



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

ÉVALUER

LES TECHNOLOGIES DE SANTÉ

AVIS ECONOMIQUE

Tukysa (tucatinib)

En association au trastuzumab et à la capécitabine, dans le traitement du cancer du sein localement avancé ou métastatique HER2+ après au moins deux traitements 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'efficience	5
1.1.3. Sur l'analyse d'impact budgétaire	6
1.1.4. Conclusion de la commission	6
1.1.5. Données complémentaires	7
1.2. Synthèse des réserves émises par la CEESP	7
Complément A. Contexte de la demande	9
2. Complément B. Tableaux de synthèse	12
2.1. Étude d'efficience : synthèse de l'analyse critique	12
2.2. Étude d'efficience : synthèse des résultats et de l'analyse de l'incertitude	22
3. Complément C. Analyse critique et résultats de l'étude d'efficience	27
3.1. Choix des comparateurs	27
3.2. Population simulée	27
3.3. Estimation des courbes de survie	28
3.3.1. Hypothèses d'extrapolation du traitement de référence trastuzumab + capécitabine	28
3.3.2. Hypothèses d'extrapolation des autres traitements inclus dans l'analyse	32
3.4. Estimation d'occurrence des événements intercurrents	36
3.5. Synthèse des hypothèses et choix méthodologiques concernant la modélisation	40
3.6. Désutilités prises en compte	42
3.7. Mesure et valorisation des coûts	43
3.8. Validation externe	49
3.9. Présentation des résultats de l'analyse complémentaire chez les patients avec métastases cérébrales	51
Table des annexes	55
Table des illustrations et des tableaux	62
Références bibliographiques	65
Abréviations et acronymes	66

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 – 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 Seagen, soutient une demande de première inscription de Tukysa (tucatinib) sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et celle des médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services publics.

La demande de remboursement concerne son utilisation en association au trastuzumab et à la capécitabine, pour le traitement des patients adultes atteints d'un cancer du sein localement avancé ou métastatique HER2 positif, ayant reçu au moins 2 traitements anti-HER2. La demande de remboursement est superposable à l'indication de l'AMM obtenue le 11/02/2021 en procédure centralisée.

L'industriel estime la population cible entre 2 571 et 3 335 patients par an.

La spécialité a fait l'objet d'une autorisation temporaire d'utilisation (ATU), et a été fournie à titre gracieux.

1.1.1.2. Revendications de l'industriel

L'industriel revendique :

- un service médical rendu important et une amélioration du service médical rendu modérée (ASMR III) ;
- un RDCR de 298 148 €/QALY versus trastuzumab emtansine (T-DM1) aux prix de ████████ € TTC par boîte de 84 comprimés de 150mg et ████████ € TTC par boîte de 88 comprimés de 50mg retenus dans la modélisation ;

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

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

1.1.1.3. Autres indications et extensions à venir

L'industriel mentionne 2 études en cours, qui seraient susceptibles de donner lieu à des extensions d'indication dans le cancer du sein HER2+ localement avancé ou métastatique, et le cancer colorectal HER2+.

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

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

1.1.2. Sur l'analyse de l'efficience

L'objectif de l'analyse est d'évaluer l'efficience du tucatinib en association au trastuzumab et à la capécitabine chez les patients atteints d'un cancer du sein HER2+ localement avancé ou métastatique après au moins 2 traitements anti-HER2, par rapport aux traitements utilisés actuellement en pratique courante de soins. L'objectif est cohérent avec l'indication de l'AMM et la demande de remboursement.

1.1.2.1. En ce qui concerne la conformité méthodologique

La méthode sur laquelle repose l'analyse coût-résultat du produit dans la population de l'indication est acceptable, bien qu'elle soulève 1 réserve importante et 3 réserves mineures (cf. tableau de synthèse des réserves) portant sur :

- les hypothèses sur les réductions de dose des traitements administrés qui ne sont ni explicitées, ni justifiées par les auteurs de l'analyse, conduisant à minimiser les coûts d'acquisition, et donc à diminuer le RDCR,
- la transposabilité non garantie de la population simulée à celle qui sera effectivement traitée en pratique courante en termes de score ECOG,
- les traitements post-progression modélisés, différents de ceux administrés dans l'essai évaluant le tucatinib,
- le choix des comparateurs non exhaustif, puisque plus d'un quart des traitements administrés en France dans cette indication n'ont pas pu être inclus dans l'analyse, faute de donnée clinique disponible ou de fréquence d'utilisation trop faible.

1.1.2.2. En ce qui concerne l'efficience

Sous les hypothèses et choix méthodologiques retenus par l'industriel en analyse de référence, la frontière d'efficience se compose du trastuzumab + capécitabine (appelé tras + capé par la suite), suivi de Kadcycla (trastuzumab emtansine, ou TDM-1) puis du tucatinib en association au trastuzumab et à la capécitabine (appelé tucatinib en association par la suite). Au prix revendiqué par l'industriel, le RDCR de tucatinib en association *versus* TDM-1 est estimé à 298 148 €/QALY sur un horizon temporel de 8 ans.

Ce résultat s'interprète uniquement au regard de l'hypothèse d'une diminution des doses administrées par rapport aux doses recommandées dans les résumés des caractéristiques des produits (RCP). L'utilisation de la posologie telle que décrite dans les RCP des traitements augmente le RDCR de 28%, soit 381 333 €/QALY *versus* TDM-1.

L'efficacité relative du tucatinib et son prix sont les paramètres qui sont les plus susceptibles d'impacter le RDCR :

- D'après les analyses de sensibilité déterministes, la variable qui influence le plus le résultat est le hazard ratio (HR) de tucatinib en association sur la survie globale. Une variation arbitraire de ce HR fait varier le RDCR *versus* TDM-1 de plus ou moins 23% ;
- Les analyses de sensibilité probabilistes du RDCR de tucatinib en association *versus* TDM-1 mettent en évidence l'incertitude associée à l'efficacité relative entre ces 2 traitements. Dans 18% des simulations, le tucatinib en association se retrouve dominé, c'est-à-dire plus cher et moins efficace. Ceci reflète les résultats de la méta-analyse en réseau (MAR) qui n'a pas permis de mettre en évidence de gain statistiquement significatif du tucatinib en association *versus* TDM-1 sur la survie globale.
- D'après la courbe d'acceptabilité multi-options, c'est la stratégie tras + capé qui maximise le bénéfice net pour une disposition à payer (DAP) jusqu'à environ 240 000 €/QALY, suivi du TDM-

1 jusque 255 000 €/QALY. Ça n'est qu'à partir de cette DAP de 255 000 €/QALY que le tucatinib en association est l'alternative qui maximise le bénéfice net. De plus, le tucatinib en association atteint un plateau de probabilité d'être coût-efficace à 70% à partir d'une DAP de 630 000 €/QALY.

- À partir d'une baisse de prix de 10%, le TDM-1 sort de la frontière d'efficience et les RDCR sont calculés *versus* tras + capé :
 - Une baisse de prix du tucatinib de 10% aboutit à un RDCR *versus* tras + capé de 240 031 €/QALY
 - Une baisse de prix du tucatinib de 15,5% aboutit à un RDCR *versus* tras + capé de 230 584 €/QALY
 - Des baisses de prix du tucatinib de 50% et 70% aboutiraient à des RDCR *versus* tras + capé de 152 483 €/QALY et 107 212 €/QALY.

1.1.3. Sur l'analyse d'impact budgétaire

Selon les termes de l'accord cadre du 5 mars 2021 conclu entre le CEPS et le Leem, lorsque le CA prévisionnel hors taxe en 2^e année de commercialisation est estimé inférieur à 50 millions d'euros, le choix d'intégrer dans le dossier une analyse d'impact budgétaire est laissé à la libre appréciation de l'industriel. Dans le cadre de ce dossier, aucune analyse d'impact budgétaire n'a été fournie par l'industriel.

Considérant l'incertitude de l'estimation de la population cible et des estimations de part de marché, le niveau de CA qui sera atteint après 2 ans de commercialisation est aussi incertain et pourrait dépasser 50 millions d'euros. Une analyse d'impact budgétaire aurait été utile pour documenter les impacts financiers attendus de l'introduction du produit sur le marché pour l'Assurance Maladie.

1.1.4. Conclusion de la commission

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

- sous les hypothèses retenues par l'industriel, le tucatinib en association au trastuzumab et à la capécitabine est associé à un RDCR de 298 148 € par QALY gagné (257 642 €/AV gagnée) versus TDM-1 (Kadcyla) sur 8 ans ;
- ce résultat est probablement sous-estimé puisqu'il ne prend pas en compte l'utilisation des traitements selon la posologie décrite dans les RCP. Une hypothèse non justifiée de dose moyenne administrée inférieure à celle présentée dans les RCP a été faite, minimisant ainsi les coûts d'acquisition. L'utilisation des doses indiquées dans les RCP augmente le RDCR de 28% (381 333 €/QALY) ;
- d'après la courbe d'acceptabilité multi-options, tucatinib en association devient la stratégie qui maximise le bénéfice net à partir d'une disposition à payer de 255 000 €/QALY. La probabilité pour que le tucatinib en association soit coût-efficace ne dépasse pas les 70% à partir d'une disposition à payer de 630 000 €/QALY ;
- l'analyse de référence conduit à un RDCR élevé probablement sous-estimé, des baisses de prix significatives sont nécessaires pour le diminuer. À titre d'exemple, des baisses de prix de 50% et 70% aboutissent à des RDCR *versus* trastuzumab + capécitabine de 152 483 €/QALY et 107 212 €/QALY respectivement ;

- des baisses de prix plus importantes seraient nécessaires pour atteindre ces mêmes résultats si l'efficacité relative versus TDM-1 est moindre et si les posologies en pratique courante étaient équivalents à celles des RCP.

1.1.5. Données complémentaires

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

- l'efficacité comparative sur le long terme par rapport à tous les traitements d'intérêt en France
- les doses de traitements effectivement administrées aux patients ;
- la qualité de vie des patients en pratique courante de soins.

1.2. Synthèse des réserves émises par la CEESP

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

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

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

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

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

Libellé de la réserve	-	+	++
Choix structurants			
Comparateurs : la sélection des comparateurs n'est pas exhaustive, mais justifiée par le manque de données disponibles, et la faible fréquence de prescription d'un grand nombre de protocoles différents.	-		
Modélisation			
Population simulée : la transposabilité de la population simulée par rapport à la population qui sera traitée en pratique courante de soins en France n'est pas complètement assurée puisqu'aucune patiente avec un score ECOG>1 n'était inclus dans l'analyse. Il s'agit d'un biais classique observé dans les essais cliniques en oncologie et les données de l'étude observationnelle permettent d'avoir une idée des proportions que cela représente (environ 30% des patients avec un score ECOG 2+).	-		
Traitement post-progression : on observe une différence entre les traitements post-progression administrés dans l'essai et ceux inclus dans l'analyse issus d'une enquête observationnelle en France. Les traitements administrés dans l'essai ne sont pas utilisés ou parfois pas disponibles en France actuellement. Seul l'impact sur les coûts peut être testé, et apparait marginal. Ces traitements pourraient avoir un impact sur l'extrapolation de la survie globale au long terme, s'ils venaient à modifier la survie des patients, mais aucune donnée ne permet de faire de telles hypothèses.	-		
Valorisation des coûts			
Coûts d'acquisition : une hypothèse d'intensité dose inférieure à celle des RCP est faite, sans qu'elle ne soit présentée, ni justifiée. Aucune analyse de sensibilité n'est réalisée sur ce paramètre pourtant susceptible d'augmenter les coûts d'acquisitions et donc le RDCR de façon importante.		+	

Complément A. Contexte de la demande

Tableau 2. Contexte administratif*

Objet	Description
Traitement	Tukysa (tucatinib), boîte de 84 comprimés de 150 mg et boîte de 88 comprimés de 50 mg. Posologie : 300mg 2 fois par jour de J1 à J21 sur un cycle de 21 jours jusqu'à progression, en association au trastuzumab et à la capécitabine.
Laboratoire	Seagen France
Domaine thérapeutique	Oncologie
Motif de l'examen	Primo-inscription
Listes concernées	Spécialités remboursables aux assurés sociaux Collectivités et divers services publics (CSP L.5123-2)
Indication de l'AMM	AMM centralisée en date du 11/02/2021 Libellé de l'indication AMM : « TUKYSA est indiqué, en association avec le trastuzumab et la capécitabine, pour le traitement des patients adultes atteints de cancer du sein HER2 positif localement avancé ou métastatique ayant reçu précédemment au moins 2 traitements anti-HER2. »
Indication demandée au remboursement	En association avec le trastuzumab et la capécitabine, pour le traitement des patients adultes atteints de cancer du sein HER2 positif localement avancé ou métastatique ayant reçu précédemment au moins 2 traitements anti-HER2.
SMR revendiqué	Important
ASMR revendiquée	Modérée (III)
Statut particulier	Non
ATU ou RTU	ATU nominative du 07/07/2020 au 09/12/2020 (47 patients traités). ATU de cohorte depuis le 09/12/2020 (118 patients traités, dont 25 patients initialement pris en charge dans le cadre d'ATU nominatives). Indication : « En association avec trastuzumab et capécitabine chez les patients adultes atteint d'un cancer du sein HER2+ localement avancé non résécable ou métastatique (y compris avec des métastases cérébrales) ayant progressé après deux lignes de traitement anti-HER2. »
Indemnité maximale d'ATU	Traitement fourni à titre gracieux.
Population cible	Population cible : entre 2 571 et 3 335 patients par an.
Dépense moyenne/patient	Dépense moyenne : ████████ € TTC par cycle de 21 jours, soit environ ████████ € TTC par an.
CA annuel	CA dans l'indication : environ ████████ 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	Allemagne : non commercialisé Espagne : non commercialisé Italie : non commercialisé Royaume-Uni : non commercialisé

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

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

Tableau 3. Contexte clinique

Objet	Description (source industrielle)
Mécanisme d'action du produit évalué	<p>Le principe actif du Tukysa est le tucatinib, un puissant inhibiteur sélectif du domaine intracellulaire de la tyrosine kinase (ITK) des récepteurs HER2 (Human Epidermal growth factor Receptor 2, appelé également erbB-2) administrable par voie orale. Il a une très faible action inhibitrice sur les récepteurs EGFR (Epidermal Growth Factor Receptor) et est plus de 1 000 fois plus sélectif pour HER2 que pour EGFR.</p> <p>Par son mécanisme d'action, le tucatinib inhibe les voies de signalisation cellulaire de la PI3 (phosphatidylinositol-3) kinase et des MAP (mitogen activated protein) kinases dépendantes du récepteur HER2, qui sont impliquées dans la prolifération cellulaire, la survie tumorale et le processus de métastase.</p> <p>Son mode d'action sélectif avec une très faible action inhibitrice sur les récepteurs EGFR, qui le distingue des autres traitements ITK inhibant à la fois HER2 et EGFR avec une puissance similaire, permet de réduire les toxicités induites par cette voie d'action (notamment les rashes sévères et les affections gastro-intestinale).</p> <p>Le rationnel de son association avec le trastuzumab et la capécitabine est basé sur le principe de double blocage des récepteurs HER2 et sur la synergie entre la chimiothérapie cytotoxique et le trastuzumab, qui ont démontré une augmentation de l'efficacité du traitement au stade métastatique de la maladie.</p>
Pathologie concernée	Cancer du sein HER2 positif localement avancé ou métastatique.
Prise en charge thérapeutique	<p>La prise en charge repose sur un traitement systémique associant une thérapie ciblée anti-HER2 à la chimiothérapie et à l'hormonothérapie en cas de récepteurs hormonaux présents. Dans certains cas, la radiothérapie locale peut être proposée si les patients sont éligibles. Il est primordial de maintenir une action anti-HER2 au stade métastatique, quelle que soit la ligne de traitement :</p> <ul style="list-style-type: none"> – Depuis 2013, le traitement standard de 1^{re} ligne du cancer du sein métastatique HER2+ est le trastuzumab en association au pertuzumab (Perjeta) et à un taxane, – En cas de progression de la maladie, il est recommandé de maintenir un traitement anti-HER2 en 2^e ligne de traitement et de privilégier un traitement par trastuzumab emtansine (T-DM1, Kadcyla) en monothérapie. <p>Le traitement des patients après progression sous pertuzumab et T-DM1 est un défi clinique et le pronostic de ces patients reste défavorable. Il n'existe pas à ce jour de traitement standard recommandé à ce stade de la maladie. Les options thérapeutiques préconisées pour ces patients comprennent, sans pouvoir les hiérarchiser, une thérapie ciblée anti-HER2 avec le trastuzumab ou le lapatinib (Tyverb), en association avec une chimiothérapie cytotoxique, telle que la capécitabine ou un autre agent cytotoxique. En complément, le trastuzumab avec le lapatinib peut aussi être envisagé. Une monothérapie par trastuzumab emtansine doit être proposée si le patient ne l'a pas reçu en 2^{ème} ligne de traitement.</p> <p>Chez les patients ayant développé des métastases cérébrales, aucun traitement n'a démontré son efficacité sur la survie sans progression et la survie globale ne dispose d'AMM spécifique à ce stade de la maladie.</p>
Place revendiquée dans la stratégie thérapeutique	Le tucatinib est administré en association au trastuzumab et à la capécitabine après au moins 2 traitements anti HER2.

Tableau 4. Essais cliniques en cours

Nom de l'étude	Schéma de l'étude
HER2CLIMB-02	Etude de phase 3, randomisée, contrôlée, en double-aveugle pour évaluer l'efficacité et la tolérance du tucatinib en association avec T-DM1 par rapport au placebo en association à T-DM1 chez les patients atteints de cancer du sein localement avancé ou métastatique HER2+ ayant été traité par un taxane et trastuzumab.

MOUNTAINEER

Etude de phase 2, randomisée, en ouvert pour évaluer l'efficacité et la tolérance du tucatinib en monothérapie ou en association avec le trastuzumab chez les patients atteints de cancer colorectal HER2+.

2. Complément B. Tableaux de synthèse

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

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEESP	Réserve
Objectif		
L'objectif est d'évaluer l'efficacité du tucatinib en association avec le trastuzumab et la capécitabine chez les patients adultes atteints d'un cancer du sein HER2+ localement avancé ou métastatique ayant précédemment reçu au moins deux traitements anti-HER2, par rapport aux traitements utilisés actuellement en pratique courante.	La définition de l'objectif est cohérent avec la demande de remboursement et la population pour laquelle le tucatinib a reçu l'AMM.	Pas de réserve
Choix structurants		
Type d'analyse : Analyse coût-utilité + Analyse coût-efficacité	Conforme	Pas de réserve
Perspective : collective	Conforme	Pas de réserve
Horizon temporel : vie entière, fixé à 8 ans. <i>Analyse de sensibilité à 5 ans (RDCR +12,6%) et 10 ans (RDCR -1,7%).</i>	L'utilisation d'un horizon temporel vie entière est correctement justifié. Le choix de la durée fixée à 8 ans est acceptable et repose sur l'histoire naturelle de la maladie, et le stade avancé de des patients concernés.	Pas de réserve
Actualisation : 2,5% <i>Analyses de sensibilité : 0% (RDCR -4,7%), 4,5% (RDCR -1,7%)</i>	Conforme	Pas de réserve
Population d'analyse : Il s'agit de la population de l'indication de Tucatinib : patients adultes atteints d'un cancer du sein HER2+ localement avancé ou métastatique, ayant reçu préalablement au moins deux traitements anti-HER2. Sous-population d'analyse : patients avec métastases cérébrales, cette population était pré-spécifiée au protocole de l'essai clinique évaluant le tucatinib.	La définition de la population d'analyse est cohérente avec l'objectif de l'évaluation.	Pas de réserve
Options comparées Intervention évaluée : Tucatinib en association au trastuzumab et à la capécitabine (appelée Tuc + tras + capé)	La méthode de sélection ainsi que les comparateurs finalement inclus dans l'analyse sont acceptables.	Réserve mineure

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEESP	Réserve
<p>Comparateurs :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Trastuzumab + capécitabine (appelé Tras + capé) - Lapatinib + capécitabine (appelé Lap + capé) - T-DM1 <p>Le choix des comparateurs se fonde sur :</p> <ul style="list-style-type: none"> - les recommandations internationales, françaises et européennes, - les résultats d'une étude observationnelle menée par Kantar Health, décrivant la prise en charge en pratique courante de soins en France auprès d'un échantillon de praticiens (présentés dans le complément C Tableau 5), - la disponibilité des données cliniques dans la population d'indication pour les comparateurs. <p>Au regard de ces éléments, 3 comparateurs n'ont pas été inclus dans l'analyse, bien qu'ils soient recommandés et utilisés en pratique courante de soins, du fait de l'impossibilité de les inclure dans un réseau de comparaison indirecte. Il s'agit de l'association du trastuzumab à la vinorelbine ou à la gemcitabine, ainsi que le traitement par Trastuzumab deruxtecan.</p> <p><i>Analyses de sensibilité dans la sous population avec métastases cérébrales : inclusion du seul comparateur de l'essai clinique, soit trastuzumab + capécitabine, en l'absence de donnée spécifique à cette population pour les autres options thérapeutiques pour mener une méta-analyse en réseau.</i></p>	<p>Bien que les comparateurs inclus représentent la majorité des traitements administrés à ces patients, l'étude observationnelle de Kantar Health met en évidence l'administration d'un grand nombre de protocoles différents. D'après cette étude, il manquerait dans la sélection des comparateurs de l'analyse d'efficacité environ 35% des traitements administrés en pratique courante de soins.</p> <p>Leur exclusion apparaît justifiée au regard, d'une part, de la faible fréquence d'utilisation de certains d'entre eux (près de 20% des patients ont reçu un protocole avec une fréquence de prescription inférieure à 5%), et d'autre part, de l'absence de donnée clinique disponible pour les combinaisons utilisées chez plus de 5% des patients, ne permettant pas de les inclure dans un réseau de comparaison indirecte.</p> <p>Au final, les comparateurs intégrés dans le dossier représentent plus de 60% des protocoles utilisés dans la pratique en vie réelle.</p> <p>Il est noté que le développement concomitant avec Enerthu ne permettait pas de l'intégrer dans l'évaluation.</p>	

Modélisation

<p>Population simulée : elle correspond à la population de l'essai de phase II HER2CLIMB, évaluant l'efficacité et la tolérance du tucatinib en association avec le trastuzumab et à la capécitabine versus le trastuzumab + la capécitabine. Cet essai a inclus 612 patients (ratio 2 :1).</p> <p>Les caractéristiques de la population simulée sont détaillées dans le complément C, Tableau 6.</p> <p>Analyse de la représentativité :</p> <p>La transposabilité de la population simulée à la population française est discutée au regard des données de l'étude observationnelle menée par Kantar Health. Les caractéristiques de ces patients sont détaillées dans le complément C Tableau 6.</p>	<p>La transposabilité des caractéristiques de la population simulée à celles de la population qui sera traitée en France n'est pas complètement assurée, en raison de l'absence de patients inclus dans l'essai HER2CLIMB avec un score ECOG>1.</p> <p>Cette différence, bien que communément observée dans les essais cliniques en oncologie, ajoute de l'incertitude sur la transposabilité du résultat en pratique courante.</p> <p>D'après l'enquête observationnelle, les patients avec un score ECOG>1 pourraient représenter 33% de la population d'analyse.</p>	Réserve mineure
---	---	-----------------

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEESP	Réserve
<p>Cette comparaison met en évidence plusieurs différences :</p> <ul style="list-style-type: none"> – Les patientes françaises sont en moyenne plus âgées : 61 ans dans l'étude de Kantar versus 54 ans en moyenne dans l'essai ; – Aucun patient avec un score ECOG > 1 n'était inclus dans l'essai, alors qu'ils représentent 33% des patients dans l'étude de Kantar. <p>Les auteurs précisent que ces différences sont classiquement observées, puisqu'il est habituel d'inclure des patients avec un meilleur état de santé dans les essais cliniques, par rapport à la population qui serait susceptible de recevoir le traitement en pratique courante de soins.</p> <p>Finalement, l'industriel conclut à la bonne représentativité de la population simulée à la population qui sera traitées en France.</p>		
<p>Modèle : Modèle de cohorte de type « aire sous la courbe » (modèle de survie partitionnée) à 3 états de santé mutuellement exclusifs ;</p> <p>États du modèle</p> <ul style="list-style-type: none"> – Survie sans progression (SSP) – Survie post-progression (SPP) – Décès 	<p>La structure du modèle est acceptable au regard de l'histoire naturelle de la maladie, et des données disponibles pour renseigner l'évolution des patients.</p>	<p>Pas de réserve</p>
<p>Événements intercurrents</p> <p>Effets indésirables (EI) : prise en compte des EI de grade 3 et 4. Ils ont un impact sur l'utilité et les coûts modélisé en une fois au 1^{er} cycle du modèle.</p> <p>Durée de traitement : Elle dépend du traitement reçu et est modélisée par l'intermédiaire de la survie sans progression de l'analyse de référence. Il est fait l'hypothèse simplificatrice que les patients sont traités jusqu'à progression de la maladie, en l'absence de donnée sur les durées de traitement spécifiques à chaque comparateur.</p> <p>Traitement post-progression : Modalisation en termes de coûts uniquement. Les traitements sélectionnés sont ceux décrits dans l'étude observationnelle de Kantar Health s'appuyant sur la pratique clinique française. La proportion de patient ayant un traitement post progression est basée sur les données de l'essai HER2CLIMB.</p>	<p>Le modèle ne tient pas compte d'un éventuel arrêt de traitement en lien avec la tolérance du protocole considéré ou de l'observance du patient. Toutefois, le choix d'utiliser la durée en survie sans progression est conservateur.</p>	<p>Pas de réserve</p>

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEESP	Réserve
<p>Gestion de la dimension temporelle</p> <p>Durée de simulation : 8 ans</p> <p>Cycles : 1 semaine, avec correction de demi-cycle.</p> <p>Hypothèses d'extrapolation :</p> <ul style="list-style-type: none"> – L'hypothèse des risques proportionnels est vérifiée pour tous les comparateurs, pour la survie sans progression (SSP) et la survie globale (SG) permettant l'application de hasard ratio pour dériver l'efficacité relative dans le temps de tous les comparateurs versus trastuzumab + capécitabine ; – L'effet traitement relatif est supposé maintenu dans le temps ; – Les scores d'utilité sont invariants dans le temps. <p><i>Analyses de sensibilité : diminution de l'effet traitement dans le temps.</i></p>	<p>Acceptable</p>	<p>Pas de réserve</p>
<p>Méthodes d'estimation des courbes de survie</p> <p>Extrapolation des courbes de survie sans progression (SSP) et de survie globale (SG) du bras trastuzumab + capécitabine de l'essai HER2CLIMB. Des hasard ratio (HR) issus d'une méta-analyse en réseau (MAR) sont appliqués à ces courbes pour dériver la survie des autres traitements inclus dans l'analyse.</p> <ul style="list-style-type: none"> – Estimation et extrapolation des courbes de SSP et de SG du bras trastuzumab + capécitabine (bras de référence) <p>Les courbes de SSP et de SG de l'essai HER2CLIMB ont été utilisées. Une distribution paramétrique a été appliquée à chacune de ces 2 courbes afin de les extrapoler au-delà de la période d'observation.</p> <p>La sélection de la distribution paramétrique pour l'analyse de référence a été effectuée selon les recommandations de Latimer : vérification de l'hypothèse de proportionnalité des risques, évaluation de la qualité de l'ajustement statistique, inspection visuelle et plausibilité clinique. Le détail est présenté en complément C du Tableau 7 au Tableau 12.</p> <p>La fonction Spline Weibull (2 nœuds) a été sélectionnée aussi bien pour l'extrapolation de la SSP que pour celle de la SG (Figure 2 et Figure 4 du complément C). Des analyses de sensibilités ont été conduites faisant varier la sélection de la fonction paramétrique.</p>	<p>Les sources de données mobilisées et la méthode d'estimation des courbes de survie sont acceptables.</p> <p>La MAR conduite par l'industriel est très complète et offre la possibilité d'inclure de nombreux comparateurs en fonction de la pratique locale. De nombreuses analyses utilisant différentes méthodes ont été conduites sur le réseau initial (plus important que le réseau sélectionné pour la France) permettant une discussion approfondie des résultats obtenus. La MAR a notamment été conduite selon les approches bayésienne ou fréquentiste, avec effet fixe ou aléatoire, avec la méthode des hasard ratio ou celle des polynômes fractionnaires.</p> <p>Le choix d'utiliser les résultats de la méthode des HR à effet fixe est correctement justifié, au regard du réseau sélectionné pour la France.</p> <p>Les résultats de la MAR présentés sous la forme de comparaison 2 à 2 (détaillé dans le complément C) apporte une information intéressante sur les niveaux de significativité des différents HR sur la SSP et la SG.</p> <p>On note en effet qu'il n'est pas évident de conclure à une efficacité en faveur de tucatinib versus TDM-1 sur la SSP et la SG. De même, les résultats de la comparaison du TDM-1 vs tras+cap ne mettent pas en avant une différence statistiquement significative sur la SG en faveur du TDM-1. Ces résultats s'interprètent donc avec précaution. Leur utilisation dans l'analyse de l'efficacité ajoute un certain niveau d'incertitude sur le long terme. L'analyse de sensibilité faisant l'hypothèse d'une diminution de l'efficacité</p>	<p>Pas de réserve</p>

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEESP	Réserve												
<p>– Estimation des courbes de survie pour les autres traitements</p> <p>Les HR issus de la MAR ont été appliqués aux courbes de SSP et de SG obtenues pour le bras trastuzumab + capécitabine.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Pour les données de SSP et de SG : l'hypothèse des risques proportionnels était vérifiée pour l'ensemble des 4 études incluses dans le réseau de la MAR (d'après l'examen visuel des diagrammes logarithmiques et le test des résidus de Schoenfeld). • Au regard de ces données, une MAR à risques proportionnels a été conduite, selon un modèle bayésien à effet fixe (du fait du nombre limité d'essais). • Une analyse de sensibilité a été conduite utilisant un modèle bayésien à effet aléatoire pour les données de SSP. <p>Les HR issus de la MAR appliqués dans le modèle sont présentés dans le tableau ci-dessous.</p> <table border="1" data-bbox="147 770 936 1050"> <thead> <tr> <th>HR vs Tras+capé [ICr95]</th> <th>Lap + capé</th> <th>TDM-1</th> <th>Tuc + Tras + capé</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>SSP</td> <td>0,97 [0,79 ; 1,19]</td> <td>0,63 [0,48 ;0,82]</td> <td>0,54 [0,42 ; 0,68]</td> </tr> <tr> <td>SG</td> <td>1,13 [0,91 ; 1,40]</td> <td>0,78 [0,59 ;1,04]</td> <td>0,67 [0,50 ;0,88]</td> </tr> </tbody> </table> <p>Le détail du réseau de la MAR, ainsi que les courbes de survie obtenue via l'application des HR sont présentés en complément C (de la Figure 5 à la Figure 10).</p>	HR vs Tras+capé [ICr95]	Lap + capé	TDM-1	Tuc + Tras + capé	SSP	0,97 [0,79 ; 1,19]	0,63 [0,48 ;0,82]	0,54 [0,42 ; 0,68]	SG	1,13 [0,91 ; 1,40]	0,78 [0,59 ;1,04]	0,67 [0,50 ;0,88]	<p>relative de tous les traitements dans le temps permet de discuter, en partie, l'impact sur le résultat de l'efficacité au long terme (environ +10% sur le RDCR).</p>	
HR vs Tras+capé [ICr95]	Lap + capé	TDM-1	Tuc + Tras + capé											
SSP	0,97 [0,79 ; 1,19]	0,63 [0,48 ;0,82]	0,54 [0,42 ; 0,68]											
SG	1,13 [0,91 ; 1,40]	0,78 [0,59 ;1,04]	0,67 [0,50 ;0,88]											
<p>Méthodes d'estimation des événements intercurrents</p> <p>Effets indésirables : EI de grade 3 et 4 avec une fréquence >1% observés dans l'essai HER2CLIMB, ce qui permet de prendre en compte 75,8% des EI du bras tucatinib, et 69,7% des EI du bras comparateur. Afin de prendre en compte l'occurrence des EI, les taux d'EI ont été estimés en utilisant le nombre</p>	<p>Les méthodes d'estimation des EI et de la durée de traitement sont acceptables.</p> <p>Concernant la prise en compte des traitements post-progression, l'utilisation des données de l'étude observationnelle plutôt que celles de l'essai HER2CLIMB pour définir la répartition des traitements, ne permet pas de faire le lien entre les données de survie extrapolées pour le bras tras+capé et les données de coût modélisées.</p>	<p>Réserve mineure</p>												

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEESP	Réserve
<p>total d'événements survenus dans l'étude plutôt que le nombre de patients. Pour les autres comparateurs, les fréquences sont reprises de l'essai EMILIA. La liste des EI et leur fréquence sont présentées dans le complément C Tableau 14.</p> <p>Durée de traitement : utilisation des courbes de SPP obtenues pour chaque comparateur. À titre d'information, les durées moyennes de traitement modélisées sont présentées dans le complément C, Tableau 13.</p> <p>Traitements post-progression : pas de prise en compte des effets des traitements post-progression sur la survie. La proportion de patients recevant un traitement post-progression est issue de l'étude HER2CLIMB, elle est homogène entre les 2 bras est estimée à 73%.</p> <p>La nature des traitements administrés et leur fréquence d'utilisation sont issues de l'étude observationnelle française Kantar Health. La durée de chaque traitement provient également de cette étude. La répartition des traitements est détaillée dans le complément C Tableau 15.</p> <p>L'industriel justifie la non-utilisation des données de l'essai HER2CLIMB pour définir la répartition des traitements post-progression, en raison de l'administration d'un grand nombre de traitements non disponibles en France dans la prise en charge du cancer du sein métastatique tels que le margetuximab, le ZW25, le MCL-128, le neratinib, le poziotinib, le pyrotinib, le DS-8201A, le SYD985 et le DHES0815A. De ce fait, il n'était pas possible de valoriser tous les traitements reçus dans l'essai. De plus, dans cette logique, il aurait fallu appliquer la répartition des traitements post-progression observés dans l'essai des comparateurs (EMILIA), or ces données ne sont pas disponibles.</p> <p>Une analyse de sensibilité a tout de même été conduite, en ne retenant que les traitements administrés post-progression dans HER2CLIMB et disponibles en France. Cette analyse n'impacte que très peu le résultat.</p> <p><i>Analyse de sensibilité : Non-prise en compte des EI, répartition des traitements post-progression d'après l'essai HER2CLIMB (2 hypothèses de répartitions différentes pour les comparateurs).</i></p>	<p>On note que les traitements administrés dans l'essai sont finalement assez différents de ce qui observé dans l'étude de Kantar, sans que l'industriel ne discute ces différences et leur impact sur l'extrapolation au long terme de la SG de l'essai. Ceci soulève la question de la transposabilité du suivi des patients dans l'étude par rapport à ce qui pourrait être fait en pratique courante.</p> <p>Néanmoins, les traitements ultérieurs n'ayant qu'une influence sur les coûts dans le modèle, l'impact d'un changement de répartition afin de se rapprocher de ce qui a été fait dans l'essai, n'impacte que très faiblement le résultat.</p>	

Validation

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEESP	Réserve
<p>Validation interne : contrôle qualité du modèle Excel réalisé par un évaluateur non en charge du développement du modèle (vérification des données d'entrée et validation de la programmation).</p> <p>Présentation du modèle à des experts cliniques pour s'assurer de la bonne modélisation de la prise en charge.</p> <p>Validation externe : Deux études ont été identifiées pour la validation externe du modèle :</p> <ul style="list-style-type: none"> – l'étude de Saura et al. (2020), est un essai randomisé de phase III comparant le neratinib, en association à la capécitabine, au lapatinib, en association à la capécitabine, chez les patients atteints d'un cancer du sein HER2 + métastatique, ayant reçu précédemment au moins deux traitements anti-HER2. Le recul de cette étude est plus long que celui de l'essai HER2CLMB, avec un suivi maximum de 3 ans. – l'étude de Yokoe et al. (2021) il s'agit d'une étude en vie réelle menée au Japon dans 17 centres hospitaliers entre avril 2014 et décembre 2018, évaluant l'efficacité des traitements reçus après un traitement par T-DM1 chez les patients atteints d'un cancer du sein métastatique HER2+. <p>Les sorties du modèle en termes de SSP et SG pour le bras trastuzumab + capécitabine de l'essai HER2CLIMB ont été comparées aux résultats de ces 2 études. Afin de discuter de la comparabilité des résultats, les caractéristiques des patients de ces 2 études sont présentées au regard de celles des patients de l'essai HER2CLIMB. Cette comparaison est détaillée dans le Tableau 31 du complément C.</p> <p>La comparaison visuelle des courbes de SSP et SG a été présentée et semblait conforter les extrapolations sur le court terme. Le détail de ces comparaisons est présenté dans le complément C (Tableau 32 et Tableau 33, Figure 11 et Figure 12).</p> <p>Validation croisée : aucun autre modèle coût-utilité ou coût-efficacité évaluant le tucatinib n'était disponible au moment du dépôt du présent dossier.</p>	<p>Les discussions sur la validation interne et externe sont acceptables.</p>	<p>Pas de réserve</p>
Estimation de l'utilité		
<p>Sources de données : recueil de données au cours de l'essai HER2CLIMB via le questionnaire EQ-5D-5L, administré aux patients à l'inclusion puis tous les 2 cycles jusqu'au cycle 12, puis tous les 3 cycles. Les patients ont également</p>	<p>Les sources de données pour les scores d'utilité ainsi que leur valorisation sont acceptables. Les analyses de sensibilités conduites permettent de discuter l'incertitude associée aux données d'utilité.</p>	<p>Pas de réserve</p>

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEESP	Réserve												
<p>répondu au questionnaire environ 30 jours après la fin du traitement de l'étude, pour déterminer les scores d'utilité de l'état post-progression. Les scores ont été valorisés sur la matrice française, puis analysés au moyen d'un modèle mixte.</p> <p>Application de scores de désutilité sur les EI issus de la littérature, le détail est présenté dans le complément C Tableau 20.</p> <p>Scores d'utilité introduits dans le modèle</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>État de santé</th> <th>Utilité EQ-5D-5L (HER2CLIMB)</th> <th>Utilité EQ-5D-3L (crosswalk)</th> <th>Utilité Lloyd et al. 2006</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>SSP</td> <td>0,891</td> <td>0,724</td> <td>0,786</td> </tr> <tr> <td>SPP</td> <td>0,813</td> <td>0,636</td> <td>0,538</td> </tr> </tbody> </table> <p><i>Analyses de sensibilité : mapping des scores issus de l'essai HER2CLIMB en EQ-5D-3L via la méthode du crosswalk ; utilisation des données de la publication de Lloyd et al. 2006 ; non prise en compte des EI.</i></p>	État de santé	Utilité EQ-5D-5L (HER2CLIMB)	Utilité EQ-5D-3L (crosswalk)	Utilité Lloyd et al. 2006	SSP	0,891	0,724	0,786	SPP	0,813	0,636	0,538		
État de santé	Utilité EQ-5D-5L (HER2CLIMB)	Utilité EQ-5D-3L (crosswalk)	Utilité Lloyd et al. 2006											
SSP	0,891	0,724	0,786											
SPP	0,813	0,636	0,538											

Estimation des coûts

Le détail des coûts est présenté dans le complément C, du Tableau 21 au Tableau 29.

Coûts d'acquisition : d'après RCP et la base des médicaments. Le calcul des doses est réalisé à partir du poids et de la surface corporelle moyens des patients inclus dans l'essai, soit 69,5kg et 1,8m² respectivement. Il est fait l'hypothèse que seule la forme IV du trastuzumab est utilisée. Aucune perte de reliquat n'est prise en compte.

Les patients traités par le tucatinib ont un traitement concomitant à base de loperamide.

Coût d'administration : prise en compte des hospitalisations nécessaires pour l'administration du trastuzumab, TDM-1, pertuzumab, eribuline, vinorelbine et gemcitabine. Valorisation via ENC 2018. Un coût de transport aller/retour est appliqué à chaque administration.

Suivi médical : consultations, examens biologiques et radiologiques. Fréquence et nature du suivi reprises de l'étude observationnelle conduite par

Coûts d'acquisition :

L'industriel ne précise pas dans son rapport qu'est faite l'hypothèse d'une réduction de la dose administrée par rapport à la posologie du RCP pour le tucatinib, la capécitabine, le trastuzumab et le TDM-1. Ces informations ne sont visibles que dans le modèle Excel, et sont reprises dans le tableau ci-dessous :

Traitement	Intensité de dose	Source
Tuc + Tras + Capé		
Tucatinib	89%	HER2CLIMB
Capécitabine	74%	HER2CLIMB
Trastuzumab IV (cycle 1)	100%	Hypothèse : 1 ^{re} dose correspond au RCP

Réserve importante

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEESP		Réserve		
<p>Kantar Health en France en 2020. Valorisation via les données disponibles sur Ameli.fr, tarif CCAM et TNB.</p> <p>Événements indésirables : considérés comme étant tous pris en charge à l'hôpital et valorisés via ENC 2018. Un coût de transport aller/retour est appliqué pour chaque EI.</p> <p>Transport sanitaire : valorisé via le rapport de l'IGAS 2016.</p> <p>Soins de fin de vie : valorisés via ENC 2018. Un coût de transport aller est pris en compte.</p> <p>La synthèse des hypothèses sur les coûts est présentée dans le complément C, Tableau 30.</p> <p><i>Analyses de sensibilité : hypothèse de poids et surface corporelle moyen différente (70kg et 1,7 m² respectivement) ; administration pour certains patients du trastuzumab sous forme SC ; hypothèse de non-partage de flacon ; variation du prix (RDCR = a x prix + constante).</i></p>	Trastuzumab IV (cycle 2+)	74%	Hypothèse : dose égale à celle de la capécitabine		
	Tras + Capé				
	Capécitabine	79%	HER2CLIMB		
	Trastuzumab IV (cycle 1)	100%	Hypothèse : 1re dose correspond au RCP		
	Trastuzumab IV (cycle 2+)	79%	Hypothèse : dose égale à celle de la capécitabine		
	Lap + Capé				
	Lapatinib	100%	Verma, 2012		
	Capécitabine	96%			
	T-DM1				
	T-DM1	97%	Verma, 2012		
<p>Ce choix implique de faire des hypothèses pour l'administration du trastuzumab en IV, et met en avant une différence de dose de la capécitabine entre les bras de traitement de l'essai HER2CLIMB, sans que celle-ci ne soit explicitée.</p> <p>Cette hypothèse n'apparaît pas justifiée et n'a pas été testée par les auteurs en analyse de sensibilité. À titre exploratoire, la HAS a conduit une analyse faisant l'hypothèse que les patients reçoivent 100% de la dose décrite dans les posologies des RCP. Cette hypothèse augmente le RDCR d'environ 28% (381 333 €/QALY).</p>					

Analyse de l'incertitude

Choix structurants : horizon temporel, taux d'actualisation.

Hypothèses et choix méthodologiques de modélisation : résultats de la MAR sur la SSP, distribution des lois d'extrapolation, non prise en compte des EI, sources d'estimation des scores d'utilité, pas de partage des flacon, prise

Acceptable

Pas de réserve

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEESP	Réserve
<p>en compte de la forme SC du trastuzumab, description des traitements ultérieurs, variation du prix (-5%, -10% et -15%).</p> <p>Analyse déterministe sur les paramètres : bornes arbitraires (+/- 20%) ou bornes des IC95%. Variables testées : Poids, HR de la MAR, scores d'utilité, coûts</p> <p>Analyse probabiliste (liste des variables incluses) :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Caractéristiques de la population (âge, poids, surface corporelle) : distribution Normale - Paramètres des fonctions paramétriques : distribution Log normale - Durée des EI et proportion de patients ayant un EI : distribution Normale et Beta respectivement - Scores d'utilité et désutilités : distribution Beta - Dose d'intensité relative des traitements et proportion de patients recevant chaque traitement en SPP : distribution Beta - Coûts : distribution Gamma 		

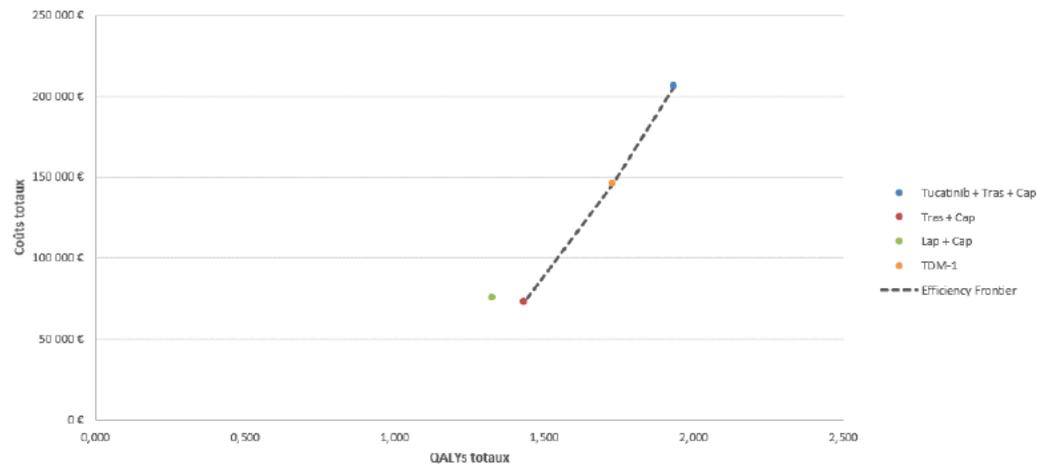
2.2. Étude d'efficacité : synthèse des résultats et de l'analyse de l'incertitude

Résultats de l'analyse de référence

Résultats

Stratégie	Coûts (€)	QALYs	AV	RDCR (€/AV)	RDCR (€/QALY)
Tras+capé	73 004	1,43	1,70	-	-
Lap + capé	75 597	1,33	1,57	Dominé	Dominé
T-DM1	145 787	1,73	2,04	219 081	243 628
Tuc+tras+capé	206 198	1,93	2,27	257 642	298 148

Frontière d'efficacité



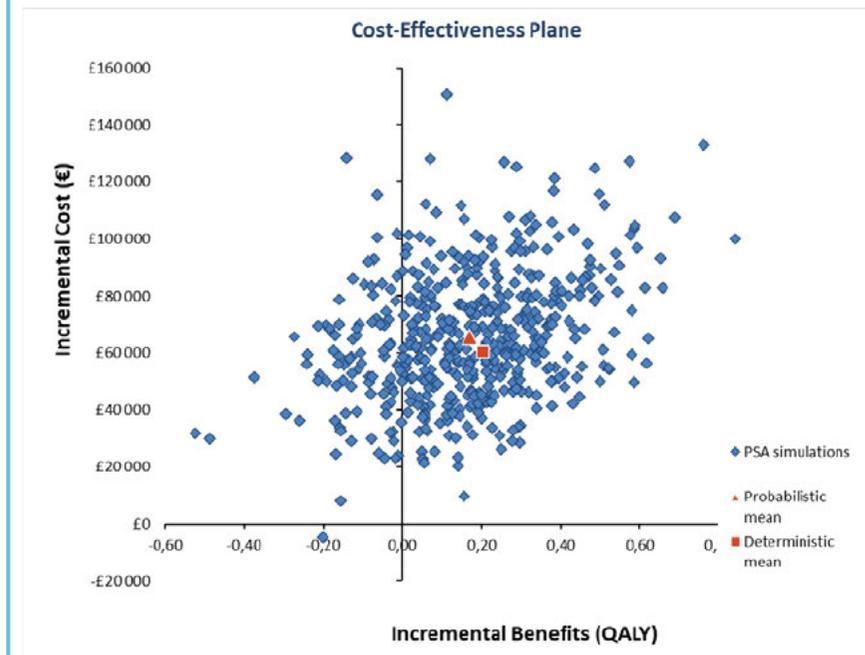
Détail du résultat sur les coûts

Poste de coût	tucatinib + trastuzumab + capécitabine	trastuzumab + capécitabine	lapatinib + capécitabine	T-DM1

Analyse probabiliste associée

Analyse de sensibilité probabiliste : tuc+tras+capé vs TDM-1

On observe que 18% des simulations sont dans le cadran Nord-Ouest, indiquant que l'association tuc+tras+capé est dominée par le TDM-1.



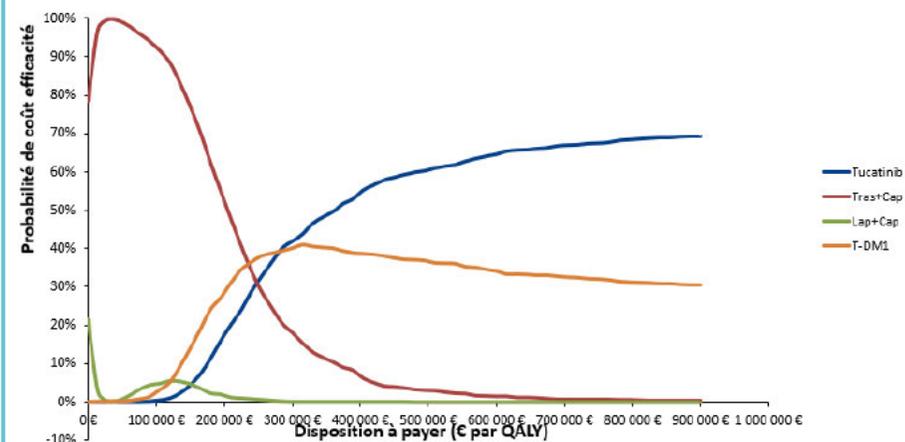
Courbe d'acceptabilité multi-options

Pour une DAP allant jusqu'à environ 240 000 €/QALY, c'est le trastuzumab + capécitabine qui maximise le bénéfice net. Au-delà de cette DAP, c'est au tour du T-DM1 jusqu'à une DAP d'environ 255 000 €/QALY, où le tucatinib en association au trastuzumab et à la capécitabine devient la stratégie qui maximise le bénéfice. Il a une

Coût total des traitements	██████	13 851 €	20 432 €	80 950 €
Acquisition	██████	7 847 €	20 432 €	75 622 €
Administration	██████	6 004 €	0 €	5 328 €
Coût du traitement concomitant	████	0 €	0 €	0 €
Coût de suivi en SSP	██████	12 052 €	11 166 €	18 782 €
Coût des Els	██████	1 387 €	1 130 €	1 059 €
Coût des soins de fin de vie	██████	6 857 €	6 885 €	6 773 €
Coût total des traitements en survie post-progression (acquisition et administration)	██████	18 890 €	18 882 €	18 726 €
Coût de suivi en survie post-progression	██████	19 966 €	17 101 €	19 499 €
COÛT TOTAL	206 198 €	73 004 €	75 597 €	145 787 €

Les résultats de l'analyse pour la sous-population avec métastase sont présentés dans le complément C.

probabilité stable d'être coût-efficace de 70% à partir d'une disposition à payer de 630 000 €/QALY.

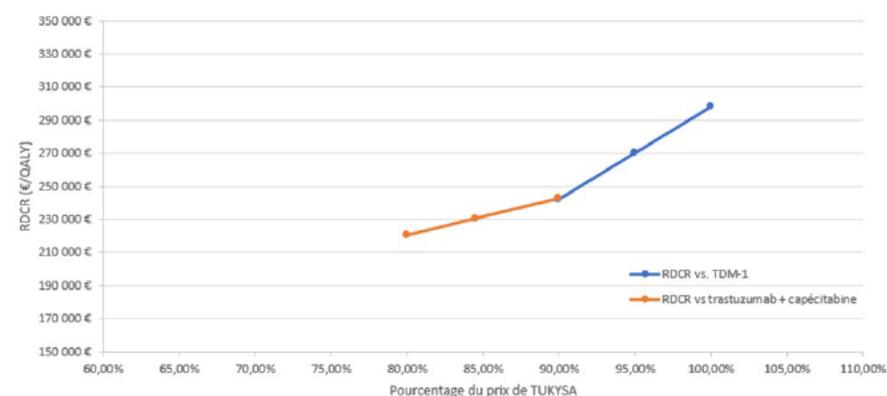


Variation du RDCR en fonction du prix

Une baisse de prix de 5% de TUKYSA induit une baisse du RDCR de 9,4% pour le RDCR vs T-DM1 égal à 270 150 €/QALY. À partir d'une baisse de prix de 10%, la frontière d'efficacité est modifiée. T-DM1 est alors dominé par extension et il ne reste que TUKYSA et trastuzumab + capécitabine sur la frontière.

Impact des variations du prix du tucatinib sur le RDCR versus trastuzumab + capécitabine :

- une diminution du prix de 5% aboutit à une baisse du RDCR de 4,4%
- une diminution du prix de 10% aboutit à un RDCR de 243 031 €/QALY
- une diminution du prix de 15,5% aboutit à un RDCR 230 584 €/
- des baisses de prix de 50% et 70% génèrent respectivement des RDCR de 152 483 €/QALY et 107 212 €/QALY.



Analyse de l'incertitude

Principales hypothèses sources d'incertitude

Hypothèses et choix méthodologiques de modélisation	Analyse de sensibilité)	RDCR (€/QALY)	Variation du RDCR
RDCR de l'analyse de référence : 298 148 €/QALY			
Distribution de la loi d'extrapolation de la SSP	Fonction Spline Weibull (1 nœud)	288 968	-3,2%
	Fonction Spline Weibull (3 nœuds)	341 272	12,6%
Distribution de la loi d'extrapolation de la SG	Fonction Weibull	334 354	10,8%
	Fonction Gamma généralisée	313 641	4,9%
	Fonction Spline Weibull (1 nœud)	328 968	9,4%
	Fonction Spline Weibull (3 nœuds)	265 726	-12,2%
Méta-analyse en réseau de la SSP	Modèle à effets aléatoires	293 261	-1,7%
Diminution de l'effet traitement	Diminution de l'effet traitement après 2 ans (suivi maximum de l'essai HER2CLIMB)	330 692	9,8%
Survenue des Els	Absence de prise en compte des Els	294 896	-1,1%
Partage des flacons	Absence de partage des flacons	226 338	-31,7%

Forme SC du trastuzumab	Prise en compte de la forme SC du trastuzumab	322 949	7,7%
Sources utilisées	Données de la littérature Lloyd et al.	362 570	17,8%
	Données d'utilité estimées par la méthode du crosswalk	371 083	19,7%
Traitements ultérieurs	Traitements ultérieurs issus de l'étude clinique HER2CLIMB (analyse 1)	303 694	1,8%
	Traitements ultérieurs issus de l'étude clinique HER2CLIMB (analyse 2)	288 483	-3,4%
Caractéristiques des patients	Données du rapport d'activité du CEPS (70kg et 1,7 m2)	293 324	-1,6%
Prix de l'association trastuzumab + capécitabine	Diminution du PPTTC de trastuzumab et capécitabine de 10%	291 750	-2,2%
	Diminution du PPTTC de trastuzumab et capécitabine de 30%	278 955	-6,9%
	Diminution du PPTTC de trastuzumab et capécitabine de 50%	266 159	-12,0%

Principales variables sources d'incertitude statistique RDCR vs TDM-1

Paramètres	Valeurs du paramètres		RDCR (€/QALY)		Variation du RDCR	
	Bornes basses	Bornes hautes	Bornes basses	Bornes hautes	Bornes basses	Bornes hautes
RDCR de l'analyse de référence : 298 148 €/QALY						
Taux d'actualisation	0%	4,5%	284 631,61	293 150,04	-4,7%	-1,7%
Horion temporel	5 ans	10 ans	341 319,48	293 150,04	12,6%	-1,7%
Poids corporel moyen	62,55	76,45	330 082,96	266 213,25	9,7%	-12,0%
HR de la SSP de tucatinib vs. trastuzumab + capécitabine	0,52	0,56	315 567,75	280 791,73	5,5%	-6,2%
HR de la SSP de T-DM1 vs. trastuzumab + capécitabine	0,62	0,64	295 673,62	300 580,45	-0,8%	0,8%
HR de la SG de tucatinib vs. trastuzumab + capécitabine	0,64	0,69	242 251,61	389 361,78	-23,1%	23,4%
HR de la SG de T-DM1 vs. trastuzumab + capécitabine	0,77	0,79	318 524,27	280 520,80	6,4%	-6,3%
Utilité en SSP	0,80	0,98	321 904,41	277 657,21	7,4%	-7,4%
Utilité en SPP	0,73	0,89	306 340,65	290 382,34	2,7%	-2,7%
Désutilité– Syndrome pied main	0,10	0,13	298 070,38	298 225,87	0,0%	0,0%

3. Complément C. Analyse critique et résultats de l'étude d'efficience

3.1. Choix des comparateurs

Le tableau ci-dessous reprend les résultats de l'enquête menée par Kantar Health. Il s'agit d'une étude ad-hoc observationnelle multicentrique en France, dont l'objectif était d'estimer la taille de la population de patients atteints d'un cancer du sein HER2 positif localement avancé ou métastatique ayant reçu précédemment au moins 2 traitements anti HER2 en France et de décrire les modalités de prise en charge du cancer du sein métastatique HER2+ et ses lignes antérieures, y compris les stades non métastatiques en vie réelle : caractéristiques, profil clinique et stratégie thérapeutique des patients. Cette étude a également permis de collecter les ressources de soins consommées, lors de la prise en charge des patients pour cette pathologie. L'enquête a été menée auprès de 71 oncologues exerçant une activité hospitalière en France, et ayant déclaré prendre en charge dans leur file active actuelle au moins 10 patients atteints d'un cancer du sein métastatique HER2+. L'étude a été menée entre le 30 octobre 2020 et le 11 décembre 2020.

Tableau 5 Traitement actuel ou dernier traitement reçu selon le nombre de traitements anti-HER2 précédemment reçus (source : rapport technique de l'industriel, mai 2021)

Protocole en cours ou dernier administré (y compris entretien)	Total - au moins 2 traitements HER2+ (N=317) Pourcentage patients	Au moins 2 traitements HER2+ métastatiques uniquement (N=213) Pourcentage patients
T-DM1 : trastuzumab emtansine	31,8%	6,0%
lapatinib et capécitabine	21,8%	29,4%
trastuzumab et capécitabine	11,1%	16,1%
trastuzumab et vinorelbine	6,5%	9,5%
trastuzumab deruxtecan (ATU et essai clinique)	6,5%	9,4%
trastuzumab et gemcitabine	3,6%	5,3%
Autres traitements*	18,3%	24,3%

3.2. Population simulée

Tableau 6 Caractéristiques de la population simulés et comparaison aux données françaises (source : réponses de l'industriel aux questions techniques, mai 2021)

	Patients inclus dans l'étude HER2CLIMB			Patients inclus dans l'étude observationnelle
Traitements	tucatinib + trastu + capé (N=410) n (%)	trastu + capé (N=202) n (%)	total (N=612) n (%)	total - au moins 2 traitements anti-HER2 (N=317) n (%)
Age, années				

Moyenne (écart type, ET)	53,8 (11,3)	54,2 (10,4)	54,0 (11,0)	61,3
Médiane	55,0	54,0	54,0	62,0
Min ; Max	22 ; 80	25 ; 82	22 ; 82	32 ; 90
Sexe, n (%)				
Homme	3 (0,7)	2 (1,0)	5 (0,8)	1 (0,3)
Femme	407 (99,3)	200 (99,0)	607 (99,2)	313 (98,5)
Non précisé	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	4 (1,2)
Score de performance ECOG, n (%)				
0	204 (49,8)	94 (46,5)	298 (48,7)	NA
1	206 (50,2)	108 (53,5)	314 (51,3)	NA
0-1	410 (100,0)	202 (100,0)	612 (100,0)	211 (66,4)
2+	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	106 (33,3)
Non précisé	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,3)
Statut de la maladie à l'entrée dans l'étude, n (%)				
Localement avancée, non résécable	1 (0,2)	2 (1,0)	3 (0,5)	NA
Métastatique	409 (99,8)	200 (99,0)	609 (99,5)	NA
Statut récepteur hormonaux (œstrogène ou progestérone), n (%)				
Positif pour l'un des deux ou les deux	243 (59,3)	127 (62,9)	370 (60,5)	203 (64,0)
Négatif pour les deux	161 (39,3)	75 (37,1)	236(38,6)	114 (35,8)
Autre	6 (1,5)	0	6 (1,0)	1 (0,2)
Stade lors du diagnostic initial, n (%)				
Stade 0 – III	264 (64,4)	122 (60,4)	386 (63,1)	221 (69,5)
Stade IV	143 (34,9)	77 (38,1)	220 (35,9)	97 (30,5)
Non disponible	3 (0,7)	3 (1,5)	6 (1,0)	0 (0,0)
Sites métastatiques, n (%)				
Patients avec antécédents ou avec des métastases cérébrales à l'entrée dans l'étude	198 (48,3)	93 (46,0)	291 (47,5)	84 (26,4)
Patients avec des métastases non cérébrales à l'entrée dans l'étude	402 (98,0)	198 (98,0)	600 (98,0)	233 (73,5)

3.3. Estimation des courbes de survie

3.3.1. Hypothèses d'extrapolation du traitement de référence trastuzumab + capécitabine

Les données de survie du bras trastuzumab + capécitabine observées dans l'essai HER2CLIMB ont été extrapolées.

- Extrapolation de la SSP

Figure 1 Courbe de Kaplan-Meier de la SSP de l'essai clinique HER2CLIMB (source : rapport technique de l'industriel, mai 2021)

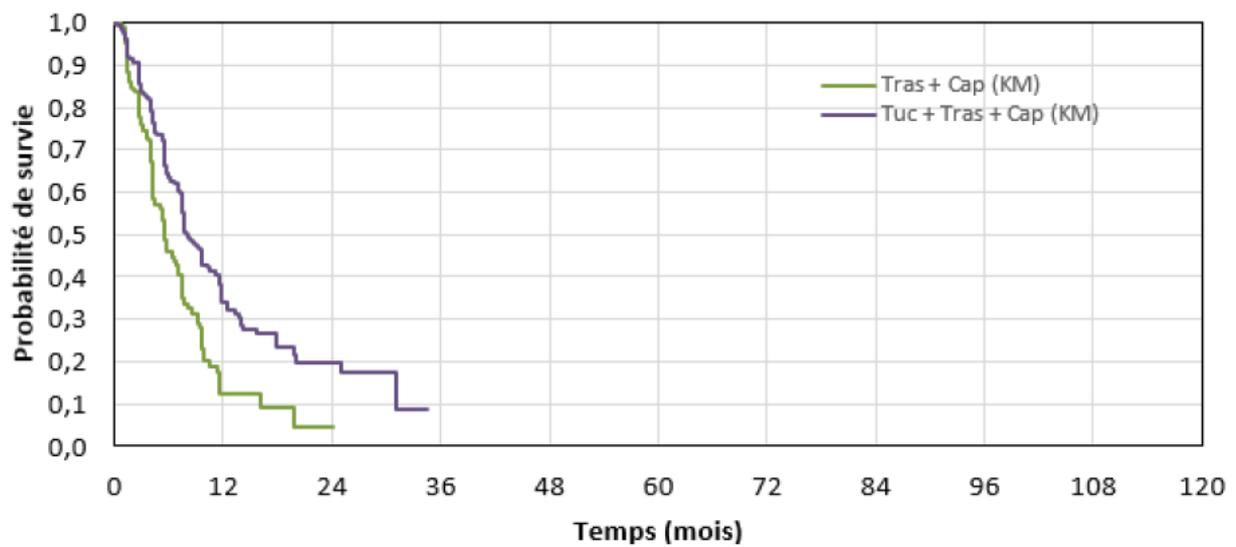
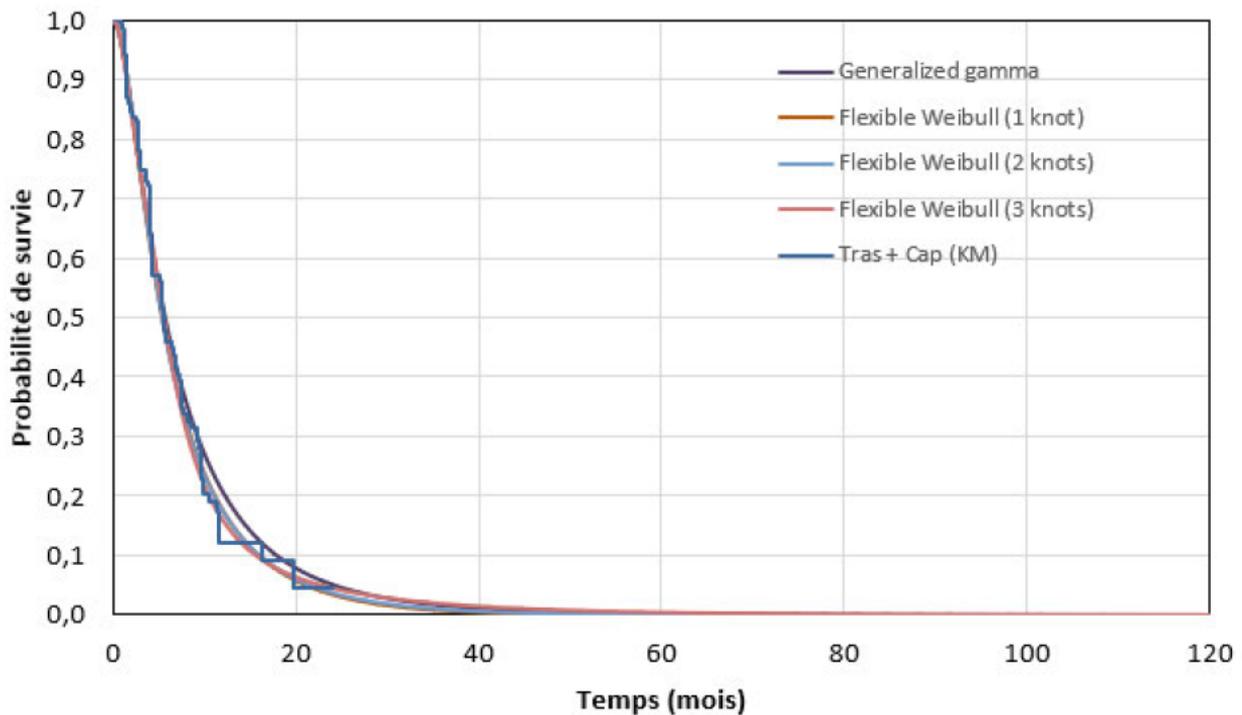


Tableau 7 SSP – Critères AIC/BIC d'ajustements des fonctions paramétriques (source : rapport technique de l'industriel, mai 2021)

Fonction	trastuzumab + capécitabine	
	AIC	BIC
Exponentielle	2130,2	2137,7
Weibull	2095,0	2106,2
Gompertz	2125,8	2137,0
Log-normal	2077,5	2088,7
Log-logistique	2075,3	2086,5
Generalized gamma	2077,0	2092,0
Spline Weibull (1 nœud)	2077,6	2100,0
Spline Weibull (2 nœuds)	2079,5	2109,4
Spline Weibull (3 nœuds)	2076,8	2114,2

Figure 2 SSP - Ajustements des distributions paramétriques aux courbes de Kaplan Meier du bras trastuzumab + capécitabine (source : rapport technique de l'industriel, mai 2021)



Les médianes de SSP et les proportions de patients en SSP observées dans l'étude clinique HER2CLIMB ont été comparées aux données prédites par le modèle à partir des différentes distributions évaluées (Tableau 8)

Tableau 8 Comparaison de la survie sans progression du bras trastuzumab + capécitabine dans l'étude HER2CLIMB et de la survie sans progression prédite dans le modèle (source : rapport technique de l'industriel, mai 2021)

Distribution	Médiane	% SSP à 1 an	% SSP à 2 ans	% SSP à 5 ans	% SSP à 10 ans
Etude HER2CLIMB (KM)	5,6	12,2	NR	NR	NR
Gamma-généralisée	5,5	20,9	5,2	0,3	0,0
Spline Weibull (1 nœud)	5,3	17,8	3,5	0,0	0,0
Spline Weibull (2 nœuds)	5,3	17,6	3,8	0,1	0,0
Spline Weibull (3 nœuds)	5,5	16,1	4,6	0,5	0,0

– **Extrapolation de la SG**

Figure 3 Courbes de Kaplan-Meier de la SG de l'essai clinique HER2CLIMB (source : rapport technique de l'industriel, mai 2021)

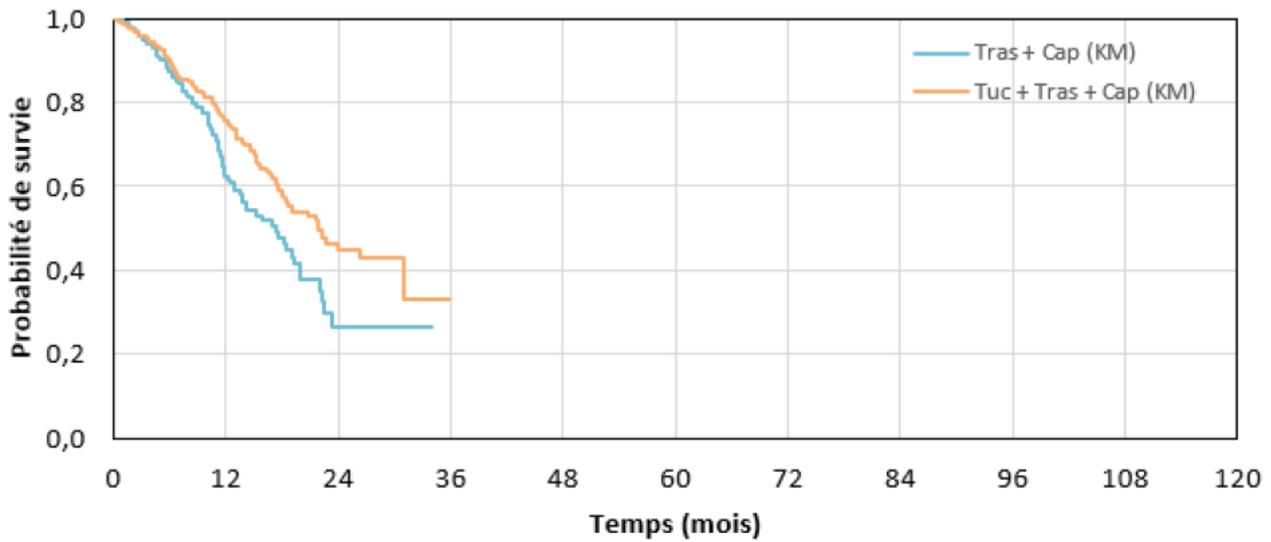
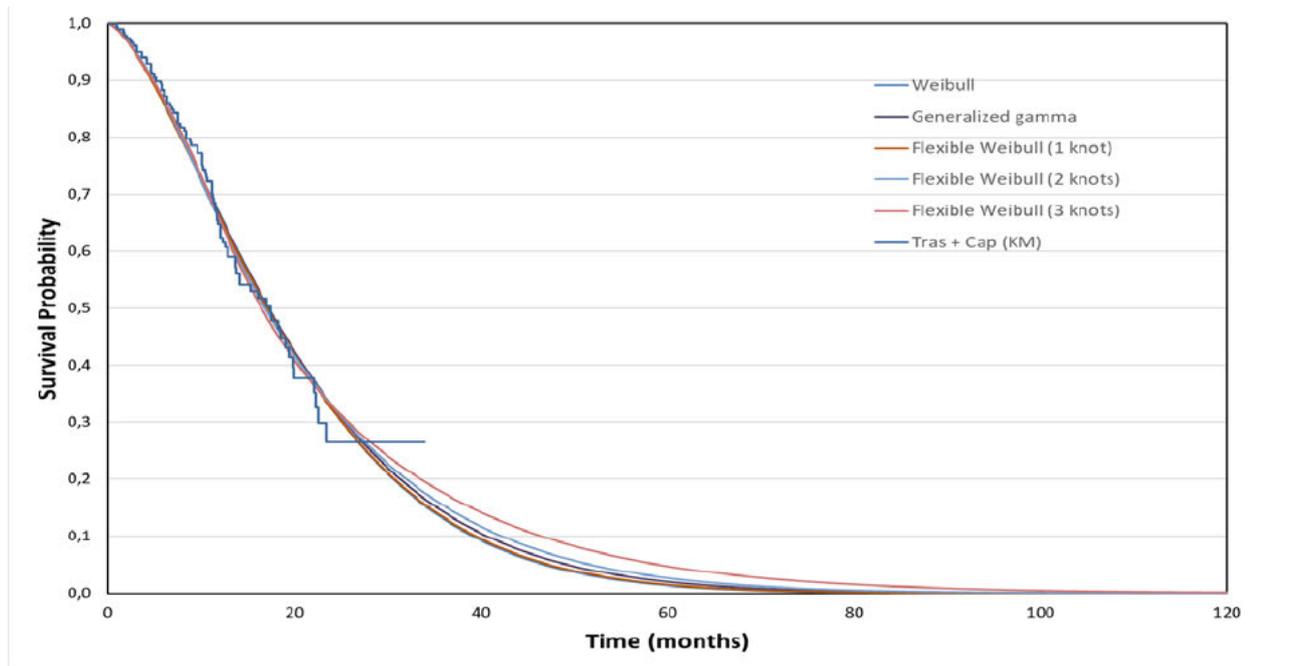


Tableau 9 SG – Critères AIC/BIC d'ajustements des fonctions paramétriques (source : rapport technique de l'industriel, mai 2021)

Fonction	trastuzumab + capécitabine	
	AIC	BIC
Exponentielle	1942,7	1949,5
Weibull	1906,4	1916,6
Gompertz	1920,0	1930,1
Log-normal	1926,4	1936,5
Log-logistique	1907,5	1917,6
Generalized gamma	1908,3	1921,8
Spline Weibull (1 nœud)	1908,4	1921,9
Spline Weibull (2 nœuds)	1909,3	1926,2
Spline Weibull (3 nœuds)	1909,5	1929,7

Figure 4 Ajustements des distributions paramétriques aux courbes de Kaplan Meier du bras trastuzumab + capécitabine (source : rapport technique de l'industriel, mai 2021)



Les médianes de survie globale et les proportions de patients en survie globale observées dans l'étude clinique HER2CLIMB ont été comparés aux données prédites par le modèle à partir des différentes distributions évaluées (Tableau 10)

Tableau 10 Comparaison de la survie globale du bras trastuzumab + capécitabine dans l'étude HER2CLIMB et de la survie globale prédite dans le modèle (source : rapport technique de l'industriel, mai 2021)

Distribution	Médiane	% SG à 1 an	% SG à 2 ans	% SG à 5 ans	% SG à 10 ans
Etude HER2CLIMB (KM)	17,4	62,4	26,6	NR	NR
Weibull	17,0	66,4	32,5	1,4	0,0
Gamma-généralisée	17,0	66,2	33,1	2,1	0,0
Spline Weibull (1 nœud)	17,0	65,9	32,5	1,5	0,0
Spline Weibull (2 nœuds)	16,8	65,2	33,1	2,7	0,0
Spline Weibull (3 nœuds)	16,3	65,4	33,0	4,8	0,0

3.3.2. Hypothèses d'extrapolation des autres traitements inclus dans l'analyse

- Méta-analyse en réseau

Les réseaux complets de la MAR pour la SSP et la SG sont présentés dans les figures ci-dessous. Le réseau considéré dans la présente évaluation n'est constitué que des traitements entourés en rouge.

Figure 5 : Réseau complet de la méta-analyse pour les données de SSP

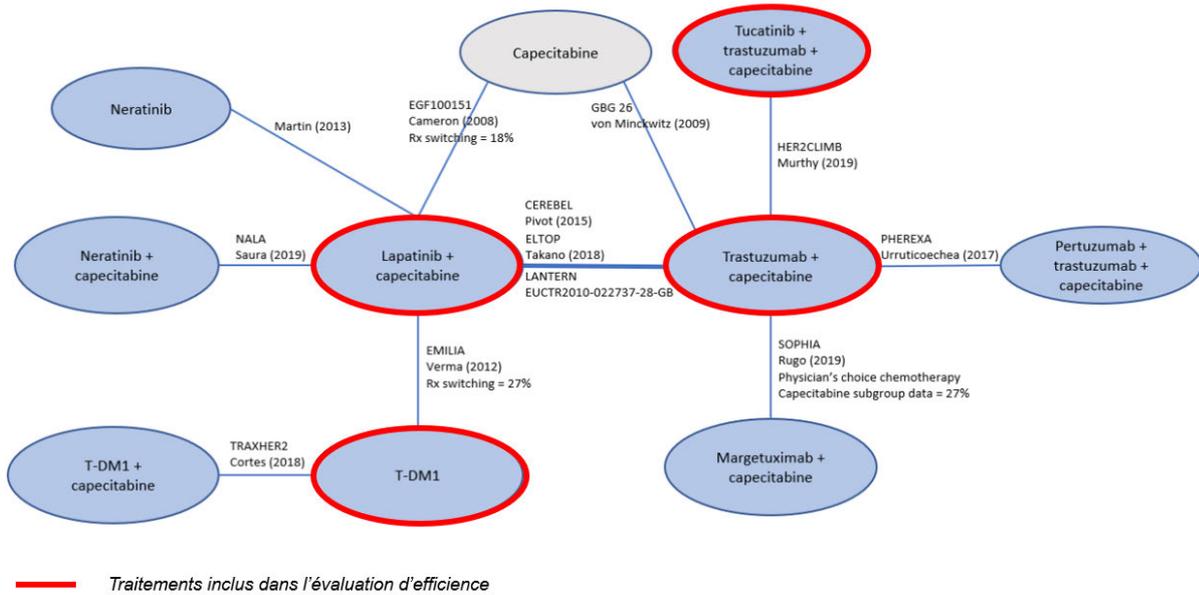
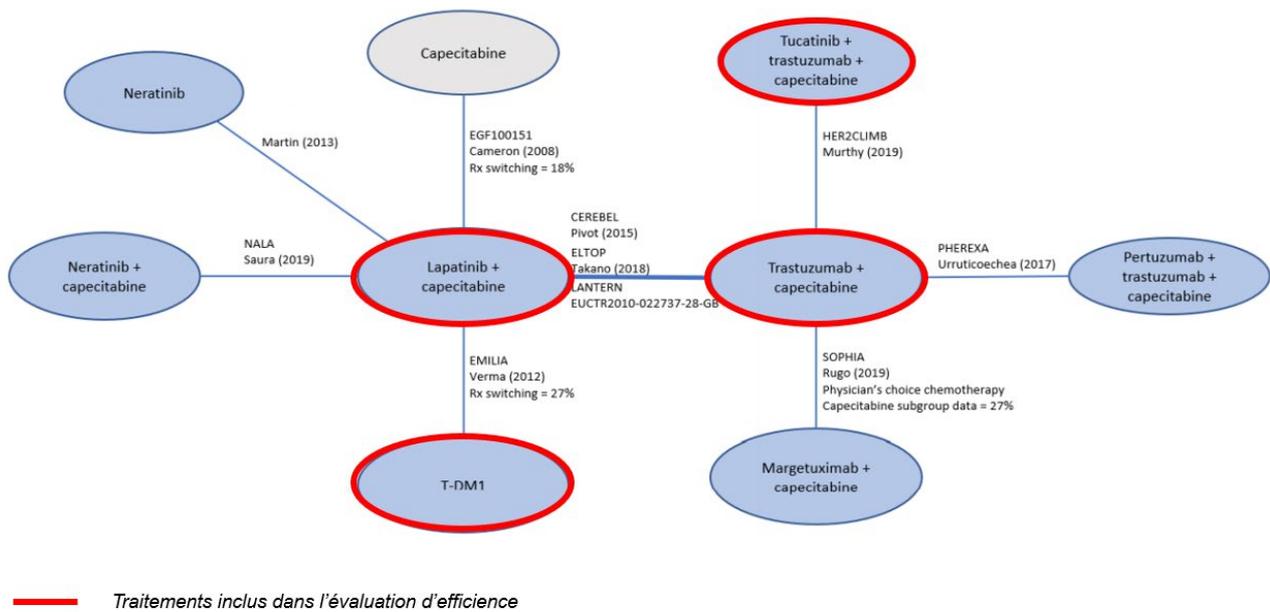


Figure 6 : Réseau complet de la méta-analyse pour les données de SG



Les résultats de la MAR pour la SSP et la SG utilisés en analyse de référence sont présentés dans les 2 figures ci-après.

Figure 7 Résultats de la MAR hasard ratio à effet fixe pour la SSP (source : rapport de la MAR, 2020)

Lapatinib + Capecitabine -	1	0.59 (0.47, 0.76) P < 0.0001	1.26 (0.74, 2.15) P = 0.0060	0.84 (0.63, 1.13) P = 0.0745	1.31 (1.08, 1.60) P < 0.0001	1.16 (0.67, 1.60) P < 0.0001	1.54 (1.30, 1.82) P < 0.0001	1.59 (1.06, 2.36) P < 0.0001	0.97 (0.79, 1.19) P = 0.0002	1.81 (1.32, 2.49) P < 0.0001
Capecitabine -	1.68 (1.32, 2.14) P < 0.0001	1	2.12 (1.22, 3.69) P = 0.0043	1.41 (0.97, 2.06) P = 0.2450	2.21 (1.62, 3.01) P = 0.0065	1.99 (1.42, 2.80) P = 0.2745	2.59 (1.93, 3.47) P < 0.0001	2.67 (1.67, 4.28) P = 0.0247	1.63 (1.26, 2.11) P = 0.7723	3.05 (2.14, 4.34) P = 0.0002
Margetuximab + Capecitabine -	0.79 (0.47, 1.35) P = 0.0090	0.47 (0.27, 0.82) P = 0.0043	1	0.67 (0.36, 1.22) P = 0.1912	1.04 (0.59, 1.84) P = 0.8895	0.94 (0.55, 1.61) P = 0.8201	1.22 (0.70, 2.13) P = 0.4650	1.26 (0.65, 2.46) P = 0.4962	0.77 (0.47, 1.26) P = 0.2968	1.44 (0.83, 2.49) P = 0.1940
Neratinib -	1.19 (0.89, 1.60) P = 0.0745	0.71 (0.48, 1.03) P = 0.2450	1.50 (0.82, 2.76) P = 0.1912	1	1.56 (1.10, 2.22) P = 0.0132	1.41 (0.92, 2.15) P = 0.1110	1.83 (1.30, 2.57) P = 0.0005	1.99 (1.15, 3.12) P = 0.0124	1.16 (0.81, 1.65) P = 0.4274	2.16 (1.40, 3.32) P = 0.0005
Neratinib + Capecitabine -	0.76 (0.63, 0.93) P < 0.0001	0.45 (0.33, 0.62) P = 0.0065	0.96 (0.54, 1.69) P = 0.8895	0.84 (0.45, 0.91) P = 0.0132	1	0.90 (0.63, 1.29) P = 0.5747	1.17 (0.90, 1.52) P = 0.2292	1.21 (0.77, 1.90) P = 0.4025	0.74 (0.56, 0.98) P = 0.0355	1.38 (0.95, 2.00) P = 0.0673
Pertuzumab + Trastuzumab + Capecitabine -	0.84 (0.62, 1.14) P < 0.0001	0.50 (0.36, 0.71) P = 0.2745	1.08 (0.62, 1.83) P = 0.8201	0.71 (0.47, 1.08) P = 0.1110	1.11 (0.77, 1.59) P = 0.5747	1	1.30 (0.92, 1.84) P = 0.1366	1.34 (0.81, 2.23) P = 0.2522	0.82 (0.65, 1.03) P = 0.0843	1.53 (1.10, 2.13) P = 0.0114
T-DM1 -	0.65 (0.55, 0.77) P < 0.0001	0.39 (0.29, 0.52) P < 0.0001	0.82 (0.47, 1.43) P = 0.4650	0.55 (0.39, 0.77) P = 0.0005	0.85 (0.66, 1.11) P = 0.2292	0.77 (0.54, 1.09) P = 0.1366	1	1.03 (0.72, 1.49) P = 0.6600	0.63 (0.48, 0.82) P = 0.0006	1.16 (0.82, 1.69) P = 0.3669
T-DM1 + Capecitabine -	0.63 (0.42, 0.94) P < 0.0001	0.37 (0.23, 0.60) P = 0.0247	0.79 (0.41, 1.55) P = 0.4962	0.53 (0.32, 0.87) P = 0.0124	0.83 (0.53, 1.29) P = 0.4025	0.74 (0.45, 1.23) P = 0.2522	0.97 (0.67, 1.40) P = 0.8600	1	0.61 (0.39, 0.96) P = 0.0324	1.14 (0.68, 1.91) P = 0.6145
Trastuzumab + Capecitabine -	1.03 (0.64, 1.26) P = 0.0002	0.61 (0.47, 0.79) P = 0.7723	1.30 (0.79, 2.13) P = 0.2968	0.67 (0.61, 1.24) P = 0.4274	1.35 (1.02, 1.79) P = 0.0355	1.22 (0.97, 1.53) P = 0.0643	1.58 (1.22, 2.06) P = 0.0006	1.64 (1.04, 2.58) P = 0.0324	1	1.67 (1.47, 2.38) P < 0.0001
Tucatinib + Trastuzumab + Capecitabine -	0.55 (0.40, 0.76) P < 0.0001	0.33 (0.23, 0.47) P = 0.0002	0.69 (0.40, 1.20) P = 0.1940	0.46 (0.30, 0.71) P = 0.0005	0.72 (0.50, 1.05) P = 0.0673	0.65 (0.47, 0.91) P = 0.0114	0.85 (0.59, 1.21) P = 0.3669	0.86 (0.52, 1.46) P = 0.6145	0.54 (0.42, 0.68) P < 0.0001	1
	Lapatinib + Capecitabine-	Capecitabine-	Margetuximab + Capecitabine-	Neratinib-	Neratinib + Capecitabine-	Pertuzumab + Trastuzumab + Capecitabine-	T-DM1-	T-DM1 + Capecitabine-	Trastuzumab + Capecitabine-	Tucatinib + Trastuzumab + Capecitabine-

Figure 8 Résultats de la MAR hasard ratio à effet fixe pour la SG (source : rapport de la MAR, 2020)

Lapatinib + Capecitabine -	1	0.77 (0.52, 1.13) P = 0.1830	1.12 (0.68, 1.89) P = 0.6597	0.80 (0.54, 1.20) P = 0.2730	1.14 (0.94, 1.38) P = 0.1900	1.48 (1.08, 2) P = 0.0167	1.44 (1.19, 1.74) P < 0.0001	1.13 (0.91, 1.40) P = 0.2767	1.70 (1.20, 2) P = 0.0030
Capecitabine -	1.29 (0.88, 1.91) P = 0.1830	1	1.48 (0.78, 3) P = 0.2570	1.03 (0.80, 1.83) P = 0.9133	1.47 (0.98, 2) P = 0.0757	1.91 (1.18, 3) P = 0.0103	1.88 (1.22, 3) P = 0.0037	1.45 (0.94, 2) P = 0.0940	2 (1.30, 4) P = 0.0017
Margetuximab + Capecitabine -	0.89 (0.53, 1.47) P = 0.6597	0.89 (0.38, 1.31) P = 0.2570	1	0.71 (0.37, 1.38) P = 0.3007	1.01 (0.59, 1.75) P = 0.9657	1.32 (0.78, 2) P = 0.2937	1.29 (0.74, 2) P = 0.3727	1.00 (0.63, 1.58) P = 0.9863	1.52 (0.87, 3) P = 0.1350
Neratinib -	1.25 (0.83, 1.87) P = 0.2730	0.97 (0.55, 1.68) P = 0.9133	1.40 (0.73, 3) P = 0.3007	1	1.42 (0.92, 2) P = 0.1170	1.85 (1.10, 3) P = 0.0213	1.81 (1.14, 3) P = 0.0120	1.41 (0.89, 2) P = 0.1323	2 (1.24, 4) P = 0.0073
Neratinib + Capecitabine -	0.88 (0.72, 1.07) P = 0.1900	0.88 (0.44, 1.04) P = 0.0757	0.99 (0.57, 1.70) P = 0.9657	0.70 (0.45, 1.09) P = 0.1170	1	1.31 (0.89, 1.90) P = 0.1703	1.27 (0.96, 1.88) P = 0.0860	0.99 (0.75, 1.32) P = 0.9540	1.50 (1.00, 2) P = 0.0493
Pertuzumab + Trastuzumab + Capecitabine -	0.67 (0.49, 0.93) P = 0.0167	0.52 (0.31, 0.86) P = 0.0103	0.76 (0.46, 1.29) P = 0.2937	0.54 (0.32, 0.91) P = 0.0213	0.77 (0.53, 1.12) P = 0.1703	1	0.97 (0.68, 1.41) P = 0.8883	0.76 (0.59, 0.97) P = 0.0247	1.15 (0.79, 1.66) P = 0.4700
T-DM1 -	0.69 (0.57, 0.84) P < 0.0001	0.54 (0.35, 0.82) P = 0.0037	0.78 (0.45, 1.35) P = 0.3727	0.55 (0.35, 0.88) P = 0.0120	0.79 (0.60, 1.04) P = 0.0860	1.03 (0.71, 1.48) P = 0.8883	1	0.78 (0.59, 1.04) P = 0.0963	1.18 (0.79, 1.74) P = 0.4110
Trastuzumab + Capecitabine -	0.89 (0.72, 1.10) P = 0.2767	0.89 (0.44, 1.08) P = 0.0940	1.00 (0.63, 1.60) P = 0.9863	0.71 (0.45, 1.13) P = 0.1323	1.01 (0.76, 1.34) P = 0.9540	1.32 (1.03, 1.68) P = 0.0247	1.28 (0.96, 1.69) P = 0.0963	1	1.51 (1.14, 2) P = 0.0040
Tucatinib + Trastuzumab + Capecitabine -	0.59 (0.41, 0.83) P = 0.0030	0.48 (0.27, 0.77) P = 0.0017	0.66 (0.39, 1.15) P = 0.1350	0.47 (0.27, 0.80) P = 0.0073	0.87 (0.45, 1.00) P = 0.0493	0.87 (0.60, 1.28) P = 0.4700	0.85 (0.57, 1.27) P = 0.4110	0.66 (0.50, 0.88) P = 0.0040	1
	Lapatinib + Capecitabine -	Capecitabine -	Margetuximab + Capecitabine -	Neratinib -	Neratinib + Capecitabine -	Pertuzumab + Trastuzumab + Capecitabine -	T-DM1 -	Trastuzumab + Capecitabine -	Tucatinib + Trastuzumab + Capecitabine -

- Traces de Markov pour tous les comparateurs après applications des HR

Figure 9 SSP - Traces de markov des traitements inclus dans l'évaluation – MAR à HR effets fixes – fonction Spline Weibull (2 nœuds) (source : rapport technique de l'industriel)

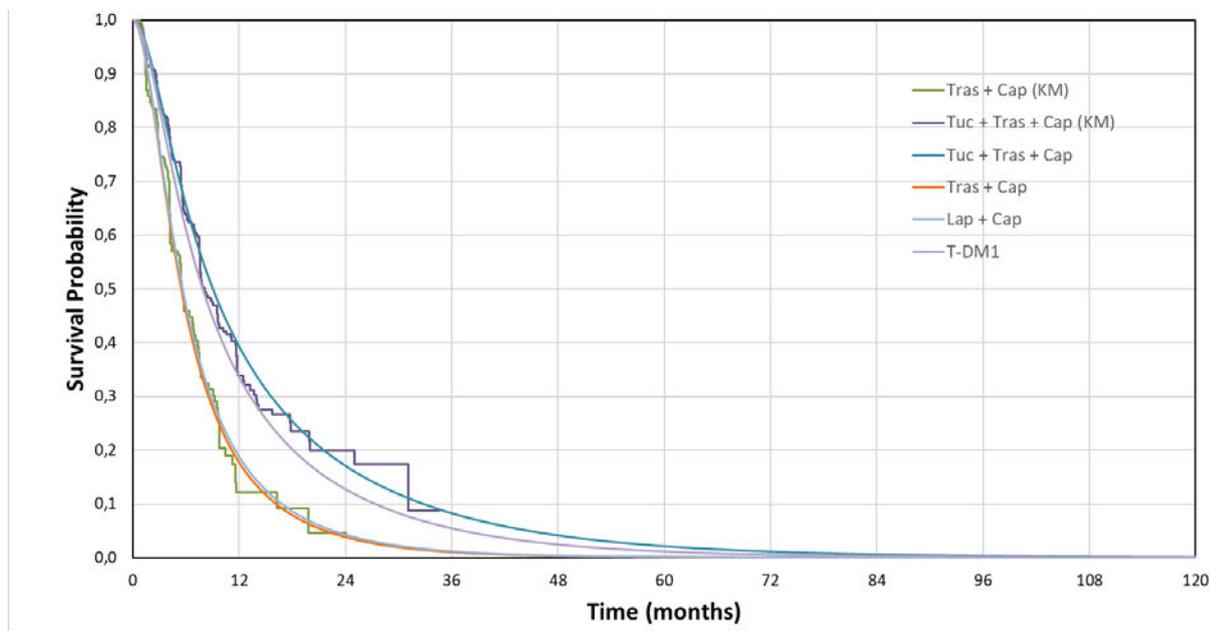


Tableau 11 Proportion de patients en SSP pour le scénario de référence (Spline Weibull 2 nœuds) (source : rapport technique de l'industriel)

Distribution	Médiane	% SG à 1 an	% SG à 2 ans	% SG à 5 ans	% SG à 10 ans
TUKYSA + trastuzumab + capécitabine	9,0	39,2	17,1	2,1	0,0
Trastuzumab + capécitabine	5,3	17,6	3,8	0,1	0,0
Lapatinib + capécitabine	5,5	18,7	4,2	0,1	0,0
T-DM1	7,8	33,5	12,7	1,1	0,0

Figure 10 SG - Traces de markov des traitements inclus dans l'évaluation – MAR à HR effets fixes – fonction Spline Weibull (2 nœuds) (source : rapport technique de l'industriel)

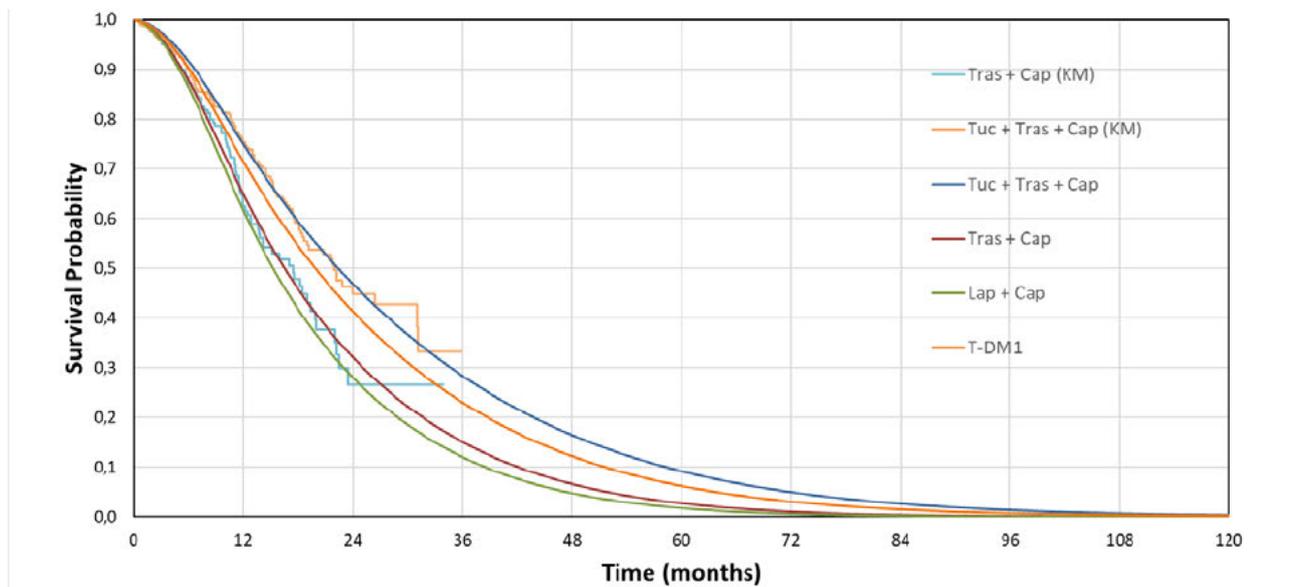


Tableau 12 Proportion de patients en SG pour le scénario de référence (Spline Weibull 2 nœuds) (source : rapport technique de l'industriel)

Distribution	Médiane	% SG à 1 an	% SG à 2 ans	% SG à 5 ans	% SG à 10 ans
TUKYSA + trastuzumab + capécitabine	22,5	75,2	47,7	9,0	0,0
Trastuzumab + capécitabine	16,8	65,2	33,1	2,7	0,0
Lapatinib + capécitabine	15,4	62,0	29,0	1,8	0,0
T-DM1	20	71,7	42,2	6,0	0,0

3.4. Estimation d'occurrence des événements intercurrents

Durée de traitement

Les durées moyennes de traitement issues des extrapolations des courbes de Kaplan Meier de la durée de traitement pour les interventions de l'étude clinique HER2CLIMB et de la survie sans progression pour l'ensemble des comparateurs inclus dans le modèle sont présentées dans le tableau ci-dessous.

Tableau 13 Durées moyennes de traitements pour les comparateurs inclus dans le modèle (source : rapport technique de l'industriel)

Traitement	Durée de traitement	SSP
HER2CLIMB		
Tucatinib + trastuzumab + capécitabine		
Tucatinib	12,1 mois	13,6 mois
Capécitabine		
Trastuzumab		
Trastuzumab + capécitabine		
Capécitabine	6,4 mois	7,7 mois
Trastuzumab		
Comparateurs externes		
Lapatinib + capécitabine		
Lapatinib	8,9 mois	8,9 mois
Capécitabine		
T-DM1		
T-DM1	10,1 mois	10,1 mois

Événements indésirables

Le modèle prend en compte les EIs de grades 3 et 4 avec une fréquence de survenue supérieure à 1% dans de la population ITT de l'étude clinique HER2CLIMB. Les EIs de grades 1/2 n'ont pas été inclus car, étant associés à une prise en charge moins importante, ils sont considérés comme ayant un impact moindre sur le coût associé et sur la qualité de vie des patients. La fréquence de survenue des EIs pour les comparateurs externes est issue de l'étude clinique EMILIA, essai de phase III randomisé, évaluant l'efficacité de T-DM1 versus lapatinib + capécitabine.

Tableau 14 : Fréquences des événements indésirables (EIs) de grades 3/4 observés dans les études HER2CLIMB et EMILIA pris en compte dans l'analyse (source : rapport technique de l'industriel)

Événement indésirables	Étude HER2CLIMB		Étude EMILIA	
	Tucatinib + Trastuzumab + Capécitabine (n=404)	Trastuzumab + Capécitabine (n=197)	Lapatinib + capécitabine (n=488)	T-DM1 (n=490)
Syndrome d'érythrodysesthésie palmoplantaire	13,1%	9,1%	17,8%	0,0%
Diarrhée	12,9%	8,6%	21,1%	1,8%
Augmentation de l'alanine aminotransférase	5,4%	0,5%	1,4%	4,5%
Fatigue	4,7%	4,1%	3,5%	2,4%

Événement indésirables	Étude HER2CLIMB		Étude EMILIA	
	Tucatinib + Trastuzumab + Capécitabine (n=404)	Trastuzumab + Capécitabine (n=197)	Lapatinib + capécitabine (n=488)	T-DM1 (n=490)
Augmentation de l'aspartate aminotransférase	4,5%	0,5%	1,8%	3,1%
Anémie	3,7%	2,5%	2,3%	3,9%
Nausées	3,7%	3,0%	2,7%	0,8%
Hypokaliémie	3,2%	5,1%	4,5%	2,2%
Embolisme pulmonaire	3,2%	2,0%	0,0%	0,0%
Vomissements	3,0%	3,6%	4,9%	1,0%
Hypophosphémie	2,7%	2,0%	0,0%	0,0%
Stomatite	2,5%	0,5%	0,4%	0,0%
Neutropénie	2,2%	4,6%	4,3%	2,2%
Dyspnée	1,7%	5,1%	0,4%	0,8%
Syncope	1,5%	1,0%	0,0%	0,0%
Hypertension	1,2%	2,0%	0,0%	0,0%
Epanchement pleurale	1,2%	2,0%	0,0%	0,0%
Pneumonie	1,2%	0,5%	0,0%	0,0%
Maux de dos	0,7%	3,0%	0,4%	0,8%
Augmentation de la bilirubine sanguine	0,7%	2,5%	0,0%	0,0%
Douleur abdominale	0,7%	1,5%	0,2%	0,4%
Céphalée	0,5%	1,5%	0,8%	0,8%
Hypoxie	0,2%	1,5%	0,0%	0,0%
Lymphopénie	0,2%	1,5%	0,0%	0,0%
Thrombocytopénie	0,5%	1,0%	0,4%	14,3%
Asthénie	0,7%	0,5%	1,8%	0,8%

Traitements post-progression

La répartition des traitements utilisée en analyse de référence est issue de l'étude observationnelle Kanter et présentée dans le tableau ci-dessous.

Tableau 15 Traitements post-progression inclus dans le modèle - étude observationnelle Kantar (source : rapport technique de l'industriel, mai 2021)

Traitements ultérieurs	4L (n=35)	5L+ (n=10)	SPP
Capécitabine + Lapatinib	22,9 (8)	10,0 (1)	25%
Capécitabine + Trastuzumab	8,6 (3)	-	8%
T-DM1	5,7 (2)	10,0 (1)	8%
Vinorelbine+ Trastuzumab	8,6 (3)	10,0 (1)	11%
Gemcitabine+ Trastuzumab	11,4 (4)	40,0 (4)	22%
Eribuline + Trastuzumab	8,6 (3)	20,0 (2)	14%
Lapatinib + Trastuzumab	8,6 (3)	10,0 (1)	11%

En analyse de sensibilité, les 2 distributions suivantes ont été considérées :

Tableau 16 : Traitements ultérieurs inclus dans le modèle- Etude clinique HER2CLIMB – Analyse de sensibilité 1 (source : rapport technique de l'industriel, mai 2021)

Traitements	Tucatinib + Trastuzumab + Capécitabine	Trastuzumab + Capécitabine	Lapatinib + Capécitabine	TDM-1
Trastuzumab	48,3%	55,4%	48,3%	48,3%
Pertuzumab	3,8%	5,7%	3,8%	3,8%
TDM-1	1,7%	2,9%	1,7%	1,7%
Lapatinib	12,7%	18,3%	12,7%	12,7%

Tableau 17 : Traitements ultérieurs inclus dans le modèle- Etude clinique HER2CLIMB – Analyse de sensibilité 2 (source : rapport technique de l'industriel, mai 2021)

Traitements	Tucatinib + Trastuzumab + Capécitabine	Trastuzumab + Capécitabine	Lapatinib + Capécitabine	TDM-1
Trastuzumab	48,3%	55,4%	55,4%	55,4%
Pertuzumab	3,8%	5,7%	5,7%	5,7%
TDM-1	1,7%	2,9%	2,9%	2,9%
Lapatinib	12,7%	18,3%	18,3%	18,3%

Les durées de traitements sont reprises de l'étude observationnelle Kantar et présentées dans le tableau ci-dessous. En l'absence de données de durée de traitement pour le pertuzumab dans l'étude observationnelle, pour l'analyse de sensibilité, il a été proposé de faire l'hypothèse d'une durée de traitement en SPP du pertuzumab équivalente à celle du T-DM1, soit 13 mois.

Tableau 18 : Durée des traitements ultérieurs - étude observationnelle (source : rapport technique de l'industriel, mai 2021)

Traitements ultérieurs	SPP
------------------------	-----

Capécitabine + Lapatinib	6,5 mois
Capécitabine + Trastuzumab	8,2 mois
T-DM1	13 mois
Vinorelbine+ Trastuzumab	7,5 mois
Gemcitabine+ Trastuzumab	5,6 mois
Eribuline + Trastuzumab	8,7 mois
Lapatinib + Trastuzumab	9,1 mois

3.5. Synthèse des hypothèses et choix méthodologiques concernant la modélisation

Tableau 19 Synthèse des hypothèses et des choix méthodologiques de modélisation (source : rapport technique de l'industriel, mai 2021)

Libellé	Hypothèse	Justification/référence	Analyses de sensibilité
Choix structurants			
Horizon temporel	8 ans (vie entière)	Espérance médiane de survie en vie réelle, histoire naturelle de la maladie, stade de prise en charge de la maladie.	5 ans et 10 ans
Taux d'actualisation	2,5%	Recommandation HAS	0% et 4,5%
Population d'analyse	Patients adultes atteints d'un cancer du sein HER2+ localement avancé ou métastatique, ayant reçu précédemment au moins deux traitements anti-HER2	Population de la demande de remboursement pour TUKYSA sur la base de la population ITT de l'essai clinique d'enregistrement de l'AMM, HER2CLIMB.	Analyses de sous-populations : Patients présentant des métastases cérébrales
Comparateurs	- tucatinib + trastuzumab + capécitabine - trastuzumab + capécitabine - lapatinib + capécitabine - T-DM1	Recommandations de prise en charge internationale et française et pratique clinique réelle française (étude ad-hoc observationnelle)	Analyses de sous-populations : - tucatinib + trastuzumab + capécitabine - trastuzumab + capécitabine
Modélisation			
Modélisation des transitions	Modèle de survie partitionnée À t0, cohorte dans l'état SSP. À chaque cycle, transition possible vers les états SSP, SPP ou décès.	Modèle de cohorte de survie partitionnée communément utilisé en oncologie.	Non
Modélisation de la durée de traitement	Durée de traitement jusqu'à progression	Résumé des caractéristiques du produit	Non

Libellé	Hypothèse	Justification/référence	Analyses de sensibilité
Modélisation des effets indésirables	Application d'une désutilité et d'un coût moyens sur le premier cycle du modèle		Non
Population simulée			
Âge moyen à l'entrée du modèle	54 ans	Études clinique	Non
Surface corporelle moyenne à l'entrée du modèle	1,80 m2	Études clinique	1,70 m2
Poids corporel moyenne à l'entrée du modèle	69,5 kg	Études clinique	70 kg
Intégration des données cliniques dans le modèle			
Méthode d'estimation de la survie sans progression	<p>Traitement de l'étude clinique HER2CLIMB : Extrapolation jointe à partir des données de l'étude clinique HER2CLIMB par la fonction Spline Weibull (2 nœuds)</p> <p>Comparateurs externes : MAR à HR proportionnels à effets fixes ancrée sur le traitement de référence trastuzumab + capécitabine</p>	<p>Choix de la distribution paramétrique : Coefficients AIC et BIC, inspection visuelle et plausibilité clinique</p> <p>Choix de la MAR : Hypothèse des risques proportionnels vérifiée, faible nombre d'essais cliniques dans le réseau de la MAR</p>	<p>Traitement de l'étude clinique HER2CLIMB : Extrapolation jointe par les fonctions Spline Weibull (1 nœud) et Spline Weibull (3 nœuds)</p> <p>Analyse de la sous population de patients avec métastases : Extrapolation disjointe à partir des données de l'étude clinique HER2CLIMB par la fonction Weibull</p> <p>Comparateurs externes : MAR à HR proportionnels à effets aléatoires ancrée sur le traitement de référence trastuzumab + capécitabine</p>
Méthode d'estimation de la survie globale	<p>Traitement de l'étude clinique HER2CLIMB : Extrapolation jointe à partir des données de l'étude clinique HER2CLIMB par la fonction Spline Weibull (2 nœuds)</p> <p>Comparateurs externes : MAR à HR proportionnels à effets fixes ancrée sur le traitement de référence trastuzumab + capécitabine</p>	<p>Choix de la distribution paramétrique : Coefficients AIC et BIC, inspection visuelle et plausibilité clinique</p> <p>Choix de la MAR : Hypothèse des risques proportionnels vérifiée, faible nombre d'essais cliniques dans le réseau de la MAR</p>	<p>Traitement de l'étude clinique HER2CLIMB : Extrapolation jointe par les fonctions Weibull, Gamma Généralisée, Spline Weibull (1 nœud) et Spline Weibull (3 nœuds)</p> <p>Analyse de la sous population de patients avec métastases : Extrapolation disjointe à partir des données de l'étude clinique HER2CLIMB par la fonction Weibull</p>
Effet traitement	Effet traitement : Effet traitement constant de l'ensemble des traitements sur l'horizon temporel	Effet clinique statistiquement significatif dans l'étude HER2CLIMB	Effet traitement décroissant pour l'ensemble des comparateurs à partir de 2 ans et jusqu'à la fin de l'horizon temporel, pour l'ensemble des comparateurs.
Évènements indésirables	Els de grades 3/4 avec une fréquence de survenue > à 1%	Intégration des Els ayant un impact sur les coûts et	Absence de prise en considération des Els

Libellé	Hypothèse	Justification/référence	Analyses de sensibilité
	<p>dans la population ITT de l'étude clinique HER2CLIMB.</p> <p>Fréquence de survenue des EIs pour les comparateurs externes à partir des données de l'étude clinique EMILIA</p> <p>Prise en considération des coûts et des désutilités associés aux EIs, au premier cycle du modèle.</p>	la qualité de vie des patients (grades 3 et 4)	
Traitement post-progression	<p>Prise en considération des traitements ultérieurs (coûts uniquement).</p> <p>Proportion de patients traités en SPP : défini à partir des données de l'étude clinique HER2CLIMB.</p> <p>Traitements SPP : Études observationnelle avec distribution de traitements identique quel que soit le comparateur</p>	<p>Modèle de cohorte de survie partitionnée ne permet pas la prise en considération des données d'efficacité des traitements ultérieurs.</p> <p>Études observationnelle représentative de la pratique clinique française.</p>	<p>Proportion de patients traités en SPP : défini à partir des données de l'étude clinique HER2CLIMB.</p> <p>Traitements SPP : Études clinique HER2CLIMB</p> <p>Hypothèse d'équivalence au bras de traitements trastuzumab + capécitabine pour les comparateurs externes</p>

3.6. Désutilités prises en compte

Le tableau ci-dessous détaille les valeurs et les sources de données pour les désutilités associés aux EI considérées dans la modélisation.

Tableau 20 : Désutilités et durées des événements indésirables (source : rapport technique de l'industriel, mai 2021)

Événements indésirables	Désutilité	Source (désutilité)	Durée de l'EI (jours)	Source (durée de l'EI)
Syndrome d'érythrodysesthésie palmo-plantaire	0,116	Lloyd et al., 2006	13	Moyenne des durées identifiées dans la littérature
Diarrhée	0,103	Lloyd et al., 2006	6	NICE TA579 (2019)
Augmentation de l'alanine aminotransférase	0,103	Moyenne des désutilités identifiées dans la littérature	15	NICE TA621 (2020)
Fatigue	0,115	Lloyd et al., 2006	24	NICE TA621 (2020)
Augmentation de l'aspartate aminotransférase	0,103	Moyenne des désutilités identifiées dans la littérature	15	NICE TA621 (2020)
Anémie	0,090	Beusterien et al. (2010)	16	NICE TA579 (2019)
Nausées	0,048	Nafees et al. (2008)	13	Moyenne des durées identifiées dans la littérature
Neutropénie	0,090	Nafees et al. (2008)	15	NICE TA579 (2019)

Vomissements	0,103	Lloyd et al., 2006	13	Moyenne des durées identifiées dans la littérature
Hypokaliémie	0,103	Moyenne des désutilités identifiées dans la littérature	13	Moyenne des durées identifiées dans la littérature
Thrombocytopénie	0,108	Tolley et al. (2012)	13	Moyenne des durées identifiées dans la littérature
Stomatite	0,151	Lloyd et al., 2006	4	NICE TA579 (2019)
Syncope	0,103	Moyenne des désutilités identifiées dans la littérature	13	Moyenne des durées identifiées dans la littérature
Hypertension	0,153	Swinburn et al. (2010)	13	Moyenne des durées identifiées dans la littérature
Épanchement pleurale	0,103	Moyenne des désutilités identifiées dans la littérature	13	Moyenne des durées identifiées dans la littérature
Pneumonie	0,200	Beusterien et al. (2010)	7	Nafees et al. (2008)
Maux de dos	0,069	Doyle et al. (2008)	13	Moyenne des durées identifiées dans la littérature
Augmentation de la bilirubine sanguine	0,103	Moyenne des désutilités identifiées dans la littérature	13	Moyenne des durées identifiées dans la littérature
Douleur abdominale	0,069	Doyle et al. (2008)	13	Moyenne des durées identifiées dans la littérature
Céphalée	0,103	Moyenne des désutilités identifiées dans la littérature	13	Moyenne des durées identifiées dans la littérature
Hypoxie	0,103	Moyenne des désutilités identifiées dans la littérature	13	Moyenne des durées identifiées dans la littérature
Lymphopénie	0,090	Nafees et al. (2008)	13	Moyenne des durées identifiées dans la littérature
Asthénie	0,090	Hypothèse : égale à la fatigue	13	Moyenne des durées identifiées dans la littérature
Hypophosphatémie	0,103	Moyenne des désutilités identifiées dans la littérature	13	Moyenne des durées identifiées dans la littérature
Embolisme pulmonaire	0,103	Moyenne des désutilités identifiées dans la littérature	13	Moyenne des durées identifiées dans la littérature
Dyspnée	0,050	Doyle et al. (2008)	13	NICE TA579 (2019)

3.7. Mesure et valorisation des coûts

Coût d'acquisition des traitements

Les posologies sont reprises des résumés des caractéristiques des produits.

Tableau 21 Prix public toutes taxes comprises des traitements comparés en survie sans progression (source : rapport technique de l'industriel, mai 2021)

DCI	Nom de spécialité	Voie d'administration	Conditionnement	Mode de financement	PPTTC (au 1er mai 2021)
tucatinib	TUKYSA	VO	84 comprimés, 150 mg	Ville	██████ €
			88 comprimés, 50 mg	Ville	██████ €
capécitabine	XELODA (et ses génériques)	VO	120 comprimés, 500mg	Ville	145,37 €
			60 comprimés, 150mg		22,10 €
trastuzumab	HERCEPTIN	IV	150mg à diluer	Liste en sus	249,79 €
			600mg/5ml		1 331,78 €
trastuzumab	HERZUMA	IV	150mg à diluer	Liste en sus	249,79 €
trastuzumab	KANJITI	IV	150mg à diluer	Liste en sus	249,79 €
trastuzumab	OGIVRI	IV	150mg à diluer	Liste en sus	249,79 €
trastuzumab	ONTRUZANT	IV	150mg à diluer	Liste en sus	249,79 €
trastuzumab	TRAZIMERA	IV	150mg à diluer	Liste en sus	249,79 €
lapatinib	TYVERB	VO	140 comprimés, 250 mg	Ville	2 265,71€
			84 comprimés, 250 mg		1 378,12 €
			70 comprimés, 250 mg		1 154,40 €
T-DM1	KADCYLA	IV	100mg à diluer	Liste en sus	1 762,37 €
			160mg à diluer		2 819,78 €

Coût d'administration des traitements

Un coût d'administration est pris en compte pour les traitements administrés en IV à l'hôpital.

Tableau 22 Coût d'une administration en IV (source : rapport technique de l'industriel)

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, séances »	2 099 145 (73%)	760 486 (27%)	1 789,62 €	1 002,14 €	609,86 €	306,35 €
Coût moyen agrégé €2018	529,15 €					

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
Coût actualisé €2020	525,39 €					
Coûts avec transports €2020	633,71 €					

Coût de suivi de la pathologie

Le tableau ci-dessous détaille les hypothèses de consommations de soins du modèle.

Tableau 23 Consommations de ressources pour le suivi médical des patients (source : rapport technique de l'industriel, mai 2021)

Ressource	Fréquence en SSP et SPP (par mois)	Proportion de patients	Source
Consultations médicales			
Oncologue	8,1	98% des patients	Étude ad-hoc observationnelle
Onco-radiothérapeute	3,4	32 % des patients	
Gynécologue	1,6	11 % des patients	
Médecin généraliste	4,3	62 % des patients	
Soins infirmiers	9,7	53 % des patients	
Actes techniques			
Imagerie par résonance magnétique (IRM)	1,6	49% des patients	Étude ad-hoc observationnelle
Scanner	2,5	88% des patients	
Échographie mammaire	1,8	13% des patients	
Échographie cardiaque	2,6	64% des patients	
Examen du squelette par scintigraphie osseuse	2,1	25% des patients	
Électrocardiogramme (ECG)	3,2	32% des patients	
Actes biologiques			
Hémogramme (NFS)	10,3	97% des patients	Étude ad-hoc observationnelle
Ionogramme	9,7	96% des patients	
Bilan hépatique (ASAT, ALAT)	9,6	96% des patients	

Les tableaux ci-dessous détaillent les méthodes de valorisation des actes médicaux inclus dans la modélisation.

Tableau 24 : Valorisation du coût des consultations médicales (source : rapport technique de l'industriel)

Consultation	Actes totaux (n)	Honoraires totaux (€)	Coût €2018	Coût actualisé €2020
Généraliste	221 608 806	7 092 315 910,17 €	32,00 €	32,08 €
Oncologue	1 034 536	37 676 038,42 €	36,42 €	36,88 €
Onco-radiothérapeute	2 638 139	543 909 385,13 €	206,17 €	208,76 €
Gynécologue	13 896 811	831 416 163,28 €	59,83 €	60,58 €
Infirmiers	729 818 001	6 224 275 528,53 €	8,53 €	8,64 €

Tableau 25 Valorisation du coût des actes techniques (source : rapport technique de l'industriel, mai 2021)

Code CCAM	Libellé	Coût unitaire €2020
ZZQN001	Remnographie [IRM] comportant 6 séquences ou plus	69,00 €
ZZQK024	Scanographie de 3 territoires anatomiques ou plus, sans injection de produit de contraste	75,81 €
QEQM001	Échographie unilatérale ou bilatérale du sein	41,60 €
DZQM006	Échographie-doppler transthoracique du cœur et des vaisseaux intrathoraciques	96,49 €
PAQL003	Scintigraphie osseuse du corps entier en un temps [temps tardif]	168,71 €
DEQP003	Électrocardiographie sur au moins 12 dérivations	14,30 €

Tableau 26 Valorisation du coût des actes de biologie (source : rapport technique de l'industriel, mai 2021)

Examens	Code NABM ou RIHN	Libellé	Coût unitaire €2020	Cotation
Hémogramme	1104	Hémogramme y compris plaquettes (NFS, NFP)	6,75 €	25B
Ionogramme	1610	Ionogramme complet (Na + K + Cl + CO2 + protides)	5,94 €	22B
ASAT/ALAT	0522	Transaminases (ALAT ET ASAT, TGP et TGO) (sang)	2,70 €	10B
Forfait sécurité pour le traitement d'un échantillon sanguin	9105	Forfait de sécurité pour échantillon sanguin	1,35 €	5B
Forfait de prise en charge pré-analytique du patient	9005	Forfait de prise en charge pré-analytique du patient	4,59 €	17B
Prélèvement par ponction veineuse directe	9050	4,73 €		NA

Coût de prise en charge des effets indésirables

Tableau 27 Coûts de prise en charge des événements indésirables (source : rapport technique de l'industriel, mai 2021)

Événements	Code CIM 10 et libellé	Coût moyen (€ 2018)	Coût moyen actualisé €2020
Syndrome pied-main	L271 : Éruption localisée due à des médicaments	2 089,14 €	2 066,84 €
Diarrhée	K591 : Diarrhée fonctionnelle	1 023,05 €	1 012,13 €
Vomissements	R11 : Nausées et vomissements	929,36 €	919,44 €
Fatigue	R53+2 : Fatigue [asthénie]	1 177,67 €	1 165,10 €
Asthénie	R53+2 : Fatigue [asthénie]	1 177,67 €	1 165,10 €
Augmentation de l'aspartate aminotransférase	R740 : Augmentation des taux de transaminase et d'acide lactique déshydrogénase	1 377,84 €	1 363,14 €
Anémie	D649 : Anémie, sans précision	2 612,11 €	2 584,23 €
Nausées	R11 : Nausées et vomissements	929,36 €	919,44 €
Hypokaliémie	E8760 : Hypokaliémie inférieure à 2,5 mmol/L	3 074,21 €	3 041,41 €
Embolisme pulmonaire	I269 : Embolie pulmonaire	3 278,27 €	3 243,29 €
Augmentation de l'alanine aminotransférase	R740 : Augmentation des taux de transaminase et d'acide lactique déshydrogénase	1 377,84 €	1 363,14 €
Hypophosphorémie	E833 : Anomalies du métabolisme du phosphore et des phosphatases	3 628,10 €	3 589,38 €
Stomatite	K121 : Autres formes de stomatite	1 300,63 €	1 286,76 €
Neutropénie	D70 : Agranulocytose	3 112,72 €	3 079,50 €
Dyspnée	R060 : Dyspnée	1 219,63 €	1 206,61 €
Syncope	R55 : Syncope et collapsus	2 396,08 €	2 370,51 €
Hypertension	I159 : Hypertension secondaire, sans précision	1 638,28 €	1 620,80 €
Épanchement pleurale	J90 : Épanchement pleural, non classé ailleurs	4 115,73 €	4 071,81 €
Pneumonie	J189 : Pneumopathie, sans précision	3 349,20 €	3 313,46 €
Maux de dos	R529 : Douleur, sans précision	1 377,84 €	1 363,14 €
Augmentation de la bilirubine sanguine	E806 : Autres anomalies du métabolisme de la bilirubine	3 513,22 €	3 475,73 €
Douleur abdominale	R104 : Douleurs abdominales, autres et non précisées	783,20 €	774,84 €
Céphalée	R51 : Céphalée	1 082,16 €	1 070,62 €
Hypoxie	R090 : Asphyxie	1 294,77 €	1 280,95 €
Lymphopénie	D728 : Autres anomalies précisées des leucocytes	3 112,72 €	3 079,50 €
Thrombocytopénie	D695 : Thrombopénie secondaire	4 327,10 €	4 280,93 €

Coût de transport

Les données publiées dans le rapport de l'IGAS de 2016 sur les dépenses en matière de transport sanitaire à la charge de la Sécurité Sociale en 2015 ont été utilisées pour calculer le coût du transport.

Tableau 28 Coût moyen d'un transport sanitaire (source : rapport technique de l'industriel, mai 2021)

Transport	N transports effectués en 2015	Montants remboursés en 2015	Coût moyen d'un trajet en €2015	Distribution
Ambulances	14 547 132	1 321 738 525 €	90,90 €	23%
Véhicule sanitaires légers (VSL)	20 860 009	684 841 667 €	32,80 €	33%
Taxis	27 919 779	1 366 326 774 €	48,90 €	44%
Coût agrégé en €2015	53,24 €			
Coût actualisé en €2020	54,16 €			
Coût aller-retour €2020	108,32 €			

Coût de soins de fin de vie

Tableau 29 Coût moyen de la prise en charge en 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	72 943	22 722	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	7 066,38 €			
Coût moyen agrégé actualisé €2020	7 025,11 €			
Coût moyen agrégé actualisé avec transport €2020	7 079,27 €			

Synthèse des hypothèses et choix méthodologiques concernant la mesure et la valorisation des coûts

Tableau 30 Synthèse des hypothèses et choix méthodologiques concernant la mesure et la valorisation des coûts (source : rapport technique de l'industriel, mai 2021)

Libellé	Hypothèse	Justification/référence	Analyses de sensibilité
Coût d'acquisition	La forme SC de trastuzumab n'est pas prise en considération	Hypothèse conservatrice car le coût au mg de trastuzumab en SC est supérieur au coût au mg de la forme IV. Aucune donnée ne permet de connaître le taux de prescription de la forme SC.	Prise en compte d'un usage à 50% de la forme sous-cutanée (en pré- et post-progression) selon la publication de F. Chassagnol et al. (2020)

Coût d'acquisition	Les doses des traitements en SSP correspondent aux doses intensives relatives reçues au cours des essais cliniques	Hypothèse représentative de l'observance des patients dans la pratique clinique	Non
Coût d'acquisition	Non gaspillage des flacons	Représentatif de la pratique clinique dans les hôpitaux français	Gaspillage des flacons
Coûts de suivi / Consommation de ressources	Les consommations de ressources ont été obtenues à partir de l'étude observationnelles des patients atteints d'un cancer du sein en France en 2020	Étude observationnelle représentative de la pratique clinique réelle en France	Non

3.8. Validation externe

Les caractéristiques des patients des 2 études présentées dans la section validation sont détaillées ci-dessous.

Tableau 31 Comparaison des caractéristiques de patients entre les études utilisées pour la validation externe et l'essai HER2CLIMB (source : réponses aux questions techniques, mai 2021)

	Etude HER2CLIMB	Etude Yokoe et al. (2021)	Etude Saura et al. (2020)
Nombre de patients n (%)	Total (N=612)	Total (N=325)	Lapatinib + capécitabine (N=314)
Age, années			
Médiane	54,0	59,0	54,0
Min ; Max	22 ; 82	25 ; 96	47 ; 62
Catégorie d'âge, n (%)			
<65 ans	496 (81,0)	219 (67,4)	248 (79,0)
≥65 ans	116 (19,0)	106 (32,6)	66 (21,0)
Sexe, n (%)			
Homme	5 (0,8)	0 (0,0)	3 (1,0)
Femme	607 (99,2)	100 (100,0)	311 (99,0)
Score de performance ECOG, n (%)			
0	298 (48,7)	102 (31,4)	164 (52,2)
1	314 (51,3)	171 (52,6)	150 (47,8)
2+	0 (0,0)	18 (5,5%)	0 (0,0)
Non précisé	0 (0,0)	34 (10,5)	0 (0,0)
Statut de la maladie à l'entrée dans l'étude, n (%)			
Localement avancée, non résécable	3 (0,5)	11 (3,4)	NA
Métastatique	609 (99,5)	314 (96,6)	NA

Statut récepteur hormonaux (œstrogène ou progestérone), n (%)			
Positif pour l'un des deux ou les deux	370 (60,5)	NA	186 (59,2)
Négatif pour les deux	236(38,6)	NA	128 (40,8)
Autre	6 (1,0)	NA	0 (0,0)
Sites métastatiques, n (%)			
Patients avec antécédents de métastases cérébrales ou avec métastases cérébrales à l'entrée dans l'étude	291 (47,5)	61 (18,8)	50 (15,9)
Patients avec des métastases non cérébrales à l'entrée dans l'étude	600 (98,0)	314 (96,6)	NA

Validation de la SSP modélisée : comparaison aux données de littérature

Figure 11 Représentation des données de SSP de l'étude Saura et al. (2020) et des courbes d'extrapolation du bras trastuzumab + capécitabine (source : rapport technique de l'industriel, mai 2021)

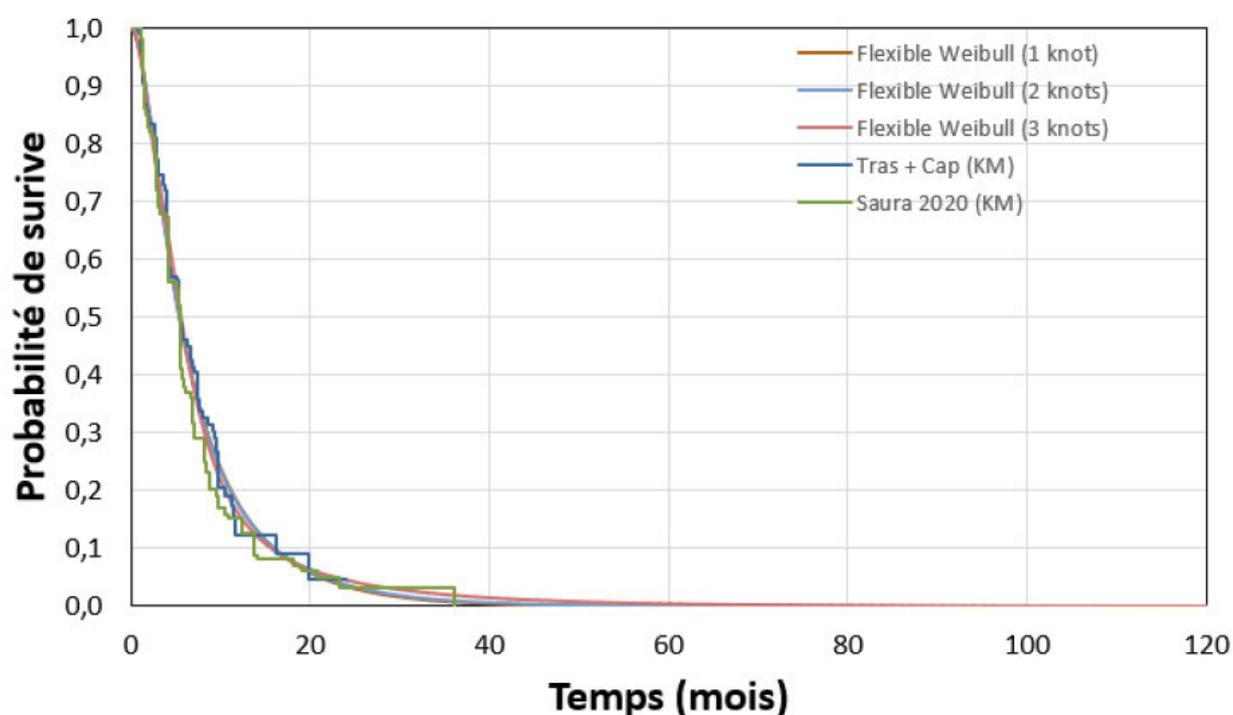


Tableau 32 Comparaison de la survie sans progression du bras trastuzumab + capécitabine prédite dans le modèle et de la survie sans progression de l'étude Saura et al. (2020) et Yokoe et al. (2021) (source : rapport technique de l'industriel, mai 2021)

Distribution	Médiane	% SSP à 1 an	% SSP à 2 ans	% SSP à 5 ans	% SSP à 10 ans
Étude HER2CLIMB (KM)	5,6	12,2	NR	NR	NR
Étude Saura et al. (KM lapatinib + capécitabine)	5,5	15,2	3,0	NR	NR
Yokoe et al. (2021)	6,1	24,8	~10%	NR	NR
Spline Weibull (1 nœud)	5,3	17,8	3,5	0,0	0,0
Spline Weibull (2 nœuds)	5,3	17,6	3,8	0,1	0,0

Validation de la SG modélisée : comparaison aux données de littérature

Figure 12 Représentation des données de SG de l'étude Saura et al. (2020) et des courbes d'extrapolation du bras trastuzumab + capécitabine (source : rapport technique de l'industriel, mai 2021)

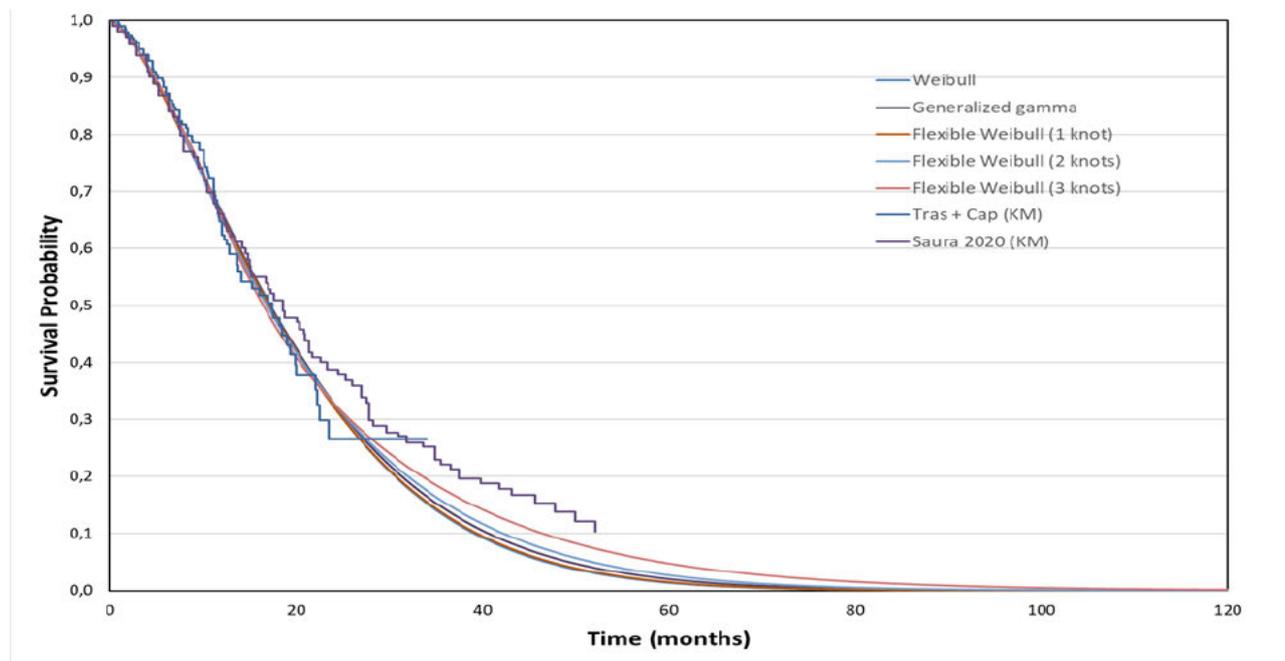


Tableau 33 Comparaison de la survie globale du bras trastuzumab + capécitabine prédite dans le modèle et de la survie globale de l'étude Saura et al. (2020) et de Yokoe et al. (2021) (source : rapport technique de l'industriel, mai 2021)

Distribution	Médiane	% SSP à 1 an	% SSP à 2 ans	% SSP à 5 ans	% SSP à 10 ans
Etude HER2CLIMB (KM)	17,4	62,4	26,6	NR	NR
Etude Saura et al. (KM)	18,7	66,0	38,8	NR	NR
Yokoe et al. (2021)	23,7	75,4	~50%	33,4	NR
Weibull	17,0	66,4	32,5	1,4	0,0
Gamma Généralisée	17,0	66,2	33,1	2,1	0,0
Spline Weibull (1 nœud)	17,0	65,9	32,5	1,5	0,0
Spline Weibull (2 nœuds)	16,8	65,2	33,1	2,7	0,0
Spline Weibull (3 nœuds)	16,3	65,4	33,0	4,8	0,0

3.9. Présentation des résultats de l'analyse complémentaire chez les patients avec métastases cérébrales

Dans le cadre d'un scénario considérant une baisse de prix de 10%, il a été vu que la frontière d'efficacité était modifiée. Dans ce contexte, l'évaluation d'efficacité se restreint à la comparaison de

tucatinib + trastuzumab + capécitabine au comparateur de l'essai HER2CLIMB, trastuzumab + capécitabine.

L'industriel a donc présenté une analyse sur la population spécifique des patients adultes atteints d'un cancer du sein localement avancé ou métastatique HER2+, ayant reçu précédemment au moins deux traitements anti-HER2 et présentant des métastases cérébrales.

Les auteurs précisent que dans le cadre d'une analyse multi-traitements, il n'a été pas possible de réaliser cette analyse en sous-population du fait de l'absence de données spécifiques à cette population pour les traitements externes permettant de réaliser une MAR dédiée. Cette analyse complémentaire ne pouvait donc pas être produite dans le cas de l'analyse du RDCR de TUKYSA (tucatinib) + trastuzumab + capécitabine vs T-DM1.

Le Tableau 34 reprend les hypothèses et choix méthodologiques retenus dans cette analyse complémentaire.

Tableau 34 : Hypothèses et choix méthodologiques de modélisation de l'analyse complémentaire sur la sous-population de patients avec métastases cérébrales (source : rapport technique de l'industriel)

Paramètre	Choix retenus en analyse complémentaire sur la sous-population de patients avec métastases cérébrales
Type d'analyse	Analyse coût-utilité (ACU)
Perspective	Collective
Horizon temporel	8 ans
Actualisation	2,5% pour les coûts et les résultats
Population simulée	Patients adultes atteints d'un cancer du sein HER2+ ayant reçu précédemment au moins deux traitements anti-HER2 au stade métastatique, et présentant des métastases cérébrales.
Traitement évalué	tucatinib + trastuzumab + capécitabine
Prix par boîte (PPTTC)	Diminution de 10% du prix de tucatinib, soit [REDACTED] € (150 mg gélule, boîte de 84)
Comparateurs	trastuzumab + capécitabine
Extrapolation de la survie sans progression	Courbe de référence : Trastuzumab + capécitabine, extrapolation jointe à partir des données de l'étude clinique HER2CLIMB par la fonction Stratified Weibull.
Extrapolation de la survie globale	Courbe de référence : Trastuzumab + capécitabine, extrapolation jointe à partir des données de l'étude clinique HER2CLIMB par la fonction Stratified Weibull.
Durée de traitement	Estimation des durées de traitement modélisée par la TTD, issues des données de l'étude clinique HER2CLIMB et extrapolée grâce à la fonction Spline Weibull (2 nœuds)
Survenu des EIs	Prise en considération des EIs (coûts et désutilités). Seuil de fréquence des EIs : EIs de grades 3 et 4 survenus dans les deux bras de l'étude clinique HER2CLIMB à une fréquence supérieure à 1%.
Traitement post-progression	Prise en considération des traitements ultérieurs (coûts uniquement). Proportion de patients traités en SPP : défini à partir des données de l'étude clinique HER2CLIMB. Traitements SPP : Etude observationnelle

Partage des flacons	Oui
---------------------	-----

Résultats de l'analyse coût-résultat

Sous les hypothèses et choix de modélisation retenus par l'industriel, le traitement par l'association tucatinib + trastuzumab + capécitabine est associé à un gain de 1,73 QALYs pour un coût supplémentaire de 147 873 € par rapport à l'association trastuzumab + capécitabine. Le ratio-différentiel coût-résultat de cette analyse complémentaire, dans la sous-population de patients avec métastases cérébrales est de 122 647€/QALY gagné pour l'association tucatinib + trastuzumab + capécitabine versus l'association trastuzumab + capécitabine (Tableau 35).

Tableau 35 : Résultat de l'analyse complémentaire exprimé par le RDCR en coût par QALY supplémentaire – sous population métastases cérébrales – Prix du tucatinib -10% par rapport à l'analyse de référence (source : rapport technique de l'industriel)

Intervention	Coûts totaux	Coûts incrémentaux	QALYs	QALYs incrémentaux	RDCR (€/QALY)
trastuzumab + capécitabine	57 778 €	-	0,99	-	-
tucatinib + trastuzumab + capécitabine	147 873 €	90 095	1,73	0,73	122 647

Exploration de l'incertitude

- Analyses de sensibilité déterministes

D'après l'industriel, les analyses de sensibilité déterministes montrent une incertitude très limitée, puisqu'aucun des paramètres n'entraîne de variation du RDCR, en faveur ou en défaveur de TUKYSA, de plus de 6% du RDCR de référence.

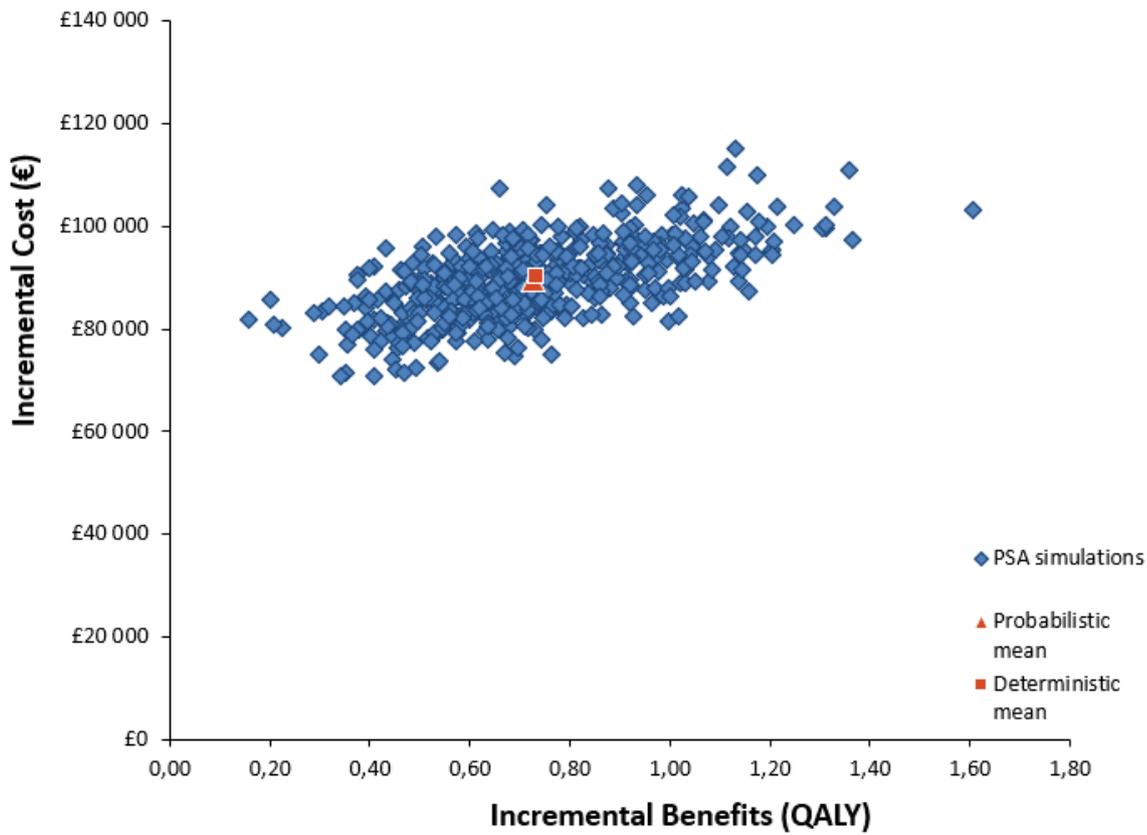
Tableau 36 Résultats de l'analyse de sensibilité déterministe sur le RDCR de tucatinib + trastuzumab + capécitabine vs. trastuzumab + capécitabine – sous population métastases cérébrales (source : rapport technique de l'industriel, mai 2021)

Paramètres	Valeurs du paramètres		RDCR (€/QALY)		Variation du RDCR	
	Bornes basses	Bornes hautes	Bornes basses	Bornes hautes	Bornes basses	Bornes hautes
RDCR de l'analyse complémentaire : 122 647 €/QALY						
Taux d'actualisation	0%	4,5%	116 469,40	127 609,42	-5,3%	3,9%
Horizon temporel	5 ans	10 ans	130 775,45	122 025,90	6,2%	-0,5%
Poids corporel moyen	61,20	74,80	122 252,65	123 042,14	-0,3%	0,3%
Utilité en SSP	0,80	0,98	128 071,14	117 664,37	4,2%	-4,2%
Utilité en SPP	0,73	0,89	130 156,39	115 957,56	5,8%	-5,8%

- Analyse de sensibilité probabiliste

À l'issue des 1 000 simulations de Monte Carlo, le RDCR moyen de tucatinib + trastuzumab + capécitabine par rapport à trastuzumab + capécitabine est estimé à 122 904 €/QALY.

Figure 13 : Nuage de points sur le plan coût-efficacité des 1 000 simulations de Monte Carlo de l'analyse de sensibilité probabiliste – sous population métastases cérébrales (source : rapport technique de l'industriel)



D'après la courbe d'acceptabilité, tucatinib + trastuzumab + capécitabine est coût efficace dans 80% des cas pour un seuil d'acceptabilité de 160 000 €/QALY.

Figure 14 : Courbe d'acceptabilité – sous population métastases cérébrales

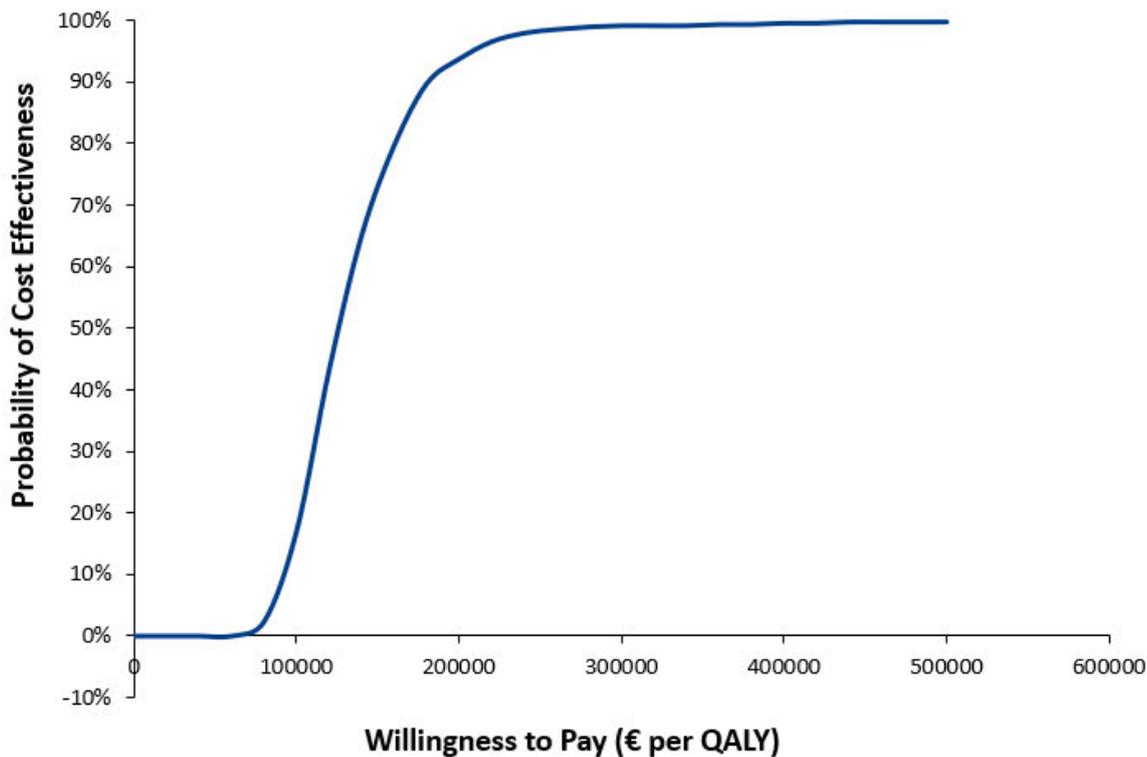


Table des annexes

Annexe 1.	Documents supports	56
Annexe 2.	Échange technique avec l'industriel	57

Annexe 1. Documents supports

L'analyse critique évalue la recevabilité de l'évaluation économique au regard du guide méthodologique en vigueur (HAS, 2011).

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 04/03/2021) ;
- Rapport technique du modèle d'efficience (version 04/03/2021) ;

Version électronique du modèle économique au format Excel (version 04/03/2021)

- Rapport technique du modèle d'efficience (version actualisée du 28/05/2021) ;

Version électronique du modèle économique au format Excel (version actualisée du 28/05/2021) ;

- Réponses aux questions techniques adressées le 28/05/2021.

Des documents complémentaires ont également été fournis dans le dossier :

- Bibliographies du rapport de présentation et du rapport technique.
- Documents supports (annexes).

Annexe 2. Échange technique avec l'industriel

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

Avertissements

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

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

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

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

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

Tout dossier incomplet entraînera sa suspension.

Analyse d'efficience

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

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

Tableau 37. Principaux éléments d'attention

Choix de l'industriel	Modification recommandée	Question
Durée de l'horizon temporel	Raccourci en l'absence de justification supplémentaire	4
Traitements ultérieurs issus de l'étude de Kantar	Utilisation des données observées dans l'essai	9

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 38 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 38. Analyses de sensibilité supplémentaires (liste non exhaustive)

Principales analyses de sensibilité souhaitées	Question
--	----------

Analyses avec différentes méthodes d'estimation de l'efficacité relative issues de la MAR	8
Analyses avec diminution du HR dans le temps	8
Valorisation des utilités via la méthode du crosswalk	10
Prise en compte de la perte de reliquats	16
Variation des prix	23 ; 24

Généralité

1. Pourquoi aucun partenariat avec ESME n'a été mis en place ? cela aurait permis de disposer de données en pratique courante, nécessaire pour valider le modèle, utile pour renseigner les traitements administrés actuellement, ainsi que le suivi des patients (en complément de l'étude de marché). Est-il prévu que Seagen mette en place un tel partenariat ?
2. **Objectif et population :**
 - **la quasi-totalité des patients inclus dans l'essai sont au stade métastatique. Les résultats ne portent donc pas sur les patients avec un cancer au stade localement avancé non résécable. Il est attendu que la proportion de patient que cela représente en pratique courante soit décrite. Aussi, pourriez-vous discuter de l'impact attendu sur les résultats d'efficacité et sur les résultats d'efficience de l'inclusion de ces patients au stade localement avancé ?**
 - **Seuls les patients avec un score ECOG 0 ou 1 ont été inclus dans l'essai, alors que cette restriction n'est pas reprise dans l'indication du produit. Pourriez-vous indiquer la proportion que représente les patients avec un score ECOG 0 ou 1 dans l'ensemble de la population cible ? Est-il attendu qu'une part importante des patients aient un score ECOG > 1 ? Quel serait l'impact sur l'efficience d'inclure les patients avec un score ECOG > 1 ?**
3. L'objectif de l'analyse pourra être reformulé en fonction des réponses apportées à la question 2.

Choix structurant de l'évaluation

Analyse économique

4. Horizon temporel : Les données présentées pour justifier un horizon temporel vie entière fixé à 10 ans ne semblent pas transposables à la population de l'étude, puisqu'il s'agit de patientes nouvellement diagnostiquées, ou après au maximum une première ligne de traitement. Il est attendu la présentation d'arguments supplémentaires pour venir conforter ce choix, autrement un horizon temporel plus court pourra être présenté en analyse de référence. A minima, une analyse de sensibilité supplémentaire avec un horizon temporel à 5 ans est attendue.
5. Population d'analyse : il est attendu une mise à jour de la population d'analyse en fonction de la réponse apportée à la question 2.

Choix de modélisation

Population simulée

6. Pourriez-vous présenter sous forme de tableau la comparaison de la population simulée à celle de l'étude observationnelle ? De plus, si les données sont disponibles, pourriez-vous inclure une comparaison avec les caractéristiques de la population de la cohorte ESME ? Une discussion sur la différence de score ECOG et sur l'âge par rapport à la population française est attendue.

Efficacité relative et extrapolation des données de survie

7. Pouvez-vous présenter les effectifs en dessous des différentes courbes de Kaplan Meier dans le rapport technique ?
8. Méta-analyse en réseau (MAR) :

Les conclusions de la MAR précisent « An HR model is therefore likely to underestimate the treatment effect for T-DM1. The fractional polynomial NMA showed very similar efficacy for T-DM1 and tucatinib combination therapy, with slightly more favorable results for tucatinib combination therapy in PFS and slightly better results for T-DM1 in OS. »

On observe également que les HR sur la survie globale (SG) ne sont pas significatifs entre tucatinib et T-DM1. Il n'apparaît donc pas justifier de faire l'hypothèse d'un gain en survie globale sur le long terme pour tucatinib par rapport au T-DM1 en l'absence de preuve robuste.

- **Il est attendu une discussion des résultats de la MAR en fonction de la méthode utilisée (HR, polynômes fractionnaires, effet fixe ou aléatoire), et une argumentation quant à leur interprétation et leur utilisation dans le modèle.**
- **Au regard de ces éléments et avec toutes les possibilités qu'offre le modèle pour la sélection des données d'efficacité relative, il est attendu la présentation d'une discussion bien plus approfondie sur l'impact du choix fait en analyse de référence, par rapport aux autres possibilités. Cette discussion pourra s'accompagner de la présentation de RDCR en fonction de la méthode utilisée (HR effet fixe ou aléatoire, polynômes fractionnaires effet fixe ou aléatoire), afin de venir conforter le choix de l'analyse de référence, en présentant de façon précise l'incertitude qui y est associé.**
- **Le modèle offre aussi la possibilité de diminuer le HR dans le temps. Sauf argumentation contraire, il est attendu que ce paramètre soit considéré, a minima, dans des analyses de sensibilités. L'utilisation ou non de ce paramètre pourra être intégrée à la discussion sur les hypothèses sur les données d'efficacité relative de l'analyse de référence, en précisant son impact sur le RDCR en termes d'incertitude.**

Évènement intercurrents

9. **Traitements ultérieurs : pourquoi ne pas avoir utilisé les traitements ultérieurs observés dans l'essai ? Une comparaison est attendue entre les données de Kantar et celles de l'essai. Sauf argumentation contraire, il est attendu que les données observées dans l'essai soient utilisées en analyse de référence.**

Identification, mesure et valorisation des utilités

10. Pourriez-vous présenter une analyse de sensibilité qui utilise la méthode du crosswalk, c'est-à-dire en « mappant » les utilités obtenues dans l'essai via le questionnaire EQ-5D-5L en EQ-5D-3L ?

11. Pourriez-vous expliquer la faible différence de qualité de vie dans l'essai entre les états SSP et SPP alors qu'une différence notable est retrouvée notamment dans la publication de Lloyd ? Est-ce qu'il pourrait s'agir d'un problème d'effectif ?
 12. Il est fait référence à plusieurs reprises au dossier TA579 du NICE, pouvez-vous justifier davantage l'intérêt d'utiliser les données de ce dossier dans le cadre du dépôt de celui de tucatinib en France ?
 13. Pourriez-vous préciser si les différentes publications estimant les désutilités associées aux événements indésirables (EI) sont issues d'une population de patients souffrant d'un cancer métastatique ou localement avancé ? Si non, dans quelles mesures les valeurs de ces publications sont-elles applicables aux patients simulés dans le dossier ?
 14. Certains EI semblent très proches, comme par exemple l'hypoxie, la dyspnée, la pneumonie, l'épanchement pleural etc. N'existe-t-il pas un risque de double compte de certains de ces EI ?
-

Identification, mesure et valorisation des coûts

15. **Pourriez-vous comparer le poids moyen et la surface corporelle moyenne utilisés dans le modèle avec ceux des patients français, disponible via ESME ou l'étude observationnelle par exemple, ou bien via toutes autres sources décrivant cette caractéristique dans la population française ? A minima, une analyse de sensibilité avec les données de la population française est attendue.**
 16. Pourriez-vous présenter une analyse de sensibilité avec prise en compte de la perte reliquats ?
 17. **Il est attendu une justification plus appuyée de la non-utilisation de la forme sous-cutanée (SC) du trastuzumab, puisqu'elle présente l'avantage de s'administrer en 15 minutes, elle pourrait être préférée par les patientes. Aussi, pourriez-vous présenter une analyse de sensibilité en tenant compte de l'utilisation la forme SC du trastuzumab ?**
 18. Pourriez-vous préciser si le prix de trastuzumab biosimilaire est utilisé dans toute la modélisation ? Si non, il est attendu qu'il soit considéré, sauf si des preuves d'utilisations majoritaire du princeps en pratique courante de soin sont disponibles.
-

Validation

19. Il est attendu une présentation sous forme de tableau des résultats des différentes études citées (Saura, Yokoe) pour la comparaisons des caractéristiques des patients, en commentant les principales différences et les conséquences sur les données d'efficacité de ces études.
 20. Pourriez-vous discuter vos résultats au regard des données du registre ESME disponibles ?
-

Présentation des résultats et analyses de sensibilité

21. Les tableaux de résultats ne sont pas correctement présentés, amenant à une mauvaise interprétation de la frontière d'efficience. Il semblerait que tous les RDCR soient calculés versus tuc+tras+capé, et non calculés de la stratégie la moins coûteuse à la plus coûteuse. Une véritable présentation en frontière d'efficience ne montre pas de stratégie dominée. Il est donc attendu une mise à jour de toute la section des résultats et des analyses de sensibilité avec des RDCR calculés convenablement au regard de la frontière d'efficience.

Exemple :

Intervention	Coûts totaux	QALY totaux	RDCR
Lap+cap	78 386 €	1,33	-
Tras+cap	78 671 €	1,43	2 684 €/QALY
T-DM1	148 766 €	1,74	232 254 €/QALY
Tuc+tras+cap	214 199 €	1,94	315 289 €/QALY

Note : Il semblerait que le modèle ne permet pas de prendre en compte tous les comparateurs simultanément. Cela n'empêche pas de recalculer la frontière d'efficacité via les résultats obtenus.

22. Il est attendu la présentation des pourcentages de variation du RDCR par rapport à celui de l'analyse de référence pour les analyses de sensibilité déterministe, ainsi que pour celles sur les choix de modélisation, et pour les analyses en scénario.

23. Pourriez-vous présenter sous forme de tableau les résultats d'analyses faisant varier le prix de TDM-1 (de -10% à -50% par exemple) ?

Exemple

	RDCR vs Tuc+tras+cap	Variation par rapport à la référence
Prix TDM-1 -10%		-XX %
Prix TDM-1 -20%		-XX%
Prix TDM-1 -30%		-XX%
Prix TDM-1 -40%		-XX%
Prix TDM-1 -50%		-XX%

24. Pourriez-vous présenter sous la forme d'un tableau (même type de présentation que ci-dessus) les résultats d'analyses de sensibilité avec des baisses de prix simultanées pour les deux traitements ?

Table des illustrations et des tableaux

Table des figures

Figure 1 Courbe de Kaplan-Meier de la SSP de l'essai clinique HER2CLIMB (source : rapport technique de l'industriel, mai 2021)	29
Figure 2 SSP - Ajustements des distributions paramétriques aux courbes de Kaplan Meier du bras trastuzumab + capécitabine (source : rapport technique de l'industriel, mai 2021)	30
Figure 3 Courbes de Kaplan-Meier de la SG de l'essai clinique HER2CLIMB (source : rapport technique de l'industriel, mai 2021)	31
Figure 4 Ajustements des distributions paramétriques aux courbes de Kaplan Meier du bras trastuzumab + capécitabine (source : rapport technique de l'industriel, mai 2021)	32
Figure 5 : Réseau complet de la méta-analyse pour les données de SSP	33
Figure 6 : Réseau complet de la méta-analyse pour les données de SG	33
Figure 7 Résultats de la MAR hasard ratio à effet fixe pour la SSP (source : rapport de la MAR, 2020)	34
Figure 8 Résultats de la MAR hasard ratio à effet fixe pour la SG (source : rapport de la MAR, 2020)	35
Figure 9 SSP - Traces de markov des traitements inclus dans l'évaluation – MAR à HR effets fixes – fonction Spline Weibull (2 nœuds) (source : rapport technique de l'industriel)	35
Figure 10 SG - Traces de markov des traitements inclus dans l'évaluation – MAR à HR effets fixes – fonction Spline Weibull (2 nœuds) (source : rapport technique de l'industriel)	36
Figure 11 Représentation des données de SSP de l'étude Saura et al. (2020) et des courbes d'extrapolation du bras trastuzumab + capécitabine (source : rapport technique de l'industriel, mai 2021)	50
Figure 12 Représentation des données de SG de l'étude Saura et al. (2020) et des courbes d'extrapolation du bras trastuzumab + capécitabine (source : rapport technique de l'industriel, mai 2021)	51
Figure 13 : Nuage de points sur le plan coût-efficacité des 1 000 simulations de Monte Carlo de l'analyse de sensibilité probabiliste – sous population métastases cérébrales (source : rapport technique de l'industriel)	54
Figure 14 : Courbe d'acceptabilité – sous population métastases cérébrales	54

Table des tableaux

Tableau 1. Synthèse des réserves sur l'étude d'efficience	7
Tableau 2. Contexte administratif*	9
Tableau 3. Contexte clinique	10
Tableau 4. Essais cliniques en cours	10
Tableau 5 Traitement actuel ou dernier traitement reçu selon le nombre de traitements anti-HER2 précédemment reçus (source : rapport technique de l'industriel, mai 2021)	27

Tableau 6 Caractéristiques de la population simulés et comparaison aux données françaises (source : réponses de l'industriel aux questions techniques, mai 2021)	27
Tableau 7 SSP – Critères AIC/BIC d'ajustements des fonctions paramétriques (source : rapport technique de l'industriel, mai 2021)	29
Tableau 8 Comparaison de la survie sans progression du bras trastuzumab + capécitabine dans l'étude HER2CLIMB et de la survie sans progression prédite dans le modèle (source : rapport technique de l'industriel, mai 2021)	30
Tableau 9 SG – Critères AIC/BIC d'ajustements des fonctions paramétriques (source : rapport technique de l'industriel, mai 2021)	31
Tableau 10 Comparaison de la survie globale du bras trastuzumab + capécitabine dans l'étude HER2CLIMB et de la survie globale prédite dans le modèle (source : rapport technique de l'industriel, mai 2021)	32
Tableau 11 Proportion de patients en SSP pour le scénario de référence (Spline Weibull 2 nœuds) (source : rapport technique de l'industriel)	36
Tableau 12 Proportion de patients en SG pour le scénario de référence (Spline Weibull 2 nœuds) (source : rapport technique de l'industriel)	36
Tableau 13 Durées moyennes de traitements pour les comparateurs inclus dans le modèle (source : rapport technique de l'industriel)	37
Tableau 14 : Fréquences des évènements indésirables (EIs) de grades 3/4 observés dans les études HER2CLIMB et EMILIA pris en compte dans l'analyse (source : rapport technique de l'industriel)	37
Tableau 15 Traitements post-progression inclus dans le modèle - étude observationnelle Kantar (source : rapport technique de l'industriel, mai 2021)	39
Tableau 16 : Traitements ultérieurs inclus dans le modèle- Etude clinique HER2CLIMB – Analyse de sensibilité 1 (source : rapport technique de l'industriel, mai 2021)	39
Tableau 17 : Traitements ultérieurs inclus dans le modèle- Etude clinique HER2CLIMB – Analyse de sensibilité 2 (source : rapport technique de l'industriel, mai 2021)	39
Tableau 18 : Durée des traitements ultérieurs - étude observationnelle (source : rapport technique de l'industriel, mai 2021)	39
Tableau 19 Synthèse des hypothèses et des choix méthodologiques de modélisation (source : rapport technique de l'industriel, mai 2021)	40
Tableau 20 : Désutilités et durées des événements indésirables (source : rapport technique de l'industriel, mai 2021)	42
Tableau 21 Prix public toutes taxes comprises des traitements comparés en survie sans progression (source : rapport technique de l'industriel, mai 2021)	44
Tableau 22 Coût d'une administration en IV (source : rapport technique de l'industriel)	44
Tableau 23 Consommations de ressources pour le suivi médical des patients (source : rapport technique de l'industriel, mai 2021)	45
Tableau 24 : Valorisation du coût des consultations médicales (source : rapport technique de l'industriel)	46

Tableau 25 Valorisation du coût des actes techniques (source : rapport technique de l'industriel, mai 2021)	46
Tableau 26 Valorisation du coût des actes de biologie (source : rapport technique de l'industriel, mai 2021)	46
Tableau 27 Coûts de prise en charge des événements indésirables (source : rapport technique de l'industriel, mai 2021)	47
Tableau 28 Coût moyen d'un transport sanitaire (source : rapport technique de l'industriel, mai 2021)	48
Tableau 29 Coût moyen de la prise en charge en soins palliatifs (source : rapport technique de l'industriel, mai 2021)	48
Tableau 30 Synthèse des hypothèses et choix méthodologiques concernant la mesure et la valorisation des coûts (source : rapport technique de l'industriel, mai 2021)	48
Tableau 31 Comparaison des caractéristiques de patients entre les études utilisées pour la validation externe et l'essai HER2CLIMB (source : réponses aux questions techniques, mai 2021)	49
Tableau 32 Comparaison de la survie sans progression du bras trastuzumab + capécitabine prédite dans le modèle et de la survie sans progression de l'étude Saura et al. (2020) et Yokoe et al. (2021) (source : rapport technique de l'industriel, mai 2021)	50
Tableau 33 Comparaison de la survie globale du bras trastuzumab + capécitabine prédite dans le modèle et de la survie globale de l'étude Saura et al. (2020) et de Yokoe et al. (2021) (source : rapport technique de l'industriel, mai 2021)	51
Tableau 34 : Hypothèses et choix méthodologiques de modélisation de l'analyse complémentaire sur la sous-population de patients avec métastases cérébrales (source : rapport technique de l'industriel)	52
Tableau 35 : Résultat de l'analyse complémentaire exprimé par le RDCR en coût par QALY supplémentaire – sous population métastases cérébrales – Prix du tucatinib -10% par rapport à l'analyse de référence (source : rapport technique de l'industriel)	53
Tableau 36 Résultats de l'analyse de sensibilité déterministe sur le RDCR de tucatinib + trastuzumab + capécitabine vs. trastuzumab + capécitabine – sous population métastases cérébrales (source : rapport technique de l'industriel, mai 2021)	53
Tableau 37. Principaux éléments d'attention	57
Tableau 38. Analyses de sensibilité supplémentaires (liste non exhaustive)	57

Références bibliographiques

Andrade LF, Ludwig K, Goni JMR, Oppe M, de Pouvourville G., «A French Value Set for the EQ-5D-5L.» *Pharmacoeconomics.*, vol. 38, n° %14, 2020.

Lloyd A, Nafees B, Narewska J, Dewilde S, Watkins J., «Health state utilities for metastatic breast cancer.» *Br J Cancer.*, vol. 95, n° %16, 18 sept 2006.

Nafees B, Stafford M, Gavriel S, Bhalla S, Watkins J. Health state utilities for non small cell lung cancer. *Health Qual Life Outcomes.* 2008;6:84. Published 2008 Oct 21. doi:10.1186/1477-7525-6-84.

Saura C, Oliveira M, Feng Y-H, Dai M-S, Chen S-W, Hurvitz SA, et al., «Neratinib Plus Capecitabine-Capécitabine Versus Lapatinib Plus Capecitabine-Capécitabine in HER2-Positive Metastatic Breast Cancer Previously Treated With ≥ 2 HER2-Directed Regimens: Phase III NALA Trial.» 20 sept 2020.

Verma S, Miles D, Gianni L, Krop IE, Welslau M, Baselga J, Pegram M, Oh DY, Diéras V, Guardino E, Fang L, Lu MW, Olsen S, Blackwell K; EMILIA Study Group. Trastuzumab emtansine for HER2-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med.* 2012 Nov 8;367(19):1783-91. doi: 10.1056/NEJMoa1209124. Epub 2012 Oct 1. Erratum in: *N Engl J Med.* 2013 Jun 20;368(25):2442. PMID: 23020162; PMCID: PMC5125250.

Wahl T, Lesteven P, Grimonprez P-E, Robert E., «Rapport IGAS - Revue des dépenses relatives aux transports sanitaires.» 2016.

Yokoe, Takamichi, «Clinical benefit of treatment after trastuzumab emtansine for HER2-positive metastatic breast cancer: a real-world multi-centre cohort study in Japan (WJOG12519B),» *Breast Cancer*, 2021.

Abréviations et acronymes

AMM	Autorisation de mise sur le marché
ASMR	Amélioration du service médical rendu
ATU	Autorisation temporaire d'utilisation
AV	Année de vie
CA	Chiffre d'affaires
CCAM	Classification commune des actes médicaux
CEESP	Commission d'évaluation économique et de santé publique
CEPS	Comité économique des produits de santé
CNEDIMTS	Commission nationale d'évaluation des dispositifs médicaux et des technologies de santé
DAP	Disposition à payer
EGFR	Epidermal growth factor receptor
EI	Évènement indésirable
ENC	Échelle nationale des coûts
HAS	Haute Autorité de santé
HER2	Human epidermal growth factor receptor 2
HR	Hasard ratio
IGAS	Inspection générale des affaires sociales
ITK	Inhibiteur de tyrosine kinase
IV	Intraveineux
MAR	Méta-analyse en réseau
QALY	Quality-adjusted life year (i.e. année de vie pondérée par la qualité)
RCP	Résumé des caractéristiques du produit
RDCR	Ratio différentiel coût-résultat
SC	Sous-cutané
SEESP	Service d'évaluation économique et de santé publique
SG	Survie globale
SMR	Service médical rendu
SPP	Survie post-progression
SSP	Survie sans progression
TNB	Table nationale de biologie

TTC

Toutes taxes comprises

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

