparaison des données de consommation issues de l'étude française (Misery et al. 2023 (14)) et de celles obtenues via la méthode du ratio souligne de fortes différences :

- les coûts annuels liés au suivi de la maladie des patients répondeurs estimés via l'étude française et la méthode du ratio sont respectivement, de 447,37 € et de 2 726,78 € ;
- les coûts annuels liés au suivi de la maladie des patients non répondeurs estimés via l'étude française et la méthode du ratio sont respectivement, de 2 124,74 € et de 11 715,75 €.

La disparité des résultats soulignent les précautions nécessaires à l'interprétation des résultats consécutifs à l'application de méthodes de ratio entre les niveaux de consommation de ressources d'une pathologie à une autre, d'un pays à autre.

Aucune

- Etude de consommation de ressources française auprès de patients PN avec Q1 et Q2 associés au PN léger et Q3 et Q4 au PN modéré à sévère : RDCR 201 724 €/QALY, -3,5 % ;
- Estimation des fréquences à partir de l'avis d'efficacité de DUPIXENT® dans la DA, avec application du ratio DA/PN (Répondeurs : 2 739,60 €/an, Non-répondeurs : 11 718,89 €/an) : RDCR : 135 024 €/QALY, -35,4% ;
- En utilisant les résultats de l'étude GLOBAL AWARE FRANCE dans la DA, sans application du ratio DA/PN (Répondeurs : 757,84 €/an ; Non-répondeurs : 2 310,28 €/an) : RDCR 210 303 €, +0,6 % ;
- En utilisant les résultats de l'étude spécifique au PN réalisée au Royaume-Uni, rapportant des fréquences de consommation de ressources de santé remboursables spécifiques au prurigo nodulaire (Répondeurs : 2 460,64 €/an, Non-répondeurs : 5 127,58 €/an) : RDCR 199 006 €/QALY, -4,8 % ;

Concernant le BSC :

- Pas de prise en compte du reste à charge : 216 032 €/QALY, +3,3 % ;
- BSC sans traitement du PN (dermocorticoïdes et inhibiteurs de la calcineurine) : 209 036 € ; 0 % ;
- Non répondeurs : observance de 50% aux traitements du BSC et 7% des patients recevant immunosuppresseurs/ Répondeurs observant à 100% aux traitements du BSC, RDCR : 211 225 €/QALY, +1,0 % ;
- Prise en compte de l'observance dans le bras placebo des essais cliniques aux traitements par dermocorticoïdes et inhibiteur de la calcineurine, RDCR 208 517 €, -0,2 %.

## Analyse de l'incertitude

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

**Analyse 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 : des bornes arbitraires de +/- 10% ont été utilisées.
- Pour les analyses probabilistes :
  - distribution beta pour les paramètres le pourcentage d'hommes, les paramètres d'efficacité et de tolérance ;

Les analyses de sensibilité en scénario réalisées manquent de détail et de discussion, notamment celles explorant une variation de l'effet traitement dans le temps (cf. les sections relatives à [gestion de la dimension temporelle], [horizon temporel] et [interventions comparées]).

Dans le cadre de l'analyse de sensibilité déterministe, quand disponible, l'utilisation des intervalles de confiance à 95 % pour les variables issues des issues cliniques (ou d'autres études mobilisées) était attendue. La présentation des paramètres statistiques disponibles pour les différentes **variables est limitée et le choix d'utiliser** des bornes arbitraires insuffisamment justifié (notamment concernant les données d'utilités).

Mineure

Importante

- distribution log-normale pour le poids moyen ;
- distribution beta ou Cholesky pour les paramètres relatifs aux scores d'utilité ;
- distribution gamma pour les coûts de suivi des patients répondeurs et non répondeurs ;
- les autres paramètres de coûts n'ont pas été variés.

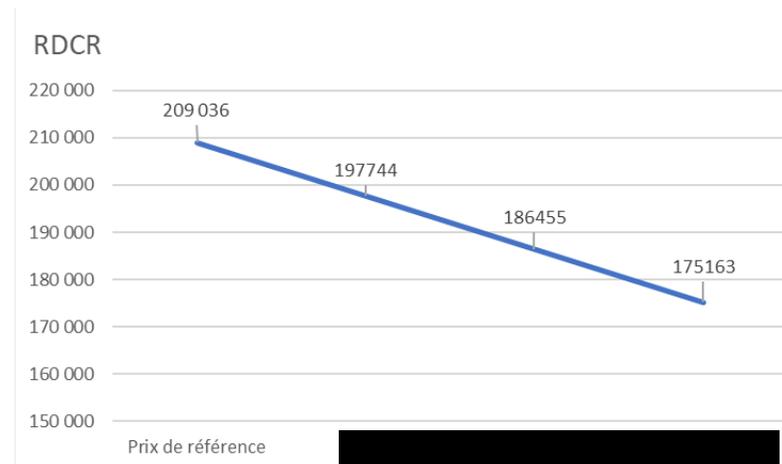
## 3.2. Étude d'efficacité : synthèse des résultats et de l'analyse de l'incertitude

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

Résultats de l'analyse de référence						Analyse probabiliste associée
Tableau 11 : Résultats de l'analyse de l'efficacité						<p>La probabilité de 80% pour dupilumab d'être efficace est atteinte pour une disposition à payer d'environ 230 000 €/QALY.</p> <p>Figure 2 : Courbe d'acceptabilité vs BSC</p>
Interventions	Coûts (€)	QALYs	RDCR Coût/QALY	Années de vie en ré- ponse	Coût/An- née de vie en ré- ponse	
Dupilumab + BSC	138 356 €	13,576	209 036 €/QALY	7,844	20 623€	
BSC	35 312 €	13,083	-	2,848	-	

Variation du RDCR en fonction du prix

**Figure 3 : Evolution du RDCR en fonction des variations de prix**



### Exploration de l'incertitude

**Tableau 12 : Principales hypothèses sources d'incertitude**

Analyse principale : 209 036 €/QALY	RDCR (€/QALY)	Variation du RDCR (%)
Etats de santé fondés sur la réponse	149 573 €/QALY	-28,4 %
Réponse fondée sur l'amélioration du score DLQI d'au moins 9 points	182 423 €/QALY	-12,7 %
Perte d'effet estimée au travers des données de l'étude OLE dans la DA pour le bras dupilumab + BSC et estimation du NICE dans le bras BSC	108 724 €/QALY	-48,0 %
Perte d'effet totale après 4 ans uniquement dans le bras dupilumab + BSC (au-delà de données observées)	230 004 €/QALY	+10,0 %
Essais PRIME/PRIME 2 : Utilités moyennes observées (EQ5D-5L) algorithme Andrade et al.	157 800 €/QALY	-24,5 %
Essais cliniques PRIME/PRIME 2 : Utilité EQ-5D-5L avec le modèle de régression intégrant l'effet traitement (non significatif)	243 202 €/QALY	+16,3 %
Utilités EQ-5D-3L issues de l'étude ECLA	62 710 €/QALY	-70,0 %
Score d'utilité issus de l'étude CHRONOS dans la DA	173 068 €/QALY	-17,2 %

Estimation des fréquences à partir de l'étude de consommation de ressources réalisée en France auprès de patients atteints de PN avec prise en compte du ratio uniquement pour les hospitalisations.	138 148 €/QALY	-33,9 %
Estimation des fréquences à partir de l'avis d'efficacité de DUPIXENT® dans la DA, avec application du ratio DA/PN - Répondeurs : 2 739,60 €/an - Non-répondeurs : 11 718,89 €/an	135 024 €/QALY	-35,4 %

**Tableau 13 : Variabilité des paramètres du modèle**

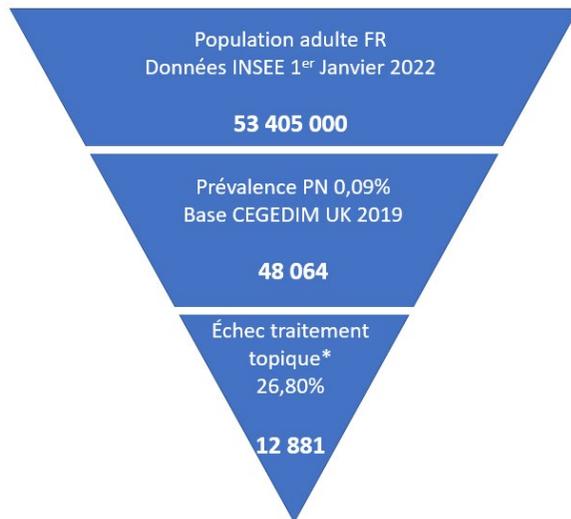
Analyse principale – RDCR 209 036 €/QALY			RDCR associé à la		% variation du RDCR	
Principaux paramètres	Valeur de référence	Variation	Borne basse	Borne haute	Min	Max
Différentiel d'utilité appliqué à l'utilité de « dupilumab + BSC » - Markov	0,952	0,944 – 0,960	190 422 €	231 592 €	-8,9 %	+10,8 %
Coûts de suivi chez les patients non-répondeurs	2 124,74 €	1 912,27 € - 2 337,21 €	206 883 €	211 190 €	-1,0 %	+1,0 %
Probabilité de réponse à la sortie de l'arbre de décision – bras BSC	19,0%	17,1% - 20,9%	207 597 €	211 004 €	-0,7 %	+0,9 %
Probabilité de réponse à la sortie de l'arbre de décision – bras dupilumab + BSC	58,8%	52,9% - 64,7%	207 822 €	210 508 €	-0,6 %	+0,7 %

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

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM	Réserve
<b>Objectif</b>		
Étudier les conséquences financières annuelles, et en cumulé sur 3 ans, de l'introduction dans le panier de soins remboursables de dupilumab dans le traitement des patients atteints de prurigo nodulaire (PN) insuffisamment contrôlés par les traitements topiques prescrits ou lorsque ces traitements ne sont pas recommandés.	L'objectif de l'AIB est conforme aux recommandations de la HAS. Il est cohérent avec celui de l'analyse de l'efficience.	Aucune
<b>Choix structurants</b>		
<b>Perspective</b> : Assurance Maladie obligatoire.	Conforme.	Aucune
<b>Horizon temporel</b> : 3 ans Le choix de l'horizon temporel repose principalement sur l'incertitude autour des prévisions de parts de marché. Des alternatives thérapeutiques sont en cours de développement clinique et sont susceptibles de devenir des comparateurs cliniquement et économiquement pertinent dans les années à venir. En particulier, le nemolizumab, alternative attendue à l'utilisation du dupilumab dans l'indication évaluée, l'obtention de son autorisation de mise sur le marché est prévue courant 2024.	Le choix de l'horizon temporel en analyse de référence est acceptable. L'arbitrage sur l'incertitude tenant compte des prévisions de part de marché et le développement clinique d'autres alternatives en cours est recevable. L'absence d'analyse d'impact budgétaire avec un horizon temporel de 5 ans est acceptable, compte tenu de l'incertitude relative à l'estimation d'un impact budgétaire à 5 ans dans un contexte de développement concomitant.	Aucune
<b>Population d'analyse</b>		
<b>Population cible</b> : <ul style="list-style-type: none"> <li>– La population cible du dupilumab dans cette indication correspond aux patients atteints de prurigo nodulaire modéré à sévère qui nécessitent un traitement systémique.</li> <li>– La population cible a été estimée à environ 13 000 patients par an.</li> </ul> <i>Estimation de la population cible</i> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Source de données : taux de prévalence de la base CEGEDIM du Royaume-Uni en 2019 appliqués à la population française adulte en 2022 (cf. Figure 2).</li> </ul>	En l'absence de données françaises disponibles, la population de l'AIB repose sur des données anglaises issues de l'étude de cohorte rétrospective CEGEDIM. Les résultats de l'analyse d'impact budgétaire sont à interpréter avec précaution compte tenu de cette limite, l'impact budgétaire total étant sensible à l'estimation de la population cible. De plus, l'exploration de l'incertitude associée à l'estimation de la population cible est insuffisante (seule l'impact	Importante

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM	Réserve
-------------------------------------	----------------------	---------

**Figure 4 : Représentation schématique de l'estimation de la population cible pour DUPIXENT dans l'indication du prurigo nodulaire modéré à sévère qui nécessitent un traitement systémique**



**Figure 5 : Population cible modélisée par année**

Population cible	Année 2	Année 3	Année 4
	13 000	13 039	13 078

NB : Une croissance annuelle de la population cible de 0,3 % par an a été considérée (indexée sur la croissance de la population générale).

*Analyse de sensibilité : prise en compte d'une population cible de 11 050 patients par an.*

sur les résultats d'une diminution de la population cible est explorée).

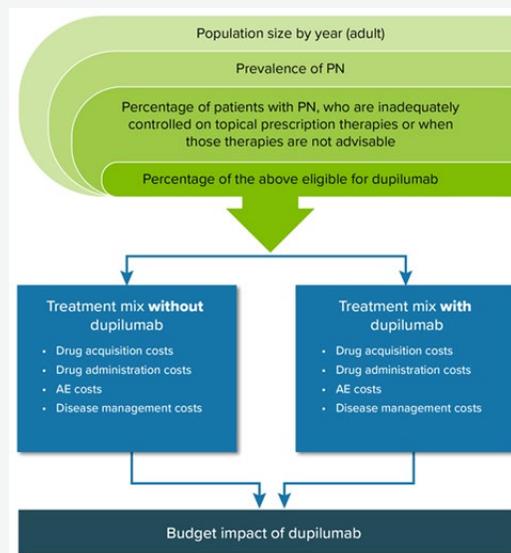
Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM	Réserve
<p><b>Scénarios comparés :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Sans dupilumab : BSC uniquement (composé d'émollients, de dermocorticoïdes et d'inhibiteurs de la calcineurine).</li> <li>- Avec dupilumab : fondé sur des hypothèses de pénétration du produit dans l'indication évaluée (cf. Parts de marché).</li> </ul> <p><b>Comparateur :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- L'unique comparateur inclus dans le modèle est le BSC, composé d'émollients, de dermocorticoïdes et d'inhibiteurs de la calcineurine.</li> </ul>	<p>La définition des scénarios est cohérente avec le choix des comparateurs dans l'analyse de l'efficacité.</p> <p>La sélection des comparateurs inclus dans l'analyse limite la portée des résultats de l'analyse de l'impact budgétaire.</p>	<p>Aucune</p>

### Modélisation de l'AIB et hypothèses

Le modèle, développé sous Excel®, est un modèle d'impact budgétaire comparant deux scénarios de répartition de parts de marché des traitements au sein de la population de patients éligibles à DUPIXENT® dans son indication.

Pour chaque année de l'horizon temporel, le modèle présente la population prévalente des patients de l'indication. Ce choix est justifié par le caractère chronique de la maladie.

**Figure 6 : Structure de l'analyse de l'impact budgétaire**



Le choix du modèle d'un modèle prévalent est acceptable et cohérent compte tenu de la dimension chronique du prurigo nodulaire.

Aucune

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM	Réserve
-------------------------------------	----------------------	---------

**Parts de marché et population rejointe**

Les hypothèses de parts de marché ont été estimées sur la base de la vitesse de pénétration et des parts de marché du dupilumab observées dans ses précédentes indications. La bonne acceptabilité des médicaments biologiques dans le traitement d'une pathologie dermatologique a par ailleurs été prise en compte.

**Tableau 14 : Parts de marché du scénario sans dupilumab**

Scénario sans dupilumab	Année 1	Année 2	Année 3
BSC	■	■	■
DUPIXENT® + BSC	■	■	■

**Tableau 15 : Parts de marché du scénario avec dupilumab**

Scénario avec dupilumab	Année 1	Année 2	Année 3
BSC	■	■	■
DUPIXENT® + BSC	■	■	■

*Analyses de sensibilité*

**Tableau 16 : Scénarios explorant des prises de parts de marché alternatives**

Paramètre	Analyse de référence	Analyse de sensibilité	Impact budgétaire	Variation de l'impact budgétaire
Impact budgétaire de l'analyse de référence = ■ €				
Parts de marché	Année 1 : ■	Année 1 : ■	■	+7,6 %
	Année 2 : ■	Année 2 : ■		
	Année 3 : ■	Année 3 : ■	■	-7,6 %
		Année 1 : ■		
		Année 2 : ■		

L'estimation des parts de marché dans les différents scénarios est justifiée par l'industriel et semble acceptable.

L'incertitude relative à leur estimation est explorée dans le cadre d'analyse de sensibilité simulant des hausses ainsi que des baisses de parts de marché.

Aucune

Évaluation déposée par l'industriel				Analyse critique SEM	Réserve
	Année 3 : [REDACTED]				
	Bornes basses des estimations de la DA (échange technique)	[REDACTED]	-29,9 %		
	Année 1 : [REDACTED]				
	Année 2 : [REDACTED]				
	Année 3 : [REDACTED]				
	Bornes hautes des estimations de la DA (échange technique)	[REDACTED]	+11,0 %		
	Année 1 : [REDACTED]				
	Année 2 : [REDACTED]				
	Année 3 : [REDACTED]				

#### Données cliniques mobilisées

– Les sources des données cliniques sont identiques à celles du modèle de l'efficience.

#### – Réponse au traitement :

- Les résultats en termes d'amélioration du score de prurit WI-NRS de 4 points ou plus, qui est l'objectif principal des essais PRIME et PRIME 2, sont utilisés en analyse principale pour déterminer la réponse au traitement.

#### – Arrêt de traitement :

- Les arrêts de traitements toutes causes sont modélisés à partir des données des essais PRIME et PRIME 2. La méthode d'estimation de ces arrêts de traitement est explicitée ci-dessous. La probabilité d'arrêt de traitement est considérée comme stable dans le temps.
- La probabilité d'arrêt de traitement modélisée dans le modèle d'impact budgétaire correspond aux arrêts de traitements observés dans les essais PRIME et PRIME 2 pendant les 24 semaines de traitement chez les patients du bras DUPIXENT®.

La méthode de sélection et de modélisation des paramètres d'efficacité est identique à celle de l'analyse de l'efficience et fait l'objet d'une analyse critique qui s'applique également dans le cadre de l'AIB.

L'absence de prise en compte de l'arrêt de traitement dans le bras BSC n'est pas plausible cliniquement (en cohérence avec l'analyse de l'efficience).

Mineure

**Tableau 17 : Estimation des arrêts de traitement dans le bras DUPIXENT®**

	Bras DUPIXENT®
<b>Arrêt de traitement au cours des 24 semaines (essais PRIME)</b>	2,0 %
<b>Probabilité d'arrêt de traitement sur 1 an modélisée</b>	4,28 %

- Proportion de patients répondeurs et non-répondeurs au sein de l'état « BSC »
  - Parmi les patients recevant le BSC, certains peuvent être répondeurs, et d'autres non-répondeurs. Cette réponse entraîne un différentiel de coûts entre les patients répondeurs et non-répondeurs. La réponse est modélisée en fonction de ce qui a été observé dans les études PRIME et PRIME 2.
  - La répartition entre les patients répondeurs et non-répondeurs est présentée dans le tableau ci-dessous. La proportion répondeurs/non-répondeurs est considérée comme stable dans le temps.

**Tableau 18 : Répartition des patients répondeurs et non-répondeurs dans le bras BSC**

	Bras BSC
<b>Patients répondeurs</b>	19 %
<b>Patients non-répondeurs</b>	81 %

### Analyses de sensibilité

#### Données d'efficacité

- Pourcentage de score IGA-PN 0 ou 1 (46,4% de répondeurs dans le bras DUPIXENT® ; 17,1% de répondeurs dans le bras BSC) : IB à 3 ans ██████████ €, +0,9 % ;
- Amélioration du score SLEEP-NRS d'au moins 2 points (42,5 % de répondeurs dans de bras dupilumab + BSC, 23,4 % de répondeurs dans le bras BSC) : IB à 3 ans ██████████ €, +1,7 % ;
- Amélioration du score DLQI >ou=9 par rapport à la baseline (64,7 % de répondeurs dans de bras dupilumab + BSC, 22,8 % de répondeurs dans le bras BSC) : IB à 3 ans ██████████ €, -0,2 %.

#### Autres

- Perte d'effet estimée entre les semaines 12 et 24 des essais PRIME et PRIME 2 (62,87% par an) (IB à 3 ans ██████████ €, -0,9 %) ;
- Exclusion des EI : IB à 3 ans ██████████ €, -0,03 %) ;
- Arrêt de traitement sous DUPIXENT® issu de l'essai CHRONOS dans la dermatite atopique : IB à 3 ans ██████████ €, +0,04 %.

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM	Réserve
<b>Coûts pris en compte</b>		
<p>Les postes de consommation de ressources envisagés sont les suivants :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– coûts d'acquisition des traitements ;</li> <li>– coûts d'administration des traitements ;</li> <li>– coûts de prise en charge de la maladie (consultations, séjours aux urgences, hospitalisations) ;</li> <li>– coûts de prise en charge des évènements indésirables (EI) ;</li> <li>– coûts de transports sanitaires liés aux hospitalisations.</li> </ul> <p>Le PN n'est pas une pathologie inscrite sur la liste des Affections Longue Durée (ALD) (17). De fait, les ressources associées à la prise en charge de le PN ne sont pas prises en charge à 100% par l'Assurance maladie.</p> <p><i>Analyses de sensibilité :</i></p> <p><i>Estimation des fréquences à partir de l'avis d'efficience du dupilumab dans la DA, avec application du ratio DA/PN (Répondeurs : 1 884,44 €, Non-répondeurs : 8 621,83 €) : IB à 3 ans [REDACTED] €.</i></p>	<p>Conforme (en cohérence avec l'analyse critique relative à l'identification de la consommation des ressources dans le cadre de l'analyse de l'efficience).</p> <p>La description de l'identification de la consommation des ressources et de leur valorisation est clairement réalisée.</p>	Aucune
<b>Analyses de sensibilité</b>		
<p><b>Analyses de sensibilité sur la variabilité des bornes des paramètres du modèle.</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Variation arbitraire de plus ou moins 20 % (données cliniques, coût).</li> </ul> <p><b>Analyses de sensibilité en scénario</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Efficacité : <ul style="list-style-type: none"> <li>• Evaluation de la réponse : Réponse basée sur le pourcentage de score IGA-PN ; Réponse basée sur l'amélioration du score SLEEP-NRS.</li> <li>• Arrêt de traitement : Arrêt de traitement sous dupilumab issu de l'essai CHRONOS dans la dermatite atopique.</li> <li>• Effet de traitement : perte d'effet estimée entre les semaines 12 et 24 des essais PRIME et PRIME 2.</li> </ul> </li> <li>– Evénements indésirables : exclusion des EI de l'analyse ;</li> <li>– Population cible : variation de -15% de la population cible en année 1 ;</li> <li>– Prix du dupilumab : -5 %, -10 % et -15 % ;</li> <li>– Coût de suivi : <ul style="list-style-type: none"> <li>• Estimation des fréquences à partir de l'avis d'efficience du dupilumab dans la DA, avec application du ratio DA/PN ;</li> <li>• Estimation des fréquences à partir de l'avis d'efficience du dupilumab dans la DA, sans application du ratio DA/PN ;</li> <li>• Estimation des fréquences de consultations à partir de l'étude UK PN.</li> </ul> </li> </ul>	<p>Le choix de bornes arbitraires de variation dans le cadre des analyses sensibilité pour les paramètres cliniques n'est pas acceptable, en cohérence avec l'analyse critique de l'efficience. La non-utilisation d'intervalles de confiance directement estimés à partir de l'essai clinique est insuffisamment justifiée (notamment le taux de réponse au dupilumab à la semaine 24, le taux d'arrêt annuel du dupilumab et le taux de réponse au BSC à la semaine 24).</p>	Importante

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM	Réserve
– Parts de marché : cf. Tableau 15 : Scénarios explorant des prises de parts de marché alternatives.		

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

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

Résultats de l'analyse d'impact budgétaire					Analyse de l'incertitude		
<b>Population rejointe</b>					<b>Analyse de sensibilité déterministe</b>		
					<b>Principales analyses de sensibilité en scénario</b>		
	Traitement	Année 1 (patients)	Année 2 (patients)	Année 3 (patients)	Analyse de sensibilité	Impact bud- gétaire	Variation de l'impact budgétaire
Population cible		13 000	13 039	13 078			
<b>Scénario sans dupilumab</b>					<b>11 050 en année 1</b>	██████████ €	-15 %
Population rejointe	BSC	██████████	██████████	██████████	Année 1 : ██████████	██████████ €	+7,6 %
<b>Scénario avec dupilumab</b>					Année 2 : ██████████		
Population rejointe	BSC	██████████	██████████	██████████	Année 3 : ██████████		
	dupilumab + BSC	██████████	██████████	██████████	Année 1 : ██████████	██████████ €	-7,6 %
					Année 2 : ██████████		
					Année 3 : ██████████		
<b>Impact budgétaire</b>					<b>Bornes basses des estimations de la DA (échange technique)</b>	██████████ €	-29,9 %
Postes de coûts	Année 1	Année 2	Année 3	Cumul	Année 1 : ██████████		
Acquisition	██████████	██████████	██████████	██████████	Année 2 : ██████████		
Administration	██████████	██████████	██████████	██████████	Année 3 : ██████████		
Événements indésirables	6 387 €	6 406 €	6 425 €	19 218 €	<b>Bornes hautes des estimations de la DA (échange technique)</b>		
Prise en charge du PN	- 671 194 €	- 1 475 822 €	- 2 526 474 €	- 4 673 491 €	Année 1 : ██████████	██████████ €	+11,0 %
					Année 2 : ██████████		
					Année 3 : ██████████		
TOTAL	██████████	██████████	██████████	██████████	<b>Estimation des fréquences à partir de l'avis d'efficacité de DUPIXENT®</b>		
					██████████ €	-29,2 %	

dans la DA, avec application du ratio DA/PN :		
Répondeurs : 1 884,44 €		
Non-répondeurs : 8 621,83 €		

**Variation du prix d'acquisition du dupilumab**

	PPTC	Impact budgétaire	Variation de l'impact budgétaire
Analyse de référence	██████ €	██████ €	-
Diminution de 5%	██████ €	██████ €	-5,2 %
Diminution de 10%	██████ €	██████ €	-10,4 %
Diminution de 15%	██████ €	██████ €	-15,6 %

# 4. Complément C. Résultats de l'étude d'efficacité

## 4.1. Présentation et analyse critique de la méthodologie

### 4.1.1. Choix structurants

Tableau 19 : Choix structurants de l'analyse de référence – source : rapport technique de l'industriel juin 2023

Choix structurants	Analyse principale	Analyses de sensibilité
Type d'analyse	ACU Analyse complémentaire (ratio €/année de vie en réponse)	Sans objet
Perspective	Système de santé	Sans objet
Horizon temporel	Durée déterminée	10 ans et vie entière
Actualisation	Taux de 2,5 %	0 % et 4,5 X%
Population d'analyse	Population des essais PRIME et PRIME 2	Sans objet.
Comparateurs	Inclus : BSC (émollients, dermocorticoïdes et inhibiteurs de la calcineurine topiques) Exclus : immunosuppresseurs systémiques (ciclosporine, méthotrexate)	Sans objet.

## 4.1.2. Modélisation

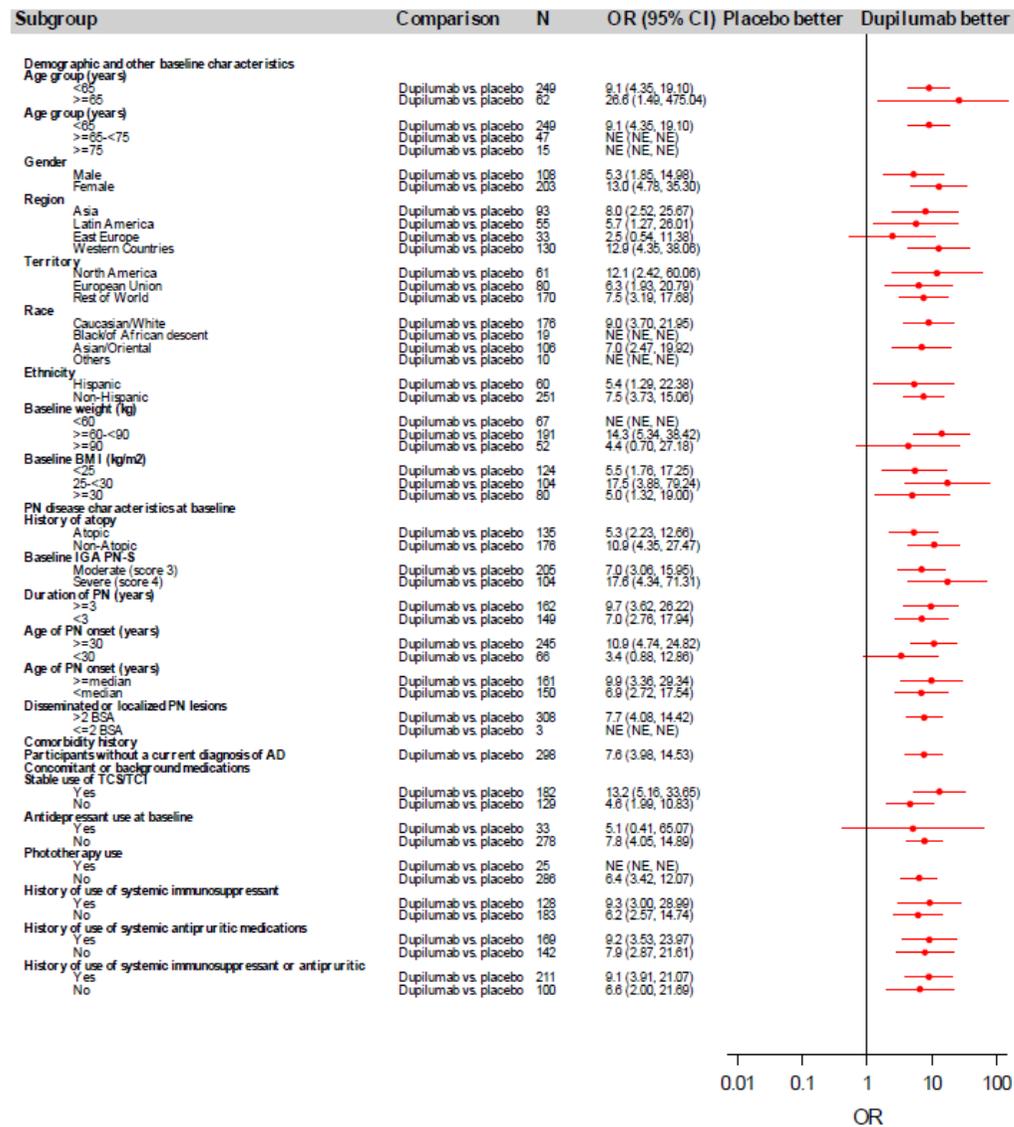
### 4.1.2.1. Population simulée

#### Description de la population simulée

Tableau 20 : Caractéristiques patients des populations ITT et française des essais PRIME et PRIME 2 – source : rapport technique de l'industriel juin 2023

	Essais PRIME, PRIME 2 (n = 311)	Patients français des essais PRIME et PRIME 2 (n = 24)
Age moyen (SD)	49,5 (16,1)	48,5 (15,7)
% Hommes	34,7 %	29,2 %
Poids moyen (SD)	73,90 (17,2)	76,91 (21,02)
Age moyen au diagnostic (SD)	44,4 (16,6)	42,8 (18,1)
Ancienneté du PN (années) (SD)	5,56 (6,90)	6,41 (7,04)
Score WI-NRS moyen à l'initiation (SD)	8,5 (1,0)	8,4 (0,8)
Score IGA PN-S à moyen à l'initiation (SD)	3,3 (0,5)	3,5 (0,5)
Score Skin Pain-NRS moyen à l'initiation (SD)	7,2 (2,4)	8,2 (0,9)
Score DLQI à l'initiation (SD)	17,5 (7,0)	14,8 (5,9)

Figure 7 : Forest plot – ITT (population Poolée PRIME et PRIME 2) – Critère primaire : Amélioration du score WI-NRS d’au moins 4 points – source : rapport technique de l’industriel juin 2023



## Analyse de la représentativité de la population simulée

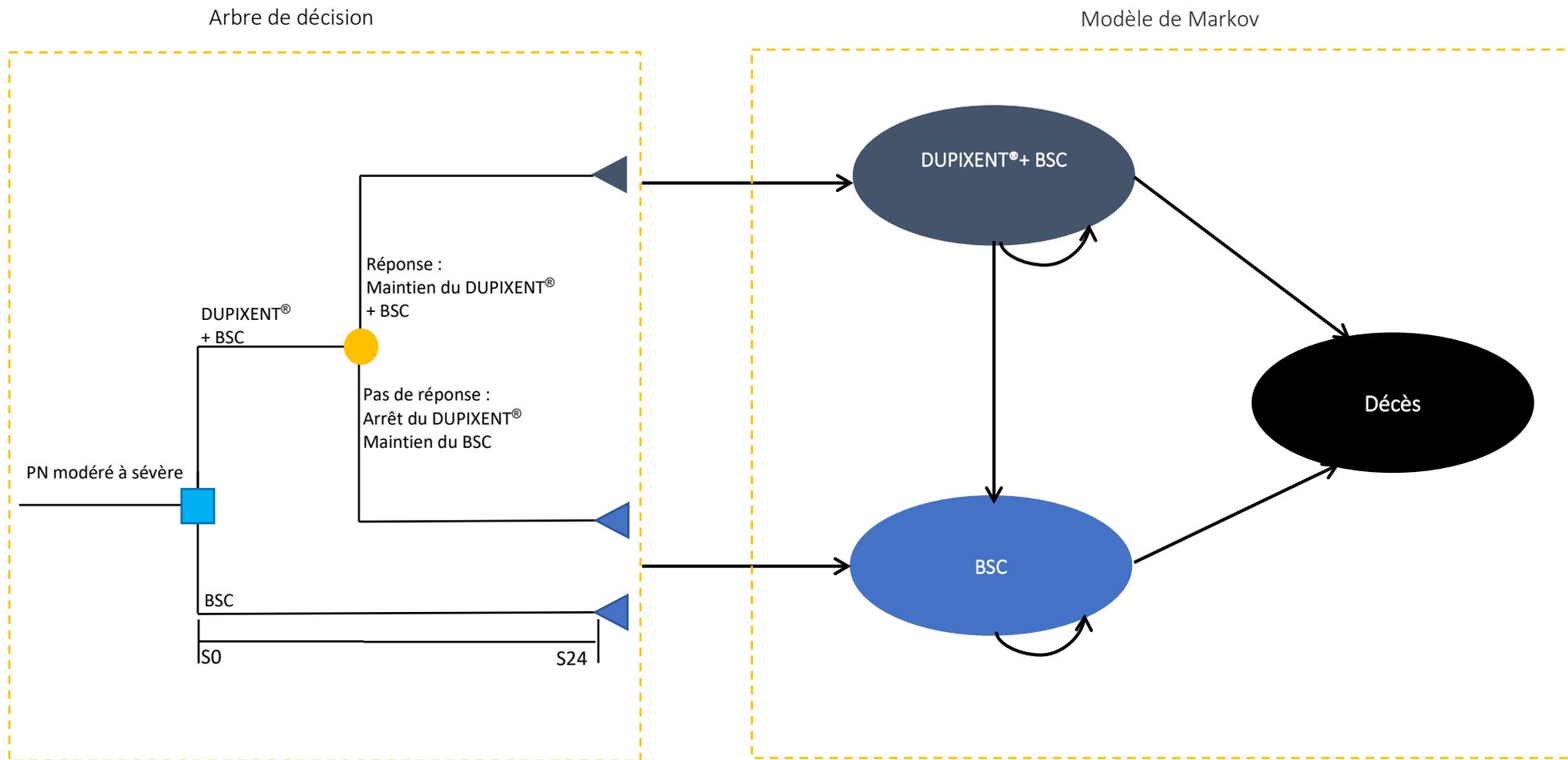
Tableau 21 : Caractéristiques patients des populations ITT et française des essais PRIME et PRIME 2, ECLAPN et de l'accès précoce. – source : rapport technique de l'industriel juin 2023

	Essais PRIME et PRIME 2(n=311)	Patients français des essais PRIME et PRIME 2 (n=24)	Etude ECLA PN (n=72)	Données Accès précoce (n=60)
<b>Age moyen</b>	49,5 ans	48,5 ans	47 ans	65,8 ans
<b>% Hommes</b>	35%	29%	37%	41,7%
<b>Poids moyen</b>	73,90 kg	76,91 kg	-	75,6 kg
<b>Score DLQI moyen</b>	17,5	14,8	13,3	11,5
<b>Stade IGA-PN-S moyen</b>	3,3	3,5		3,4
<b>Stade IGA-PN-S en classe</b>			-	
<b>IGA 2</b>	0	0		2 (3,4 %)
<b>IGA 3</b>	205 (66,3%)	13 (54,2%)		28 (48,3 %)
<b>IGA 4</b>	104 (33,7%)	11 (45,8%)		28 (48,3 %)
<b>Manquant</b>	0	0		2
<b>Score WI-NRS moyen</b>	8,5	8,4		7,4
<b>Présence de nodules</b>			-	
<b>&gt; 20 nodules</b>	100%	100%		100 %
<b>N nodules moyen</b>	26,0	26,4		53,3
<b>Impact de la maladie</b>				-
<b>Léger</b>	-	-	26 %	
<b>Modéré/sévère</b>	100 %	100 %	74 %	

Source : Rapport technique de l'industriel du 01/06/2023

### 4.1.2.2. Structure du modèle

Figure 8 : Structure du modèle – source : rapport technique de l'industriel juin 2023



### 4.1.2.3. Estimation des probabilités de transitions

#### Données introduites dans le modèle

Tableau 22 : Répartition des patients répondeurs et non-répondeurs dans le bras BSC – source : rapport technique de l'industriel juin 2023

	Bras BSC
Patients répondeurs	19%
Patients non-répondeurs	81%

Tableau 23 : Probabilités de réponse pour chaque bras de traitement – source : rapport technique de l'industriel juin 2023

Traitement reçu	Taux de réponse à la semaine 24	Source
Bras dupilumab + BSC	58,8%	Essais PRIME et PRIME 2 – amélioration du WI-NRS d'au moins 4 points ; analyse à 24 semaines
Bras BSC	19,0%	

Tableau 24 : Estimation des arrêts de traitement dans le bras dupilumab – source : rapport technique de l'industriel juin 2023

	Bras dupilumab
Arrêt de traitement au cours des 24 semaines (essais PRIME)	2,0%
Probabilité d'arrêt de traitement annualisée (modèle de Markov)	4,28%

Tableau 25 : Probabilités de transition appliquées à la sortie de l'arbre de décision – source : rapport technique de l'industriel juin 2023

Traitement reçu	Transition vers l'état de santé « dupilumab + BSC »	Transition vers l'état de santé « BSC »
Bras dupilumab	58,8%	41,2%
Bras BSC	-	100%

Tableau 26 : Probabilités de transition annualisées appliquées dans le modèle de Markov – source : rapport technique de l'industriel juin 2023

Traitement reçu	Transition vers l'état de santé « dupilumab +BSC »	Transition vers l'état de santé « BSC »
Bras dupilumab	95,72%	4,28%

### 4.1.2.4. Estimation d'occurrence des événements intercurrents

#### Événements indésirables

Tableau 27 : Effets indésirables pour le bras dupilumab + BSC – source : rapport technique de l'industriel juin 2023

Bras Dupilumab + BSC	Nombre de patients avec événements	Nombre d'événements (nE)	Total Patient Années (PY = 99.0) nE (nE/100PY)
Conjonctivite allergique	3	4	4/99.0 (4,04%)

Réaction au site d'injection	3	6	6/99 (6,06%)
Infection de la peau	1	1	1/99 (1,01%)
Herpès oral	2	2	2/99 (2,02%)
Conjonctivite infectieuse	3	3	3/99 (3,03%)

Tableau 28 : Effets indésirables pour le bras BSC – source : rapport technique de l'industriel juin 2023

Bras BSC	Nombre de patients avec évènements	Nombre d'évènements (nE)	Total Patient Années (PY = 99.0) nE (nE/100PY)
Conjonctivite allergique	1	1	1/99.0 (1,01%)
Réaction au site d'injection	2	5	5/99 (6,06%)
Infection de la peau	0	0	0
Herpès oral	1	1	1/99 (1,01%)
Conjonctivite infectieuse	1	1	1/99 (1,01%)

Tableau 29 : EI de grade 1/2 inclus dans le modèle – source : rapport technique de l'industriel juin 2023

EI	Bras dupilumab + BSC	Bras BSC
Conjonctivite allergique	4,04%	1,11%
Réaction au site d'injection	6,06%	-
Infection de la peau	1,01%	-
Herpès oral	2,02%	-
Conjonctivite infectieuse	3,03%	1,11%

### 4.1.3. Mesure et valorisation des états de santé en utilité

#### 4.1.3.1. Sources de données

Tableau 30 : Taux de remplissage des questionnaires EQ-5D au cours du temps – source : rapport technique de l'industriel juin 2023

Taux de remplissage EQ5D (% de la population restant dans l'étude)	Etude PRIME		Etude PRIME 2	
	BSC	Dupilumab + BSC	BSC	Dupilumab + BSC
A l'inclusion	98.7% (75/76)	100% (75/75)	98.8% (81/82)	100% (78/78)
A la semaine 12	100% (73/73)	100% (75/75)	96.3% (78/81)	100% (77/77)
A la semaine 24	94.2% (65/69)	98.7% (74/75)	88.4 (61/69)	100% (75/75)

### 4.1.3.2. Méthode d'estimation

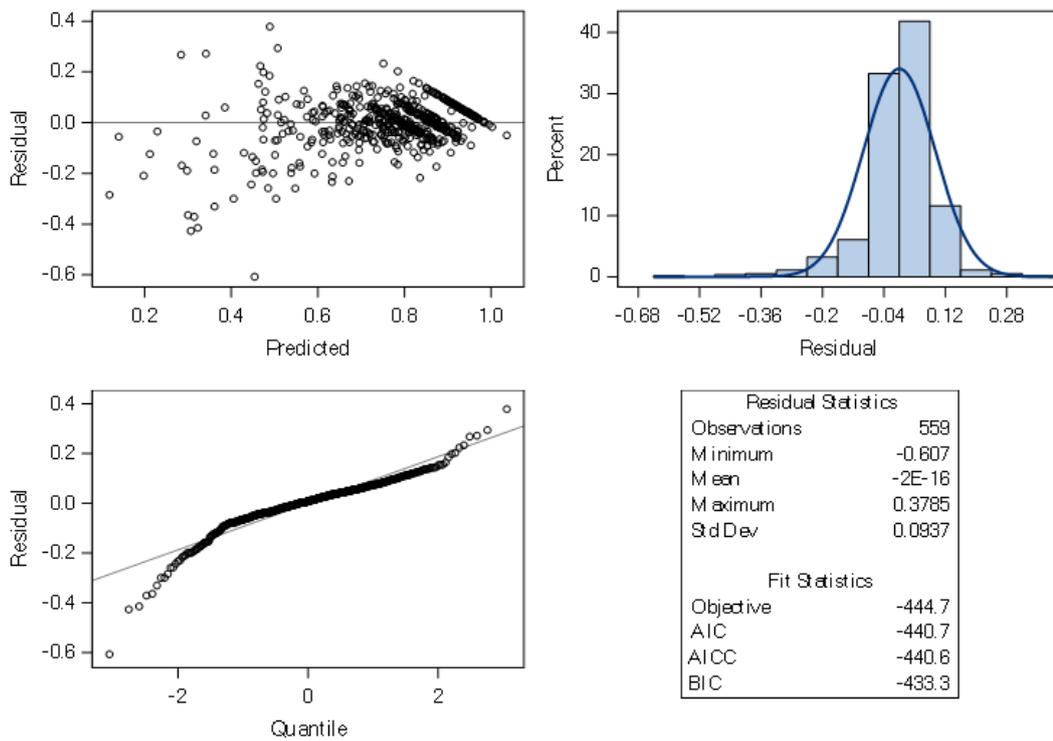
Tableau 31 : Raisons de l'imputation du score de l'indice unique EQ-5D-5L à la semaine 12 et à la semaine 24– source : rapport technique de l'industriel juin 2023

n (%) in the ITT population	Placebo (N=158)	Dupilumab (N=153)
<b>Semaine 12</b>		
Données après un écart au protocole sur le traitement reçu ou après (imputées par la méthode WOCF)	29 (18,4%)	8 (5,2%)
Données manquantes en raison d'un arrêt du traitement pour manque d'efficacité (imputées par la méthode WOCF)	0 (0%)	0 (0%)
Données manquantes en raison d'un arrêt du traitement pour une raison non liée à un manque d'efficacité (Imputées MI)	3 (1,9%)	1(0,7%)
Données Baseline EQ-5D-5L manquante (imputées by MI)	2 (1,3%)	0 (0%)
<b>Semaine 24</b>		
Données après un écart au protocole sur le traitement reçu ou après (imputées par la méthode WOCF)	44 (27,8%)	16 (10,5%)
Données manquantes en raison d'un arrêt du traitement pour manque d'efficacité (imputées par la méthode WOCF)	3 (1,9%)	1(0,7%)
Données manquantes en raison d'un arrêt du traitement pour une raison non liée à un manque d'efficacité (Imputées MI)	10 (6,3%)	1(0,7%)
Données Baseline EQ-5D-5L manquante (imputées by MI)	2 (1,3%)	0 (0%)

Tableau 32. Covariables incluses dans le modèle de régression linéaire mixte– source : rapport technique de l'industriel juin 2023

Covariable	Coefficient	p-valeur
Intercept	0,7477	<0,0001
Age	-0,0007	0,0842
Sexe (réf. Femme)	0,0232	0,1052
Utilité à l'inclusion	0,243	<0,0001
DLQI à l'inclusion	0,0044	0,0002
WI-NRS à la visite	-0,0044	0,1206
DLQI à la visite	-0,0083	<0,0001

**Figure 9 : Modèle de régression retenu (sans covariable traitement) – source : rapport technique de l'industriel juin 2023**



**Figure 10 : Modèle de régression non retenu (avec covariable traitement) – source : rapport technique de l'industriel juin 2023**

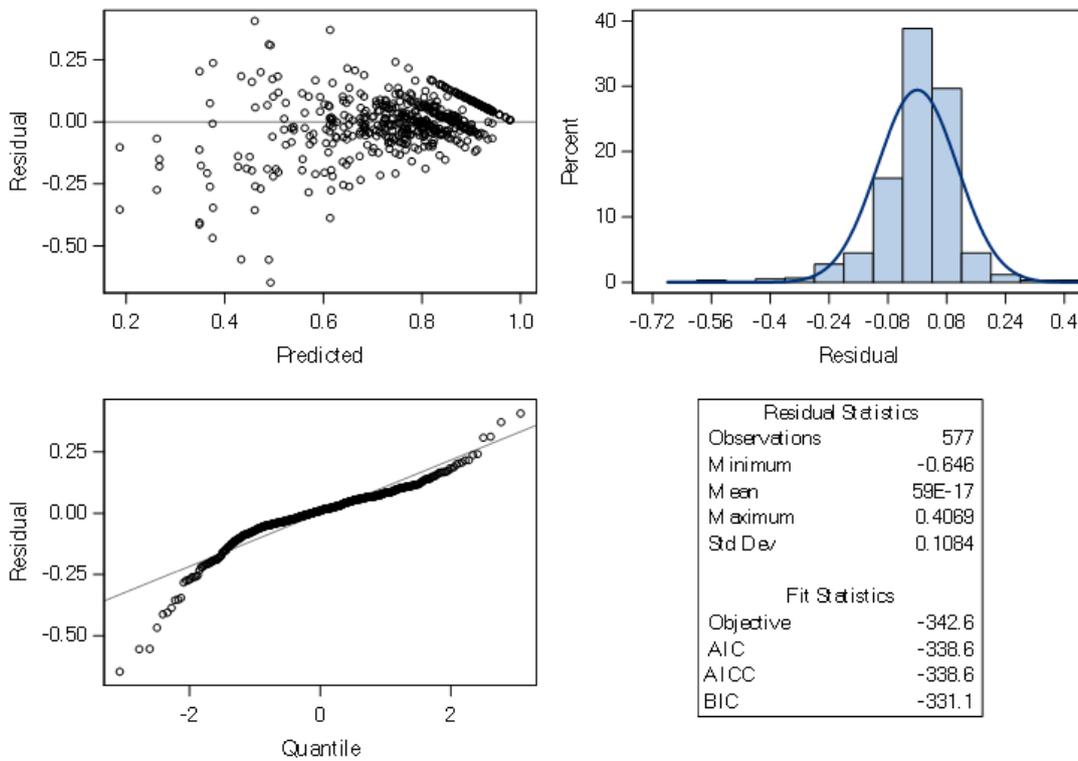


Tableau 33. Valeurs d'utilité à l'inclusion chez les patients des études PRIME et PRIME 2 – source : rapport technique de l'industriel juin 2023

Valeurs d'utilités à l'inclusion dérivées avec la matrice de pondération française	Bras BSC	Bras Dupilumab + BSC	Tous patients
	N= 158	N= 153	N= 311
Moyenne (SD)	0,801 (0,232)	0,785 (0,235)	0,793 (0,233)
Médiane	0,906	0,906	0,906
Q1 ; Q3	0,689 ; 0,958	0,683 ; 0,958	0,689 ; 0,958
Min ; Max	-0,15 ; 1,00	0,02 ; 1,00	-0,15 ; 1,00

#### 4.1.4. Mesure et valorisation des coûts

##### 4.1.4.1. Mesure, valorisation et calcul des coûts

Tous les coûts sont valorisés en Euros<sub>2022</sub>.

#### Coût d'acquisition et d'administration des traitements

Tableau 34 : Posologie des interventions comparées dans le modèle – source : rapport technique de l'industriel juin 2023

Traitement	Dose par prise	Cycles
Dupilumab	300mg	Jour 1 d'un cycle de 14 jours
Dermocorticoïdes	Application tous les jours – 100g par intervalle de 14 jours	
Inhibiteurs de la calcineurine	Application tous les jours – 100g par intervalle de 42 jours	

Tableau 35 : Traitements de secours – source : rapport technique de l'industriel juin 2023

Traitement	Dose par prise	Durée
Dexaméthasone	0,5 mg, 1 fois par jour	14 jours
Prednisolone	5 mg, 1 fois par jour	14 jours
Ciclosporine	25 mg, 2 fois par jour	56 jours
Hydroxychloroquine sulfate	200 mg, 1 fois par jour	14 jours
Méthotrexate	2,5 mg, 1 fois par semaine	14 jours
Méthylprednisolone	2 mg, 1 fois par jour	14 jours
Thalidomide	50 mg, 1 fois par jour	14 jours
Triamcinolone actéonidé	40 mg, 1 fois par jour	14 jours
Tramadol	50 mg, 4 fois par jour	14 jours
Amitriptyline	25 mg, 1 fois par jour	42 jours

Féxofenadine	180 mg, 1 fois par jour	14 jours
Levocétirizine	5 mg, 1 fois par jour	14 jours
Diflucortolone valérate	100g pour 14 jours	14 jours
Bétaméthasone dipropionate	100g pour 14 jours	14 jours
Calcipotriol + bétaméthasone dipropionate	100g pour 14 jours	14 jours
Bétaméthasone valérate	100g pour 14 jours	14 jours
Clobétasol	100g pour 14 jours	14 jours

Tableau 36 : Coûts d'acquisition des différents traitements de comparaison – source : rapport technique de l'industriel juin 2023

Traitement	Voie d'administration	Conditionnement	Mode de financement	PPTTC
Dupilumab	Sous cutanée	Seringue ou Stylo prérempli 300mg (x2)	En ville	██████ €
<b>Dermocorticoïdes</b>				
Hydrocortisone 0,1%	Crème	Tube de 30g	En ville	4,13 €
Bétaméthasone 0,1%	Crème	Tube de 30g	En ville	3,67 €
Bétaméthasone 0,1%	Pommade	Tube de 30g	En ville	3,64 €
Clobéthasone 0,05%	Crème	Tube de 10g	En ville	2,87 €
<b>Inhibiteurs de la calcineurine</b>				
Tacrolimus 0,03%	Pommade	Tube de 30g	En ville	27,70 €
Tacrolimus 0,01%	Pommade	Tube de 30g	En ville	24,20 €

Tableau 37 : Coûts d'acquisition des traitements de secours – source : rapport technique de l'industriel juin 2023

Traitement	Voie d'administration	Conditionnement	Mode de financement	PPTTC
Dexaméthasone	Orale	1 boîte de 30 comprimés	En ville	5,22 €
Prednisolone	Orale	1 boîte de 28 comprimés	En ville	3,18 €
Cyclosporine	Orale	1 boîte de 60 capsules	En ville	46,90 €
Sulfate d'hydroxychloroquine	Orale	1 boîte de 30 comprimés	En ville	4,93 €
Méthotrexate	Orale	1 boîte de 24 comprimés	En ville	6,02 €
Méthylprednisolone	Orale	1 boîte de 30 comprimés sécables	En ville	4,05 €
Thalidomide	Orale	Gélule	Rétrocession	29,29 €
Triamcinolone acetonide	Sous cutanée	1 flacon de 1ml	En ville	3,58 €
Tramadol	Orale	1 boîte de 30 gélules	En ville	4,95 €

<b>Amitriptyline</b>	Orale	1 boîte de 60 comprimés	En ville	4,92 €
<b>Fexofenadine</b>	Orale	1 boîte de 15 comprimés	En ville	3,96 €
<b>Levocetirizine</b>	Orale	1 boîte de 28 comprimés	En ville	5,38 €
<b>Diflucortolone valérate</b>	Locale	Tube de 30g	En ville	4,09 €
<b>Bétaméthasone dipropionate</b>	Locale	Tube de 30g	En ville	3,51 €
<b>Calcipotriol + bétaméthasone dipropionate</b>	Locale	Tube de 60g	En ville	17,84 €
<b>Bétaméthasone valérate</b>	Locale	Tube de 30g	En ville	3,67 €
<b>Clobétasol</b>	Locale	Tube de 15g	En ville	3,54 €

Tableau 38 : Valorisation d'une injection sous-cutanée – source : rapport technique de l'industriel juin 2023

<b>Injection sous cutanée</b>	<b>AMI 1</b>
<b>Actes techniques (AMI)</b>	3,15 €
<b>Cotation</b>	1
<b>Actes techniques * Cotation = AMI * 1</b>	3,15 €
<b>Majoration acte unique (MAU)</b>	1,35 €
<b>Indemnité Forfaitaire de Déplacements (IFD)</b>	2,50 €
<b>Total</b>	7,00 €

Tableau 39 : Synthèse des coûts appliqués par bras de traitement annuel – source : rapport technique de l'industriel juin 2023

Poste de coût	DUPIXENT®	BSC seul
<b>DUPIXENT®</b>	██████ €	-
<b>Administration</b>	7,00 € (une seule fois)	-
<b>Traitements topiques</b>	465,94 €	465,94 €
<b>Total</b>	██████ €	465,94 €

## Coût de suivi de la pathologie

Tableau 40 : Nombres de zones atteintes selon le score 5-D itch scale, par quartile – source : rapport technique de l'industriel juin 2023

Score 5-D itch scale	N	Nombre de zones atteintes
<b>Q1</b>	28	3,54
<b>Q2</b>	45	5,69
<b>Q3</b>	38	6,55
<b>Q4</b>	30	7,80
<b>TOTAL</b>	141	5,94

Il a été considéré que le premier quartile correspondait à des patients légers et que les trois autres correspondaient à des patients modérés à sévères. Les répondants sont des patients légers alors que les non répondants restent des patients atteints d'un PN modéré à sévère.

Tableau 41 : Ressources consommées par les patients PN français pour la prise en charge et le suivi médical – source : rapport technique de l'industriel juin 2023

Ressource	Fréquence de consommation annuelle
<b>Médecin généraliste</b>	Répondeurs : 0,86 Non répondants : 3,09
<b>Dermatologue</b>	Répondeurs : 2,36 Non répondants : 3,07
<b>Spécialiste</b>	Répondeurs : 0,07 Non répondants : 0,21
<b>Acte infirmier</b>	Répondeurs : 0,00 Non répondants : 0,25

Tableau 42 : Fréquence annuelle des hospitalisations pour les patients PN français – source : rapport technique de l'industriel juin 2023

Ressource	Fréquence de consommation annuelle
<b>Hospitalisations</b>	Répondeurs : 0 Non répondants : 0,25

Tableau 43 : Restes à charge annuels – source : rapport technique de l'industriel juin 2023

	Reste à charge annuel moyen
<b>Patient moyen</b>	855 €
<b>En fonction du score 5-D itch-scale</b>	
<b>1er quartile (n=28)</b>	298 €
<b>2ème quartile (n=45)</b>	578 €
<b>3ème quartile (n=38)</b>	1 096 €
<b>4ème quartile (n=30)</b>	1 467 €
<b>Coût en fonction de la réponse</b>	Répondeurs : 298 € Non répondants : 988,21 €

Tableau 44 : Valorisation du coût des consultations médicales – source : rapport technique de l'industriel juin 2023

Spécialité	Honoraires (France métropolitaine, APE, 2020)	Somme consultations, visites, actes (France métropolitaine) APE	Coût unitaire (€2020)	Coût unitaire actualisé (€2022)
<b>Médecin généraliste</b>	7 843 577 139,55 €	195 603 843	40,10 €	39,89 €
<b>Dermatologue</b>	336 389 850,95 €	7 125 903	47,21 €	48,05 €
<b>Spécialiste</b>	12 490 810 354,55 €	198 561 818	62,91 €	62,52 €

Le coût moyen d'une hospitalisation pour PN est estimé à partir des données de l'ATIH répertoriant les hospitalisations pour le diagnostic CIM 10 L281 (Prurigo nodulaire) des hôpitaux privés et publiques (données 2021). Il est valorisé sur la base de la répartition des GHM 09M071 09M072, 09M073, pondéré par les coûts issus de l'ENCC 2019.

Tableau 45 : Coût des hospitalisations – source : rapport technique de l'industriel juin 2023

Ressource	Coût unitaire (incluant les coûts de transport)
Hospitalisations	3 411,83 €

Pour la modélisation, le reste à charge modélisé pour les patients répondeurs sera celui des patients légers (1er quartile), soit 298 € par an. Pour les patients non-répondeurs, le reste à charge modélisé est une moyenne pondérée pour les patients modérés à sévère (quartiles 2 à 4), soit 988,21 € par an.

Tableau 46 : Coûts annuels liés au suivi de la maladie et ses complications selon le statut du patient – source : rapport technique de l'industriel juin 2023

Ressource	Répondeur	Non répondeur
Consultation en médecine générale	34,27 €	123,91 €
Consultation en dermatologie	110,72 €	144,04 €
Consultation spécialiste	4,38 €	13,13 €
Acte infirmier	-	2,50 €
Hospitalisations	-	852,96 €
Reste à charge dont émoullients	298,00 €	988,21 €
Total	447,37 €	2 124,74 €

## Coût de prise en charge des effets indésirables

Tableau 47 : Estimation des ressources consommées dans le cadre de la prise en charge des événements indésirables de grade 1-2 – source : rapport technique de l'industriel juin 2023

Evènement indésirable	Hypothèses
Conjonctivite allergique	Consultation généraliste + lavages oculaires + collyres antiallergiques
Réaction au site d'injection	Consultation dermatologue
Infection de la peau	Consultation dermatologue
Herpès oral	Consultation généraliste + traitement antiviral par voie générale à base d'aciclovir
Conjonctivite infectieuse	Consultation généraliste + lavages oculaires + antiseptiques locaux ou antibiotiques

Tableau 48 : Coûts des traitements prescrits dans le cadre de la prise en charge des EI – source : rapport technique de l'industriel juin 2023

Traitement	Coût
Lavage oculaire	3,40 €
Collyre antiallergique	6,99 €
Traitement antiviral (à base d'aciclovir)	9,71 €
Antiseptiques locaux	3,24 €

Antibiotiques	4,73 €
---------------	--------

Tableau 49 : Coûts liés la prise en charge des événements indésirables de grade 1-2 – source : rapport technique de l'industriel juin 2023

Evènement indésirable	Coût
Conjonctivite allergique	50,27 €
Réaction au site d'injection	48,05 €
Infection de la peau	48,05 €
Herpès oral	51,06 €
Conjonctivite infectieuse	51,26 €

## Coût de transport

Tableau 50 : Coût de transport – source : rapport technique de l'industriel juin 2023

Nombre de transports effectués en 2020	Montants remboursés en 2020	Coût moyen d'un trajet en €2020	Coût actualisé en €2022	Coût aller-retour €2022
61 000 000	5 000 000 000 €	70,49 €	70,06 €	140,12 €

## 4.1.5. Validation

### Validation interne

Tableau 51 : Pourcentage de patients répondeurs au cours du temps, par bras de traitement (issus du modèle et issus des essais cliniques) – source : rapport technique de l'industriel juin 2023

	Modèle	Essais PRIME et PRIME 2
Pourcentage de répondeurs dans le bras dupilumab + BSC à 24 semaines 48 semaines	58,8 %	58,8 %
	57,6 %	-
Pourcentage de répondeurs dans le bras dupilumab + BSC à 24 semaines 48 semaines	19,0 %	19,0 %
	19,0 %	-

Tableau 52. Pourcentage de patients restant sous dupilumab + BSC et sous BSC seul – source : rapport technique de l'industriel juin 2023

	Patients restants sous dupilumab + BSC	Patients passant sous BSC seul

Répartition des patients dans le bras dupilumab + BSC à		
24 semaines		
48 semaines	58,8 %	41,2 %
2 ans	57,6 %	42,3 %
10 ans	54,6 %	45,0 %
20 ans	37,1 %	59,3 %
	22,2 %	67,0 %

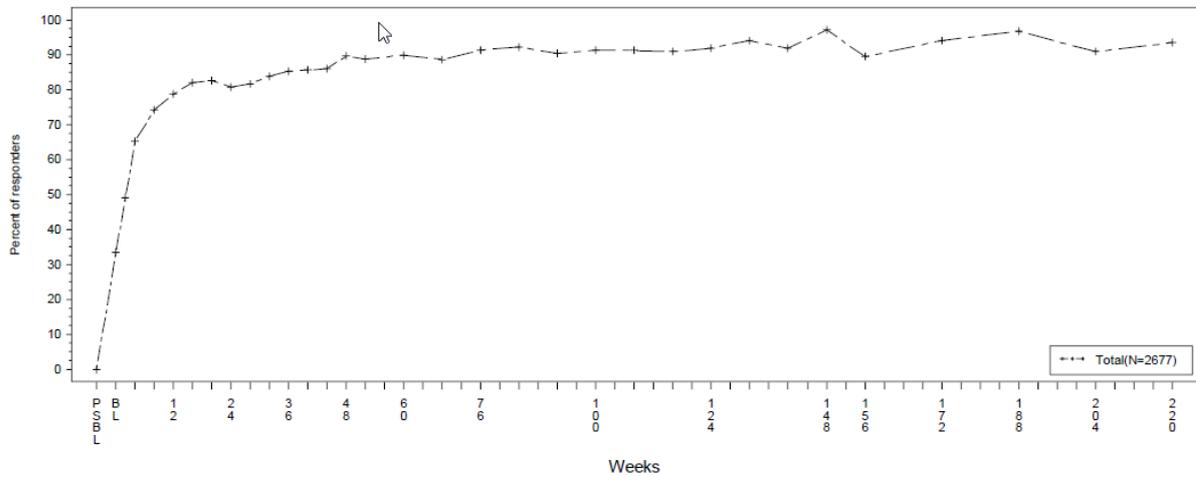
## Validation externe

Tableau 53 : Caractéristiques des patients de l'étude OLE – source : rapport technique de l'industriel juin 2023

	Patients de l'étude OLE (n=2677)
Age, moyenne (SD)	39,2 (13,42)
Sexe	
Hommes	60,2%
Femmes	39,8%
DA diagnostiquée depuis	29,9 ans
EASI (0-72) (SD)	16,39 (14,6)
EASI-75 n (%) (A l'inclusion, par rapport à l'étude mère)	884 (33%)
Score IGA moyen (SD)	2,7 (0,95)
0 ou 1	11,9%
2	22,8%
3	48,1%
4	17,1%

Figure 11 : Pourcentage de patients avec une réduction de 75% du score EASI (répondeurs) – source : document de réponse aux questions de l'échange technique de l'industriel juin 2023

Figure 6.2.1.1/1 Percentage of Patients Achieving an EASI-75 Relative to Baseline of Parent Study by Visit (Safety Analysis Set)



#Patients at each visit  
Total(N=2677)

Note: PSBL = parent study baseline.

Tableau 54 : Caractéristiques des patients de l'étude rétrospective multicentrique française conduite sur 16 patients – source : rapport technique de l'industriel juin 2023

Caractéristiques patients	N = 16
Sexe M : F	7 ; 9
Age médian [IQR]	56 [36 ; 63,3]
Ancienneté du diagnostic (années)	6 [4,75 ; 13]
Nombre de traitement antérieurs	4 [3,75 ; 7]
<b>Nombre de lésions à baseline</b>	
>50	56,3 %
10-50	43,8 %
NRSI à baseline médian [IQR]	8,5 [7,75 ; 9,25]

F, female; IQR, interquartile range; M, male; n, number; NRSI, numerical rating scale of itch.

Tableau 55 : Utilités EQ-5D-3L issues de l'étude ECLA PN – source : rapport technique de l'industriel juin 2023

	Patients légers (n = 18)	Patients modérés (n = 6)	Patients sévères (n = 46)	Total (n = 70)
Utilité (moyenne)	0,783	0,717	0,389	0,519

Tableau 56 : Comparaison des utilités issues des essais PRIME et PRIME 2 et de l'étude ECLA PN (patients non-répondeurs) – source : rapport technique de l'industriel juin 2023

	Essais PRIME et PRIME 2 Patients non-répondeurs	ECLA PN Patients modérés	ECLA PN Patients sévères

Utilité (EQ-5D-3L)	0,700	0,717	0,389
--------------------	-------	-------	-------

Tableau 57 : Comparaison des utilités issues des essais PRIME et de l'étude ECLA PN (patients répondeurs) – source : rapport technique de l'industriel juin 2023

	Essais PRIME et PRIME 2 Patients répondeurs	ECLA PN Patients légers
Utilité (EQ-5D-3L)	0,838	0,783

Tableau 58 : Comparaison des utilités issues de l'essai CHRONOS (DUPIXENT® ou BSC) – source : rapport technique de l'industriel juin 2023

Utilité (EQ-5D-3L)	Essai CHRONOS DUPIXENT®	Essai CHRONOS BSC
Semaine 12	0,904	0,799
Semaine 24	0,919	0,824

Tableau 59 : Coûts de suivi en fonction de la source de données – source : rapport technique de l'industriel juin 2023

	Fréquences issues de l'étude de consommation de ressources en France	Fréquences issues de la DA avec application du ratio DA/PN	Fréquences issues de la DA sans application du ratio DA/PN	Fréquences issues de l'étude UK spécifique au PN
Coûts de suivi patients répondeurs	447,37 €	2 739,60 €	757,84 €	2 460,64 €
Coûts de suivi patients non-répondeurs	2 124,74 €	11 718,89 €	2 310,28 €	5 127,58 €

Tableau 60 : Pourcentage de patients répondeurs au cours du temps, par bras de traitement – source : rapport technique de l'industriel juin 2023

	Modèle PN	OLE (DA Score EASI 75)	CHRONOS (DA Score EASI 75)	Calugareanu et al.
<b>Pourcentage de répondeurs dans le bras dupilumab + BSC à</b>	24 semaines : 58,8% 48 semaines : 57,6 %	Semaine 104 : 91,4%  Semaine 148 : 97,2 %  Semaine 204 : 90,9 %	Semaine 16 : 68,9 %  Semaine 52, parmi les répondeurs à la semaine 16 : 65,2 %	Semaine 12 : 18,8 % réponse complète ; 75 % réponse partielle 31,3 % à pas de différence dans les taux de réponses entre sous-groupe atopique et non atopique.  Semaine 24 (6 mois) : 50 % réponse complète et 41,7 % réponse partielle.  Semaine 52 : 66,7 % réponse complète et 33,3 % partielle.
<b>Pourcentage de répondeurs dans le BSC</b>	24 semaines : 19,0 % 48 semaines : 19,0 %	Non disponible	Semaine 16 : 23,2 % Semaine 52 : 21,6 %	Non disponible

Tableau 61 : Pourcentage d'arrêt de traitement annuel – source : rapport technique de l'industriel juin 2023

	Modèle	OLE	CHRONOS	Calugareanu et al.
<b>Pourcentage de répondeurs dans le bras dupilumab + BSC à</b>	4,28 %	3,7 %	5,13 %	1 seul arrêt reporté dans la publication (6,25 %), mais plus que 6 patients sur 16 avec un suivi à 12 mois.

## Validation croisée

Tableau 62 : Comparaison des hypothèses et des choix de modélisation – source : rapport technique de l'industriel juin 2023

Libellé	Hypothèses pour ce dossier	Hypothèses retenues dans la DA (2018 et 2020)	Comparaison
<b>Modélisation</b>			
Horizon temporel	20 ans	20 ans	Identique
Structure du modèle de Markov	Etats de santé basés sur le traitement reçu	Etats de santé basés sur le traitement reçu	Identique
Modélisation des arrêts de traitement	Prise en compte de la réponse au traitement Application d'une probabilité d'arrêt de traitement toutes causes	Prise en compte de la réponse au traitement Application d'une probabilité d'arrêt de traitement toutes causes	Identique
Modélisation des effets indésirables	Coûts moyens à chaque cycle, pas d'application de désutilité	Pas de désutilité liée aux Eis	Identique
<b>Gestion de la dimension temporelle</b>			
Durée des cycles	12 semaines	1 an	La différence n'a pas d'impact sur la modélisation. Des cycles plus courts permettent une précision plus élevée des coûts et bénéfices.
Extrapolation de l'effet traitement	Probabilité d'arrêt de traitement constante dans le temps	Probabilité d'arrêt de traitement constante dans le temps	Identique
Extrapolation de l'utilité	Score d'utilité constant dans le temps	Score d'utilité constant dans le temps	Identique
<b>Estimation des coûts</b>			
Coûts des traitements	Calcul du coût d'acquisition des traitements est basé sur les doses des RCP Administration de DUPIXENT® valorisé par la visite d'une infirmière pour la formation à la première injection	Calcul du coût d'acquisition des traitements est basé sur les doses des RCP Administration de DUPIXENT® valorisé par la visite d'une infirmière pour la formation à la première injection	Identique
Coûts de suivi	Postes de coûts et fréquences estimés à partir de l'étude de consommation de ressources réalisée en France auprès de patients atteints de PN.	Postes de coûts et fréquences des consommations de ressources issues de l'étude GLOBAL AWARE	Source différente mais expliquée par une pathologie différente
Coût des Eis	Eis de grade 1-2 valorisés par le coût de leur prise en	Eis de grade 1-2 valorisés par le coût de leur prise en	Identique

## 4.2. Exploration de l'incertitude

### 4.2.1. Analyse de l'incertitude dans l'analyse de référence

Tableau 63 : Paramètres considérés dans les analyses de sensibilité probabiliste et déterministe – source : rapport technique de l'industriel juin 2023

Paramètres	Valeur de référence	Analyses déterministes			Analyses probabilistes	
		Variation	Borne basse	Borne haute	Distribution, paramètres	Justification
<b>Population simulée</b>						
Pourcentage d'hommes	35 %	+/-10 %	31%	38%	Beta	Tester l'impact des caractéristiques des patients
Poids moyen	73,9 kg	+/-10 %	66,5 kg	81,3 kg	Log-normale	
<b>Paramètres efficacité et tolérance</b>						
Probabilité de réponse à la sortie de l'arbre de décision – bras BSC	19,0 %	+/-10 %	17,1 %	20,9 %	Beta	Tester l'impact d'une éventuelle mésestimation de la réponse
Probabilité de réponse à la sortie de l'arbre de décision – bras dupilumab + BSC	58,8 %	+/-10 %	52,9 %	64,7 %	Beta	
Arrêts de traitement sous dupilumab	4,28 %	+/-10 %	3,9 %	4,7 %	Beta	
Taux de conjonctivite allergique – dupilumab	4,04 %	+/-10 %	3,6 %	4,4 %	Beta	Tester l'impact d'une éventuelle mésestimation de la fréquence d'apparition des Eis dans chacun des bras de traitement
Taux de réaction au site d'injection – dupilumab	6,06 %	+/-10 %	5,5 %	6,7 %	Beta	
Taux d'infection de la peau - dupilumab	1,01 %	+/-10 %	0,9 %	1,1 %	Beta	
Taux d'herpès oral - dupilumab	2,02 %	+/-10 %	1,8 %	2,2 %	Beta	
Taux de conjonctivite infectieuse - dupilumab	3,03 %	+/-10 %	2,7 %	3,3 %	Beta	
Taux de conjonctivite allergique - BSC	1,11 %	+/-10 %	1,0 %	1,2 %	Beta	
Taux de réaction au site d'injection - BSC	0,00 %	+/-10 %	0,0 %	0,0 %	Beta	
Taux d'infection de la peau - BSC	0,00 %	+/-10 %	0,0 %	0,0 %	Beta	

Taux d'herpès oral - BSC	0,00 %	+/-10 %	0,0 %	0,0 %	Beta
Taux de conjonctivite infectieuse - BSC	1,11 %	+/-10 %	1,0 %	1,2 %	Beta

### Scores d'utilité

Différentiel d'utilité appliqué à l'utilité de dupilumab + BSC – Arbre de décision	0,921	+/-10 %	0,916	0,926	Beta ou Cholesky	<p>Analyse principale : Utilités issues de la régression, aussi la distribution de probabilité associée aux scores d'utilité pour l'ASP est la Distribution normale multivariée basée sur la décomposition de Cholesky : Une distribution normale est effectuée sur chacun des coefficients des variables du modèle de régression en partant de la décomposition de Cholesky de la matrice de variance covariance et permettant des tirages aléatoires corrélées entre les variables. Les nouveaux coefficients obtenus permettent de calculer les utilités de la PSA.</p> <p>Le choix de tester une variation autour du différentiel d'utilité entre les états permet de tester l'impact d'une éventuelle mésestimation du gain attendu par un traitement sous DUPIXENT® et génère des résultats interprétables.</p>
Différentiel d'utilité appliqué à l'utilité de « dupilumab + BSC » - Markov	0,952	+/-10 %	0,944	0,960	Beta ou Cholesky	

### Paramètres de coûts

Coûts d'acquisition des topiques - hydrocortisone	4,13 €	+/-10 %	3,72 €	4,54 €	Non varié	Tester l'impact d'une augmentation ou diminution des coûts actuels.
Coûts d'acquisition des topiques – bétaméthasone crème	3,67 €	+/-10 %	3,30 €	4,04 €	Non varié	Deux types de coûts sont pris en compte dans la DSA et non la PSA :
Coûts d'acquisition des topiques - bétaméthasone pommade	3,64 €	+/-10 %	3,28 €	4,00 €	Non varié	Les coûts du BSC qui sont sans aucun impact attendu, les variations de prix s'appliquent à l'identique dans les deux bras (BSC seul et DUPIXENT® + BSC).
Coûts d'acquisition des topiques - clobéthasone	2,87 €	+/-10 %	2,58 €	3,16 €	Non varié	Les coûts des EI car la variation des fréquences par bras traitement est prise en compte.
Coûts d'acquisition des topiques – tacrolimus 0,03%	27,70 €	+/-10 %	24,93 €	30,47 €	Non varié	
Coûts d'acquisition des topiques - tacrolimus 0,1%	24,20 €	+/-10 %	21,78 €	26,62 €	Non varié	

Coûts des Els - conjonctivite allergique	50,27 €	+/-10 %	45,24 €	55,30 €	Non varié
Coûts des Els - réaction au site d'injection	48,05 €	+/-10 %	43,25 €	52,86 €	Non varié
Coûts des Els - infection de la peau	48,05 €	+/-10 %	43,25 €	52,86 €	Non varié
Coûts des Els - d'herpès oral	51,06 €	+/-10 %	45,95 €	56,17 €	Non varié
Coûts des Els - conjonctivite infectieuse	51,26 €	+/-10 %	46,13 €	56,39 €	Non varié
Coûts de suivi – patients répondeurs	447,37 €	+/-10 %	402,63 €	492,11 €	Gamma
Coûts de suivi – Patients non-répondeurs	2124,74 €	+/-10 %	1 912,27 €	2 337,21 €	Gamma

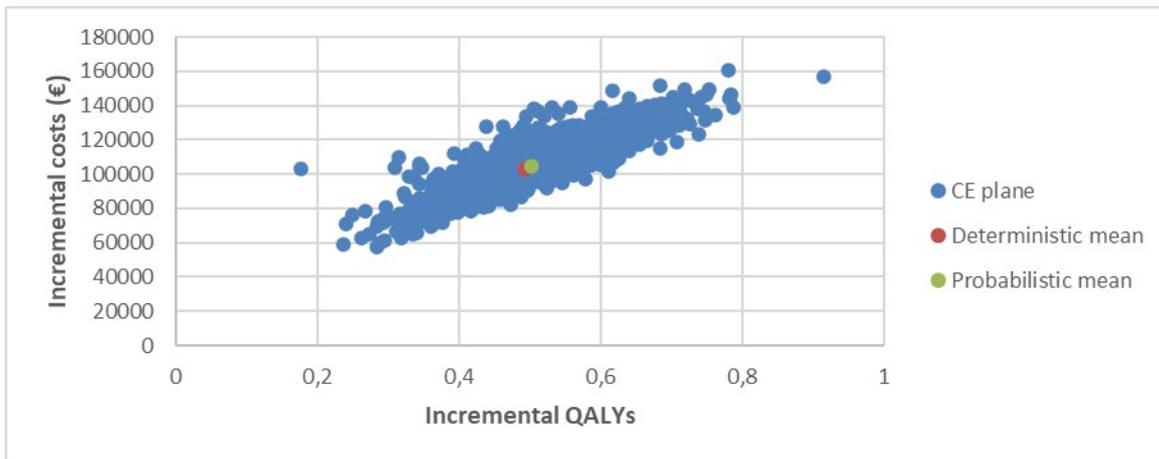
## Analyses déterministes

Tableau 64 : Résultats de l'analyse de sensibilité déterministe sur les variables du modèle – source : rapport technique de l'industriel juin 2023

Analyse principale – RDCR 209 036 €/QALY			RDCR associé à la		% variation du RDCR	
Paramètre	Valeur de référence	Variation	Borne basse	Borne haute	Min	Max
Différentiel d'utilité appliqué à l'utilité de « dupilumab + BSC » - Markov	0,952	0,944 – 0,960	190 422 €	231 592 €	-8,9%	+10,8%
Coûts de suivi chez les patients non-répondeurs	2 124,74 €	1 912,27 € - 2 337,21 €	206 883 €	211 190 €	-1,0%	+1,0%
Probabilité de réponse à la sortie de l'arbre de décision – bras BSC	19,0%	17,1% - 20,9%	207 597 €	211 004 €	-0,7%	+0,9%
Probabilité de réponse à la sortie de l'arbre de décision – bras dupilumab + BSC	58,8%	52,9% - 64,7%	207 822 €	210 508 €	-0,6%	+0,7%
Différentiel d'utilité appliqué à l'utilité de dupilumab + BSC – Arbre de décision	0,921	0,916 – 0,926	208 530 €	209 489 €	-0,2%	+0,2%
Coûts de suivi chez les patients répondeurs	447,37 €	402,63 € - 492,11 €	208 583 €	209 490 €	-0,2%	+0,2%
Arrêts de traitement sous dupilumab	4,28%	3,9% - 4,7%	208 708 €	209 373 €	-0,2%	+0,2%
Pourcentage d'hommes	35%	31% - 38%	209 028 €	209 045 €	0,0%	0,0%
Proportion de réactions au site d'injection - dupilumab	48,1 €	43,2 € - 52,9 €	209 028 €	209 045 €	0,0%	0,0%
Coût unitaire d'une réaction au site d'injection	48,1 €	43,2 € - 52,9 €	209 028 €	209 045 €	0,0%	0,0%

## Analyses probabilistes

Figure 12 : Nuage de points des 1 000 simulations de l'analyse de sensibilité probabiliste – source : rapport technique de l'industriel juin 2023



### 4.2.1.1. Analyse de l'incertitude via des scénarios alternatifs

Tableau 65 : Analyses de sensibilité déterministes sur les choix structurants et les choix de modélisation – source : rapport technique de l'industriel juin 2023

Analyse principale	Analyse de sensibilité	Source/justification de l'option alternative testée
<b>Choix structurants</b>		
Actualisation 2,5 %	0 %, 4,5 %	Guide méthodologique HAS
20 ans	10 ans, vie entière	Guide méthodologique HAS
Etats de santé basés sur le traitement reçu	Etats de santé basés sur la réponse	Autre structure envisageable
<b>Population simulée</b>		
Âge moyen (49,5 ans)	48,5 ans Age des patients de l'accès précoce	Données des patients français des essais PRIME et PRIME 2
<b>Simulation de l'efficacité</b>		
Réponse basée sur l'amélioration du score WI-NRS d'au moins 4 points	Réponse basée sur le pourcentage de score IGA-PN 0 ou 1 Réponse basée sur l'amélioration du score SLEEP-NRS d'au moins 2 points Réponse basée sur le score DLQI	Critères secondaires des essais PRIME et PRIME 2 plus restrictif que celui retenue en analyse principale pour définir la réponse au traitement.
Arrêts de traitement dupilumab issus des essais PRIME et PRIME 2	Arrêts de traitement dupilumab issus de l'essai CHRONOS dans la DA	Source de données alternative issue de l'essai de DUPIXENT® dans la DA
Effet traitement constant sur toute la durée de simulation	Perte d'effet estimée au travers des données de l'étude OLE dans la DA pour le bras DUPIXENT® + BSC et estimation du NICE dans le bras BSC	Tester l'incertitude associée au maintien de l'effet traitement de DUPIXENT®

	<p>Perte d'effet uniquement dans le bras DUPIXENT® + BSC (données OLE)</p> <p>Perte d'effet totale après 4 ans uniquement dans le bras dupilumab + BSC (au-delà de données observées)</p> <p>Ajout de 1 % d'arrêt de traitement supplémentaire</p>	
Source pour documenter l'efficacité	<p>Données d'efficacité estimées via PRIME uniquement</p> <p>Données d'efficacité estimées via PRIME 2 uniquement</p>	Tester la variabilité de l'effet entre les deux essais cliniques

### Simulation de la tolérance

Inclusion des EI	Exclusion des EI	Tester l'incertitude associée aux données de tolérance
------------------	------------------	--

### Variables d'utilité

<p>Utilités EQ-5D-5L issues des essais PRIME et PRIME 2</p> <p><b>Arbre de décision</b></p> <p>Bras « dupilumab + BSC » : 0,921</p> <p>Bras « BSC » : 0,872</p> <p><b>Modèle de Markov</b></p> <p>Etat « dupilumab + BSC » : 0,952</p> <p>Etat « BSC » : 0,872</p>	<p>Utilités EQ-5D-5L issues des essais PRIME et PRIME 2, en fonction de la réponse</p> <p><b>Arbre de décision</b></p> <p>Bras « dupilumab + BSC » : 0,921</p> <p>Bras « BSC » : 0,872</p> <p><b>Modèle de Markov</b></p> <p>Etat « dupilumab + BSC » : 0,950</p> <p>Etat « BSC » : 0,875</p> <p>Utilités EQ-5D-3L issues essais PRIME et PRIME 2</p> <p><b>Arbre de décision</b></p> <p>Bras « dupilumab + BSC » : 0,778</p> <p>Bras « BSC » : 0,744</p> <p><b>Modèle de Markov</b></p> <p>Etat « dupilumab + BSC » : 0,847</p> <p>Etat « BSC » : 0,729</p> <p>Utilités EQ-5D-3L issues de l'étude ECLA PN</p>	<p>Tester l'incertitude associée aux données d'utilité</p> <p>Source externe : étude ECLA PN</p>
--	---	--

#### Arbre de décision

Bras « dupilumab + BSC » : 0,778

Bras « BSC » : 0,744

#### Modèle de Markov

Etat « dupilumab + BSC » : 0,783

Etat « BSC » : 0,553

Utilité EQ-5D-3L issues de l'étude CHRONOS dans la DA :

#### Arbre de décision

Bras « dupilumab + BSC » : 0,904

Bras « BSC » : 0,799

#### Modèle de Markov

Etat « dupilumab + BSC » : 0,919

Etat « BSC » : 0,824

### Variables de coût

Prix de DUPIXENT® : █████ €	████████████████████	Guide méthodologique HAS
Coûts de traitement du BSC	<p>BSC sans traitement du PN (dermo-corticoïdes et inhibiteurs de la calcineurine)</p> <p>Prise en compte de l'observance dans le bras placebo des essais cliniques aux traitements par dermo-corticoïdes et inhibiteur de la calcineurine.</p>	Tester l'incertitude associée aux traitements du BSC
Fréquence des consultations et hospitalisations estimées à partir de l'étude de consommation de ressources réalisée en France auprès de patients atteints de PN.	<p>Estimation des fréquences de consultations à partir de l'avis d'efficacité de DUPIXENT® dans la DA, avec application du ratio DA/PN</p> <p>Estimation des fréquences de consultations à partir de l'avis d'efficacité de DUPIXENT® dans la DA, sans application du ratio DA/PN</p> <p>Estimation des fréquences de consultations à partir de l'étude UK PN</p> <p>Pas de prise en compte du reste à charge</p>	Tester l'incertitude associée à l'estimation des coûts de suivi

## Résultats des analyses en scénario

Tableau 66 : Résultats de l'analyse de l'incertitude – source : rapport technique de l'industriel juin 2023

Hypothèse	Analyse de sensibilité	RDCR Coût/QALY	Variation du RDCR
<b>RDCR de l'analyse de référence : 209 036 €/QALY</b>			
<b>Caractéristiques des patients</b>	Age des patients français des essais PRIME et PRIME 2	209 707 €	+0,3 %
	Age des patients de l'accès précoce	215 771 €	+3,2 %
<b>Source pour documenter l'efficacité (données poolées PRIME et PRIME 2)</b>	Données d'efficacité estimées via PRIME uniquement	208 679 €	-0,2 %
	Données d'efficacité estimées via PRIME 2 uniquement	209 385 €	+0,2 %
<b>Critère de réponse</b>	Réponse basée sur le pourcentage de score IGA-PN 0 ou 1	211 877 €	+1,4 %
	Réponse basée sur l'amélioration du score SLEEP-NRS d'au moins 2 points	214 581 €	+2,7 %
	Réponse basée sur l'amélioration du score DLQI d'au moins 9 points	182 423 €	-12,7 %
<b>Arrêts de traitement dupilumab</b>	Issus de l'essai CHRONOS dans la DA	209 710 €	+0,3 %
<b>Perte d'effet</b>	Perte d'effet estimée au travers des données de l'étude OLE dans la DA pour le bras dupilumab + BSC et estimation du NICE dans le bras BSC	108 724 €	-48,0 %
	Perte d'effet uniquement dans le bras dupilumab + BSC (données OLE)	212 721 €	+1,8 %
	Perte d'effet totale après 4 ans uniquement dans le bras dupilumab + BSC (au-delà de données observées)	230 004 €	+10,0 %
	Ajout de 1 % d'arrêt de traitement supplémentaire	212 132 €	+1,4 %
<b>EI</b>	Exclusion des EI	208 836 €	-0,1 %
<b>Utilités</b>	Utilités en fonction des patients répondeurs et non-répondeurs	222 929 €	+6,6 %
	Essais PRIME/PRIME 2 : Utilités moyenne observées (EQ5D-5L) algorithme Andrade et al.	157 800 €	-24,5 %
	Essais cliniques PRIME/PRIME 2 : Utilité EQ-5D-5L avec le modèle de régression intégrant l'effet traitement (non significatif)	243 202 €	+16,3 %
	Essais PRIME/PRIME 2 : Utilités EQ-5D-3L (valorisées pour la France)	123 647 €	-40,8 %
	Utilités EQ-5D-3L issues de l'étude ECLA	62 710 €	-70,0 %
	Score d'utilité issus de l'étude CHRONOS dans la DA	173 068 €	-17,2 %
<b>Coûts de suivi</b>	Estimation des fréquences à partir de l'étude de consommation de ressources réalisée en France auprès	138 148 €	-33,9 %

	de patients atteints de PN avec prise en compte du ratio uniquement pour les hospitalisations.		
	Etude de consommation de ressources française auprès de patients PN avec Q1 et Q2 associés au PN léger et Q3 et Q4 au PN modéré à sévère.	201 724 €	-3,5 %
	Estimation des fréquences à partir de l'avis d'efficacité de DUPIXENT® dans la DA, avec application du ratio DA/PN Répondeurs : 2 739,60 €/an Non-répondeurs : 11 718,89 €/an	135 024 €	-35,4 %
	En utilisant les résultats de l'étude GLOBAL AWARE FRANCE dans la DA, sans application du ratio DA/PN Répondeurs : 757,84 €/an Non-répondeurs : 2 310,28 €/an	210 303 €	+0,6 %
	En utilisant les résultats de l'étude spécifique au PN réalisée au Royaume-Uni, rapportant des fréquences de consommation de ressources de santé remboursables spécifiques au prurigo nodulaire Répondeurs : 2 460,64 €/an Non-répondeurs : 5 127,58 €/an	199 006 €	-4,8 %
	Pas de prise en compte du reste à charge	216 032 €	+3,3 %
<b>Coût de traitement de BSC</b>	BSC sans traitement du PN (dermocorticoïdes et inhibiteurs de la calcineurine)	209 036 €	0 %
	Non répondeurs : observance de 50 % aux traitements du BSC et 7 % des patients recevant immunosuppresseurs/ Répondeurs observant à 100 % aux traitements du BSC.	211 225€	+1,0 %
	Prise en compte de l'observance dans le bras placebo des essais cliniques aux traitements par dermocorticoïdes et inhibiteur de la calcineurine.	208 517 €	-0,2 %

# 5. Complément D. Analyse d'impact budgétaire

## 5.1. Présentation de la méthodologie

### 5.1.1. Choix structurants de l'analyse d'impact budgétaire

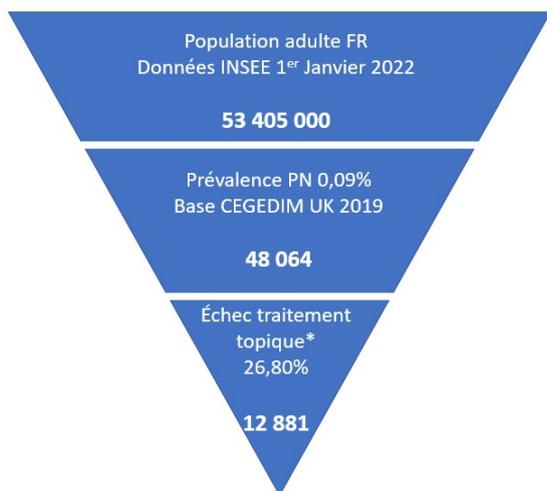
#### Population d'analyse et population cible

Les données épidémiologiques sur le prurigo nodulaire sont limitées. Des études européennes ont été menées récemment afin d'évaluer la prévalence du prurigo nodulaire :

- Une étude française monocentrique (CHU de Brest), publiée en 2020 (Misery et al. 2021) et réalisée sur la base du registre de données du CHU de Brest chaînées aux données du PMSI, a estimé la prévalence du PN de l'adulte à 0,008 %. L'auteur explique que cette prévalence est faible au regard de celle d'autres pays car elle repose sur une définition plus restrictive du prurigo nodulaire que celle actuellement en vigueur, à la suite du travail mené par le Groupe de Travail sur le prurigo nodulaire au sein de l'EADV (Misery et al. 2021).
- Une étude allemande a estimé la prévalence du prurigo nodulaire à 0,11% sur la base des données médico administratives allemandes entre 2012 et 2015, avant que la classification internationale des maladies (CIM) soit mise à jour avec le code diagnostic du prurigo nodulaire, en 2015 (Ständer S et al. 2020).

Devant la disparité de ces prévalences, due en grande partie à une définition hétérogène du prurigo nodulaire en amont du consensus de l'IFSI, (STÄNDER S et al. 2022) l'industriel a réalisé une analyse sur la base CEGEDIM du Royaume Uni en 2019. La prévalence du prurigo nodulaire a été estimée à 0,09% sur la base du code diagnostic CIM 10- L28-1, spécifique du prurigo nodulaire. Parmi les patients atteints de prurigo nodulaire, 26,8% ont été reconnus en échec d'un traitement topique. Ce taux d'échec est par ailleurs confirmé par une étude européenne descriptive, publiée en 2021, dans laquelle les auteurs Pereira et al. ont rapporté un taux de 28,7% de patients non satisfaits par les options thérapeutiques proposées dans le prurigo nodulaire (Pereira MP et al. 2021). Appliqués à la population française adulte en janvier 2022 (INSEE, 2022), ces taux de prévalence et d'échec à un traitement topique permettent d'estimer la population cible à environ 13 000 patients ( $53\,405\,000 \times 0,09\% \times 26,80\%$ ).

**Figure 13 : Représentation schématique de l'estimation de la population cible pour DUPIXENT dans l'indication du prurigo nodulaire modéré à sévère qui nécessitent un traitement systémique – source : rapport technique de l'industriel juin 2023**



\*Dans l'analyse de la base CEGEDIM UK, un échec à un traitement topique était défini comme la prescription d'au moins 2 traitements topiques pour un même patient

**En conclusion, la population cible de DUPIXENT (dupilumab) peut être estimée à environ 13 000 patients en France.**

Dans le modèle, afin de ne pas sous-estimer l'impact budgétaire la population cible a été arrondie à 13 000 patients. Par ailleurs, chaque année, le taux de croissance de la population est appliqué.

Des analyses de sensibilité sont proposées pour explorer l'impact d'une mésestimation de la population cible. L'estimation de la population cible retenue dans le modèle d'impact budgétaire étant attendue être une borne haute. Une analyse de sensibilité est proposée en testant une réduction de la taille de la population cible de 15%.

**Tableau 67 : Population cible modélisée – source : rapport technique de l'industriel juin 2023**

	2024	2025	2026
<b>Analyse principale</b>	13 000	13 039	13 078
<b>Analyses de sensibilité</b>	11 050	11 083	11 116

## Options comparées

### 5.1.1.1. Prise en charge en vie réelle en France

Tableau 68 : Traitements reçus au cours des 6 derniers mois en Europe centrale (Pereira et al. 2021) – source : rapport technique de l'industriel juin 2023

Traitements	Europe centrale (n=57)
Emollients	80,7 %
Dermocorticoïdes	47,4 %
Antihistaminiques	33,3 %
Ultraviolets	17,5 %
Antidépresseurs	17,5 %
Immunosuppresseurs systémiques	7,0 %
Gabapentin/pregabalin	22,8 %
Psychothérapie	7,0 %
Immunomodulateurs topiques	1,8 %
Autres	8,8 %
Aucun	5,3 %

### 5.1.1.2. Comparateurs inclus dans le modèle

Les essais PRIME et PRIME 2 comparent DUPIXENT® à un bras Best Supportive Care (BSC) composé d'émollients, de dermocorticoïdes et d'inhibiteurs de la calcineurine.

Les participants devaient appliquer des émollients une ou deux fois par jour pendant au moins 5 jours consécutifs sur 7, immédiatement avant le jour 1 et jusqu'à la semaine 36.

Pour les deux bras de traitement :

- Si les participants suivaient un régime stable de dermocorticoïdes ou inhibiteurs de la calcineurine de faible à moyenne puissance lors de la sélection, ils poursuivaient leur application une fois par jour sans diminution progressive de la sélection à la semaine 24.
- Si les participants suivaient un régime stable de dermocorticoïdes puissants au moment de l'inclusion, ils devaient diminuer la puissance de leur traitement à une puissance moyenne de TCS et continuer l'application quotidienne de stéroïdes à partir de la sélection jusqu'à la semaine 24.

Autrement dit, l'administration de DUPIXENT® ne constituait pas une substitution du traitement qui était déjà reçu par le patient.

## 5.1.2. Méthode et hypothèses

### Description générale du modèle

Figure 14 : Structure du modèle d'impact budgétaire de DUPIXENT® – source : rapport technique de l'industriel juin 2023

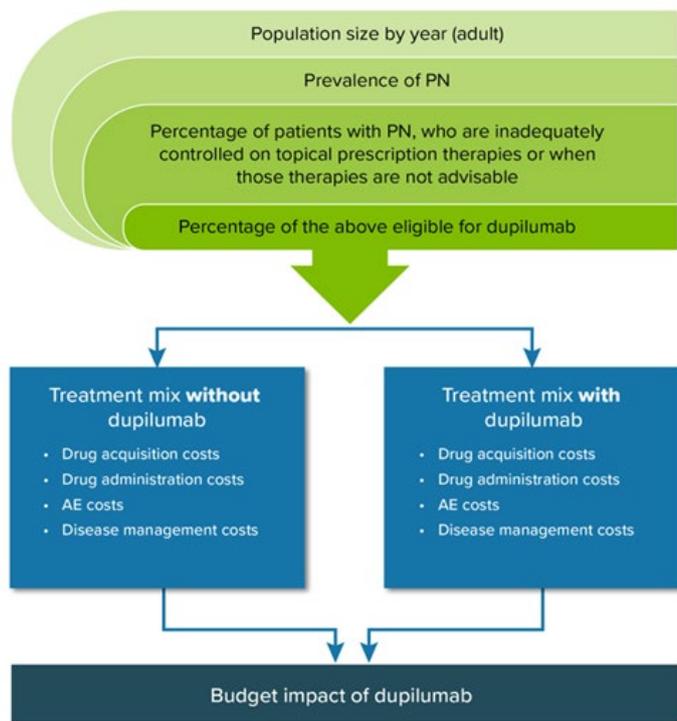


Tableau 69 : Probabilités de réponse pour chaque bras de traitement – source : rapport technique de l'industriel juin 2023

Traitement reçu	Probabilité de réponse Semaine 24	Source
Bras DUPIXENT® + BSC	58,8 %	Essais PRIME et PRIME 2 – critères primaires ; analyse à 24 semaines
Bras BSC	19,0 %	

### Parts de marché

Tableau 70 : Parts de marché du scénario sans DUPIXENT® – source : rapport technique de l'industriel juin 2023

Traitements	Année 1	Année 2	Année 3
BSC	████	████	████
DUPIXENT® + BSC	██	██	██

Tableau 71 : Parts de marché du scénario avec DUPIXENT® – source : rapport technique de l'industriel juin 2023

Traitements	Année 1	Année 2	Année 3
BSC	████	████	████
DUPIXENT® + BSC	████	████	████

## Mesure et valorisation des coûts

Les ressources consommées et les coûts unitaires permettant de les valoriser correspondent à ceux estimés dans le cadre de l'analyse d'efficience.

Pour rappel, les coûts intégrés dans l'AIB correspondent aux :

- coûts d'acquisition des traitements ;
- coûts d'administration des traitements ;
- coûts de prise en charge de la maladie (consultations, hospitalisations) ;
- coûts de prise en charge des événements indésirables (EI) ;
- coûts de transports sanitaires liés aux hospitalisations.

La perspective de l'analyse d'impact budgétaire est la perspective Assurance maladie. Seule les coûts pris en charge par l'Assurance maladie seront donc inclus dans cette analyse.

Le PN n'est pas une pathologie inscrite sur la liste des Affections Longue Durée (ALD). De fait, les ressources associées à la prise en charge de le PN ne sont pas prises en charge à 100% par l'Assurance maladie.

**Tableau 72 : Taux de remboursement des actes et soins médicaux – source : rapport technique de l'industriel juin 2023**

Ressources	Taux de remboursement (Assurance Maladie)
Médecins	70 %
Infirmières	60 %
Médicaments	Entre 30 % et 100 % en fonction du service médical rendu (SMR) obtenu
Hospitalisation	80 %
Frais de transport	65 %

**Tableau 73 : Coûts d'acquisition des différents traitements de comparaison – source : rapport technique de l'industriel juin 2023**

Traitement	Voie d'administration	Conditionnement	PPTTC	Remboursement	PPTTC pour l'AMO
<b>DUPIXENT®</b>	Sous cutanée	Seringue ou stylo pré-rempli 300mg (x2)	██████ €	65 %	██████
<b>Dermocorticoïdes</b>					
<b>Hydrocortisone 0,1 %</b>	Crème	Tube de 30g	4,13 €	65 %	2,68 €
<b>Bétaméthasone 0,1 %</b>	Crème	Tube de 30g	3,67 €	65 %	2,39 €
<b>Bétaméthasone 0,1 %</b>	Pommade	Tube de 30g	3,64 €	65 %	2,37 €
<b>Clobéthasone 0,05 %</b>	Crème	Tube de 10g	2,87 €	65 %	1,87 €
<b>Inhibiteurs de la calcineurine</b>					
<b>Tacrolimus 0,03 %</b>	Pommade	Tube de 30g	27,70 €	65 %	18,01 €
<b>Tacrolimus 0,01 %</b>	Pommade	Tube de 30g	24,20 €	65 %	15,73 €

L'analyse principale repose sur une hypothèse d'une observance de 100%.

## 5.2. Présentation des résultats et exploration de l'incertitude

### 5.2.1. Résultats de l'analyse d'impact budgétaire

#### Populations rejointes simulées dans le modèle

Tableau 74 : Effectifs des populations – source : rapport technique de l'industriel juin 2023

	Traitement	Année 1 (patients)	Année 2 (patients)	Année 3 (patients)
Population cible		13 000	13 039	13 078
<b>Scénario SANS DUPIXENT®</b>				
Population rejointe	BSC	■	■	■
<b>Scénario AVEC DUPIXENT®</b>				
Population rejointe	BSC	■	■	■
	DUPIXENT® + BSC	■	■	■

Tableau 75 : Patients initiant DUPIXENT® – source : rapport technique de l'industriel juin 2023

	Année 1 (patients)	Année 2 (patients)	Année 3 (patients)
Patients initiant DUPIXENT® en année 1	■	■	■
Patients initiant DUPIXENT® en année 2		■	■
Patients initiant DUPIXENT® en année 3			■

#### Coûts totaux et désagrégés par poste

Tableau 76 : Coûts (en €) décomposés par postes de coûts et par traitement dans le scénario sans DUPIXENT® – source : rapport technique de l'industriel juin 2023

Années	Année 1	Année 2	Année 3	Cumul
<b>SCENARIO SANS DUPIXENT®</b>				
Coûts d'acquisition	■	■	■	■
Coûts d'administration	0 €	0 €	0 €	0 €
Coûts des Els	6 387 €	6 406 €	6 425 €	19 218 €
Coûts de prise en charge du PN	8 949 344 €	8 976 192 €	9 003 121 €	26 928 658 €
<b>TOTAL</b>	■	■	■	■

Tableau 77 : Coûts (en €) décomposés par postes de coûts et par traitement dans le scénario avec DUPIXENT® – source : rapport technique de l'industriel juin 2023

Années	Année 1	Année 2	Année 3	Cumul
<b>SCENARIO AVEC DUPIXENT®</b>				
<b>DUPIXENT® + BSC</b>				
Coûts d'acquisition DUPIXENT®	██████████	██████████	██████████	██████████
Coûts d'administration	██████	██████	██████	██████
Coûts des Els	13 137 €	17 275 €	23 817 €	54 229 €
Coûts de prise en charge du PN	8 278 150 €	7 500 370 €	6 476 647 €	22 255 167 €
<b>TOTAL DUPIXENT® + BSC</b>	██████████	██████████	██████████	██████████

## Impact budgétaire

Tableau 78 : Résultats de l'impact budgétaire de l'analyse de référence – source : rapport technique de l'industriel juin 2023

Postes de coûts	Année 1	Année 2	Année 3	Cumul
Acquisition	██████████	██████████	██████████	██████████
Administration	██████	██████	██████	██████
Événements indésirables	6 387 €	6 406 €	6 425 €	19 218 €
Prise en charge du PN	- 671 194 €	- 1 475 822 €	- 2 526 474 €	- 4 673 491 €
<b>TOTAL</b>	██████████	██████████	██████████	██████████

## 5.2.2. Analyses de sensibilité de l'analyse d'impact budgétaire

Tableau 79 : Parts de marché alternatives testées en analyse de sensibilité (+15 % pour les parts de marché de DUPIXENT®) – source : rapport technique de l'industriel juin 2023

Analyse de sensibilité 1 sur les parts de marché alternatives	Année 1	Année 2	Année 3
Scénario 1 : scénario sans DUPIXENT®			
BSC seul	■	■	■
Scénario 2 : scénario avec DUPIXENT®			
BSC seul	■	■	■
DUPIXENT® +BSC	■	■	■

Tableau 80 : Parts de marché alternatives testées en analyse de sensibilité (-15 % pour les parts de marché de DUPIXENT®) – source : rapport technique de l'industriel juin 2023

Analyse de sensibilité 2 sur les parts de marché alternatives	Année 1	Année 2	Année 3
Scénario 1 : scénario sans DUPIXENT®			
BSC seul	■	■	■
Scénario 2 : scénario avec DUPIXENT®			
BSC seul	■	■	■
DUPIXENT® +BSC	■	■	■

## Analyses en scénario

Tableau 81 : Résultats des analyses de sensibilité – source : rapport technique de l'industriel juin 2023

Paramètre	Analyse de référence	de	Analyse de sensibilité	Impact budgétaire	Variation de l'impact budgétaire
Impact budgétaire de l'analyse de référence = ██████████					
Critère d'efficacité	Amélioration du score WI-NRS d'au moins 4 points	du	Pourcentage de score IGA-PN 0 ou 1 : 46,4% de réponders dans le bras DUPIXENT® 17,1% de réponders dans le bras BSC	██████████ €	+0,9 %
			Amélioration du score SLEEP-NRS d'au moins 2 points : 42,5% de réponders dans de bras DUPIXENT® 23,4% de réponders dans le bras BSC	██████████ €	+1,7%
			Amélioration du score DLQI >ou=9 par rapport à la baseline : 64,7% de réponders dans de bras DUPIXENT® 22,8% de réponders dans le bras BSC	██████████ €	-0,2%
Arrêt de traitement sous DUPIXENT®	Issu des essais PRIME et PRIME 2		Arrêt de traitement sous DUPIXENT® issu de l'essai CHRONOS dans la dermatite atopique	██████████ €	+0,04%
Effet traitement sous BSC	Constant dans le temps		Perte d'effet estimée entre les semaines 12 et 24 des essais PRIME et PRIME 2 (62,87% par an)	██████████ €	-0,9%
Els	Inclus		Exclus	██████████ €	-0,03%
Population cible	13 000 en année 1		11 050 en année 1	██████████ €	-15%
Parts de marché	Année 1 : ██████ % Année 2 : ██████ % Année 3 : ██████ %		Année 1 : ██████ % Année 2 : ██████ % Année 3 : ██████ %	██████████ €	+7,6%
			Année 1 : ██████ % Année 2 : ██████ % Année 3 : ██████ %	██████████ €	-7,6%
			Bornes basses des estimations de la DA (échange technique) Année 1 : ██████ % Année 2 : ██████ % Année 3 : ██████ %	██████████ €	-29,9%
			Bornes hautes des estimations de la DA (échange technique)		+11,0%

Paramètre	Analyse de référence	de	Analyse de sensibilité	Impact budgétaire	Variation de l'impact budgétaire
Impact budgétaire de l'analyse de référence = ████████ €					
			Année 1 : █████ % Année 2 : █████ % Année 3 : █████ %	██████ €	
Coûts de suivi			Estimation des fréquences à partir de l'avis d'efficience de DUPIXENT® dans la DA, avec application du ratio DA/PN : Répondeurs : 1 884,44 € Non-répondeurs : 8 621,83 €	██████ €	-29,2%
			Estimation des fréquences à partir de l'avis d'efficience de DUPIXENT® dans la DA, sans application du ratio DA/PN : Répondeurs : 336,93 € Non-répondeurs : 897,24 €	██████ €	+1,0%
			Estimation des fréquences de consultations à partir de l'étude UK PN : Répondeurs : 1 602,38 € Non-répondeurs : 3 108,02 €	██████ €	-3,6%

Tableau 82 : Résultats des analyses de sensibilité sur le prix de DUPIXENT® – source : rapport technique de l'industriel juin 2023

	PPTTC	Impact budgétaire	Variation de l'impact budgétaire
Analyse de référence	██████ €	██████	-
Diminution de █████	██████ €	██████	-5,2%
Diminution de █████	██████ €	██████	-10,4%
Diminution de █████	██████ €	██████	-15,6%

Tableau 83 : Résultats des analyses de sensibilité sur le prix de DUPIXENT® par année – source : rapport technique de l'industriel juin 2023

	PPTTC	Impact budgétaire		
		Année 1	Année 2	Année 3
Analyse de référence	██████ €	██████	██████	██████
Diminution de █████	██████ €	██████	██████	██████

Diminution de [REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Diminution de [REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Source : Rapport technique de l'industriel du 01/06/2023

## Analyse déterministe

Tableau 84 : Paramètres considérés dans l'analyse de sensibilité déterministe – source : rapport technique de l'industriel juin 2023

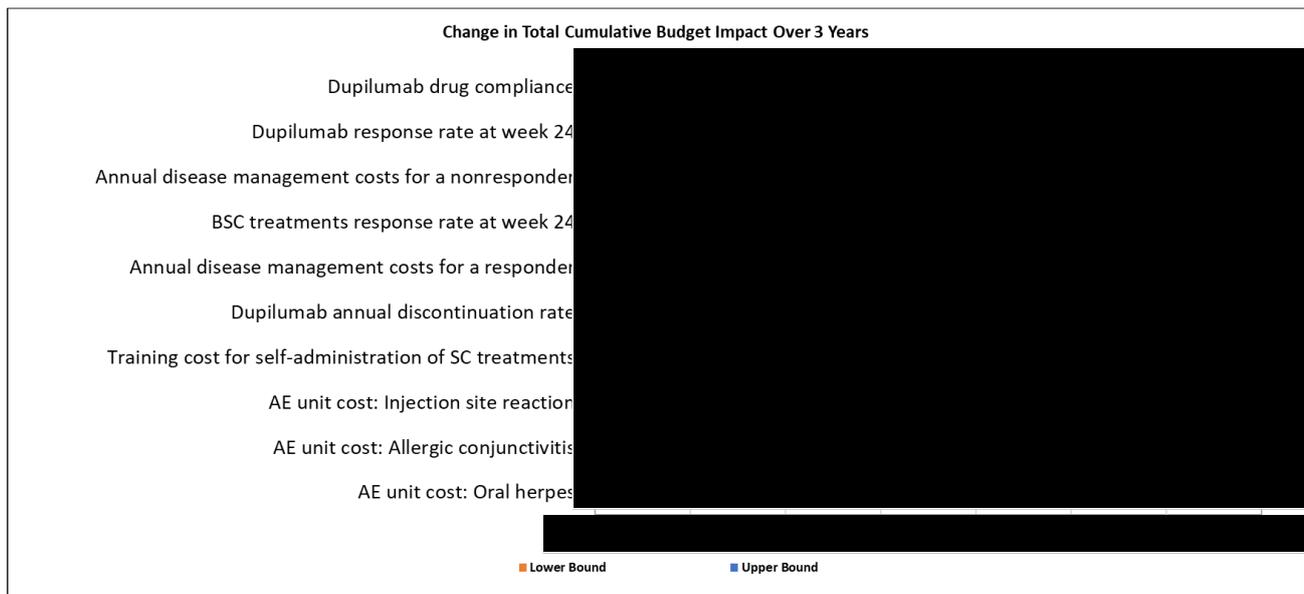
Paramètres	Valeur de référence	Analyses déterministes		Justification
		Borne basse	Borne haute	
<b>Efficacité</b>				
Réponse sous DUPIXENT® à 24 semaines	58,8%	47,0%	70,6%	+/-20%
Réponse sous BSC à 24 semaines	4,28%	3,4%	5,1%	+/-20%
Arrêts de traitement DUPIXENT®	19,0%	15,2%	22,8%	+/-20%
Observance sous DUPIXENT®	100,0%	80,0%	100,0%	-20%
<b>Paramètres de coûts</b>				
Coûts des dermocorticoïdes	9,77 €	7,82 €	11,73 €	+/-20%
Coûts des inhibiteurs de la calcineurine	5,62 €	4,50 €	6,75 €	+/-20%
Coût d'administration	4,20 €	3,36 €	5,04 €	+/-20%
Coûts des Els : réaction au site d'injection	21,00 €	16,80 €	25,20 €	+/-20%
Coûts des Els : conjonctivite allergique	20,62 €	16,50 €	24,74 €	+/-20%
Coûts des Els : conjonctivite infectieuse	23,56 €	18,85 €	28,27 €	+/-20%
Coûts des Els : herpès oral	23,81 €	19,05 €	28,57 €	+/-20%
Coûts des Els : infection de la peau	21,00 €	16,80 €	25,20 €	+/-20%
Coûts de suivi : patients répondeurs	1 767,33 €	1 413,86 €	2 120,80 €	+/-20%
Coûts de suivi : patients non-répondeurs	8 055,75 €	6 444,60 €	9 666,90 €	+/-20%

Tableau 85 : Résultats de l'analyse de sensibilité déterministe – source : rapport technique de l'industriel juin 2023

	Variation	Impact budgétaire		Variation en %	
		Borne basse	Borne haute	Borne basse	Borne haute
Impact budgétaire en analyse de référence = [REDACTED] €					
Observance DUPIXENT®	80%	[REDACTED] €	-	-20,2%	-
Coûts de suivi annuels : patients non-répondeurs	667,51 € - 1 001,27 €	[REDACTED] €	[REDACTED] €	+0,8%	-0,8%
Réponse à 24 semaines pour DUPIXENT® + BSC	47,0% - 70,6%	[REDACTED]	[REDACTED] €	+1,0%	-0,9%

Réponse à 24 semaines pour DUPIXENT®+BSC basée sur les IC 95% des essais cliniques	50,6% ; 66,7%	██████████	██████████ €	+0,7%	-0,6%
Réponse à 24 semaines pour BSC	15,2% - 22,8%	██████████	██████████ €	-0,3%	+0,3%
Réponse à 24 semaines pour BSC basée sur les IC 95% des essais cliniques	13,2% ; 26,0%	██████████	██████████ €	-0,4%	+0,5%
Coûts de suivi annuels : patients répondeurs	52,86 € - 79,30 €	██████████	██████████ €	-0,1%	+0,1%
Taux d'arrêt DUPIXENT®	3,4% - 5,1%	██████████	██████████ €	<0,1%	<0,1%
Coût d'administration de DUPIXENT®	3,36 € - 5,04 €	██████████	██████████ €	<0,1%	<0,1%
Coûts de Els : réaction au site d'injection	16,80 € - 25,20€	██████████	██████████ €	<0,1%	<0,1%
Coûts de Els : conjonctivite allergique	16,50 € - 24,74 €	██████████	██████████ €	<0,1%	<0,1%
Coûts de Els : Herpès oral	19,05 € - 28,57 €	██████████	██████████ €	<0,1%	<0,1%

Figure 15 : Diagramme de Tornado de l'analyse de référence – source : rapport technique de l'industriel juin 2023



# Table des annexes

---

Annexe 1.	Documents supports	83
Annexe 2.	Échange technique avec l'industriel	84

## Annexe 1. Documents supports

L'analyse critique évalue la recevabilité de l'évaluation économique au regard des guides méthodologiques en vigueur - Choix méthodologiques pour l'évaluation économique à la HAS, 2020 (15) et Choix méthodologiques pour l'analyse d'impact budgétaire, 2017 (16).

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

- Rapport de présentation en vue d'une soumission à la CEESP (dépôt le 27/12/2022 puis version actualisée le 01/06/2023) ;
- Rapport technique de l'analyse économique (dépôt le 27/12/2022 puis version actualisée le 01/06/2023) ;
- Version électronique du modèle économique au format Excel (dépôt le 27/12/2022 puis version actualisée le 01/06/2023) ;
- Rapport technique de l'analyse d'impact budgétaire (dépôt le 27/12/2022 puis version actualisée le 01/06/2023) ;
- Version électronique du modèle d'impact budgétaire au format Excel (dépôt le 27/12/2022 puis version actualisée le 01/06/2023) ;
- Partage, le 01/06/2023, des réponses aux questions techniques adressées le 17/02/2023.

Des documents complémentaires ont également été fournis dans le dossier :

- Bibliographies du rapport de présentation et des rapports techniques ;
- Documents supports (rapport de l'étude CEGEDIM, de l'étude ECLA PN, compte-rendu du comité scientifique, rapport de la revue systématique de la littérature réalisée sur les données d'efficacité et de tolérance disponibles dans le prurigo nodulaire, rapport des études GLOBAL AWARE, rapport de la rencontre pré-dépôt, les CSR des études PRIME et PRIME 2 etc.).

## 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.

### ANALYSE D'EFFICIENCE

Les questions développées plus loin invitent les auteurs à expliquer ou justifier certains choix méthodologiques et, le cas échéant, à les modifier faute d'arguments solides – notamment concernant les points synthétisés dans le tableau ci-dessous.

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

Tableau 86 : Principaux éléments d'attention

Choix de l'industriel	Modification attendue	Question
<b>Analyse de l'efficience</b>		
<b>Contexte, impact revendiqué et pathologie</b>		
<b>Recours à l'avis d'experts.</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Clarification de la méthode de recueil de l'avis d'experts.</li> <li>- Partage des supports de présentation et des questions.</li> </ul>	Q2 – Q3
<b>Méthode d'évaluation</b>		
<b>Critère de santé coût par année de vie en réponse.</b>	Précision sur la définition de ce critère, sa reproductibilité dans le contexte du développement d'un outil d'aide à la décision.	Q4-b
<b>Modélisation</b>		
<b>Composition du BSC</b>	Documentation de la composition effective du BSC dans les essais PRIME et PRIME 2, et documentation de sa transposabilité au contexte français.	Q11
<b>Exclusion des comparateurs (immunosuppresseurs systémiques principalement – méthotrexate &amp; ciclosporine).</b>	Documentation de l'exclusion des comparateurs de l'analyse, production et discussion d'une analyse de la faisabilité d'une comparaison indirecte intégrant ces comparateurs.	Q12
<b>Structure du modèle - Définition des états de santé dans la phase markovienne.</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Discussion approfondie sur la pertinence de la structure du modèle et sa capacité à refléter l'histoire naturelle de la maladie et sa prise en charge et à satisfaire les bonnes pratiques de modélisation.</li> <li>- Réalisation de l'analyse complémentaire considérant des états de santé définis en fonction de la réponse des patients au traitement (Option 2 de la rencontre pré-dépôt).</li> </ul>	Q13
<b>Modélisation du bras BSC - maintien du traitement des patients sur l'ensemble de l'horizon temporel (indépendamment de leur réponse au traitement).</b>	Justification supplémentaire de l'hypothèse, discussion de sa plausibilité et exploration de l'incertitude relative à l'hypothèse d'un traitement par BSC sur la	Q16

	totalité de l'horizon temporel. Le cas-échéant, modification de l'analyse de référence.	
<b>Hypothèse d'un maintien de l'effet traitement sur la totalité de l'horizon temporel.</b>	Exploration de l'incertitude sur le maintien de l'effet traitement conformément aux recommandations du guide méthodologique.	Q17
<b>Estimation, discussion de la plausibilité et intégration des scores d'utilité dans l'analyse de référence.</b>	L'analyse actuelle des scores d'utilité exige mise à jour et une documentation technique complète (annexe) détaillant le choix du modèle, toutes les étapes de l'estimation des scores d'utilité et la mise à jour de l'analyse de référence selon les réponses aux questions précisées dans la 3e colonne.	Q18-Q22
<b>Présentation des résultats.</b>	Ajout d'une présentation graphique de la répartition dans les différents états de santé au cours du temps.	Q32
<b>Analyses de sensibilité.</b>	Intégration d'un paramètre « ratio DA → PN » dans le modèle et exploration de l'impact de sa variation sur les résultats du modèle dans la DSA et la PSA.	Q34

#### Analyse d'impact budgétaire

<b>Estimation de la population cible.</b>	Justification de l'absence d'étude dans le contexte français	Q42
<b>Coût de suivi de la maladie et de ses complications.</b>	- Préciser les sources des différentes données (tables dans les rapports). - Intégrer ce coût (consommation des ressources et leur valorisation dans le modèle).	Q45
<b>Analyses de sensibilité.</b>	- Réalisation d'analyses de sensibilité en scénario fondées sur différentes hypothèses de diffusion de dupilumab. - Intégration d'un paramètre ratio DA → PN dans le modèle et exploration de réalisation d'analyses de sensibilité en scénario explorant son impact sur l'impact budgétaire.	Q47-Q50

## Contexte, impact revendiqué et pathologie

1. Pouvez-vous indiquer le chiffre d'affaires annuel à 2 ans (en précisant HT ou TTC) pour l'ensemble des indications et l'indication évaluée ?
2. De manière générale, le recours aux experts est fondé sur un seul avis d'expert. Ce choix est insuffisant pour refléter la variabilité et la représentativité de la prise en charge des experts cliniques dans le contexte français. Pouvez-vous compléter l'appréciation des hypothèses réalisée par le [REDACTED] en sollicitant d'autres experts ?
3. Pouvez-vous nous faire parvenir les potentiels supports partagés à l'occasion des échanges avec l'(les) expert(s) sollicité(s) et nous indiquer les questions posées ?

## Choix structurant de l'évaluation

### Méthode d'évaluation économique

- Le prurigo nodulaire ne semble pas avoir un impact sur la survie des patients, le choix d'une analyse coût-utilité en analyse de référence est conforme aux recommandations méthodologiques de la HAS :
  - Pouvez-vous présenter et discuter les résultats en termes d'années de vie gagnées ?
  - Une justification et une documentation sur la validité du bénéfice de santé (année de vie passée en réponse WI-NRS) considéré dans l'analyse secondaire est attendue.**

**Précision : l'utilisation de ce type de critère n'est pas usuelle dans la littérature en évaluation économique et son usage pour estimer un RDCR en termes d'années de vie passées en réponse pose des interrogations au regard de sa reproductibilité en tant que critère et son extrapolation dans un modèle économique à l'instar des années de vie gagnées.**

- Pouvez-vous confirmer que le bénéfice de santé (QALY) a été estimé au regard des années de vie passée en réponse WI-NRS ? Pouvez-vous donner un exemple de calcul ?

### Population d'analyse

- Pouvez-vous documenter et comparer les caractéristiques des populations suivantes : PRIME, PRIME 2 et le regroupement des essais PRIME et PRIME 2 notamment en fonction de leur statut « stable to TCS/TCl » ?
- Pouvez-vous présenter les *forest plot* suivants et les compléter des tests d'interaction associés :
  - « ITT (population PRIME) – Critère primaire : Amélioration du score WI-NRS d'au moins 4 points » (p.61 du rapport d'étude) ;
  - « ITT (population PRIME 2) – Critère primaire : Amélioration du score WI-NRS d'au moins 4 points à 12 semaines » (p.63 du rapport d'étude) ;
  - « ITT (population PRIME 2) – Critère primaire : Amélioration du score WI-NRS d'au moins 4 points à 24 semaines » (p.67 du rapport d'étude).

Le statut des patients « stable use to TCS / TCT » semble être un potentiel facteur modificateur de l'effet traitement. En fonction des résultats des différents tests d'interaction, une discussion sur la réalisation d'analyses en sous-population est attendue (à noter que les essais PRIME et PRIME 2 sont stratifiés sur l'utilisation stable de corticostéroïdes topiques/inhibiteur topique de la calcineurine [DC / ITC]).

- Une analyse en sous-population a-t-elle été envisagée, au regard de la cellule F13 – feuille « settings » (modèle Excel) ? Si oui, justifiez les raisons pour lesquelles les analyses sur les potentielles sous-populations n'ont pas été conduites ?

Comparator	BSC		
Time horizon	20 years (max, 50 years)	→ Patient age at end of time horizon	<input type="checkbox"/>
Discount - costs	2.50%	Source: Guide méthodologique	
Discount - outcomes	2.50%	Source: Guide méthodologique	
Select a population subgroup	Overall		<input type="checkbox"/>
<b>Patient characteristics</b>			
Baseline utility	0.783	(value depends on (i) the subgroup currently selected and (ii) the utility source selected)	
Age at model start	49.5 years	(depends on the subgroup currently selected)	Source: Sarofsi,
Body weight, mean (kg)	72.9	(depends on the subgroup currently selected)	Source: Sarofsi,

### Horizon temporel

8. Pouvez-vous justifier davantage l'horizon temporel choisi au regard de l'histoire de la pathologie ?
- 

## Choix de modélisation

### Population simulée

9. L'analyse de la transposabilité de la population simulée à la population française susceptible de bénéficier du dupilumab repose sur 4 paramètres (rapport technique de l'efficacité, tableau 8, page 42). Pouvez-vous fournir une analyse plus approfondie de la transposabilité (reposant également sur d'autres variables d'intérêt colligées dans les essais cliniques) au regard des caractéristiques :
- des patients (population ITT - PRIME et PRIME 2 « regroupées ») par rapport aux patients français de ces essais ;
  - des patients de l'étude ECLA PN ? ;
  - des données de l'accès précoce de dupilumab accordé le 07/09/2022 (si disponible).
10. Conformément aux critères d'exclusion des essais PRIME et PRIME 2, les patients atteints d'une neuropathie, d'une maladie psychiatrique ou d'une dermatite atopique modérée à sévère ne pouvaient pas être intégrés dans ces essais cliniques. Pouvez-vous estimer la proportion que ces patients représentent dans la population d'analyse, ainsi que l'impact de ce choix sur les résultats ?

*Explication : Il est précisé que 82 % des cas de PN présentaient comme étiologie prédominante des affections dermatologiques, telles que la dermatite atopique (cf. p. 11 du rapport technique).*

## Comparateurs

11. Pouvez-vous davantage documenter le BSC dans les essais cliniques pivots de l'évaluation ? Pouvez-vous justifier son intégration au regard du traitement (des traitements) utilisé(s) en pratique courante dans le contexte français ?
12. L'absence de l'intégration de comparateurs systémiques effectivement utilisés en pratique courante risque de limiter la portée de la frontière de l'efficience de l'évaluation économique :
  - Pouvez-vous justifier l'exclusion des immunosuppresseurs systémiques (méthotrexate et ciclosporine), des gabapentinoïdes et des antidépresseurs de l'analyse de référence ? Les limites inhérentes à l'estimation d'une efficacité relative du dupilumab versus les traitements systémiques d'intérêt (ex. comparaisons indirectes) doivent être présentées.
  - Afin d'explorer l'incertitude associée à l'exclusion des immunosuppresseurs systémiques et des antidépresseurs de l'analyse de référence, pouvez-vous réaliser une analyse complémentaire intégrant les comparateurs systémiques d'intérêt (le méthotrexate et la ciclosporine notamment) ? Le cas échéant, discuter l'impact de cette exclusion sur les résultats de l'évaluation économique.

## Structure du modèle et modélisation

13. Le modèle retenu (phase markovienne du modèle) considère les bras de traitement comme des états de santé « dupilumab + BSC » et « BSC » et non les états « répondeurs » et « non répondeurs » :
  - Pouvez-vous justifier ce choix et le discuter au regard de l'histoire de la pathologie et aux pratiques de modélisation courantes simulant des états de santé ?
  - Comme échangé lors de la rencontre pré-dépôt : pouvez-vous réaliser une analyse de sensibilité en scénario testant l'option 2 (états « répondeurs » et « non répondeurs ») ? Pouvez-vous discuter la pertinence et la faisabilité de considérer cette option 2 avec des sous-états « dupilumab » et « BSC » ?

## Probabilité de transition

14. Le choix d'utiliser des données groupées des essais PRIME et PRIME 2 (et non PRIME seul) pour calculer les probabilités de transition du modèle à la semaine 24 est discutable. Une argumentation de ce choix ainsi qu'une analyse en scénario est attendue. Le choix le plus robuste devra être retenu en analyse de référence. Une justification de l'utilisation des données groupées est également attendue dans l'estimation des scores d'utilité.

## Gestion de la dimension temporelle

15. Pouvez-vous discuter de la plausibilité clinique de l'hypothèse selon laquelle les patients sont traités la totalité la durée de l'horizon temporel ? Si disponibles et pertinentes, des données de suivi du dupilumab dans la dermatite atopique pourront venir compléter la discussion.

**16. Pouvez-vous discuter de la plausibilité clinique du maintien d'un traitement par BSC (comprenant des dermocorticoïdes) sur la totalité de l'horizon temporel chez les patients non répondeurs du bras dupilumab et pour l'ensemble des patients du bras BSC ?**

- Pouvez-vous discuter de la plausibilité clinique et explorer l'impact sur les résultats de l'hypothèse d'un maintien du traitement par BSC (dermocorticoïdes) chez les patients non-répondeurs ?
  - La composition du BSC est-elle susceptible d'évoluer au cours du temps (hypothèse d'un usage de dermocorticoïdes ou d'inhibiteurs de la calcineurine à long terme notamment) ?
  - Cet aspect de la modélisation a-t-il été évoqué et discuté avec l'expert clinicien sollicité ?
- Pouvez-vous fournir le nombre de patients traités par BSC ayant répondu au traitement et interrompu leur traitement par BSC ? Dans les rapports d'étude des essais cliniques PRIME (p. 20) et PRIME 2 (p. 20), il est indiqué "If specific lesions resolved, the participant could stop applying steroids to those sites but was permitted to continue applying to persistent lesions".

En l'absence d'éléments de preuve suffisants concernant l'observance des patients aux traitements qui composent le bras BSC, l'approche la plus conservatrice est attendue en analyse de référence.

**17. Pouvez-vous compléter les analyses de sensibilité proposées, relatives à l'exploration de l'incertitude inhérente à la persistance de l'effet traitement dans le temps ? Des analyses de scénarios correspondant aux hypothèses explicites suivantes sont attendues :**

- Effet traitement relatif nul après la période d'observation ;
- Effet traitement relatif nul après la durée de traitement ;
- Effet traitement relatif décroissant dans le temps.

---

## Identification, mesure et valorisation des utilités

De manière générale, l'analyse actuelle des scores d'utilité exige une documentation technique complète (annexe) détaillant toutes les étapes de l'estimation des scores d'utilité.

**18. Pouvez-vous décrire les données manquantes portant sur les différentes valeurs du questionnaire EQ-5D-5L correspondant à la visite du 24<sup>e</sup> mois de l'essai PRIME 2 ?**

**19. Pouvez-vous décrire les données manquantes relatives aux différentes valeurs du questionnaire EQ-5D-5L correspondant aux visites des essais PRIME et PRIME 2 ? Pouvez-vous décrire le processus de gestion des données manquantes (en particulier, discuter la pertinence d'utilisation des méthodes permettant de pallier les données manquantes) ? Le cas échéant, discuter l'impact des données manquantes sur l'estimation des résultats du modèles (si pertinent via des analyses de sensibilité en scénario) ?**

**20. Concernant l'estimation des scores d'utilité via un modèle statistique (i.e. modèle mixte à mesure répétées) :**

- **Pouvez-vous présenter le rationnel de l'estimation des scores d'utilité via le modèle mixte à mesure répétées et présenter les différentes spécifications retenues ainsi que leurs résultats en termes de variable expliquée et covariables intégrées. Le facteur traitement doit être directement testé (et non indirectement) dans les différentes spécifications et dans la spécification retenue dans l'analyse de référence.**

**Précision : S'il s'avère nécessaire d'intégrer, des covariables dans le modèle, il est attendu une justification clinique préalable aux arguments de significativité statistique. L'intégration des covariables variant dans le temps (à l'exception du facteur traitement) est déconseillée en l'absence d'une argumentation clinique et d'une spécification économétrique adéquate.**

- **Il est attendu que la spécification du modèle mixte la plus cliniquement pertinente et la plus économétriquement robuste soit documentée et sélectionnée dans l'analyse de référence. Les résultats des autres spécifications doivent être retenues dans les analyses de sensibilité en scénario. Les détails techniques doivent être fournis (ex. indicateur d'ajustement, variance expliquée, description et interprétation des coefficients...).**

**21. Pouvez-vous fournir un tableau renseignant l'évolution des mesures des scores d'utilité au cours du temps ?**

**22. Dans le rapport technique (tableau 24, page 61) pouvez-vous :**

- **Pouvez-vous discuter la plausibilité clinique des scores d'utilité (éventuellement leur mise à jour) et interpréter le score relatif au BSC dans les 2 phases du modèle (i.e. score d'utilité BSC = 0,872 à court et à long terme) ?**
- **Fournir leurs écart-type estimés ?**

---

## **Identification, mesure et valorisation des coûts**

**23. Pouvez-vous vérifier si le tableau de l'INSEE relatif à l'indice des prix à la consommation pour les biens et services de santé a été mis à jour en 2023 ?**

**24. Pouvez-vous vérifier que les ressources considérées dans la détermination des coûts d'acquisition des traitements composant la BSC sont fondées sur les RCP des produits en question et le cas échéant sur les pratiques de prise en charge en France ?**

**25. Pouvez-vous intégrer dans le modèle de l'efficience :**

- **Les différentes étapes (estimation de la consommation des ressources, estimation du[des] ratio[s] DA/PN et valorisation de ces derniers et application du[des] ratio[s]) ayant permis d'estimer le coût relatif au suivi de la maladie et ses complications) ?**
- **Pour ces différents éléments, pouvez-vous préciser les sources utilisées en précisant les tables dans les rapports concernés (si différentes de celles utilisées dans l'analyse d'impact budgétaire, cf. question 45) ?**

- **Pouvez-vous présenter le contenu des cellules I513:J513 (feuille « Model\_mechanics ») et I514:J514 ?**
  - **Pouvez-vous présenter succinctement les méthodes de valorisation des coûts liés au suivi de la maladie et aux complications pour les patients répondeurs et non répondeurs – macro costing et micro costing (cf. cellules E513 et E514 feuille Model\_mechanics) ?**
26. Le ratio de consommation de ressources pour le PN et la DA (PN/DA) est issu d'une étude menée au Royaume-Uni. Une actualisation de ces fréquences à partir de sources de données françaises est attendue.
27. Le reste à charge est estimé à partir d'un poster (Misery et al. 2021) :
- Pouvez-vous privilégier une source de donnée médico-administrative ou une publication détaillant les étapes de l'estimation du reste à charge ?
  - Pouvez-vous réaliser une analyse en scénario ne considérant pas de reste à charge ?
28. Pouvez-vous fournir une référence plus récente documentant les coûts de transport ?
29. L'estimation de la consommation des ressources est fondée sur l'avis d'un unique expert. En lien avec la question 2, pouvez-vous intégrer les avis d'autres experts ?
30. Une différence a été notée entre le coût renseigné dans le rapport de présentation (1282,74€ TTC) et le coût modélisé et renseigné dans rapport d'efficience (1 284,28€ TTC). Pouvez-vous actualiser les parties le nécessitant ?

---

## Validation

31. Si disponible, pouvez-vous réaliser un exercice de validation croisée à l'aide des résultats des évaluations économiques soumises auprès d'autres agences évaluant des technologies de santé (le cas échéant, les autres types de publications). Pouvez-vous commenter les différences observées en termes de choix structurants (ex. questions sur la structure du modèle ci-dessus, hypothèses et estimation des scores d'utilité ?

## Résultats

32. Pouvez-vous fournir la répartition des patients par état de santé et par traitement en fonction des années (i.e. trace de Markov) ? Pouvez-vous interpréter les différents résultats : bénéfiques de santé, coûts et RDCR ?

---

## Analyses de sensibilité

33. Les bornes de variabilité des paramètres inclus dans les analyses de sensibilité déterministes et probabilistes sont aléatoirement fixées (+/- 10%). Une utilisation des intervalles de confiance à 95% pour les variables issues des issues cliniques (ou d'autres études mobilisées) est attendue.

34. En lien avec la question 25, pouvez-vous intégrer l'estimation du(es) ratio(s) DA → PN parmi les paramètres des analyses de sensibilité déterministes et probabilistes ? Dans le cas où différents ratios seraient intégrés, pouvez-vous réaliser une analyse de sensibilité permettant d'explorer l'incertitude relative à un ratio DA → PN.
35. **Les choix des distributions de probabilité associées au score d'utilité et à la variable poids ne sont pas clairs. Des précisions techniques (et si nécessaire une mise à jour) est attendue.**
36. **Compte tenu des réponses aux questions 26 et 27, une mise à jour de ces analyses de de sensibilité est attendue.**
37. **Pouvez-vous montrer à l'aide d'un graphique si le nombre de simulations retenues permet de stabiliser l'estimation probabiliste du RDCR ? Si ce n'est pas le cas, pouvez-vous modifier le nombre d'itérations afin qu'il puisse garantir une stabilisation (ou une convergence) de l'estimation probabiliste des résultats du modèle ? Pouvez-vous présenter les résultats probabilistes et actualisés du modèle ?**
38. **Pouvez-vous donner le niveau de la disposition à payer correspondant à 80 % des simulations probabilistes ?**
39. Dans le tableau 65 du rapport technique d'efficience, sont mentionnées une analyse de sensibilité en scénario utilisant les utilités EQ-5D-3L issues des essais PRIME et PRIME 2, et une analyse de sensibilité utilisant les utilités de l'étude ECLA.
- Pour l'analyse de sensibilité utilisant les utilités EQ-5D-3L issues des essais PRIME et PRIME 2, pouvez-vous confirmer qu'il s'agit des utilités EQ-5D-5L transformées en EQ-5D-3L pour l'arbre de décision ainsi que pour le modèle de Markov ? Pouvez-vous fournir le tableau présentant ces données d'utilités pour le modèle de Markov ?
  - Pouvez-vous confirmer que l'analyse de sensibilité utilisant les données de l'étude ECLA utilise les données EQ-5D-3L des PRIME et PRIME 2 (transformés à partir des données EQ-5D-5L) pour l'arbre de décision, et les données EQ-5D-3L issues de l'étude ECLA pour le modèle de Markov (comme précisé p.61 du rapport technique d'efficience) ?
40. Pouvez-vous réaliser une analyse de sensibilité n'intégrant pas de reste à charge ?
41. **Pouvez-vous utiliser d'autres sources externes sur les utilités dans des analyses de sensibilité en scénario ?**

---

## Analyses d'impact budgétaire

---

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

### Choix structurants de l'évaluation

#### *Population cible*

- 42. Compte tenu de la disparité des estimations de la prévalence prurigo nodulaire, l'industriel a réalisé une analyse sur la base CEGEDIM du Royaume Uni en 2019. Pouvez-vous expliquer l'absence de choix d'une étude fondée sur le contexte français ?**

#### *Scénarios comparés (cf. question de l'analyse de l'efficacité)*

#### *Parts de marché*

- 43. La justification des parts de marché est fondée sur les informations de l'industriel relatives aux autres indications. Serait-il possible et pertinent d'extrapoler des informations liées à l'accès précoce dans l'indication étudiée. Des éléments d'argumentation supplémentaires sont attendus afin de justifier les estimations des taux de pénétration de dupilumab dans la population de remboursement (par exemple, discuter de ce qui a été observé en accès précoce).**

## Modèle de l'impact budgétaire

- 44. Pouvez-vous justifier davantage le choix d'un modèle d'impact budgétaire prévalent ?**

- 45. Pouvez-vous intégrer dans le modèle d'analyse d'impact budgétaire :**

- Les différentes étapes (estimation de la consommation des ressources, estimation du[des] ratio[s] DA/PN et valorisation de ces derniers et application du[des] ratio[s]) ayant permis d'estimer le coût relatif au suivi de la maladie et ses complications) ? Pour ces différents éléments, pouvez-vous préciser les sources utilisées en précisant les tables dans les rapports concernés ? Présenter le contenu des cellules N288 : N289 (feuille « Default Derivation ») ? Et, si pertinent, pouvez-vous présenter une analyse de sensibilité explorant l'incertitude relative à l'estimation du coût de suivi de la maladie et de ses complications considérant ces valeurs (en lien avec la cellule F93 (feuille « Mechanics ») ?
- Présenter succinctement les méthodes de valorisation des coûts liés au suivi de la maladie et aux complications présentes dans le modèle (feuille « Inputs - Disease Mgt Costs »), à savoir « Macro-Level » et « Micro-Level », et préciser la méthode appliquée dans le modèle (au regard du menu déroulant cellule F21, feuille « Inputs - Disease Mgt Costs ») ?

## Résultats

46. Pouvez-vous fournir des graphiques synthétisant les résultats de l'impact budgétaire ?

## Analyses de sensibilité

47. **Les bornes de variabilité des paramètres inclus dans les analyses de sensibilité déterministes sont aléatoirement fixées (+/- 20%). Une utilisation des intervalles de confiance à 95% pour les variables issues des issues cliniques (ou d'autres études mobilisées) est attendue.**
48. **Des analyses de sensibilité en scénarios sur les parts de marché portant sur différentes hypothèses décrivant le rythme de pénétration du produit sur le marché sont attendues.**
49. Pouvez-vous réaliser des analyses de sensibilité sur l'observance du traitement dans le bras BSC ?
50. En lien avec la question 45, pouvez-vous intégrer l'estimation du(es) ratio(s) DA → PN dans les analyses de sensibilité. Dans le cas où différents ratios seraient intégrés, pouvez-vous considérer dans une analyse de sensibilité, une alternative permettant d'explorer l'incertitude relative à un ratio DA → PN.

# Table des illustrations et des tableaux

---

## Table des figures

Figure 1 : Structure du modèle	17
Figure 2 : Représentation schématique de l'estimation de la population cible pour DUPIXENT dans l'indication du prurigo nodulaire modéré à sévère qui nécessitent un traitement systémique	33
Figure 3 : Population cible modélisée par année	33
Figure 4 : Structure de l'analyse de l'impact budgétaire	34
Figure 5 : Forest plot – ITT (population Poolée PRIME et PRIME 2) – Critère primaire : Amélioration du score WI-NRS d'au moins 4 points – source : rapport technique de l'industriel juin 2023	44
Figure 6 : Structure du modèle – source : rapport technique de l'industriel juin 2023	46
Figure 7 : Modèle de régression retenu (sans covariable traitement) – source : rapport technique de l'industriel juin 2023	50
Figure 8 : Modèle de régression non retenu (avec covariable traitement) – source : rapport technique de l'industriel juin 2023	50
Figure 9 : Pourcentage de patients avec une réduction de 75% du score EASI (répondeurs) – source : document de réponse aux questions de l'échange technique de l'industriel juin 2023	58
Figure 10 : Nuage de points des 1 000 simulations de l'analyse de sensibilité probabiliste – source : rapport technique de l'industriel juin 2023	65
Figure 11 : Représentation schématique de l'estimation de la population cible pour DUPIXENT dans l'indication du prurigo nodulaire modéré à sévère qui nécessitent un traitement systémique – source : rapport technique de l'industriel juin 2023	71
Figure 12 : Structure du modèle d'impact budgétaire de DUPIXENT® – source : rapport technique de l'industriel juin 2023	73
Figure 13 : Diagramme de Tornado de l'analyse de référence – source : rapport technique de l'industriel juin 2023	81

## Table des tableaux

Tableau 1 : Synthèse des réserves sur l'étude de l'efficience	9
Tableau 2 : Synthèse des réserves sur l'étude d'impact budgétaire	10
Tableau 3 : Contexte administratif*	11
Tableau 4 : Contexte clinique	12
Tableau 5 : Caractéristiques patients des populations ITT et française des essais PRIME et PRIME 2, ECLAPN et de l'accès précoce	15
Tableau 6 : Probabilités de transitions à la sortie de l'arbre de décision	20
Tableau 7 : Probabilités de transitions annualisées appliquées dans le modèle de Markov à partir du deuxième cycle	21
Tableau 8 : EI de grade 1/2 inclus dans le modèle	22
Tableau 9 : Estimation des arrêts de traitement dans le bras dupilumab	22
Tableau 10 : Scores d'utilité introduits dans le modèle	25
Tableau 11 : Principales hypothèses sources d'incertitude	30
Tableau 12 : Principales variables sources d'incertitude statistique	31
Tableau 13 : Parts de marché du scénario sans dupilumab	35
Tableau 14 : Parts de marché du scénario avec dupilumab	35
Tableau 15 : Scénarios explorant des prises de parts de marché alternatives	35
Tableau 16 : Estimation des arrêts de traitement dans le bras DUPIXENT®	37
Tableau 17 : Répartition des patients répondeurs et non-répondeurs dans le bras BSC	37
Tableau 18 : Choix structurants de l'analyse de référence	42
Tableau 19 : Caractéristiques patients des populations ITT et française des essais PRIME et PRIME 2 – source : rapport technique de l'industriel juin 2023	43
Tableau 20 : Caractéristiques patients des populations ITT et française des essais PRIME et PRIME 2, ECLAPN et de l'accès précoce. – source : rapport technique de l'industriel juin 2023	45
Tableau 21 : Répartition des patients répondeurs et non-répondeurs dans le bras BSC – source : rapport technique de l'industriel juin 2023	47
Tableau 22 : Probabilités de réponse pour chaque bras de traitement – source : rapport technique de l'industriel juin 2023	47
Tableau 23 : Estimation des arrêts de traitement dans le bras dupilumab – source : rapport technique de l'industriel juin 2023	47
Tableau 24 : Probabilités de transition appliquées à la sortie de l'arbre de décision – source : rapport technique de l'industriel juin 2023	47
Tableau 25 : Probabilités de transition annualisées appliquées dans le modèle de Markov – source : rapport technique de l'industriel juin 2023	47
Tableau 26 : Effets indésirables pour le bras dupilumab + BSC – source : rapport technique de l'industriel juin 2023	47
Tableau 27 : Effets indésirables pour le bras BSC – source : rapport technique de l'industriel juin 2023	48
Tableau 28 : EI de grade 1/2 inclus dans le modèle – source : rapport technique de l'industriel juin 2023	48
Tableau 29 : Taux de remplissage des questionnaires EQ-5D au cours du temps– source : rapport technique de l'industriel juin 2023	48
Tableau 30 : Raisons de l'imputation du score de l'indice unique EQ-5D-5L à la semaine 12 et à la semaine 24– source : rapport technique de l'industriel juin 2023	49
Tableau 31. Covariables incluses dans le modèle de régression linéaire mixte– source : rapport technique de l'industriel juin 2023	49
Tableau 32. Valeurs d'utilité à l'inclusion chez les patients des études PRIME et PRIME 2 – source : rapport technique de l'industriel juin 2023	51

Tableau 33 : Posologie des interventions comparées dans le modèle – source : rapport technique de l'industriel juin 2023	51
Tableau 34 : Traitements de secours – source : rapport technique de l'industriel juin 2023	51
Tableau 35 : Coûts d'acquisition des différents traitements de comparaison – source : rapport technique de l'industriel juin 2023	52
Tableau 36 : Coûts d'acquisition des traitements de secours – source : rapport technique de l'industriel juin 2023	52
Tableau 37 : Valorisation d'une injection sous-cutanée – source : rapport technique de l'industriel juin 2023	53
Tableau 38 : Synthèse des coûts appliqués par bras de traitement annuel – source : rapport technique de l'industriel juin 2023	53
Tableau 39 : Nombres de zones atteintes selon le score 5-D itch scale, par quartile – source : rapport technique de l'industriel juin 2023	53
Tableau 40 : Ressources consommées par les patients PN français pour la prise en charge et le suivi médical – source : rapport technique de l'industriel juin 2023	54
Tableau 41 : Fréquence annuelle des hospitalisations pour les patients PN français – source : rapport technique de l'industriel juin 2023	54
Tableau 42 : Restes à charge annuels – source : rapport technique de l'industriel juin 2023	54
Tableau 43 : Valorisation du coût des consultations médicales – source : rapport technique de l'industriel juin 2023	54
Tableau 44 : Coût des hospitalisations – source : rapport technique de l'industriel juin 2023	55
Tableau 45 : Coûts annuels liés au suivi de la maladie et ses complications selon le statut du patient – source : rapport technique de l'industriel juin 2023	55
Tableau 46 : Estimation des ressources consommées dans le cadre de la prise en charge des événements indésirables de grade 1-2 – source : rapport technique de l'industriel juin 2023	55
Tableau 47 : Coûts des traitements prescrits dans le cadre de la prise en charge des EI – source : rapport technique de l'industriel juin 2023	55
Tableau 48 : Coûts liés la prise en charge des événements indésirables de grade 1-2 – source : rapport technique de l'industriel juin 2023	56
Tableau 49 : Coût de transport – source : rapport technique de l'industriel juin 2023	56
Tableau 50 : Pourcentage de patients répondeurs au cours du temps, par bras de traitement (issus du modèle et issus des essais cliniques) – source : rapport technique de l'industriel juin 2023	56
Tableau 51. Pourcentage de patients restant sous dupilumab + BSC et sous BSC seul – source : rapport technique de l'industriel juin 2023	56
Tableau 52 : Caractéristiques des patients de l'étude OLE – source : rapport technique de l'industriel juin 2023	57
Tableau 53 : Caractéristiques des patients de l'étude rétrospective multicentrique française conduite sur 16 patients – source : rapport technique de l'industriel juin 2023	58
Tableau 54 : Utilités EQ-5D-3L issues de l'étude ECLA PN – source : rapport technique de l'industriel juin 2023	58
Tableau 55 : Comparaison des utilités issues des essais PRIME et PRIME 2 et de l'étude ECLA PN (patients non-répondeurs) – source : rapport technique de l'industriel juin 2023	58
Tableau 56 : Comparaison des utilités issues des essais PRIME et de l'étude ECLA PN (patients répondeurs) – source : rapport technique de l'industriel juin 2023	59
Tableau 57 : Comparaison des utilités issues de l'essai CHRONOS (DUPIXENT® ou BSC) – source : rapport technique de l'industriel juin 2023	59
Tableau 58 : Coûts de suivi en fonction de la source de données – source : rapport technique de l'industriel juin 2023	59
Tableau 59 : Pourcentage de patients répondeurs au cours du temps, par bras de traitement – source : rapport technique de l'industriel juin 2023	60
Tableau 60 : Pourcentage d'arrêt de traitement annuel – source : rapport technique de l'industriel juin 2023	60
Tableau 61 : Comparaison des hypothèses et des choix de modélisation – source : rapport technique de l'industriel juin 2023	61

Tableau 62 : Paramètres considérés dans les analyses de sensibilité probabiliste et déterministe – source : rapport technique de l'industriel juin 2023	62
Tableau 63 : Résultats de l'analyse de sensibilité déterministe sur les variables du modèle – source : rapport technique de l'industriel juin 2023	64
Tableau 64 : Analyses de sensibilité déterministes sur les choix structurants et les choix de modélisation – source : rapport technique de l'industriel juin 2023	65
Tableau 65 : Résultats de l'analyse de l'incertitude – source : rapport technique de l'industriel juin 2023	68
Tableau 66 : Population cible modélisée – source : rapport technique de l'industriel juin 2023	71
Tableau 67 : Traitements reçus au cours des 6 derniers mois en Europe centrale (Pereira et al. 2021) – source : rapport technique de l'industriel juin 2023	72
Tableau 68 : Probabilités de réponse pour chaque bras de traitement – source : rapport technique de l'industriel juin 2023	73
Tableau 69 : Parts de marché du scénario sans DUPIXENT® – source : rapport technique de l'industriel juin 2023	73
Tableau 70 : Parts de marché du scénario avec DUPIXENT® – source : rapport technique de l'industriel juin 2023	73
Tableau 71 : Taux de remboursement des actes et soins médicaux – source : rapport technique de l'industriel juin 2023	74
Tableau 72 : Coûts d'acquisition des différents traitements de comparaison – source : rapport technique de l'industriel juin 2023	74
Tableau 73 : Effectifs des populations – source : rapport technique de l'industriel juin 2023	75
Tableau 74 : Patients initiant DUPIXENT® – source : rapport technique de l'industriel juin 2023	75
Tableau 75 : Coûts (en €) décomposés par postes de coûts et par traitement dans le scénario sans DUPIXENT® – source : rapport technique de l'industriel juin 2023	75
Tableau 76 : Coûts (en €) décomposés par postes de coûts et par traitement dans le scénario avec DUPIXENT® – source : rapport technique de l'industriel juin 2023	76
Tableau 77 : Résultats de l'impact budgétaire de l'analyse de référence – source : rapport technique de l'industriel juin 2023	76
Tableau 78 : Parts de marché alternatives testées en analyse de sensibilité (+15 % pour les parts de marché de DUPIXENT®) – source : rapport technique de l'industriel juin 2023	77
Tableau 79 : Parts de marché alternatives testées en analyse de sensibilité (-15 % pour les parts de marché de DUPIXENT®) – source : rapport technique de l'industriel juin 2023	77
Tableau 80 : Résultats des analyses de sensibilité – source : rapport technique de l'industriel juin 2023	78
Tableau 81 : Résultats des analyses de sensibilité sur le prix de DUPIXENT® – source : rapport technique de l'industriel juin 2023	79
Tableau 82 : Résultats des analyses de sensibilité sur le prix de DUPIXENT® par année – source : rapport technique de l'industriel juin 2023	79
Tableau 83 : Paramètres considérés dans l'analyse de sensibilité déterministe – source : rapport technique de l'industriel juin 2023	80
Tableau 84 : Résultats de l'analyse de sensibilité déterministe – source : rapport technique de l'industriel juin 2023	80
Tableau 85 : Principaux éléments d'attention	84

# Références bibliographiques

---

1. Arrêté du 29 mars 2023 modifiant la liste des spécialités pharmaceutiques remboursables aux assurés sociaux.
2. Pereira MP, Ständer S. How to define chronic prurigo? *Exp Dermatol*. déc 2019;28(12):1455-60.
3. Gründel S, Pereira MP, Storck M, Osada N, Schneider G, Ständer S, et al. Analysis of 325 Patients with Chronic Nodular Prurigo: Clinics, Burden of Disease and Course of Treatment. *Acta Derm Venereol*. 30 sept 2020;100(16):adv00269.
4. Zeidler C, Tsianakas A, Pereira M, Ständer H, Yosipovitch G, Ständer S. Chronic Prurigo of Nodular Type: A Review. *Acta Derm Venereol*. 7 févr 2018;98(2):173-9.
5. Zeidler C, Yosipovitch G, Ständer S. Prurigo Nodularis and Its Management. *Dermatol Clin*. juill 2018;36(3):189-97.
6. Pereira MP, Steinke S, Zeidler C, Forner C, Riepe C, Augustin M, et al. European academy of dermatology and venereology European prurigo project: expert consensus on the definition, classification and terminology of chronic prurigo. *J Eur Acad Dermatol Venereol JEADV*. juill 2018;32(7):1059-65.
7. Steinke S, Zeidler C, Riepe C, Bruland P, Soto-Rey I, Storck M, et al. Humanistic burden of chronic pruritus in patients with inflammatory dermatoses: Results of the European Academy of Dermatology and Venereology Network on Assessment of Severity and Burden of Pruritus (PruNet) cross-sectional trial. *J Am Acad Dermatol*. sept 2018;79(3):457-463.e5.
8. Avis d'efficience DUPIXENT, Dermatite atopique adulte (2018) [Internet]. [cité 16 sept 2022]. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2020-02/dupixent\\_22052018\\_avis\\_efficience\\_2020-02-12\\_11-37-56\\_458.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2020-02/dupixent_22052018_avis_efficience_2020-02-12_11-37-56_458.pdf)
9. Pereira M, Zeidler C, Wallengren J, Halvorsen J, Weisshaar E, Garcovich S, et al. Chronic Nodular Prurigo: A European Cross-sectional Study of Patient Perspectives on Therapeutic Goals and Satisfaction. *Acta Derm Venereol*. 15 déc 2020;101.
10. Calugareanu A, Jachiet M, Tauber M, Nosbaum A, Aubin F, Misery L, et al. Effectiveness and safety of dupilumab for the treatment of prurigo nodularis in a French multicenter adult cohort of 16 patients. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2020;34(2):e74-6.
11. HAS. Avis d'efficience - DUPIXENT - Dermatite atopique (DA) modérée à sévère qui nécessite un traitement systémique en cas d'échec chez le patient adulte. 2018;
12. HAS. Avis d'efficience - DUPIXENT - Dermatite atopique modérée à sévère qui nécessite un traitement systémique chez les adolescents âgés de 12 ans et plus [Internet]. 2020 [cité 29 juin 2023]. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2020-05/dupixent\\_11022020\\_avis\\_efficience.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2020-05/dupixent_11022020_avis_efficience.pdf)
13. Andrade LF, Ludwig K, Goni JMR, Oppe M, de Pouvourville G. A French Value Set for the EQ-5D-5L. *Pharmacoeconomics*. avr 2020;38(4):413-25.
14. Misery L, de Campaigno CP, Jullien D, Marquie A, Gabriel S, Taieb C, et al. Out-of-pocket expenditures in adult patients with prurigo nodularis in France. *JEADV Clin Pract*. 2023;2(2):392-8.
15. HAS. Choix méthodologiques pour l'évaluation économique à la HAS. 2020;
16. HAS. Choix méthodologiques pour l'analyse de l'impact budgétaire à la HAS. 2016;

# Abréviations et acronymes

---

<b>AFPN</b>	Association France Prurigo Nodulaire
<b>AMM</b>	Autorisation de Mise sur le Marché
<b>ANSM</b>	Agence Nationale de Sécurité du Médicament
<b>AV</b>	Année de vie
<b>CEESP</b>	Commission d'évaluation économique et de santé publique
<b>CNEDIMTS</b>	Commission nationale d'évaluation des dispositifs médicaux et des technologies de santé
<b>CT</b>	Commission de la transparence
<b>DA</b>	Dermatite Atopique
<b>DAP</b>	Disposition à payer
<b>DLQI</b>	Dermatology Life Quality Index
<b>EC</b>	Essais Cliniques
<b>EI</b>	Évènement Indésirable
<b>HAS</b>	Haute Autorité de Santé
<b>IgG</b>	Immunoglobuline G
<b>IL</b>	Interleukines
<b>ITC / TCI</b>	Inhibiteur topique de la calcineurine
<b>ITT</b>	Intention to treat
<b>PN</b>	Prurigo nodulaire
<b>PRO</b>	Patient Reported Outcome
<b>QALY</b>	Quality-adjusted life year (i.e. année de vie pondérée par la qualité)
<b>RCP</b>	Résumé des Caractéristiques du Produit
<b>RDCR</b>	Ratio différentiel coût-résultat
<b>SEM</b>	Service évaluation des médicaments
<b>WI-NRS</b>	Worst Itch Numerical Rating Scale
<b>WOCF</b>	Worst observation carried forward / Pire observation rapportée

---

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

---

