



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

ÉVALUER

LES TECHNOLOGIES DE SANTÉ

AVIS ECONOMIQUE

ENHERTU (trastuzumab déruxtécan)

Cancer du sein non résécable ou métastatique HER2+ après au moins deux lignes de traitement anti-HER2

Validé par la CEESP le 20 juillet 2021

Sommaire

1. Avis de la CEESP relatif aux produits de santé	4
1.1. Avis de la CEESP	4
1.1.1. Sur le contexte	4
1.1.2. Sur l'analyse de l'efficacité	5
1.1.3. Sur l'analyse d'impact budgétaire	6
1.1.4. Conclusion de la commission	6
1.1.5. Données complémentaires	8
1.2. Synthèse des réserves émises par la CEESP	8
2. Complément A. Contexte de la demande	10
3. Complément B. Tableaux de synthèse	14
3.1. Étude d'efficacité : synthèse de l'analyse critique	14
3.2. Étude d'efficacité : synthèse des résultats et de l'analyse de l'incertitude	27
3.3. Analyse d'impact budgétaire : synthèse de l'analyse critique	29
3.4. Analyse d'impact budgétaire : synthèse des résultats et de l'analyse de l'incertitude	32
4. Complément C. Résultats de l'étude d'efficacité	35
4.1. Présentation de la méthodologie	35
4.1.1. Choix structurants	35
4.1.2. Modélisation	37
4.1.3. Mesure et valorisation des états de santé en utilité	78
4.1.4. Mesure et valorisation des coûts	81
4.1.5. Validation	94
4.2. Présentation des résultats et exploration de l'incertitude	97
4.2.1. Résultats de l'analyse de référence	97
4.2.2. Analyse de l'incertitude dans l'analyse de référence	99
5. Complément D. Résultats de l'analyse d'impact budgétaire	118
5.1. Présentation de la méthodologie	118
5.1.1. Estimation de la population cible	118
5.1.2. Modèle d'impact budgétaire	119
5.2. Présentation des résultats et exploration de l'incertitude	120
5.2.1. Résultats de l'analyse d'impact budgétaire	120
5.2.2. Analyses de sensibilité de l'analyse d'impact budgétaire	123
Table des annexes	134
Table des illustrations et des tableaux	145

Références bibliographiques

152

Abréviations et acronymes

153

Ce document ainsi que sa référence bibliographique sont téléchargeables sur www.has-sante.fr 
Le présent avis est publié sous réserve des droits de propriété intellectuelle
Haute Autorité de santé – Service communication et information
5 avenue du Stade de France – 93218 SAINT-DENIS LA PLAINE CEDEX. Tél. : +33 (0)1 55 93 70 00
© Haute Autorité de santé – 20 juillet 2021 – ISBN :

1. Avis de la CEESP relatif aux produits de santé

1.1. Avis de la CEESP

1.1.1. Sur le contexte

1.1.1.1. Informations générales

L'évaluation, présentée par la société Daiichi-Sankyo, soutient une demande de première inscription de ENHERTU (trastuzumab déruxtécan) sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services publics.

La demande de remboursement concerne la population des patientes adultes présentant un cancer du sein HER2 positif non résecable ou métastatique ayant reçu préalablement au moins deux lignes de traitement anti-HER2. La demande de remboursement est superposable à l'indication de l'AMM conditionnelle obtenue le 18/01/2021 en procédure centralisée.

L'industriel estime la population cible à 2 000 nouveaux patientes par an.

L'indemnité maximale d'ATU est de 1 633,60 € TTC pour un flacon de 100mg (soit 1 600 € HT). ■■■■■

1.1.1.2. Revendications de l'industriel

L'industriel revendique :

- un service médical rendu important et une amélioration du service médical rendu importante (ASMR III) ;
- un RDCR de 156 300 €/QALY *versus* un regroupement de traitements conventionnels prescrits dans l'indication étudiée (appelé SoC) au prix de ■■■■■ € TTC par flacon de 100 mg dans le modèle – **invalidé par la CEESP** ;
- un impact budgétaire de ■■■■■ d'euros sur trois ans au prix de ■■■■■ € TTC par flacon de 100mg dans le modèle – **invalidé par la CEESP** ;
- une incidence sur l'organisation des soins et les pratiques professionnelles – **non documentée**.

Le chiffre d'affaires prévisionnel de ENHERTU (trastuzumab déruxtécan) pour l'ensemble de ses indications est estimé par l'industriel à ■■■■■ d'euros TTC sur la période correspondant à la 2^e année pleine de commercialisation.

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

Plusieurs études sont en cours et sont susceptibles de donner lieu à des extensions d'indication dans le traitement du cancer gastrique, le cancer bronchique et dans d'autres types de cancer du sein HER2.

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

Aucune contribution d'association de patientes n'a été transmise dans le cadre de ce dossier.

1.1.2. Sur l'analyse de l'efficience

1.1.2.1. En ce qui concerne la conformité méthodologique

La méthode sur laquelle repose l'analyse coût-résultat de trastuzumab déruxtécan dans la population analysée n'est pas acceptable. Elle soulève 1 réserve majeure, 5 réserves importantes et 4 réserves mineures (cf. tableau de synthèse des réserves).

La réserve majeure porte sur l'hypothèse principale justifiant l'extrapolation de la survie :

- la vérification de l'hypothèse de risques proportionnels n'est pas démontrée et montre un conflit majeur entre le diagnostic visuel et le test statistique utilisé notamment pour la survie globale ;
- ce constat remet également en question la robustesse des extrapolations de la survie et de la durée de traitement en l'absence de l'utilisation d'une approche alternative ;
- une telle approche n'a pas été mise en œuvre selon l'industriel car elle aurait généré une complexité supplémentaire, réduit la transparence et la flexibilité de la modélisation économique de la survie des produits évalués ainsi que de leurs durées de traitement. Cet argument, proposé par l'industriel n'est pas convaincant et ne répond pas aux limites observées.

Les 5 réserves importantes portent sur :

- la population d'analyse : la population sur laquelle repose l'évaluation économique est plus restreinte que la population d'AMM et la demande de remboursement : absence d'intégration de la sous-population ayant reçu au moins deux traitements anti-HER2 autre que le trastuzumab emtansine (Kadcyla) ;
- la population simulée : la transposabilité des caractéristiques de la population simulée à celles de la population française correspondant à l'indication étudiée n'est pas assuré ;
- la structure du modèle : arguments différenciant l'état SSP sous traitement de l'état SSP hors traitement non étayés et non convaincants, formules de calcul des proportions de survie non étayées correspondant au graphique de l'aire sous la courbe et non compatible avec les 4 états du modèle ;
- la robustesse des comparaisons indirectes : impact non quantifiable du biais de sélection induit par l'absence de facteurs pronostiques et de modifications (ex. métastases cérébrales) sur l'estimation du risque relatif de la survie à partir des comparaisons indirectes (score de propension et MAIC) ;
- l'estimation des scores d'utilité : transposabilité incertaine des estimations des scores d'utilité de l'analyse de référence issus de la publication de Llyod et al (2006) à la population de l'essai DESTINY-BREAST 01 (ex. hétérogénéité des indications et des traitements de l'étude mobilisée, caractéristiques des patientes), utilisation d'un score d'utilité associé à l'état survie sans progression hors traitement probablement surestimé, non exploré (ou a minima discuté) et méthode de recueil des scores d'utilité insuffisamment étayée ;

1.1.2.2. En ce qui concerne l'efficience

Les analyses coût-utilité et coût-efficacité, fondées respectivement sur les années de vie gagnées ajustées par la qualité de vie ou les années de vie gagnées, sont invalidées par la réserve majeure portant sur l'absence de démonstration de l'hypothèse des risques proportionnels dans l'extrapolation de la survie mais également par l'incertitude globale majeure illustrant la fragilité des différentes

données utilisées (données de survie globale, de tolérance et de qualité de vie) et dont l'impact sur les résultats de santé reste en grande partie non quantifiable.

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 de trastuzumab déruxtécan n'est pas acceptable. Elle soulève 1 réserve majeure, 4 réserves importantes et 3 réserves mineures.

La réserve majeure porte sur la modélisation. L'extrapolation de la survie et de la durée de traitement sont fondées sur les mêmes hypothèses d'extrapolation que celles du modèle de l'efficacité.

Les 4 réserves importantes portent sur :

- la population d'analyse : la réserve est identique à celle de l'analyse de l'efficacité ;
- les scénarios comparés : absence de discussion de l'impact de l'absence du comparateur concomitant tucatinib sur la robustesse des résultats de l'impact budgétaire ;
- l'estimation des parts de marché : hypothèses d'évolution des parts de marché non étayées et ne précisant pas l'impact attendu de l'étude phase 3 du trastuzumab déruxtécan sur le rythme de sa diffusion sur le marché et la prise en compte de tucatinib sur l'évolution des parts de marché dans du trastuzumab déruxtécan ;
- les analyses de sensibilité : la variabilité de la population cible relative à la première année de l'AIB n'est pas justifiée et explorée.

1.1.3.2. En ce qui concerne l'impact budgétaire

L'estimation de l'impact budgétaire au prix revendiqué de ████████ € TTC par flacon de 100mg lié à l'introduction de trastuzumab déruxtécan sur 3 ans est invalidée par la réserve méthodologique majeure sur l'hypothèse de l'extrapolation des résultats de santé, identifiée également dans l'analyse de l'efficacité.

Au-delà de cette réserve méthodologique, il existe une forte incertitude sur le rythme de pénétration de trastuzumab déruxtécan sur le marché. Cette incertitude est principalement liée à la fragilité des données actuelles et à la concomitance d'un comparateur potentiel (le tucatinib) dont les données de preuve sont fondées sur des données d'un essai comparatif et randomisé.

1.1.4. Conclusion de la commission

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

- les analyses économiques, fondées sur les années de vie gagnées ajustées par la qualité de vie ou les années de vie gagnées, sont invalidées par la réserve majeure portant sur l'hypothèse principale justifiant l'extrapolation de la survie (notamment la survie globale) ;
- au-delà de cette limite majeure, une incertitude globale majeure caractérise les données d'efficacité, de tolérance et de qualité de vie et dont l'impact sur les résultats de santé demeure en grande partie non quantifiable :
 - les données d'efficacité de trastuzumab déruxtécan sont issues d'un essai mono-bras et les approches utilisées pour appairer les données sont vraisemblablement affectées de biais de sélection liés à l'absence de facteurs pronostiques et de modification dans la cohorte appairant les données de l'essai mono-bras DESTINY-BREAST 01 avec les données en vie réelle de la cohorte unicancer/ESME ;

- la survie globale est marquée par une immaturité importante fondée sur 35% des événements attendus. Ceci renforce la fragilité de ces données et leur impact sur la robustesse de l'estimation du gain relatif de survie du traitement et son extrapolation ;
 - l'absence de données de tolérance comparatives (a minima des données appariées) ne permet pas d'explorer convenablement l'impact des événements intercurrents (événements indésirables et arrêts de traitements) ;
 - aucune donnée de qualité de vie n'a été colligée compte tenu de l'objectif de l'essai de phase II mono-bras utilisé dans l'évaluation économique.
- La population d'analyse de l'évaluation économique proposée ne couvre pas complètement le libellé de l'AMM conditionnelle et la demande de remboursement, puisqu'elle n'intègre pas la sous-population ayant reçu au moins deux traitements anti-HER2 autre que le trastuzumab emtansine. Dans l'étude de marché réalisée par l'industriel, 30% des patientes n'ont pas été traitées par trastuzumab emtansine au cours des 2 premières lignes de traitement.
 - L'analyse d'impact budgétaire estimé par l'industriel est impactée par l'incertitude très forte issue de la fragilité des données utilisées dans le dossier au même titre que les limites méthodologiques identifiées dans l'analyse de l'efficacité. Cette estimation de l'impact budgétaire ne permet pas de fournir une estimation robuste des dépenses de santé de l'assurance maladie générées par l'introduction de trastuzumab déruxtécán.

1.1.5. Données complémentaires

Des données d'efficacité comparatives d'efficacité, de tolérance et des données de qualité de vie de trastuzumab déruxtécan sont attendues.

1.2. Synthèse des réserves émises par la CEESP

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

Libellé de la réserve	-	+	++
Choix structurants			
Population d'analyse			
Restriction de la population d'analyse par rapport à la population d'AMM et de demande de remboursement : absence d'intégration dans l'analyse de la sous-population ayant reçu au moins deux traitements anti-HER2 autre que le trastuzumab emtansine (Kadcyla).		+	
Comparateurs			
Regroupement de plusieurs traitements sous forme d'un traitement composite (i.e. SoC) n'est pas suffisamment justifié : efficacité et la tolérance des traitements prescrits en monothérapie et polythérapie.	-		
Modélisation			
Population simulée			
La transposabilité des caractéristiques de la population simulée à celles de la population française n'est pas assurée.		+	
Méthodes d'estimation des événements intercurrents			
Simplification des hypothèses sur les événements intercurrents réductrice de la pratique clinique non étayée et non justifiée par des données de preuves (ex. application des EI sur le premier cycle du modèle).	-		
Modélisation			
Structure du modèle :			
– Arguments différenciant l'état SSP hors traitement de l'état SSP non étayés et non convainçants.			
– Formules de calcul des proportions de survie à partir du graphique de l'aire sous la courbe non étayée.		+	
– Impact non quantifiable du biais de sélection induit par l'absence de facteurs pronostiques et de modifications (ex. métastases cérébrales) sur l'estimation du risque relatif de la survie à partir des comparaisons indirectes.		+	
– Vérification de l'hypothèse principale d'extrapolation risques proportionnels non démontrée et conflit majeur entre le diagnostic visuel et le test statistique utilisé (notamment pour la survie globale).			++
Mesure et valorisation des états de santé			
– Incertitude forte sur la transposabilité des estimations des scores d'utilité de l'analyse de référence à la population de l'essai DESTINY-BREAST 01 (ex. hétérogénéité des indications et des traitements, caractéristiques des patientes).			
– Score d'utilité associé à l'état survie sans progression hors traitement très probablement surestimé et non exploré.		+	
– Méthode de recueil des scores d'utilité non suffisamment étayée et discutée (ex. taux de remplissage du questionnaire).			
Mesure et valorisation des coûts			

Libellé de la réserve	-	+	++
- Hypothèse sur la comparabilité des coûts de suivi entre les états SSP sous et hors traitement non étayée et discutable compte tenu de la détérioration attendue dans l'état de santé des patientes hors traitement.	-		

Résultats et analyses de sensibilité

Absence de discussion sur l'intégration de l'éventuelle corrélation entre la réponse au traitement et les scores d'utilité extraits de Llyod et al (2006)	-		
-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	---	--	--

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

Libellé de la réserve	-	+	++
Choix structurants			
Horizon temporel			
Justification et spécificité de l'horizon temporel non étayées (contexte d'AMM conditionnelle, stabilisation de la diffusion du produit évalué).	-		
Population d'analyse			
Population d'analyse ne couvre pas complètement la population d'AMM et la demande de remboursement : absence d'intégration de la sous-population ayant reçu au moins deux traitements anti-HER2 autre que le trastuzumab emtansine (identique à l'efficacité).		+	
Comparateurs			
Regroupement de plusieurs traitements sous forme d'un traitement composite (i.e. SoC) n'est pas suffisamment justifié : efficacité et la tolérance des traitements prescrits en monothérapie et polythérapie (identique à l'efficacité)	-		
Absence de discussion de l'impact de l'absence du comparateur concomitant tucatinib sur la robustesse des résultats de l'impact budgétaire.		+	
Modèle			
- Absence de vérification de l'hypothèse d'extrapolation de la survie et de la durée de traitement (hypothèse de risque proportionnels).			++
Parts de marché			
- Hypothèses d'évolution des parts de marché non étayées : - absence de précision de l'impact attendu de l'étude phase 3 du trastuzumab déruxtécane sur le rythme de sa diffusion sur le marché ; - absence de précision sur la prise en compte de tucatinib dans l'évolution des parts de marché.		+	
Coûts			
Hypothèse sur la comparabilité des coûts de suivi entre les états SSP sous traitement et hors traitement non étayée et discutable compte tenu de la détérioration attendue dans l'état de santé des patientes hors traitement (identique à l'efficacité).	-		
Analyse de sensibilité			
- La variabilité de la population cible relative à la première année de l'AIB n'est pas justifié et explorée.		+	

2. Complément A. Contexte de la demande

Tableau 3. Contexte administratif*

Objet	Description
Traitement	ENHERTU (trastuzumab déruxtécane), 100mg de poudre lyophilisée administrée par voie IV toutes les 3 semaines.
Laboratoire	Daiichi-Sankyo France SAS.
Domaine thérapeutique	Oncologie.
Motif de l'examen	Primo-inscription.
Listes concernées	Collectivités et divers services publics (CSP L.5123-2).
Indication de l'AMM	AMM conditionnelle centralisée en date du 18/01/2021. En monothérapie dans le traitement des patientes adultes présentant un cancer du sein HER2 positif non résecable ou métastatique ayant reçu préalablement au moins deux lignes de traitement anti-HER2.
Indication revendiquée au remboursement	Identique au libellé d'AMM En monothérapie dans le traitement des patientes adultes présentant un cancer du sein HER2 positif non résecable ou métastatique ayant reçu préalablement au moins deux lignes de traitement anti-HER2.
SMR revendiqué	Important.
ASMR revendiquée	III.
Statut particulier	-
ATU ou RTU	<ul style="list-style-type: none"> - ATU nominative du 30/06/2020 au 29/09/2020 :45 patientes traités (lors du dépôt du dossier). - ATU de cohorte depuis le 30/09/2020 :365 patientes traités (lors du dépôt du dossier) - Indication : en monothérapie dans le traitement des patientes adultes atteintes d'un cancer du sein HER2-positif non résecable ou métastatique qui ont reçu au moins deux lignes de traitements anti-HER2 au préalable, à la phase métastatique.
Indemnité maximale d'ATU	L'indemnité maximale d'ATU/post-ATU est de 1 633,60€ TTC pour un flacon de 100mg (soit 1 600 € HT). ██████████ ██████████
Population cible	Population cible : 2 000 nouveaux patientes par an.
Dépense moyenne	Dépense moyenne : ██████████ € TTC par mois.
CA annuel	CA dans l'indication : ██████████ d'euros TTC par an (à 2 ans).
Commercialisation et prise en charge à l'étranger dans l'indication, telle que déclarée par l'industriel	Aucune commercialisation ou prise en charge mentionnée lors du dépôt du dossier.

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

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

Tableau 4. Contexte clinique

Objet	Description (source industrielle)
Mécanisme d'action du produit évalué	Le principe actif d'ENHERTU est le trastuzumab déruxtécán. Trastuzumab déruxtécán présente à la fois un mécanisme d'action d'un anticorps monoclonal anti-HER2 et du cytotoxique (le DXd). Il est élaboré grâce à la technologie « DXd-ADC ».
Pathologie concernée	<ul style="list-style-type: none"> – Selon l'INCa, on dénombre 58 459 nouveaux cas de cancer du sein en France métropolitaine en 2018. Il représente 31,7% de l'ensemble des nouveaux cas de cancers chez les femmes et représente la première cause de décès par cancer chez la femme avec 14% des décès féminins par cancer en 2018. Environ 1% des cancers du sein touchent les hommes mais il est souvent associé à un mauvais pronostic. – En situation métastatique, les cancers du sein avec surexpression de HER2 représentent environ 20% des cas de cancer du sein. En France, selon les données de la cohorte ESME, 19,5% des patientes avec un cancer du sein métastatique ont une surexpression HER2 (HER2+). Il est établi que cette altération moléculaire HER2 est associée à une agressivité accrue de la tumeur, à des taux de récurrence plus élevés et à une augmentation de la mortalité. – Le cancer du sein HER2+ au stade métastatique est une maladie incurable, qui engage le pronostic vital. À ce stade, en 1^{re} ligne de traitement, la médiane de survie est estimée à 4 à 5 ans chez des patientes dont l'âge médian est de 53 ans. En 3^e ligne de traitement post-trastuzumab emtansine (TDM-1), les résultats de la cohorte ESME montrent une médiane de survie globale de 19 mois.
Prise en charge thérapeutique	<ul style="list-style-type: none"> – Les recommandations de prise en charge du cancer du sein métastatique HER2+ ont évolué grâce à l'introduction des thérapies. En 2020, les recommandations européennes de l'ESMO dans la prise en charge du cancer du sein ont été publiées. – Il n'existe pas de recommandations récentes pour la prise en charge du cancer du sein métastatique HER2+ en France. Les recommandations de Nice/Saint-Paul-de-Vence datent de 2015. Des réseaux régionaux de cancérologie ont publié des recommandations qui servent de référence pour une grande majorité des oncologues français. <ul style="list-style-type: none"> • 1^{re} ligne : l'association trastuzumab, pertuzumab et chimiothérapie (docétaxel ou paclitaxel) est considérée comme le traitement standard de 1^{re} ligne du cancer du sein métastatique HER2+. • 2^e ligne : KADCYLA est l'option privilégiée aujourd'hui par toutes les recommandations. D'autres options telles que les associations lapatinib/capécitabine et trastuzumab/lapatinib sont également considérées comme des alternatives envisageables pour certaines patientes. • 3^e ligne et + : absence d'option thérapeutique privilégiée pour les patientes atteintes d'un cancer du sein métastatique HER2+ ayant préalablement progressé sous le double blocage trastuzumab/pertuzumab puis sous KADCYLA.
Place revendiquée dans la stratégie thérapeutique	Trastuzumab déruxtécán est un nouveau traitement pour les patientes présentant un cancer du sein métastatique HER2+ ayant préalablement reçu au moins 2 lignes de traitement anti-HER2.
Prise en charge en Europe	Au moment de l'évaluation, Trastuzumab déruxtécán n'est commercialisé dans aucun des cinq pays fondant la notion de prix européen.

Tableau 5. Essais cliniques en cours

Nom de l'étude	Schéma de l'étude	Date prévisionnelle des résultats
Cancer du sein métastatique HER2 faible		
DESTINY-BREAST 04 (NCT03734029)	Étude de phase III, randomisée, à deux bras, multicentrique, en ouvert, dont l'objectif est d'évaluer l'efficacité et la tolérance du T-DXd par rapport à un traitement comparateur au choix de l'investigateur (capécitabine, éribuline, gemcitabine, paclitaxel, nab-paclitaxel) chez des patientes atteintes d'un cancer du sein à faible expression HER2 non	Q4 2021

	résécable et/ou métastatique préalablement traités par une ou deux lignes de chimiothérapies.	
DESTINY-BREAST 06 (NCT04494425)	Étude de phase III contrôlée, randomisée, en ouvert évaluant l'efficacité et la tolérance du trastuzumab déruxtécán par rapport à une chimiothérapie au choix de l'investigateur chez des patientes atteintes d'un cancer du sein métastatique HER2 faible et RH+ ayant progressé sous hormonothérapie au stade métastatique.	2023
Cancer du sein précoce HER2+		
DESTINY-BREAST 05 (NCT04622319)	Étude de phase III, contrôlée, randomisée, en ouvert évaluant l'efficacité et la tolérance du trastuzumab déruxtécán par rapport au T-DM1 (KADCYLA) chez des patientes atteintes d'un cancer du sein HER2+ à haut risque de rechute et présentant une maladie résiduelle invasive au niveau du sein ou des ganglions lymphatiques axillaires après thérapie néo-adjuvante.	2026
Cancer gastrique HER2+		
DESTINY-Gastric01 (NCT03329690)	Étude de phase II, multicentrique, en ouvert évaluant l'efficacité et la tolérance du trastuzumab déruxtécán par rapport à une chimiothérapie au choix de l'investigateur chez des patientes atteintes d'un adénocarcinome gastrique ou de la jonction gastro-œsophagienne avancé exprimant HER2	Q3 2020
DESTINY-Gastric02 (NCT04014075)	Étude de phase II, en ouvert, à un seul bras, du trastuzumab déruxtécán chez des patientes présentant un adénocarcinome gastrique ou de la jonction gastro-œsophagienne non résécable ou métastatique, HER2 positif ayant progressé pendant ou après un traitement contenant du trastuzumab.	2022
Cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) HER2+/HER2m		
DESTINY-Lung 01 (NCT03505710)	Étude de phase II, multicentrique, en ouvert évaluant l'efficacité du trastuzumab déruxtécán chez les patientes atteintes d'un CBNPC avancé surexprimant HER2 ou porteur d'une mutation HER2.	Q3 2020
DESTINY-Lung 02 (NCT04644237)	Étude de phase II, multicentrique, en ouvert du trastuzumab déruxtécán chez des patientes atteintes d'un CBNPC métastatique porteur d'une mutation HER2.	2023
Cancer colorectal HER2+		
DESTINY-CRC01 (NCT03384940)	Étude de phase II, en ouvert, multicentrique chez des patientes atteintes d'un cancer colorectal avancé exprimant HER2.	Q3 2020
DESTINY-CRC02	Étude de phase II chez des patientes atteintes d'un cancer colorectal métastatique exprimant HER2 en 3 ^e ligne de traitement.	2023
Autres tumeurs HER2+/HER2m		
DESTINY-Pantumor01 (NCT04639219)	Étude de phase II multicentrique, en ouvert, visant à évaluer l'efficacité et la tolérance de trastuzumab déruxtécán pour le traitement de cancers solides non résécables et/ou métastatiques porteurs d'une mutation HER2 quelle que soit l'histologie tumorale.	2023
DESTINY-Pantumor02 (NCT04482309)	Étude de phase II, multicentrique, en ouvert, visant à évaluer l'efficacité et la tolérance de trastuzumab déruxtécán pour le traitement de cancers exprimant HER2.	2023

Nom de l'étude	Schéma de l'étude	Disponibilité des données
Patientes atteintes d'un cancer du sein HER2+ non résécable et/ou métastatique, préalablement traitées par 2 lignes de thérapies anti-HER2 de référence, dont le T-DM1 (KADCYLA)		
DESTINY-BREAST 02 (NCT03523585)	Essai de phase III, randomisé, à deux bras, multicentrique, en ouvert, dont l'objectif est de comparer l'efficacité et la tolérance d'ENHERTU par rapport à un traitement comparateur laissé au choix de l'investigateur (associations trastuzumab/capécitabine ou lapatinib/capécitabine) chez des patientes atteintes d'un cancer du sein HER2+ non résécable et/ou métastatique, préalablement traitées par 2 lignes de thérapies anti-HER2 de référence, dont le T-DM1 (KADCYLA).	Date prévisionnelle pour les données finales de survie sans progression : au plus tard mars 2022
Patients atteints d'un cancer du sein HER2+ non résécable et/ou métastatique préalablement traités par une association trastuzumab/taxane		
DESTINY-BREAST 03 (NCT03529110)	Essai de phase III, randomisé, à deux bras, multicentrique, en ouvert, dont l'objectif est de comparer l'efficacité et la tolérance du T-DXd par rapport au T-DM1 (KADCYLA) chez des patients atteints d'un cancer du sein HER2+ non résécable et/ou métastatique préalablement traités par une association trastuzumab/taxane.	Date prévisionnelle pour les données finales de PFS : 3ème trimestre 2021.

3. Complément B. Tableaux de synthèse

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

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEESP	Réserve
Objectif		
Documenter l'efficacité de l'introduction trastuzumab déruxtécan en monothérapie, dans le traitement des patientes adultes présentant un cancer du sein HER2 positif non résecable ou métastatique ayant reçu préalablement au moins deux lignes de traitements anti-HER2 par rapport à la prise en charge actuelle, représentée par les traitements disponibles sur le marché au moment de l'évaluation.	L'objectif est cohérent avec l'AMM obtenue et la demande de remboursement. Cependant, le modèle réalisé pour atteindre cet objectif repose sur une population qui n'est pas complètement superposable à la population de l'AMM (cf. analyse critique sur la population d'analyse).	Aucune
Choix structurants		
Type d'analyse : analyse coût-utilité + analyse coût-efficacité.	Conforme.	Aucune
Perspective : collective.	Conforme.	Aucune
Horizon temporel : 5 ans. <i>Analyse de sensibilité</i> : 2 ans (RDCR +89,8%), 3 ans (+34%), 7 ans (-3,0%) et 10 ans (-3,0%)	Le choix de l'horizon temporel de 5 ans des éléments suivants est acceptable au regard : <ul style="list-style-type: none"> – des données de mortalité disponibles portant sur le stade de la pathologie étudiée (survie médiane à 20,3 mois) ; – des caractéristiques de l'indication : patientes ayant reçu préalablement au moins 2 lignes de traitements anti-HER2 ; – l'immaturation importante des données de survie globale entraînant une forte incertitude sur un horizon temporel de moyen et de long terme. 	Aucune
Actualisation : 2,5% <i>Analyse de sensibilité</i> : aucune	Conforme.	Aucune
Population d'analyse : population de l'essai DESTINY-BREAST 01, atteinte d'un cancer du sein HER2 positif (HER2+) non résecable ou métastatique précédemment traités par 2 traitements anti-HER2 dont le TDM-1 (trastuzumab émtasine, Kadcylla). <i>Analyse de sensibilité en scénario</i> : aucune	<ul style="list-style-type: none"> – Les caractéristiques de la population d'analyse sont fondées sur celle du protocole de l'essai DESTINY-BREAST 01. – Dans le protocole de l'essai pivot DESTINY BREAST 01, être « résistant ou réfractaire au trastuzumab émtasine » TDM-1 (Kadcyla) est un critère d'inclusion, ce qui implique que tous les patientes de l'essai ont reçu Kadcylla. 	

- La population d'analyse ne couvre pas complètement le libellé d'AMM et la demande de remboursement, puisqu'elle concerne les patientes traitées par 2 traitements anti-HER2 dont le TDM-1.
- L'industriel précise que les caractéristiques de la population d'analyse sont compatibles avec l'indication de l'AMM puisque trastuzumab déruxtécane doit être prescrit aux patientes « ... ayant reçu au moins deux traitements anti-HER2 ». Toutefois, l'évaluation économique proposée n'intègre pas la sous-population ayant reçu au moins deux traitements anti-HER2 autres que le trastuzumab emtansine. À titre indicatif, dans l'étude de marché réalisée par l'industriel 30% des patientes n'ont pas été traitées par trastuzumab emtansine au cours des 2 premières lignes de traitement.

Importante

Options comparées

Intervention évaluée : trastuzumab déruxtécane en monothérapie.

Comparateurs : comparateur composite (Standard of Care, SoC) défini à l'aide d'un panier moyen de traitements issu de la base de données ESME/Uncancer (ESME/Uncancer), après appariement à l'essai DESTINY-BREAST 01.

Traitement	Base de données Uncancer : % (n)
Monothérapie	27 (37)
Trastuzumab	8,76 (12)
Eribuline	3,65 (5)
Anti-oestrogène	2,92 (4)
Lapatinib	2,19 (3)
Doxorubicine	2,19 (3)
Trastuzumab emtansine	1,46 (2)
Anti-aromatase	1,46 (2)
Vinorelbine	0,73 (1)
Autre monothérapie	3,65 (5)

- Il ne semble exister aucun consensus quant à l'utilisation d'un traitement de référence dans l'indication évaluée. Le regroupement de plusieurs traitements sous un même bras unique (i.e. Soc) n'est pas suffisamment justifié :
 - Aucune discussion n'est apportée sur l'efficacité et la tolérance des traitements prescrits en monothérapie ;
 - les traitements regroupés appartiennent à différentes classes médicamenteuses. En effet, le bras SoC regroupe de thérapies ciblées anti-HER2, d'antinéoplasiques, d'inhibiteurs de tyrosine kinase et de chimiothérapies, certaines sont en monothérapie et d'autre en polythérapie.
- En plus de l'absence d'information sur le prix du tucatinib, l'argument selon lequel la réalisation de différentes comparaisons indirectes deux à deux (plusieurs MAIC) ne permet d'analyser adéquatement une frontière d'efficacité intégrant tous les comparateurs (SOC, tucatinib) est recevable.
- La réalisation d'une analyse complémentaire intégrant tucatinib ne semble pas faisable en raison de :
 - l'absence d'information sur le prix du tucatinib ;
 - l'incertitude sur la faisabilité d'une comparaison indirecte robuste de trastuzumab déruxtécane vs tucatinib.
- Toutefois, la comparaison indirecte proposée pour l'industriel pour montrer l'importance de son gain clinique (gain de survie) par rapport à tucatinib pose problème :

Mineure

Polythérapie	73,00 (100)
Capécitabine – lapatinib	19,71 (27)
Vinorelbine – trastuzumab	10,22 (14)
Capécitabine – trastuzumab	6,57 (9)
FEC*	3,65 (5)
Trastuzumab – anti-aromatase	2,92 (4)
Eribuline – trastuzumab	2,92 (4)
Gemcitabine – trastuzumab	1,46 (2)
Pertuzumab – trastuzumab	0,73 (1)
Docetaxel – trastuzumab	0,73 (1)
Autre polythérapie	24,09 (33)

Comparateur potentiel non retenu : tucatinib (Tukysa) « en association avec le trastuzumab et la capécitabine, pour le traitement des patientes adultes atteintes d'un cancer du sein HER2+ localement avancé ou métastatique ayant reçu au moins deux traitements anti-HER2 au préalable ». Il n'a pas été pris en compte dans la modélisation car son intégration (via les résultats d'une MAIC) ne semble pas apporter des résultats interprétables en termes d'efficacité.

Analyses de sensibilité : aucune

Modélisation

Population simulée : population pour laquelle le remboursement est demandé. Les caractéristiques à l'inclusion sont issues de l'appariement de la population de DESTINY-BREAST01 avec celle issue de la cohorte Unicancer/ESME (ESME/Unicancer) (cf. **Tableau 9**).

- Les principales caractéristiques démographiques sont : l'âge moyen à l'entrée du modèle (56 ans), poids à l'entrée (63 kg), surface corporelle (1,645 m²), taille (160 cm).
- Il existe certaines différences dans les caractéristiques entre les populations de patientes DESTINY-BREAST 01 avant et après appariement selon l'approche des scores de propension. Ces différences concernent principalement :

- L'industriel ne propose pas une MAIC montrant les critères justifiant la faisabilité d'un ajustement MAIC avec tucatinib (protocole, conditions préalables à la faisabilité de cette MAIC telles que la comparabilité des études notamment en termes de critère d'inclusion/exclusion et d'identification de facteurs de modification...).

De ce fait, la robustesse des estimations montrant le gain clinique de trastuzumab déruxtécan vs tucatinib n'est pas démontrée.

Par conséquent, l'impact de l'absence de tucatinib sur les résultats du modèle n'est pas quantifiable et ce d'autant plus que ce médicament pourrait être un comparateur clinique pertinent, puisque :

- le gain clinique du tucatinib, dans la même indication, est démontré à l'aide d'un essai comparatif randomisé contrairement à trastuzumab déruxtécan ;
- les dernières recommandations américaines (NCCN 2021) ont positionné le tucatinib avant le trastuzumab déruxtécan en 3^e ligne de traitement après échec au trastuzumab/ pertuzumab associé à un taxane puis au trastuzumab emtansine.

L'ensemble des comparateurs pertinents de trastuzumab déruxtécan est réduit à un comparateur composite dont les données de preuve (efficacité et tolérance) non pas été démontrées à l'aide d'un essai randomisé et ce contrairement au comparateur concomitant tucatinib → la portée de l'analyse de l'efficacité de trastuzumab déruxtécan est limitée et incertaine.

- Les caractéristiques cliniques de la population simulée ne sont pas complètement superposables à celle de la population d'analyse issue de l'essai DESTINY-BREAST 01.
- Les différences identifiées avant et après l'appariement de la population de DESTINY-BREAST 01 avec la cohorte Unicancer/ESME (ex. proportion des patientes ayant déjà reçu un traitement au pertuzumab et distribution du score ECOG) sont à l'origine d'une incertitude dont l'impact sur le gain de santé induit par trastuzumab déruxtécan en monothérapie et sur le RDCR ne sont pas quantifiables.

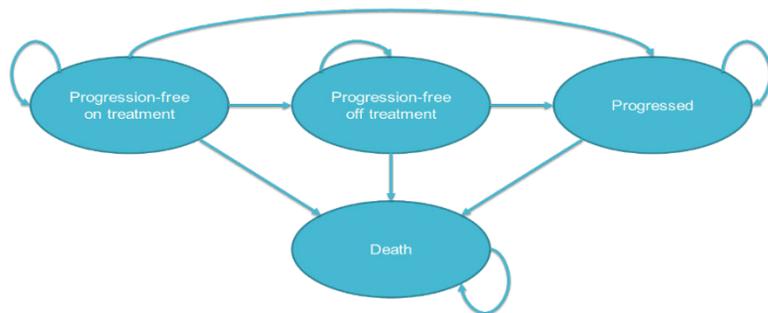
Importante

- la proportion de patientes ayant un statut au récepteur hormonal négatif ;
- la proportion de patientes ayant déjà reçu un traitement au pertuzumab ;
- la distribution du score ECOG et la variable métastase cérébrale qui ne sont pas disponibles dans la cohorte Unicancer/ESME).

Analyse de la représentativité : les caractéristiques des patientes incluses dans l'essai DESTINY-BREAST 01 sont comparables avec celles des patientes inclus dans l'ATU et des patientes appartenant à la cohorte de référence issue de la base de données de vie réelle ESME. Les principales caractéristiques communes sont l'âge, la proportion de métastases viscérales (foie et poumon), proportion de patientes avec un statut des récepteurs hormonaux positif et négatif, nombre de lignes de traitement préalable (cf. Tableau 10)

Modèle et états de santé : Modèle de survie partitionnée à 4 états de santé :

- survie sans progression (SSP) sous traitement ;
- survie sans progression (SSP) hors traitement ;
- survie post-progression (SPP) ;
- décès (état absorbant).



Cf. **Complément C** pour plus de détails.

- De même, l'absence de la variable métastase cérébrale dans les 2 populations appariées (Essai DESTINY-BREAST 01 et cohorte Unicancer/ESME) pose problème. Les métastases cérébrales représentent en même temps un facteur pronostic et un facteur de modification dont l'absence dans les caractéristiques des patientes entraîne une forte incertitude associée au :

- risque probable d'un biais de sélection affectant la robustesse de l'estimation du gain de trastuzumab déruxtécan en monothérapie ;
- manque de transposabilité de la population simulée à la population française correspondant à l'indication étudiée et composée par des patientes dont certaines présentent des métastases cérébrales (34% et 49% des patientes atteintes respectivement d'un cancer du sein RH+/HER2+ et RH-/HER2+ d'après la cohorte Unicancer/ESME).

- Le choix d'un modèle de survie partitionnée est acceptable compte tenu de l'histoire de la pathologie et des données disponibles.
- La distinction entre la SSP sous et hors traitement est justifiée par les arrêts de traitement qui interviennent avant progression, notamment en lien avec la survenue d'un événement indésirable (EI). Ce choix est acceptable si on tient compte de l'incidence des EI observée dans l'essai DESTINY-BREAST 01.
- Les éléments qui différencient l'état SSP hors traitement de l'état post-progression sous traitement sont mentionnés par l'industriel (i.e. coûts de traitements non appliqués après arrêt et scores d'utilité avant progression sous traitement et hors traitement différents). Ces arguments ne sont pas convaincants car la définition de l'état SSP hors traitement doit être justifiée par la pertinence de la modélisation proposée (ex. simulation appropriée de l'évolution de l'état de santé du patient) et non par l'adaptabilité des données de publications très anciennes sur les utilités à celles des données d'un essai mono-bras. De plus :
 - la figure 4 du rapport technique (estimation des proportions de patientes dans les états de santé du modèle, page 80) ne montre pas la différence entre les courbes de SSP correspondant aux patientes en SSP hors et sous traitement ;
 - de même, dans la description de la même figure (p81), à l'exception de la formule de calcul de la proportion des patientes correspondant à l'état SPP, la description des proportions de survie SSP n'est pas claire et ne correspond à un modèle présentant 2 états de SSP ;

Importante

- la description des patientes hors traitement (pour cause de présence d'EI) n'est pas fournie ;
- selon les analyses de sensibilité en scénario associant un score d'utilité comparable pour les états SSP sous et hors traitement, un modèle à 3 états aboutit à une variation faible du RDCR (-7,9%) ne justifiant pas clairement l'intérêt de définir deux états de survie sans progression.

Événements intercurrents et traitement post-progression

Effets indésirables Els : EI de grade 3-4 survenus chez plus de 5% des patientes, appliqués une seule fois au premier cycle sous traitement. Les durées des Els entre les deux bras sont supposées identiques

- Trastuzumab déruxtécan : l'essai DESTINY-BREAST 01.
- SoC : essai TH3RESA (Krop et al, 2014).

Arrêts de traitement

- Trastuzumab déruxtécan : arrêts observés dans l'essai DESTINY-BREAST01 liés principalement à la progression de la maladie (44% des cas au cut-off du 08/06/2020).
- Comparateur SoC : absence de données dans la cohorte appariée aux patientes de l'essai DESTINY-BREAST 01.

Traitements post-progression : modélisés uniquement dans la valorisation des coûts dans le modèle.

Analyse de sensibilité : Els du bras SoC issus de l'essai EMBRACE (RDCR -0,8%) et des données pondérées de TH3RESA et EMBRACE (Delea a. , 2012) (RDCR -0,4%), durée des Els du bras Soc réduite de moitié (RDCR +0,2%).

- L'hypothèse consistant à appliquer les Els au premier cycle du modèle (la première semaine de la modélisation) est discutable. L'argument selon lequel « le modèle a pour objet de permettre une simplification de la réalité pour aider à la décision. Le fait que l'ensemble des Els survienne au premier cycle relève en effet d'une simplification et n'est pas convaincant car :
 - Compte tenu du stade du cancer du sein étudié et du profil de tolérance des patientes de l'essai DESTINY-BREAST 01, il est fort probable que certains Els surviennent plusieurs fois puisque le trastuzumab déruxtécan est administré toutes les 3 semaines (idem, pour les EI du comparateur selon les temps d'administration des traitements composant le SoC).
 - l'impact sur les résultats du modèle de l'application de l'ensemble des Els au premier cycle, plutôt que de façon homogène sur l'ensemble de la durée de traitement est inconnu et n'est pas forcément en faveur de trastuzumab déruxtécan car l'effet comparatif de ce dernier sur la tolérance n'a été démontré ni dans l'essai DESTINY-BREAST 01 (essai mono-bras), ni dans la population appariée avec la cohorte Unicancer-ESME (les Els n'ont pas été collectées dans cette cohorte).
 - il existe une incertitude « non quantifiable » affectant l'impact sur les résultats du modèle de l'application de l'ensemble des Els au premier cycle (cf. analyse critique du cycle du modèle).
- L'hypothèse selon laquelle la durée des Els du bras SoC est identique à celle du bras trastuzumab déruxtécan n'est pas justifiée. Dans les analyses de sensibilité en scénario, toute valeur testée sur la durée des traitements composant le SoC reste arbitraire et non fondée sur des données de preuves.

Mineure

	<ul style="list-style-type: none"> - Aucune alternative thérapeutique n'est proposée aux patientes qui ont arrêtés le trastuzumab déruxtécán pour cause de survenue d'une toxicité inacceptable. 	
<p>Gestion de la dimension temporelle</p> <p>Durée de simulation : 5 ans.</p> <p>Cycle : une semaine, avec correction de demi-cycle appliquée au modèle.</p> <p>Hypothèses d'extrapolation :</p> <ul style="list-style-type: none"> - L'extrapolation des données de survie diffère en fonction de la stratégie considérée. - La survie sans progression (SSP et la survie post-progression (SPP) sont extrapolées : <ul style="list-style-type: none"> • à partir des données de l'essai DESTINY-BREAST 01 (courbe de Kaplan Meier) pour le bras trastuzumab déruxtécán ; • en appliquant un hazard-ratio (HR) estimé à partir d'une comparaison indirecte (MAIC) aux courbes de survie de trastuzumab déruxtécán pour estimer la survie du bras SoC, une fois l'hypothèse des risques proportionnels vérifiée. <p><i>Analyses de sensibilité : aucune (hypothèses d'extrapolation).</i></p>	<ul style="list-style-type: none"> - La durée de simulation est acceptable (cf. analyse critique de l'horizon temporel). - Trastuzumab déruxtécán est administré en perfusion intraveineuse toutes les trois semaines (cycle de 21 jours) jusqu'à la progression de la maladie ou la survenue d'une toxicité inacceptable. - Selon l'industriel, le choix d'un cycle d'une semaine s'explique par le fait qu'une durée d'une semaine garantit que le modèle puisse prendre en compte les différents schémas posologiques des comparateurs, tout en reflétant le cycle posologique de trois semaines de Trastuzumab déruxtécán. Des précisions sur l'adaptation des schémas posologiques sur les conséquences de calcul par semaine de l'impact de Trastuzumab déruxtécán auraient dû être fournies. 	Aucune
<p>Méthodes d'estimation des probabilités de transition</p> <p>Sources de données :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Trastuzumab déruxtécán : essai phase II multicentrique, ouvert, non comparatif DESTINY-BREAST (n=184). - Bras Soc : cohorte appariée de la base de données Uni-cancer/ESME (Épidémiologie-Stratégie Médico-Économique) (n=137). <p>Utilisation de la méthode de score de propension pour faire correspondre chaque patient de la cohorte de référence ESME avec le plus proche voisin de DESTINY-BREAST 01.</p> <p>Méthode d'estimation</p> <ul style="list-style-type: none"> - Les données issues de DESTINY-BREAST 01 permettent de choisir une courbe de référence pour réaliser des extrapolations pour le bras trastuzumab déruxtécán. - Estimation du risque relatif à partir des comparaisons indirectes : utilisation du risque relatif issu d'une méthode non paramétrique de repondération des probabilités (Matching-Adjusted Indirect Comparisons, MAIC). 	<ul style="list-style-type: none"> - Les sources de données utilisées pour estimer les probabilités de transition sont clairement décrites. - Les méthodes permettant l'estimation des comparaisons indirectes ne sont pas suffisamment étayées dans le rapport technique. À titre indicatif et non exhaustif : <ul style="list-style-type: none"> - la première étape de la réalisation de la MAIC (page 50) mentionne seulement les variables pronostiques utilisées dans l'ajustement de la population de DESTINY-BREAST 01 à celle de la population appariée issue de la cohorte Unicancer/ESME) ; - Il manque une synthèse d'analyse critique des études identifiées dans la 3^e étape de la MAIC (i.e. ajustements par rapport aux études identifiées dans la littérature). L'appréciation des biais affectant le design et les résultats de ces études et l'analyse de leur comparabilité à DESTINY-BREAST 01 ne sont pas fournies et discutées. <p>À titre d'exemple, dans les études identifiées dans la littérature pour valider les estimations des risques relatifs issus de la MAIC. Le critère de survie sans progression a été évalué différemment lors des analyses principales dans les études (évaluée par l'investigateur dans une étude en ouvert ou</p>	

- ajustement des patientes de DESTINY-BREAST 01 (n=184) et de la cohorte appariée issues de la cohorte ESME (n=137) selon 4 variables pronostiques : âge (<55/≥55 ans) ; utilisation antérieure de pertuzumab, nombre de lignes de traitement avant le T-DM1 (<2/≥2) ; statut des récepteurs et statut de la maladie viscérale.
- Vérification de l'hypothèse de risque proportionnels reposant sur l'inspection graphique et le test de Schoenfeld.
- test de plusieurs distributions paramétriques pour les extrapolations : Exponentielle, Weibull, Gompertz, Log-logistique, Log-normale et Gamma généralisée.
- utilisation des critères de qualité des ajustements : critères AIC et BIC.
- inspection visuelle et validation sur la base d'avis d'experts cliniciens et/ou de données de survie publiées.

Pour la survie globale, deux types d'estimations sont proposées : non censurées (analyse de référence) et censurées (analyse de sensibilité).

Résultats des extrapolations

Lois sélectionnées pour l'extrapolation des courbes de survie de référence (appliquées sur les données de DESTINY-BREAST01) :

Courbe de survie	Loi choisie dans l'analyse de référence	Analyses de sensibilité en scénario
SG	Weibull	Neuf analyses de sensibilité en scénarios testés
SSP	Log-normale	
TTD	Log-normale	

Analyse de sensibilité : utilisation du risque relatif à la cohorte appariée par la méthode des scores de propension pour l'estimation du TTD (RDCR -0,1%), pour la SSP (-0,1%), pour la SG (-0,1%), pour les différentes lois retenues le RDCR varie de 11,4% à +26,4%, utilisation des données censurées pour l'estimation de la SG de trastuzumab déruxtécan (-11,7%).

par un comité de relecture indépendant et certains essais comportaient des données immatures dans lesquels les durées médianes, en particulier de survie globale, n'étaient pas atteintes). A minima, une discussion qualitative de l'impact de cette incertitude sur la robustesse des résultats de la MAIC et par conséquent des résultats du modèle aurait dû être proposée.

- L'appariement des données de l'essai DESTINY-BREAST 01 et de la cohorte Unicancer/ESME et l'ajustement de la MAIC n'intègrent pas la variable métastases cérébrales¹ (idem pour le score ECOG) comme facteur d'appariement (variable pronostique et facteur de modification en même temps). L'absence de ces variables risque fortement :
 - d'induire un biais de sélection affectant la robustesse des données appariées par la méthode des scores de propension et l'ajustement de la MAIC et ce d'autant plus que ces approches ne reposent pas sur une estimation de l'effet causal fondée sur des données randomisées et comparatives ;
 - d'induire (par conséquent) une forte incertitude sur la comparaison de la survie (SSP et SG) entre trastuzumab déruxtécan et le bras SoC issu de la cohorte appariée.
- La vérification de l'hypothèse de risques proportionnels n'est pas démontrée (extrapolation de la survie sans progression, page 81 ; durée de traitement, page 84 ; survie globale non censurée, page 87 ; survie globale censurée, page 91) et met en évidence un conflit majeur entre le diagnostic visuel et le test statistique notamment pour la survie globale :
 - ce constat ne permet pas de valider l'utilisation de cette hypothèse dans l'extrapolation et risque fortement de remettre en question la robustesse des extrapolations de la survie et de la durée de traitement en l'absence de l'utilisation d'une méthode alternative ;
 - l'argumentaire de l'industriel justifiant l'utilisation de l'hypothèse des risques proportionnels n'est pas acceptable :
 - l'industriel reconnaît des limites à la modélisation économique avec les données disponibles de DESTINY-BREAST, principalement leur immaturité. Celle-ci est à l'origine des difficultés observées pour valider l'hypothèse de proportionnalité des risques ;

Importante

Majeure

¹ La présence de métastases cérébrales non traitées, symptomatiques, ou nécessitant un traitement pour contrôler les symptômes est un critère d'exclusion de l'essai DESTINY-BREAST 01.

- toutefois, il ne remet pas en question l'utilisation de cette hypothèse sans pour autant proposer et étayer une réponse statistique tranchante favorisant l'acceptation de cette hypothèse.

L'industriel n'a pas opté pour une approche alternative permettant de pallier les conséquences d'une hypothèse des risques proportionnels non validée. L'argument mentionné par l'industriel est non conforme à l'algorithme d'extrapolation de Latimer et aux recommandations de la HAS et non convaincant. L'industriel mentionnait : « Afin de tester l'impact de l'hypothèse des risques proportionnels, une option serait d'adapter des modèles de défaillances en temps accéléré (accelerated failure time parametric survival model) aux données pondérées. Une telle approche n'a pas été mise en œuvre car elle aurait généré une complexité supplémentaire et réduit la transparence et la flexibilité de la modélisation économique de la survie avec trastuzumab déruxtécan et les comparateurs ainsi que de la durée du traitement ». Cet argument n'est pas convaincant et ne répond pas aux limites observées.

- Au-delà, des limites mentionnées sur la méthode d'extrapolation des probabilités de transition, il existe une incertitude profonde sur les données de survie globale qui restent des données préliminaires car fondées sur 35% des événements attendus. La valeur de la médiane obtenue sur la courbe de Kaplan-Meier est difficilement interprétable à cause du taux important de censure. La majorité des patientes sont censurées entre 20 mois et 24 mois et la médiane est établie à partir de seulement 17 patientes à risque.
- Cette immaturité très prononcée des données affecte la robustesse des extrapolations et affaiblit la capacité prédictive de la modélisation et ce d'autant plus que le gain relatif de traitement est observé sur des données appariées non randomisées et affectées par les limites mentionnées plus-haut dans l'analyse critique des méthodes de comparaisons indirectes.

Méthodes d'estimation des événements intercurrents et de la durée de traitement (TTD)

Sources de données : Cf. plus haut (paragraphe « Événements intercurrents et traitement post-progression »).

Méthodes d'estimation

- Contrairement aux résultats de l'efficacité, les données de tolérance de l'essai DESTINY-BREAST 01 n'ont pas été appariées avec celles de la cohorte Unicancer/ESME en raison de l'absence de données de tolérance dans la cohorte Unicancer/ESME.
- Les arguments mentionnés par l'industriel concernant l'absence de données sur les EIs et les limites des comparaisons indirectes sur les données de tolérance sont insuffisants pour justifier la fragilité des données

Aucune réserve (mais très forte incertitude sur la modélisation de l'effet

Évènements indésirables (EIs) : Taux estimés à partir des fréquences des EIs de grades 3/4 survenus chez au moins 5% des patientes pour les traitements de 3^e ligne (état SSP). Extrapolation : les EIs sont appliqués une seule fois au premier cycle sous traitement.

Durée de traitement (TTD) : La courbe de référence de la durée de traitement repose sur les données de DESTINY-BREAST 01.

Méthode d'extrapolation similaire à celle de la SSP et la SG (cf. Paragraphe Méthodes d'estimation des probabilités de transition).

Traitements post-progression :

- La répartition des pourcentages de traitements post-progression est issue d'une étude de marché réalisée par l'industriel en 2020.
- L'analyse de ces traitements n'a pas été prévue dans le protocole d'appariement des patientes de la cohorte Unicancer/ESME. Ces données ont été colligées dans la cohorte mais n'ont pas été jugées exploitables.
- Selon les avis d'experts, les hormonothérapies incluent le tamoxifène, le letrozole et l'exemestane alors que les chimiothérapies comprennent l'éribuline, la gemcitabine et l'adriamycine.

Traitement (part de prescription en %)	Étude de marché réalisée par l'industriel (%)
Capécitabine – lapatinib	24
Vinorelbine – trastuzumab	21
Trastuzumab – hormonothérapie*	17
Trastuzumab - Autre chimiothérapie**	12
Trastuzumab – lapatinib	10
Capécitabine – trastuzumab	7
Vinorelbine – lapatinib	6
Taxane – trastuzumab – pertuzumab – hormonothérapie*	3

de tolérance utilisées. En effet, la comparaison des résultats de tolérance de trastuzumab déruxtécan par rapport au comparateur SoC ne repose pas sur une approche robuste montrant le gain relatif de tolérance de trastuzumab déruxtécan :

- l'essai DESTINY-BREAST 01 est non randomisé et non comparatif ;
 - l'absence des données de tolérance dans la cohorte Unicancer-ESME;
 - les caractéristiques des essais EMBRACE et TH3RESA permettant d'extraire les EIs des traitements composant le SoC ne sont pas complètement comparables à celles de l'essai Destiny-BREAST 01 ;
 - l'absence d'autres bases de données sur les comparateurs composant le SoC (ou a minima identifier leurs indisponibilité et limites).
- La revue de littérature sur les données de tolérance n'inclut aucune donnée (ex. publication ou rapport de l'agence européenne du médicament) sur tucatinib et, le cas échéant, ne discute pas l'absence de ces données.
 - Les limites de l'extrapolation de la durée de traitement sont identiques à celles identifiées dans l'analyse critique de l'extrapolation de la SSP et la SG (cf. plus haut, limites de la non-vérification de l'hypothèse des risques proportionnels).
 - Une forte hétérogénéité caractérise les sources de données utilisées pour documenter la tolérance du bras SoC (ex. les événements indésirables provient de l'essai EMBRACE et les traitements post-progression sont renseignés par l'étude de marché conduite par l'industriel).
 - Une forte incertitude persiste sur la modélisation de l'effet relatif aux événements intercurrents et leur impact sur les résultats de l'évaluation du modèle.

relatif des traitements)

Total	100%		
<i>Analyses de sensibilité en scénario : distribution des traitements en SSP 4L+ : (RDCR +3,2%)</i>			
Validation			
<p>Validation interne</p> <ul style="list-style-type: none"> – Contrôle qualité des fonctionnalités techniques et de la génération des résultats par une personne indépendante. – Vérification de la cohérence entre les données observées dans l'essai DESTINY-Breast 01 et les estimations des probabilités appliquées dans le modèle concernant la SS, SG et la TTD. <p>Validation croisée</p> <ul style="list-style-type: none"> – Absence de modélisation proposée dans la littérature sur l'indication analysée. <p>Validation externe</p> <p>Sources utilisées pour effectuer des exercices de validation sur la SSP et la SG :</p> <ul style="list-style-type: none"> – Base Unicancer/ESME post-appariement à partir de la MAIC. – Deux publications portant sur 2 essais ont été utilisées pour identifier les fréquences des Eis du SoC dans le modèle : essai TH3RESA (trastuzumab emtansine vs. SoC) et essai EMBRACE (eribuline vs. SoC) – Publication portant sur un registre allemand (Praegnant (Laakmann, 2020)) : patientes atteintes d'un cancer HER2+ traités précédemment par trastuzumab emtansine. – Comparaison des médianes de SSP, SG à différentes périodes : 6, 12, 18, 24, 36 et 48 mois. – Source utilisée pour le jeu de validation sur la durée de traitement (TTD) – Aucune des 2 publications identifiées (Delea et al (Delea T. E., 2012) et Le et al (Le, 2016)) ne présente la méthode d'estimation des durées de traitement ou les durées médianes, les possibilités de validation externe. 	<ul style="list-style-type: none"> – Les principaux éléments de la validation interne sont mentionnés. Les détails techniques portant sur l'ensemble des éléments de l'exercice la validation internes ne sont pas fournis. – Les caractéristiques des populations et les limites de l'exercice de la validation externe proposé par l'industriel ne sont pas étayées (ex. qualité des données de survie des essais TH3RESA et EMBRANCE). – L'exercice de validation externe réalisé par l'industriel représente un essai de validation croisée plutôt qu'une validation externe. L'industriel compare les proportions de survie dans les différentes sources de données avec celles utilisées dans son modèle et sauf erreur de notre part, il ne les intègre pas dans des simulations de son modèle. A minima, l'industriel aurait pu préciser les différentes contraintes ne permettant pas de réaliser des simulations à partir de ces données externes. – La difficulté de réalisation d'un exercice de calibration des données de survie globale par rapport à des données françaises observées en vie réelle (ex. registre) aurait pu être discutée et ce d'autant plus que les données de survie actuelles sont très immatures (fondées uniquement sur 35% des événements attendus) et pose problème dans leur extrapolation. 	Aucune	
Estimation de l'utilité			
<p>Sources de données : aucune donnée de qualité de vie (i.e. données fondées sur l'EQ-5D) n'a été collectée dans l'essai DESTINY-BREAST 01.</p>	<ul style="list-style-type: none"> – Les scores d'utilités associés aux états de santé dans l'analyse de référence sont estimés à partir de la publication de Lloyd et al (2006). Cette étude porte sur l'ensemble des traitements dans le cancer du sein métastatique et n'est pas spécifique à la 3^e ligne de traitement. 	Importante	

Scores d'utilité : publication de Llyod et al. (Lloyd, 2006), étude d'élicitation des préférences des cliniciens au Royaume-Uni reportant des valeurs d'utilité dans le cancer du sein métastatique (progression, réponse au traitement et survie sans progression), récoltées selon le score EQ-5D-3L, comprenant 100 patientes.

Désutilités liées aux Els : désutilités provenant de la littérature (cf. Tableau 34). Leurs durées proviennent de l'essai DESTINY-BREAST 01 (cf. Tableau 35).

Scores d'utilité intégrés dans l'analyse de référence

États de Santé	Moyenne	Éten- due	État de santé du modèle
Valeurs d'utilités à partir de Lloyd et al. (2006)			
Réponse au traitement	0,79	NR	Survie sans progression sous traitement
Maladie stable sans toxicités	0,715	NR	Survie sans progression hors traitement
Progression de la maladie	0,443	NR	Survie post-progression

Abréviations : NR : non renseigné.

Analyses de sensibilité en scénario : scores d'utilités extraits de la publication de Le et al, 2016 (RDCR +5,9%), pas de distinction de l'utilité entre les états SSP avec/sans traitement (RDCR -7,9%).

Ce choix génère une incertitude quant à la transposabilité des estimations des scores d'utilité à la population de l'essai DESTINY-BREAST 01 au vu des différences d'indications, de traitements et de classes de traitements compte tenu de l'ancienneté de l'étude de Lloyd et al (2006).

- La transposabilité de la population de l'étude Llyod et al (2006) à la population de l'essai DESTINY-BREAST 01 ne peut pas être vérifiée en l'absence de présentation des caractéristiques des patientes.
- L'estimation du score d'utilité associée à l'état survie sans progression hors traitement est issue de l'estimation associée à l'état de santé « maladie stable sans toxicités » de la publication de Llyod et al. (2006). Ce choix risque de surestimer le score d'utilité associé à l'état de santé du modèle « survie sans progression hors traitement » puisque les patientes appartenant à cet état ont arrêté le traitement par trastuzumab déruxtécan à cause de la survenue d'une toxicité inacceptable (cf. le RCP). L'impact de l'éventuelle surestimation de ce score d'utilité n'a pas été exploré ou a minima discuté dans les analyses de sensibilité.
- La méthode de recueil des scores d'utilité n'est pas suffisamment discutée, aucune information n'est donnée sur le taux de remplissage du questionnaire, sur la méthode d'imputation des données manquantes.
- Différentes sources sont utilisées pour estimer les pertes d'utilités associés aux événements indésirables. Entre ces différentes études, les traitements administrés aux patientes, les classes thérapeutiques de ces traitements, les pathologies concernées et le stade de la maladie différent. L'impact de l'hétérogénéité relative à l'estimation des scores de désutilités sur les résultats du modèle n'est pas discuté.

Estimation des coûts

	Coûts	Sources, hypothèses
Coût d'acquisition du traitement		
Trastuzumab déruxtécan	██████ €/flacon (100mg)	██████

- La présentation des catégories de coût et leur valorisation est claire.
- La justification de l'absence de prise en compte des coûts des aidants est acceptable.
- Il est considéré que les coûts de suivi étaient identiques entre les états SSP sous traitement et hors traitement, et pourtant les patientes qui ont arrêté leur traitement sont des patientes qui ont eu des événements indésirables. Les coûts de suivi de cette catégorie de patient pourraient être supérieurs à ceux du suivi des patientes qui n'ont pas présenté de toxicité inacceptable selon les termes du RCP.
- La nature et la fréquence des ressources relatives au suivi ont été estimées par 3 cliniciens. Ce nombre faible est insuffisant pour traduire la

Mineure

SoC	Cf. Tableau 39	Coût pondéré par la répartition des traitements du bras SoC observé dans ESME
Coût d'administration	517,29 €	Appliqué aux traitements d'administration intraveineuse + A/R
Coûts de transport	107,9 € Aller/Retour (A/R)	IGAS 2016
Coût de suivi des patientes	Appliqué au SSP et SSP 4L+ Nature et fréquence (sans/post-progression) issues d'un questionnaire	
<i>Consultations médicales</i>	Cf Tableau 51	Coût moyen Prise en charge des dépassements d'honoraires (Ameli)
<i>Actes médicaux</i>	Cf Tableau 52	CCAM
<i>Examens biologiques</i>	Cf Tableau 53	TNB
Évènements indésirables	Coûts hospitaliers des EIs de grades 3-4 pour l'état SSP (ENC MCO) + A/R	
<i>Trastuzumab déruxtécan</i> SoC	Cf Tableau 56 et Tableau 57	Essai pivot DESTINY BREAST 01 Essai TH3RESA (littérature)
Traitements consécutifs	Cf. Tableau 46 et Tableau 47	Répartition issue d'une étude de marché

représentativité des professionnels de santé dans la prise en charge de la pathologie étudiée.

Le détail des coûts est présenté dans le complément C.

Analyse de l'incertitude

Analyse de sensibilité déterministe sur la variabilité des paramètres

- Variabilité (bornes basses et hautes) des paramètres liés aux caractéristiques des patientes (poids, taille), aux résultats d'efficacité (survie, durée de traitement), aux résultats de tolérance (i.e. les EIs), les coûts (ex. coûts d'acquisition) et les scores utilités associés aux états de santé ; les choix structurants (ex. taux d'actualisation)
- Choix des bornes : écart type fixé à 10% de la valeur moyenne ou intervalle de confiance à 95%) ou à défaut une variation arbitraire de plus ou moins 20%.

Analyse de sensibilité déterministes en scénarios

- Analyses déterministes sur la variabilité de certaines variables d'intérêt (ex. horizon temporel, surface corporelle) ou des hypothèses du modèle (ex. gaspillage des traitements IV, extrapolation de la SSP, la TTD et la SG) ou des sources de données (ex. scores d'utilité).
- 31 analyses de sensibilité en scénarios ont été proposés (y compris les analyses portant sur la variation du prix de Trastuzumab déruxtécán.

Analyse probabiliste

- Analyse fondée sur 10 000 simulations Monte Carlo et appliquées sur 66 paramètres portant sur les variables d'efficacité (ex. SSP, SG, TTD), les probabilités de survenue d'un EI en SSP, les coûts (ex. coût de suivi, coût des EIs), les scores d'utilité (SSP, SP, SG et désutilités).
- Des distributions statistiques sont associées aux différentes catégories de variables (ex. distribution beta pour les utilités et les EIs, distribution log-normale pour les risques relatifs et distribution normale pour les coûts).
- Les graphiques de nuage de point et les courbes d'acceptabilité sont fournis

- La description générale des paramètres des analyses de sensibilité déterministe et probabiliste est claire ;
- D'une manière générale, la prise de corrélations des paramètres d'intérêt dans l'analyse probabiliste n'a pas été prise en compte ou a minima discutée.
- L'absence d'intégration de l'éventuelle corrélation entre la réponse au traitement et les scores d'utilité extraits de Llyod et al (2006) aurait pu être discutée.

Mineure

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

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

Résultats de l'analyse de référence (non validés par la CEESP)

Résultats actualisés

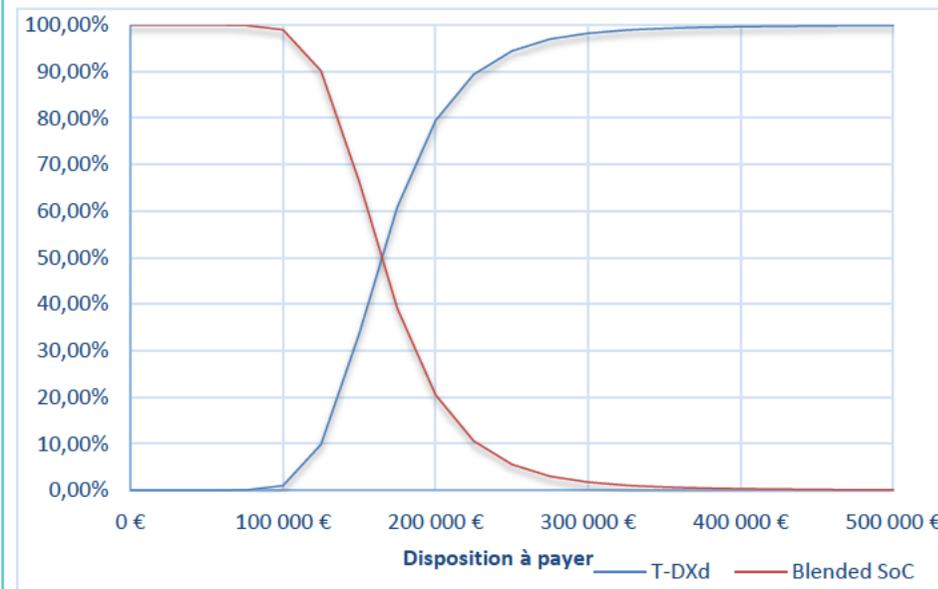
Pour un horizon temporel de 5 an, le RDCR de trastuzumab déruxtécán *versus* la stratégie de SoC est de 156 300 €/QALY.

Stratégie	Coûts (€)	QALYs	AV	RDCR (€/AV)	RDCR (€/QALY)
Trastuzumab déruxtécán	169 971	1,70	2,43	249 394	156 300
SoC	88 159	1,18	2,10		

Analyse de l'incertitude : analyse de sensibilité probabiliste de l'AR

La probabilité de 80% pour que trastuzumab déruxtécán soit coût-efficace est atteinte pour une disposition à payer de 200 000 €/QALY.

Courbe d'acceptabilité



Légende : T-DXd : Trastuzumab déruxtécán.

Analyse de l'incertitude : analyses de sensibilité déterministes (ASD)

Variation du RDCR en fonction du prix

AR (prix = █████ € TTC flacon de 100 mg ; RDCR=156 300 €/QALY)	Coûts incrémentaux (€)	RDCR (€/QALY)
Augmentation de █████	87 921	167 971 €/QALY (+7,5 %)

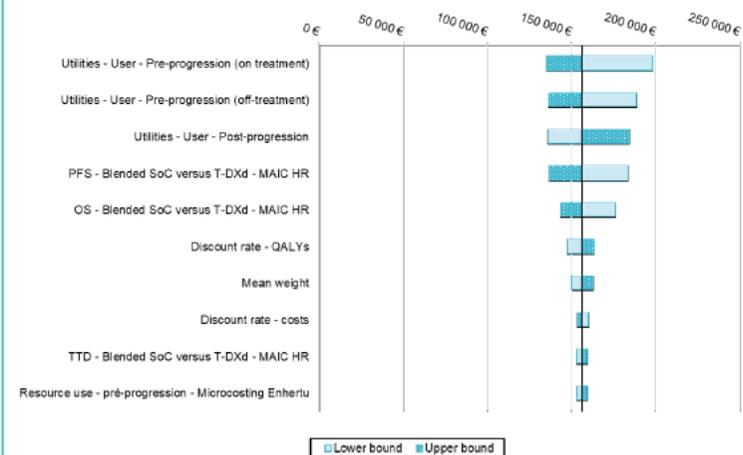
Principales variables du modèle affectant la variabilité du RDCR

- Les scores d'utilités appliqués aux états : SSP sous traitement, SSP sans traitement, SPP.
- La valeur du risque relatif appliqué à la courbe de survie de trastuzumab déruxtécán pour obtenir le SoC concernant la SSP.

Réduction de [REDACTED]	75 703	144 628 €/QALY (-7,5 %)
Réduction de [REDACTED]	69 593	132 957 €/QALY (-14,9 %)
Réduction de [REDACTED]	63 484	121 285 €/QALY (-22,4 %)

– La valeur du risque relatif appliqué à la courbe de survie de trastuzumab déruxtécan pour obtenir le SoC concernant la SG.

Diagramme de Tornado



Analyses de sensibilité en scénario

Les principales analyses de sensibilité en scénario entraînant une forte variabilité du RDCR sont données dans le tableau ci-dessous. Les détails pour toutes les analyses sont donnés dans le complément C.

Scénarios	Coûts incrémentaux (Trastuzumab déruxtécan vs. SoC)	QALYs différentiels (Trastuzumab déruxtécan vs. SoC)	RDCR (Trastuzumab déruxtécan vs. SoC) €/QALY	Variation par rapport à l'AR (RDCR=156 300 €/QALY)
Horizon temporel - 2 ans	69 349 €	0,23	296 589	89,8%
Horizon temporel - 3 ans	76 332 €	0,36	209 402	34,0%
SG (trastuzumab déruxtécan - loi Gompertz, SoC - HR à partir de la MAIC)	82 939 €	0,42	197 603	26,4%
Inclusion du gaspillage des traitements IV	100 493 €	0,52	191 580	22,6%
SG (trastuzumab déruxtécan - loi Gamma généralisée, SoC - HR à partir de la MAIC)	83 792 €	0,45	185 617	18,8%

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

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEESP	Réserve
Objectif		
L'objectif de cette analyse est d'estimer les conséquences financières liées à l'introduction sur le marché de trastuzumab déruxtécan, sur un horizon temporel de 3 ans dans la population de l'indication demandée au remboursement en France.	Conforme.	Aucune
Choix structurants		
Perspective : Assurance Maladie obligatoire. <i>Analyse de sensibilité</i> : Aucune.	Conforme.	Aucune
Horizon temporel : 3 ans (2021 à 2023).	Bien que l'horizon temporel choisi soit acceptable, les éléments fournis par l'industriel ne montrent pas que ce choix permet de capturer le pic d'utilisation de l'intervention évaluée, ou la stabilité de diffusion sur le marché. Ces éléments auraient dû être étayés et discutés en précisant la spécificité de l'analyse de l'impact budgétaire fournie. En effet, il s'agit d'analyser l'impact budgétaire relatif à l'introduction conditionnelle sur le marché de trastuzumab déruxtécan. La stabilisation sur le marché reste tributaire des résultats de l'essai comparatif en cours comparant trastuzumab déruxtécan au trastuzumab emtansine et du rythme de diffusion du tucatinib durant la première année de l'analyse de l'impact budgétaire.	Mineure
Population d'analyse (identique à celle de l'analyse de l'efficacité). Population de l'essai DESTINY-BREAST 01, atteinte d'un cancer du sein HER2 positif (HER2+) non résécable ou métastatique précédemment traités par 2 traitements anti-HER2 dont le TDM-1 (trastuzumab emtasine).	Même critique de l'analyse de l'efficacité.	Importante
Actualisation : Pas d'actualisation.	Conforme.	Aucune
– Scénarios comparés • Scénario sans trastuzumab déruxtécan : Ce scénario intègre uniquement le SoC (regroupant plusieurs traitements en monothérapie ou polythérapie, cf. Tableau 72) ;	– La définition des scénarios est claire. – La concomitance des dépôts des dossiers de trastuzumab déruxtécan et du tucatinib et l'absence d'une estimation du prix du tucatinib ne permettent pas d'intégrer ce dernier dans les analyses de	Importante

<ul style="list-style-type: none"> • Scénario avec trastuzumab déruxtécán : <p>Ce scénario intègre deux interventions : trastuzumab déruxtécán et le SoC. Il n'a pas été jugé pertinent d'intégrer Tucatinib (comparateur potentiel de trastuzumab déruxtécán) dans ce scénario.</p>	<p>référence et de sensibilité. Cependant, la discussion de l'impact de l'absence de ce comparateur sur la fragilité des résultats de l'impact budgétaire au cours des 2 premières années de l'horizon temporel aurait pu être faite (ex. prise en compte de la diffusion du traitement tucatinib dont les données de preuves sont fondées sur un design comparatif randomisé).</p> <ul style="list-style-type: none"> – Regroupement des comparateurs sous un bras SoC (cf réserve sur les comparateurs dans l'analyse de l'efficacité). 	Mineure				
<p>Population cible : patientes atteintes d'un cancer du sein HER2+ métastatique traitées en 3^e ligne et au-delà</p> <ul style="list-style-type: none"> – Calcul de la population cible réalisée selon une étude fondée sur les données du PMSI : <ul style="list-style-type: none"> • 3 224 patientes en 1^{re} ligne ; • 1 439 patientes en 2^e ligne ; • 2 022 patientes en 3^e ligne et plus (dont 1011 patientes en 3^e ligne, 616 patientes en 4^eme ligne et 395 patientes en 5^eme ligne et plus). – Estimation de la population cible : 2 022 patientes par an. 	<p>Acceptable.</p> <p>La présentation de l'estimation de la population cible est claire et cohérente avec les données cliniques disponibles sur la pathologie étudiée.</p>	Aucune				
<p>Modélisation</p>						
<ul style="list-style-type: none"> – La structure de l'AIB repose sur une approche comparative de deux scénarios. Chaque scénario considère des cohortes de patientes incidents estimés à partir des traces markoviennes du modèle de l'efficacité, les interventions et leurs parts de marché au cours du temps, les coûts associés à la prise en charge et au suivi. – A l'instar de l'analyse de l'efficacité : <ul style="list-style-type: none"> • trastuzumab déruxtécán : les données de l'essai clinique DESTINY-BREAST 01 sont utilisées pour modéliser la SSP sous traitement/hors traitement, la SG et la durée sous traitement ; • SoC : un hazard-ratio a été appliqué aux courbes de survie de trastuzumab déruxtécán, estimé à partir d'une comparaison indirecte. 	<ul style="list-style-type: none"> – Le schéma du calcul de la population rejointe à partir du modèle de l'impact budgétaire utilisé est claire. – A l'instar du modèle de l'efficacité, les hypothèses d'extrapolation de la survie et de la durée de traitement posent problème. (i.e. vérification de l'hypothèse des risques proportionnels). 	Majeure				
<p>Parts de marché et population rejointe</p>						
<ul style="list-style-type: none"> – Les hypothèses de parts de marché tiennent compte du plan de développement de trastuzumab déruxtécán (phase III en 2^e ligne en cours) et de l'entrée du Tucatinib sur le marché à partir de 2021. – Parts de marché : scénario « sans trastuzumab déruxtécán » <table border="1" data-bbox="147 1382 833 1433"> <tr> <td></td> <td>2021</td> <td>2022</td> <td>2023</td> </tr> </table>		2021	2022	2023	<ul style="list-style-type: none"> – Les hypothèses d'évolution des parts de marché ne sont pas étayées, l'industriel : <ul style="list-style-type: none"> • ne montre pas comment le développement de de trastuzumab déruxtécán (essai comparatif de phase III) affecte la diffusion de ce produit pour un horizon temporel de 3 ans car l'impact positif de la 	Importante
	2021	2022	2023			

Trastuzumab déruxtécán	-	-	-
SoC	100%	100%	100%
TOTAL	100%	100%	100%

Parts de marché : scénario « avec trastuzumab déruxtécán »

	2021	2022	2023
Trastuzumab déruxtécán	■	■	■
SoC	■	■	■
TOTAL	100%	100%	100%

phase 3 devrait se traduire par un gain de santé relatif à un autre comparateur (différent de la SoC) et qui n'est pas intégré dans le scénario « avec Trastuzumab déruxtécán » ou a minima discuté.

- ne précise pas comment tucatinib a été pris en compte dans ses prévisions sur l'évolution des parts de marché. Une telle prise en compte de ce comparateur potentiel de trastuzumab déruxtécán devrait être chiffrée dans le scénario « avec Trastuzumab déruxtécán ».

Coûts pris en compte

- Les postes de coûts considérés sont identiques à ceux considérés dans l'analyse d'efficacité.
- Les coûts ont été valorisés à partir des données de l'Assurance Maladie, conformément à la perspective recommandée de l'AIB.

Les catégories de coûts pris en compte sont identiques à celle du modèle de l'efficacité.
Les mêmes critiques restent valables pour l'analyse d'impact budgétaire.

Mineure

Analyses de sensibilité

Toutes les analyses de sensibilité sont des analyses déterministes.

Analyses de sensibilité sur la variabilité des paramètres du modèle

- Variabilité (bornes basses et hautes) des paramètres liés aux caractéristiques des patientes (poids, taille, estimation de la population cible correspondant à l'année 2021) et aux résultats d'efficacité (survie, durée de traitement).
- Choix des bornes : écart type fixé à 10% de la valeur moyenne (ex. fréquence des EIs. Coûts associés aux différentes catégories des EIs).

Analyses de sensibilité en scénario

- Variation du prix revendiqué Trastuzumab déruxtécán ■■■■■■■■■■
- Variation du poids et de la surface corporelle.
- Hypothèses sur la variation des parts de marché de Trastuzumab déruxtécán (rythme de diffusion).
- Prix des comparateurs du bras SoC (-20% simultanément pour les traitements de la liste en sus et -30% pour le lapatinib).

- Les paramètres de l'analyse de sensibilité couvrent les variables d'intérêt influençant la variabilité de l'impact budgétaire.
- L'incertitude autour de l'estimation de la population cible n'est pas suffisamment explorée. La variabilité de la population cible porte seulement sur la première année (2021) de l'AIB. Ce choix n'est pas justifié et les analyses fournies ne permettent pas de quantifier son impact sur le résultat.

Importante

- Utilisation d'autres sources de données pour les EIs du bras SoC (ex. essai EMBRANCE).
- Prise en compte des pertes de reliquats.
- Extrapolation des données de durée de traitement et de survie.

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

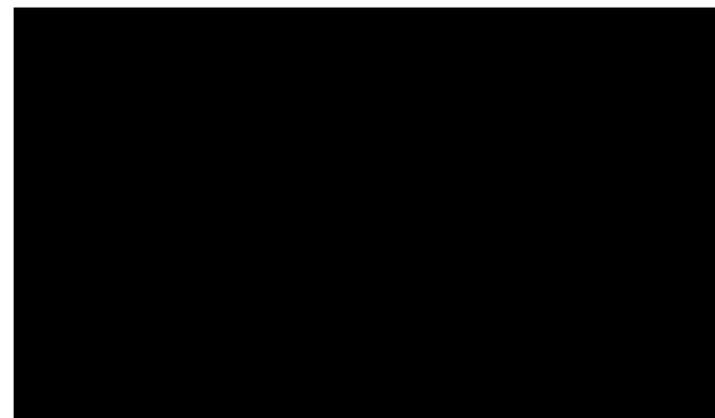
Ces résultats doivent être lus en tenant compte des réserves formulées dans l'avis de la CEESP.

Résultats de l'analyse d'impact budgétaire (non validés par la CEESP)				Analyse de l'incertitude				
Estimation des populations incidentes et prévalentes				Analyse déterministe				
	2021	2022	2023	Les paramètres qui ont le plus d'impact sur l'estimation de l'impact budgétaire sont le prix de trastuzumab déruxtécane, la population estimée en 2021 et les parts de marché correspondant à l'année 2021. L'intégralité des analyses sont présentées dans le complément C.				
Scénario sans trastuzumab déruxtécane				Paramètres	Borne basse	Borne haute	Variation borne basse	Variation borne haute
SoC				Prix de trastuzumab déruxtécane (€)	██████	██████	-28%	28%
Année 1	2 046	1 401	841	Population cible en année 1	1 645	2 447	-20%	20%
Année 2	0	2 058	1 409	Parts de marché de trastuzumab déruxtécane en année 1	██████	██████	-7%	7%
Année 3	0	0	2 071					
Scénario avec trastuzumab déruxtécane				Diagramme de Tornado				
SoC								
Année 1	██████	██████	██████					
Année 2	█	██████	██████					
Année 3	█	█	██████					

Trastuzumab déruxtécán			
Année 1	■	■	■
Année 2	■	■	■
Année 3	■	■	■

Impact budgétaire

Poste de coût	Scénario	2021	2022	2023	Total cumulé
Coût d'acquisition des médicaments (€)	Sans trastuzumab déruxtécán	■	■	■	■
	Avec trastuzumab déruxtécán	■	■	■	■
	Différence	■	■	■	■
Coût d'administration (€)	Sans trastuzumab déruxtécán	17 315 324	30 205 620	38 068 340	85 589 284
	Avec trastuzumab déruxtécán	16 391 387	27 626 156	34 083 827	78 101 370
	Différence	- 923 937	- 2 579 464	- 3 984 513	- 7 487 914
Coût de suivi médical (€)	Sans trastuzumab déruxtécán	6 272 080	10 760 040	13 345 250	30 377 369



Les analyse de sensibilité sur la variation du prix de trastuzumab déruxtécán sont synthétisés dans le tableau ci-dessous

Paramètre étudié	(%) de variation et prix (TTC)	Impact budgétaire cumulé sur 3 ans (€)	% variation
Prix de trastuzumab déruxtécán (€)	-5% ■	■	-7,1%
	-10% ■	■	-14,2%
	-15% ■	■	-21,2%
	+5% ■	■	+7,1%

– Les analyses de sensibilité en scénario qui ont le plus d'impact sur l'estimation de l'impact budgétaire portent sur les lignes de traitement, la perte de reliquats et le poids moyen des patientes. L'intégralité des analyses sont présentées dans le complément D.

Paramètre étudié	Scénario	Impact budgétaire cumulé sur l'horizon temporel €	Variation

	Avec trastuzumab déruxtécan	6 648 886 €	11 566 910	14 653 160	32 868 956
	Différence	376 806	806 870	1 307 910	2 491 587
Coût de fin de vie (€)	Sans trastuzumab déruxtécan	1 572 326	4 002 791	5 960 625	11 535 741
	Avec trastuzumab déruxtécan	1 409 798 €	3 637 629 €	5 520 782 €	10 568 209
	Différence	- 162 528	- 365 162	- 439 843	- 967 532
Coût des événements indésirables (€)	Sans trastuzumab déruxtécan	1 658 817	1 668 770	1 678 782	5 006 369
	Avec trastuzumab déruxtécan	3 146 115	3 397 738	3 551 919	10 095 772
	Différence	1 487 298	1 728 968	1 873 137	5 089 403
TOTAL (€)	Sans trastuzumab déruxtécan	██████████	██████████	██████████	██████████
	Avec trastuzumab déruxtécan	██████████	██████████	██████████	██████████
	Impact budgétaire	██████████	██████████	██████████	██████████

Lignes de traitements	Non prise en compte du coût des lignes de traitements ultérieurs en SPP 4L+	██████████	+27,6%
Perte de reliquats	Prise en compte de la perte des reliquats (hormis ceux administrés par voie IV)	██████████	+22,1%
Poids moyen des patientes (kg)	70	██████████	+14,8%

4. Complément C. Résultats de l'étude d'efficience

4.1. Présentation de la méthodologie

4.1.1. Choix structurants

Stratégies comparées

Le choix des comparateurs de trastuzumab déruxtécan dans l'indication évaluée repose sur

- les recommandations américaines NCCN, 2020 recommandent le trastuzumab déruxtécan chez les patientes avec un cancer du sein métastatique HER2+ après avoir reçu au moins 2 lignes de traitement du fait de l'activité importante démontrée lors de l'étude de phase II ;
- les recommandations européennes de l'ESMO, 2020 établissent que le trastuzumab déruxtécan a démontré une activité importante dans l'étude de phase II DESTINY-BREAST 01 chez les patientes avec un cancer du sein avancé HER2+ lourdement prétraitées et qu'il constitue une option thérapeutique (grade II/B) lorsqu'il sera autorisé ; la pratique clinique en France selon une étude de marché réalisée en 2020 et une étude reposant sur la base de données du programme ESME (Epidémiologie-Stratégie Médico-Economique) du réseau Unicancer. Cette étude de marché a été conduite en France, auprès d'un panel de 75 oncologues, 4 gynécologues et 8 onco-radiothérapeutes impliqués dans la prise en charge de patientes atteintes d'un cancer du sein métastatique HER2+.

Tableau 6. Parts de marché des traitements en 3e et 4e ligne du cancer du sein métastatique HER2+ issues de l'étude de marché 2020. Source : rapport technique de l'industriel – Mai 2021

Traitements reçus en troisième ligne	Part de marché (%)
Capécitabine - lapatinib	33
Capécitabine - trastuzumab	14
Vinorelbine - trastuzumab	13
Trastuzumab emtansine	13
Trastuzumab - lapatinib	12
Trastuzumab - hormonothérapie	6
Taxane - trastuzumab - pertuzumab	2
Vinorelbine - lapatinib	1
Taxane - trastuzumab - pertuzumab - hormonothérapie	1
Traitements reçus en quatrième ligne	Part de marché (%)
Capécitabine - lapatinib	22
Vinorelbine - trastuzumab	19
Trastuzumab-hormonothérapie	15
Trastuzumab - autre chimiothérapie	11
Trastuzumab - lapatinib	9
Capécitabine - trastuzumab	6

Vinorelbine - lapatinib	5
Taxane - trastuzumab - pertuzumab - hormonothérapie	3
Taxane - trastuzumab - pertuzumab	0
Trastuzumab emtansine	0

Les stratégies incluses

La base de données Unicancer/ESME, étude en vie réelle française sur le cancer du sein métastatique, rassemble plus de 19 867 patientes. Elle a permis d'établir un panier moyen de traitements utilisés en pratique courante en France dans la prise en charge du cancer du sein HER2+ métastatique.

Un panier moyen de traitements issu de la base de données Unicancer/ESME a été retenu pour réaliser l'évaluation économique (cf. **Tableau 7**). Le choix du comparateur composite est appelé « standard of care » (SoC). La répartition observée des traitements qui compose le SoC est utilisée pour estimer le coût moyen à consentir pour obtenir l'efficacité observée. Le choix du SoC se justifie par :

- le SoC est représentatif des pratiques de prise en charge de l'indication évaluée car fondé sur des données de vie réelle ;
- l'absence de traitement standard associé au stade de la maladie et correspondant à l'indication étudiée (patientes adultes présentant un cancer du sein HER2 positif non résécable ou métastatique ayant reçu préalablement au moins deux lignes de traitement anti-HER2) entraîne une certaine diversité des pratiques ;
- les options disponibles dans l'indication étudiée permettent de produire plusieurs comparaisons indirectes distinctes (i.e. MAIC) versus chacun des différents comparateurs potentiels (ex. T-DXd vs. lapatinib-capécitabine, T-DXd vs. lapatinib-trastuzumab, T-DXd vs. éribuline). Ces options n'auraient pas permis d'analyser la frontière d'efficience de trastuzumab déruxtécan en prenant en compte à la fois tous les comparateurs pertinents de trastuzumab déruxtécan.

Tableau 7. Traitements reçus dans le bras 'standard of care' issu de la base de données Unicancer après appariement avec les données individuelles de l'étude DESTINY-BREAST 01 (n=137). Source - rapport technique de l'industriel – Mai 2021

Traitement	Base de données Unicancer (n=137) % (n)
Monothérapie	27,00% (37)
Trastuzumab	8,76% (12)
Eribuline	3,65% (5)
Anti-oestrogène	2,92% (4)
Lapatinib	2,19% (3)
Doxorubicine	2,19% (3)
Trastuzumab emtansine	1,46% (2)
Anti-aromatase	1,46% (2)
Vinorelbine	0,73% (1)
Autre monothérapie	3,65% (5)
Polythérapie	73,00% (100)
Capécitabine - lapatinib	19,71% (27)

Vinorelbine - trastuzumab	10,22% (14)
Capécitabine - trastuzumab	6,57% (9)
FEC*	3,65% (5)
Trastuzumab - anti-aromatase	2,92% (4)
Eribuline - trastuzumab	2,92% (4)
Gemcitabine - trastuzumab	1,46% (2)
Pertuzumab - trastuzumab	0,73% (1)
Docetaxel - trastuzumab	0,73% (1)
Autre polythérapie	24,09% (33)

Les stratégies non incluses

TUKYSA (tucatinib), dont l'AMM « en association avec le trastuzumab et la capécitabine, pour le traitement des patientes adultes atteintes d'un cancer du sein HER2+ localement avancé ou métastatique ayant reçu au moins deux traitements anti-HER2 au préalable » est attendue pour 2021 n'a pas été retenu dans la modélisation.

Selon l'industriel, son intégration ne permettrait pas de construire une frontière d'efficience, puisque l'intégration des résultats de deux MAIC distinctes dans une même analyse revient en effet à faire des comparaisons naïves entre les pseudos-populations construites indépendamment versus chacun des comparateurs. Par conséquent, une analyse deux à deux comparant trastuzumab déruxtécane et tucatinib ne pourrait être produite qu'à titre exploratoire.

Tableau 8. Résultats des MAICs trastuzumab déruxtécane vs. tucatinib. Source : rapport technique de l'industriel – Mai 2021

Comparateur	Etude	Échantillon de population	Adjusted hazard ratio (95% CI); p-value		
			PFS	OS	TTD
Tucatinib + trastuzumab + capecitabine	Murthy 2018	14.6	0.44 (0.15, 1.29); 0.13	NR	NR
	Murthy 2020 (HER2CLIMB)	6.9	0.14 (0.05, 0.37); < 0.001	0.76 (0.28, 2.04); 0.58	NR

Le prix de tucatinib n'est pas connu et, au moment de l'évaluation, aucune indemnité maximale d'utilisation n'est disponible sur le site du CEPS.

4.1.2. Modélisation

4.1.2.1. Population simulée

Description de la population simulée

Selon l'industriel, la population simulée correspond à la population pour laquelle le remboursement est demandé et une ASMR de niveau III est revendiquée.

Le Tableau 9 présente les caractéristiques des patientes de l'essai DESTINY-BREAST01 (population totale, post-appariement à partir du score de propension et non-appariés) et les données pré et post-appariement à partir du score de propension des patientes de la base de données Unicancer/ESME.

Tableau 9. Caractéristiques à l'inclusion des patientes issus de l'essai DESTINY-BREAST 01 (pré/post-appariement et données non appariées) et de la base de données Unicancer/ESME (pré/post-appariement). Source : rapport technique de l'industriel – Mai 2021

Caractéristiques à l'inclusion	Essai DESTINY- BREAST 01		Base de données Unicancer/ESME	
	Population totale (n=184)*	Post-appariement à partir du score de propension (n=137)	Pré-appariement (n=398)	Post-appariement (n=137)
Statut au récepteur hormonal, n (%)				
Négatif	83 (45,1%)	57 (41,6%)	NR	57 (38,7%)
Positif	97 (52,7%)	78 (56,9%)	NR	82 (59,9%)
Inconnu	4 (2,22%)	2 (1,46%)	NR	2 (1,5%)
Traitement précédant par pertuzumab, n (%)				
Non	63 (34,2%)	56 (40,9%)	NR	59 (43,1%)
Oui	121 (65,8%)	81 (59,1%)	NR	78 (56,9%)
Nombre de ligne précédant le traitement par trastuzumab emtansine, n (%)				
<2	NR	29 (21,2%)	95 (23,9%)	30 (21,9%)
≥2	NR	108 (78,8%)	303 (76,1%)	107 (78,1%)
Âge, années (%)				
<55	NR	66 (48,2%)	189 (47,5%)	56 (40,9%)
≥55	NR	71 (51,8%)	209 (52,5%)	81 (59,1%)
Score ECOG, n (%)				
0	102 (55,4%)	75 (54,7%)	78 (19,6%)	29 (21,2%)
≥1	82 (44,5%)	62 (45,3%)	159 (39,9%)	52 (37,8%)
NR	0	0	161 (40,5%)	56 (40,9%)
Sexe, n (%)				
Femme	184 (100%)	137 (100%)	394 (99%)	137 (100%)
Homme	0	0	4 (1%)	0

Légende : ECOG : Eastern Cooperative Oncology Group, NR : non reporté ; *population totale utilisée pour l'analyse réalisée à partir de la MAIC

Analyse de la représentativité de la population simulée

Le Tableau 10 permet de comparer les caractéristiques des patientes inclus dans l'étude DESTINY-BREAST 01 avec celles des patientes inclus dans l'ATU de la cohorte de trastuzumab déruxtécane et celles des patientes consistant la cohorte de référence issue de la base de données de vie réelle ESME.

Tableau 10. Caractéristiques des patientes inclus dans l'essai DESTINY-BREAST 01, inclus dans l'ATU de cohorte ou inclus dans la cohorte de référence Unicancer/ESME. Source : rapport technique de l'industriel – Mai 2021

	Patientes inclus dans l'ATU de cohorte, N=437	Patientes inclus dans l'étude pivot DB-01, N=184	Cohorte de référence ESME N=721
Age (Médiane, min-max)	58 ans (28 – 92)	55 ans (28 – 96)	56 ans (20 – 89)
Score ECOG			
0	160 (36,6%)	102 (55,4%)	113 (31,2%)
1	237 (54,2%)	81 (44,0%)	166 (45,9%)
2	39 (8,9%)	1 (0,5%)	65 (18,0%)
3	1 (0,2%)	/	18 (5,0%)
Localisation métastatique			
Os	56,1%	28,8%	60,3%
Cerveau	28,1%	13,0%	39,9%
Foie	33,2%	30,4%	46,7%
Poumons	36,6%	57,1%	54,5%
Ganglions lymphatiques	51,5%	DM	54,0%
Cutané et sous-cutané	14,4%	DM	19,3%
Statut des récepteurs hormonaux			
Positif	276 (67%)	97 (52,7%)	476 (66,0%)
Négatif	136 (33%)	83 (45,1%)	239 (33,1%)
Manquant	25 (5,7%)	4 (2,2%)	6 (0,8%)
Nombre et % de lignes de traitements antérieurs au stade métastatique			
2 lignes	88 (20,1%)	9,2%	DM
3 lignes	84 (19,2%)	9,2%	41 (5,7%)
4 lignes	63 (14,4%)	15,2%	79 (11,0%)
5 lignes et plus	202 (46,2%)	66,3%	601 (83,3%)
Médiane	4,0	6,0	7
Min-Max	2 – 22	2 - 24	3 - 19
Précédemment traités par pertuzumab			
Oui	280 (64,1%) *	121 (65,8%)	279 (38,7%)
Non	157 (35,9%)*	63 (34,2%)	442 (61,3%)

DM : donnée manquante ; * en 1re ligne de traitement métastatique

4.1.2.2. Structure du modèle

Type de modèle et états modélisés

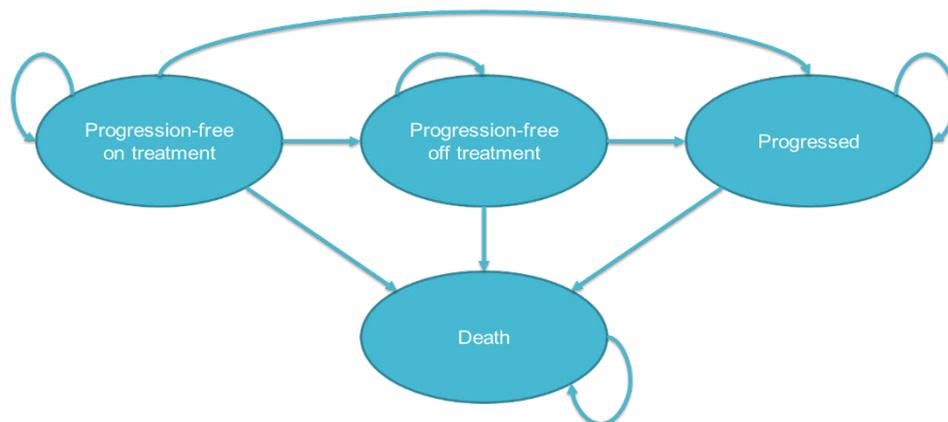
Un modèle de type survie partitionnée à 4 états a été retenu. Les états étaient :

- Survie Sans Progression (SSP) sous traitement ;
- Survie Sans Progression (SSP) hors traitement ;

- Survie Post Progression (SPP 4L+) ;
- Décès.

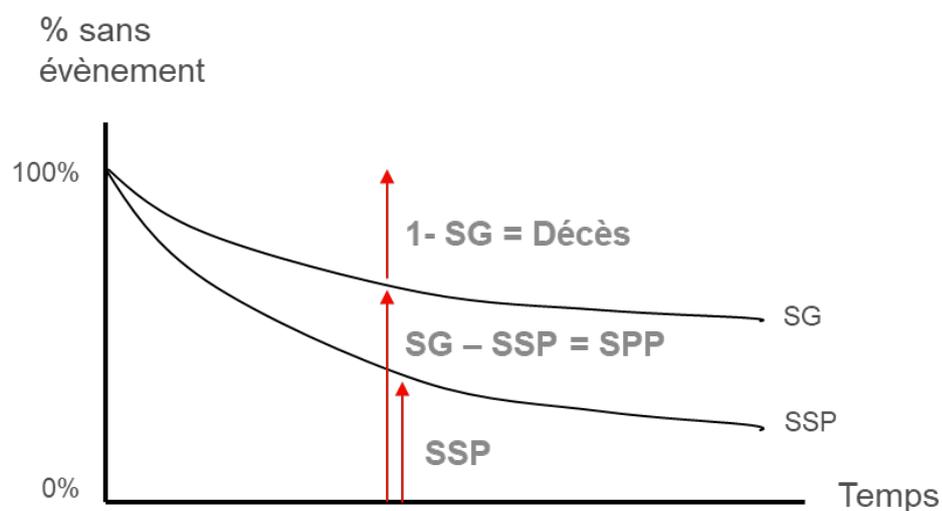
La structure du modèle est présentée dans la **Figure1**.

Figure 1. Structure du modèle – Source : rapport technique de l'industriel – Mai 2021



La figure ci-dessous montre les aires sous les courbes de survie permettant d'estimer les différentes survies :

Figure 2. Estimation des proportions de patientes dans les états de santé du modèle. Source : rapport technique de l'industriel – Mai 2021



Légende : SG : survie globale, SPP : survie post-progression, SSP : survie sans progression

Événements intercurrents du modèle

– Événements indésirables

Les EI de grades 3/4 survenus chez au moins 5% des patientes pour au moins l'un des bras de traitements de 3e ligne (état SSP) ainsi que des Els d'intérêt d'après le rapport clinique (*case study report*, CSR) de l'essai clinique DESTINY-BREAST 01. Seuls les EI des traitements de 3e ligne ont été intégrés dans le modèle. Ils ont été appliqués une seule fois au premier cycle.

– Arrêts de traitement

La durée de traitement repose sur les données d'arrêt de traitement de l'essai DESTINY-BREAST 01. En analyse de référence, un risque relatif (hazard-ratio, HR) estimé à partir d'une comparaison indirecte (MAIC) à la courbe de TTD de trastuzumab déruxtécan, une fois l'hypothèse des risques proportionnels vérifiée. L'industriel adopte l'hypothèse selon laquelle la durée des Els du bras SoC est la même que celle du trastuzumab déruxtécan.

4.1.2.3. Prise en compte de la dimension temporelle

Durée de simulation

La durée de simulation correspond à l'horizon temporel. Elle a été fixée par la HAS à 5 ans dans l'analyse de référence.

Durée des cycles du modèle

La durée d'un cycle dans le modèle est d'une semaine. Une correction de demi-cycle est également a été appliquée dans le modèle.

Hypothèses d'extrapolation des données disponibles

L'extrapolation des données de survie diffère en fonction selon le bras considéré : les courbes de survie de référence sont celles du trastuzumab déruxtécan.

La survie sans progression (SSP), la survie post-progression (SPP) sont extrapolées :

- à partir des données de l'essai DESTINY-BREAST 01 (courbe de Kaplan Meier) pour le bras trastuzumab déruxtécan.
- en appliquant, dans l'analyse de référence, un risque relatif (hazard-ratio, HR) estimé à partir d'une comparaison indirecte (MAIC) aux courbes de survie de trastuzumab déruxtécan, une fois l'hypothèse des risques proportionnels vérifiée. Dans les analyses de sensibilité en scénario, le risque relatif issu de la cohorte appariée (DESTINY-BREAST 01 et cohorte Unicancer-ESME).

4.1.2.4. Estimation des probabilités de transitions

Sources de données

– Essai clinique DESTINY-BREAST 01

Les caractéristiques de l'essai non comparatif DESTINY-BREAST 01 sont présentées dans le tableau ci-dessous :

Tableau 11. Tableau Caractéristiques de l'essai DESTINY-BREAST 01. Source : rapport technique de l'industriel – Mai 2021

	A Phase 2, Multicenter, Open-Label Study of DS-8201a, an Anti HER2-Antibody Drug Conjugate (ADC) for HER2-Positive, Unresectable and/or Metastatic Breast Cancer Subjects Previously Treated with T-DM1.
Clinicaltrials.gov	N° d'enregistrement : NCT03248492.
Objectif principal de l'étude	Déterminer la dose recommandée (Partie 1) et démontrer l'efficacité (Partie 2) en termes de taux de réponse objective (ORR : <i>overall response rate</i>) du trastuzumab déruxtécán chez des patientes avec un cancer du sein métastatique ou non résécable HER2+ et précédemment traitées par 2 traitements anti-HER2, dont le T-DM1.
Type de l'étude	Essai de phase II, multicentrique, ouvert, non comparatif.
Date et durée de l'étude	<ul style="list-style-type: none"> – Date de recrutement (1^{er} patiente incluse) : 25/09/2017. – Date de l'extraction des données pour l'analyse principale : 21/03/2019. – Etude conduite dans des 72 sites aux Etats-Unis, Canada, Japon, Corée du Sud, Belgique, France, Italie, Espagne, et Royaume-Uni, dont 9 centres en France ayant inclus 20 patientes. – La liste des investigateurs français est rapportée en annexe du dossier médico-technique.
Principaux critères d'inclusion	<ul style="list-style-type: none"> – Les principaux critères d'inclusion étaient : <ul style="list-style-type: none"> • Hommes ou femmes âgés ≥ 20 ans au Japon et en Corée du Sud, ≥ 18 ans dans d'autres pays ; • Présence d'un cancer du sein : <ul style="list-style-type: none"> - non résécable ou métastatique ; - avec une surexpression HER2+ confirmée selon les recommandations ASCO-CAP169 et évaluée dans un laboratoire central (les patientes avec des récepteurs œstrogènes/progestérone positifs [RH+] pouvaient être inclus s'ils étaient HER2+) ; - résistant ou réfractaire au T-DM1 avec une progression clinique ou radiographique documentée de la maladie pendant ou après le traitement avec T-DM1 – Pour la partie 2b, les patientes devaient avoir interrompu le traitement par T-DM1 pour des raisons autres qu'une maladie résistante ou réfractaire ; – Disponibilité d'un échantillon de tumeur adéquate pour la confirmation du statut HER2 par un laboratoire central ; – Présence d'au moins une lésion mesurable selon les critères RECIST version 1.1 ; – Fonction cardiaque FEVG ≥ 50 % ; – Score de performance ECOG PS 0 ou 1 ; – Fonction de la moelle épinière adéquate définie comme une numération globules blancs $\geq 1,5 \times 10^9/L$, numération plaquettaire $\geq 100 \times 10^9/L$ et taux d'hémoglobine $\geq 9,0$ g/dL ; – Fonction rénale adéquate, définie comme une clairance à la créatinine ≥ 30 mL/min ; – Fonction hépatique adéquate, y compris une insuffisance hépatique légère à modérée, définie comme un taux de bilirubine totale $\leq 3 \times$ limite supérieure à la normale (LSN) (y compris les patientes atteintes du syndrome de Gilbert ou des métastases hépatiques ou autres étiologies) et taux d'ASAT/ALAT $\leq 5 \times$ LSN ; – Fonction de coagulation sanguine adéquate, définie comme un rapport normalisé international et un temps de thromboplastine partiel activé $\leq 1,5 \times$ LSN ; – Hommes ou femmes en âge de procréer devant prendre une contraception efficace.
Principaux critères de non-inclusion	<p>Les principaux critères de non-inclusion étaient :</p> <ul style="list-style-type: none"> – Antécédents d'infarctus du myocarde dans les 6 mois précédant l'inclusion, insuffisance cardiaque congestive symptomatique (classe 2 à 4 selon la classification de la New York Heart Association), angor instable, ou arythmie cardiaque grave nécessitant un traitement nécessitant un traitement dans les 28 jours avant la randomisation ; – Prolongation QTc à >470 msec (femmes) ou >450 msec (hommes) ; – Antécédents de pneumopathie interstitielle (ILD) ou de pneumonie non infectieuse ayant nécessité un traitement par corticoïdes ou présence/suspicion de pneumopathie interstitielle ou de pneumonie à l'inclusion ;

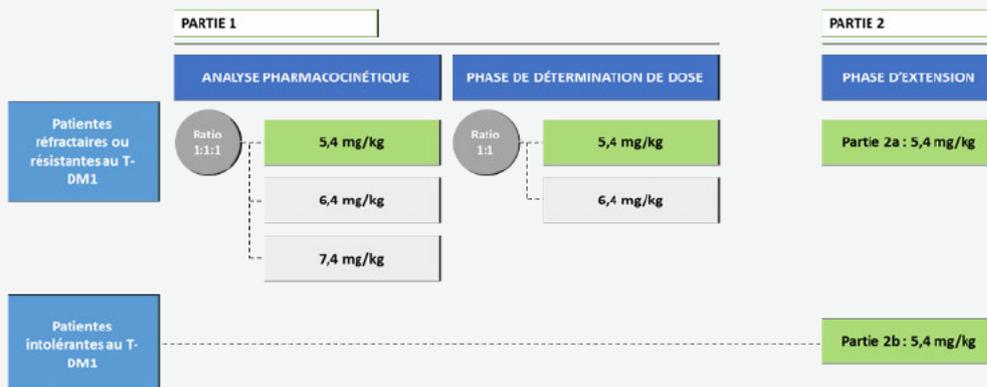
	<ul style="list-style-type: none"> – Métastases cérébrales non traitées, symptomatiques ou nécessitant un traitement pour contrôler les symptômes, et antécédents de radiothérapie, chirurgie ou autre thérapie, y compris les corticoïdes ou les anticonvulsivants pour contrôler les symptômes des métastases cérébrales dans les 2 mois (60 jours) suivant la randomisation. Le protocole prévoyait l'inclusion d'environ 30 patientes (20% des 150 patientes prévus pour recevoir la dose recommandée pour la phase II) présentant des métastases cérébrales inactives (stables et traitées) dans la phase de détermination de la dose ; – Maladie cornéenne significative selon l'avis de l'investigateur ; – Antécédents de réaction d'hypersensibilité sévère à d'autres anticorps ; – Infection non contrôlée nécessitant des antibiotiques, antiviraux ou antifongiques systémiques ; – Infection au VIH, au VHB ou VHC ; – Antécédents d'autres cancers, à l'exception d'un cancer de la peau non mélanique traité de manière adéquate, d'une maladie in situ traitée de manière curative ou d'autres tumeurs solides traitées de manière curative, sans aucun signe de maladie depuis ≥3 ans – Traitement préalable avec un anticorps conjugué à base d'un dérivé de l'exatécán (inhibiteur de la topoisomérase I) ; – Toxicité non résolue d'un traitement anticancéreux antérieur, définie comme une toxicité (autre que l'alopecie) non encore résolue au grade ≤1 à l'inclusion. Les patientes présentant des toxicités chroniques de grade 2 pouvaient être éligibles selon la décision de l'investigateur (par exemple, la neuropathie de grade 2 induite par la chimiothérapie) – Événement(s) de tolérance non résolu(s) du traitement anticancéreux précédent.
<p>Principaux critères d'exclusion post-randomisation</p>	<p>Les patientes étaient exclues au cours de l'étude pour les raisons suivantes :</p> <ul style="list-style-type: none"> – Progression radiologique de la maladie selon les critères RECIST 1.1 ; – Progression clinique (symptômes de progression) avec une évaluation radiographique récente qui ne répondait pas à une conclusion de progression selon les critères RECIST 1.1 – Événement indésirable (EI) ; – Retrait de consentement ; – Décision du médecin ; – Décès ; – Grossesse ; – Arrêt de l'étude par le sponsor ; – Patiente perdue de vue pendant le suivi.
<p>Schéma de l'étude</p>	<p>L'étude DESTINY-BREAST 01 était construite en 2 parties (Figure 3) :</p> <ul style="list-style-type: none"> – Partie 1 : <p>La partie 1 a inclus des patientes atteintes d'un cancer du sein métastatique ayant progressé pendant ou après le traitement par T-DM1 et comprenait elle-même 2 étapes séquentielles :</p> <ul style="list-style-type: none"> – Une analyse pharmacocinétique (PK) (N=65) dans laquelle les patientes ont été randomisées selon un ratio d'allocation 1 :1:1 pour recevoir 5,4 mg/kg, 6,4 mg/kg ou 7,4 mg/kg de trastuzumab déruxtécán par voie intraveineuse toutes les 3 semaines. Les résultats de l'étude de PK ont permis d'identifier 2 doses qui ont été testées dans la phase de détermination de la dose. À noter que les doses identifiées (5,4 mg/kg ou 6,4 mg/kg) correspondent à celles également identifiées au cours de l'étude DS8201-A-J101 de phase I. – Une phase de détermination de la dose (N=54) dans laquelle les patientes ont alors été randomisées, selon un ratio d'allocation 1 :1 pour recevoir le trastuzumab déruxtécán à la dose de 5,4 mg/kg ou 6,4 mg/kg afin d'identifier la dose recommandée pour la Partie 2 (RP2D). La dose recommandée a été de 5,4 mg/kg. – La randomisation de la Partie 1 était stratifiée selon la région géographique (Asie vs. reste du Monde). <ul style="list-style-type: none"> – Partie 2 : <p>La partie 2 (N=134) a donc évalué la dose de trastuzumab déruxtécán recommandée précédemment à 5,4 mg/kg. Elle comprenait 2 cohortes :</p> <ul style="list-style-type: none"> – Cohorte de la partie 2a (N= 130) qui a inclus des patientes atteintes d'un cancer du sein non résecable ou métastatique qui avaient été précédemment traitées par le T-DM1 et

étaient considérées comme résistantes ou réfractaires, correspondant à des patientes en progression de leur maladie ;

- Cohorte exploratoire de la partie 2b (N=4) qui a inclus des patientes qui avaient arrêté le traitement par T-DM1 pour une autre raison que la progression de la maladie (patientes intolérantes au T-DM1). Seul un maximum de 10 à 15 patientes maximum était prévu pour l'inclusion dans cette cohorte.

La Partie 2 n'était pas comparative.

Figure 3. Étude DESTINY-BREAST 01 – Schéma de l'étude



Source : CSR d'après Figure 16 page 23

La forme lyophilisée (100 mg à diluer dans 5 ml), qui est celle commercialisée, a été utilisée pour 108 patientes dans la partie 2 de l'étude DESTINY-BREAST 01 (voir amendements au protocole). Les études pharmacocinétiques prévues au protocole de l'étude DESTINY-BREAST 01 ont montré l'équivalence entre la forme congelée et la forme lyophilisée et ont permis d'identifier la dose recommandée pour la partie 2 de l'étude DESTINY-BREAST 01.

Traitements étudiés

- Trastuzumab déruxtécan administré tous les 21 jours par voie intraveineuse (IV) aux doses de :

Partie 1 : 5,4 mg/kg, 6,4 mg/kg ou 7,4 mg/kg ;

Partie 2 : 5,4 mg/kg

- Traitements concomitants :

Des facteurs de croissance hématopoïétiques pouvaient être utilisés à visée prophylactique ou thérapeutique, selon l'avis clinique de l'investigateur.

Un traitement prophylactique ou curatif des EI induits par le médicament de l'étude pouvait être initié suivant l'avis de l'investigateur et selon les directives de l'établissement.

L'utilisation concomitante de compléments alimentaires, de médicaments non prescrits par l'investigateur et de traitements alternatifs/complémentaires était découragée, mais pas interdite.

- Règles de décroissance de dose pour toxicité :

Les règles de décroissance de dose étaient établies en fonction de la dose administrée à l'inclusion :

Dose à l'inclusion	1 ^{re} réduction de dose	2 ^e réduction de dose
7,4 mg/kg	6,4 mg/kg	5,4 mg/kg
6,4 mg/kg	5,4 mg/kg	4,4 mg/kg
5,4 mg/kg	4,4 mg/kg	3,2 mg/kg

Critère de jugement principal	<ul style="list-style-type: none"> – Le critère de jugement principal de l'étude était le taux de réponse objective (ORR : overall response rate), défini parmi les patientes ayant reçu la dose recommandée (RP2D = 5,4 mg/kg) dans la Partie 1 et la Partie 2, par la proportion de patientes avec une réponse complète (RC) ou partielle (RP), confirmée et évaluée par un Comité de revue indépendant (CRI) selon les critères RECIST Version 1.1 en population en intention de traiter (ITT).
Critères de jugement secondaires	<p>Les critères de jugement secondaires (non hiérarchisés) évalués étaient :</p> <ul style="list-style-type: none"> – le taux de réponse objective confirmée (ORR) évalué par l'investigateur, défini comme la proportion de patientes avec une réponse complète RC ou partielle RP selon les critères RECIST Version 1.1 ; – le taux de contrôle de la maladie (DCR : disease control rate), défini comme la proportion de patientes avec une réponse complète RC, partielle RP ou maladie stable (SD : stable disease) évalué par un Comité de revue indépendant et par l'investigateur ; – le taux de bénéfice clinique (CBR : clinical benefit ratio), défini comme la proportion de patientes avec une réponse complète RC, partielle RP ou maladie stable depuis ≥ 183 jours évalué par un Comité de revue indépendant et par l'investigateur ; – la durée de réponse définie comme le délai entre la date de la première documentation de la réponse objective (RC ou RP) et la date de la première documentation objective de la progression ou du décès quelle qu'en soit la cause évaluée par un Comité de revue indépendant ; – la survie sans progression (PFS) définie comme le délai entre la date de randomisation et la première documentation de la progression de la maladie ou le décès quelle qu'en soit la cause. La progression radiologique était déterminée par un Comité de revue indépendant selon les critères RECIST 1.1. La progression clinique sans documentation radiologique de progression de selon les critères RECIST 1.1 n'a pas été considérée comme une progression ; – la survie globale (OS) définie comme le délai entre la date de randomisation et la date du décès quelle qu'en soit la cause. Les données de survie étaient censurées à la dernière date de contact à laquelle la patiente était connue pour être en vie ; – le meilleur changement du pourcentage de la somme des diamètres des tumeurs mesurables, selon les critères RECIST 1.1, défini comme le changement de pourcentage de la plus petite somme de diamètres de toutes les évaluations post-randomisation, prenant comme référence la somme des diamètres à l'inclusion ; – la durée de réponse, la survie sans progression et la survie globale sont présentées dans ce dossier en raison de leur pertinence clinique. Le taux de réponse objective confirmée évaluée par l'investigateur est présenté au paragraphe 14.1.2 du dossier médico-technique, en raison de sa redondance avec le critère principal de l'étude. Le taux de contrôle de la maladie, le taux de bénéfice clinique et le meilleur changement du pourcentage de la somme des diamètres des tumeurs mesurables qui ne sont pas utilisés en pratique pour appuyer les décisions cliniques, sont également présentés au paragraphe 14.1.2. du dossier médico-technique.
Critères de jugement exploratoires	<ul style="list-style-type: none"> – Le délai de réponse au traitement défini comme l'intervalle de temps entre la date de la randomisation et la date de la première documentation de la réponse objective (CR ou PR). Le délai de réponse sera mesuré uniquement pour les sujets ayant répondu (meilleure réponse globale de PR ou CR). – La durée de maladie stable définie comme le délai entre la date de randomisation et la date de la première documentation d'une maladie progressive ou d'un décès, quelle qu'en soit la cause. <p>Seule la durée de réponse au traitement est présentée dans ce dossier car ce critère est utilisé en pratique pour appuyer les décisions cliniques.</p>
Taille de l'échantillon	<ul style="list-style-type: none"> – Une taille d'échantillon de 50 patientes (30 patientes dans la phase de recherche de dose et 20 patientes dans l'analyse PK) permettait la démonstration d'un ORR de 35% avec un intervalle de confiance à 90% (IC90%) de $\pm 10\%$. La probabilité d'observer une limite inférieure de l'IC90% $> 15\%$ avec un ORR $\geq 30\%$ était de 93,4% (72,0% pour une limite inférieure de l'IC90% $> 20\%$) et la probabilité d'observer un ORR prévu de 35% était de 81,2%.

	<ul style="list-style-type: none"> – Une taille d'échantillon de 150 patientes (50 dans la Partie 1 et 100 dans la partie 2a) permettait la démonstration d'un ORR de 35% avec un intervalle de confiance à 95% (IC95%) de $\pm 10\%$. La probabilité d'observer une limite inférieure de l'IC95% $> 20\%$ avec un ORR $\geq 30\%$ étaient de 98,2% et la probabilité d'observer un ORR prévu de 35% était de 91,6%.
Méthode d'analyse des résultats	<ul style="list-style-type: none"> – Analyse intermédiaire Une analyse intermédiaire pour déterminer la dose recommandée pour la partie 2 (RP2D) était prévue au protocole. La dose optimale a été sélectionnée sur les résultats d'efficacité et de tolérance. – Analyse principale L'analyse principale était prévue lorsque tous les patientes ayant reçu la dose recommandée avaient au moins 6 mois de suivi ou avaient arrêté l'étude. – Analyse des critères de jugement Les analyses des critères de jugement principal et secondaires ont été conduites sur les données regroupées des patientes des Parties 1 et 2 ayant reçu la dose sélectionnée de 5,4 mg/kg, tel que prévu au protocole. Le critère de jugement principal (taux de réponse global) et son intervalle de confiance à 95% ont été estimés selon la méthode de Clopper-Pearson. L'analyse du critère de jugement principal était effectuée sur la population ITT chez les patientes traitées par 5,4 mg/kg (cf. populations d'analyse ci-dessous). Les critères de jugement secondaires tels que la survie sans progression, la survie globale et la durée de réponse ont été analysés avec des courbes de Kaplan-Meier. L'intervalle de confiance à 95% a été estimé selon la méthode de Brookmeyer et Crowley. Les critères de jugement secondaires tels que le taux de réponse global évalué par l'investigateur, le taux de contrôle de la maladie et le taux de bénéfice clinique ont été analysés de la même manière que le critère de jugement principal. Les analyses des critères de jugement secondaires étaient effectuées sur la population ITT chez les patientes traitées par 5,4 mg/kg (cf. populations d'analyse ci-dessous). – Populations d'analyse Plusieurs populations d'analyse ont été définies : <ul style="list-style-type: none"> – Population ITT (ou EAS : Enrolled Analysis Set) correspondant à toutes les patientes randomisées dans les Parties 1 et 2. La population ITT a été utilisée pour l'analyse des critères de jugement d'efficacité ; – Population de tolérance (ou FAS : Full analysis set) correspondant à toutes les patientes randomisées dans les Parties 1 et 2 et ayant reçu au moins une dose de traitement de l'étude. La population de tolérance a été utilisée pour l'analyse de la tolérance ; – Population évaluable pour la réponse (RES : Response Evaluable Set) correspondant à toutes les patientes randomisées dans les Parties 1 et 2 ayant reçu au moins une dose de traitement de l'étude et ayant une mesure radiologique de leur tumeur à l'inclusion. La population évaluable pour la réponse a été utilisée pour les analyses de l'ORR ; – Population PK correspondant à toutes les patientes randomisées dans les Parties 1 et 2 ayant reçu au moins une dose de traitement de l'étude et ayant une mesure disponible de concentration sérique en trastuzumab déruxtécan. <p>Des analyses en sous-groupes du critère de jugement principal et des critères de jugement secondaires étaient prévues au protocole. Les principales analyses en sous-groupe effectuées étaient :</p> <ul style="list-style-type: none"> Traitement antérieur par pertuzumab (oui ou non) ; Statut des récepteurs aux œstrogènes (positif ou négatif) ; Statut des récepteurs à la progestérone (positif ou négatif) ; Statut des récepteurs hormonaux (positif ou négatif) ;

Nombre de lignes de traitement antérieur au stade localement avancé et métastatique excluant l'hormonothérapie (<3 ou ≥3) ;

Traitement antérieur par pertuzumab en 1^{re} ou 2^e ligne au stade localement avancé et métastatique (oui ou non) ;

Fonction rénale à l'inclusion (normale ou faible ou modérée) ;

Fonction hépatique à l'inclusion (normale ou faible) ;

Meilleure réponse au T-DM1 (réponse complète, réponse partielle, maladie stable ou progression de la maladie) ;

Métastases cérébrales (oui ou non) ;

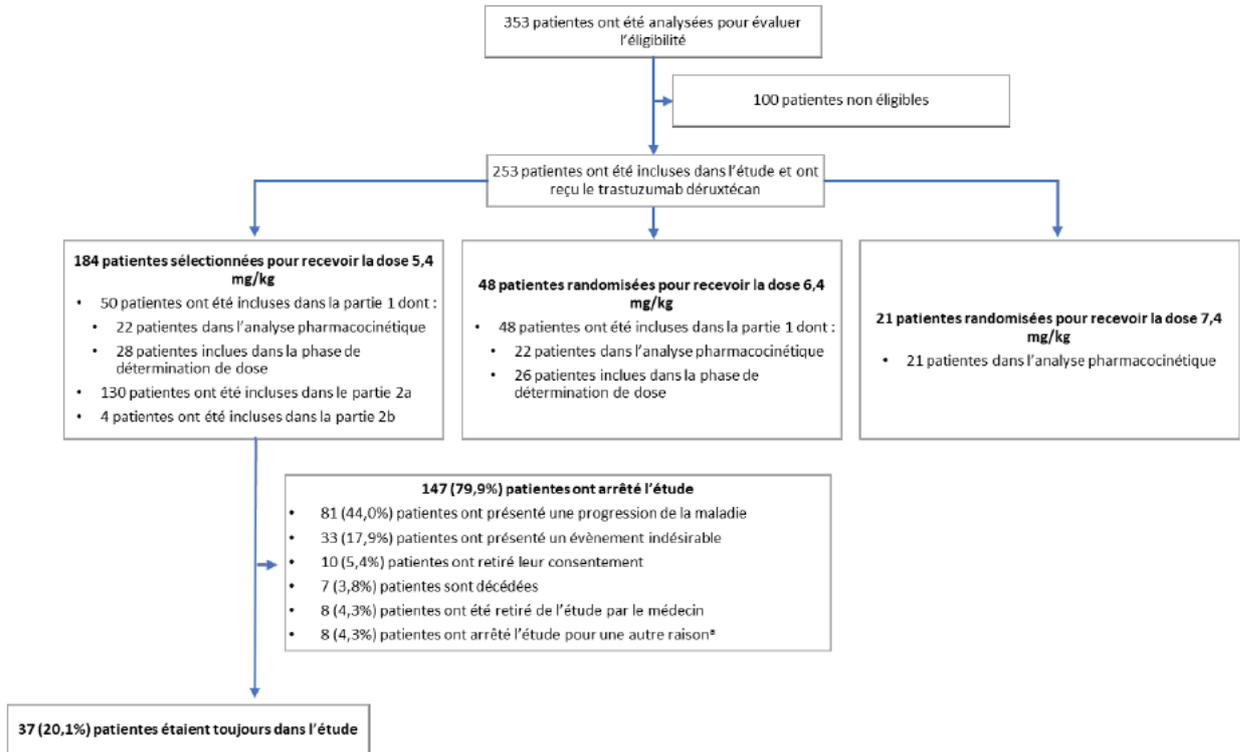
Métastases osseuses (oui ou non) ;

Présence d'une maladie viscérale (oui ou non).

Seuls les résultats correspondants à la dose de 5,4 mg/kg retenue dans l'AMM, sont présentés. Les données d'efficacité présentées correspondent à 3 dates de cut-off :

- 21/03/2019, soit un suivi médian de 7,2 mois ;
- 01/08/2019, soit un suivi médian de 11,1 mois, 2) ;
- 08/06/2020, soit un suivi médian de 20,5 mois (cf. **Figure 4**).

Figure 4. Étude DESTINY-BREAST 01 : Répartition des patientes (cut-off du 08/06/2020). Source : rapport technique de l'industriel – Mai 2021



Les caractéristiques des patientes à l'inclusion de l'essai DESTINY-BREAST 01 sont présentées dans le **Tableau 12**.

Tableau 12. Principales caractéristiques des patientes de l'essai DESTINY-BREAST 01 à l'inclusion. Source : rapport technique de l'industriel – Mai 2021

	Patientes traitées à la dose de 5,4 mg/kg N = 184
Age (ans)	
Moyenne (Écart-type)	56,0 (11,72)
Médiane	55,0
Min-Max	28-96
Sexe, n (%)	
Femmes	184 (100,0)
Région, n (%)	
Amérique du Nord	53 (28,8)
Asie	63 (34,2)
Europe	68 (37,0)
dont France	19 (10,3)
Statut de performance ECOG PS, n (%)	
0	102 (55,4)
1	81 (44,0)
2	1 (0,5)

	Patientes traitées à la dose de 5,4 mg/kg N = 184
Statut hormonal R, n (%)	
RH +	97 (52,7)
RH Négatif	83 (45,1)
Inconnu	4 (2,2)
Métastases, n (%)	
Oui	172 (93,5)
Cérébrales	24 (13,0)
Osseuses	53 (28,8)
Pulmonaires	105 (57,1)
Hépatiques	56 (30,4)
Maladie viscérale	169 (91,8)
Délai depuis le diagnostic initial (mois)	
Moyenne (ET)	88,70 (65,90)
Médiane	74,17
Min-Max	1,6-431,4
Traitement précédent, n (%)	
Oui	184 (100)
Trastuzumab	184 (100)
T-DM1	184 (100)
Pertuzumab	121 (65,8)
Autre anti-HER2	100 (54,3)
Hormonothérapie	90 (48,9)
Autres agents systémiques	183 (99,5)
Nombre de schémas thérapeutiques antérieurs au stade localement avancé ou métastatique* (hors hormonothérapie), n (%)	
2	17 (9,2)
3	17 (9,2)
4	28 (15,2)
5	23 (12,5)
>5	99 (53,8)
Moyenne (ET)	6,1 (3,14)
Médiane	6,0
Min-Max	2-24

Les résultats portant sur le critère principal sont présentés dans **Tableau 13**.

Tableau 13. Taux de réponse objective – Essai DESTINY-BREAST 01 - Population ITT. Source : rapport technique de l'industriel – Mai 2021

	Patientes traitées à la dose de 5,4 mg/kg N = 184		
	Cut-off de l'analyse principale du 21/03/2019	Cut-off du 01/08/2019	Cut-off du 08/06/2020
Taux de réponse objective confirmée selon le CRI (critère de jugement principal)			
% (n)	60,3 (111)	60,9 (112)	61,4 (113)
IC95%	[52,9 ; 67,5]	[53,4 ; 68,0]	[54,0 ; 68,5]
Meilleure réponse objective (confirmée) % (n)			
Réponse complète	4,3 (8)	6,0 (11)	6,5 (12)
Réponse partielle	56,0 (103)	54,9 (101)	54,9 (101)
Maladie stable	37,0 (68)	36,4 (67)	35,9 (66)
Progression de la maladie	1,6 (3)	1,6 (3)	1,6 (3)
Non évaluable	1,1 (2)	1,1 (2)	1,1 (2)

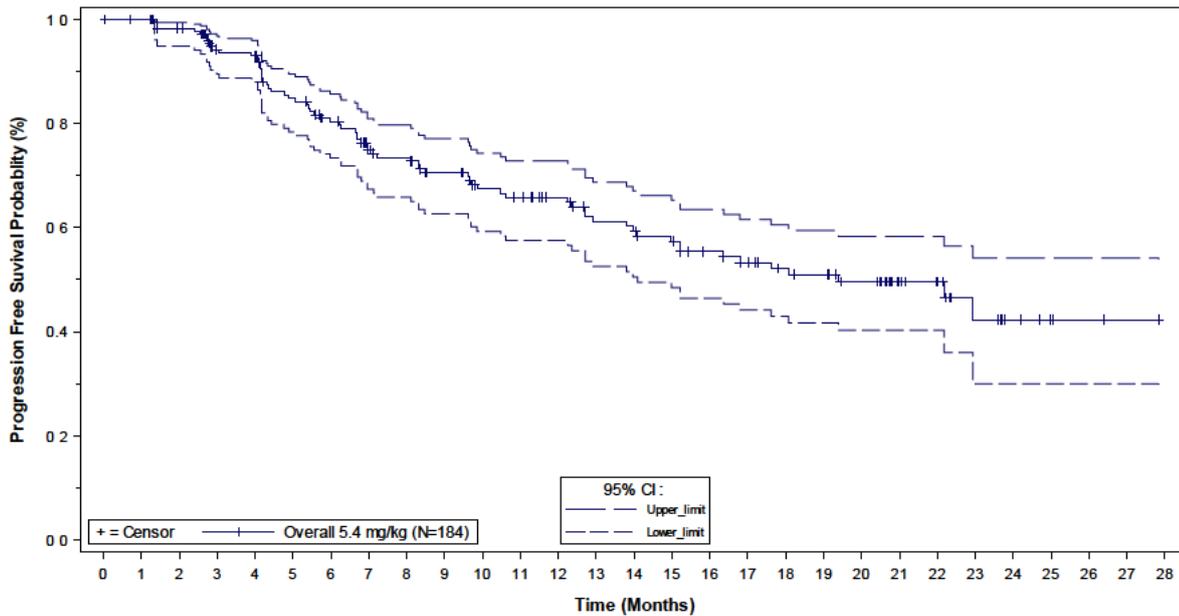
Les **Tableaux 14-15** et les **Figures 5-6** présentent les principaux résultats sur les critères de survie (SSP, SG) utilisés dans la modélisation économique.

Tableau 14. Survie sans progression selon le CRI – Essai DESTINY-BREAST 01. Source : rapport technique de l'industriel – Mai 2021

	Patientes traitées à la dose de 5,4 mg/kg N = 184		
	Cut-off de l'analyse principale du 21/03/2019	Cut-off du 01/08/2019	Cut-off du 08/06/2020
Patientes avec un événement de progression, n (%)	40 (21,7)	58 (31,5)	70 (38,0)
Progression de la maladie	30 (16,3)	48 (26,1)	58 (31,5)
Décès	10 (5,4)	10 (5,4)	12 (6,5)
Patientes censurés, n (%)	144 (78,3)	126 (68,5)	114 (62,0)
Survie sans progression (mois)			
Médiane	NE	16,4	19,4
IC95%	(10,6 ; NE)	(12,7 ; NE)	(14,1 ; NE)
Estimation à 6 mois	0,81	0,81	0,80
IC95%	(0,73 ; 0,86)	(0,74 ; 0,86)	(0,73 ; 0,86)
Estimation à 12 mois	0,64	0,65	0,66
IC95%	(0,49 ; 0,76)	(0,56 ; 0,72)	(0,58 ; 0,73)

Note : NE : Non estimable

Figure 5. Courbe de Kaplan-Meier de la survie sans progression - Population ITT ; cut-off du 08/06/2020. Source : rapport technique de l'industriel – Mai 2021



No. of Subjects Still at Risk

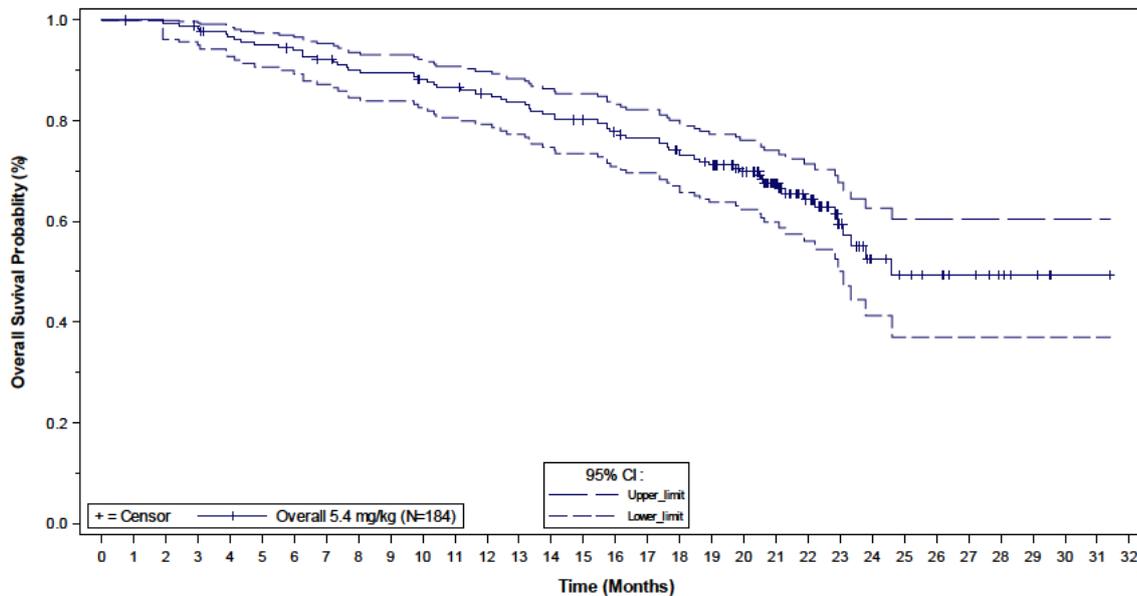
184 182 174 155 153 135 120 106 102 93 83 80 74 65 63 59 53 49 44 42 37 24 21 10 6 3 2 1 0

Tableau 15. Survie globale – Essai DESTINY-BREAST 01 - Population ITT. Source : rapport technique de l'industriel – Mai 2021

	Patientes traitées à la dose de 5,4 mg/kg N = 184		
	Cut-off de l'analyse principale du 21/03/2019	Cut-off du 01/08/2019	Cut-off du 08/06/2020
Patientes avec un événement, n (%)	19 (10,6)	25 (13,6)	65 (35,3)
Patientes censurés, n (%)	165 (89,7)	159 (86,4)	119 (64,7)
Survie globale (mois)			
Médiane	NE	NE	24,6
IC95%	(NE ; NE)	(NE ; NE)	(23,1 ; NE)
Estimation à 6 mois	0,94	0,94	0,94
IC95%	(0,89 ; 0,97)	(0,89 ; 0,97)	(0,89 ; 0,97)
Estimation à 12 mois	0,82	0,86	0,85
IC95%	(0,66 ; 0,90)	(0,80 ; 0,91)	(0,79 ; 0,90)

Note : NE : Non estimable

Figure 6. Survie globale – Essai DESTINY-BREAST 01 - Population ITT cut-off du 08/06/2020. Source : rapport technique de l'industriel– Mai 2021



No. of Subjects Still at Risk

184 183 182 179 174 171 168 164 159 158 154 151 147 144 140 136 131 128 122 116 103 71 52 29 17 14 12 9 6 4 1 1 0

– Cohorte Unicancer-ESME (cohorte de référence)

Parmi les 60 000 patientes de la cohorte ESME (Épidémiologie-Stratégie Médico-Economique), 19 867 patientes étaient traitées pour un cancer du sein métastatique dans l'un des 18 Centres de lutte contre le cancer (CLCC). Parmi ces patientes :

- 753 patientes avaient initié un traitement de 1^{ère} ligne pour leur cancer du sein métastatique entre le 1^{er} janvier 2008 et le 31 décembre 2016 et avaient reçu au moins une ligne de traitement après T-DM1 ;
- parmi ces 753 patientes, 721 (95,8%) avaient une tumeur HER2+ à la date d'instauration du traitement par T-DM1 et constituent la cohorte de référence ;
- parmi les 721 patientes de la cohorte de référence, 398 (55,25%) patientes disposaient d'au moins 2 résultats radiologiques, et 222 (30,8%) avaient rapporté une meilleure réponse globale au moment de l'analyse, et constituent la cohorte d'appariement.

Les caractéristiques de la cohorte Unicancer-ESME (n=721 patientes) sont présentées dans le **Tableau 16**.

Tableau 16. Caractéristiques des patientes de la cohorte Unicancer/ESME. Source : rapport technique de l'industriel – Mai 2021

Cohorte de référence (N=721)	
Age (ans)	
Moyenne (ET)	56,2 (12,4)
Médiane (Q1 ; Q3)	56 (47 ; 65)
Min ; Max	20 ; 89
Statut de récepteurs hormonaux, n (%)	
Positif	476 (66,0%)
Négatif	239 (33,1%)
Non déterminé	6 (0,8%)
Délai depuis le diagnostic de la première tumeur (mois)	
Moyenne (ET)	81,66 (62,50)
Médiane (Q1 ; Q3)	61,89 (36,3 ; 110,9)
Délai depuis le diagnostic de la maladie métastatique (mois)	
Moyenne (ET)	37,83 (22,05)
Médiane (Q1 ; Q3)	34,03 (21,3 ; 50,6)
Taille maximale de la tumeur la plus grosse (mm)	
Moyenne (ET)	25,3 (17,1)
Médiane (Q1 ; Q3)	22,0 (15 ; 30)
Non disponible	618
Localisation des métastases (plusieurs réponses possibles), n (%)	
SNC/LCR/cérébrale	288 (39,9%)
Os	435 (60,3%)
Poumon/plèvre	393 (54,5%)
Foie	337 (46,7%)
Ganglion	389 (54,0%)
Peau	139 (19,3%)
Autres	156 (21,6%)
Types de métastases, n (%)	
Viscérales et cérébrales	288 (39,9%)
Viscérales et non cérébrales	353 (49,0%)
Non viscérales	80 (11,1%)
Nombre de métastases	
Moyenne (ET)	3,1 (1,4)
Médiane (Q1 ; Q3)	3,0 (2 ; 4)

Cohorte de référence (N=721)	
Min ; Max	1 ; 8
<3	277 (38,4%)
≥3	444 (61,6%)
Statut de performance ECOG, n (%)	
0	113 (31,2%)
1	166 (45,9%)
2	65 (18,0%)
3	18 (5,0%)
Non disponible	359
Exposition antérieure au pertuzumab, n (%)	
Oui	279 (38,7%)
Non	442 (61,3%)
Traitements antérieurs reçu au stade métastatique, n (%)	
Chimiothérapie orale	320 (44,4%)
Anthracyclines	410 (56,9%)
Taxanes	663 (92,0%)
Anti-HER2	721 (100%)
Trastuzumab	694 (96,3%)
Autres anti-HER2	721 (100%)
Autres chimiothérapies IV ou thérapie ciblées	441 (61,2%)

Légende : SNC : système nerveux central et LCR : liquide céphalo-rachidien

Chez ces patientes atteintes d'un cancer de sein métastatique HER2+ qui avaient déjà reçu du T-DM1, la médiane de survie sans progression était de 4,4 mois (IC95% : [3,8 ; 5,0]) et la médiane de survie globale était de 19,2 mois (IC95% : [17,5 ; 21,3]).

– Cohorte appariée : DESTINY-BREAST 01 et Unicancer-ESME

La cohorte de référence (Unicancer-ESME) est appariée à la population de DESTINY-BREAST 01 en utilisant la méthode de score de propension avec le plus proche voisin. Les patientes de DESTINY-BREAST 01 ayant reçu la dose à 5,4 mg/kg (n=184) étaient appariées une à une avec les patientes de la cohorte de référence qui avaient 2 résultats d'imagerie disponibles et avaient rapporté une meilleure réponse globale (BOR : best overall response).

Parmi les 721 patientes sélectionnés sur la base, 398 patientes (désignés comme la population pré-appariée d'Unicancer/ESME) ont été pris en compte à partir des critères d'inclusion/exclusion présentés dans le Tableau 17 :

**Tableau 17. Critères d'inclusion/exclusion appliqués aux patientes à partir de la base de données Unicancer/ESME-
Source : rapport technique de l'industriel – Mai 2021**

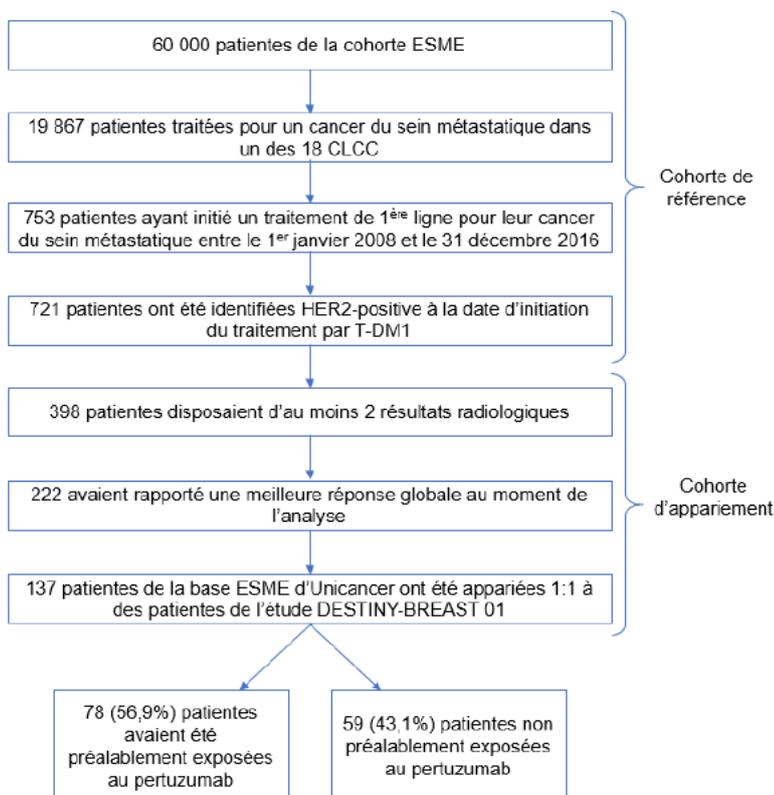
Critères d'inclusion	Critères d'exclusion
<ul style="list-style-type: none"> – Patientes présentant une tumeur HER2+ – Patientes débutant une thérapie après un traitement par trastuzumab emtansine – Patientes pouvant bénéficier de tests d'imagerie pour évaluer la réponse liée à la thérapie post- trastuzumab emtansine 	<ul style="list-style-type: none"> – Patientes ne recevant pas une thérapie post-trastuzumab emtansine – Patientes recevant un traitement post- trastuzumab emtansine non déterminé (type de molécule inconnu, placebo dans un essai clinique)

Les variables d'appariement utilisées étaient :

- le traitement à base de pertuzumab (oui ou non) ;
- le statut des récepteurs hormonaux (positif, négatif ou inconnu). Les patientes avec un statut des récepteurs hormonaux positif ont de meilleurs résultats par rapport aux patientes avec un statut des récepteurs hormonaux négatif y compris chez les patientes atteintes d'un cancer du sein métastatique traité avec du trastuzumab ;
- la présence de maladie viscérale (oui ou non) ;
- le nombre de lignes de traitement antérieur avant le T-DM1 (<2 ou ≥2) ; il est attendu que le nombre de lignes de traitement antérieur influence les résultats cliniques ;
- le nombre de lignes de traitement antérieur influence les résultats cliniques.

La **Figure 7** présente les étapes de l'appariement des patientes à partir de la cohorte de référence (unicancer/ESME).

Figure 7. Cohorte Unicancer/ESME et appariement des patientes – Source : rapport technique de l'industriel – Mai 2021



Estimation des probabilités de transition et leur extrapolation

Estimation des proportions de patientes dans chaque état du modèle

Dans l'analyse de référence, les données de SSP et de SPP sont extrapolées à partir des données individuelles des patientes de l'essai DESTINY-BREAST 01 pour le bras trastuzumab déruxtécane. Les probabilités associées au bras SoC sont en appliquant un hazard-ratio (HR) obtenu à partir d'une comparaison indirecte aux courbes de survie de trastuzumab déruxtécane.

Les aires sous les courbes de survie permettent d'estimer :

- La proportion de patientes dans l'état SSP sous traitement à partir de l'aire sous la courbe de SSP et de l'aire sous la courbe de TTD ;
- La proportion de patientes dans l'état SSP hors traitement à partir de la différence entre l'aire sous la courbe de SSP ;
- La proportion de patientes dans l'état SPP à partir de la différence entre l'aire sous la courbe de survie globale (SG) et l'aire sous la courbe de SSP ;
- La proportion de patientes décédées à partir de la SG : 1-SG.

Estimation des risques relatifs issus de la MAIC

Afin d'estimer les risques relatifs (i.e. hazard ratio) permettant l'estimation des probabilités de transition associées au bras Soc dans l'analyse de référence, une MAIC (Meta-Analysis Indirect Comparison) a été réalisée. L'analyse de type MAIC a été effectuée en 3 étapes :

Étape 1 : identification des variables pronostiques pour l'analyse MAIC.

Pour la comparaison indirecte de type MAIC, afin de rendre les populations comparables, un ajustement des patientes de l'étude DESTINY-BREAST 01 (n=184) et de la population appariée issues de la cohorte ESME (n=137) a été effectué avec les covariables d'intérêt suivantes :

- Age (<55/≥55 ans) ;
- Utilisation antérieure de pertuzumab ;
- Nombre de lignes de traitement avant le T-DM1 (<2/≥2) ;
- Statut des récepteurs ;
- Statut de la maladie viscérale.

Les caractéristiques des patientes après ajustement de l'étude DESTINY-BREAST 01 et de la cohorte ESME sont présentées dans **Tableau 18**.

Tableau 18. Caractéristiques des patientes à l'inclusion après ajustement – Source : rapport technique de l'industriel – Mai 2021

	Population post-ajustement de l'étude DB-01	Population ajustée issues de la cohorte ESME
Taille de l'échantillon effective	145,2	137,0
Nombre d'événements	60	75
Age <55 ans (%)	40,9	40,9
Utilisation antérieure de pertuzumab, oui (%)	56,9	56,9
Nombre de lignes de traitement avant le T-DM1 <2 (%)	21,9	21,9
Statut des récepteurs positif (%)	61,3	61,3

Étape 2 : un poids est affecté à chacune des patientes de DESTINY-BREAST 01 afin de permettre d'obtenir des populations comparables entre DESTINY-BREAST 01 et la cohorte ESME ou les études des données de la littérature. Le calcul de ce poids utilise une méthode de score de propension. L'Effective Sample Size (ESS) est ensuite calculé afin d'avoir une idée de la perte en nombre de patientes générée par cette pondération.

Étape 3 : comparaison des résultats d'efficacité de DESTINY-BREAST 01 avant et après ajustement avec la cohorte ESME ou les données des études de la littérature.

Les analyses de survie se fondent sur un modèle de Cox pour estimer l'effet relatif des traitements. Pour le calcul de l'intervalle de confiance ou de l'erreur standard, une méthode de bootstrapping est utilisée pour tenir compte du fait que les poids sont estimés et non fixes et connus.

Les résultats de la MAIC par rapport à la cohorte ESME sont données dans le **Tableau 19**.

Tableau 19. Résultats de la comparaison indirecte par rapport à la cohorte ESME. Source : rapport technique de l'industriel – Mai 2021

	HR
Survie sans progression non ajustée	
HR, IC95%	0,31 (0,23 ; 0,42)
p	<0,001
Survie sans progression ajustée	
HR, IC95%	0,30 (0,23 ; 0,38)
p	<0,001
Survie globale non ajustée	
HR, IC95%	0,71 (0,50 ; 1,01)
p	0,05
Survie globale ajustée	
HR, bootstrap IC95%	0,75 (0,57 ; 0,97)
p	NA

Pour la comparaison indirecte avec les données de la littérature, une revue systématique de littérature a été réalisée pour sélectionner les études pertinentes évaluant l'efficacité, la sécurité, la qualité de vie et la tolérance des thérapies disponibles pour le traitement du cancer du sein avancé ou métastatique avec un statut HER2+, HER2 mixte ou HER2 inconnu et qui avaient reçu au moins 2 lignes de traitement antérieur au stade métastatique.

Les critères de sélection des études sont présentés dans le **Tableau 20** :

Tableau 20. Critères de sélection des études – Source : rapport technique de l'industriel – Mai 2021

	Critères d'inclusion	Critères de non-inclusion
Population	Patientes âgées de 18 ans et plus atteintes d'un cancer du sein avancé ou métastatique avec un statut HER+, HER2 mixte ou HER2 inconnu et qui avaient	Volontaires sains Patientes âgées de < 18 ans Maladies autres que le cancer du sein

	Critères d'inclusion	Critères de non-inclusion
	reçu au moins 2 lignes de traitement antérieur au stade métastatique	Patientes avec un cancer du sein HER- Cancer du sein non invasif ou au stade 0
Interventions	Etudes évaluant au moins un des traitements suivants en monothérapie ou en association : Capécitabine Lapatinib + capécitabine T-DM1 T-DXd Nélatinib Eribuline Tucatinib Margetuximab Vinorelbine Lapatinib + trastuzumab	Traitements non inclus dans les critères d'inclusion
Comparateurs	Pas de restriction	Aucun
Critères	Taux de réponse Survie globale Survie sans progression Survie sans maladie Délai jusqu'à l'arrêt du traitement La relation/association entre l'ORR et la SG ou la SSP et le délai jusqu'à l'arrêt du traitement Mortalité Qualité de vie Incidence des EI Arrêt de l'étude/du traitement	Etude évaluant seulement la pharmacocinétique Etudes étudiant des critères non pertinents pour l'analyse
Méthodologie de l'étude	Étude contrôlée, randomisée, en groupe parallèle ou cross-over (double aveugle, simple aveugle ou en ouvert). Revue systématique de la littérature ou méta-analyse d'études contrôlées, randomisées. Étude non contrôlée et non randomisée. Étude simple bras. Étude rétrospective ou de cohorte prospective. Étude de données en vie réelle.	Étude in vitro Étude pré-clinique Critiques, commentaires, lettres et éditoriaux Rapport de cas, série de cas
Langue	Anglais.	Non-anglais.
Pays	Pas de limitation	Non.

Au total, 18 études (y compris DESTINY-BREAST 01) ont été sélectionnées dans les comparaisons indirectes via les MAIC (cf. **Tableau 21**).

Tableau 21. Études sélectionnées pour les comparaisons indirectes – Source : rapport technique de l'industriel – Mai 2021

Étude	Comparateur et posologie	Méthodologie de l'étude
DESTINY-BREAST 01	Trastuzumab déruxtécan	Phase II, étude non contrôlée, non randomisée
Lapatinib + capécitabine		
Bian 2014	Lapatinib 1 250 mg/jour + capécitabine 2 000 mg/m ² /jour.	Étude non contrôlée, non randomisée.
Kroep 2010	Lapatinib 1 250 mg/jour + capécitabine 1 000 mg/m ² 2 fois/jour.	Étude non contrôlée, non randomisée
Cetin 2014	Lapatinib 1 250 mg/jour + capécitabine 2 000 mg/m ² /jour	Étude non contrôlée, non randomisée.
Lapatinib + trastuzumab		
Blackwell 2012	Lapatinib 1 000 mg 1 fois/jour + Trastuzumab 2 mg/kg 1 fois/semaine.	Phase III, étude contrôlée, randomisée, en ouvert.
Gavilá 2019	Lapatinib 1 000 mg 1 fois/jour + Trastuzumab 2 mg/kg 1 fois/semaine.	Étude non contrôlée, non randomisée.
Tucatinib + capécitabine + trastuzumab		
Murthy 2018	Tucatinib 300 mg 2 fois/jour pendant 14 jours + capécitabine 1 000 mg/m ² 2 fois/jour pendant 14 jours + trastuzumab 6 mg/kg tous les 21 jours.	Phase Ib, étude non contrôlée, non randomisée, en ouvert.
Murthy 2020	Tucatinib 300 mg 2 fois/jour + capécitabine 1 000 mg/m ² 2 fois/jour pendant 14 jours + trastuzumab 6 mg/kg tous les 21 jours. Placebo + trastuzumab 6 mg/kg + capécitabine 1 000 mg/m ² .	Phase II, étude contrôlée, randomisée, en double aveugle.
Trastuzumab emtansine		
Burris 2011	Trastuzumab emtansine 13,6 mg/kg.	Phase II, étude non contrôlée, non randomisée.
Kashiwaba 2016	Trastuzumab emtansine 3.6 mg/kg.	Phase II, étude non contrôlée, non randomisée.
Krop 2012	Trastuzumab emtansine 3.6 mg/kg.	Phase II, étude non contrôlée, non randomisée.
Krop 2017	Trastuzumab emtansine 3.6 mg/kg.	Phase III, étude contrôlée, randomisée, en ouvert.
Nélatinib + trastuzumab		
Blackwell 2019	Nélatinib 160–240 mg 1 fois/jour + Trastuzumab 2–4 mg/kg 1 fois/semaine.	Phase I/II, étude non contrôlée, non randomisée, en ouvert.
Margétuximab + Chimiothérapie		
Rugo 2019	Margétuximab 15 mg/kg + Chimiothérapie. Trastuzumab 6 mg/kg + Chimiothérapie.	Phase III, étude contrôlée, randomisée, en ouvert.
Eribuline		

Étude	Comparateur et posologie	Méthodologie de l'étude
Barni 2019	Eribuline 1,4 mg/m ²	Cohorte rétrospective multicentrique
Cortes 2010	Eribuline 1,4 mg/m ²	Phase II, non randomisée en ouvert
Cortes 2011	Eribuline 1,4 mg/m ²	Phase III, étude contrôlée randomisée, en ouvert
Gamucci 2014	Eribuline 1,4 mg/m ²	Etude observationnelle multicentrique

Pour la SSP, les résultats des 16 comparaisons indirectes réalisées sont présentés dans le **Tableau 22**. Pour la SG, les résultats des 13 comparaisons indirectes réalisées sont présentés dans le **Tableau 23**.

Tableau 22. HR de la survie sans progression – Source : rapport technique de l'industriel – Mai 2021

Comparateur Etude	Nombre de patientes	Nombre d'événements	HR (Bootstrap IC95%)
Lapatinib + capécitabine			
Bian 2014	56	54	0,16 (0,08 ; 0,34)
Cetin 2014	203	171	0,39 (0,20 ; 0,73)
Kroep 2010	83	79	0,18 (0,02 ; 0,52)
Saura 2020	314	225	0,16 (0,08 ; 0,29)
Lapatinib + trastuzumab			
Blackwell 2012	148	134	0,12 (0,08 ; 0,17)
Gavilà 2019	115	112	0,18 (0,10 ; 0,29)
Trastuzumab + capécitabine			
Murthy 2020	160	96	0,12 (0,04 ; 0,31)
T-DM1			
Burris 2011	108	60	0,31 (0,23 ; 0,40)
Kashiwaba 2016	73	47	0,25 (0,17 ; 0,33)
Krop 2012	80	45	0,48 (0,38 ; 0,60)
Krop 2017	404	224	0,21 (0,14 ; 0,32)
Trastuzumab + chimiothérapie			
Rugo 2019	270	232	0,12 (0,06 ; 0,20)
Eribuline			
Cortes 2011	508	357	0,21 (0,15 ; 0,28)
Barni 2019	95	79	0,08 (0,05 ; 0,13)
Cortes 2010	269	224	0,13 (0,10 ; 0,18)
Gamucci 2014	13	115	0,11 (0,06 ; 0,17)

Tableau 23. HR de la survie globale – Source : rapport technique de l'industriel – Mai 2021

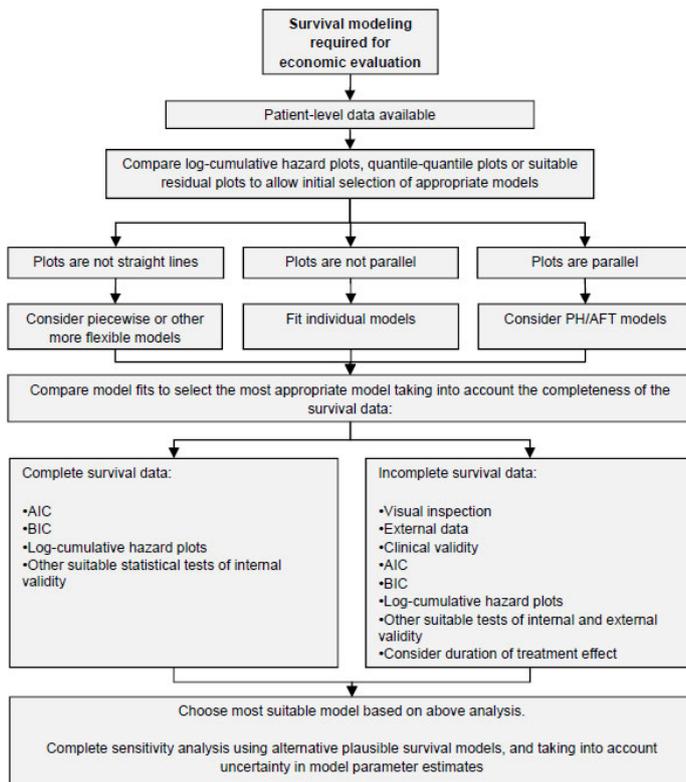
Comparateur Etude	Nombre de patientes	Nombre d'événements	HR (BootstrapIC95%)
Lapatinib + capécitabine			
Cetin 2014	203	150	0,43 (0,21 ; 0,71)
Kroep 2010	83	53	0,20 (0,01 ; 0,74)
Saura 2020	314	219	0,28 (0,11 ; 0,60)
Lapatinib + trastuzumab			
Blackwell 2012	146	112	0,41 (0,28 ; 0,65)
Gavilà 2019	115	79	0,64 (0,33 ; 0,95)
Trastuzumab + capécitabine			
Murthy 2020	202	84	0,49 (0,36 ; 0,70)
T-DM1			
Kashiwaba 2016	73	38	0,77 (0,54 ; 1,07)
Krop 2017	404	225	0,75 (0,50 ; 1,00)
Trastuzumab + chimiothérapie			
Rugo 2019	270	138	0,27 (0,15 ; 0,44)
Eribuline			
Cortes 2011	508	274	0,21 (0,10 ; 0,36)
Barni 2019	100	65	0,13 (0,06 ; 0,30)
Cortes 2010	269	191	0,17 (0,10 ; 0,25)
Gamucci 2014	133	46	0,15 (0,07 ; 0,33)

Extrapolation des probabilités de transition

Une fois les risques relatifs estimés, les survies sont extrapolées en utilisant les recommandations du NICE fondées sur l'algorithme de Latimer et al (2011) (cf. **Figure 8**). Six méthodes paramétriques d'extrapolation fondées sur des distributions statistiques ont été utilisées : Exponentielle, Weibull, Gompertz, Log-logistique, Log-normale et Gamma généralisée.

Le choix de la méthode d'extrapolation la plus adéquate est fondé sur l'inspection visuelle, le test de Schoenfeld, les valeurs des critères AIC et BIC (estimation de la qualité de l'ajustement) et la validation externe clinique sur la base d'avis d'experts.

Figure 8. Algorithme de sélection des fonctions d'extrapolation par Latimer – Source : Latimer et al (2011).

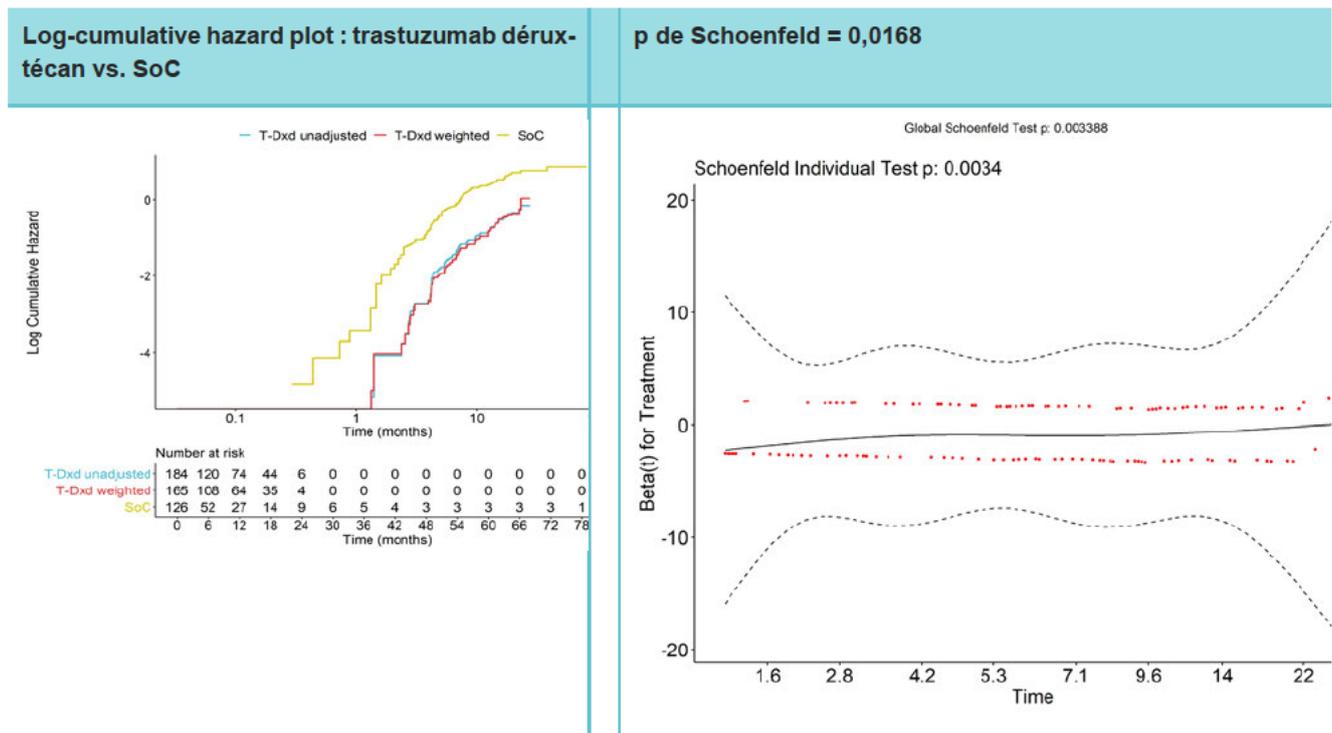


Extrapolation de la survie

La survie sans progression

La **Figure 9** décrit le diagnostic de l'hypothèse des risques proportionnels concernant la SSP.

Figure 9. Évaluation de l'hypothèse des risques proportionnels sur la survie sans progression (Log-cumulative hazard plot : trastuzumab déruxtécan vs. SoC et p de Schoenfeld) – Source : rapport technique de l'industriel - Mai 2021



Sur le graphique de gauche, les courbes sont parallèles, tandis que test de Schoenfeld est significatif (p=0,0034). L'industriel conclut que l'hypothèse des risques proportionnels est vérifiée.

Le **Tableau 24** présente les critères d'ajustement relatifs à l'extrapolation de la SSP.

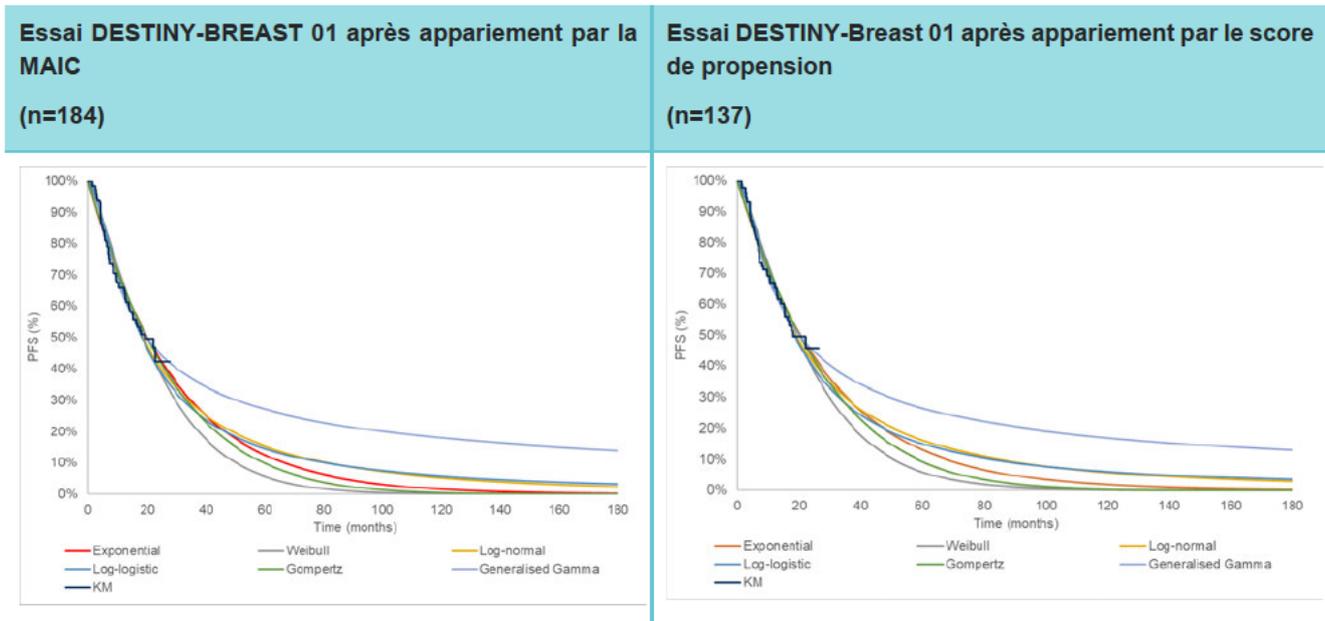
Tableau 24. Critères AIC/BIC et principaux résultats de survie pour l'extrapolation de la SSP des patientes traitées par trastuzumab déruxtécan après appariement à partir de la MAIC (n=184) et du score de propension (n=137) à la cohorte Unicancer/ESME sur la base de la population de l'essai DESTINY-BREAST 01. Source : rapport technique de l'industriel – Mai 2021

Essai DESTINY-BREAST 01 (n=184) à partir de la MAIC (analyse de référence)		
Lois paramétriques	AIC	BIC
Gamma généralisée	597,79	607,43
Log-normale	600,50	606,93
Log-logistique	605,89	612,32
Weibull	611,37	617,80
Exponentielle	613,20	616,41
Gompertz	615,13	621,56
Essai DESTIN-BREAST 01 (n=137) à partir du score de propension (analyse de référence)		
Lois paramétriques	AIC	BIC
Gamma généralisée	431,99	440,75
Log-normale	432,36	438,20
Log-logistique	435,85	441,69
Weibull	439,45	445,29

Exponentielle	440,27	443,19
Gompertz	442,19	448,03

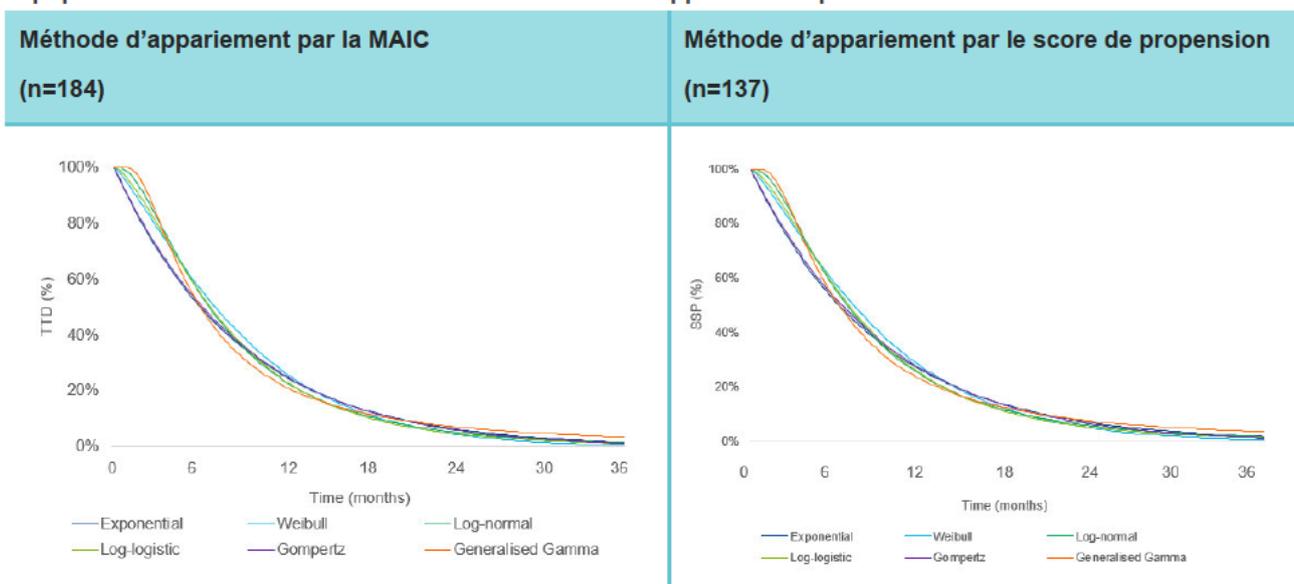
La Figure 10 présente les différentes lois d'extrapolation de la SSP pour le bras trastuzumab déruxtécan.

Figure 10. Extrapolation de la SSP pour le bras trastuzumab déruxtécan issu de l'essai DESTINY-BREAST 01 sur la base de la population après appariement à partir de la MAIC (n=184) et du score de propension (n=137) à la cohorte Unicancer/ESME sur la base de la population de l'essai DESTINY-BREAST 01 – Source : rapport technique de l'industriel -Mai 2021



La Figure 11 présente les différentes lois d'extrapolation de la SSP pour le bras SoC.

Figure 11. Extrapolation de la SSP pour le bras SoC appliqué à partir d'un HR à trastuzumab déruxtécan après appariement à partir de la MAIC (n=184) et du score de propension (n=137) à la cohorte Unicancer/ESME sur la base de la population de l'essai DESTINY-BREAST 01 - Source : rapport technique de l'industriel - Mai 2021



Le **Tableau 25** présente les taux de survie SSP pour le bras SoC après avoir appliqué un risque relatif (HR).

Tableau 25. Taux de survie de SSP du SoC après application d'un HR à trastuzumab déruxtécane avant (n=184) appariement après appariement à partir de la MAIC (n=184) et du score de propension (n=137) à la cohorte Unicancer/ESME sur la base de la population de l'essai DESTINY-BREAST 01. Source : rapport technique de l'industriel – Mai 2021

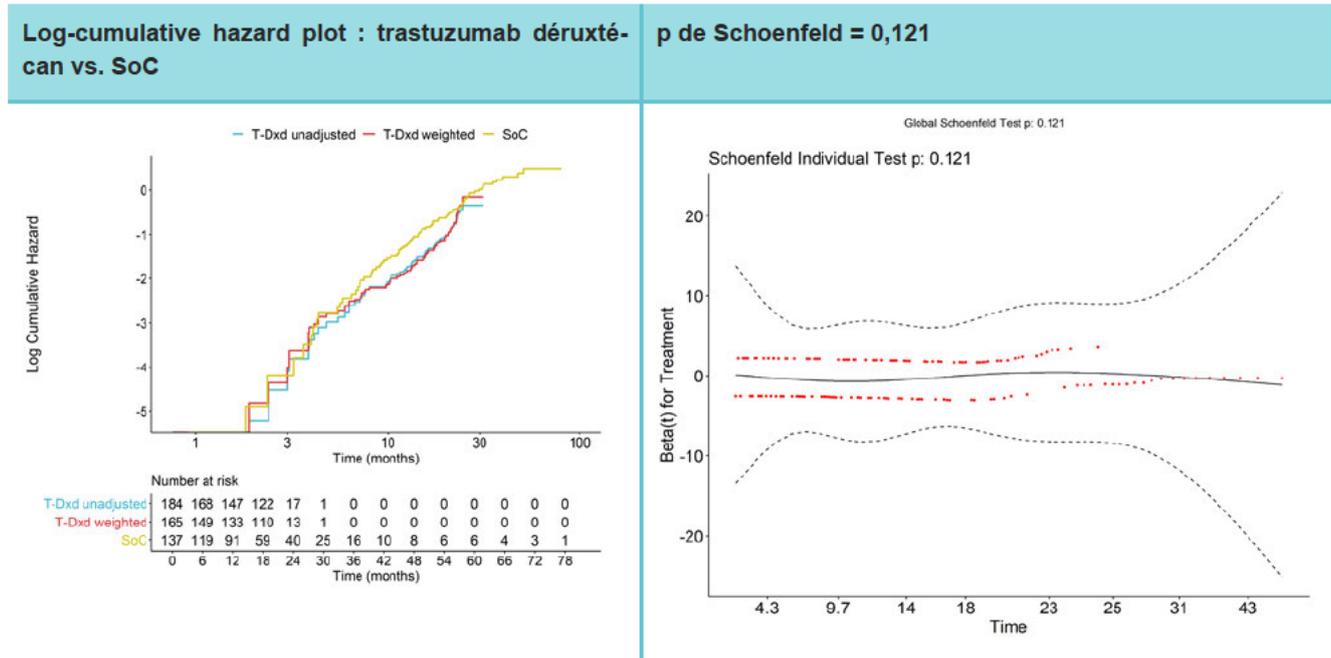
Courbes paramétriques	6 mois	12 mois	24 mois	36 mois
MAIC				
Gamma généralisée	51%	22%	7%	4%
Log-normale	56%	24%	5%	2%
Log-logistique	56%	24%	5%	1%
Weibull	57%	27%	5%	1%
Exponentielle	51%	26%	7%	2%
Gompertz	52%	26%	6%	1%
Score de propension				
Gamma généralisée	52%	23%	8%	4%
Log-normale	56%	24%	6%	2%
Log-logistique	56%	25%	5%	1%
Weibull	58%	28%	5%	1%
Exponentielle	51%	26%	7%	2%
Gompertz	52%	27%	6%	1%

En analyse de référence, la méthode d'extrapolation des données de SSP repose sur la courbe de trastuzumab déruxtécane comme référence, obtenue par extrapolation des données de l'étude clinique DESTINY-BREAST 01 par la fonction log-normale et l'application du HR calculé à partir de la MAIC afin de modéliser la SSP du bras SoC.

Survie globale non censurée

La **Figure 12** présente le diagnostic de l'hypothèse des risques proportionnels pour la survie globale non censurée.

Figure 12. Évaluation de l'hypothèse des risques proportionnels sur la SG (Log-cumulative hazard plot : trastuzumab déruxtécán vs. SoC et p de Schoenfeld). Source : rapport technique de l'industriel – Mai 2021



Le test de Schoenfeld est non significatif ($p=0,121$) et la figure gauche montre que les courbes se croisent au début et à la fin. L'industriel conclut que l'hypothèse des risques proportionnels est respectée.

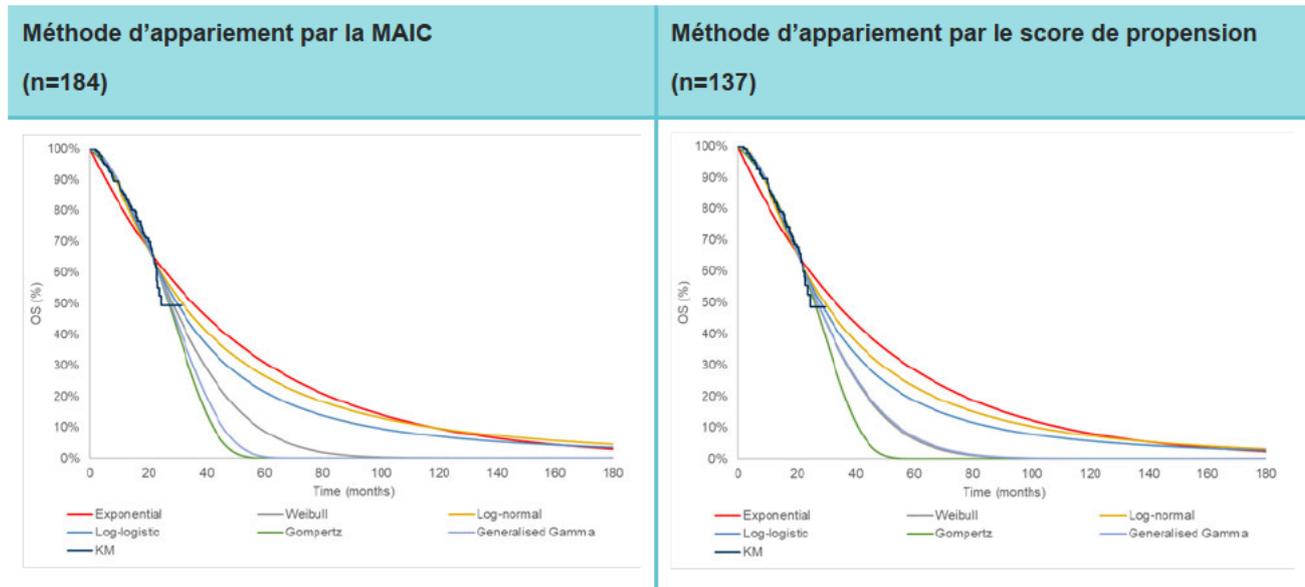
Le **Tableau 26** présente les critères d'ajustement associés à la survie globale non censurée pour le bras Enhertu.

Tableau 26. Critères AIC/BIC pour l'extrapolation de la SG des patientes traitées par trastuzumab déruxtécán issu de l'essai DESTINY-BREAST 01 après appariement à partir de la MAIC ($n=184$) et du score de propension ($n=137$) à la cohorte Uni-cancer/ESME. Source : rapport technique de l'industriel – Mai 2021

Essai DESTINY-BREAST 01 ($n=184$) à partir de la MAIC		
Lois paramétriques	AIC	BIC
Weibull	628,44	634,87
Log-logistique	629,50	635,93
Gamma généralisée	630,17	639,81
Gompertz	630,18	636,61
Log-normale	630,83	637,26
Exponentielle	643,45	646,67
Essai DESTINY-BREAST 01 ($n=137$) à partir du score de propension		
Weibull	495,12	500,96
Log-normale	496,58	502,42
Log-logistique	495,64	501,48
Gamma généralisée	497,12	505,88
Gompertz	497,43	503,27
Exponentielle	508,28	511,20

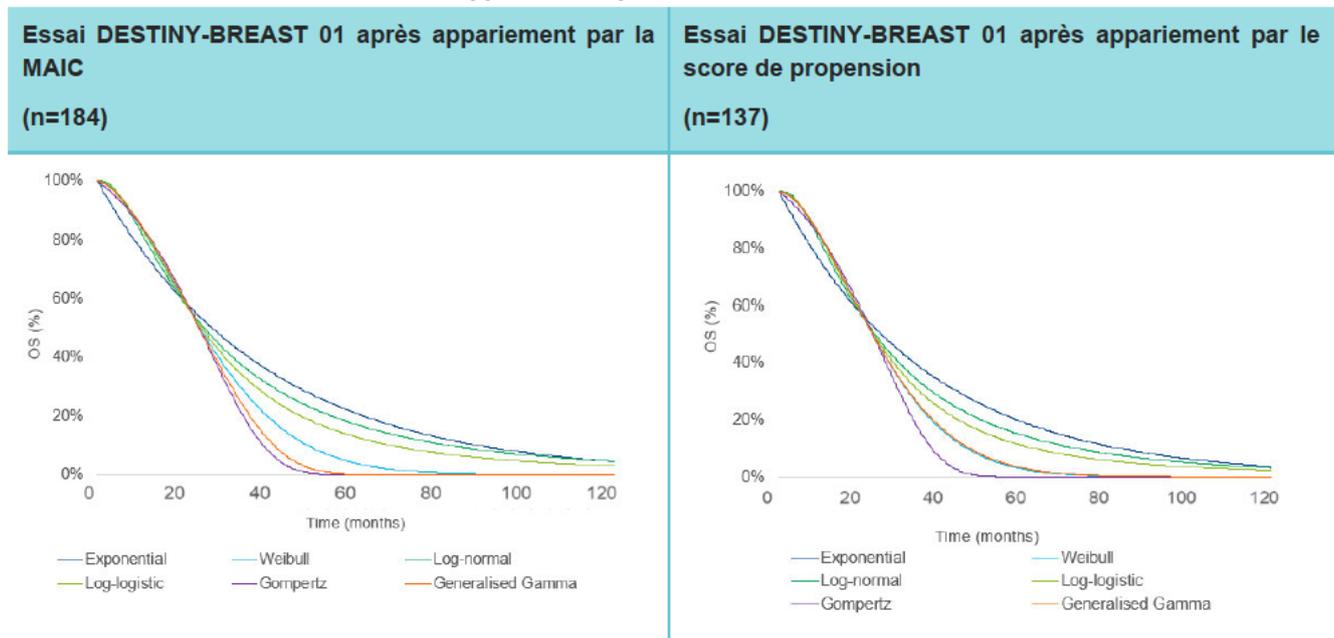
La **Figure 13** présente la courbe d'extrapolation de la SG pour le bras trastuzumab déruxtécán selon la méthode de comparaison indirecte.

Figure 13. Courbe d'extrapolation de la SG pour le bras trastuzumab déruxtécán issu de l'essai DESTINY-BREAST 01 sur la base de la population après appariement à partir de la MAIC (n=184) et du score de propension (n=137) à la cohorte Unicancer/ESME. Source : rapport technique de l'industriel – Mai 2021



La **Figure 14** présente les différentes courbes d'extrapolation de la SG du bras SoC après application d'un risque relatif (HR).

Figure 14. Courbe d'extrapolation de la SG pour le bras SoC appliqué à partir d'un HR à trastuzumab déruxtécán issu de l'essai DESTINY-BREAST 01 après appariement à partir de la MAIC (n=184) et du score de propension (n=137) à la cohorte Uni-cancer/ESME. Source : rapport technique de l'industriel – Mai 2021



Le **Tableau 26** présente les taux de survie de la SG du SoC après application d'un risque relatif (HR).

Tableau 26. Taux de survie de SG du SoC après application d'un HR à trastuzumab déruxtécán issu de l'essai DESTINY-BREAST 01 après appariement à partir de la MAIC (n=184) et du score de propension (n=137) à la cohorte Unicancer/ESME. Source : rapport technique de l'industriel – Mai 2021

Courbes paramétriques	12 mois	24 mois	36 mois	48 mois	60 mois	120 mois
MAIC						
Weibull	80%	50%	25%	11%	4%	0%
Log-logistique	80%	51%	31%	19%	13%	3%
Gamma généralisée	81%	49%	19%	3%	0%	0%
Gompertz	81%	49%	15%	1%	0%	0%
Log-normale	78%	52%	34%	24%	17%	4%
Exponentielle	73%	54%	39%	29%	21%	4%
Score de propension						
Weibull	80%	47%	22%	8%	3%	0%
Log-logistique	79%	48%	28%	17%	11%	2%
Gamma généralisée	80%	47%	22%	9%	3%	0%
Gompertz	80%	47%	12%	1%	0%	0%
Log-normale	77%	49%	31%	21%	14%	3%
Exponentielle	72%	51%	37%	26%	19%	4%

En analyse de référence, l'extrapolation des données de SG repose sur la courbe de trastuzumab déruxtécán comme courbe de référence, obtenue par extrapolation des données de l'essai clinique DESTINY- BREAST 01 par la fonction Weibull au vu des éléments ci-dessus. La modélisation de la SG du SoC repose sur l'application du HR calculé à partir de la MAIC à la courbe de trastuzumab déruxtécán.

4.1.2.5. Probabilités d'occurrence des événements intercurrents

Caractéristiques des Événements indésirables sous traitement trastuzumab déruxtécán

La synthèse des caractéristiques des EI apparus sous traitement EIAT est présentée dans le **Tableau 27**. La proportion d'EIATs liés au traitement ayant entraîné l'arrêt du traitement était de 17,9%, celle ayant conduit à une réduction de dose était de 21,2% et celle menant à une interruption de dose était de 32,6%.

Tableau 27. EI apparus sous traitement -Essai DESTINY-BREAST 01 - Population de tolérance – Source : rapport technique de l'industriel – Mai 2021

	Patientes traitées à la dose de 5,4 mg/kg N=184		
	Cut-off de l'analyse principale du 21/03/2019	Cut-off du 01/08/2019	Cut-off du 08/06/2020
EIAT	183 (99,5)	183 (99,5)	183 (99,5)
EIAT lié au traitement	182 (98,9)	183 (99,5)	183 (99,5)

EIAT de grades ≥ 3	94 (51,1)	105 (57,1)	113 (61,4)
EIAT de grades ≥ 3 lié au traitement	77 (41,8)	89 (48,4)	97 (52,7)
EIAT grave	36 (19,6)	42 (22,8)	50 (27,2)
EIAT grave lié au traitement	16 (8,7)	23 (12,5)	27 (14,7)
EIAT ayant entraîné l'arrêt du traitement	15 (8,2)	28 (15,2)	34 (18,5)
EIAT ayant entraîné l'arrêt du traitement lié au traitement	14 (7,6)	27 (14,7)	33 (17,9)
EIAT ayant entraîné une réduction de dose	37 (20,1)	43 (23,4)	44 (23,9)
EIAT ayant entraîné une réduction de dose lié au traitement	34 (18,5)	40 (21,7)	39 (21,2)
EIAT ayant entraîné une interruption de dose	57 (31,0)	65 (35,3)	75 (40,8)
EIAT ayant entraîné une interruption de dose lié au traitement	48 (26,1)	53 (28,8)	60 (32,6)
EIAT ayant entraîné le décès	9 (4,9)	9 (4,9)	10 (5,4)
EIAT lié au traitement ayant entraîné le décès lié au traitement	2 (1,1)	2 (1,1)	3 (1,6)

Caractéristiques de l'exposition au traitement par trastuzumab déruxtécán

La synthèse de l'exposition au traitement par trastuzumab déruxtécán est présentée dans le **Tableau 28**.

Tableau 28. Exposition au traitement – Essai DESTINY-BREAST 01 - Population de tolérance – Mai 2021

	Patientes traitées à la dose de 5,4 mg/kg N=184		
	Cut-off de l'analyse principale du 21/03/2019	Cut-off du 01/08/2019	Cut-off du 08/06/2020
Patientes encore sous traitement à la date d'extraction des données, n (%)	110 (59,8)	79 (42,9)	37 (20,1)
Exposition (patientes-années)	107	139,3	184,8
Durée de traitement, mois			
Médiane	6,90	10	10,10
Min-Max	0,7 ; 16,1	0,7 ; 20,5	0,7 ; 29,5
Dose intensité, mg/kg/3 semaines			
Médiane	5,30	5,30	5,20
Min-max	2,6 ; 5,6	2,5 ; 5,6	2,5 ; 5,6
Dose intensité relative, %			
Médiane	98,20	97,60	96,40

	Patientes traitées à la dose de 5,4 mg/kg N=184		
	Cut-off de l'analyse principale du 21/03/2019	Cut-off du 01/08/2019	Cut-off du 08/06/2020
Min-Max	47,2 ; 103,3	46,1 ; 103,7	46,1 ; 103,7
Nombre de cycle total initié			
Médiane	10,0	14,0	14,0
Min-Max	1 ; 22	1 ; 29	1 ; 40

Estimation des probabilités d'occurrence des événements indésirables

Le modèle est fondé sur les EIs de grades 3/4 survenus chez plus de 5% des patientes dans l'un des deux bras :

- Pour les patientes traitées par trastuzumab déruxtécane, la fréquence est issue du CSR de DESTINY-BREAST 01 ;
- Pour les patientes traitées par le bras SoC, les données de tolérance n'étant pas disponibles à partir de la base de données Unicancer, les EIs ont été sélectionnés à partir des données de tolérance de deux essais identifiés dans la littérature : EMBRACE (eribuline vs. SoC) et TH3RESA (trastuzumab emtansine vs. SoC).

Le **Tableau 29** résume les caractéristiques des patientes des essais THERESA et EMBRACE et des populations appariées.

Tableau 29. Caractéristiques des patientes des essais THERESA et EMBRACE et des populations avant et après appariement. Source : rapport technique de l'industriel – Mai 2021

	Étude DESTINY-BREAST01		Base UNICANCER/ESME		THERESA	EMBRACE	
	Population totale N=184	Population appariée N=137	Cohorte de référence N=721	Cohorte appariée N=137	Bras SoC N=198	bras SoC N=254	
Age							
Médiane, (min-max)	55 ans (28 – 96)	48,2% < 55 ans / 51,8% ≥ 55 ans	56 ans (20 – 89)	56,0 (30 – 85)	54 ans (28 – 85)	56,0 (27 – 81)	
Score ECOG							
0	102 (55,4%)	75 (54,7%)	113 (31,2%)	29 (21,2%)	82 (41%)	103 (41%)	
≥1	82 (44,5%)	62 (45,3%)	249 (68,9%)	52 (64,2%)	116 (59%)	148 (59%)	
Localisation métastatique							
Maladie viscérale	93%	83,9%	NR	81%	76%	NR	
Statut des récepteurs hormonaux							
Positif	97 (52,7%)	78 (56,9%)	476 (66,0%)	82 (59,9%)	103 (52%)	162 (64%)	
Négatif	83 (45,1%)	57 (41,6%)	239 (33,1%)	57 (38,7%)	85 (43%)	63 (25%)	
Manquant	4 (2,2%)	2 (1,46%)	6 (0,8%)	2 (1,5%)	10 (5%)	29 (11%)	
Nombre de lignes de traitements antérieurs au stade métastatique						Chimiothérapie uni- quement	
2 lignes	9,2%	21,2%	NR	21,9%	78 (39%)	31 (12%)	
3 lignes	9,2%	77,5%	41 (5,7%)	78,1%		83 (33%)	
4 lignes	15,2%		79 (11,0%)			65 (33%)	79 (31%)
5 lignes et plus	66,3%		601 (83,3%)			55 (28%)	60 (24%)
Médiane	6,0	NR	7	NR	4	4	
Min-Max	2 - 24	NR	3 - 19	NR	1 – 9	2-7	

Précédemment traités par pertuzumab						
Oui	121 (65,8%)	81 (59,1%)	279 (38,7%)	78 (56,9%)	NA	NA
Non	63 (34,2%)	56 (40,9%)	442 (61,3%)	59 (43,1%)	NA	NA

La répartition des traitements dans le SoC associée à chaque essai est reportée dans le **Tableau 30**.

Tableau 30. Parts de marché du bras SoC issu de la base de données Unicancer/ESME, l'essai EMBRACE32 (eribuline vs. SoC) et l'essai TH3RESA33 (trastuzumab emtansine vs. SoC). Source : rapport technique de l'industriel

	Unicancer/ESME % (n=137)	Essai EMBRACE % (n=247)	Essai TH3RESA % (n=185)
Monothérapie	27,00% (37)	100% (247)	16,8% (31)
Trastuzumab	8,76% (12)	NR	NR
Eribuline	3,65% (5)	NR	1,6% (3)
Anti-oestrogène	2,92% (4)	NR	NR
Lapatinib	2,19% (3)	NR	NR
Doxorubicine	2,19% (3)	7,7% (19)	0,5% (1)
Trastuzumab emtansine	1,46% (2)	NR	NR
Anti-aromatase	1,46% (2)	NR	NR
Vinorelbine	0,73% (1)	24,7% (61)	4,3% (7)*
Gemcitabine	NR	18,6% (46)	2,7% (5)
Capécitabine		17,8% (44)	NR
Paclitaxel		8,1% (20)	1,1% (2)
Docétaxel		4,0% (10)	1,1% (2)
Cisplatine		3,6% (9)	NR
Nab-paclitaxel		2% (5)	NR
Carboplatine		1,6% (4)	NR
Cyclophosphamide		1,6% (4)	0,5% (1)
Etoposide		1,6% (4)	
Doxorubicine liposomale		1,6% (4)	3,3% (6)
Ixabepilone		1,2% (3)	1,1% (2)
Mitomycine		1,2% (3)	NR
Mitoxantrone		0,4% (1)	
5-FU		0,4% (1)	
Méthotrexate		0,4% (1)	
Fulvestrant		1,6% (4)	
Letrozole		1,2% (3)	
Exemestane		0,4% (1)	
Tamoxifène		0,4% (1)	

	Unicancer/ESME % (n=137)	Essai EMBRACE % (n=247)	Essai TH3RESA % (n=185)
Paclitaxel lié à l'albumine			1,1% (2)
Autre monothérapie	3,65% (5)	NR	NR
Polythérapie	73,00% (100)	NR	83,2% (153)
Capécitabine - lapatinib	19,71% (27)		1,6% (3)
Vinorelbine - trastuzumab	10,22% (14)		29,3% (54)
Capécitabine - trastuzumab	6,57% (9)		1,6% (3)
FEC*	3,65% (5)		NR
Trastuzumab - anti-aromatase	2,92% (4)**		1,5% (3)***
Eribuline - trastuzumab	2,92% (4)		6,5% (12)
Gemcitabine - trastuzumab	1,46% (2)		13% (24)
Pertuzumab - trastuzumab	0,73% (1)		NR
Docetaxel - trastuzumab	0,73% (1)		4,3% (8)
Paclitaxel - trastuzumab	NR		7,1% (13)
Cyclophosphamide - trastuzumab			2,2% (4)
Ixabepilone - trastuzumab			1,6% (3)
Paclitaxel lié à l'albumine - trastuzumab			1,6% (3)
Carboplatine - trastuzumab			1,1% (2)
Doxorubicine liposomiale - trastuzumab			0,5% (1)
Lapatinib - trastuzumab			10,3% (19)
Eribuline - lapatinib			0,5% (1)
Paclitaxel - lapatinib			0,5% (1)
Autre polythérapie			24,09% (33)

La fréquence des EIs de grades 3/4 survenus chez plus de 5% des patientes dans l'un des deux bras sont reportés dans le **Tableau 31**.

Tableau 31. Prévalence des EIs de grade 3/4 selon les différentes sources des données de tolérance. Source : rapport technique de l'industriel – Mai 2021

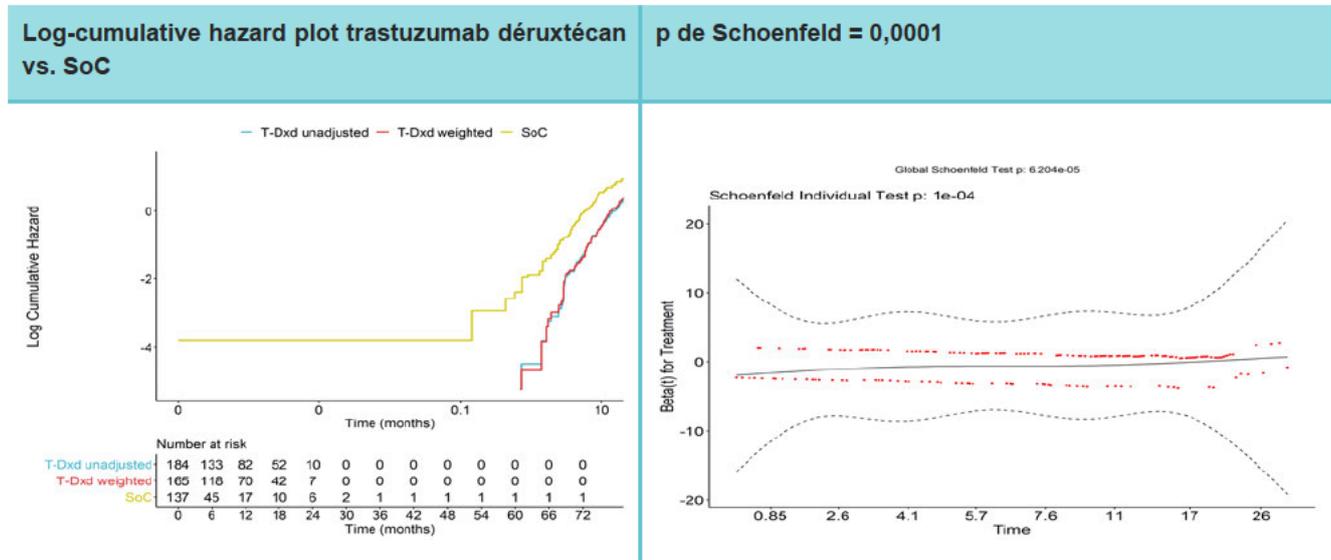
Ei de grade 3/4	Trastuzumab déruxtécán		SoC		
	Etude DESTINY-BREAST 01 à partir de la MAIC (n=184)	Etude DESTINY-BREAST 01 à partir du score de propension (n=138)	Pondération des essais TH3RESA et EMBRACE	Essai TH3RESA	Essai EMBRACE
Baisse du taux de neutrophile	24,05%	22,22%	0,00%	0,00%	0,00%
Anémie	17,72%	15,97%	3,25%	2,72%	3,25%
Neutropénie	23,42%	20,14%	18,79%	15,76%	18,79%
Nausées	10,13%	9,72%	1,39%	0,00%	1,39%
Fatigue/Asthénie	9,49%	9,03%	7,66%	4,35%	7,66%
Baisse du taux de globules blancs	6,96%	6,94%	4,41%	2,72%	4,41%
Dyspnée	1,90%	2,08%	2,32%	1,63%	2,32%
Neutropénie fébrile	1,90%	1,39%	1,62%	3,80%	1,62%
Onde QT prolongée à l'électrocardiogramme	1,90%	2,08%	0,00%	0,00%	0,00%
Pneumopathie interstitielle diffuse (ILD)	1,27%	1,39%	0,00%	0,00%	0,00%
Diminution de la fraction d'éjection	0,63%	0,69%	0,00%	0,00%	0,00%
Pneumonie interstitielle diffuse (PID)	0,63%	0,69%	0,00%	0,00%	0,00%
Vomissements	0,00%	7,64%	0,70%	0,00%	0,70%

Estimation et extrapolation de la durée de traitement

Des distributions paramétriques ont été ajustées aux données de TTD de trastuzumab déruxtécán observées dans l'essai DESTINY-BREAST 01 afin de les extrapoler au-delà de la période d'observation de l'essai clinique.

Un HR a été appliqué à la durée de traitement observée pour trastuzumab déruxtécán afin d'obtenir la courbe de TTD pour le SoC. La **Figure 15** décrit le diagnostic statistique relatif à la vérification de l'hypothèse de risques proportionnels pour la durée de traitement.

Figure 15. Évaluation de l'hypothèse des risques proportionnels sur la TTD (Log-cumulative hazard plot : trastuzumab déruxtécán vs. SoC et p de Schoenfeld). Source : rapport technique de l'industriel – Mai 2021



Sur le graphique de gauche, les courbes sont parallèles, mais le test de Schoenfeld est significatif. Selon l'industriel, l'hypothèse des risques proportionnels est vérifiée.

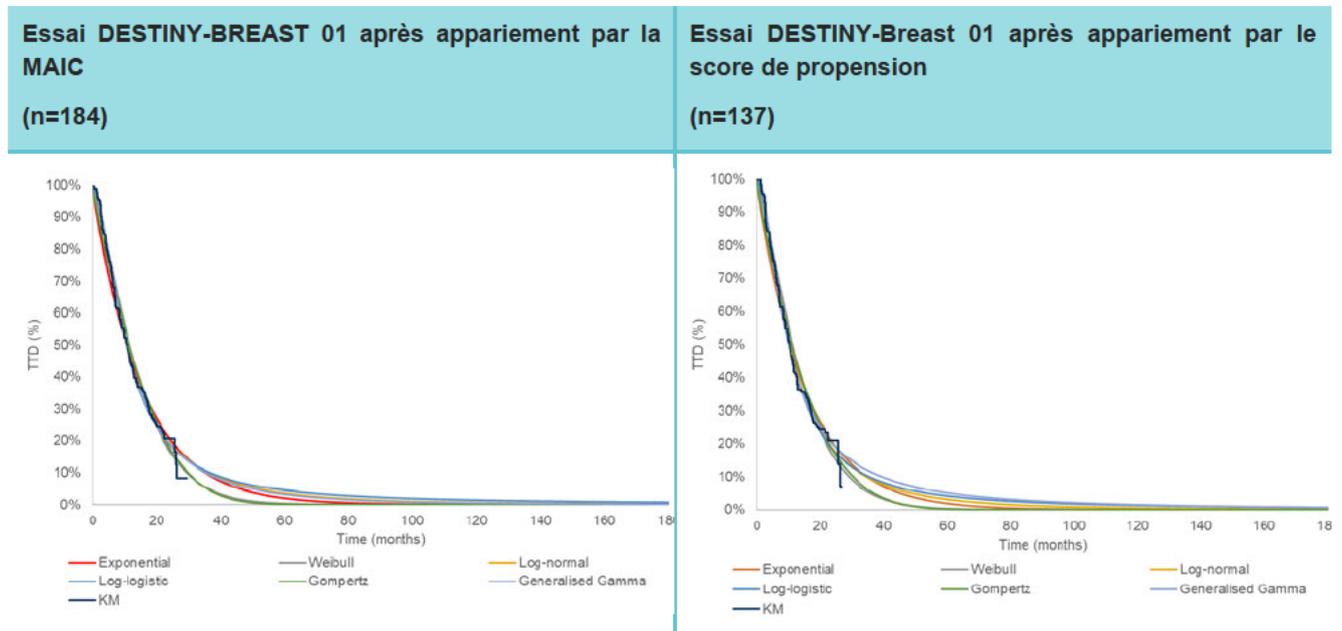
Le **Tableau 32** décrit les critères d'ajustement pour l'extrapolation de la durée de traitement des patientes traitées par trastuzumab déruxtécán.

Tableau 32. Critères AIC/BIC pour l'extrapolation de la TTD des patientes traitées par trastuzumab déruxtécán après appariement à partir de la MAIC (n=184) et du score de propension (n=137) à la cohorte Unicancer/ESME sur la base de la population de l'essai DESTINY-BREAST 01. Source : rapport technique de l'industriel – Mai 2021

Essai DESTINY-BREAST 01 (=184) à partir de la MAIC		
Lois paramétriques	AIC	BIC
Log-normale	1078,73	1085,16
Log-logistique	1081,10	1087,53
Gamma généralisée	1080,66	1090,31
Weibull	1088,40	1094,83
Exponentielle	1098,31	1101,52
Gompertz	1096,53	1102,96
Essai DESTINY-BREAST 01 (n=137) à partir du score de propension		
Lois paramétriques	AIC	BIC
Log-normale	792,75	798,59
Log-logistique	796,32	802,16
Gamma généralisée	793,68	802,44
Weibull	805,21	811,05
Exponentielle	811,66	814,58
Gompertz	812,01	817,85

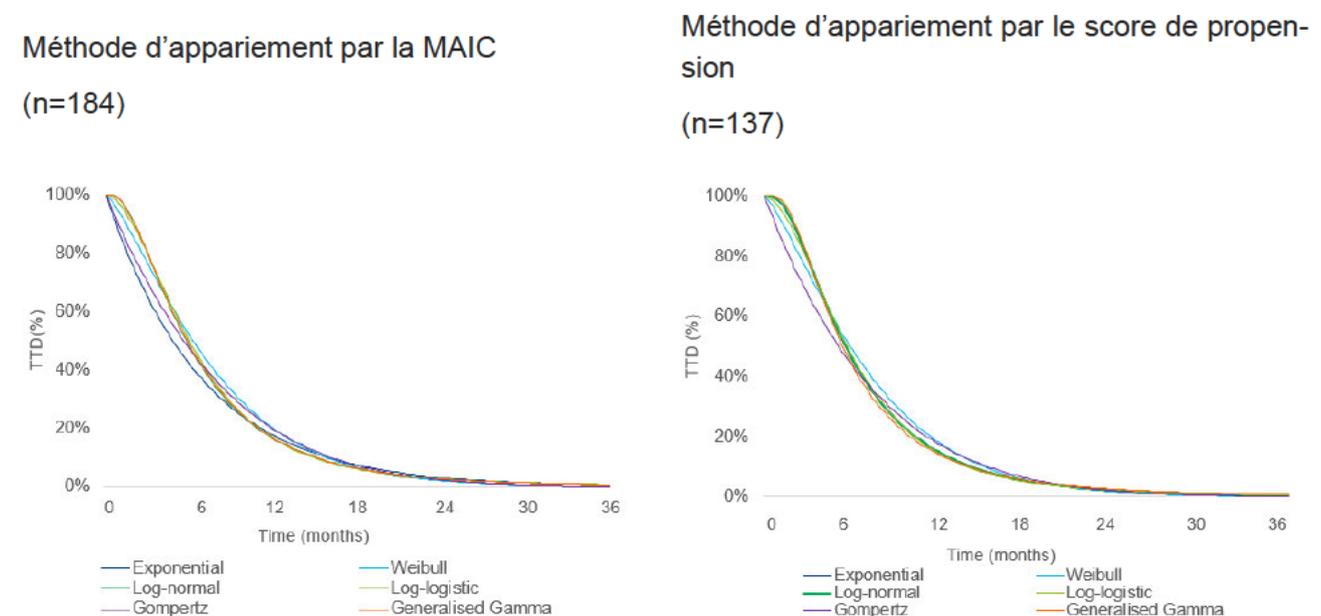
La Figure 16 présente les différentes courbes d'extrapolation pour le bras trastuzumab déruxtécán à partir des comparaisons indirectes (MAIC et score de propension).

Figure 16. Courbe d'extrapolation de la TTD pour le bras trastuzumab déruxtécán après appariement à partir de la MAIC (n=184) et du score de propension (n=137) à la cohorte Unicancer/ESME sur la base de la population de l'essai DESTINY-BREAST 01. Source : rapport technique de l'industriel – Mai 2021



La Figure 17 présente les différentes courbes d'extrapolation de la durée de traitement pour le bras SoC en appliquant un risque relatif.

Figure 17. Courbe d'extrapolation de la TTD pour le bras SoC appliqué à partir d'un HR à trastuzumab déruxtécán après appariement à partir de la MAIC (n=184) et du score de propension (n=137) à la cohorte Unicancer/ESME sur la base de la population de l'essai DESTINY-BREAST 01. Source : rapport technique de l'industriel – Mai 2021



En analyse de référence, la méthode d'extrapolation des données de TTD repose sur la courbe de trastuzumab déruxtécán comme bras de référence, obtenue par extrapolation des données de l'essai DESTINY-Breast 01 par la fonction log-normale et l'application du HR calculé à partir de la MAIC pour modéliser la TTD du SoC.

4.1.3. Mesure et valorisation des états de santé en utilité

Les Tableaux 33-34 présentent scores d'utilité et les désutilités intégrés dans les états de santé du modèle

Tableau 33. Valeurs d'utilité intégrées dans le modèle à partir de Le et al. 2016 (analyse de référence) et Lloyd et al. 2006 (analyse en scénario n°17). Source : rapport technique de l'industriel – Mai 2021

Etats de Santé	Moyenne	Etendue	Etat de santé du modèle
Valeurs d'utilités à partir de Le et al. 2016 (analyse de référence)			
Réponse au traitement	0,84	0,57-0,93	Survie sans progression sous traitement
Maladie stable ou maladie sans progression	0,70	0,50-0,80	Survie sans progression hors traitement
Progression de la maladie	0,50	0,45-0,72	Survie post-progression
Valeurs d'utilités à partir de Lloyd et al. 2006 (analyse en scénario n°17)			
Réponse au traitement	0,79	NR	Survie sans progression sous traitement
Maladie stable sans toxicités	0,715	NR	Survie sans progression hors traitement
Progression de la maladie	0,443	NR	Survie post-progression

Tableau 34. Désutilités liées aux effets indésirables identifiés à partir de la littérature. Source : rapport technique de l'industriel – Mai 2021

Effets indésirable	Grade	Source, année	Pathologie	Traitement	Pays	Méthode	Valeur
Anémie	Grade 3/4	Beusterien et al. 2010	LLC	NR	UK	Standard gamble	-0,09
Neutropénie Baisse du taux de neutrophile	Grade 3/4	Tolley et al. 2013	LLC	Ofatumumab	UK	Time-trade-off	-0,163
						VAS score	-0,171
Baisse du taux de globules blancs		Nafees et al. 2008	CBNPC	NR	UK	Standard gamble	-0,08973
Nausées Vomissements	Grade 3/4	Nafees et al. 2008	CBNPC	NR	UK	Standard gamble	-0,04802
		Hogg et al. 2010	Mélanome avancé	NR	Canada	Standard gamble	-0,07
Vomissements	Grade 3/4	Lloyd et al. 2006	Cancer du sein métastatique	NR	UK	Standard gamble	-0,103
Nausées	Grade 2	Hagiwara et al. 2017	Cancer du sein métastatique	Chimiothérapie de première ligne	Japon	NR	-0,051
Fatigue Asthénie	Grade 3/4	Nafees et al. 2008	CBNPC	NR	UK	Standard gamble	-0,07346
		Lloyd et al. 2006	Cancer du sein métastatique	NR	UK	Standard gamble	-0,115
Dyspnée	NR	Doyle et al. 2008	CBNPC	NR	UK	Standard gamble	-0,05
Neutropénie fébrile	Grade 3/4	Lloyd et al. 2006	Cancer du sein métastatique	NR	UK	Standard gamble	-0,15
		Nafees et al. 2008	CBNPC	NR	UK	Standard gamble	-0,09002
Pneumonie interstitielle diffuse (PID) Pneumopathie interstitielle diffuse (ILD)	Grade 3/4	Beusterien et al. 2010	LLC	NR	UK	Standard gamble	-0,2

Effets indésirable	Grade	Source, année	Pathologie	Traitement	Pays	Méthode	Valeur
Neuropathie périphérique	Grade 2	Hagiwara et al. 2017	Cancer du sein métastatique	Chimiothérapie de première ligne	Japon	NR	-0,08
Onde QT prolongée à l'électrocardiogramme Diminution de la fraction d'éjection	Grade 3	Swinburn et al. 2010	Cancer du rein métastatique	NR*	UK	Time trade off	-0,153

Tableau 35. Durée moyenne des EIs dans l'essai DESTINY-BREAST 01 et décrets d'utilité appliqués. Source : rapport technique de l'industriel – Mai 2021

El de grade 3/4	Durée moyenne de l'évènement (jours)	Désutilité issue de la littérature	Décret appliqué
Trastuzumab déruxtécan /SoC			
Neutropénie	16,20	-0,141	-2,284
Baisse du taux de neutrophile	25,30	-0,141	-3,567
Anémie	12,20	-0,090	-1,098
Nausées	63,50	-0,074	-4,699
Fatigue/asthénie	53,60	-0,094	-5,038
Baisse du taux de globules blancs	45,40	-0,141	-6,401
Dyspnée	9,60	-0,050	-0,480
Neutropénie fébrile	6,30	-0,120	-0,001
Onde QT prolongée à l'électrocardiogramme	13,20	-0,153	0,000
Pneumopathie interstitielle diffuse (ILD)	3,00	-0,200	-0,034
Diminution de la fraction d'éjection	27,00	-0,153	-0,009
Pneumonie interstitielle diffuse (PID)	3,00	-0,200	-0,034
Vomissements	13,40	-0,074	-0,008

4.1.4. Mesure et valorisation des coûts

Coûts associés aux traitements dans l'état « survie sans progression »

➔ Coûts d'acquisition

Tableau 36. Coût d'acquisition de trastuzumab déruxtécan. Source : rapport technique de l'industriel – Mai 2021

Ressource	Conditionnement	PPTC	Coût d'acquisition par cycle par patient (poids de 63 kg)
Trastuzumab déruxtécan)	100 mg	████████	████████

Tableau 37. Traitements reçus après traitement par trastuzumab emtansine dans la cohorte appariée issue de la base de données Unicancer (n=137). Source : rapport technique de l'industriel – Mai 2021

Traitement	Base de données Unicancer % (n)
Monothérapie	27,0% (37)
Trastuzumab	8,8% (12)
Trastuzumab emtansine	1,5% (2)
Doxorubicine	2,2% (3)

Vinorelbine	0,7% (1)
Lapatinib	2,2% (3)
Eribuline	3,6% (5)
Anti-oestrogène	2,9% (4)
Anti-aromatase	1,5% (2)
Autre monothérapie	3,6% (5)
Polythérapie	73,0% (100)
Pertuzumab + trastuzumab	0,7% (1)
Gemcitabine + trastuzumab	1,5% (2)
Vinorelbine + trastuzumab	10,2% (14)
Docetaxel + trastuzumab	0,7% (1)
Trastuzumab + anti-aromatase	2,9% (4)
Eribuline + trastuzumab	2,9% (4)
Capecitabine + trastuzumab	6,6% (9)
Capecitabine + lapatinib	19,7% (27)
FEC*	3,6% (5)
Autre polythérapie	24,1% (33)

* Combinaison de 5 fluorouracil, épirubicine et cyclophosphamide

Tableau 38. Coûts d'acquisition des comparateurs pris en compte dans le panier moyen du 'standard of care' inscrits sur la liste en sus (T2A). Source : rapport technique de l'industriel – Mai 2021

Nom commercial	DCI	Conditionnement	Voie d'administration	PPTTC par boîte
Herceptin®	trastuzumab	150mg à diluer	IV	356,84 €
		600mg/5ml, 5 ml	SC	1 331,78 €
Kadcyla®	trastuzumab emtansine	100mg à diluer	IV	1762,37 €
		160mg à diluer	IV	2 819,78 €
Perjeta®	pertuzumab	420mg à diluer	IV	2 629,16 €
Halaven®	eribuline	0,44mg/ml, 2ml	IV	326,72 €

Tableau 39. Coûts d'acquisition des comparateurs pris en compte dans le panier moyen du 'standard of care' délivrés en ville. Source : rapport technique de l'industriel – Mai 2021

Nom commercial	DCI	Conditionnement	Voie d'administration	PPTTC par boîte	PPTTC par boîte avec honoraires
Tyverb®	lapatinib	250mg (70 comprimés)	VO	1 165,12 €	1 166,65 €
		250mg (84 comprimés)	VO	1 388,84 €	1 390,37 €

		250mg (140 comprimés)	VO	2 276,43 €	2 277,96 €
Nolvadex®	tamoxifène	10mg (30 comprimés)	VO	3,42 €	4,95 €
		20mg (30 comprimés)	VO	6,60 €	8,13 €
Femara®	letrozole	2,5mg, 30 comprimés	VO	40,66 €	42,19 €
Aromasine®	exemestane	25mg, 30 comprimés	VO	46,10 €	47,63 €
Arimidex®	anastrozole	1g, 28 comprimés	VO	28,51 €	30,04 €
		1g, 30 comprimés	VO	30,52 €	32,05 €
		1g, 90 comprimés	VO	86,20 €	89,47 €
Xeloda®	capécitabine	150mg, 60 comprimés	VO	22,10 €	23,63 €
		500mg, 120 comprimés	VO	145,37 €	146,90 €

Tableau 40. Comparateurs pris en compte dans le panier moyen du 'standard of care' intra-GHS. Source : rapport technique de l'industriel – Mai 2021

Nom commercial	DCI	Voie d'administration
Navelbine®	vinorelbine	IV
Adriblastine®	doxorubicine	IV
Endoxan®	cyclophosphamide	IV
Taxotère®	docétaxel	IV
Gemzar®/Gemcirena®	gemcitabine	IV
Protocole FEC*	5-fluorouracile	IV
	épirubicine	IV
	cyclophosphamide	IV

* : combinaison de 5 fluorouracil, épirubicine et cyclophosphamide

➔ Coûts d'administration

Un coût d'administration par voie intraveineuse (IV) est appliqué pour chaque traitement concerné (Tableau 41). Si plusieurs perfusions sont administrées sur un seul jour, le coût de l'administration IV est comptabilisé une seule fois.

Tableau 41. Traitement, voie d'administration et facturation des traitements pris en compte dans le bras SoC. Source : rapport technique de l'industriel – Mai 2021

Nom commercial	DCI	Voie d'administration	Facturation
Herceptin®	trastuzumab	IV/SC	T2A
Kadcyla®	trastuzumab emtansine	IV	T2A
Adriblastine®	doxorubicine	IV	Intra-GHS
Navelbine®	vinorelbine	IV	Intra-GHS
Tyverb®	lapatinib	VO	Ville
Endoxan®	cyclophosphamide	IV	Intra-GHS

Nolvadex®	tamoxifène	VO	Ville
Perjeta®	pertuzumab	IV	T2A
Taxotère®	docetaxel	IV	Intra-GS
Femara®	letrozole	VO	Ville
Aromasine®	exemestane	VO	Ville
Arimidex®	anastrozole	VO	Ville
Halaven®	eribuline	IV	T2A
Gemzar/Gemcirena	gemcitabine	IV	Intra-GHS
Xeloda®	capécitabine	VO	Ville
Protocole FEC*	5-fluorouracile	IV	Intra-GHS
	épirubicine	IV	
	cyclophosphamide	IV	

* : Combinaison de 5 fluorouracil, épirubicine et cyclophosphamide

Tableau 42. Schéma d'administration des traitements comparés. Source : rapport technique de l'industriel – Mai 2021

Traitement	Dose	Fréquence	Voie d'administration
Trastuzumab déruxtécán	5,4 mg/kg	1x/cycle (21 jours)	IV
Trastuzumab (+ pertuzumab)	8 mg/kg*	Dose initiale (21 jours)	IV
	6 mg/kg*	1x/cycle (21 jours)	IV
	4 mg/kg**	Dose initiale (7 jours)	IV
	2 mg/kg**	1X/semaine	IV
	600mg	1x/cycle (21 jours)	SC
Pertuzumab (+ trastuzumab)	840 mg	Dose initiale	IV
	420 mg	1x/cycle (21 jours)	
Gemcitabine (+ trastuzumab)	1250 mg/m ²	J1-J8 (cycle de 21 jours)	IV
Vinorelbine (+/- trastuzumab)	80 mg/m ²	1x/semaine	IV
Docétaxel (+/- trastuzumab)	100 mg/m ²	1x/cycle (21 jours)	IV
Eribuline (+/- trastuzumab)	1,4 mg/m ²	J1-J8 (cycle de 21 jours)	IV
Capécitabine (+ trastuzumab)	1125 mg/m ²	2x/j pendant 2 semaines, une semaine de pause	IV
Tamoxifène	20 mg	1x/j	VO
Letrozole (+/- trastuzumab)	2,5 mg	1x/j	VO
Exemestane (+/- trastuzumab)	25 mg	1x/j	VO
Anastrozole (+/- trastuzumab)	1 mg	1x/j	VO

Lapatinib (+/- capécitabine)	1250 mg	1x/j	VO
Capécitabine (+ lapatinib)	1 000 mg/m2	2x/j pendant 2 semaines, une semaine de pause	VO
Trastuzumab emtansine	3,6 mg/kg	1x/cycle (21 jours)	IV
Doxorubicine	67,5 mg/m2	1x/cycle (21 jours)	IV
Paclitaxel	175 mg/m2	1x/cycle (21 jours)	IV
Cyclophosphamide	600 mg/m2	1x/cycle (21 jours)	IV
Fluorouracil (FEC)	500 mg/m2	1x/cycle (21 jours)	IV
Epirubicine (FEC)	100 mg/m2	1x/cycle (21 jours)	IV
Cyclophosphamide (FEC)	600 mg/m2	1x/cycle (21 jours)	IV

* : toutes les trois semaines ; **hebdomadaire ; FEC : association de fluorouracil, épirubicine et cyclophosphamide

Tableau 43. Coût d'une administration intraveineuse (IV). Source : rapport technique de l'industriel – Mai 2021

GHM	N séjours Scansanté 2019, Public	N séjours Scansanté 2019, Privé	Coût complet hors structure, Public €2018	Coût complet hors structure, Privé €2018	Coût complet sans les spécialités en sus, Public €2018	Coût complet sans les spécialités en sus, Privé €2018
28Z07Z « Chimiothérapie pour tumeur, en séances »	2 099 145	760 486	1 170,85 €	939,3 €	1 170 ,85€	471,67 €
Coût moyen agrégé €2018	412,62 €					
Coût actualisé €2020	409,40 €					
Coûts avec transports €2020	517,29 €					

Coûts associés aux traitements dans l'état « survie post-progression »

Les traitements dans l'état SPP 4L+ actuellement considérés dans le modèle sont issus d'une étude de marché réalisée en 2020 par l'industriel.

Lors d'un board, les experts ont précisé qu'en 4^e ligne, l'hormonothérapie comprenait le tamoxifène, le letrozole et l'exemestane. Concernant les chimiothérapies, ils ont cité l'éribuline, la gemcitabine et l'adriamycine.

➔ Coûts d'acquisition

Tableau 44. Traitements administrés après une nouvelle rechute (SPP 4L+) et part de prescription de chaque traitement. Source : rapport technique de l'industriel – Mai 2021

Traitement (part de prescription en %)	Etude de marché réalisée par Daiichi-Sankyo
Capécitabine – lapatinib	24%

Vinorelbine – trastuzumab	21%
Trastuzumab – hormonothérapie*	17%
Trastuzumab - Autre chimiothérapie**	12%
Trastuzumab – lapatinib	10%
Capécitabine – trastuzumab	7%
Vinorelbine - lapatinib	6%
Taxane – trastuzumab – pertuzumab – hormonothérapie*	3%
Total	100%

* : comprend le tamoxifène, le létrozole et l'exemestane ; ** : comprend l'éribuline, la gemcitabine et la doxorubicine (Adriamycine®)

Tableau 45. Schéma d'administration des traitements comparés. Source : rapport technique de l'industriel – Mai 2021

Traitement	Dose	Fréquence	Voie d'administration
Lapatinib (+ capécitabine)	1250 mg	1x/j	VO
Lapatinib (+ trastuzumab)	1000 mg	1x/j	VO
Capécitabine (+ lapatinib)	1000 mg/m ²	2x/j pendant 2 semaines, une semaine de pause	VO
Capécitabine (+ trastuzumab)	1125 mg/m ²	2x/j pendant 2 semaines, une semaine de pause	IV
Trastuzumab (+ lapatinib/autre chimiothérapie/hormonothérapie)	4 mg/kg	Une fois par semaine (première semaine)	IV
	2 mg/kg	Une fois par semaine (> première semaine)	IV
Trastuzumab (+ pertuzumab)	8 mg/kg	Dose initiale	IV
	6 mg/kg	1x/cycle (21 jours)	IV
Vinorelbine (+ lapatinib)	25 mg/m ²	1x/semaine	IV
	60 mg/m ²	1x/semaine	VO
Pertuzumab (+ trastuzumab – taxane - hormonothérapie)	840 mg	Dose initiale	IV
	420 mg	1x/cycle (21 jours)	
Gemcitabine (+ trastuzumab)	1250mg/m ² -	J1 et J8 (21 jours)	IV
Doxorubicine (+ trastuzumab)	67,5 mg/m ²	1x/cycle (21 jours)	IV
Eribuline (+ trastuzumab)	1,4 mg/m ²	J1-J8 (cycle de 21 jours)	IV
Tamoxifène (+ taxane – trastuzumab – pertuzumab)	20 mg	1x/j	VO
Létrozole ((+ taxane – trastuzumab – pertuzumab)	2,5 mg	1x/j	VO

Exemestane (+ taxane – trastuzumab – pertuzumab)	25 mg	1x/j	VO
Paclitaxel (+ trastuzumab - pertuzumab – hormonothérapie)	175 mg/m2	1x/cycle (21 jours)	IV
Docétaxel (+ trastuzumab - pertuzumab – hormonothérapie)	100 mg/m2	1x/cycle (21 jours)	IV
Pertuzumab (+ taxane – trastuzumab – hormonothérapie)	840 mg	Dose initiale	IV
	420 mg	1x/cycle (21 jours)	

Tableau 46. Coûts d'acquisition des comparateurs pris en compte dans le panier moyen du 'standard of care' inscrits sur la liste en sus (T2A). Source : rapport technique de l'industriel – Mai 2021

Nom commercial	DCI	Conditionnement	Voie d'administration	PPTTC par boîte
Herceptin®	trastuzumab	150mg à diluer	IV	356,84 €
		600mg/5ml, 5 ml	SC	1 331,78 €
Perjeta®	pertuzumab	420mg à diluer	IV	2 629,16 €
Halaven®	eribuline	0,44mg/ml, 2ml	IV	326,7 €

Tableau 47. Coûts d'acquisition des comparateurs pris en compte dans le panier moyen du 'standard of care' délivrés en ville. Source : rapport technique de l'industriel – Mai 2021

Nom commercial	DCI	Conditionnement	Voie d'administration	PPTTC par boîte	PPTTC par boîte avec honoraires
Tyverb®	lapatinib	250mg (70 comprimés)	VO	1 165,12 €	1 166,65 €
		250mg (84 comprimés)	VO	1 388,84 €	1 390,37 €
		250mg (140 comprimés)	VO	2 276,43 €	2 277,96 €
Xeloda®	capécitabine	150mg, 60 comprimés	VO	22,22 €	23,75 €
		500mg, (120 comprimés)	VO	146,14 €	147,67 €
Nolvadex®	tamoxifène	10mg (30 comprimés)	VO	3,42 €	4,95 €
		20mg (30 comprimés)	VO	6,60 €	8,13 €
Femara®	letrozole	2,5mg, 30 comprimés	VO	40,66 €	42,19 €
Aromasine®	exemestane	25mg, (30 comprimés)	VO	46,10 €	47,63 €

Tableau 48. Comparateurs pris en compte dans le panier moyen du 'standard of care' intra-GHS. Source : rapport technique de l'industriel – Mai 2021

Nom commercial	DCI	Voie d'administration
Navelbine®	vinorelbine	IV
Adriamycine	doxorubicine	IV

Gemzar®/Gemcirena®	gemcitabine	IV
Taxotère®	docétaxel	IV
Taxol®	paclitaxel	IV

→ Coûts d'administration

Les coûts d'administration concernent uniquement les traitements administrés par IV. Le coût moyen d'une administration IV est égal à 409,40 € par administration. En ajoutant le coût du transport sanitaire de 107,9 € aller-retour, le coût de l'administration est égal à 517,29 € par administration IV.

Coût de suivi de la pathologie

Le modèle considère les coûts de suivi liés à la pathologie dans les états SSP et SPP 4L+. Pour ces deux états de santé, le modèle distingue un suivi par semaine.

La nature et la fréquence des ressources relatives au suivi ont été mesurées, validées et adaptées à la pratique médicale française via un questionnaire soumis à trois cliniciens

Tableau 49. Ressources pour le suivi des patientes dans l'état « survie sans progression ». Source : rapport technique de l'industriel – Mai 2021

Ressource	Fréquence en survie sans progression (par semaine)	
	Trastuzumab déruxtécán	SoC
Consultations médicales		
Médecin généraliste	0,08	0,08
Hématologue	0,00	0,00
Oncologue	0,29	0,25
Radiologue	0,10	0,10
Pneumologue	0,04	0,00
Cardiologue	0,08	0,05
Actes techniques		
Mammographie	0,01	0,01
Échographie mammaire	0,01	0,01
Scanner thoracique	0,09	0,09
Scintigraphie/échographie cardiaque	0,16	0,14
Actes de biologie médicale		
NFS	0,34	0,34
Enzymes hépatiques (transaminases)	0,34	0,34
Créatinine	0,34	0,34
Bilirubine	0,34	0,34
Ionogramme	0,12	0,12
Marqueurs tumoraux	0,04	0,04

Tableau 50. Ressources pour le suivi des patientes dans l'état « survie post-progression ». Source : rapport technique de l'industriel – Mai 2021

Ressource	Fréquence en survie post-progression (par semaine)
Consultations médicales	
Médecin généraliste	0,15
Hématologue	0,00
Oncologue	0,15
Radiologue	0,12
Cardiologue	0,03
Actes techniques	
Mammographie	0,01
Échographie mammaire	0,01
Scanner thoracique	0,08
Scintigraphie/échographie cardiaque	0,16
Actes de biologie médicale	
NFS	0,37
Enzymes hépatiques (transaminases)	0,29
Créatinine	0,29
Bilirubine	0,29

Tableau 51. Valorisation des consultations médicales. Source : rapport technique de l'industriel – Mai 2021

Médecin	Nombre total d'actes réalisés - 2018	Honoraires totaux (en € 2018)	Coût moyen calculé par consultation (en € 2018)	Coût actualisé (en € 2020), sans transport
Médecin généraliste	214 156 544	7 284 981 871,14	32,87	33,27
Hématologue	81 374	7 180 685,39	45,54	46,35
Oncologue	456 273	37 676 038,42	36,42	37,06
Pneumologue	3 340 099	207 460 071,19	61,56	62,65
Cardiologue	14 071 349	1 051 024 532,92	74,48	75,80
Radiologue	50 794 820	3 130 894 940,25	61,64	62,73

Tableau 52. Valorisation des actes techniques. Source : rapport technique de l'industriel – Mai 2021

Acte	Libellé	Code acte	Tarif (en €)
Mammographie	Mammographie bilatérale	QEQK001	66,4
Échographie mammaire	Échographie unilatérale ou bilatérale du sein	QEQM001	41,6
Radiographie	Radiographie (X-Ray) : thorax	ZBQK002	21,3
Électrocardiogramme	Électrocardiographie sur au moins 12 dérivations	DEQP003	14,3
Scanner thoracique	Scanographie du thorax, sans injection intraveineuse de produit de contraste	ZBQH001	25,27
	Scanographie du thorax, avec injection intraveineuse de produit de contraste	ZBQK001	
Scintigraphie	Scintigraphie des cavités cardiaques à visée rythmologique	DAQL012	395,43
Échographie cardiaque	Échographie-doppler transthoracique du coeur et des vaisseaux intrathoraciques	DZQM006	96,49

Tableau 53. Valorisation des actes biologiques. Source : rapport technique de l'industriel – Mai 2021

Acte de biologie	Désignation	Code NABM ou RIHN	Cotation	Tarif (en €)
Hémogramme	Hémogramme y compris plaquettes (NFS, NFP)	1104	25B	6,75
Créatinine	Clairance (rénale) de la créatinine avec dosages sanguin et urinaire de la créatinine	0407	30B	8,10
Transaminases (ALAT, ASAT)	Transaminases (ASAT, ALAT)	0522	10B	2,70
Marqueurs tumoraux	Électrophorèse des protéines sériques (protéinogramme)	0570	50B	13,50
	Protéines sériques ou plasmatiques totales	2258	6B	1,62
Ionogramme	Sang : ionogramme complet (Na + K + Cl + CO ₂ + protides)	1610	22B	5,94
Bilirubine	Dosage de la bilirubine avec détermination des fractions libre et conjuguée en cas de concentration en bilirubine supérieure à 12 mg/l	1601	8B	2,16
Forfait sécurité pour le traitement d'un échantillon sanguin (FSES)		9105	5B	1,35
Forfait de prise en charge pré-analytique du patient (FPP)		9005	17B	4,59

Prélèvement par ponction veineuse directe (Guide infirmiers libéraux : AMI 1,5)	-	AMI 1,5	4,725
---------------------------------------------------------------------------------	---	---------	-------

Tableau 54. Synthèse des coûts de suivi des patientes dans l'état « survie sans progression ». Source : rapport technique de l'industriel – Mai 2021

Ressource	Coût total pondéré dans chaque bras de traitement par semaine	
	Trastuzumab déruxtécan	SoC
Consultations médicales	27,98	22,20
Actes techniques	42,90	36,60
Actes de biologie médicale	11,21	11,21

Tableau 55. Synthèse des coûts de suivi des patientes dans l'état « survie post-progression ». Source : rapport technique de l'industriel – Mai 2021

Ressource	Coût total pondéré (par semaine)
Consultations médicales	19,98
Actes techniques	44,26
Actes de biologie médicale	10,16

Coût de prise en charge des effets indésirables

Le modèle prend en compte les événements indésirables (EI) de grades 3/4 apparus chez au moins 5% des patientes pour au moins l'un des bras de traitements de 3e ligne (état SSP) ainsi que des EIs d'intérêt d'après le CSR de l'essai clinique DESTINY-BREAST 01. Seuls les EI des traitements de 3e ligne sont modélisés.

Concernant le SoC, la base de données Unicancer/ESME ne fournissant pas de données de tolérance, une revue de la littérature a été menée par l'industriel. Deux sources ont été identifiées dans l'indication ayant pour bras comparateur un placebo : les essais TH3RESA (trastuzumab emtansine vs. SoC) et EMBRACE (eribuline vs. SoC). En analyse de référence, les fréquences des EIs du bras SoC sont issues de l'essai TH3RESA.

Tableau 56. Probabilité des événements indésirables (EI) de grades 3/4 dans l'état « survie sans progression » - Source : rapport technique de l'industriel – Mai 2021

Evènement indésirable	Trastuzumab déruxtécan	SoC

Source	Essai DESTINY-BREAST 01 post-appariement à partir de la MAIC (n=184)	Essai DESTINY-BREAST 01 post-appariement à partir du score de propension (n=137)	Essai TH3RESA (n=184)	Essai EMBRACE (n=247)	Données pondérées entre les deux essais
Neutropénie	23,42%	20,14%	15,76%	21,05%	18,79%
Baisse du taux de neutrophile	24,05%	22,22%	0,00%	0,00%	0,00%
Anémie	17,72%	15,97%	2,72%	3,64%	3,25%
Nausées	10,13%	9,72%	0,00%	2,43%	18,79%
Fatigue/asthénie	9,49%	9,03%	4,35%	10,12%	7,66%
Baisse du taux de globules blancs	6,96%	6,94%	2,72%	5,67%	4,41%
Dyspnée	1,90%	2,08%	1,63%	2,83%	2,32%
Neutropénie fébrile	1,90%	1,39%	3,80%	0,00%	1,62%
Onde QT prolongée à l'électrocardiogramme	1,90%	2,08%	0,00%	0,00%	0,00%
Pneumopathie interstitielle diffuse (ILD)	1,27%	1,39%	0,00%	0,00%	0,00%
Diminution de la fraction d'éjection	0,63%	0,69%	0,00%	0,00%	0,00%
Pneumonie interstitielle diffuse (PID)	0,63%	0,69%	0,00%	0,00%	0,00%
Vomissements	0,00%	7,64%	0,00%	1,21%	0,70%

Tableau 57. Valorisation des événements indésirables (EI) de grades 3/4 dans l'état "survie sans progression".
Source : rapport technique de l'industriel – Mai 2021

Evénements	Code CIM 10	Libellé	Coût moyen actualisé (€ 2020)	Coût (€2020) + coûts de transport
Anémie	D649	Anémie, sans précision	1 885,65	1 993,55
Fatigue	R53+2	Fatigue [asthénie]	1 485,14	1 593,04
Neutropénie fébrile	D70	Agranulocytose	3 519,61	3 627,50
Neutropénie	D70	Agranulocytose	3 519,61	3 627,50
Diminution des neutrophiles	D70	Agranulocytose	3 519,61	3 627,50
Pneumonie interstitielle diffuse (PID)	J189	Pneumopathie, sans précision	3 012,89	3 120,78
Diminution des globules blancs	D70	Agranulocytose	3 519,61	3 627,50
Onde QT prolongée à l'électrocardiogramme	I456	Syndrome de pré-excitation	2 806,94	2 914,84
Pneumopathie interstitielle diffuse (ILD)	J702	Affections pulmonaires interstitielles aiguës, médicamenteuses	6 944,73	7 052,62
Diminution de la fraction d'éjection	I509	Insuffisance cardiaque, sans précision	3 914,23	4 022,12
Vomissements	R11	Nausées et vomissements	1 148,55	1 256,45
Nausée	R11	Nausées et vomissements	1 148,55	1 256,45
Dyspnée	R060	Dyspnée	1 257,64	1 365,53

Tableau 58. Coût de transport. Source : rapport technique de l'industriel – Mai 2021

Transport	N transports effectués en 2015	Montants remboursés (€ 2015)	Coût moyen d'un trajet (€ 2015)	Distribution
Ambulances	14 547 132	1 321 738 525	90,9	23%
Véhicule sanitaires légers (VSL)	20 860 009	684 841 667	32,8	33%
Taxis	27 919 779	1 366 326 774	48,9	44%
Coût agrégé (€ 2015)	53,26			
Coût actualisé (€ 2020)	53,95			
Coût aller-retour (€ 2020)	107,89			

Coût de soins de fin de vie

Tableau 59. Valorisation des coûts liés à la fin de vie (soins palliatifs). Source : rapport technique de l'industriel – Mai 2021

GHM	N séjours Scansanté 2019, Public	N séjours Scansanté 2019, Privé	Coût complet hors structure, Public (€ 2018)	Coût complet hors structure, Privé (€ 2018)
23Z02Z Soins Palliatifs, avec ou sans acte	79 388	23 971	7 874,76	6 648,52
23Z02T Soins Palliatifs, avec ou sans acte, très courte durée	6 445	1 249	631,32	663,51
Coût moyen agrégé (€ 2018)	7 235,24			
Coût moyen agrégé actualisé (€ 2020)	7 178,82			
Coût moyen agrégé actualisé avec transport (€ 2020)	7 232,76			

4.1.5. Validation

Validation interne

Le **Tableau 60** présente les données de SSP et de SG à partir de l'essai DESTINY-BREAST 01 à la nouvelle date de cut-off. Le **Tableau 61** présente les médianes et moyennes de TTD, SSP et SG obtenues après extrapolations des données de survie.

Tableau 60. Données de SSP et de SG issues de l'essai DESTINY-BREAST 01 à la nouvelle date de cut-off. Source : rapport technique de l'industriel – Mai 2021

	ETUDE DB-01 Patientes traitées à la dose de 5,4 mg/kg Cut-off du 08/06/2020	Modèle
Survie sans progression		
Médiane	19,4 mois	18,4 mois
IC95%	(14,1 ; NE)	-
Estimation à 6 mois	0,80	0,83
IC95%	(0,73 ; 0,86)	-
Estimation à 12 mois	0,66	0,64
IC95%	(0,58 ; 0,73)	-
Survie globale		
Médiane (mois)	24,6	28,1
IC95%	(23,1 ; NE)	-
Estimation à 6 mois	93,9%	94,9%

	ETUDE DB-01 Patientes traitées à la dose de 5,4 mg/kg Cut-off du 08/06/2020	Modèle
IC95%	(89,3 ; 96,6)	-
Estimation à 12 mois	85,4%	84,7%
IC95%	(79,3 ; 89,8)	-
Estimation à 18 mois	74,2%	72,2%
IC95%	(67,0 ; 80,1)	-
Estimation à 24 mois	52,6%	59,0%
IC95%	(41,3 ; 62,7)	-
Estimation à 30 mois	49,3%	46,6%
IC95%	(37,0 ; 60,4)	-

Tableau 61. Médianes et moyennes appliquées à partir des courbes de survie sélectionnées concernant la TTD, la SSP et la SG. Source : rapport technique de l'industriel – Mai 2021

Etat de santé	Médiane (en mois)	Moyenne (en mois)
Délai d'arrêt de traitement (TTD)	10,35	16,23
Survie sans progression (SSP)	18,40	25,89
Survie globale (SG)	28,06	31,46

Validation externe

Le **Tableau 62** présente les sources de validité externe identifiées.

Tableau 62. Comparaison des données d'efficacité (SSP, TTD et SG) simulées dans le modèle et issues de la littérature pour le bras SoC. Source : rapport technique de l'industriel – Mai 2021

Bras de traitement	Bras SoC post-appariement à partir de la MAIC*	Littérature			
		Bras SoC pré-appariement (n=721)	SoC (n=254)	SoC (n=198)	SoC (n=19)
Source	Modèle (analyse de référence CEESP)	Base Unicancer/ ESME	Essai EMBRACE	Essai TH3RESA	Registre Praegnant
SG					
Médiane (en mois)	23,69	58	10,5	14,9	14,1
% à 6 mois	93%	99%	71%	78%	75%
% à 12 mois	80%	99%	44%	58%	52%
% à 18 mois	65%	97,8%	31%	NR	37%

		Littérature			
Bras de traitement	Bras SoC post-appariement à partir de la MAIC*	Bras SoC pré-appariement (n=721)	SoC (n=254)	SoC (n=198)	SoC (n=19)
Source	Modèle (analyse de référence CEESP)	Base Unicancer/ ESME	Essai EMBRACE	Essai TH3RESA	Registre Praegnant
% à 24 mois	50%	94%	27%	NR	23%
% à 36 mois	25%	81%	NR	NR	23%
% à 48 mois	11%	64%	NR	NR	23%
% à 60 mois	4%	50%	NR	NR	NR
SSP					
Médiane (en mois)	6,44	5,1	2,2	3,3	6,1
% à 6 mois	56%	42%	25%	27%	22%
% à 12 mois	24%	18%	8%	8%	8%
% à 18 mois	11%	11%	8%	NR	8%
% à 24 mois	5%	8%	NR	NR	5%
% à 36 mois	2%	8%	NR	NR	0%
% à 48 mois	1%	8%	NR	NR	0%
TTD					
Médiane (en mois)	5,52	4,2	2,1	2,7	
% à 6 mois	48%	35%	NR	NR	NR
% à 12 mois	17%	14%			
% à 18 mois	6%	9%			
% à 24 mois	3%	7%			
% à 36 mois	1%	2%			
% à 48 mois	0%	2%			

N.B : * : nombre de patientes appariés à partir de la MAIC non connu après la date de cut-off du 08/06/2020 ; ** : après exclusion des patientes dont la date d'inclusion est postérieure à la date limite (fixée au 17/09/2018)

4.2. Présentation des résultats et exploration de l'incertitude

4.2.1. Résultats de l'analyse de référence

4.2.1.1. Résultats de l'étude d'efficience

Tableau 63. Résultats de l'analyse de référence (RDCR). Source : rapport technique de l'industriel – Mai 2021

Intervention	Coûts totaux (€)	Survie (AVG)	QALYs	RDCR	
				Coût/AVG	Coût/QALY
SoC	88 159	2,10	1,18	Référence	Référence
Trastuzumab dé-ruxtécán	169 971	2,43	1,70	249 394 €/AVG	156 300 €/QALY

4.2.1.2. Résultats de l'étude de coût

Tableau 64. Résultats de l'analyse de référence exprimés par poste de coûts - Source : rapport technique de l'industriel – Mai 2021

Poste de coûts	Trastuzumab dé-ruxtécán	SoC	Différentiel
Coût total	169 971 €	88 159 €	81 812 €
Coût total SSP	145 030 €	24 690 €	120 340 €
Acquisition et administration des traitements	████████	████████	████████
Suivi	████████	████████	████████
Els	2 891 €	954 €	1 937 €
Coût total SPP 4L+	18 702 €	56 861 €	-38 159 €
Coût de soins de fin de vie	6 239 €	6 608 €	-370 €

4.2.1.3. Résultats de santé

Tableau 65. Résultats de santé actualisés du modèle pour l'analyse de référence. Source : rapport technique de l'industriel – Mai 2021

Résultats	Trastuzumab dé-ruxtécán	SoC	Différentiel
Survie totale (Années de vie)	2,43	2,10	0,33
SSP	1,98	0,75	1,23
SSP sous traitement	1,26	0,62	0,64
SSP hors traitement	0,73	0,13	0,6
SPP 4L+	0,45	1,36	-0,91
Survie ajustée par la qualité de vie totale (QALY)	1,70	1,18	0,52
QALY SSP	1,50	0,58	0,92

QALY SSP sous traitement	0,98	0,49	0,49
QALY SSP hors traitement	0,52	0,09	0,43
QALY SPP 4L+	0,20	0,60	-0,4

Tableau 66. Synthèse des traces de Markov pour la SSP sous traitement, hors traitement et la SPP sur un horizon temporel de 5 ans. Source : rapport de réponse de l'industriel à l'échange technique – Mai 2021

	Trastuzumab déruxtécan	SoC
SSP sous traitement		
A 1 an	44,22%	16,27%
A 2 ans	19,57%	2,65%
A 3 ans	10,12%	0,61%
A 4 ans	5,75%	0,18%
A 5 ans	3,55%	0,06%
SSP hors traitement		
A 1 an	20,25%	7,37%
A 2 ans	21,52%	2,73%
A 3 ans	18,14%	0,96%
A 4 ans	12,69%	0,37%
A 5 ans	5,07%	0,15%
SPP		
A 1 an	20,21%	56,48%
A 2 ans	17,95%	44,15%
A 3 ans	7,20%	23,52%
A 4 ans	0,00%	10,14%
A 5 ans	0,00%	3,59%
Décès		
A 1 an	15,31%	19,88%
A 2 ans	40,96%	50,47%
A 3 ans	64,54%	74,91%
A 4 ans	81,56%	89,31%
A 5 ans	91,38%	96,20%

4.2.2. Analyse de l'incertitude dans l'analyse de référence

4.2.2.1. Analyse de l'incertitude liée aux paramètres

Analyse déterministe

Méthode

Tableau 67. Analyses de sensibilité déterministes. Source : rapport technique de l'industriel - Mai 2021

Variable	Valeur dans l'analyse de référence	Borne basse de l'analyse de sensibilité	Borne basse de l'analyse de sensibilité	Source/ justification des valeurs testées en analyse de sensibilité
Choix de modélisation				
Taux d'actualisation (coût)	2,5%	0%	4,5%	Recommandation de la HAS.
Taux d'actualisation (efficacité)	2,5%	0%	4,5%	Recommandation de la HAS.
Caractéristiques patientes				
Taille (cm)	160	158,96	161,04	IC95% de la taille.
Poids moyen (kg)	63	60,48	64,52	IC95% du poids moyen.
Variables d'efficacité				
SG 3 ^e ligne HR SoC vs. trastuzumab déruxtécane	1,33	0,918	1,926	IC95% du HR.
SSP 3 ^e ligne HR SoC vs. trastuzumab déruxtécane	3,29	2,632	4,214	IC95% du HR.
TTD 3 ^e ligne HR SoC vs. trastuzumab déruxtécane	2,23	1,913	2,620	IC95% du HR.
Variables de tolérance				
Fréquence de chaque EI		Ecart type fixé à 10% de la valeur moyenne		

Variable	Valeur dans l'analyse de référence	Borne basse de l'analyse de sensibilité	Borne basse de l'analyse de sensibilité	Source/ justification des valeurs testées en analyse de sensibilité
Variables de coût				
Coûts d'administration IV en 3e ligne (IV)	517,29 €	415,90	618,68	Écart type fixé à 10% de la valeur moyenne
Coûts de suivi en SSP pour trastuzumab dérxutécan	82,09 €	66,0 €	98,18 €	Écart type fixé à 10% de la valeur moyenne
Coûts de suivi en SSP pour le SoC	70,01 €	56,29 €	83,73 €	Écart type fixé à 10% de la valeur moyenne
Coûts de suivi en SPP 4L+	74,40 €	59,82 €	88,98 €	Écart type fixé à 10% de la valeur moyenne
Coûts des EIs		Écart type fixé à 10% de la valeur moyenne		
Coûts de la fin de vie	7 232,76 €	5 815,17	8 650,35	Écart type fixé à 10% de la valeur moyenne
Variables d'utilité				
SSP sous traitement	0,79	0,62	0,92	Écart type fixé à 10% de la valeur moyenne
SPP 4L+ hors traitement	0,715	0,57	0,84	Écart type fixé à 10% de la valeur moyenne
SPP 4L+	0,443	0,36	0,53	Écart type fixé à 10% de la valeur moyenne
Désutilités de chaque EI		Écart type fixé à 10% de la valeur moyenne	Écart type fixé à 10% de la valeur moyenne	Intervalle arbitraire

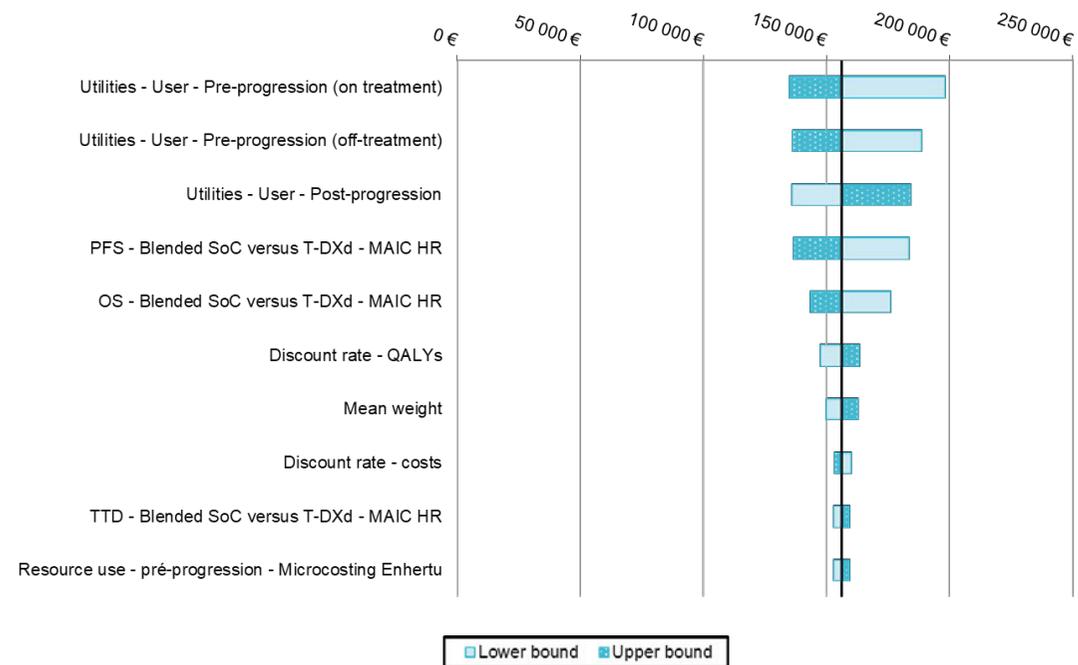
Résultats

Tableau 68 : Résultats de l'analyse de sensibilité déterministe. Source : rapport technique de l'industriel – Mai 2021

Paramètre du modèle	Référence	Valeur de la variable		RDCR associé (€/QALY)	RDCR associé (€/QALY)	Différence absolue	Variation (%) du RDCR par rapport à l'analyse de référence	
		Borne basse	Borne haute	Valeur basse	Valeur haute		Variation associée à la borne basse	Variation associée à la borne haute
Utilité – Etat SSP sous traitement (Lloyd et al. 2006)	0,79	0,62	0,92	198 135	134 825	63 310	26,77%	-13,74%
Utilité – Etat SSP sans traitement (Lloyd et al. 2006)	0,715	0,57	0,84	188 754	136 166	52 589	20,76%	-12,88%
Utilité – Etat SPP 4L+ (Lloyd et al. 2006)	0,443	0,36	0,53	136 018	184 342	48 324	-12,98%	17,94%
SSP - SoC vs. trastuzumab déruxtécán - HR (méthode de la MAIC)	3,29	2,632	4,214	183 482	136 644	46 838	17,39%	-12,58%
SG - SoC vs. trastuzumab déruxtécán - HR (méthode de la MAIC)	1,33	1,042	1,775	176 224	143 395	32 829	12,75%	-8,26%
Taux d'actualisation - QALYs	2,5%	0%	4,5%	147 504	163 447	15 943	-5,63%	4,57%
Poids moyen des patientes	63 kg	60,48	64,52	149 819	162 795	12 976	-4,15%	4,16%
Taux d'actualisation – Coûts	2,5%	0%	4,5%	160 232	153 363	6 869	2,52%	-1,88%
TTD - SoC vs. trastuzumab déruxtécán - HR (méthode de la MAIC)	2,23	1,913	2,620	152 904	159 321	6 418	-2,17%	1,93%

Paramètre du modèle	Référence	Valeur de la variable		RDCR associé (€/QALY)	RDCR associé (€/QALY)	Différence absolue	Variation (%) du RDCR par rapport à l'analyse de référence	
		Borne basse	Borne haute	Valeur basse	Valeur haute		Variation associée à la borne basse	Variation associée à la borne haute
Coûts de suivi en pré-progression hebdomadaire - Bras trastuzumab déruxtécane (€)	82,09	66,00	98,18	153 119	159 480	6 360	-2,03%	2,03%

Figure 18. Diagramme de Tornado pour l'analyse de sensibilité déterministe sur le RDCR de Trastuzumab déruxtécán vs. SoC dans l'analyse de référence (résultat en €/QALY). Source : rapport technique de l'industriel – Mai 2021



Analyse probabiliste

Méthode

Figure 19. Paramètres appliqués dans l'analyse de référence. Source : rapport technique de l'industriel – Mai 2021

Paramètre du modèle		Référence	Distribution	Paramètre 1	Paramètre 2
Données de survie de trastuzumab dé-ruxtécán	SG	NA	Weibull	0,5164	3,5617
	SSP	NA	Log-normale	2,9194	0,1434
	TTD	NA	Log-normale	2,3505	-0,0334
Données de survie du SoC	HR SG	1,33	Log-normale	1,15	NA
	HR SSP	3,29	Log-normale	1,13	NA
	HR TTD	2,23	Log-normale	1,08	NA
Fréquence des EIs dans le bras trastuzumab dé-ruxtécán	Fréquence de la neutropénie	23,42%	Bêta	37,00	121,00
	Fréquence de la Baisse du taux de neutrophile	24,05%	Bêta	38,00	120,00
	Fréquence de l'anémie	17,72%	Bêta	28,00	130,00
	Fréquence des nausées	10,13%	Bêta	16,00	142,00
	Fréquence de la fatigue/asthénie	9,49%	Bêta	15,00	143,00
	Fréquence de la baisse du taux de globules blancs	6,96%	Bêta	11,00	147,00
	Fréquence de la dyspnée	1,90%	Bêta	3,00	155,00
	Fréquence de la neutropénie fébrile	1,90%	Bêta	3,00	155,00

	Fréquence de l'onde QT prolongée à l'électrocardiogramme	1,90%	Bêta	3,00	155,00
	Fréquence de la pneumopathie interstitielle diffuse (ILD)	1,27%	Bêta	2,00	156,00
	Fréquence de la diminution de la fraction d'éjection	0,63%	Bêta	1,00	157,00
	Fréquence de la pneumonie interstitielle diffuse (PID)	0,63%	Bêta	1,00	157,00
	Fréquence des vomissements	0,00%	Bêta	0,00	158,00
Fréquence des Els dans le bras SoC	Fréquence de la neutropénie	15,76%	Bêta	29,00	155,00
	Fréquence de la Baisse du taux de neutrophile	0,00%	Bêta	0,00	184,00
	Fréquence de l'anémie	2,72%	Bêta	5,00	179,00
	Fréquence des nausées	0,00%	Bêta	0,00	184,00
	Fréquence de la fatigue/asthénie	4,35%	Bêta	8,00	176,00
	Fréquence de la baisse du taux de globules blancs	2,72%	Bêta	5,00	179,00
	Fréquence de la dyspnée	1,63%	Bêta	3,00	181,00
	Fréquence de la neutropénie fébrile	3,80%	Bêta	7,00	177,00

	Fréquence de l'onde QT prolongée à l'électrocardiogramme	0,00%	Bêta	0,00	184,00
	Fréquence de la pneumopathie interstitielle diffuse (ILD)	0,00%	Bêta	0,00	184,00
	Fréquence de la diminution de la fraction d'éjection	0,00%	Bêta	0,00	184,00
	Fréquence de la pneumonie interstitielle diffuse (PID)	0,00%	Bêta	0,00	184,00
	Fréquence des vomissements	0,00%	Bêta	0,00	184,00
Coûts liés à la prise en charge de la pathologie	SSP – Bras Trastuzumab déruxtécan	82,09 €	Normal	8,21	NA
	SPP – Bras SoC	74,40 €	Normal	7,44	NA
	SSP – Bras Trastuzumab déruxtécan	70,01 €	Normal	7,00	NA
	SPP – Bras SoC	74,40 €	Normal	7,44	NA
	Soins palliatifs	7 232,76 €	Normal	723,28	NA
Coûts des EIs	Neutropénie	3 627,50 €	Normal	362,75	NA
	Baisse du taux de neutrophile	3 627,50 €	Normal	362,75	NA
	Anémie	1 993,55 €	Normal	199,36	NA
	Nausées	1 256,45 €	Normal	125,65	NA
	Fatigue/asthénie	1 593,04 €	Normal	159,30	NA
	Baisse du taux de globules blancs	3 627,50 €	Normal	362,75	NA

	Dyspnée	1 365,53 €	Normal	136,55	NA
	Neutropénie fébrile	3 627,50 €	Normal	362,75	NA
	Onde QT prolongée à l'électrocardiogramme	2 914,84 €	Normal	291,48	NA
	Pneumopathie interstitielle diffuse (ILD)	7 052,62 €	Normal	705,26	NA
	Diminution de la fraction d'éjection	4 022,12 €	Normal	402,21	NA
	Pneumonie interstitielle diffuse (PID)	3 120,78 €	Normal	312,08	NA
	Baisse du taux de neutrophile	3 627,50 €	Normal	362,75	NA
Utilités liées aux états de santé	SSP sous traitement	0,79	Bêta	20,21	5,37
	SSP hors traitement	0,72	Bêta	27,79	11,08
	SPP	0,44	Bêta	55,26	69,48
Désutilités liées aux Els	Neutropénie	0,1410	Bêta	85,76	522,46
	Baisse du taux de neutrophile	0,1410	Bêta	85,76	522,46
	Anémie	0,0900	Bêta	90,91	919,20
	Nausées	0,0740	Bêta	92,53	1 157,83
	Fatigue/asthénie	0,0940	Bêta	90,51	872,32
	Baisse du taux de globules blancs	0,1410	Bêta	85,76	522,46
	Dyspnée	0,0500	Bêta	94,95	1 804,05
	Neutropénie fébrile	0,1200	Bêta	87,88	644,45

Onde QT prolongée à l'électrocardiogramme	0,1530	Bêta	84,55	468,05
Pneumopathie interstitielle diffuse (ILD)	0,2000	Bêta	79,80	319,20
Diminution de la fraction d'éjection	0,1530	Bêta	84,55	468,05
Pneumonie interstitielle diffuse (PID)	0,2000	Bêta	79,80	319,20
Baisse du taux de neutrophile	0,1410	Bêta	85,76	522,46

Tableau 69. Distributions de probabilité et leur justification. Source : rapport technique de l'industriel – Mai 2021

Variable	Loi de probabilité	Justification/référence
Variables d'efficacité		
SSP, TTD et SG de trastuzumab dérxutécan	Distribution Normale multivariée	La distribution Normale Multivariée a été choisie pour tenir compte de la corrélation entre les paramètres de des lois paramétriques utilisée pour estimer les données de survie dans le modèle.
SSP, TTD et SG de SoC (HR vs. trastuzumab dérxutécan)	Log-normale	Cette loi permet de limiter la valeur basse à 0, toutes les valeurs sont distribuées normalement sur l'échelle logarithmique.
Variables de tolérance		
Probabilité de survenue d'un EI en SSP	Bêta	Variation entre 0 et 1, c'est-à-dire les valeurs d'utilité et les probabilités (caractérisées par alpha [le nombre d'événements/réussites] et bêta = 1 - alpha [nombre d'échecs]).
Variables de coût		
Coûts de suivi	Normale	

Coûts des Els		
Coûts des soins palliatifs		<p>Alors que les coûts individuels suivent souvent une distribution Gamma dans les modèles économiques, les coûts implémentés aux cohortes peuvent généralement être échantillonnés à partir d'une distribution normale en raison du théorème central limite, c'est-à-dire que lorsque des variables aléatoires indépendantes sont ajoutées, leur somme correctement normalisée tend vers une distribution normale (informellement une "courbe en cloche") même si les variables originales elles-mêmes ne sont pas distribuées normalement.</p>
Variables d'utilité		
Utilités en SSP, SPP 4L+, SG	Bêta	Variation entre 0 et 1, c'est-à-dire les valeurs d'utilité et les probabilités (caractérisées par alpha [le nombre d'événements/réussites] et bêta = 1 - alpha [nombre d'échecs]).
Utilités liées aux Els		

Résultats

Figure 20. Résultat des 10 000 simulations réalisées pour trastuzumab déruxtécán vs. SoC. Source : rapport technique de l'industriel – Mai 2021

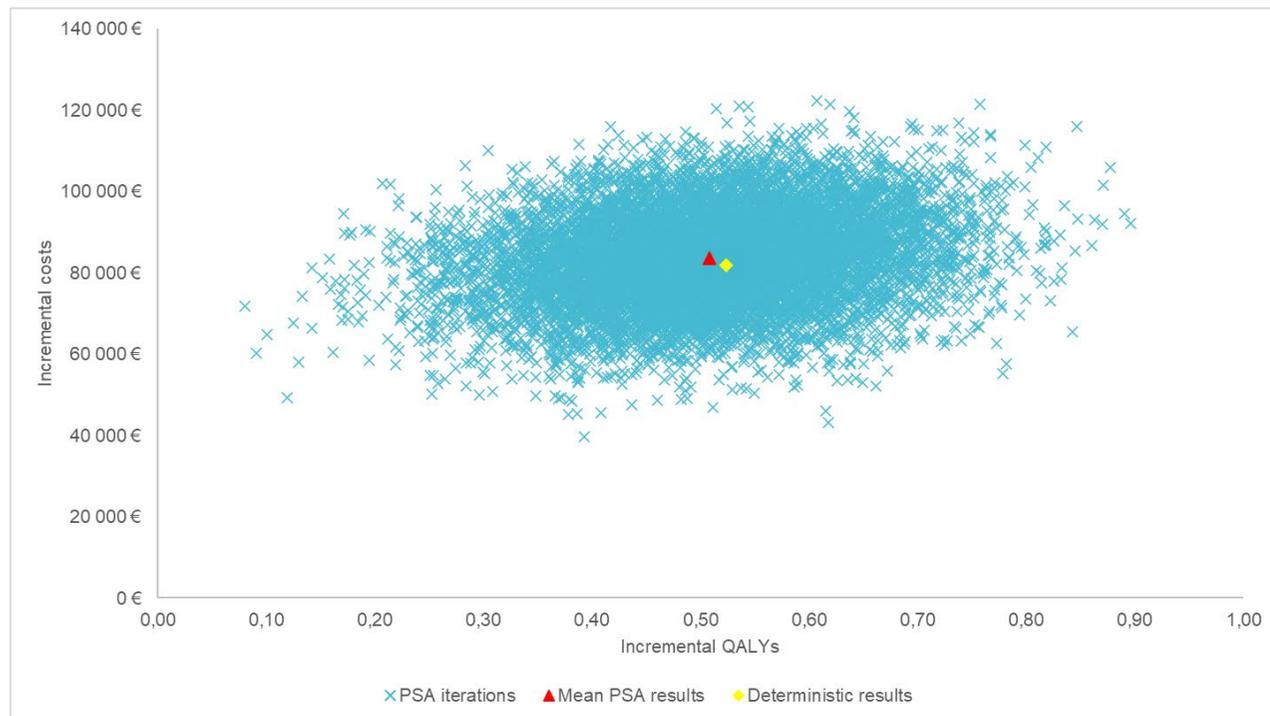
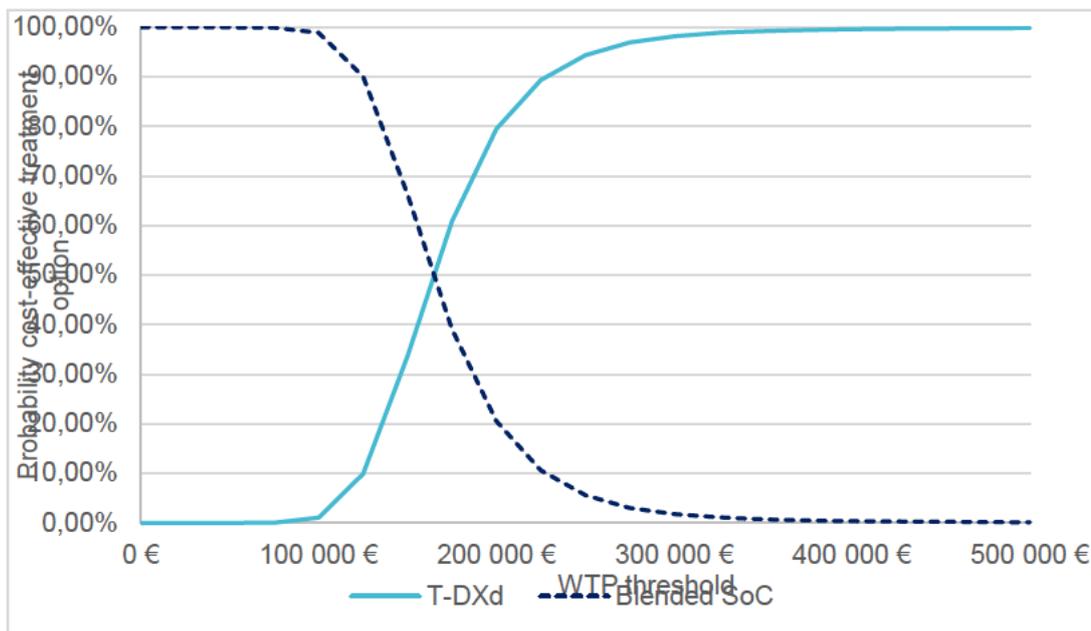


Figure 21. Courbe d'acceptabilité pour 10 000 simulations réalisées pour trastuzumab déruxtécán vs. SoC. Source : rapport technique de l'industriel – Mai 2021



4.2.2.2. Analyse de l'incertitude via des scénarios alternatifs

Méthode

Tableau 70. Analyses de sensibilité en scénario. Source : rapport technique de l'industriel – Mai 2021

Paramètres	Analyse de référence	Scénario
Poids	63 kg	70 kg (Rapport d'activité du CEPS)
Surface corporelle (recalcul de la taille)	Surface corporelle : 1,67m ² Taille : 160 cm	Surface corporelle : 1,70m ² Taille : 168 cm
TTD (3 ^e ligne)	<ul style="list-style-type: none"> Trastuzumab déruxtécán : loi log-normale à partir de l'essai DESTINY-BREAST 01 SoC : application d'un HR à la courbe de trastuzumab déruxtécán à partir de la MAIC 	<ul style="list-style-type: none"> Trastuzumab déruxtécán : loi log-logistic à partir de l'essai DESTINY-BREAST 01 SoC : application d'un HR à la courbe de trastuzumab déruxtécán à partir de la MAIC
		<ul style="list-style-type: none"> Trastuzumab déruxtécán : loi Gamma généralisée à partir de l'essai DESTINY-BREAST 01 SoC : application d'un HR à la courbe de trastuzumab déruxtécán à partir de la MAIC
		<ul style="list-style-type: none"> Trastuzumab déruxtécán : loi Weibull à partir de l'essai DESTINY-BREAST 01 SoC : application d'un HR à la courbe de trastuzumab déruxtécán à partir de la MAIC

Paramètres	Analyse de référence	Scénario
		<ul style="list-style-type: none"> – Trastuzumab déruxtécan : loi log-normale à partir de l'essai DESTINY-BREAST 01 – SoC : application d'un HR à la courbe de trastuzumab déruxtécan à partir du score de propension
SSP (3 ^e ligne)	<ul style="list-style-type: none"> – Trastuzumab déruxtécan : loi log-normale à partir de l'essai DESTINY-BREAST 01 – SoC : application d'un HR à la courbe de trastuzumab déruxtécan à partir de la MAIC 	<ul style="list-style-type: none"> – Trastuzumab déruxtécan : loi Gamma généralisé à partir de l'essai DESTINY-BREAST 01 – SoC : application d'un HR à la courbe de trastuzumab déruxtécan à partir de la MAIC
		<ul style="list-style-type: none"> – Trastuzumab déruxtécan : loi Log-logistique à partir de l'essai DESTINY-BREAST 01 – SoC : application d'un HR à la courbe de trastuzumab déruxtécan à partir de la MAIC
		<ul style="list-style-type: none"> – Trastuzumab déruxtécan : loi Weibull à partir de l'essai DESTINY-BREAST 01 – SoC : application d'un HR à la courbe de trastuzumab déruxtécan à partir de la MAIC
		<ul style="list-style-type: none"> – Trastuzumab déruxtécan : loi log-normale à partir de l'essai DESTINY-BREAST 01 – SoC : application d'un HR à la courbe de trastuzumab déruxtécan à partir du score de propension
SG	<ul style="list-style-type: none"> – Trastuzumab déruxtécan : loi Weibull à partir de l'essai DESTINY-BREAST 01 – SoC : application d'un HR à la courbe de trastuzumab déruxtécan à partir de la MAIC 	<ul style="list-style-type: none"> – Trastuzumab déruxtécan : loi Log-logistic à partir de l'essai DESTINY-BREAST 01 – SoC : application d'un HR à la courbe de trastuzumab déruxtécan à partir de la MAIC
		<ul style="list-style-type: none"> – Trastuzumab déruxtécan: loi Gamma généralisée à partir de l'essai DESTINY-BREAST 01 – SoC : application d'un HR à la courbe de trastuzumab déruxtécan à partir de la MAIC
		<ul style="list-style-type: none"> – Trastuzumab déruxtécan: loi Gompertz à partir de l'essai DESTINY-BREAST 01 – SoC : application d'un HR à la courbe de trastuzumab déruxtécan à partir de la MAIC

Paramètres	Analyse de référence	Scénario
		<ul style="list-style-type: none"> – Trastuzumab déruxtécan : loi Weibull à partir de l'essai DESTINY-Breast01 – SoC : application d'un HR à la courbe de trastuzumab déruxtécan à partir du score de propension
		<ul style="list-style-type: none"> – Trastuzumab déruxtécan : loi log-normale à partir des données censurées l'essai DESTINY-BREAST 01 – SoC : application d'un HR à la courbe de trastuzumab déruxtécan à partir de la MAIC
		<ul style="list-style-type: none"> – Trastuzumab déruxtécan : loi log-normale à partir des données censurées l'essai DESTINY-BREAST 01 – SoC : application d'un HR à la courbe de trastuzumab déruxtécan à partir du score de propension
		<ul style="list-style-type: none"> – Trastuzumab déruxtécan : application d'un HR à la courbe de trastuzumab déruxtécan à partir de T-DM1 (courbe extrapolée par la loi log-logistique à partir de l'essai TH3RESA) – SoC : loi log-normale à partir de la cohorte Unicancer/ESME
		<ul style="list-style-type: none"> – Trastuzumab déruxtécan : application d'un HR à la courbe de trastuzumab déruxtécan à partir de T-DM1 (courbe extrapolée par la loi Gamma généralisée à partir de l'essai TH3RESA) – SoC : loi log-normale à partir de la cohorte Unicancer/ESME
Horizon temporel	5 ans	2 ans 3 ans 7 ans

Paramètres	Analyse de référence	Scénario
		10 ans
SPP 4L+ (traitements de 4e ligne)	Distribution de l'étude de marché réalisée en 2020	Moyenne des distributions du questionnaire réalisé chez des experts
Source de la fréquence des Els de SoC	Données de l'essai TH3RESA9 (trastuzumab emtansine vs. SoC)	Données pondérées de l'essai TH3RESA (trastuzumab emtansine vs. SoC) et EMBRACE (eribuline vs. SoC) Essai EMBRACE (eribuline vs. SoC) pour SoC
Source de la durée des Els de SoC	Hypothèse d'équivalence avec le bras trastuzumab déruxtécane à partir des données de l'essai DESTINY-Breast 01	Durée divisée par deux dans le bras SoC
Source des utilités	Source issue de la littérature : Lloyd et al. 2006	Source issue de la littérature : Le et al. 2016 Hypothèse d'équivalence des utilités en SSP hors traitement et sous traitement
Gaspillage des traitements IV	Non inclusion	Inclusion
Coût d'acquisition des comparateurs	Coûts actuels issus de la BdM_IT	Baisse de 20% du prix TTC des traitements de la liste en sus Baisse de 30% du prix TTC du lapatinib
Coût d'acquisition de trastuzumab déruxtécane	Coût actuel de trastuzumab déruxtécane	Coût actuel [REDACTED] Coût actuel [REDACTED] Coût actuel [REDACTED] Coût actuel [REDACTED]

Résultats

Tableau 71. Résultats des analyses de sensibilité en scénarios. Source : rapport technique de l'industriel – Mai 2021

Scénarios (RDCR de l'analyse de référence : 156 300 €/QALY)	Coût total trastuzumab déruxtécan	QALY Trastuzumab déruxtécan	Coûts diffé- rentiels (vs. SoC)	QALYs diffé- rentiels (vs. SoC)	RDCR (€/QALY) Reference : 156 300 €/QALY	Variation par rap- port à l'analyse de référence
Poids	185 240 €	1,70	94 417 €	0,52	180 381	15,4%
Surface corporelle	169 979 €	1,70	81 756 €	0,52	156 193	-0,1%
TTD (trastuzumab déruxtécan - loi Log-logistic, SoC - HR à partir de la MAIC)	170 872 €	1,70	82 641 €	0,52	157 738	0,9%
TTD (trastuzumab déruxtécan - loi Gamma généralisée, SoC - HR à partir de la MAIC)	168 925 €	1,70	80 743 €	0,52	154 496	-1,2%
TTD (trastuzumab déruxtécan - loi Weibull, SoC - HR à partir de la MAIC)	159 905 €	1,69	71 410 €	0,52	138 549	-11,4%
TTD (trastuzumab déruxtécan - loi Log-normale, SoC - HR à partir du score de propension)	162 817 €	1,65	79 211 €	0,51	156 168	-0,1%
SSP (trastuzumab déruxtécan - loi Gamma généralisée, SoC - HR à partir de la MAIC)	166 931 €	1,72	80 051 €	0,54	149 289	-4,5%
SSP (trastuzumab déruxtécan - loi Log-logistique, SoC - HR à partir de la MAIC)	171 120 €	1,69	82 540 €	0,52	159 032	1,7%
SSP (trastuzumab déruxtécan - loi Weibull, SoC - HR à partir de la MAIC)	175 200 €	1,66	87 167 €	0,49	179 147	14,6%
SSP (trastuzumab déruxtécan - loi Log-normale, SoC - HR à partir du score de propension)	162 817 €	1,65	79 211 €	0,51	156 168	-0,1%
SG (trastuzumab déruxtécan - loi Log-logistic, SoC - HR à partir de la MAIC)	176 341 €	1,81	81 362 €	0,55	147 872	-5,4%
SG (trastuzumab déruxtécan - loi Gamma généralisée, SoC - HR à partir de la MAIC)	166 051 €	1,56	83 792 €	0,45	185 617	18,8%

SG (trastuzumab déruxtécan - loi Gompertz, SoC - HR à partir de la MAIC)	162 634 €	1,50	82 939 €	0,42	197 603	26,4%
SG (trastuzumab déruxtécan - loi Weibull, SoC - HR à partir du score de propension)	162 817 €	1,65	79 211 €	0,51	156 168	-0,1%
SG (trastuzumab déruxtécan - loi Log-normale – données censurées, SoC - HR à partir de la MAIC)	18 057 €	1,94	91 420 €	0,66	137 981	-11,7%
SG (trastuzumab déruxtécan - loi Log-normale – données censurées, SoC - HR à partir de du score de propension)	178 156 €	1,89	83 113 €	0,62	133 977	-14,3%
SG (trastuzumab déruxtécan - loi log-logistique - T-DM1 comme anchor, SoC – loi log-normale à partir de Unicancer/ESME)	182 461 €	1,88	86 864 €	0,61	141 810	-9,3%
SG (trastuzumab déruxtécan - loi Gamma généralisée - T-DM1 comme anchor, SoC – loi log-normale à partir de Unicancer/ESME)	180 320 €	1,85	84 723 €	0,59	144 720	-7,4%
Horizon temporel - 2 ans	132 031 €	1,15	69 349 €	0,23	296 589	89,8%
Horizon temporel - 3 ans	154 442 €	1,44	76 332 €	0,36	209 402	34,0%
Horizon temporel - 7 ans	175 133 €	1,75	85 695 €	0,57	151 558	-3,0%
Horizon temporel - 10 ans	176 301 €	1,76	86 782 €	0,57	151 658	-3,0%
Distribution des traitements en SPP 4L+	168 675 €	1,70	84 456 €	0,52	161 351	3,2%
EIs – données pondérées – essais TH3RESA et EMBRACE	169 971 €	1,70	81 620 €	0,52	155 601	-0,4%
EIs – essai EMBRACE	169 971 €	1,70	81 478 €	0,53	155 083	-0,8%
Durée des EIs (bras SoC) – durée réduite de moitié	169 971 €	1,70	81 812 €	0,52	156 635	0,2%
Utilités à partir de Le et al. 2016	169 971 €	1,78	81 812 €	0,49	165 496	5,9%
Utilités – Hypothèse d'équivalence en SSP sous et hors traitement	169 971 €	1,76	81 812 €	0,57	143 891	-7,9%
Inclusion du gaspillage des traitements IV	193 565 €	2,43	100 493 €	0,52	191 580	22,6%
Baisse de 20% du prix TTC des traitements de la liste en sus	168 881 €	1,70	85 551 €	0,52	163 444	4,6%
Baisse de 30% du prix TTC du lapatinib	168 210 €	1,70	87 422 €	0,52	167 017	6,9%

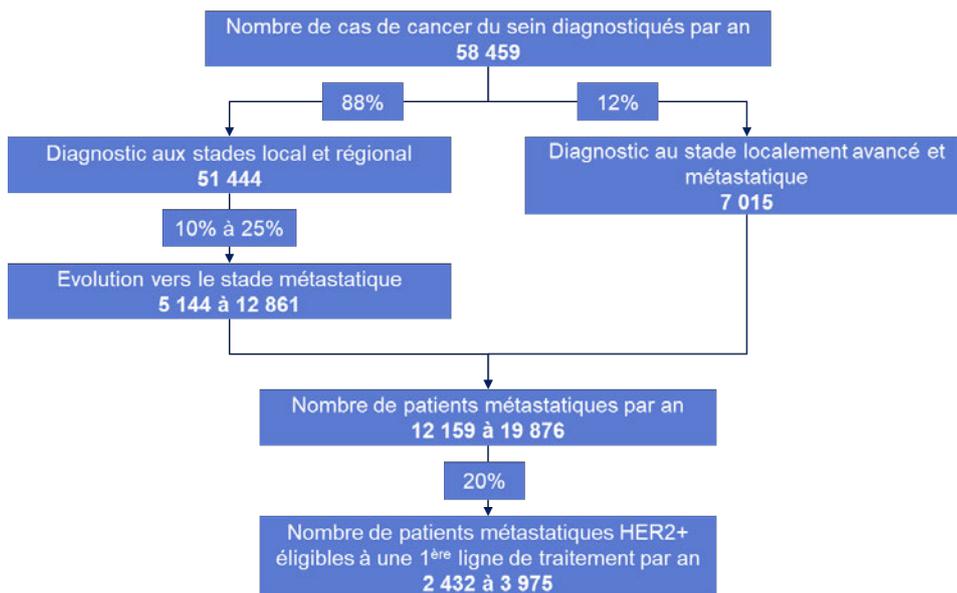
Prix trastuzumab déruxtécan [REDACTED]	163 862 €	1,70	75 702 €	0,52	144 628	-7,5%
Prix trastuzumab déruxtécan [REDACTED]	157 752 €	1,70	69 593 €	0,52	132 957	-14,9%
Prix trastuzumab déruxtécan [REDACTED]	151 643 €	1,70	63 484 €	0,52	121 285	-22,4%
Prix trastuzumab déruxtécan [REDACTED]	176 080 €	1,70	87 921 €	0,52	167 971	7,5%

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

5.1. Présentation de la méthodologie

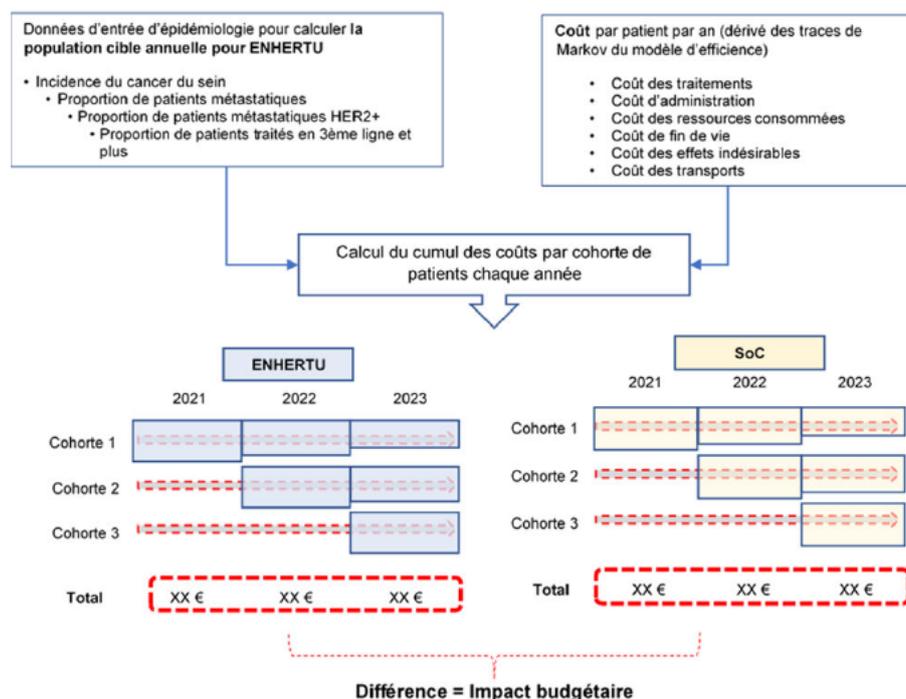
5.1.1. Estimation de la population cible

Figure 22. Estimation de la taille de la population cible de trastuzumab déruxtécan. Source : rapport technique de l'industriel – Mai 2021



5.1.2. Modèle d'impact budgétaire

Figure 23. Calcul de la population éligible à trastuzumab déruxtécán implémenté dans le modèle d'impact budgétaire. Source : rapport technique de l'industriel – Mai 2021



Parts de marché

Tableau 72. Parts de marché des traitements de 3e et 4e ligne du cancer du sein métastatique HER2+. Source : rapport technique de l'industriel – Mai 2021

Traitements reçus en troisième ligne	Part de marché (%)
Capécitabine - lapatinib	33
Capécitabine - trastuzumab	14
Vinorelbine - trastuzumab	13
Trastuzumab emtansine	13
Trastuzumab - lapatinib	12
Trastuzumab - hormonothérapie	6
Taxane - trastuzumab - pertuzumab	2
Vinorelbine - lapatinib	1
Taxane - trastuzumab - pertuzumab - hormonothérapie	1
Traitements reçus en quatrième ligne	Part de marché
Capécitabine - lapatinib	22
Vinorelbine - trastuzumab	19
Trastuzumab-hormonothérapie	15
Trastuzumab - autre chimiothérapie	11
Trastuzumab - lapatinib	9

Capécitabine - trastuzumab	6
Vinorelbine - lapatinib	5
Taxane - trastuzumab - pertuzumab - hormonothérapie	3
Taxane - trastuzumab - pertuzumab	0
Trastuzumab emtansine	0

Mesure et valorisation des coûts

- L'ensemble des catégories de coûts ingérées dans le modèle d'efficacité sont considérées dans le modèle d'impact budgétaire.
- L'estimation des coûts repose sur les mêmes consommations de ressources que dans le modèle d'efficacité valorisées dans la perspective assurance maladie obligatoire.

Choix des données cliniques nécessaires au calcul des coûts liés à la maladie

L'analyse d'impact budgétaire a été fondée sur la structure du modèle de survie partitionnée utilisé pour réaliser l'analyse d'efficacité. Les données cliniques intégrées dans le modèle sont identiques à l'analyse de l'efficacité.

5.2. Présentation des résultats et exploration de l'incertitude

5.2.1. Résultats de l'analyse d'impact budgétaire

Populations rejointes simulées par le modèle

Tableau 73. Distribution de la population incidente annuelle. Source : rapport technique de l'industriel – Mai 2021

Population d'intérêt	Intervention	2021	2022	2023	Total cumulé
Population cible	-	2 046	2 058	2 071	6 175
Scénario sans trastuzumab déruxtécane					
Population incidente annuelle	SoC	2 046	2 058	2 071	6 175
Scénario avec trastuzumab déruxtécane					
Population incidente annuelle	trastuzumab déruxtécane	■	■	■	■
	SoC	■	■	■	■

Tableau 74. Somme des populations incidentes et prévalentes de l'analyse de référence. Source : rapport technique de l'industriel – Mai 2021

Population d'intérêt	Intervention	2021	2022	2023	Total cumulé
Population cible	-	2 046	2 058	2 071	6 175
Scénario sans trastuzumab déruxtécane					
Populations incidentes et prévalentes	SoC	■	■	■	■

Scénario avec trastuzumab déruxtécán					
Populations incidentes et prévalentes	Trastuzumab déruxtécán	■	■	■	■
	SoC	■	■	■	■

Tableau 75. Populations incidentes et prévalentes en fonction des années dans le scénario “sans trastuzumab déruxtécán ” et le scénario “avec trastuzumab déruxtécán. Source : rapport technique de l’industriel – Mai 2021

	2021	2022	2023
Scénario “sans trastuzumab déruxtécán ”			
SoC			
Année 1	2 046	1 401	841
Année 2	0	2 058	1 409
Année 3	0	0	2 071
Scénario “avec trastuzumab déruxtécán ”			
SoC			
Année 1	■	■	■
Année 2	■	■	■
Année 3	■	■	■
trastuzumab déruxtécán			
Année 1	■	■	■
Année 2	■	■	■
Année 3	■	■	■

Coûts totaux et désagrégés par poste

Tableau 76. Coût total du scénario sans trastuzumab déruxtécán. Source : rapport technique de l’industriel – Mai 2021

Traitements	Année	2021	2022	2023	Total cumulé
SoC	Coût d’acquisition des médicaments (€)	■	■	■	■
	Coût d’administration (€)	17 315 324	30 205 620	38 068 340	85 589 284
	Coût de suivi médical (€)	6 272 080	10 760 040	13 345 250	30 377 369
	Coût de fin de vie (€)	1 572 326	4 002 791	5 960 625	11 535 741
	Evénements indésirables	1 658 817	1 668 770	1 678 782	5 006 369

Total				
-------	--	--	--	--

Tableau 77. Coût total du scénario avec trastuzumab déruxtécán. Source : rapport technique de l'industriel – Mai 2021

Traitements	Année	2021	2022	2023	Total cumulé
SoC	Coût d'acquisition des médicaments (€)				
	Coût d'administration (€)	9 523 428	15 393 746	18 109 558	43 026 732
	Coût de suivi médical [€]	3 449 644	5 476 342	6 328 263	15 254 249
	Coût de fin de vie (€)	864 779	2 090 812	2 932 817	5 888 408
	Coût des événements indésirables (€)	912 349	801 010	738 664	2 452 023
Trastuzumab déruxtécán	Coût d'acquisition des médicaments (€)				
	Coût d'administration (€)	6 867 959	12 232 410	15 974 269	35 074 638
	Coût de suivi médical (€)	3 199 242	6 090 568	8 324 897	17 614 707
	Coût de de fin de vie (€)	545 019	1 546 817	2 587 965	4 679 801
	Coût des événements indésirables (€)	2 233 766	2 596 728	2 813 255	7 643 749
Total	Coût d'acquisition des médicaments (€)				
	Côut d'administration (€)	16 391 387	27 626 156	34 083 827	78 101 370
	Coût de suivi médical (€)	6 648 886	11 566 910	14 653 160	32 868 956
	Coût de fin de vie (€)	1 409 798	3 637 629	5 520 782	10 568 209

	Événements indé-sirables	3 146 115	3 397 738	3 551 919	10 095 772
TOTAL		██████████	██████████	██████████	██████████

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

Analyse déterministe

Méthode

Tableau 78. Analyses de sensibilité déterministes. Source : rapport technique de l'industriel – Mai 2021

Variable	Valeur dans l'analyse de référence	Borne basse de l'analyse de sensibilité	Borne basse de l'analyse de sensibilité	Source/ justification des valeurs testées en analyse de sensibilité
----------	------------------------------------	-----------------------------------------	-----------------------------------------	---------------------------------------------------------------------

Épidémiologie

Taille (cm)	160	158,96	161,04	IC95% de la taille
Poids moyen (kg)	63	60,48	64,52	IC95% du poids moyen
Population cible année 1	2 046	1 645	2 447	Variation de 10%

Parts de marché

Parts de marché dans le scénario avec trastuzumab déruxtécane	2021 : ██████████	2021 : ██████████	2021 ██████████	Variation des parts de marché de trastuzumab déruxtécane de ██████%
	2022 : ██████████	2022 ██████████	2022 : ██████████	
	2023 : ██████████	2023 ██████████	2023 ██████████	

Variables d'efficacité

SG HR SoC vs trastuzumab déruxtécane	1,33	0,918	1,926	IC95% du HR
SSP 3e ligne HR SoC vs. trastuzumab déruxtécane	3,29	2,344	4,619	IC95% du HR
TTD 3e ligne HR SoC vs. trastuzumab déruxtécane	2,26	1,734	2,939	IC95% du HR

Variables de tolérance

Fréquence de chaque EI		Écart type fixé à 10% de la valeur moyenne	Écart type fixé à 10% de la valeur moyenne	Écart type fixé à 10% de la valeur moyenne
------------------------	--	--------------------------------------------	--------------------------------------------	--------------------------------------------

Variables de coût

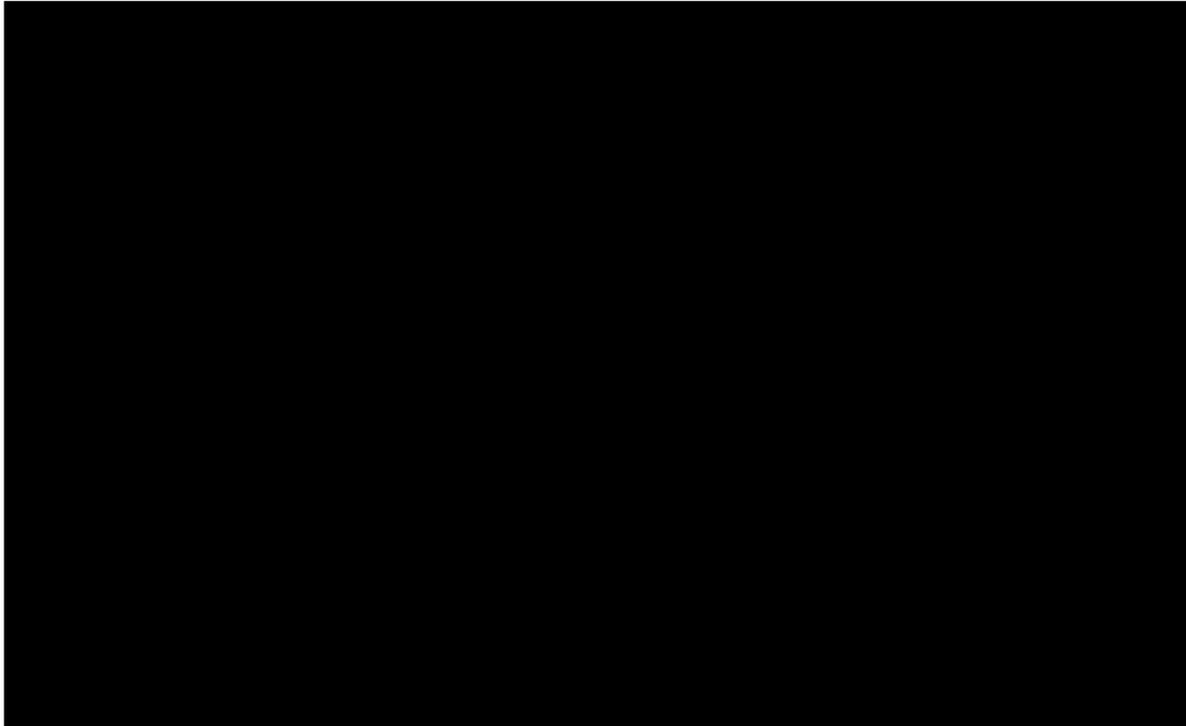
Coûts d'acquisition des traitements de 3 ^e et de 4 ^e ligne (SSP et SPP 4L+)				Écart type fixé à 10% de la valeur moyenne
Coûts d'administration IV en 3 ^e ligne (€)	478,25	384,51	571,99	Écart type fixé à 10% de la valeur moyenne
Coûts de suivi en SSP pour Trastuzumab déruxtécane (€)	70,26	56,49	84,03	Écart type fixé à 10% de la valeur moyenne
Coûts de suivi en SSP pour le SoC (€)	61,09	49,12	73,06	Écart type fixé à 10% de la valeur moyenne
Coûts de suivi en SPP 4L+	65,74	52,85	78,62	Écart type fixé à 10% de la valeur moyenne
Coûts des EIs	Cf. Tableau 57			Écart type fixé à 10% de la valeur moyenne
Coûts de la fin de vie (€)	3 868,04	3 109,92	4 626,16	Écart type fixé à 10% de la valeur moyenne

Résultats

Tableau 79 : Résultat de l'analyse de sensibilité déterministe. Source : rapport technique de l'industriel – Mai 2021

Variable	Valeur dans l'analyse de référence	Borne basse de l'analyse de sensibilité	Borne haute de l'analyse de sensibilité	Résultat borne basse (€)	Résultat borne haute (€)
Prix de trastuzumab déruxtécán (€)	██████	██████	██████	██████	██████
Population cible en année 1	2 046	1 645	2 447	██████	██████
Part de marché de trastuzumab déruxtécán en Année 1 (%)	██	██	██	██████	██████
Part de marché de trastuzumab déruxtécán en Année 2 (%)	██	██	██	██████	██████
SSP - SoC vs. trastuzumab déruxtécán - HR (méthode de la MAIC)	3,29	2,63	4,21	██████	██████
SG - SoC vs. trastuzumab déruxtécán - HR (méthode de la MAIC)	1,33	1,04	1,77	██████	██████
Part de marché de trastuzumab déruxtécán en Année 3 (%)	██	██	██	██████	██████
Poids moyen des patientes à l'entrée dans le modèle (kg)	63	60,48	64,52	██████	██████
Coût de Lapatinib (140 comprimés) - 250 mg (€)	2 277,96	1 831,49	2 724,43	██████	██████
TTD - SoC vs. trastuzumab déruxtécán - HR (méthode de la MAIC)	2,23	1,91	2,62	██████	██████

Figure 24. Diagramme de Tornado. Source : rapport technique de l'industriel – Mai 2021



Analyses de sensibilité en scénario

Méthode

Tableau 80. Analyses de sensibilité testées sur la pénétration du marché. Source : rapport technique de l'industriel – Mai 2021

Traitement	2021	2022	2023
Scénario « sans trastuzumab déruxtécán »			
Trastuzumab déruxtécán	-	-	-
SoC	100%	100%	100%
Scénario « avec trastuzumab déruxtécán » - analyse de référence			
trastuzumab déruxtécán	■	■	■
SoC	■	■	■
Scénario « avec trastuzumab déruxtécán » - analyse en scénario [redacted]			
trastuzumab déruxtécán	■	■	■
SoC	■	■	■
Scénario « avec trastuzumab déruxtécán » - analyse en scénario [redacted]			
trastuzumab déruxtécán	■	■	■
SoC	■	■	■

Tableau 81. Hypothèses de variation du prix de trastuzumab déruxtécan par flacon de 100 mg (PPTTC). Source : rapport technique de l'industriel – Mai 2021

Paramètre	Valeur dans l'analyse de référence (€)
Augmentation de 5%	██████
Référence	██████
Diminution de 5%	██████
Diminution de 10%	██████
Diminution de 15%	██████

Tableau 82 : Paramètres testés en analyse de sensibilité en scénario. Source : rapport technique de l'industriel – Mai 2021

Paramètre	Valeur dans l'analyse de référence	Valeur testée en analyse de sensibilité	Source/ justification des valeurs testées en analyse de sensibilité
Poids moyen (kg)	63	70	L'analyse de référence se base sur les données des patientes de l'essai DESTINY-BREAST01 après appariement à Unicancer/ESME.
Surface corporelle (m2)	1,67	1,7	Les analyses en scénarios sont proposées à partir des données ██████████
Source de données de la probabilité des EI du SoC	Données issues de l'essai TH3RESA (TDM-1 vs. SoC)	Données pondérées sur la base des essais TH3RESA (TDM-1 vs. SoC) et EMBRACE (eribuline vs. SoC)	Refléter la prise en charge de T-DXd et du SoC - identique au CEM.
		SoC, données issues de l'essai EMBRACE (eribuline vs. SoC)	
Lignes de traitements	Prise en compte de coût des lignes de traitements ultérieurs en SPP 4L+	Non prise en compte	Hypothèse.
Perte des reliquats	Optimisation du partage des flacons des traitements administrés par voie IV (pas de perte de reliquats)	Prise en compte des pertes de reliquats (pas de partage des flacons des traitements administrés par voie IV).	Tester l'hypothèse de partage de flacon
TTD (3 ^e ligne)	<ul style="list-style-type: none"> – Trastuzumab déruxtécán : loi log-normale à partir de l'essai DESTINY-Breast01 – SoC : application d'un HR à la courbe de trastuzumab déruxtécán à partir de la MAIC 	<ul style="list-style-type: none"> – Trastuzumab déruxtécán : loi log-logistique à partir de l'essai DESTINY-Breast01. – SoC : application d'un HR à la courbe de trastuzumab déruxtécán à partir de la MAIC. 	Évaluation de l'incertitude associée au choix de la loi d'extrapolation.
		<ul style="list-style-type: none"> – Trastuzumab déruxtécán : loi log-normale à partir de l'essai DESTINY-Breast01. – SoC : application d'un HR à la courbe de trastuzumab déruxtécán à partir du score de propension. 	Évaluation de l'incertitude associée au choix de la méthode de comparaison indirecte.
SSP (3 ^e ligne)	<ul style="list-style-type: none"> – Trastuzumab déruxtécán : loi log-normale à 	<ul style="list-style-type: none"> – Trastuzumab déruxtécán : loi Gamma généralisée à partir de l'essai DESTINY-Breast01. 	Évaluation de l'incertitude associée au choix de la loi d'extrapolation.

	<ul style="list-style-type: none"> partir de l'essai DESTINY-Breast01 SoC : application d'un HR à la courbe de trastuzumab déruxtécán à partir de la MAIC 	<ul style="list-style-type: none"> SoC : application d'un HR à la courbe de trastuzumab déruxtécán à partir de la MAIC 	
	<ul style="list-style-type: none"> SoC : application d'un HR à la courbe de trastuzumab déruxtécán à partir de la MAIC 	<ul style="list-style-type: none"> Trastuzumab déruxtécán : loi log-normale à partir de l'essai DESTINY-Breast01 SoC : application d'un HR à la courbe de trastuzumab déruxtécán à partir du score de propension 	Évaluation de l'incertitude associée au choix de la méthode de comparaison indirecte.
SG	<ul style="list-style-type: none"> Trastuzumab déruxtécán : loi Weibull à partir de l'essai DESTINY-Breast01 SoC : application d'un HR à la courbe de trastuzumab déruxtécán à partir de la MAIC 	<ul style="list-style-type: none"> Trastuzumab déruxtécán : loi log-logistique à partir des données de l'essai DESTINY-Breast01 (données non censurées) SoC : application d'un HR à la courbe de trastuzumab déruxtécán à partir de la MAIC 	Évaluation de l'incertitude associée au choix de la loi d'extrapolation.
	<ul style="list-style-type: none"> Trastuzumab déruxtécán : loi Weibull à partir de la MAIC 	<ul style="list-style-type: none"> Trastuzumab déruxtécán : loi Weibull à partir des données de l'essai DESTINY-Breast01 (données non censurées) SoC : application d'un HR à la courbe de trastuzumab déruxtécán à partir du score de propension 	Évaluation de l'incertitude associée au choix de la méthode de comparaison indirecte.
		<ul style="list-style-type: none"> Trastuzumab déruxtécán : loi log-normale à partir des données censurées l'essai DESTINY-Breast01 SoC : application d'un HR à la courbe de trastuzumab déruxtécán à partir de la MAIC 	Évaluation de l'incertitude associée au choix de la loi d'extrapolation.
		<ul style="list-style-type: none"> Trastuzumab déruxtécán : loi log-normale à partir des données censurées l'essai DESTINY-Breast01 SoC : application d'un HR à la courbe de trastuzumab déruxtécán à partir du score de propension 	Évaluation de l'incertitude associée au choix de la méthode de comparaison indirecte.
		<ul style="list-style-type: none"> Trastuzumab déruxtécán : application d'un HR à la courbe de trastuzumab déruxtécán à partir de T-DM1 (courbe extrapolée par la loi log-logistique à partir de l'essai TH3RESA) SoC : loi log-normale à partir de la cohorte Unicancer/ESME 	Évaluation de l'incertitude associée au choix de la source de l'extrapolation.
Traitements ultérieurs en SPP 4L+	Distribution de l'étude de marché réalisée en 2020	Moyenne des distributions du questionnaire réalisé chez des experts	Évaluation de l'incertitude associée au choix de la méthode de comparaison indirecte
Prix des comparateurs du SoC	Ensemble des traitements inscrits sur la liste en sus	Baisse des coûts d'acquisition de 20% simultanément	Hypothèse.
	Coût d'acquisition de lapatinib	Baisse de 30%	Hypothèse.

Évolution des parts de marché

[REDACTED]	[REDACTED]	Hypothèse.
[REDACTED]	[REDACTED]	Hypothèse.

Résultats

Tableau 83 : Résultats des analyses de sensibilité en scénario. Source : rapport technique de l'industriel – Mai 2021

Paramètre	Valeur dans l'analyse de référence	Valeur testée en analyse de scénario	Impact budgétaire Référence : ██████████	Variation
Poids moyen (kg)	63	70	██████████	14,8%
Surface corporelle (m2)	1,67 m	1,70 m	██████████	-0,1%
Source de données de la probabilité des EIs du SoC	Données issues de l'essai TH3RESA (TDM-1 vs. SoC)	Données pondérées sur la base des essais TH3RESA (TDM-1 vs. SoC) et EMBRACE (eribuline vs. SoC)	██████████	-0,2%
		SoC, données issues de l'essai EMBRACE (eribuline vs. SoC)	██████████	-0,4%
Lignes de traitements	Prise en compte du coût des lignes de traitements ultérieurs en SPP 4L+	Non prise en compte	██████████	27,6%
Perte des reliquats	Hypothèse d'optimisation du partage des flacons des traitements administrés par voie IV	Prise en compte de la perte des reliquats (pas de partage des flacons des traitements administrés par voie IV)	██████████	22,1%
TTD (3 ^e ligne)	<ul style="list-style-type: none"> – Trastuzumab déruxtécán : loi log-normale à partir de l'essai DESTINY-Breast01 – SoC : application d'un HR à la courbe de trastuzumab déruxtécán à partir de la MAIC 	<ul style="list-style-type: none"> – Trastuzumab déruxtécán : loi log-logistique à partir de l'essai DESTINY-Breast01 – SoC : application d'un HR à la courbe de trastuzumab déruxtécán à partir de la MAIC 	██████████	-0,2%
		<ul style="list-style-type: none"> – Trastuzumab déruxtécán : loi log-normale à partir de l'essai DESTINY-Breast01 – SoC : application d'un HR à la courbe de trastuzumab déruxtécán à partir du score de propension 	██████████	-1,9%
SSP (3 ^e ligne)		– Trastuzumab déruxtécán : loi gamma généralisée à partir de l'essai DESTINY-Breast01	██████████	-1,3%

	<ul style="list-style-type: none"> - Trastuzumab déruxtécan : loi log-normale à partir de l'essai DESTINY-Breast01 - SoC : application d'un HR à la courbe de trastuzumab déruxtécan à partir de la MAIC 	<ul style="list-style-type: none"> - SoC : application d'un HR à la courbe de trastuzumab déruxtécan à partir de la MAIC 		
		<ul style="list-style-type: none"> - Trastuzumab déruxtécan : loi log-normale à partir de l'essai DESTINY-Breast01 - SoC : application d'un HR à la courbe de trastuzumab déruxtécan à partir du score de propension 	██████████	-1,9%
SG	<ul style="list-style-type: none"> - Trastuzumab déruxtécan : loi Weibull à partir de l'essai DESTINY-Breast01 (données non censurées) - SoC : application d'un HR à la courbe de trastuzumab déruxtécan à partir de la MAIC 	<ul style="list-style-type: none"> - Trastuzumab déruxtécan : loi log-logistique à partir des données de l'essai DESTINY-Breast01 (données non censurées) - SoC : application d'un HR à la courbe de trastuzumab déruxtécan à partir de la MAIC 	██████████	0,0%
		<ul style="list-style-type: none"> - Trastuzumab déruxtécan : loi Weibull à partir des données de l'essai DESTINY-Breast01 (données non censurées) - SoC : application d'un HR à la courbe de trastuzumab déruxtécan à partir du score de propension 	██████████	-1,9%
		<ul style="list-style-type: none"> - Trastuzumab déruxtécan : loi log-normale à partir des données censurées l'essai DESTINY-Breast01 - SoC : application d'un HR à la courbe de trastuzumab déruxtécan à partir de la MAIC 	██████████	3,8%
		<ul style="list-style-type: none"> - Trastuzumab déruxtécan : loi log-normale à partir des données censurées l'essai DESTINY-Breast01 - SoC : application d'un HR à la courbe de trastuzumab déruxtécan à partir du score de propension 	██████████	0,3%
		<ul style="list-style-type: none"> - Trastuzumab déruxtécan : application d'un HR à la courbe de trastuzumab déruxtécan à partir de T-DM1 (courbe extrapolée par la loi log-logistic à partir de l'essai TH3RESA) - SoC : loi log-normale à partir de la cohorte Unicancer/ESME 	██████████	1,6%

Traitements ultérieurs en SPP 4L+	Distribution de l'étude de marché réalisée en 2020	Moyenne des distributions du questionnaire réalisé chez des experts	██████████	2,0%
Augmentation du prix de trastuzumab déruxtécán de 5%	██████████	██████████	██████████	7,1%
Diminution du prix de trastuzumab déruxtécán 5%		██████████	██████████	-7,1%
Diminution du prix de trastuzumab déruxtécán 10%		██████████	██████████	-14,2%
Diminution du prix de trastuzumab déruxtécán de 15%		██████████	██████████	-21,2%
Diminution des coûts d'acquisition des traitements en sus	Variable selon traitement	-20% du prix d'acquisition	██████████	4,0%
Diminution de 30% du coût d'acquisition de lapatinib	1 166,65 € (250mg, 70 comprimés) 1 390,37 € (250mg, 84 comprimés) 2 277,96 € € (250 mg, 140 comprimés)	-30% du prix d'acquisition	██████████	5,8%
██████████	██████████	██████████ ██████████	██████████	-17,6%
██████████		██████████ ██████████	██████████	-16,3%

Table des annexes

Annexe 1.	Documents supports	135
Annexe 2.	Échange technique avec l'industriel	136

Annexe 1. Documents supports

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

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

- Rapport de présentation en vue d'une soumission à la CEESP (dépôt le 09/02/2021) ;
- Rapport technique (version 09/02/2021) ;
- Version électronique du modèle économique au format Excel (version 09/02/2021) ;
- Réponses aux questions techniques adressées le 07/05/202.

Des documents complémentaires ont également été fournis dans le dossier :

- Rapport soumis à la Commission de la transparence ;
- Bibliographies du rapport de présentation et du rapport technique ;
- Documents supports.

Annexe 2. Échange technique avec l'industriel

La liste de questions techniques ci-dessous a été adressée à l'industriel.

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 1**.

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 1. Principaux éléments d'attention

Choix de l'industriel	Modification attendue	Question
Horizon temporel en AR : 10 ans	Horizon temporel en AR : 5 ans	6
Options de traitement comparées : (trastuzumab déruxtécán et ses comparateurs)	<p>-Mise à jour des comparateurs en fonction des nouvelles données disponibles depuis janvier 2021.</p> <p>-Précisions sur la définition stratégie « traitement standard » (SoC) et son intégration dans le modèle (cf. aussi question sur les coûts).</p> <p>-Discussion de l'absence de prise en compte de trastuzumab-lapatinib dans la SOC et son impact sur les résultats.</p>	16,17,18
Population d'analyse	<p>Précisions sur la population d'analyse considérée dans l'analyse de référence (AR).</p> <p>Voir ensemble de questions sur la robustesse de l'appariement et de la MAIC proposés.</p>	7,8,9,10,11,12,13,14 et 15
Population simulée	Précision de l'impact des caractéristiques différentes entre la population de l'essai DESTINY-BREAST 01 et les données Unicancer/ESME (avant et après modélisation).	19, 20 et 21
Méthode MAIC vs méthode score de propension	Choix et argumentation de la méthode retenue dans l'AR : score de propension versus MAIC	22
Structure du modèle	Vérification, confirmation et documentation de la pertinence de l'état survie sans progression (SSP) hors traitement dans le modèle.	23
Intégration des événements intercurrents dans le modèle	<p>-Prise en compte des événements indésirables (EI) dans le modèle au-delà d'un cycle et de la conséquence de cette hypothèse sur l'estimation des coûts et des pertes d'utilité.</p> <p>- Documentation de la durée des EI de la SOC.</p>	24, 25,26 et 27
Effet des interventions et leur extrapolation (efficacité)	<p>-Vérification de l'hypothèse de risques proportionnels pour les extrapolations qui posent problème : conflit entre le diagnostic visuel et les tests statistiques.</p> <p>-Documentation des deux types de données (censurées et non censurées) considérées dans l'analyse de la survie globale (SG).</p>	28

Effet des interventions et leur extrapolation (tolérance)	<ul style="list-style-type: none"> -Documentation et justification de l'absence des EI dans la cohorte Unicancer/ESME. -Transposabilité des caractéristiques des essais utilisés à la population appariée de l'essai DESTINY-BREAST 01 et de Unicancer/ESME. -Durée des EI des traitements composant la SoC. - Regroupement de certaines EI (coûts et pertes d'utilité). 	29 et 30
Utilités	<ul style="list-style-type: none"> -Justification de l'absence de questionnaire sur la qualité de vie et le cas échéant une méthode d'élicitation directe des utilités. -Vérification et argumentation du choix des utilités dans l'AR (choix d'hypothèse conservatrice). 	31, 32 et 33
Valorisation des coûts	Prise en compte des coûts des aidants dans l'AR.	34

Certaines analyses de sensibilité supplémentaires pourraient améliorer l'exploration de l'incertitude au regard de l'évaluation déposée initialement, notamment celles qui sont reportées dans le Tableau ci-dessous. Les questions posées peuvent amener l'industriel à proposer d'autres analyses de sensibilité que celles proposées, s'il le juge pertinent.

Tableau 2. Analyses de sensibilité supplémentaires (liste non exhaustive)

Principales analyses de sensibilité souhaitées	Question
Des analyses de sensibilité selon les horizon temporels suivants sont attendues : 2 ans, 3 ans, 7 ans et 10 ans.	38
Des analyses de sensibilité en scenario intégrant les 2e, 3e et 4e meilleurs ajustements des extrapolations sont attendues.	39

Contexte, impact revendiqué et pathologie

1. Le rapport mentionne l'incidence sur l'organisation des soins et les pratiques professionnelles d'être induits par l'utilisation de trastuzumab déruxtécán. Pouvez-vous documenter ces éléments et fournir des données chiffrées de l'impact induit par l'utilisation de trastuzumab déruxtécán ?
2. Pouvez-vous préciser le montant de l'indemnité maximale en ATU/post-ATU ?
3. Le rapport technique (page 45) mentionne « une 4e analyse est prévue en cours d'année 2021, elle devrait permettre d'augmenter la maturité des résultats », si elles sont disponibles au moment de l'échange technique.
4. Pouvez-vous préciser s'il existe une différence de pronostic entre les patientes présentant un état métastatique et non résécable, ainsi que la proportion que cela représente en pratique courante ?

Choix structurant de l'évaluation

Objectif

5. Pouvez-vous préciser l'objectif de l'évaluation économique ? L'énoncé de l'objectif présenté dans le rapport technique n'est pas clair.

Explication : l'objectif de l'évaluation économique doit être clairement énoncé et justifié au regard du contexte clinique.

Perspective

6. Dans le rapport technique (page 63), vous mentionnez que l'évaluation économique a été réalisée selon la perspective collective tout financeur tel qu'attendu par le guide méthodologique de la HAS. Pouvez-vous préciser les financeurs considérés dans l'évaluation (assurance maladie, assurance complémentaires, patientes) ?

Horizon temporel

7. Compte tenu des caractéristiques des patientes atteintes d'un cancer du cancer non résecable ou métastatique HER2+ ayant préalablement reçu au moins 2 traitements anti-HER2, et de l'immaturation des données de survie globale. Pouvez-vous considérer un horizon temporel de 5 ans dans l'analyse de référence ?

Explication : le cancer du sein métastatique HER2 positif reste une maladie incurable. En 1^{re} ligne de traitement, la médiane de survie est estimée à 4 à 5 ans chez des patientes dont l'âge médian est de 53 ans en 1^{ère} ligne de traitement. En 3^e ligne de traitement post-trastuzumab emtansine (TDM-1), les résultats de la cohorte ESME suggèrent une médiane de survie globale de 19 mois. De plus, les extrapolations de la survie présentées dans le modèle de l'industriel sont trop incertaines en raison de l'immaturation de la survie.

Population d'analyse

8. La population d'analyse semble restreinte par rapport au libellé d'AMM et de demande de remboursement, puisqu'elle concerne les patientes traitées par 2 traitements anti-HER2 dont le TDM-1. Pouvez-vous clarifier le périmètre de cette population et indiquer la proportion relative à ces patientes en pratique courante ?

Explication : Dans le protocole de l'essai pivot DESTINY BREAST 01, être « résistant ou réfractaire au trastuzumab emtansine » (KADCYLA) est un critère d'inclusion, ce qui implique que tous les patientes de l'essai ont reçus du KADCYLA. Ce traitement n'est pourtant pas mentionné dans le libellé d'AMM, ni dans celui de la demande de remboursement. Par ailleurs, 30% des patientes ne semblent pas avoir reçus du KADYLA en seconde ligne, selon l'étude de marché.

9. La proportion de patientes ayant un statut au récepteur hormonal négatif est plus importante dans la population totale issue de l'essai DESTINY-BREAST 01 (45,1 %) que dans la population post-appariement à partir du score de propension (41,6 %). Il en est de même pour la proportion de patientes ayant déjà reçu un traitement au pertuzumab. Ces différences ne risquent-elles pas d'induire un biais de sélection dans la population d'analyse ?
10. Pouvez-vous fournir les tests statistiques correspondant aux comparaisons des caractéristiques de la Table 4 de l'annexe 5 ?
11. L'appariement des données de l'essai DESTINY-BREAST 01 et la cohorte Unicancer/ESME n'intègre pas la variable métastases cérébrales (idem pour le score ECOG) comme facteur d'appariement (variable pronostique et facteur modificateur en même temps). Ce constat ne risque-t-il pas d'induire un biais de sélection dans l'appariement ?

Explication : la présence de métastases cérébrales est un critère d'exclusion de l'essai DESTINY-BREAST 01, alors que ces patientes font partie de la cohorte Unicancer/ESME après ajustement.

12. Dans la MAIC le critère de survie sans progression a été évalué différemment lors des analyses principales dans les études (évaluée par l'investigateur dans une étude en ouvert ou par un comité de relecture indépendant et de certains essais comportaient des données immatures dans lesquels les durées médianes, en particulier de survie globale, n'étaient pas atteintes). Une discussion de l'impact de cette incertitude sur la robustesse des résultats du modèle est attendue.
13. DESTINY-Breast01 est un essai à bras unique. Il est très difficile d'évaluer les facteurs modificateurs de l'effet du traitement à partir des données individuelles des patientes car tous ces derniers ont reçu le traitement trastuzumab déruxtécan. Dans ces conditions, la réalisation d'une MAIC ne risque-t-elle pas d'être entachée d'un biais de sélection en dépit des appréciations des avis d'experts sollicités (robustesse des propriétés de la MAIC non ancrée difficile à vérifier en l'absence de facteurs modificateurs observés) ?
14. Les deux comparaisons indirectes réalisées ne proposent aucune comparaison des données de tolérance. Une discussion de l'impact de cette incertitude sur la robustesse des résultats du modèle est attendue.
15. Pouvez-vous fournir une estimation de la proportion de patientes présentant des métastases cérébrales en pratique courante et pouvez-vous discuter leur éligibilité à une prise en charge par trastuzumab déruxtécan ?

Explication : il s'agit d'un critère de non-inclusion dans l'essai DESTINY-BREAST 01 susceptible de limiter la transposabilité des résultats de l'étude d'efficacité à la pratique courante.

Compareur(s)

16. Pouvez-vous incorporer TUKYSA (tucatinib) en tant que compareur cliniquement pertinent ?

Explication : l'exclusion du tucatinib en raison de l'indisponibilité de son prix n'est pas un argument recevable, dans la mesure où des hypothèses pourraient être émises sur son prix ATU. De plus, les dernières recommandations américaines (NCCN 2021) ont positionné le tucatinib avant le trastuzumab déruxtécan.

17. L'évaluation économique se fonde sur le choix d'un compareur composite appelé SoC (standard of care). Dans le rapport technique (page 69), vous mentionnez que le Soc est le panier moyen de traitements issu de la base de données Unicancer/ESME :

a) Pouvez-vous argumenter ce choix ?

b) Pouvez-vous préciser le calcul et la façon dont les coûts et l'efficacité ont été recueillis et intégrés dans la modélisation ?

N.B : cette question se pose aussi dans l'analyse de l'impact budgétaire.

18. Le trastuzumab-lapatinib n'a pas été explicitement pris en compte dans la SoC mais elle est prise en compte dans la catégorie « autre polythérapie ». Pouvez-vous argumenter ce choix et discuter son impact sur le poids des compareurs composant la SoC et son impact sur les résultats du modèle ?

Choix de modélisation

Population simulée

19. La population simulée est fondée sur un appariement entre les données de l'essai mono-bras DESTINY-BREAST 01 et les données Unicancer/ESME. Dans le rapport technique (page 37),

il est mentionné que les caractéristiques des patientes inclus dans l'étude DESTINY BREAST 01 sont cohérentes avec les caractéristiques de la population française, sous-entendant que la population simulée est transposable à celle de la population en pratique courante, sans argumentation. Pouvez-vous fournir un tableau décrivant et comparant les caractéristiques des différentes populations (y compris celles de l'ATU) ?

20. Dans la méthode du score de propension, pouvez-vous comparer les caractéristiques des patientes de DESTINY-01 retenues et non retenues dans l'appariement ? Le sous-groupe des patientes non retenues dans l'appariement ne risque-t-il pas de créer un biais de sélection de la population de l'essai mono bras DESTINY-01 retenu dans l'AMM conditionnelle ?
21. Afin de rendre les populations des bras de traitement comparables, les caractéristiques des patientes de l'essai DESTINY-BREAST 01 ont été ajustées à celles de la population « appariée » issue de la cohorte ESME. Pouvez-vous comparer toutes les caractéristiques de ces populations ?

Explication : dans le tableau 11 (page 50) du rapport technique de l'efficience, seules les caractéristiques considérées dans l'ajustement ont été comparées.

Méthode MAIC vs méthode score de propension

22. Dans le rapport technique (page 79), la justification de l'utilisation de la MAIC dans l'analyse de référence, fondée uniquement sur le nombre de sujets, est insuffisante. Une argumentation approfondie de ce choix est attendue (robustesse de la méthode, aspect conservateur de la méthode...).

Choix et structure du modèle

23. Le modèle économique se fonde sur 4 états : survie sans progression (SSP) sous traitement, survie sans progression (SSP) hors traitement, survie post progression (SPP 4L+) et décès. La définition de l'état survie sans progression hors traitement pose problème :
 - a) Il est mentionné dans le RCP (page 3) que trastuzumab déruxtécane est administré « jusqu'à la progression de la maladie ou la survenue d'une toxicité inacceptable ». Pouvez-vous justifier et documenter le choix de l'état survie sans progression (SSP) hors traitement dans le modèle ?
 - b) Pouvez-vous justifier pourquoi un modèle à 3 états (SSP, SSP et décès) ne vous semble pas valide ?

Prise en compte des événements intercurrents dans le modèle

24. L'absence de données dans la population appariée (DESTINY-BREAST 01 et Uni-cancer/ESME) sur les événements indésirables et sur la durée de traitement de la SoC pose problème. Pouvez-vous documenter la durée des EI des traitements pris en compte dans la SoC ?
25. Compte tenu du stade d'évolution de la pathologie étudiée, la prise en compte des EI pour les coûts et les pertes d'utilité uniquement lors d'un cycle du modèle ne semble pas être réaliste. Pouvez-vous intégrer une hypothèse plus réaliste sur l'intégration des EI dans l'analyse de référence et présenter ses conséquences sur l'estimation des coûts et des pertes d'utilité ? Le cas échéant, pouvez-vous réaliser des analyses de sensibilité en scénario ?
26. Pouvez-vous argumenter le choix des EI observés selon une fréquence supérieure ou égale à 5% dans les bras de traitements comparés et discuter l'impact de l'incertitude de l'absence de la prise en compte des EI dont la fréquence est inférieure à 5% ?
27. Pouvez-vous justifier l'application des EI au 1er cycle de modélisation ?
 - a) Qu'en est-il des cycles suivants ?

- b) Tenez-vous compte de la possibilité pour un patient d'expérimenter plusieurs événements indésirables ?

Probabilités de transition et extrapolation des données de survie

- 28. Les extrapolations de la survie et la durée de traitement reposent sur l'hypothèse de risques proportionnels. La vérification de cette hypothèse pour certaines extrapolations pose problème (extrapolation de la survie sans progression, page 81 ; durée de traitement, page 84 ; survie globale non censurée, page 87 ; survie globale censurée, page 91) montrant un conflit entre le diagnostic visuel et le test statistique :
 - a) Pouvez-vous vérifier et documenter l'application de cette hypothèse ? Pouvez-vous fournir les données et le programme statistique relatifs à cette hypothèse ?
 - b) Le cas échéant, pouvez-vous appliquer une option d'extrapolation alternative à cette hypothèse ?

Évènements intercurrents et extrapolation des données de tolérance

- 29. Dans le rapport (page 116), l'industriel mentionne « en l'absence de données concernant la durée des EIs dans le bras SoC », l'industriel fait l'hypothèse que la durée des EIs est « la même que pour trastuzumab déruxtécan ». Compte tenu du profil de tolérance de trastuzumab déruxtécan, cette hypothèse ne semble pas conservatrice. Pouvez-vous intégrer des estimations des durées correspondant aux EIs relatifs aux traitements composant la SoC dans le modèle ?
- 30. Pouvez-vous documenter la transposabilité des caractéristiques des essais utilisés dans l'extraction des EI à celles de la population appariée de l'essai DESTINY-BREAST 01 et de la cohorte Unicancer/ESME ?

Identification, mesure et valorisation des utilités

- 31. Pouvez-vous justifier l'absence de questionnaire sur la qualité de vie dans l'essai DESTINY-BREAST 01 ?
- 32. Il est attendu une documentation plus détaillée sur les utilités extraites de l'étude Lee et al. (2016) :
 - a) Pouvez-vous fournir le rationnel relatif au choix de l'utilisation de cette publication dans l'AR ?
 - b) Pouvez-vous préciser le questionnaire de qualité de vie utilisé et documenter l'estimation des utilités associées aux différents états de santé du modèle ?
- 33. Pouvez-vous présenter les caractéristiques des patientes de la publication considérée et les comparer à celles de la population simulée ?

Identification, mesure et valorisation des coûts

- 34. Le trastuzumab déruxtécan est prescrit en 3e ligne et plus. Compte tenu des caractéristiques de l'état du patient correspondant à ces lignes de traitements et de la pathologie étudiée, il est fort probable que les patientes fassent appel à des aidants. Pouvez-vous intégrer les coûts des aidants dans l'AR ?
- 35. Les traitements administrés post-progression sont issus d'une étude de marché réalisée par Daiichi. Pouvez-vous préciser les arguments pour lesquels vous n'avez pas renseigné la répartition de ces traitements à partir de la cohorte Unicancer/ESME ? A minima, son intégration dans une analyse de sensibilité en scénario est attendue.

36. Le rapport technique précise les coûts associés aux états de santé « survie sans progression » et « survie post-progression ». Cependant, les coûts associés à l'état de santé « survie sans progression hors traitement » ne sont pas documentés. Des clarifications sont attendues.
-

Validation

37. Une synthèse de la manière dont les durées de traitements des traitements composant la SoC ont été prises en compte dans les modèles publiés est attendue.
38. Le rapport technique propose un exercice de validation externe du modèle (tableau 76, page 144). Au vu des données non reportées dans les publications retenues dans la validation du modèle (ex. pourcentage des critères analysés correspondant à certaines périodes), une discussion des limites de la validation externe est attendue.
-

Analyses de sensibilité

39. Pouvez-vous montrer à l'aide d'un graphique que le nombre de simulations retenues (1000 itérations) 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 (coûts, années de vie gagnées, QALY, RDCR en € /années de vie gagnées et RDCR en €/QALY) ?
40. Pouvez-vous présenter un tableau décrivant les distributions de probabilité, leurs paramètres et leurs sources utilisées dans l'analyse probabiliste ?
41. Des analyses de sensibilité selon les horizons temporels suivants sont attendues : 2 ans 3 ans, 7 ans et 10 ans.
42. Des analyses de sensibilité intégrant les 2e, 3e et 4e meilleurs ajustements des extrapolations sont attendues pour les différents critères cliniques (SSP hors traitement, SSP sous traitement, SPP et durée de traitement).
43. Pouvez-vous réaliser des analyses de sensibilité en scénario fondées sur d'autres sources de données sur les scores d'utilité ?

Présentation des résultats

44. En plus de la présentation globale des résultats, pouvez-vous interpréter les résultats correspondant à chaque état du modèle ? En particulier, pouvez-vous comparer les résultats correspondant aux états de santé : survie sans progression sous traitement et survie sans progression hors traitement ? Pouvez-vous présenter les simulations de l'évolution des états des patientes (i.e. les traces de Markov) ?
-

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.

Modèle de l'impact budgétaire

45. Le modèle de l'impact budgétaire présenté dans le rapport technique (p.21) reprend intégralement le modèle de l'analyse de l'efficacité. Pouvez-vous fournir une description claire du

modèle de l'impact budgétaire, sa structure et ses hypothèses ? Pouvez-vous fournir un schéma analytique montrant les entrées et les sorties des patientes ?

Scénarios comparés et parts de marché

46. Pouvez-vous mettre à jour les scénarios comparés et argumenter le choix des parts de marché en tenant compte de vos réponses à la question n°15 ?
47. Pouvez-vous discuter les hypothèses relatives à la diffusion de trastuzumab déruxtécan sur le marché ? Serait-il attendu que les parts de marché atteignent un plateau à 3 ans ?

Coûts

48. L'intégration des coûts des aidants dans l'AIB est attendue.
49. Une documentation de l'intégration des coûts des EI au-delà d'un cycle du modèle de l'efficacité est attendue.

Résultats

50. Serait-il possible de présenter les résultats de l'AIB en fonction des composantes des stratégies comparées ?

Analyses de sensibilité

51. Pouvez-vous présenter des analyses de sensibilité en scénario fondées sur des hypothèses différentes :
 - a) les scénarios de diffusion du trastuzumab déruxtécan étant donné qu'il bénéficie actuellement d'une AMM conditionnelle ? ;
 - b) les prix des comparateurs concurrents de trastuzumab déruxtécan ?

Table des illustrations et des tableaux

Table des figures

Figure 1. Structure du modèle – Source : rapport technique de l'industriel – Mai 2021	40
Figure 2. Estimation des proportions de patientes dans les états de santé du modèle. Source : rapport technique de l'industriel – Mai 2021	40
Figure 3. Étude DESTINY-BREAST 01 – Schéma de l'étude	44
Figure 4. Étude DESTINY-BREAST 01 : Répartition des patientes (cut-off du 08/06/2020). Source : rapport technique de l'industriel – Mai 2021	48
Figure 5. Courbe de Kaplan-Meier de la survie sans progression - Population ITT ; cut-off du 08/06/2020. Source : rapport technique de l'industriel – Mai 2021	51
Figure 6. Survie globale – Essai DESTINY-BREAST 01 - Population ITT cut-off du 08/06/2020. Source : rapport technique de l'industriel – Mai 2021	52
Figure 7. Cohorte Unicancer/ESME et appariement des patientes – Source : rapport technique de l'industriel – Mai 2021	55
Figure 8. Algorithme de sélection des fonctions d'extrapolation par Latimer – Source : Latimer et al (2011).	62
Figure 9. Évaluation de l'hypothèse des risques proportionnels sur la survie sans progression (Log-cumulative hazard plot : trastuzumab déruxtécane vs. SoC et p de Schoenfeld) – Source : rapport technique de l'industriel - Mai 2021	63
Figure 10. Extrapolation de la SSP pour le bras trastuzumab déruxtécane issu de l'essai DESTINY-BREAST 01 sur la base de la population après appariement à partir de la MAIC (n=184) et du score de propension (n=137) à la cohorte Unicancer/ESME sur la base de la population de l'essai DESTINY-BREAST 01 – Source : rapport technique de l'industriel -Mai 2021	64
Figure 11. Extrapolation de la SSP pour le bras SoC appliqué à partir d'un HR à trastuzumab déruxtécane après appariement à partir de la MAIC (n=184) et du score de propension (n=137) à la cohorte Unicancer/ESME sur la base de la population de l'essai DESTINY-BREAST 01 - Source : rapport technique de l'industriel - Mai 2021	64
Figure 12. Évaluation de l'hypothèse des risques proportionnels sur la SG (Log-cumulative hazard plot : trastuzumab déruxtécane vs. SoC et p de Schoenfeld). Source : rapport technique de l'industriel – Mai 2021	66
Figure 13. Courbe d'extrapolation de la SG pour le bras trastuzumab déruxtécane issu de l'essai DESTINY-BREAST 01 sur la base de la population après appariement à partir de la MAIC (n=184) et du score de propension (n=137) à la cohorte Unicancer/ESME. Source : rapport technique de l'industriel – Mai 2021	67
Figure 14. Courbe d'extrapolation de la SG pour le bras SoC appliqué à partir d'un HR à trastuzumab déruxtécane issu de l'essai DESTINY-BREAST 01 après appariement à partir de la MAIC (n=184) et du score de propension (n=137) à la cohorte Uni-cancer/ESME. Source : rapport technique de l'industriel – Mai 2021	67

Figure 15. Évaluation de l'hypothèse des risques proportionnels sur la TTD (Log-cumulative hazard plot : trastuzumab déruxtécan vs. SoC et p de Schoenfeld). Source : rapport technique de l'industriel – Mai 2021	76
Figure 16. Courbe d'extrapolation de la TTD pour le bras trastuzumab déruxtécan après appariement à partir de la MAIC (n=184) et du score de propension (n=137) à la cohorte Unicancer/ESME sur la base de la population de l'essai DESTINY-BREAST 01. Source : rapport technique de l'industriel – Mai 2021	77
Figure 17. Courbe d'extrapolation de la TTD pour le bras SoC appliqué à partir d'un HR à trastuzumab déruxtécan après appariement à partir de la MAIC (n=184) et du score de propension (n=137) à la cohorte Unicancer/ESME sur la base de la population de l'essai DESTINY-BREAST 01. Source : rapport technique de l'industriel – Mai 2021	77
Figure 18. Diagramme de Tornado pour l'analyse de sensibilité déterministe sur le RDCR de Trastuzumab déruxtécan vs. SoC dans l'analyse de référence (résultat en €/QALY). Source : rapport technique de l'industriel – Mai 2021	103
Figure 19. Paramètres appliqués dans l'analyse de référence. Source : rapport technique de l'industriel – Mai 2021	104
Figure 20. Résultat des 10 000 simulations réalisées pour trastuzumab déruxtécan vs. SoC. Source : rapport technique de l'industriel – Mai 2021	110
Figure 21. Courbe d'acceptabilité pour 10 000 simulations réalisées pour trastuzumab déruxtécan vs. SoC. Source : rapport technique de l'industriel – Mai 2021	111
Figure 22. Estimation de la taille de la population cible de trastuzumab déruxtécan. Source : rapport technique de l'industriel – Mai 2021	118
Figure 23. Calcul de la population éligible à trastuzumab déruxtécan implémenté dans le modèle d'impact budgétaire. Source : rapport technique de l'industriel – Mai 2021	119
Figure 24. Diagramme de Tornado. Source : rapport technique de l'industriel – Mai 2021	126

Table des tableaux

Tableau 1. Synthèse des réserves sur l'étude d'efficience	8
Tableau 2. Synthèse des réserves sur l'étude d'impact budgétaire	9
Tableau 3. Contexte administratif*	10
Tableau 4. Contexte clinique	11
Tableau 5. Essais cliniques en cours	11
Tableau 6. Parts de marché des traitements en 3e et 4e ligne du cancer du sein métastatique HER2+ issues de l'étude de marché 2020. Source : rapport technique de l'industriel – Mai 2021	35
Tableau 7. Traitements reçus dans le bras 'standard of care' issu de la base de données Unicancer après appariement avec les données individuelles de l'étude DESTINY-BREAST 01 (n=137). Source - rapport technique de l'industriel – Mai 2021	36
Tableau 8. Résultats des MAICs trastuzumab déruxtécan vs. tucatinib. Source : rapport technique de l'industriel – Mai 2021	37

Tableau 9. Caractéristiques à l'inclusion des patientes issus de l'essai DESTINY-BREAST 01 (pré/post-appariement et données non appariées) et de la base de données Unicancer/ESME (pré/post-appariement). Source : rapport technique de l'industriel – Mai 2021	38
Tableau 10. Caractéristiques des patientes inclus dans l'essai DESTINY-BREAST 01, inclus dans l'ATU de cohorte ou inclus dans la cohorte de référence Unicancer/ESME. Source : rapport technique de l'industriel – Mai 2021	39
Tableau 11. Tableau Caractéristiques de l'essai DESTINY-BREAST 01. Source : rapport technique de l'industriel – Mai 2021	42
Tableau 12. Principales caractéristiques des patientes de l'essai DESTINY-BREAST 01 à l'inclusion. Source : rapport technique de l'industriel – Mai 2021	48
Tableau 13. Taux de réponse objective – Essai DESTINY-BREAST 01 - Population ITT. Source : rapport technique de l'industriel – Mai 2021	50
Tableau 14. Survie sans progression selon le CRI – Essai DESTINY-BREAST 01. Source : rapport technique de l'industriel – Mai 2021	50
Tableau 15. Survie globale – Essai DESTINY-BREAST 01 - Population ITT. Source : rapport technique de l'industriel – Mai 2021	51
Tableau 16. Caractéristiques des patientes de la cohorte Unicancer/ESME. Source : rapport technique de l'industriel – Mai 2021	53
Tableau 17. Critères d'inclusion/exclusion appliqués aux patientes à partir de la base de données Unicancer/ESME- Source : rapport technique de l'industriel – Mai 2021	55
Tableau 18. Caractéristiques des patientes à l'inclusion après ajustement – Source : rapport technique de l'industriel – Mai 2021	56
Tableau 19. Résultats de la comparaison indirecte par rapport à la cohorte ESME. Source : rapport technique de l'industriel – Mai 2021	57
Tableau 20. Critères de sélection des études – Source : rapport technique de l'industriel – Mai 2021	57
Tableau 21. Études sélectionnées pour les comparaisons indirectes – Source : rapport technique de l'industriel – Mai 2021	59
Tableau 22. HR de la survie sans progression – Source : rapport technique de l'industriel – Mai 2021	60
Tableau 23. HR de la survie globale – Source : rapport technique de l'industriel – Mai 2021	61
Tableau 24. Critères AIC/BIC et principaux résultats de survie pour l'extrapolation de la SSP des patientes traitées par trastuzumab déruxtécán après appariement à partir de la MAIC (n=184) et du score de propension (n=137) à la cohorte Unicancer/ESME sur la base de la population de l'essai DESTINY-BREAST 01. Source : rapport technique de l'industriel – Mai 2021	63
Tableau 25. Taux de survie de SSP du SoC après application d'un HR à trastuzumab déruxtécán avant (n=184) appariement après appariement à partir de la MAIC (n=184) et du score de propension (n=137) à la cohorte Unicancer/ESME sur la base de la population de l'essai DESTINY-BREAST 01. Source : rapport technique de l'industriel – Mai 2021	65
Tableau 26. Taux de survie de SG du SoC après application d'un HR à trastuzumab déruxtécán issu de l'essai DESTINY-BREAST 01 après appariement à partir de la MAIC (n=184) et du score	

de propension (n=137) à la cohorte Unicancer/ESME. Source : rapport technique de l'industriel – Mai 2021	68
Tableau 27. El apparatus sous traitement -Essai DESTINY-BREAST 01 - Population de tolérance – Source : rapport technique de l'industriel – Mai 2021	68
Tableau 28. Exposition au traitement – Essai DESTINY-BREAST 01 - Population de tolérance – Mai 2021	69
Tableau 29. Caractéristiques des patientes des essais THERESA et EMBRACE et des populations avant et après appariement. Source : rapport technique de l'industriel – Mai 2021	71
Tableau 30. Parts de marché du bras SoC issu de la base de données Unicancer/ESME, l'essai EMBRACE32 (eribuline vs. SoC) et l'essai TH3RESA33 (trastuzumab emtansine vs. SoC). Source : rapport technique de l'industriel	73
Tableau 31. Prévalence des Els de grade 3/4 selon les différentes sources des données de tolérance. Source : rapport technique de l'industriel – Mai 2021	75
Tableau 32. Critères AIC/BIC pour l'extrapolation de la TTD des patientes traités par trastuzumab déruxtécane après appariement à partir de la MAIC (n=184) et du score de propension (n=137) à la cohorte Unicancer/ESME sur la base de la population de l'essai DESTINY-BREAST 01. Source : rapport technique de l'industriel – Mai 2021	76
Tableau 33. Valeurs d'utilité intégrées dans le modèle à partir de Le et al. 2016 (analyse de référence) et Lloyd et al. 2006 (analyse en scénario n°17). Source : rapport technique de l'industriel – Mai 2021	78
Tableau 34. Désutilités liées aux effets indésirables identifiés à partir de la littérature. Source : rapport technique de l'industriel – Mai 2021	79
Tableau 35. Durée moyenne des Els dans l'essai DESTINY-BREAST 01 et décréments d'utilité appliqués. Source : rapport technique de l'industriel – Mai 2021	81
Tableau 36. Coût d'acquisition de trastuzumab déruxtécane. Source : rapport technique de l'industriel – Mai 2021	81
Tableau 37. Traitements reçus après traitement par trastuzumab emtansine dans la cohorte appariée issue de la base de données Unicancer (n=137). Source : rapport technique de l'industriel – Mai 2021	81
Tableau 38. Coûts d'acquisition des comparateurs pris en compte dans le panier moyen du 'standard of care' inscrits sur la liste en sus (T2A). Source : rapport technique de l'industriel – Mai 2021	82
Tableau 39. Coûts d'acquisition des comparateurs pris en compte dans le panier moyen du 'standard of care' délivrés en ville. Source : rapport technique de l'industriel – Mai 2021	82
Tableau 40. Comparateurs pris en compte dans le panier moyen du 'standard of care' intra-GHS. Source : rapport technique de l'industriel – Mai 2021	83
Tableau 41. Traitement, voie d'administration et facturation des traitements pris en compte dans le bras SoC. Source : rapport technique de l'industriel – Mai 2021	83
Tableau 42. Schéma d'administration des traitements comparés. Source : rapport technique de l'industriel – Mai 2021	84
Tableau 43. Coût d'une administration intraveineuse (IV). Source : rapport technique de l'industriel – Mai 2021	85

Tableau 44. Traitements administrés après une nouvelle rechute (SPP 4L+) et part de prescription de chaque traitement. Source : rapport technique de l'industriel – Mai 2021	85
Tableau 45. Schéma d'administration des traitements comparés. Source : rapport technique de l'industriel – Mai 2021	86
Tableau 46. Coûts d'acquisition des comparateurs pris en compte dans le panier moyen du 'standard of care' inscrits sur la liste en sus (T2A). Source : rapport technique de l'industriel – Mai 2021	87
Tableau 47. Coûts d'acquisition des comparateurs pris en compte dans le panier moyen du 'standard of care' délivrés en ville. Source : rapport technique de l'industriel – Mai 2021	87
Tableau 48. Comparateurs pris en compte dans le panier moyen du 'standard of care' intra-GHS. Source : rapport technique de l'industriel – Mai 2021	87
Tableau 49. Ressources pour le suivi des patientes dans l'état « survie sans progression ». Source : rapport technique de l'industriel – Mai 2021	88
Tableau 50. Ressources pour le suivi des patientes dans l'état « survie post-progression ». Source : rapport technique de l'industriel – Mai 2021	89
Tableau 51. Valorisation des consultations médicales. Source : rapport technique de l'industriel – Mai 2021	89
Tableau 52. Valorisation des actes techniques. Source : rapport technique de l'industriel – Mai 2021	90
Tableau 53. Valorisation des actes biologiques. Source : rapport technique de l'industriel – Mai 2021	90
Tableau 54. Synthèse des coûts de suivi des patientes dans l'état « survie sans progression ». Source : rapport technique de l'industriel – Mai 2021	91
Tableau 55. Synthèse des coûts de suivi des patientes dans l'état « survie post-progression ». Source : rapport technique de l'industriel – Mai 2021	91
Tableau 56. Probabilité des événements indésirables (EI) de grades 3/4 dans l'état « survie sans progression » - Source : rapport technique de l'industriel – Mai 2021	91
Tableau 57. Valorisation des événements indésirables (EI) de grades 3/4 dans l'état "survie sans progression". Source : rapport technique de l'industriel – Mai 2021	93
Tableau 58. Coût de transport. Source : rapport technique de l'industriel – Mai 2021	93
Tableau 59. Valorisation des coûts liés à la fin de vie (soins palliatifs). Source : rapport technique de l'industriel – Mai 2021	94
Tableau 60. Données de SSP et de SG issues de l'essai DESTINY-BREAST 01 à la nouvelle date de cut-off. Source : rapport technique de l'industriel – Mai 2021	94
Tableau 61. Médianes et moyennes appliquées à partir des courbes de survie sélectionnées concernant la TTD, la SSP et la SG. Source : rapport technique de l'industriel – Mai 2021	95
Tableau 62. Comparaison des données d'efficacité (SSP, TTD et SG) simulées dans le modèle et issues de la littérature pour le bras SoC. Source : rapport technique de l'industriel – Mai 2021	95
Tableau 63. Résultats de l'analyse de référence (RDCR). Source : rapport technique de l'industriel – Mai 2021	97

Tableau 64. Résultats de l'analyse de référence exprimés par poste de coûts - Source : rapport technique de l'industriel – Mai 2021	97
Tableau 65. Résultats de santé actualisés du modèle pour l'analyse de référence. Source : rapport technique de l'industriel – Mai 2021	97
Tableau 66. Synthèse des traces de Markov pour la SSP sous traitement, hors traitement et la SPP sur un horizon temporel de 5 ans. Source : rapport de réponse de l'industriel à l'échange technique – Mai 2021	98
Tableau 67. Analyses de sensibilité déterministes. Source : rapport technique de l'industriel - Mai 2021	99
Tableau 68 : Résultats de l'analyse de sensibilité déterministe. Source : rapport technique de l'industriel – Mai 2021	101
Tableau 69. Distributions de probabilité et leur justification. Source : rapport technique de l'industriel – Mai 2021	108
Tableau 70. Analyses de sensibilité en scénario. Source : rapport technique de l'industriel – Mai 2021	111
Tableau 71. Résultats des analyses de sensibilité en scénarios. Source : rapport technique de l'industriel – Mai 2021	115
Tableau 72. Parts de marché des traitements de 3e et 4e ligne du cancer du sein métastatique HER2+. Source : rapport technique de l'industriel – Mai 2021	119
Tableau 73. Distribution de la population incidente annuelle. Source : rapport technique de l'industriel – Mai 2021	120
Tableau 74. Somme des populations incidentes et prévalentes de l'analyse de référence. Source : rapport technique de l'industriel – Mai 2021	120
Tableau 75. Populations incidentes et prévalentes en fonction des années dans le scénario “sans trastuzumab déruxtécan ” et le scénario “avec trastuzumab déruxtécan. Source : rapport technique de l'industriel – Mai 2021	121
Tableau 76. Coût total du scénario sans trastuzumab déruxtécan. Source : rapport technique de l'industriel – Mai 2021	121
Tableau 77. Coût total du scénario avec trastuzumab déruxtécan. Source : rapport technique de l'industriel – Mai 2021	122
Tableau 78. Analyses de sensibilité déterministes. Source : rapport technique de l'industriel – Mai 2021	123
Tableau 79 : Résultat de l'analyse de sensibilité déterministe. Source : rapport technique de l'industriel – Mai 2021	125
Tableau 80. Analyses de sensibilité testées sur la pénétration du marché. Source : rapport technique de l'industriel – Mai 2021	126
Tableau 81. Hypothèses de variation du prix de trastuzumab déruxtécan par flacon de 100 mg (PPTTC). Source : rapport technique de l'industriel – Mai 2021	127
Tableau 82 : Paramètres testés en analyse de sensibilité en scénario. Source : rapport technique de l'industriel – Mai 2021	128

Tableau 83 : Résultats des analyses de sensibilité en scénario. Source : rapport technique de l'industriel – Mai 2021

131

Références bibliographiques

- Delea, a. (2012). Cost-effectiveness of lapatinib plus capecitabine in women with HER2+ metastatic breast cancer who have received prior therapy with trastuzumab. *Eur. J. Health Econ.* 13, 589–603.
- Delea, T. E. (2012). Cost-effectiveness of lapatinib plus capecitabine in women with HER2+ metastatic breast cancer who have received prior therapy with trastuzumab. *Eur. J. Health Econ.* 13, 589–603 .
- ESME/Unicancer. (s.d.). UNICANCER - Programme ESMÉ Unicancer - plateformes de données de vie réelle - cancérologie. Récupéré sur <http://www.unicancer.fr/esme-ameliorer-prise-en-charge-patients-partir-donnees-vie-reelle-en-cancerologie>.
- Krop et al. (2014). Trastuzumab emtansine versus treatment of physician's choice for pretreated HER2-positive advanced breast cancer (TH3RESA): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lan-cet Oncol.* 15, 689–699.
- Laakmann, E. e. (2020). Treatment Landscape and Prognosis After Treatment with Trastuzumab Emtansine. *Geburtshilfe Frauenheilkd.* 80, . 1134–1142.
- Le, Q. A. (2016). Structural Uncertainty of Markov Models for Advanced Breast Cancer: A Simulation Study of Lapatinib. . *Med. Decis. Mak. Int. J. Soc. Med. Decis. Mak.* 36, 629–640 .
- Lloyd, A. N. (2006). Health state utilities for metastatic breast cancer. . *Br. J. Cancer* 95, 683–690 .

Abréviations et acronymes

AMM	Autorisation de mise sur le marché
ATU	Autorisation temporaire d'utilisation
AV	Année de vie
CEESP	Commission d'évaluation économique et de santé publique
CNEDIMTS	Commission nationale d'évaluation des dispositifs médicaux et des technologies de santé
EI	Evènement indésirable
ESME	Épidémio-Stratégie Médico-Economique
HAS	Haute Autorité de santé
MAIC	Matching-adjusted indirect comparison
QALY	Quality-adjusted life year (i.e. année de vie pondérée par la qualité)
RDCR	Ratio différentiel coût-résultat
SEESP	Service évaluation économique et santé publique
SoC	Standard of Care
SG	Survie globale
SSP	Survie sans progression
TTD	Durée de traitement

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

