



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

ÉVALUER

LES TECHNOLOGIES DE SANTÉ

AVIS ECONOMIQUE

TRODELVY (sacituzumab govitecan)

Cancer du sein triple négatif non
résécable ou métastatique après
deux traitements systémiques,
dont au moins un pour une forme
avancée

Avis CEESP - 5 juillet 2022

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	5
1.1.4. Conclusion de la commission	6
1.1.5. Données complémentaires	6
1.2. Synthèse des réserves émises par la CEESP	7
2. Complément A. Contexte de la demande	9
3. Complément B. Tableaux de synthèse	12
3.1. Étude d'efficience : synthèse de l'analyse critique	12
3.2. Étude d'efficience : synthèse des résultats et de l'analyse de l'incertitude	22
3.3. Analyse d'impact budgétaire : synthèse de l'analyse critique	24
3.4. Analyse d'impact budgétaire : synthèse des résultats et de l'analyse de l'incertitude	30
4. Complément C. Résultats de l'étude d'efficience	32
4.1. Choix structurants	32
4.1.1. Comparateurs	32
4.2. Modélisation	33
4.2.1. Population simulée	33
4.2.2. Estimation des courbes de survies	34
4.2.3. Estimation d'occurrence des événements intercurrents	39
4.3. Mesure et valorisation des états de santé	41
4.4. Mesure et valorisation des coûts	41
4.5. Validation du modèle	49
4.6. Présentation des résultats et exploration de l'incertitude	50
4.6.1. Résultats des analyses en sous-groupes	50
4.6.2. Résultats de l'étude de coût	51
4.6.3. Résultats de l'étude des résultats de santé	51
4.6.4. Analyse de l'incertitude dans l'analyse de référence	52
5. Complément D. Résultats de l'analyse d'impact budgétaire	59
5.1. Choix structurants de l'analyse d'impact budgétaire	59
5.2. Méthode et hypothèses	59
5.3. Mesure et valorisation des coûts	60
5.4. Présentation des résultats et exploration de l'incertitude	60
5.4.1. Résultats de l'analyse d'impact budgétaire	60

5.4.2. Analyses de sensibilité de l'analyse d'impact budgétaire	65
Table des illustrations et des tableaux	78
Références bibliographiques	82
Abréviations et acronymes	83

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 – 5 juillet 2022 – 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 Gilead, soutient une demande d'inscription de TRODELVY (sacituzumab govitecan) sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités et divers services publics dans le cadre d'une première inscription.

La demande de remboursement concerne la population des patients adultes atteints de cancer du sein triple négatif (TNBC) non résécable ou métastatique ayant déjà reçu au moins deux traitements systémiques, dont au moins un pour une forme avancée de la maladie. La demande de remboursement est superposable à l'indication de l'AMM obtenue le 22/11/2021 en procédure centralisée.

L'industriel estime la population cible à 2000 patients par an.

Le montant de l'indemnité maximale en ATU déclarée au CEPS le 03/06/2021 est de 1 075 € HT par flacon de 200 mg. Depuis, cette indemnité n'a pas évolué.

1.1.1.2. Revendications de l'industriel

L'industriel revendique :

- un service médical rendu important et une amélioration du service médical rendu importante (ASMR II dans la prise en charge thérapeutique) ;
- un RDCR de 250 086 €/QALY *versus* un bras mixte de chimiothérapies au prix de [REDACTED] TTC par flacon de 200 mg retenu dans la modélisation ;
- un impact budgétaire de [REDACTED] sur cinq ans au prix de [REDACTED] € TTC par flacon de 200 mg retenu dans la modélisation.

Le chiffre d'affaires prévisionnel de TRODELVY (sacituzumab govitecan) est estimé par l'industriel à [REDACTED] d'euros 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. Autre(s) indication(s) et extension(s) à venir

L'industriel mentionne que plusieurs études sont en cours et sont susceptibles de donner lieu à des extensions d'indication concernant le carcinome urothélial, le cancer du sein, du poumon à petites cellules, de la tête et du cou et de l'endomètre.

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

Les contributions des associations RoseUp association et Collectif #MobilisationTriplettes ont été transmises à la HAS dans le cadre de l'instruction de la demande d'autorisation d'accès précoce de TRODELVY. Ces contributions se fondent sur des témoignages de femmes atteintes d'un cancer du sein triple négatif, dont 3 patientes traitées par TRODELVY (2 en ATU et 1 dans le cadre de l'essai clinique pivot).

Ces contributions mettent en avant les difficultés quotidiennes rencontrées pour les femmes atteintes de cette pathologie dont le pronostic vital est sombre ainsi que l'absence d'amélioration de l'espérance de vie avec les traitements actuels.

1.1.2. Sur l'analyse de l'efficience

1.1.2.1. En ce qui concerne la conformité méthodologique

La méthode sur laquelle repose l'analyse coût-résultat du produit dans la population de l'indication est acceptable, bien qu'elle soulève 2 réserves importantes (cf. tableau de synthèse des réserves) portant sur :

- l'hypothèse d'un effet relatif maintenu dans le temps qui n'est ni suffisamment justifiée ni testée en analyse de sensibilité ;
- l'absence d'intégration de la durée de traitement dans l'analyse de sensibilité probabiliste malgré la disponibilité des statistiques descriptives le permettant.

1.1.2.2. En ce qui concerne l'efficience

Au prix revendiqué de ████████ € TTC pour un flacon de 200 mg de sacituzumab govitecan, sur un horizon temporel de 5 ans et selon les choix structurants retenus dans l'évaluation économique, l'analyse de l'efficience de sacituzumab govitecan versus bras mixte de chimiothérapie (TPC) a abouti à :

- un différentiel des coûts totaux actualisés de 85 988 €. Environ ████████ du coût total de la stratégie avec sacituzumab govitecan (106 856 €) est lié au coût du produit sacituzumab govitecan (██████ €) ;
- un différentiel de bénéfices de santé actualisés de 0,52 années pour les années de vie gagnées (AVG) et de 0,34 pour les années de vie gagnées ajustées sur la qualité de vie (QALYs) ;
- un RDCR de sacituzumab govitecan *versus* TPC de 164 972 €/AVG et de 250 086 €/QALY.

Toutes choses égales par ailleurs, la principale variable induisant une forte variabilité du RDCR est la durée de traitement, puisque lorsque celle-ci est simulée jusqu'à la progression de la maladie, le RDCR augmente de 25%.

Les analyses en scénario révèlent aussi que :

- un horizon temporel de 3 ans induit une variation du RDCR de +17% ;
- lorsque le prix revendiqué de sacituzumab govitecan baisse de ████████ %, le RDCR baisse de 13% à 31% respectivement.

La disposition à payer pour laquelle la probabilité que sacituzumab govitecan devienne la stratégie la plus coût-efficace à 80% est de 320 000 €/QALY.

1.1.3. Sur l'analyse d'impact budgétaire

1.1.3.1. En ce qui concerne la conformité méthodologique

La méthode sur laquelle repose l'évaluation de l'impact budgétaire du sacituzumab govitecan est acceptable.

1.1.3.2. En ce qui concerne l'impact budgétaire

Au prix revendiqué de ████████ € TTC pour un flacon de 200 mg de sacituzumab govitecan, l'impact budgétaire sur les dépenses de l'Assurance Maladie de l'introduction de sacituzumab govitecan chez les patients adultes atteints de cancer du sein triple négatif non résécable ou métastatique ayant déjà

reçu au moins deux traitements systémiques, dont au moins un pour une forme avancée de la maladie s'élève à [REDACTED] d'euros sur 5 ans pour une population rejointe estimée [REDACTED] patients (soit [REDACTED] % de la population traitée attendue).

Le coût total de prise en charge de ces patients pour l'assurance maladie est estimé à [REDACTED] d'euros dans le scénario sans sacituzumab govitecan *versus* [REDACTED] d'euros dans le scénario avec sacituzumab govitecan. Ceci implique une augmentation de 524% du budget de l'assurance maladie dans cette indication.

Le coût d'acquisition des traitements est la composante la plus importante de l'impact budgétaire lié à l'introduction de sacituzumab govitecan. Il s'élève à [REDACTED] d'euros (soit 83% de l'impact budgétaire cumulé sur 5 ans).

Toutes choses égales par ailleurs, lorsque le prix revendiqué d'un flacon de sacituzumab govitecan baisse de 15% et de 35%, l'impact budgétaire sur 5 ans s'élève respectivement à [REDACTED] d'euros (-13%) et à [REDACTED] (-30%).

1.1.4. Conclusion de la commission

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

- Au prix revendiqué de [REDACTED] € TTC pour un flacon de 200 mg, l'analyse de référence de l'efficience de sacituzumab govitecan dans la prise en charge des patients adultes atteints de cancer du sein triple négatif non résécable ou métastatique ayant déjà reçu au moins deux traitements systémiques, dont au moins un pour une forme avancée de la maladie, aboutit à un RDCR de 250 086 €/QALY versus un bras mixte de chimiothérapies.
- La majeure partie du coût total de la stratégie thérapeutique avec sacituzumab govitecan ([REDACTED] €) est à [REDACTED] liée à son coût d'acquisition [REDACTED].
- Malgré l'exploration de la variabilité des résultats cliniques clés tels que la survie globale et la survie sans progression, la prise en compte d'un effet de traitement constant tout au long de l'horizon temporel génère une incertitude structurelle dont l'impact sur l'estimation du RDCR n'est pas exploré.
- L'introduction de sacituzumab govitecan se traduit par une augmentation de 524% du budget de l'assurance maladie dans cette indication sur 5 ans pour une population rejointe estimée à [REDACTED] patients (soit [REDACTED] % de la population traitée attendue).
- De façon similaire à l'analyse de l'efficience, le coût d'acquisition des traitements est la composante la plus importante de l'impact budgétaire lié à l'introduction de sacituzumab govitecan. Il s'élève à [REDACTED] d'euros (soit 83% de l'impact budgétaire cumulé sur 5 ans).

1.1.5. Données complémentaires

Considérant les sources d'incertitude identifiées, les résultats de l'analyse de l'efficience ont besoin d'être corroborés par des données comparatives recueillies en vie réelle, visant notamment à documenter la durée de traitement et la qualité de vie.

1.2. Synthèse des réserves émises par la CEESP

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

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

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

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

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

Libellé de la réserve	-	+	++
Modélisation			
Population simulée Transposabilité de la population simulée à la population française partiellement vérifiée sur certaines caractéristiques (ex. répartition du nombre de ligne antérieure).	-		
Événements intercurrents Manque de documentation sur l'intégration des événements intercurrents (traitements post-progression et événements indésirables) dans la modélisation.	-		
Hypothèses d'extrapolation Hypothèse d'un effet relatif maintenu dans le temps non suffisamment justifié, non explorée en analyse de sensibilité en scénario et ne permettant pas de mesurer son impact sur les résultats.		+	
Méthode d'estimation des courbes de survie Description clinique des extrapolations retenues de la survie sans progression et la survie globale non étayée.	-		
Validation Absence d'une validation interne pour certains résultats du modèle (survie sans progression et RDCR).	-		
Mesure et valorisation des états de santé			
Absence d'une justification sur la non-sélection d'un modèle multivarié intégrant des scores d'utilité dépendants du bras traitement malgré la démonstration d'une différence significative entre les traitements. L'analyse de sensibilité est incomplète et ne permet pas d'explorer convenablement l'impact sur les résultats.	-		
Mesure et valorisation des coûts			
Possible sous-estimation des ressources liées aux coûts de suivi et ne reposant que sur l'avis de 3 experts.	-		
Résultats et analyses de sensibilité			
Absence d'intégration de la durée de traitement dans l'analyse de sensibilité probabiliste malgré la disponibilité des statistiques descriptives le permettant.		+	
Répartition des traitements post-progression partiellement explorée dans les analyses de sensibilité.	-		

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

Libellé de la réserve	-	+	++
Parts de marché			
Absence de discussion sur l'incertitude liée à l'hypothèse d'une très forte pénétration de sacituzumab govitecan au-delà de la 2e année de son introduction sur le marché et ce malgré les analyses de sensibilité en scénario réalisées.	-		
Mesure et valorisation des coûts			
Sous-estimation possible des ressources liées aux coûts de suivi, reposant sur l'avis de 3 experts.	-		

2. Complément A. Contexte de la demande

Tableau 3. Contexte administratif*

Objet	Description
Traitement	TRODELVY (sacituzumab govitecan), poudre pour solution à diluer pour perfusion (1 flacon de 200 mg). La dose recommandée est de 10 mg/kg de poids corporel, administrée en perfusion intraveineuse une fois par semaine, à J1 et J8 de chaque cycle de traitement de 21 jours.
Laboratoire	Gilead Sciences SAS.
Domaine thérapeutique	Oncologie.
Motif de l'examen	Primo-inscription.
Listes concernées	Collectivités et divers services publics.
Indication de l'AMM	AMM centralisée en date du 22/11/2021 TRODELVY est indiqué en monothérapie pour le traitement des adultes atteints de cancer du sein triple négatif (TNBC) non résécable ou métastatique ayant déjà reçu au moins deux traitements systémiques, dont au moins un pour une forme avancée de la maladie
Indication demandée au remboursement	Identique à l'AMM.
SMR revendiqué	Important.
ASMR revendiquée	ASMR II dans la prise en charge thérapeutique.
Statut particulier	-
ATU, AC et AAP	ATU nominative depuis le 04/11/2020 (128 patients traités), puis accès compassionnel à partir du 01/07/2022. Autorisation d'accès précoce depuis le 02/11/2021 (348 patients traités). Indication de l'accès précoce : traitement en monothérapie des patients adultes, ayant un cancer du sein triple négatif non résécable ou métastatique, ayant reçu préalablement 2 lignes de traitement systémiques ou plus, comprenant au moins l'une d'entre elles au stade avancé.
Indemnité maximale d'ATU	Coût par flacon de 200 mg : █████ € HT. Coût de traitement annuel équivalent : non communiqué.
Population cible	Population cible : 2 000 patients par an.
Dépense moyenne/patient	Dépense moyenne : █████ € TTC pour une durée de traitement de 21 jours (1 cycle).
Montant remboursable	Montant remboursable dans l'indication : supérieur à 50 millions d'euros en 2 ^e année pleine de commercialisation.
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 4. Contexte clinique

Objet	Description (source industrielle)
Mécanisme d'action du produit évalué	TRODELVY (sacituzumab govitecan) est un anticorps-conjugué dirigé contre l'antigène de surface cellulaire trophoblastique 2 (Trophoblast cell surface antigen 2, Trop-2) et constitue le premier médicament ciblant spécifiquement cette protéine. Trop-2 est une protéine transmembranaire impliquée dans plusieurs voies de signalisation, jouant un rôle dans le processus néoplasique, notamment en favorisant la croissance et la dissémination des cellules cancéreuses.
Pathologie concernée	Le cancer du sein est le cancer le plus fréquent chez les femmes en France avec 58 459 nouveaux cas estimés en 2018. Cette incidence du cancer du sein augmente avec l'âge, avec un pic entre 65 et 69 ans, et un âge moyen au diagnostic de 63 ans. Avec 12 146 décès estimés en 2018 en France, le cancer du sein représente également la 1^{re} cause de mortalité par cancer chez la femme. Les cancers du sein peuvent être classés en différents sous-types définis à partir de l'expression des récepteurs hormonaux (RH) (aux œstrogènes (RE) et à la progestérone (RP)) et de la surexpression des récepteurs 2 du facteur de croissance épidermique humain (HER2, Human Epidermal growth factor Receptor 2) au niveau des cellules tumorales. Le cancer du sein triple négatif n'exprime ni les récepteurs hormonaux (RH-), ni les récepteurs HER2 (HER2-). Le TNBC est associé à un pronostic nettement plus péjoratif au stade métastatique, avec une survie globale médiane de seulement 14 à 18 mois, et un taux de survie à 5 ans de 11,3%. Contrairement aux autres sous-types de cancer du sein pour lesquels le pronostic a eu tendance à s'améliorer au cours des dernières années, aucune amélioration n'a été observée pour le cancer du sein triple négatif, en lien avec l'absence de mise à disposition de nouveaux traitements dans cette pathologie particulièrement grave.
Prise en charge thérapeutique	La prise en charge initiale du cancer du sein triple négatif non métastatique passe, dans la majorité des cas, par une chimiothérapie néoadjuvante précédant le traitement chirurgical, puis par une chimiothérapie adjuvante. Au stade métastatique, la prise en charge dépendra essentiellement des traitements reçus au préalable, de la présence/l'absence de mutation BRCA1/2 et du niveau d'expression de PD-L1. Ces deux marqueurs biologiques sont régulièrement recherchés et orientent le choix du traitement. En cas de cancer du sein triple négatif avec mutation BRCA1/2, les inhibiteurs de PARP (poly(ADP-ribose) polymérase) constituent une alternative préférentielle de première ligne (olaparib et talazoparib). Il s'agit des seules thérapies ciblées disponibles à ce jour pour le cancer du sein triple négatif. Toutefois, il est important de noter que ces traitements n'ont pas démontré de gain significatif en termes de survie globale par rapport à la mono-chimiothérapie. Au même niveau de la stratégie dans cette population de patients mutés BRCA1/2, les chimiothérapies à base de sels de platine constituent également des traitements recommandés. En 2^e ligne et plus, quels que soient le statut de mutation BRCA1/2 et/ou l'expression de PD-L1, il n'existait pas de traitement standard jusqu'à l'arrivée du sacituzumab govitecan. Les médicaments pouvant être utilisés étant des mono-chimiothérapies à base de taxanes et d'anthracyclines (si non utilisés précédemment) ainsi que d'autres mono-chimiothérapies telles que la capécitabine, l'eribuline, la vinorelbine, la gemcitabine ou encore le cyclophosphamide. Globalement, le choix du traitement se faisait selon les antécédents de traitement, les caractéristiques des patients et de leur maladie. Dans les recommandations de l'ESMO publiées en 2021, le sacituzumab govitecan constitue à présent le traitement de référence dès la deuxième ligne quels que soient les antécédents de traitement et les marqueurs biologiques présents.
Place revendiquée dans la stratégie thérapeutique	À partir de la 2 ^e ligne dans la prise en charge du cancer du sein triple négatif (TNBC) non résécable ou métastatique.

Tableau 5. Essais cliniques en cours

Nom de l'étude	Schéma de l'étude
Carcinome Urothélial	
IMMU-132-06 NCT03547973	Étude de phase II, multicentrique, simple bras, en ouvert composée de 5 cohortes et évaluant l'efficacité et la tolérance du sacituzumab govitecan (seul [cohortes 1 et 2] ou en association au pembrolizumab [cohorte 3], au cisplatine [cohorte 4 et 5] et/ou à l'avelumab [cohorte 4 et 5]) chez des patients atteints de carcinome urothélial localement avancé ou métastatique. Les patients étaient assignés dans les différentes cohortes selon les traitements précédemment reçus (Cohorte 1 : progression après platine + anti-PD-1/anti-PD-L1 ; Cohorte 2 : inéligible au platine et progression après anti-PD-1/anti-PD-L1 ; Cohorte 3 : progression après un traitement de 1ère ligne métastatique par platine ou après un traitement néoadjuvant/adjuvant par platine ; Cohorte 4 et 5 : patients naïfs de traitement au stade localement avancé ou métastatique).
IMMU-132-13 NCT04527991	Étude de phase III, multicentrique, randomisée, en ouvert comparant l'efficacité et la tolérance du sacituzumab govitecan à celles de la chimiothérapie au choix de l'investigateur (paclitaxel, docétaxel ou vinflunine) chez des patients atteints de carcinome urothélial métastatique ou localement avancé non résécable, ayant progressé après un traitement par platine et un inhibiteur du point de contrôle.
Cancer du sein	
IMMU-132-09 NCT03901339	Étude de phase III, multicentrique, randomisée, en ouvert comparant l'efficacité et la tolérance du sacituzumab govitecan à celles de la chimiothérapie au choix de l'investigateur (éribuline, capécitabine, gemcitabine ou vinorelbine) chez des patients atteints de cancer du sein métastatique RH+/HER2- en échec d'au moins 2 (et pas plus de 4) lignes de traitement antérieures pour la maladie au stade métastatique.
Cancer du poumon non à petites cellules	
GS US-577-6153 NCT05089734	Étude de phase III, randomisée, en ouvert, multicentrique comparant le sacituzumab govitecan au docetaxel chez les patients atteints de cancer du poumon non à petites cellules (CPNPC) avancé ou métastatique ayant progressé pendant ou après une chimiothérapie à base de platine et une immunothérapie anti-PD-1/PD-L1.
Cancer du poumon, cancer de la tête et du cou, cancer de l'endomètre	
IMMU-132-11 NCT03964727	Étude de phase II, multi-cohorte avec un design de Simon en 2 étapes évaluant l'efficacité et la tolérance du sacituzumab govitecan dans trois cancers différents, à savoir : – le cancer bronchique non à petites cellules (adénocarcinome ou épidermoïde) avancé ou métastatique ayant progressé après un traitement par platine et anti-PD-1/anti-PD-L1 ; – le cancer épidermoïde de la tête et du cou avancé ou métastatique ayant progressé après un traitement par platine et anti-PD-1/anti-PD-L1 ; – le cancer de l'endomètre non résécable en rechute, ayant progressé après/réfractaire à un traitement par platine.
Toutes indications	
IMMU-132-14 NCT04319198	Étude de suivi, en ouvert ayant pour objectif d'évaluer la tolérance à long terme du sacituzumab govitecan chez les patients recevant toujours le traitement dans une étude sponsorisée par Immunomedics en cours de clôture et conservant un bénéfice clinique.

3. Complément B. Tableaux de synthèse

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

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM	Réserve
Objectif		
Évaluer l'efficacité de sacituzumab govitecan en monothérapie dans le traitement des patients adultes atteints d'un cancer du sein négatif non résécable ou métastatique, après au moins deux lignes de traitement dont au moins une au stade avancé.	L'objectif est cohérent avec l'AMM obtenue et la demande de remboursement.	Aucune
Choix structurants		
Type d'analyse : analyse coût-utilité + coût-efficacité	Conforme.	Aucune
Perspective : collective tous payeurs (l'assurance maladie, les complémentaires et les patients).	Conforme.	Aucune
Horizon temporel : 5 ans <i>Analyse de sensibilité</i> : 3 ans (RDCR +17,4%), 4 ans (+6,1%) et 7 ans (RDCR -6,4%)	Le choix d'un horizon temporel de 5 ans est recevable au regard : – des données de survie disponibles dans la littérature en 2^e et 3^e ligne dans l'indication étudiée : au stade métastatique, le cancer du sein métastatique est associé à une survie globale médiane de 8,2 mois à l'initiation du traitement pour les patients en 2^e ligne de traitement et 7,4 mois pour les patients en 3^e ligne de traitement (rapport ESME 2021) ; – des données observées dans l'essai clinique pivot ASCENT : un taux de survie globale de 1,6% à 5 ans et 0,5% à 10 ans pour le bras comparateur, cohérent avec le choix d'un horizon temporel de 5 ans comme horizon temporel de type « vie entière ».	Aucune
Actualisation : 2,5% <i>Analyses de sensibilité</i> : 0% (RDCR -2,9%), 4% (RDCR +2,3%)	Conforme.	Aucune
Population d'analyse : population de l'indication, patients adultes atteints d'un cancer du sein triple négatif non résécable ou métastatique, après au moins deux lignes de traitement dont au moins une au stade avancé. Sous-population d'analyse : deux sous-populations exploratoires sont identifiées :	Conforme. – La population correspond aux patients inclus dans l'essai pivot ASCENT. – L'analyse des sous-populations définies selon la présence de métastases du système nerveux est exploratoire. L'analyse de la sous-population des patients présentant des métastases du système nerveux (BM+) repose sur une	Aucune

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM	Réserve										
- Sous population 1 : patients ne présentant pas de métastases du système nerveux central (BM-) : 89% de la population ITT. - Sous population 2 : patients présentant des métastases du système nerveux central (BM+) : 11% de la population totale. Analyses complémentaires sur les sous-populations : - Patients BM- (RDCR -7%). - Patients BM+ (RDCR +336,4%).	analyse d'efficacité non pré-spécifiée dans l'analyse de l'essai pivot ASCENT. Toutefois, le RDCR associé à cette sous-population interpelle puisqu'il correspond à une variation de +336,4% du RDCR de l'analyse de référence (soit 1 091 320 €/QALY). Au-delà de l'aspect exploratoire de l'analyse, cette très forte hétérogénéité du RDCR n'a pas été discutée par l'industriel, mais les résultats très hétérogènes auraient dû a minima être discutés.											
Options comparées Les stratégies thérapeutiques retenues sont fondées sur les données de la cohorte ESME. Intervention évaluée : TRODELVY (sacituzumab govitecan). Comparateurs : bras mixte de mono-chimiothérapies (TPC) composé d'eribuline, de vinorelbine, de gemcitabine et de capécitabine. <table><tr><th>Chimiothérapie</th><th>ASCENT</th></tr><tr><td>Eribuline</td><td>53,1%</td></tr><tr><td>Vinorelbine</td><td>19,8%</td></tr><tr><td>Gemcitabine</td><td>14,5%</td></tr><tr><td>Capécitabine</td><td>12,6%</td></tr></table> Analyses de sensibilité : répartition des traitements au sein du bras comparateur selon les données ESME (RDCR +3%)	Chimiothérapie	ASCENT	Eribuline	53,1%	Vinorelbine	19,8%	Gemcitabine	14,5%	Capécitabine	12,6%	L'utilisation d'un bras mixte composé de plusieurs chimiothérapies en monothérapie est recevable en raison de : - l'hétérogénéité des pratiques française concernant l'indication de sacituzumab govitecan dont les traitements les plus fréquemment utilisés sont l'eribuline et la capécitabine. Par exemple, la cohorte ESME analysée montre un manque de consensus quant à l'utilisation d'un traitement de référence dans cette indication ; - l'absence de démonstration de différence d'efficacité entre les chimiothérapies considérées dans le bras mixte et l'impossibilité de réaliser des méta-analyses sur ces traitements. Des analyses de sensibilité en scénario montrent que des variations dans la répartition des traitements reçus n'impactent que modestement le RDCR (+3%). Si la répartition des traitements dispensés sur l'ensemble des patients en France était différente de celle de la cohorte ESME, cela n'aurait que peu d'impact sur le RDCR.	Aucune
Chimiothérapie	ASCENT											
Eribuline	53,1%											
Vinorelbine	19,8%											
Gemcitabine	14,5%											
Capécitabine	12,6%											

Modélisation

Population simulée :

- Population ITT de l'essai ASCENT, de phase 3, comparant le sacituzumab govitecan versus chimiothérapie au choix de l'investigateur (eribuline, capécitabine, vinorelbine ou gemcitabine) et incluant 529 patients.
- Les caractéristiques intégrées dans le modèle sont les suivantes :
 - Age moyen (ET) : 54 ans (11,5) ;
 - Poids moyen (ET) : 71,1 kg (16,9) ;
 - Score ECOG 0 : 43,3%.

- Les caractéristiques de la population simulée sont décrites et compatibles avec la population d'analyse de l'indication faisant l'objet de la demande de remboursement.
- En matière d'âge, de score ECOG et de présence de métastases, la comparaison des caractéristiques de la population simulée à celles de l'accès précoce et de la cohorte ESME ne montre pas de différences majeures :
 - l'âge et le poids des patients sont comparables ;

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM	Réserve																																								
• Présence de métastases du système nerveux central : 11,5% Analyse de la représentativité (cf. Tableau ci-dessous) : comparaison des caractéristiques avec celles des populations de : – l'accès précoce (N=872) ; – la cohorte ESME (N=1 401) ; <table><tr><th></th><th>Essai ASCENT N=529</th><th>Accès Précoce N=872</th><th>Étude ESME N=1 401</th></tr><tr><td colspan="4">Age</td></tr><tr><td>Moyenne (ET)</td><td>54,0 (11,5)</td><td>57,4 (12,5)</td><td>57,0 (13,4)</td></tr><tr><td>Médiane</td><td>54,0</td><td>58,0</td><td>56,9</td></tr><tr><td colspan="4">Poids (kg)</td></tr><tr><td>Moyenne (ET)</td><td>71,1 (16,9)</td><td>66,9 (14,9)</td><td>67,3 (14,7)</td></tr><tr><td colspan="4">Score ECOG</td></tr><tr><td>0</td><td>43,3%</td><td>36,2%</td><td>25,8%</td></tr><tr><td>1</td><td>56,7%</td><td>54,5%</td><td>45,4%</td></tr><tr><td>Présence de métastases du système nerveux central</td><td>11,5%</td><td>16,1%</td><td>19,2%</td></tr></table> Analyses de sensibilité : utilisation des caractéristiques (âge, poids et corpulence) des patients de la cohorte ESME (RDCR -4,3%) et de l'accès précoce (RDCR - 4,8%)		Essai ASCENT N=529	Accès Précoce N=872	Étude ESME N=1 401	Age				Moyenne (ET)	54,0 (11,5)	57,4 (12,5)	57,0 (13,4)	Médiane	54,0	58,0	56,9	Poids (kg)				Moyenne (ET)	71,1 (16,9)	66,9 (14,9)	67,3 (14,7)	Score ECOG				0	43,3%	36,2%	25,8%	1	56,7%	54,5%	45,4%	Présence de métastases du système nerveux central	11,5%	16,1%	19,2%	• la population de l'accès précoce présente un score ECOG de 0-1 dans plus de 90% des cas contre 100% dans l'essai ASCENT (critère d'inclusion de l'essai) ; • la présence de métastases cérébrales est de 16,1% chez les patients de l'accès précoce et 19,2% dans la cohorte ESME, contre 11,5% dans l'essai ASCENT ; • les analyses de sensibilité montrent que l'utilisation des caractéristiques de la cohorte ESME ou celles de l'accès précoce diminue le RDCR d'environ 4-5%. – Toutefois, en termes de distribution selon les lignes de traitements, la population simulée est partiellement comparable à celle de la population de l'étude ESME : dans le bras TPC de l'essai ASCENT, plus de 65% des patients avaient reçu plus de 3 lignes de traitement antérieures et les patients en 2^e ligne de traitement métastatique après rechute d'un cancer du sein triple négatif précoce était de 12,2% contre 75,7% dans l'étude ESME. L'industriel a réalisé deux analyses de sensibilité en scénario en appliquant certaines caractéristiques des patients de la cohorte ESME et de l'accès précoce (âge et poids). Aucune analyse de sensibilité faisant varier les caractéristiques en matière de score ECOG, de métastase cérébrale et de ligne de traitement n'a été fournie. L'absence de ces analyses n'a pas été suffisamment justifiée.	Mineure
	Essai ASCENT N=529	Accès Précoce N=872	Étude ESME N=1 401																																							
Age																																										
Moyenne (ET)	54,0 (11,5)	57,4 (12,5)	57,0 (13,4)																																							
Médiane	54,0	58,0	56,9																																							
Poids (kg)																																										
Moyenne (ET)	71,1 (16,9)	66,9 (14,9)	67,3 (14,7)																																							
Score ECOG																																										
0	43,3%	36,2%	25,8%																																							
1	56,7%	54,5%	45,4%																																							
Présence de métastases du système nerveux central	11,5%	16,1%	19,2%																																							
Modèle : Modèle de survie partitionnée	– Le modèle retenu est acceptable compte tenu de l'histoire de la pathologie et la disponibilité des données. Une modélisation en termes de séquences de traitement ne semble pas applicable compte tenu de la prise en charge et de la spécificité de la pathologie (cf. analyse critique des comparateurs).	Aucune																																								

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM	Réserve									
États du modèle : – Survie sans progression (SSP) ; – Survie post-progression (SPP) ; – Décès (état absorbant).											
Événements intercurrents – Effets indésirables : • EI de grade 3-4 survenus au cours de l'essai clinique ASCENT. – Arrêts de traitement : • Arrêts observés dans l'essai clinique ASCENT. Les données de Kaplan-Meier sont utilisées pour renseigner les durées de traitement <table border="1"> <thead> <tr> <th></th><th>Durée de traitement (moyenne)</th><th>Durée de traitement (médiane)</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Trodelvy</td><td>5,8 mois</td><td>4,4 mois</td></tr> <tr> <td>TPC</td><td>2,1 mois</td><td>1,3 mois</td></tr> </tbody> </table> – Traitement post-progression : • Traitements observés dans l'essai clinique ASCENT. <i>Analyses de sensibilité : non prise en compte des EI (RDCR -1,4%), extrapolation des données de durées de traitement de l'essai ASCENT (RDCR +2,3%), traitement jusqu'à progression (RDCR +24,7%), non prise en compte des traitements post-progression (RDCR +0,5%)</i>		Durée de traitement (moyenne)	Durée de traitement (médiane)	Trodelvy	5,8 mois	4,4 mois	TPC	2,1 mois	1,3 mois	– Il a été fait l'hypothèse d'un arrêt de traitement à 23 mois afin de considérer uniquement les données de Kaplan-Meier sans recours à une extrapolation. Cependant, la courbe ne rejoint pas zéro car le dernier patient à risque a été censuré. Pour explorer cette incertitude, une analyse de sensibilité fondée sur une extrapolation des données de durées de traitement a été proposée. Cette analyse de sensibilité augmente le RDCR de 2,3%. Le choix d'un arrêt de traitement à 23 mois a donc peu d'impact sur le RDCR. Toutefois, l'analyse retenant une durée de traitement jusqu'à progression a un impact important sur le RDCR avec une augmentation de 24,7%. – Aucune information n'est donnée sur l'intégration des événements indésirables et des traitements post-progression dans le modèle (exemple : 1^{er} cycle du modèle, en une fois à chaque cycle).	Mineure
	Durée de traitement (moyenne)	Durée de traitement (médiane)									
Trodelvy	5,8 mois	4,4 mois									
TPC	2,1 mois	1,3 mois									
Gestion de la dimension temporelle – Durée de simulation : 5 ans. – Cycles : 1 semaine, avec correction de demi-cycle. – Hypothèses d'extrapolation : • Extrapolation des courbes de survie (SSP et SG) observées dans l'essai ASCENT via une distribution paramétrique. Cette extrapolation est appliquée dès le début de l'horizon temporel retenu. • L'effet relatif est supposé maintenu dans le temps. • Scores d'utilité : constants dans le temps.	– La durée de simulation et des cycles sont acceptables compte tenu de l'histoire de la pathologie et les données cliniques disponibles. – L'hypothèse d'un effet relatif maintenu au cours de l'horizon temporel n'est pas suffisamment justifiée : la justification donnée par l'industriel en fonction du cut-off de 2021 est elle-même sujette à une extrapolation de la survie globale au cours de l'horizon temporel. De plus, aucune analyse de sensibilité en scénario fondée sur une hypothèse alternative de l'effet traitement n'a été testée. Une incertitude non explorée demeure sur le maintien de l'effet du traitement au cours de l'horizon temporel.	Importante									

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM	Réserve
Méthodes d'estimation des courbes de survie – Sources de données : les courbes de Kaplan-Meier issues de l'essai ASCENT ont été utilisées pour renseigner la SG et la SSP dans le modèle. – La SG et la SSP de la population ITT sont des critères secondaires hiérarchisés. Les HR de sacituzumab govitecan versus TPC sont : $HR_{SSP} = 0,43$ (IC95% [0,35 ; 0,54]). $HR_{SG} = 0,51$ (IC95% [0,41 ; 0,62]). Méthode d'estimation – Extrapolation de la courbe de Kaplan-Meier à partir de T0, en utilisant des fonctions de survies paramétriques conformément aux recommandations du DSU (Decision Support Unit, Latimer et al, 2013) pour la SG et la SSP. – Le choix de la fonction paramétrique de survie est fondé sur les indicateurs d'ajustement critères AIC et BIC. ➔ Survie globale (SG) : – Test de l'hypothèse des risques proportionnels : • le diagnostic statistique (i.e. inspection visuelle des résidus de Cox-Snell et des courbes de risques log-cumulés) aboutit à l'acceptabilité de cette hypothèse. – L'inspection visuelle des QQL-plot (Graphique Quantile-Quantile d'ajustement entre la distribution réelle et la distribution théorique) suggère que la dynamique de survenue des événements suit un modèle de type AFT (<i>Accelerated failure time model</i>). – La fonction log-logistique est sélectionnée en analyse de référence pour l'extrapolation jointe des données de SG des 2 stratégies comparées. ➔ Survie sans progression : – Test de l'hypothèse des risques proportionnels : • le diagnostic statistique (i.e. inspection visuelle des résidus de Cox-Snell et des courbes de risques log-cumulés) aboutit au rejet de cette hypothèse (lignes non parallèles) ; – L'inspection visuelle des QQL-plot (Graphique Quantile-Quantile d'ajustement entre la distribution réelle et la distribution théorique) suggère que la dynamique de survenue des événements suit un modèle de type AFT – Les fonctions log-normale sont choisies en analyse de référence pour l'extrapolation séparée des données de SSP du bras TRODELVY et TPC respectivement.	– D'une manière générale, les étapes du processus d'extrapolation de la SSP et la SG et le choix d'un modèle de type AFT sont méthodologiquement acceptables. Toutefois : • la description de l'utilisation d'un modèle de type AFT n'est pas assez documentée (l'industriel mentionne particulièrement l'inspection visuelle des graphiques Quantile-Quantile d'ajustement entre la distribution réelle et la distribution théorique). Naturellement, la prise en compte d'un modèle AFT dans l'extrapolation de la survie induit une dynamique différente de celle d'un modèle à « hasard proportionnel » (PH) : l'hypothèse AFT signifie que l'effet des covariables est multiplicatif par rapport au temps de survie. Alors qu'un modèle de type PH décrit un effet multiplicatif par rapport au risque. • un modèle de type AFT a également été privilégié pour l'extrapolation de la SSP, bien que la dynamique de survenue des événements (observée via le graphique Q-Q) ne semble pas être très prononcée comme celle de la SG. Le choix de ce modèle minimise les critères d'ajustement (BIC et AIC). Ceci interroge sur la portée de la documentation selon la figure QQL-plot. Toutefois, même si choix reste méthodologiquement acceptable, l'industriel aurait pu le documenter davantage. • la plausibilité clinique des extrapolations de la survie n'a pas été suffisamment discutée par l'industriel, ce qui aurait été d'autant plus important qu'une hypothèse d'extrapolation de type AFT a été retenue dans la modélisation.	Mineure

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM	Réserve
<i>Analyses de sensibilité : extrapolation de la SG des deux traitements par la loi gamma (RDCR +9%), et de la SSP des deux traitements par la loi log-logistique (RDCR -0,5%)</i>		
Méthodes d'estimation des événements intercurrents Effets indésirables - Sélection sur la fréquence de survenue (> 3%) dans chacun des bras de l'essai ASCENT. Durée de traitement - Les arrêts de traitements sont modélisés via les durées de traitement observées dans l'essai ASCENT (i.e. courbe de Kaplan Meier). Traitements post-progression - Répartition observée dans l'essai ASCENT. - Coûts valorisés selon la durée moyenne des traitements observée dans l'essai ASCENT. <i>Analyses de sensibilité : non prise en compte des EI (RDCR -1,4%), extrapolation des données de durées de traitement de l'essai ASCENT (RDCR +2,3%), traitement jusqu'à progression (RDCR +24,7%), non prise en compte des traitements post-progression (RDCR +0,5%)</i>	La description de la méthode d'estimation des EI, des arrêts de traitement et des traitements post-progression est documentée. L'intégration de ces événements intercurrents dans le modèle n'est toutefois pas assez étayée (cf analyse critique sur les événements intercurrents).	Aucune
Validation		
Validation technique : - Tests fonctionnels et tests de cohérences (ex. entrées du modèles, valeurs extrêmes, scénarios). Validation interne : - Exercice de validation réalisé en comparant les résultats des données de SG modélisées à partir de l'essai ASCENT (cut-off de 2020 retenu dans l'analyse de référence) à ceux obtenus selon un recul plus important (cut-off de 2021). - Cet exercice de validation permet de montrer que le modèle log-logistique produit des extrapolations de la SG cohérentes avec celles du cut-off en 2020 (analyse de référence). Validation externe :	- Les exercices de validation technique et interne sont documentés. - L'exercice de validation interne fondé sur le cut-off de 2021 est clair. Toutefois, il est regrettable que l'industriel n'ait pas proposé un exercice de validation interne complet qui présente les autres résultats du modèle (survie sans progression, RDCR). - La portée de la validation externe réalisée par comparaison des données modélisées avec celles de l'étude ESME est limitée. La population de l'étude ESME est comparable avec la population cible de sacituzumab govitecan. Toutefois, en matière de répartition selon la ligne de traitement, elle n'est que partiellement transposable à la population simulée issue de l'essai ASCENT : à titre indicatif, dans le bras TPC de l'essai ASCENT, plus de 65% des patients avaient reçu plus de 3 lignes de traitement antérieur et les patients en 2^e	Mineure

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM	Réserve
Exercice réalisé à l'aide d'une comparaison des données entre les données de survie globale et de survie sans progression du bras TPC du modèle aux données issues de l'étude ESME.	ligne de traitement métastatique après rechute d'un cancer du sein triple négatif précoce était de 12,2% contre 75,7% dans l'étude ESME (cf. analyse critique de la population simulée). → L'incertitude relative à l'exercice de validation externe liée au manque de comparabilité des populations des études ASCENT et ESME reste inexploitable.	

Estimation de l'utilité

- Sources de données :**
 - Recueil de données au cours de l'essai clinique ASCENT via le questionnaire QLQ-C30.
 - Application des désutilités issues de la littérature sur les EI issus de l'essai clinique ASCENT
- Valorisation /mapping.**
 - Utilisation d'un mapping QLQ-C30 vers EQ-5D-3L (Longworth L, 2014)
 - L'algorithme de Longworth et al (2014) est fondé sur les données de 771 patients atteints de cancer du sein, cancer du poumon ou myélome multiple.
- Estimation :**
 - Modèle mixte à effets aléatoires a été utilisé pour prendre en compte la corrélation des mesures chez un même individu (information présente dans l'annexe C du dossier soumis par l'industriel).

Scores d'utilité inclus dans le modèle

État de santé	Pré-progression	Post-progression
Score d'utilité EQ-5D-3L	0,676* (0,008)**	0,619* (0,01)**

(*) : estimation issue de la régression ; (**) : écart-type estimé

Analyses de sensibilité : utilités différentes par bras de traitement en SSP (RDCR - 9,5%), utilités selon le mapping de Lamu et al. (EQ-5D-5L) (RDCR -16,3%), utilités selon le mapping de Jang et al. (EQ-5D-3L) (RDCR -8,8%)

- L'absence de collecte du questionnaire EQ-5D est justifiée en fonction de l'historique portant sur la méthodologie et la mise en place de l'essai ASCENT aux États-Unis. L'étude ASCENT a démarré en 07/11/2017. Il est regrettable qu'un questionnaire générique multi-attributs (ex. EQ-5D-3L) n'ait pas été planifié dans cette étude.
- Le choix du mapping QLQ-C30 vers EQ-5D-3L (Longworth et al., 2014) est acceptable. Cette approche d'estimation des scores d'utilité a fait l'objet d'une validation externe (Dobe et Lorgelly (Doble B, 2016)). L'industriel mentionne que le choix mapping de Longworth et al. (2014) a fait l'objet d'une validation interne par un comité d'experts. L'annexe 3 du rapport technique ne fournit pas les détails relatifs permettant d'étayer cette validation. A minima, l'industriel aurait pu préciser les éléments de l'algorithme utilisés dans la modélisation.
- Les scores d'utilité intégrés dans le modèle correspondent à l'estimation univariée d'un modèle mixte intégrant uniquement le statut de la progression comme variable explicative et supposant l'indépendance du score d'utilité au traitement administré. Toutefois, l'annexe 3 du rapport technique présente une estimation d'un modèle multivarié (tableau ci-dessous) ajusté sur le statut de progression et le bras de traitement :

Predictor	Number of Patients	Number of Observations	Coefficient	SE	95% LCI	95% UCI
PF in TRODELVY® arm	229	1442	0.710	0.010	0.690	0.730
PF in TPC arm	161	411	0.626	0.013	0.601	0.651
PD in TRODELVY® arm	137	348	0.653	0.012	0.631	0.676
PD in TPC arm	107	169	0.569	0.013	0.543	0.596

Abbreviations: LCI = lower limit of confidence interval; PD = progressed disease; PF = progression free; SE = standard error; UCI = upper limit of confidence interval

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM	Réserve
	- Dans l'annexe 3, la société de conseil réalisant les estimations recommande d'intégrer ces estimations dans le modèle car ces estimations multivariées permettent des prédictions des scores d'utilité statistiquement et significativement dépendantes du statut de la progression et du traitement administré. In fine, l'industriel justifie la nécessité de ne pas différencier les deux bras du fait que l'essai ASCENT se déroule en ouvert, et que seul le modèle linéaire mixte ajusté sur l'état de santé a été jugé pertinent. Cependant, l'industriel aurait dû a minima fournir une analyse de sensibilité de score d'utilité différenciant les traitements. Un tel choix doit être transparent et documenté. - L'analyse de sensibilité en scénario fondée sur la publication de Lamu et al (2018) doit être lue avec prudence car le mapping publié ne porte pas sur l'indication étudiée.	Mineure

Estimation des coûts

- Coûts intégrés** : coûts d'acquisition, coûts d'administration, coûts de suivi, coûts des EI et coûts des transports
- Valorisation** :

Ressource	Coût unitaire	Sources
Coût d'acquisition		
TRODELVY (sacituzumab govitecan)	██████ €	Liste en sus
HALAVEN (éribuline)	308,75 € par flacon de 2 ml	Liste en sus
Capécitabine 150 mg	22,10 € boîte de 120 comprimés	BdM-IT
Gemcitabine et éribuline	-	Intra-GHS

Coût d'administration

- La description des différentes catégories des coûts et leur valorisation est claire.
- L'estimation des ressources liées au coût de suivi pose problème et semble être fortement sous-estimé au regard du stade de la pathologie :
 - L'industriel justifie les fréquences de consommations de suivi des patients en mentionnant : « les ressources identifiées dans l'avis d'atezolizumab, en association au nab-paclitaxel en 1^{er} ligne de traitement de TNBC sont cohérentes avec le suivi modélisé dans le modèle de Trodelvy ». Toutefois, les indications sont différentes : sacituzumab govitecan est indiqué chez des patients ayant déjà reçu au moins deux traitements systémiques alors que l'atezolizumab est indiqué en première ligne du cancer du sein triple négatif localement avancé non résécable ou métastatique.
 - Les ressources consommées et la fréquence de consommation associées au suivi des patients ont été estimées sur la base d'avis de trois experts. Toutefois, cette sélection ne garantit pas la représentativité nationale des centres, compte tenu de l'hétérogénéité en pratique réelle de la prise en charge de l'indication évaluée (comme le témoigne l'étude ESME).
 - Toutefois, la prise en compte d'une double fréquence de consommation de ressource pour le coût de suivi augmente le RDCR de 1%.
- La description de l'intensité de la dose relative est claire. L'intensité de la dose relative prend en compte la possibilité que les patients peuvent ne pas consommer la dose complète prévue en raison de l'interruption ou de la réduction

Mineure

Évaluation déposée par l'industriel			Analyse critique SEM	Réserve
Administration par voie IV	402,86 €	ENC (GHM « 28Z07Z - Chimiothérapie pour tumeur, en séances »)	de dose associée aux EI. L'intensité de la dose a été calculée en divisant la dose totale réelle par la dose totale attendue (à partir des données de l'essai ASCENT). Une intensité de dose relative de 94,2% pour le sacituzumab govitecan a été appliquée en analyse de référence, et de 100% pour les chimiothérapies composant le bras comparateur.	
Coûts des traitements concomitants : observés dans l'essai ASCENT, en prévention de certains événements indésirables (voir				
Tableau 23)				
Coûts de suivi : consultations médicales, actes de biologie et actes techniques (voir Tableau 27 Tableau 28 Tableau 29).				
Coût des traitements post-progression				
Capécicabine	22,10 € boîte de 120 comprimés	BdM-IT		
Eribuline	309,75 € par flacon de 2 ml			
Coûts liés aux événements indésirables : voir Tableau 31				
Fin de vie	6 967,89 €	ENC « 23Z02Z Soins Palliatifs, avec ou sans acte »		
Transport	115,80 €	Rapport cour des comptes 2019		
Analyses de sensibilité : doublement de la fréquence de consommation de ressources pour le coût de suivi (RDCR +1,0%)				
Analyse de l'incertitude				
– Analyse déterministe sur les paramètres (liste complète dans le Tableau 39) : • bornes arbitraires (+/- 10%) ou bornes des IC95%. • Variables testées : par exemple, poids, probabilités de transition, scores d'utilité, coûts – Analyse de sensibilité en scénario (liste complète dans le Tableau 41) : • Choix structurants : par ex. horizon temporel, taux d'actualisation			– La portée des analyses de sensibilité déterministes portant sur les bornes arbitraires des paramètres du modèle (notamment les coûts) est limitée. – La durée de traitement n'a pas été intégrée dans l'analyse de sensibilité probabiliste. La justification de l'industriel n'est pas convaincante : une distribution de probabilité pourrait être associée au paramètre de la durée de traitement. L'impact sur l'incertitude probabiliste liée à l'absence d'intégration de la durée	Importante

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM	Réserve
• Hypothèses et choix méthodologiques de modélisation : par ex. durée de simulation, hypothèses d'extrapolation, sources d'estimation des scores d'utilité, variation du prix – Analyse probabiliste (liste complète donnée dans le Tableau 44). • Paramètres des fonctions paramétriques : distribution normale multivariée • Nombre d'EI : distribution log-normale ; • Scores d'utilité : distribution Beta ; • Coûts : distribution log-normale.	de traitement devait être discutée et ce d'autant plus que cette variable représente un paramètre important qui affecte la variabilité du RDCR (la durée de traitement jusqu'à progression augmente le RDCR de 24,7% par rapport à la valeur de référence). De même, les désutilités n'ont pas été intégrées dans les analyses de sensibilité probabilistes et aucune justification de leur absence n'a été fournie. La répartition des traitements post-progression est partiellement explorée en analyse de sensibilité. L'industriel aurait pu a minima utiliser d'autres sources de données pour tester la répartition des traitements (ex. étude ESME ou Kantar Health).	Mineure

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

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

Résultats de l'analyse de référence

Résultats actualisés

Pour un horizon temporel de 5 ans, le RDCR de sacituzumab govitecan vs TPC est de 250 086 €/QALY.

Interven-tions	Coûts to-taux	AVs	QALYs	RDCR Coût/AVG	RDCR Coût/QALY
TPC	20 868 €	0,847	0,539		
Sacituzumab govitecan	106 856 €	1,369	0,882	164 972 €	250 086 €

Variation du RDCR en fonction du prix

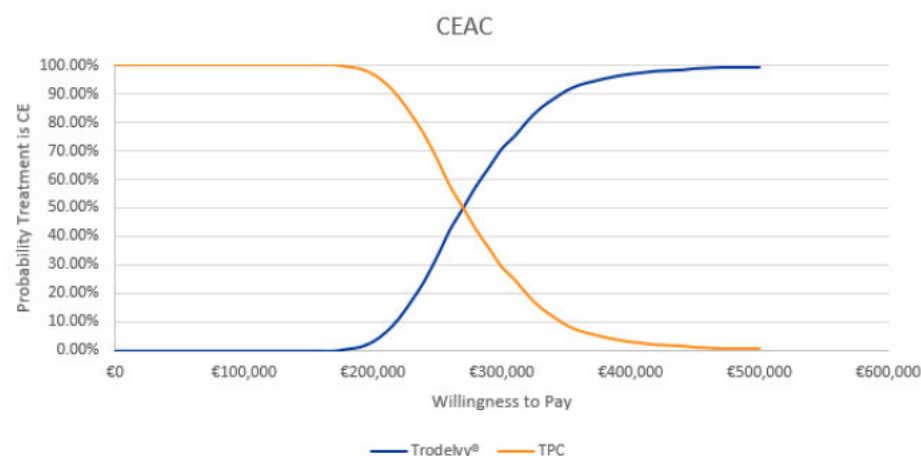
Variation du prix	RDCR (€/QALY)	% variation par rapport à l'AR
Réduction de [REDACTED]	216 672	13,4 %
Réduction de [REDACTED]	194 398	22,7%
Réduction de [REDACTED]	172 121	31,2%

Analyses de sensibilité

Analyse probabiliste

La probabilité de 80% pour que le sacituzumab govitecan soit coût-efficace est atteinte pour une disposition à payer de 320 000 €/QALY.

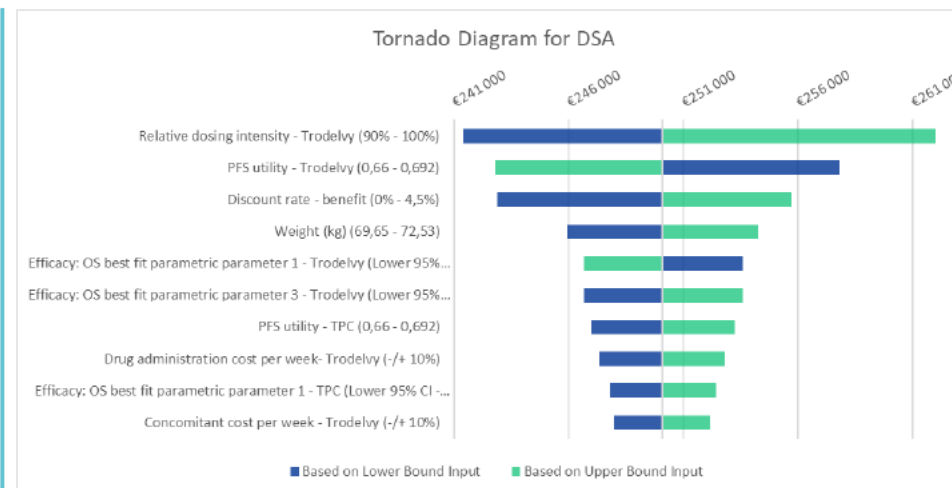
Courbe d'acceptabilité



Analyse déterministe

Les principales variations des bornes des paramètres qui affectent la variabilité du RDCR (toutes choses égales par ailleurs) sont :

- la dose relative de sacituzumab govitecan, (variation de 90 à 100%) : le RDCR varie de -3,5% à +4,8% ;
- le score d'utilité de sacituzumab govitecan (variation de 0,66 à 0,69) : le RDCR varie de +3,1% à -2,9%



Analyses de sensibilité en scénario :

Scénarios (analyse de référence : RDCR = 250 086 €/QALY)	RDCR de saci- tuzumab govete- can vs TPC (€/QALY)	Variation par rapport à l'AR
Durée de traitement jusqu'à pro- gression	311 859	+24,7%
Horizon temporel de 3 ans	293 550	17,4%
Scores d'utilités selon le mapping de Lamu et al (2018)	209 205	-16,3% (*)

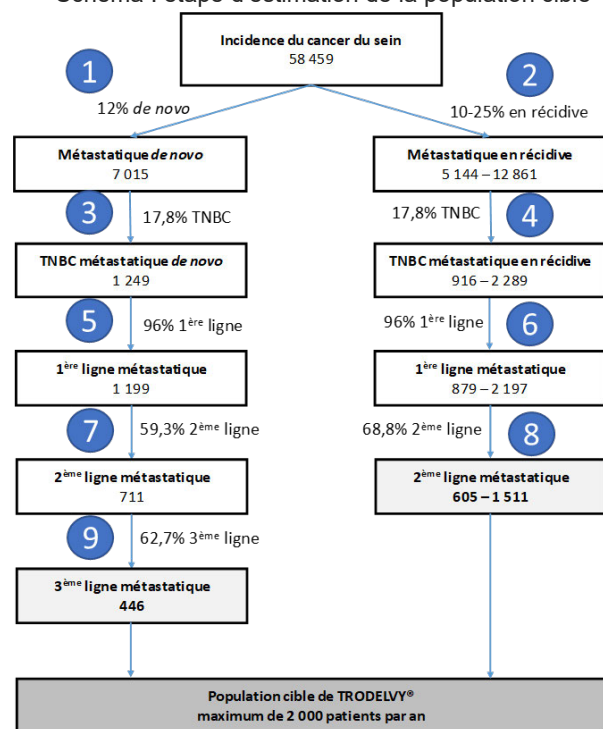
(*) : Cette analyse de sensibilité en scénario doit être lue avec prudence car le mapping publié dans Lamu et al (2018) ne porte pas sur l'indication étudiée.

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

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM	Réserve
Objectif		
Évaluer les conséquences financières annuelles de l'introduction dans le panier de soins remboursables de TRODELVY en monothérapie dans le traitement des patients adultes atteints d'un cancer du sein triple négatif non résécable ou métastatique, après au moins deux lignes de traitement dont au moins une au stade avancé.	Conforme.	Aucune
Choix structurants		
Perspective : Assurance Maladie obligatoire.	Conforme.	Aucune
Horizon temporel : 5 ans	Conforme	Aucune
Population d'analyse : identique à celle de l'analyse de l'efficience.	Conforme.	Aucune
– Scénarios comparés • Sans sacituzumab govitecan en monothérapie : déterminé selon la prise en charge observée en France dans l'indication évaluée. • Avec sacituzumab govitecan en monothérapie : fondé sur des hypothèses de pénétration de sacituzumab govitecan dans l'indication évaluée (cf. Parts de marché).	– Le choix des scénarios comparés est fondé sur le panier des traitements utilisées dans la définition du bras mixte de mono-chimiothérapies (TPC) retenue dans l'analyse de l'efficience.	Aucune

– Population cible :

- Sources de données
 - INCa (2018) : Incidences (cancer du sein toutes indications confondues) ;
 - Avis CT Enhertu (2021) et référentiels cancer du sein (2019) : patients évoluant vers un stade métastatique (étapes 1 et 2)
 - Rapport ESME (2021) : étapes 3-9.
- Estimation :
 - Schéma : étape d'estimation de la population cible



- Le schéma de l'estimation de la population cible est clair.
- L'estimation de la population correspond à un maximum de 2000 patients par an. Elle est fondée sur la borne supérieure des patients ayant reçu au moins un traitement et en récurrence systémiques, dont au moins un pour une forme avancée de la maladie (1511 patients). L'industriel justifie ce calcul en se fondant sur la dynamique de l'accès précoce qui a permis :
 - de donner accès à sacituzumab govitecan pour 872 patients en 5 mois ;
 - de favoriser un rythme d'inclusion minimum de 140 patients/mois.
 Ces éléments permettraient d'aboutir à une population cible de $872 + 140 \times 7 = 1\,852$ patients.
- Compte tenu de ces éléments, l'estimation de la population cible retenue dans l'AIB semble être modérément surestimée. Elle aurait pu être fondée sur le nombre moyen des patients en récurrence $(605 + 1511) / 2 = 1360$ qui permettrait une estimation de la population cible de l'ordre de $1360 + 446 = 1806$ (proche de celle fondée sur la dynamique de l'accès précoce).

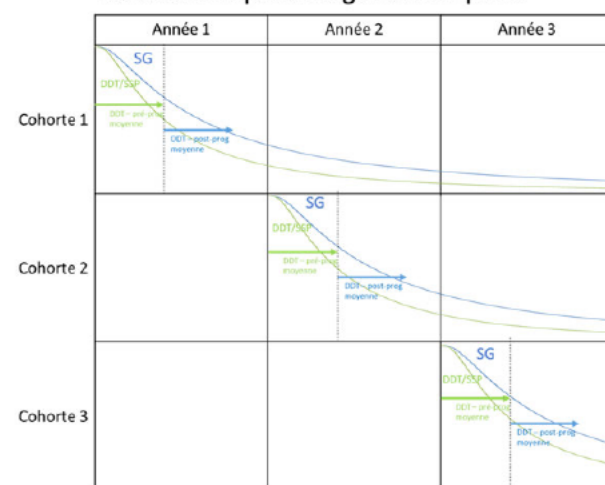
Modèle de l'AIB

Type du modèle de l'impact budgétaire

Le modèle d'impact budgétaire retenu est un modèle à cohortes incidentes. Chaque année, une nouvelle cohorte incidente de patients éligibles à Trodelvy est intégrée dans le modèle et suivi tout au long de sa prise en charge

Schéma du modèle de l'impact budgétaire

Modèle d'impact budgétaire simplifié



- Le choix d'un modèle à cohortes incidentes est recevable et justifié.
- L'absence de séparation des patients en 2^e et 3^e ligne est justifiée. La population cible coïncide avec deux populations non superposables à l'entrée dans le modèle qui sont :
 - les patients de 2^e ligne dont le cancer initial était un cancer du sein précoce ;
 - et les patients de 3^e ligne métastatique dont le cancer initial était un cancer métastatique d'emblée.

Aucune

Parts de marché et population rejointe

Sources de données :

- Scénario sans sacituzumab govitecan: Kantar health (2021).
- Scénario avec sacituzumab govitecan : Kantar health (2021) et prévisions Gilead pour la pénétration annuelle de sacituzumab govitecan.

– Parts de marché : scénario sans sacituzumab govitecan en monothérapie

Scénario sans sacituzumab govitecan	Année 1	Année 2	Année 3	Année 4	Année 5
Part de marché du TPC	100%	100%	100%	100%	100%

- L'hypothèse d'une pénétration importante de sacituzumab govitecan pourrait s'expliquer par les éléments suivants :
 - le besoin médical non couvert caractérisé par le mauvais pronostic de la pathologie étudiée et de l'absence d'innovation thérapeutique correspondant à l'indication évaluée (i.e. 2^e et 3^e ligne du sein triple négatif métastatique) ;
 - le gain de survie (survie sans progression et survie globale) démontré dans l'essai ASCENT ;
 - le pourcentage important des patients traités actuellement par sacituzumab govitecan selon les données de l'accès précoce (environ 50% de la population cible).

Part de marché d'eribuline	40,0%	40,0%	40,0%	40,0%	40,0%
Part de marché de capecitabine	36,0%	36,0%	36,0%	36,0%	36,0%
Part de marché de vinorelbine	9,0%	9,0%	9,0%	9,0%	9,0%
Part de marché de gemcitabine	15,0%	15,0%	15,0%	15,0%	15,0%

– Parts de marché : scénario avec sacituzumab govitecan en monothérapie

Scénario avec sacituzumab govitecan	Année 1	Année 2	Année 3	Année 4	Année 5
Part de marché de sacituzumab govitecan	■	■	■	■	■
Part de marché du TPC	■	■	■	■	■
Part de marché d'eribuline	■	■	■	■	■
Part de marché de capecitabine	■	■	■	■	■
Part de marché de vinorelbine	■	■	■	■	■
Part de marché de gemcitabine	■	■	■	■	■
Total	100%	100%	100%	100%	100%

Toutefois, l'anticipation d'une pénétration très forte de sacituzumab govitecan au-delà de la 2^e année de son introduction sur le marché reste incertaine et tributaire d'une confirmation de son efficacité en pratique réelle. Cette incertitude aurait pu être discutée par l'industriel.

Mineure

Données cliniques mobilisées

– Les données cliniques utilisées sont similaires à celles utilisées dans l'analyse de l'efficacité : • les durées des traitements : estimées à l'aide des courbes de Kaplan-Meier de durée de traitement issues de l'essai clinique ASCENT ; • la durée passée au stade survie sans progression : estimée à l'aide des courbes de SSP des traitements de l'analyse d'efficacité ; • les durées des traitements post-progression : durées moyennes issues de l'essai ASCENT ; • les données d'incidence des EI de grade 3/4 liés au traitement.	– Les données cliniques utilisées sont décrites et documentées.	Aucune.
---	---	---------

Coûts pris en compte

– Les postes de coûts valorisés selon la perspective de l'assurance maladie sont : • Coûts d'acquisition des traitements ; • Coûts d'administration des traitements ; • Coûts de suivi ; • Coûts des consultations médicales, des actes techniques, des actes de biologie médicale ; • Coûts de prise en charge des (EI) : garde 3/4 liés aux traitements ; • Coûts de transports sanitaires liés aux hospitalisations.	– Les différentes catégories de coûts et leur valorisation sont identifiées et documentées. – Cependant, l'estimation des ressources liées au coût de suivi pose problème et semble sous-estimer les coûts à ce stade de la pathologie : • l'industriel justifie les fréquences de consommations de suivi des patients en mentionnant : « les ressources identifiées dans l'avis d'atezolizumab, en association au nab-paclitaxel en 1^e ligne de traitement de TNBC sont cohérentes avec le suivi modélisé dans le modèle de Trodelvy ». Toutefois, les indications sont différentes : sacituzumab govitecan est indiqué chez des patients ayant déjà reçu au moins deux traitements systémiques alors que l'atezolizumab est indiqué en première ligne du cancer du sein triple négatif localement avancé non résécable ou métastatique. • Les ressources consommées et la fréquence de consommation associées au suivi des patients ont été estimées sur la base d'avis de trois experts. Toutefois, cette sélection ne garantit pas la représentativité nationale des centres, compte tenu de l'hétérogénéité en pratique réelle de la prise en charge de l'indication évaluée (comme en témoigne l'étude ESME).	Mineure
---	---	---------

Analyses de sensibilité

– Analyses de sensibilité sur la variabilité des bornes des paramètres du modèle.

- Paramètres : durée de traitement de sacituzumab govitecan, durée de traitement post-progression de sacituzumab govitecan, moyenne de durée des traitements (eribuline, gemcitabine, capécitabine), durée des traitements post-progression (eribuline, capécitabine, gemcitabine), fréquences des EI pour sacituzumab govitecan, fréquences des EI (eribuline, capécitabine)
- Choix des bornes : bornes arbitraires de +/- 10%.

– Analyses de sensibilité en scénario

- Baisse du prix d'acquisition de (prix PPTC) : [REDACTED]
- Autres analyses :
 - la taille de la population cible ;
 - non prise en compte des EI ;
 - intensité de dose (100 % pour tous les traitements) ;
 - durée de traitement (Traitement jusqu'à progression via les moyennes de la survie sans progression) ;
 - les parts de marché (2 scénarios alternatifs).

- Dans les analyses de sensibilité testant l'impact des bornes des paramètres sur la variabilité du RDCR, des bornes arbitraires de +/- 10% ont été associées aux poids et la surface corporelle. L'industriel aurait pu considérer les bornes des intervalles de confiance à 95% issues de l'essai ASCENT et utilisées dans l'analyse de l'efficience.
- Dans les analyses de sensibilité en scénario sur les parts de marché, les scénarios testés restent toujours cohérents avec une dynamique de pénétration très forte de sacituzumab govitecan sur le marché (scénario 1 : [REDACTED] année 3, année 4 et année 5 ; scénario 2 : [REDACTED] : année 3, année 4 et année 5).

Aucune

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

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

Résultats de l'analyse d'impact budgétaire

- L'impact budgétaire sur les dépenses de l'Assurance Maladie s'élève à [REDACTED] d'euros sur 5 ans pour une population rejointe estimée [REDACTED] patients.
- Le coût total de prise en charge de ces patients est estimé à [REDACTED] d'euros dans le scénario sans sacituzumab govitecan versus [REDACTED] d'euros dans le scénario avec sacituzumab govitecan.

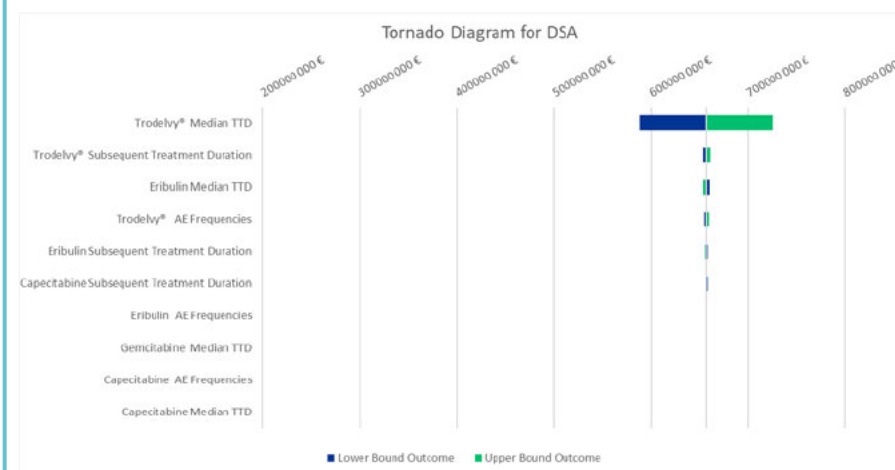
Populations rejointes

	Traitement	Année 1	Année 2	Année 3	Année 4	Année 5	Cumul
Population cible		2000	2006	2012	2018	2024	10 060
Scénario SANS sacituzumab govitecan							
Population rejointe	Eribuline	800	802	805	807	810	4 024
	Capécitabine	720	722	724	726	729	3 622
	Vinorelbine	180	181	181	182	182	905
	Gemcitabine	300	301	302	303	304	1 509
Scénario AVEC sacituzumab govitecan							
Population rejointe	sacituzumab govitecan	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	Eribuline	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	Capécitabine	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	Vinorelbine	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	Gemcitabine	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	Total	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Analyse de l'incertitude

Toutes choses égales par ailleurs, la moyenne de durée de traitement de sacituzumab govitecan est le principal paramètre qui affecte l'impact budgétaire. Une durée de traitement simulée jusqu'à progression de la maladie augmente l'impact budgétaire de 32,6%.

Diagramme de Tornado



Principales analyses de sensibilité en scénario

Les analyses de sensibilité en scénario qui ont le plus d'impact sur l'estimation de l'impact budgétaire portent sur le prix d'acquisition de sacituzumab govitecan, la population cible et les parts de marché.

Paramètre	Analyse de sensibilité	Variation de l'IB
Durée de traitement	Traitement jusqu'à progression (utilisation des moyennes de SSP)	+32,6%

Impact budgétaire

Postes de coûts (€)	Année 1	Année 2	Année 3	Année 4	Année 5	Cumul
Acquisition						
Administration						
Traitements concomitants	7 583 895	8 149 978	8 719 390	8 745 548	8 771 785	41 970 596
Événements indésirables	1 453 888	1 562 410	1 671 571	1 676 586	1 681 615	8 046 070
Suivi de la maladie	698 788	750 947	803 413	805 824	808 241	3 867 213
Traitements post-progression	1 485 670	1 596 565	1 708 111	1 713 236	1 718 375	8 221 958
Total						

Population cible	Borne basse : 1051 à 1064 de l'année 1 à 5	-47,4%
	Borne haute : 1504 à 1522 de l'année 1 à 5	-24,8%
Parts de marché	Scénario alternatif 1 (cf. annexe X)	-4,0%
	Scénario alternatif 2 (cf. annexe X)	-11,8%

Prix d'acquisition de sacituzumab govitecan

	PPTTC (€)	Impact budgétaire (%)	(%) de l'impact budgétaire
Analyse de référence			/
Diminution de 15%			-12,9%

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

4.1. Choix structurants

4.1.1. Comparateurs

Tableau 6. Répartition des traitements utilisés au sein de la population cible en France selon l'étude ESME (n=1401 patients). Source : rapport technique de l'industriel - Avril 2022

Chimiothérapie	Répartition
Chimiothérapie en monothérapie	71,0%
Capécitabine	27,8%
Eribuline	19,7%
Paclitaxel	6,7%
Cyclophosphamide	4,3%
Carboplatine	2,9%
Vinorelbine	2,5%
Doxorubicine	1,6%
Docétaxel	1,3%
Méthotrexate	1,3%
Gemcitabine	1,0%
Autres monothérapies	1,9%
Chimiothérapie en association	29,0%
Vinorelbine	3,9%
Autres chimiothérapies en association	25,1%

Tableau 7. Répartition des traitements au sein du bras TPC d'ASCENT et dans l'étude ESME. Source : rapport technique de l'industriel - Avril 2022

Chimiothérapie	ASCENT	ESME (Données Brutes)	ESME (rebasage)
Eribuline	53,1%	19,7%	38,6%
Vinorelbine	19,8%	2,5%	4,9%
Gemcitabine	14,5%	1,0%	2,0%
Capécitabine	12,6%	27,8%	54,5%

4.2. Modélisation

4.2.1. Population simulée

Analyse de la représentativité de la population simulée

Tableau 8. Caractéristiques des patients issus de l'essai ASCENT (population ITT), de l'accès précoce et de l'étude ESME. Source : rapport technique de l'industriel - Avril 2022

	Essai ASCENT N=529	Accès pré- coce N=872	Etude ESME N=1 401
Sexe			
Homme	0,4%	0,5%	0,1%
Femme	99,6%	99,5%	99,9%
Age à l'inclusion			
< 50 ans	35,0%		31,7%
50 à 64 ans	45,9%		68,3%
65 ans et plus	19,1%		
Moyenne (ET)	54,0 (11,5)	57,4 (12,5)	57,0 (13,4)
Médiane	54,0	58,0	56,9
Min - Max	27 - 82	27- 89	24 – 95
Poids (kg)			
Moyenne (ET)	71,1 (16,9)	66,9 (14,9)	67,3 (14,7)
Médiane	68,6	65	65,0
Min - Max	37,2 – 132,2	35-135	35 - 137
Score ECOG			
0	43,3%	36,2%	25,8%
1	56,7%	54,5%	45,4%
2	-	8,4%	20,2%
3	-	0,8%	7,2%
4	-	-	1,5%
Présence de métastases du système nerveux cen- tral	11,5%	16,1%	19,2%

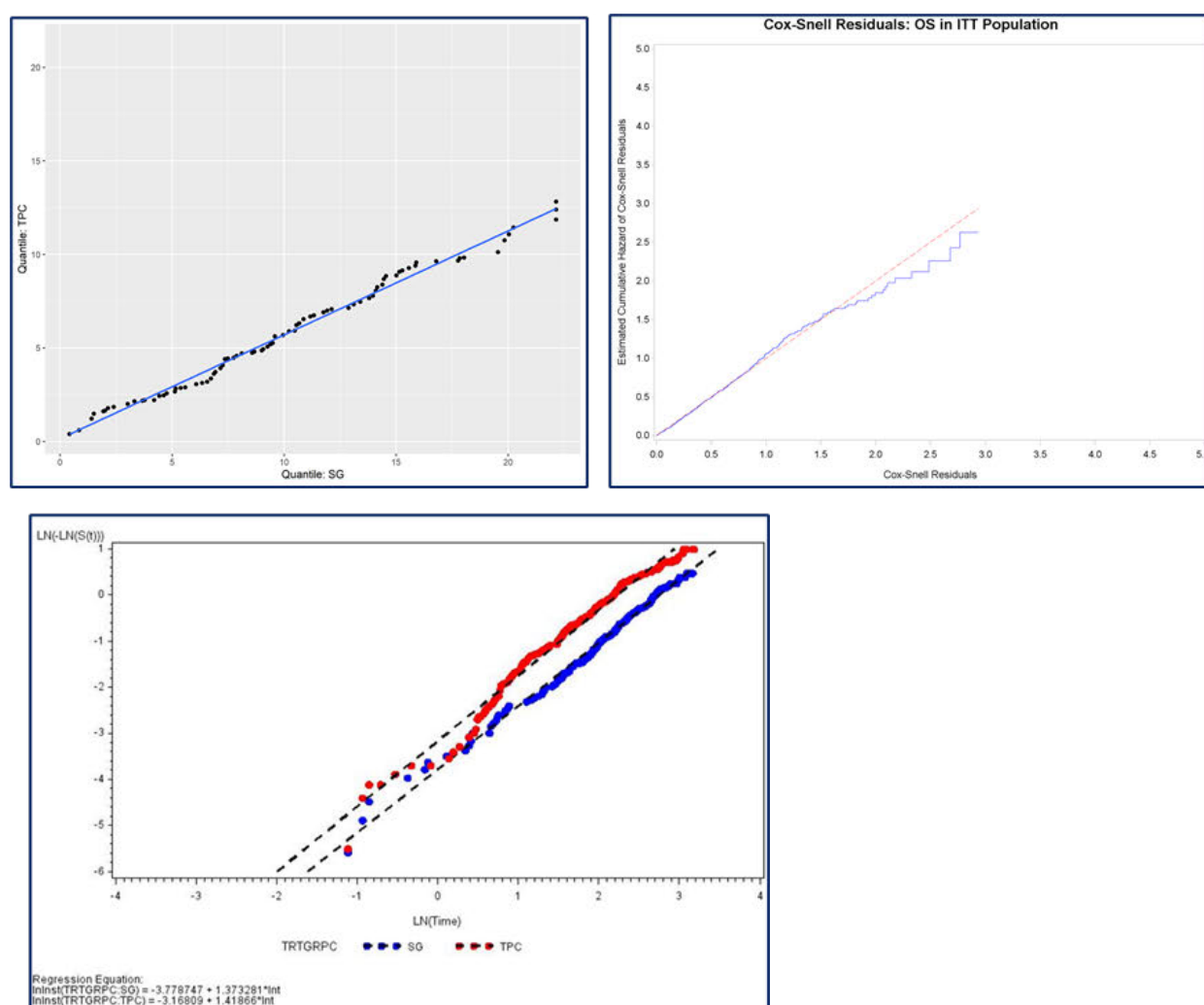
4.2.2. Estimation des courbes de survies

Survie globale

L'hypothèse des risques proportionnels a été testée par l'inspection visuelle des résidus de Cox-Snell, ainsi que par les courbes de risques log-cumulés. Ces deux inspections suggèrent que l'hypothèse de risques proportionnels est viable rapidement (1 mois) après le début du suivi (cf. **Figure 1**).

En complément, l'inspection visuelle des QQ-plot (Graphique Quantile-Quantile d'ajustement entre la distribution réelle et la distribution théorique) montre que la survenue des événements coïncide avec un modèle de type AFT (modèle à temps accéléré d'événement), justifiant l'utilisation d'un modèle joint. Ainsi, au vu de l'acceptabilité des hypothèses du temps accélérés d'événements et des risques proportionnels, les modèles paramétriques ont été établis de manière jointe pour les deux groupes de traitement.

Figure 1. Tests de diagnostic pour la SG issue de l'essai ASCENT. Source : rapport technique de l'industriel - Avril 2022



Plusieurs modèles paramétriques sont testés pour modéliser les données de survie globale de TRODELVY et TPC : weibull, log-normale, log-logistique, exponentielle, gamma généralisée, gompertz, gamma. Les Figure 2 et Figure 3 montrent les courbes d'extrapolation des données de la survie globale à partir de différents modèles paramétriques pour les patients traités respectivement par TRODELVY et TPC.

Figure 2. Courbes de survie globale de TRODELVY extrapolées. Source : rapport technique de l'industriel - Avril 2022

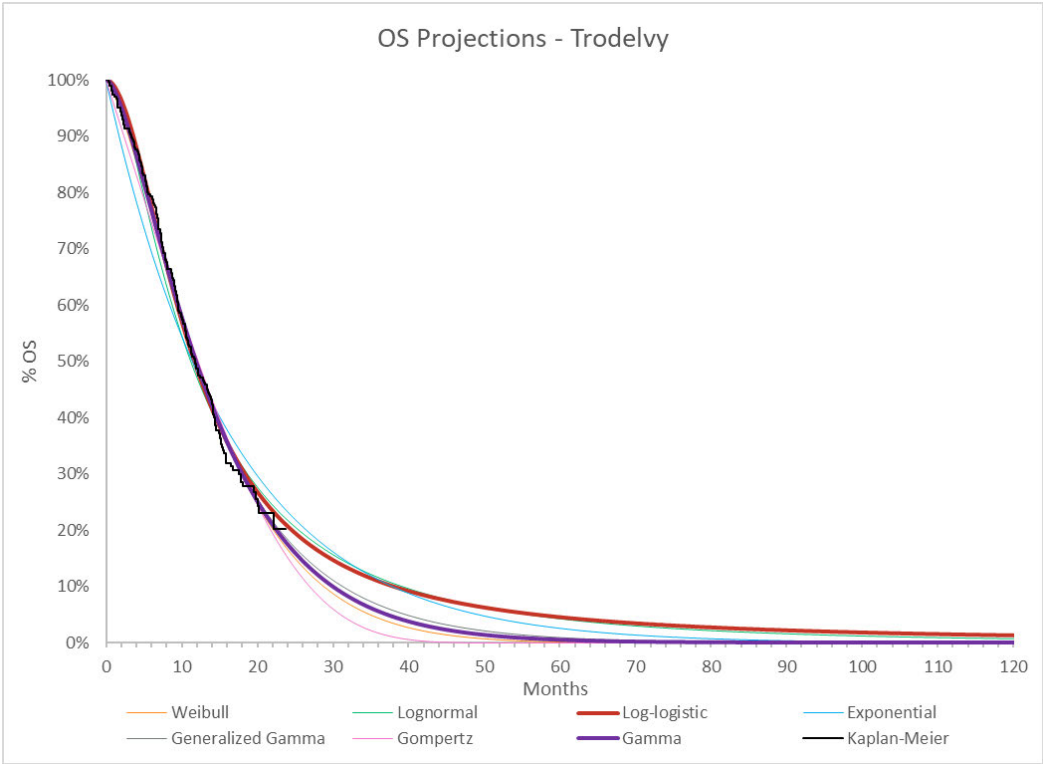


Figure 3. Courbes de survie globale de TPC extrapolées. Source : rapport technique de l'industriel - Avril 2022

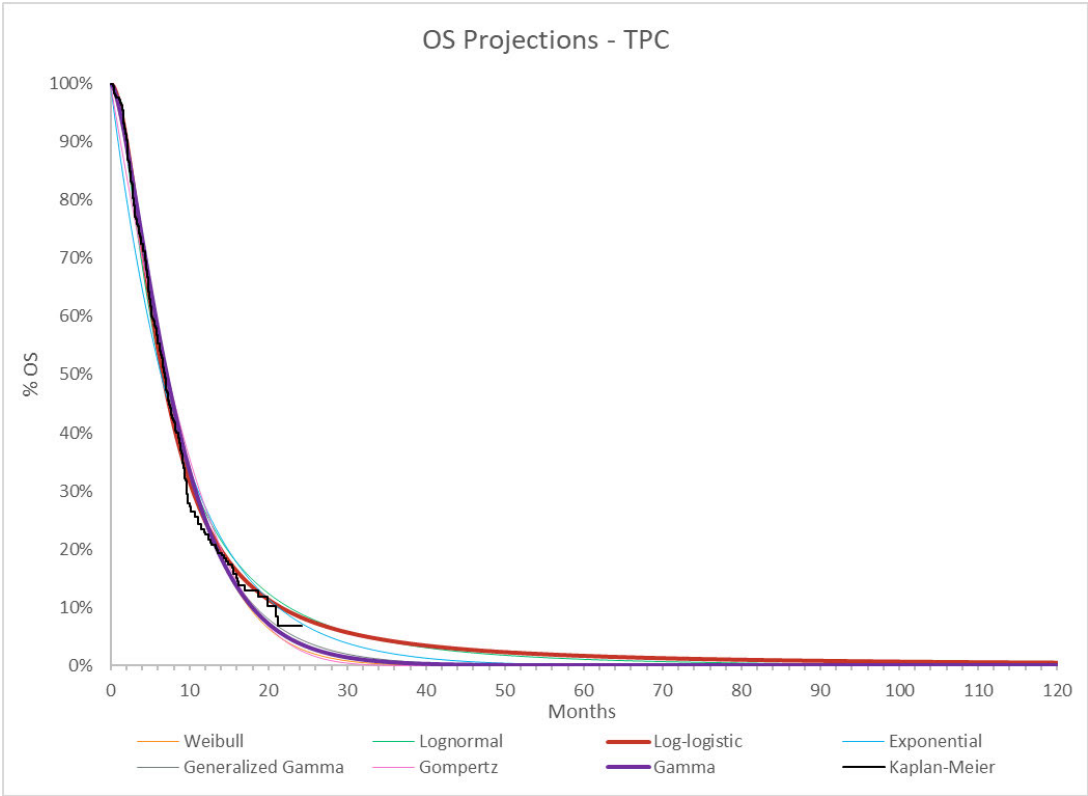


Tableau 9. Qualité d'ajustement de la SG pour TRODELVY et TPC. Source : rapport technique de l'industriel - Avril 2022

Fonction paramétrique	TRODELVY et TPC	
	AIC	BIC
Weibull	2649.7	2662.4
Log-normale	2662.3	2675.1
Log-logistique	2642.8	2655.6
Exponentielle	2694.1	2702.6
Gamma généralisée	2644.8	2661.8
Gompertz	2672.6	2685.4
Gamma	2644.2	2656.9

Les deux meilleures extrapolations selon les critères AIC/BIC sont log-logistique et gamma correspondant pour le 1^e à un modèle de type AFT et pour le second à un modèle à risques proportionnels.

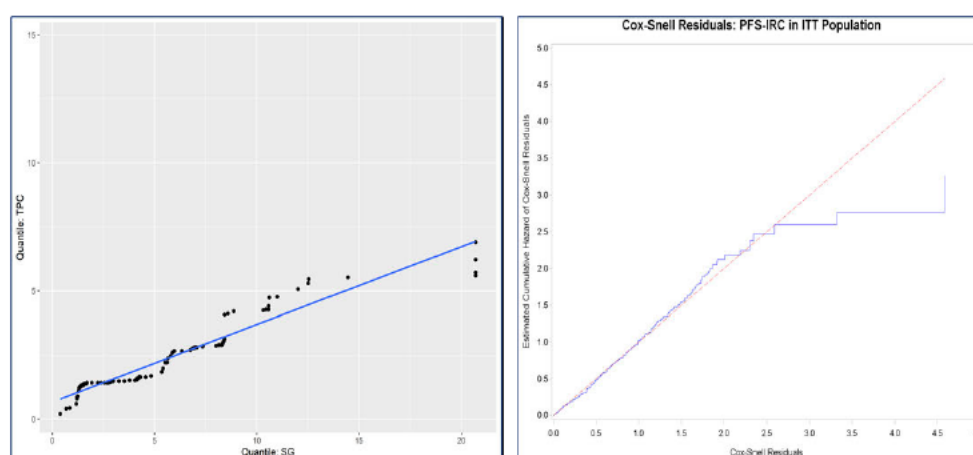
La fonction log-logistique (modèle AFT) est considérée en analyse de référence pour l'extrapolation des données de survie globale de TRODELVY et TPC.

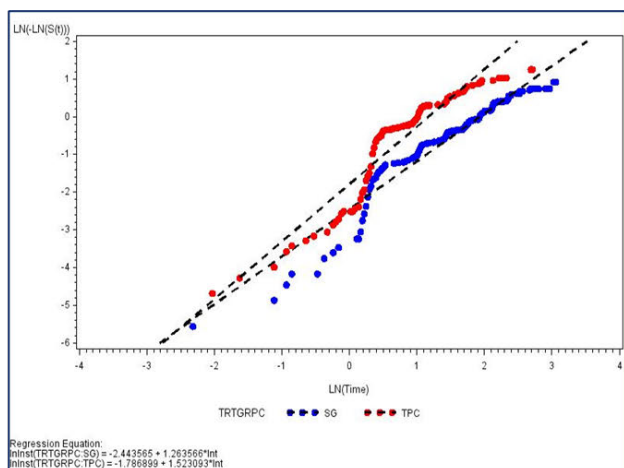
Survie sans progression

L'hypothèse des risques proportionnels a été testée par l'inspection visuelle des résidus de Cox-Snell et des courbes de risques log-cumulés. Ces deux diagnostics suggèrent que l'hypothèse de risques proportionnels n'est pas respectée (cf. Figure 4).

Le graphique des QQ-plots invalide le fait que la dynamique de survenue des événements suive un modèle de type AFT. En conséquence, les modèles paramétriques sont également établis séparément pour les deux groupes de traitement.

Figure 4. Tests de diagnostic pour la survie sans progression issue de l'essai ASCENT. Source : rapport technique de l'industriel - Avril 2022





Plusieurs modèles paramétriques sont testés pour modéliser les données de survie sans progression de TRODELVY : weibull, log-normale, log-logistique, exponentielle, gamma généralisée, gompertz, gamma. La Figure 5 montre les courbes d'extrapolation des données de survie sans progression à partir de différents modèles paramétriques pour les patients traités par TRODELVY.

Figure 5. Courbes de survie sans progression de TRODELVY extrapolées – Avril 2022

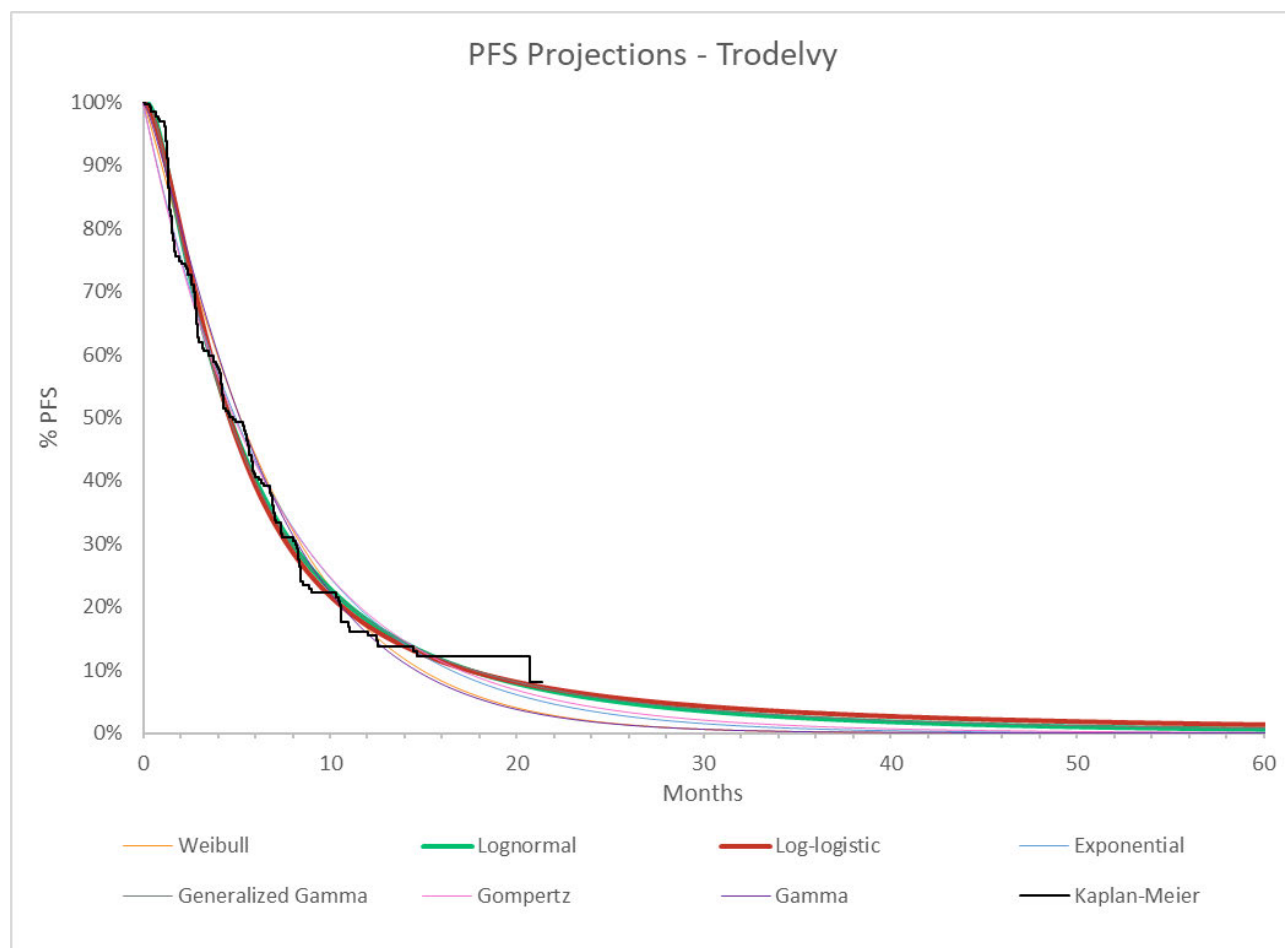


Tableau 10. Qualité d'ajustement de la survie sans progression pour TRODELVY. Source : rapport technique de l'industriel - Avril 2022

Fonction paramétrique	TRODELVY	
	AIC	BIC
Weibull	1126.2	1133.4
Log-normale	1103.5	1110.6
Log-logistique	1106.4	1113.5
Exponentielle	1129.2	1132.8
Gamma généralisée	1105.5	1116.1
Gompertz	1131.0	1138.2
Gamma	1121.8	1128.9

Les deux meilleures extrapolations selon les critères AIC/BIC sont log-normale et log-logistique.

La fonction log-normale est considérée en analyse de référence pour l'extrapolation des données de survie sans progression de TRODELVY.

De même, plusieurs modèles paramétriques sont testés pour modéliser les données de survie sans progression de TPC. La Figure 6 montre les courbes d'extrapolation des données de la survie sans progression à partir de différents modèles paramétriques pour les patients traités par TPC.

Figure 6. Courbes de survie sans progression de TPC extrapolée. Source : rapport technique de l'industriel - Avril 2022

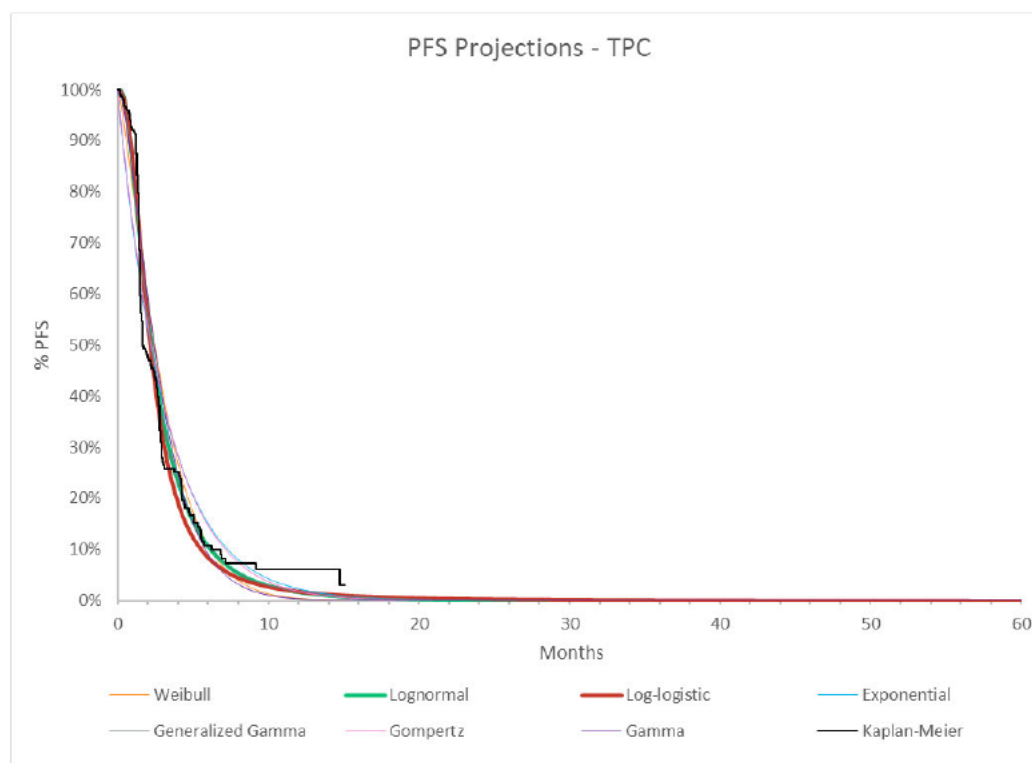


Tableau 11. Qualité d'ajustement de la SSP pour TPC. Source : rapport technique de l'industriel - Avril

Fonction paramétrique	TPC	
	AIC	BIC
Weibull	720.0	727.0
Log-normale	682.4	689.5
Log-logistique	670.1	677.2
Exponentielle	738.7	742.2
Gamma généralisée	684.4	695.0
Gompertz	740.5	747.5
Gamma	704.9	712.0

Les deux meilleures extrapolations selon les critères AIC/BIC sont log-normale et log-logistique. En analysant les données de survie sans progression un an plus tard, au cut-off de février 2021, le taux de survie observé semble plus cohérent avec la loi log-normale. Cette distribution est donc considérée en analyse de référence.

La fonction log-normale est considérée en analyse de référence pour l'extrapolation des données de survie sans progression de TPC.

4.2.3. Estimation d'occurrence des événements intercurrents

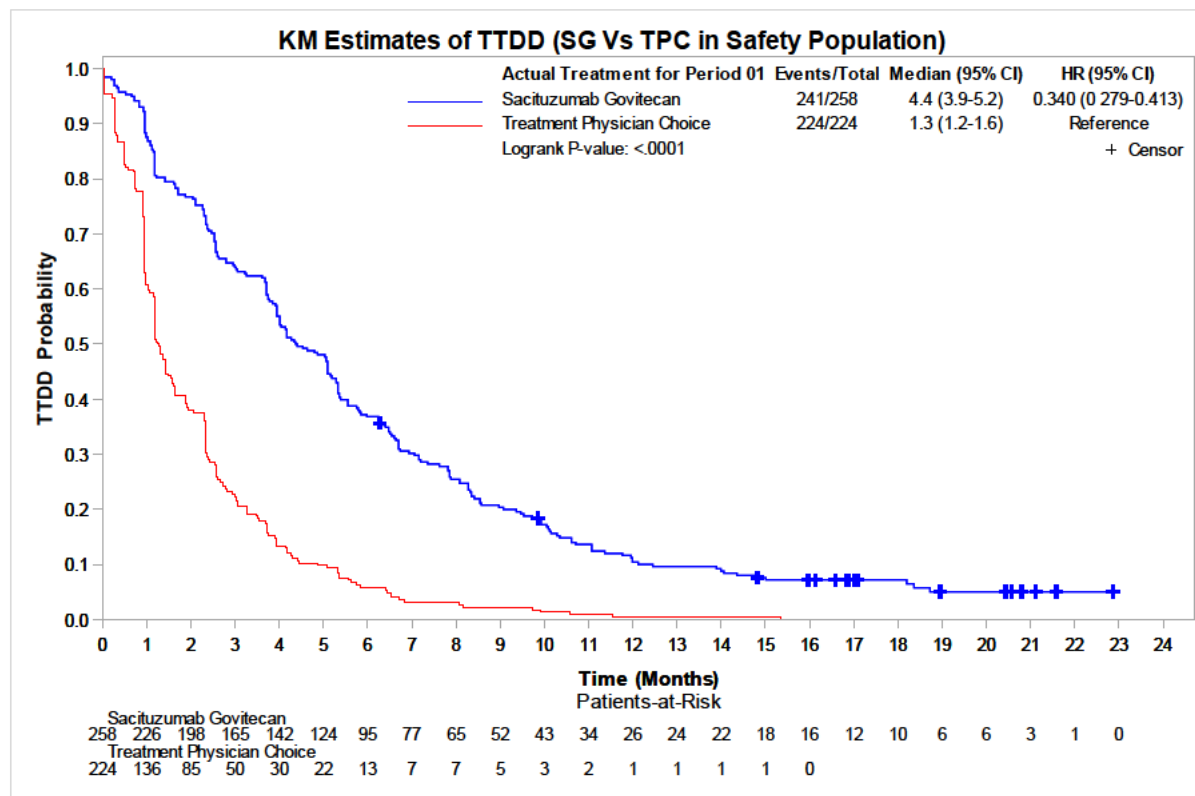
Événements indésirables

Tableau 12. Probabilité de développer un EI. Source : rapport technique de l'industriel - Avril 2022

EI	TRODELVY	TPC
Neutropénie	55,4%	35,3%
Diarrhée	11,2%	0,9%
Leucopénie	10,5%	6,3%
Anémie	9,7%	5,8%
Neutropénie fébrile	5,8%	2,7%
Fatigue	4,3%	8,5%
Dyspnée	3,9%	5,4%
Hypophosphatémie	3,5%	1,3%
Pneumonie	3,5%	2,7%
Nausée	3,1%	0,4%
Embolie pulmonaire	1,9%	3,1%
Épanchement pleural	0,8%	4,0%

Arrêts de traitement

Figure 7. Courbes de Kaplan-Meier des durées de traitement pour TRODELVY et TPC (cut-off de mars 2020). Source : rapport technique de l'industriel - Avril 2022



Instauration d'un traitement post-progression

Tableau 13. Traitements post-progression considérés dans le modèle. Source : rapport technique de l'industriel - Avril 2022

Traitement	Durée (en semaines)	Source
Eribuline	11,2	CSR ASCENT
Paclitaxel	14,0	
Carboplatine	12,9	
Gemcitabine	15,6	
Capécitabine	10,6	
Doxorubicine	8,7	
Vinorelbine	9,8	
Cyclophosphamide	7,6	

4.3. Mesure et valorisation des états de santé

Tableau 14. Désutilités liées aux événements indésirables. Source : rapport technique de l'industriel - Avril 2022

Els	Désutilité	Durée (semaines)	Source
Neutropénie	-0.124	1	NICE TA423
Diarrhée	-0.103	1	Lloyd et al. 2006
Leucopénie	-0.003	1	NICE TA423
Anémie	-0.01	1	NICE TA423
Neutropénie fébrile	-0.15	1	Lloyd et al. 2006
Fatigue	-0.115	1	Lloyd et al. 2006
Dyspnée	-0.027	1	NICE TA423
Hypophosphatémie	-0.15	1	Hypothèse d'équivalence avec la désutilité la plus élevée
Pneumonie	-0.15	1	Hypothèse d'équivalence avec la désutilité la plus élevée
Nausée	-0.103	1	Lloyd et al. 2006
Embolie pulmonaire	-0.15	1	Hypothèse d'équivalence avec la désutilité la plus élevée
Epanchement pleural	-0.15	1	Hypothèse d'équivalence avec la désutilité la plus élevée

4.4. Mesure et valorisation des coûts

Coûts d'acquisition de TRODELVY

TRODELVY (sacituzumab govitecan) se présente sous la forme de flacon et est administré par voie intra-veineuse à la posologie de 10mg/kg aux jours 1 et 8 d'un cycle de 21 jours (Tableau 15).

Tableau 15. Posologie et durée de traitement de TRODELVY considérées dans le modèle. Source : rapport technique de l'industriel - Avril 2022

Traitement	Posologie considérée dans le modèle	Durée	Source
TRODELVY	10 mg/kg	Jusqu'à progression ou toxicité inacceptable	CSR ASCENT

Tableau 16 : Coût d'acquisition de TRODELVY. Source : rapport technique de l'industriel - Avril 2022

Ressource	Conditionnement	PPTTC par flacon
TRODELVY	Flacon de 200 mg	

La notion de dose relative est prise en compte dans l'analyse de référence, permettant de tenir compte des retards ou interruptions d'administration pour les traitements de première ligne.

Tableau 17. Intensité de dose relative pour TRODELVY. Source : rapport technique de l'industriel - Avril 2022

Traitement	Dose relative
TRODELVY	94,2%

Un coût d'administration par voie intra-veineuse est appliqué.

Tableau 18. Coût d'une administration intraveineuse (IV). Source : rapport technique de l'industriel - Avril 2022

GHM	N séjours Scansanté 2020, Public	N séjours Scansanté 2020, Privé	Coût complet hors structure, Public €2018	Coût complet hors structure, Privé €2018	Coût complet sans les spécialités en sus, Public €2018	Coût complet sans les spécialités en sus, Privé €2018
28Z07Z « Chimiothérapie pour tumeur, en séances »	2 107 664	763 920	1 170,85 €	939,29 €	471,67 €	249,60 €
Coût moyen agrégé €2018	412,62 €					
Coût actualisé €2021	402,86 €					
Coûts avec transports €2021	518,66 €					

Coûts d'acquisition des comparateurs

HALAVEN (eribuline) se présente sous la forme d'un flacon de 2 ml (dosage 0,44 mg/ml). Elle s'administre par voie intra-veineuse aux jours 1 et 8 d'un cycle de 21 jours à la posologie de 1,23mg/m².

La capécitabine se présente sous la forme de comprimés de 150 mg par boîte de 60 comprimés ou 500 mg par boîte de 120 comprimés. Elle s'administre par voie orale à la posologie 1000 à 1250 mg/m² sur un cycle de 21 jours, 2 fois par jour, pendant 2 semaines suivi d'une pause d'une semaine.

La gemcitabine se présente sous la forme de flacons (dosage 38 mg/ml). Elle s'administre par voie intra-veineuse aux jours 1, 8 et 15 d'un cycle de 28 jours à la posologie de 800 à 1200 mg/m².

La vinorelbine se présente sous la forme de flacons de 1 ou 5 ml (dosage 10 mg/ml). Elle s'administre par voie intra-veineuse hebdomadaire à la posologie de 25 mg/m².

Tableau 19. Posologies des comparateurs considérées dans le modèle. Source : rapport technique de l'industriel - Avril 2022

Traitement	Posologie considérée dans le modèle	Durée	Source
Eribuline	1,23 mg/ m ²	Jusqu'à progression ou toxicité inacceptable	CSR ASCENT
Capécitabine	1125 mg/m ²		
Gemcitabine	1000 mg/m ²		
Vinorelbine	25 mg/m ²		

La notion de dose relative est prise en compte dans l'analyse de référence, permettant de tenir compte des retards ou interruptions d'administration pour les traitements de première ligne. Les doses relatives pour chaque traitement du bras comparateur sont présentées dans le Tableau 20.

Tableau 20. Intensité de dose relative pour les traitements du bras comparateur. Source : rapport technique de l'industriel - Avril 2022

Traitement	Dose relative
Eribuline	100%
Capécitabine	100%
Gemcitabine	100%
Vinorelbine	100%

Pour HALAVEN (eribuline), la gemcitabine et la vinorelbine, un coût d'administration par voie intra-veineuse est appliqué.

La capécitabine est administrée par voie orale, aucun coût d'administration n'est considéré.

Tableau 21. Coûts d'acquisition des comparateurs. Source : rapport technique de l'industriel - Avril 2022

Ressource	Conditionnement	PPTC par flacon	PPTC par flacon + honoraires
HALAVEN (eribuline)	Flacon de 2 ml	308,75 €	308,75 €
Capecitabine 150 mg	Boîte de 60 comprimés	22,10 €	23,63 €

Traitements concomitants

Des traitements concomitants peuvent être administrés en prévention de certains événements indésirables.

Tableau 22. Traitements concomitants considérés dans le modèle. Source : rapport technique de l'industriel - Avril 2022

Ressource		Bras TRODELVY	Bras TPC
Antiémétiques et antinauséux	Ondansetron	83,1%	53,8%
Médicaments contre l'ulcère gastro-duodénal et le reflux gastro-œsophagien	Famotidine	67,0%	40,5%
Corticostéroïdes à usage systémique	Dexaméthasone	63,7%	35,1%
Antihistaminiques à usage systémique	Loratadine	63,7%	16,4%
Anti diarrhéique	Loperamide hydrochloride	53,6%	8,8%
Immunostimulants	G-CSF : Filgrastim	47,2%	19,8%

Tableau 23. Posologies des traitements concomitants. Source : rapport technique de l'industriel - Avril 2022

Traitement	Posologie considérée dans le modèle
Ondansétron	8 mg 1 à 2 heures avant la chimiothérapie ou la radiothérapie, suivis de 8 mg 12 heures plus tard. L'ondansétron peut être poursuivi deux fois par jour jusqu'à 5 jours après le traitement.
Famotidine	40 mg de famotidine par jour
Dexaméthasone	Traitement de soutien dans les tumeurs malignes : initialement 8 (choisi)-16 mg/jour, pendant un traitement de plus longue durée 4-12 mg.
Loratadine	10 mg par jour
Loperamide hydrochloride	2 gélules (4 mg) suivie d'une gélule (2 mg) après chaque selle molle suivante
G-CSF : Filgrastim	0,5 million d'unités (mu)/kg/jour.

Traitements post-progression

Tableau 24. Traitements post-progression considérés dans le modèle. Source : rapport technique de l'industriel - Avril 2022

Traitement	Durée (en semaines)	Source
Eribuline	11,2	CSR ASCENT
Paclitaxel	14,0	
Carboplatine	12,9	
Gemcitabine	15,6	
Capécitabine	10,6	
Doxorubicine	8,7	
Vinorelbine	9,8	
Cyclophosphamide	7,6	

Tableau 25. Coûts d'acquisition des traitements post-progression. Source : rapport technique de l'industriel - Avril 2022

Ressource	Conditionnement	PPTC par flacon	PPTC par flacon + honoraires
HALAVEN (eribuline)	Flacon de 2 ml	308,75 €	308,75 €
Capecitabine 150 mg	Boîte de 60 comprimés	22,10 €	23,63 €

Coûts de suivi

Tableau 26. Ressources consommées par les patients pour la prise en charge et le suivi d'un mTNBC (dires d'experts). Source : rapport technique de l'industriel - Avril 2022

Ressource	Pourcentage de patients ayant recours à la ressource %	Fréquence d'utilisation de la ressource par patient
Consultations		
Oncologue	100%	1 fois toutes les 3 semaines
Actes techniques		
Scanner du thorax	100%	1 fois tous les 3 mois
Scanner de l'abdomen et du bassin	100%	1 fois tous les 3 mois
Analyses biologiques		
Hémogramme	100%	1 fois par cycle de 21 jours
Créatinine	100%	1 fois par cycle de 21 jours
Glycémie	100%	1 fois par cycle de 21 jours
Bilirubine totale	100%	1 fois par cycle de 21 jours
ALAT ASAT	100%	1 fois par cycle de 21 jours
LDH	100%	1 fois par cycle de 21 jours
Phosphatase alcaline	100%	1 fois par cycle de 21 jours
Protéine totale	100%	1 fois par cycle de 21 jours
Sodium	100%	1 fois par cycle de 21 jours
Potassium	100%	1 fois par cycle de 21 jours
Calcium	100%	1 fois par cycle de 21 jours
Chloride	100%	1 fois par cycle de 21 jours
Urée	100%	1 fois par cycle de 21 jours
CA15.3	100%	1 fois tous les 3 mois
ACE	100%	1 fois tous les 3 mois

Tableau 27. Valorisation des consultations médicales. Source : rapport technique de l'industriel - Avril 2022

Médecin	Nombre total d'actes réalisés - 2018	Honoraires totaux et dépassements - 2018	Coût moyen calculé par consultation (en € 2018)	Coût actualisé (en € 2021), sans transport
Médecin généraliste	221 608 806	7 092 315 910 €	32,00 €	32,14 €
Oncologue	1 034 536	37 676 038 €	36,42 €	37,15 €

Tableau 28. Valorisation des actes techniques. Source : rapport technique de l'industriel - Avril 2022

Acte	Libellé	Code acte	Tarif (en €)
Scanner du thorax	Scanographie des vaisseaux du thorax et/ou du coeur [Angioscanner thoracique]	ECQH010	25,27 €
Scanner de l'abdomen et du bassin	Scanographie des vaisseaux de l'abdomen et/ou du petit bassin [Angioscanner abdominopelvien]	ELQH002	25,27 €

Tableau 29. Valorisation des actes biologiques. Source : rapport technique de l'industriel - Avril 2022

Acte de biologie	Désignation	Code NABM ou RIHN	Cotation	Tarif (en €)
Hémogramme	Hémogramme y compris plaquettes (NFS, NFP)	1104	24B	6,48 €
Créatinine	Sang : créatinine	0592	6B	1,62 €
Glycémie	Sang : glucose (glycémie)	0552	5B	1,35 €
Bilirubine totale	Sang : bilirubine (BIL)	1601	7B	1,89 €
ALAT ASAT	Transaminases (ALAT et ASAT, TGP et TGO) (sang)	0522	9B	2,43 €
LDH	Lactate déshydrogénase	0521	7B	1,89 €
Phosphatase alcaline	Phosphatases alcalines	0514	6B	1,62 €
Protéine totale	Protéines sériques ou plasmatiques totales	2258	6B	1,62 €
Sodium + potassium + chlore	Sang : sodium + potassium + chlore (Na + K + Cl)	1637	20B	5,40 €
Calcium	Calcium	0624	6B	1,62 €
Urée	Urée	0591	6B	1,62 €
Marqueur CA15-3	Antigène CA 15-3	7321	54B	14,58 €
ACE	Antigène carcino-embryonnaire	7325	46B	12,42 €
Forfait sécurité pour le traitement d'un échantillon sanguin		9105	5B	1,35 €
Forfait de prise en charge pré-analytique du patient		9005	17B	4,59 €
Prélèvement par ponction veineuse directe				4,725 €

Les événements indésirables

Tableau 30. Probabilité de développer un EI. Source : rapport technique de l'industriel - Avril 2022

EI	TRODELVY	TPC
Neutropénie	55,4%	35,3%
Diarrhée	11,2%	0,9%
Leucopénie	10,5%	6,3%
Anémie	9,7%	5,8%

Neutropénie fébrile	5,8%	2,7%
Fatigue	4,3%	8,5%
Dyspnée	3,9%	5,4%
Hypophosphatémie	3,5%	1,3%
Pneumonie	3,5%	2,7%
Nausée	3,1%	0,4%
Embolie pulmonaire	1,9%	3,1%
Épanchement pleural	0,8%	4,0%

Tableau 31. Valorisation des événements indésirables (EI) graves associés aux traitements de l'essai ASCENT.
Source : rapport technique de l'industriel - Avril 2022

Événements	Code CIM 10	Libellé	Coût moyen actualisé €2021	Coût (€ 2021) + coûts de transport
Neutropénie	D70	Agranulocytose	3 123,67 €	3 239,48 €
Diarrhée	A099	Gastroentérites et colites d'origine non précisée	1 842,80 €	1 958,60 €
Leucopénie	D70	Agranulocytose	3 123,67 €	3 239,48 €
Anémie	D649	Anémie, sans précision	1 889,26 €	2 005,07 €
Neutropénie fébrile	D70	Agranulocytose	3 123,67 €	3 239,48 €
Fatigue	R53+2	Fatigue (asthénie)	1 317,80 €	1 433,60 €
Dyspnée	R060	Dyspnée	1 115,38 €	1 231,19 €
Hypophosphatémie	E833	Anomalies du métabolisme du phosphore et des phosphatases	3 575,06 €	3 690,86 €
Pneumonie	J189	Pneumopathie, sans précision	3 372,29 €	3 488,10 €
Nausée	R11	Nausées et vomissements	1 139,01 €	1 254,81 €
Embolie pulmonaire	I269	Embolie pulmonaire	3 628,60 €	3 744,40 €
Épanchement pleural	J90	Épanchement pleural	3 867,70 €	3 983,50 €

Coûts de transports

Il est considéré que chaque hospitalisation qu'elle soit liée à l'administration d'un traitement, à la prise en charge des complications de la maladie et des événements indésirables associés aux traitements, s'accompagne d'un transport sanitaire du patient.

Tableau 32. Coûts de transport. Source : rapport technique de l'industriel - Avril 2022

Nombre de transports effectués en 2017	Montants remboursés en 2017
87 000 000	5 000 000 000 €
Coût agrégé en €2017	57,47 €
Coût actualisé en €2021	57,90 €
Coût aller-retour €2021	115,80 €

Coûts de fin de vie

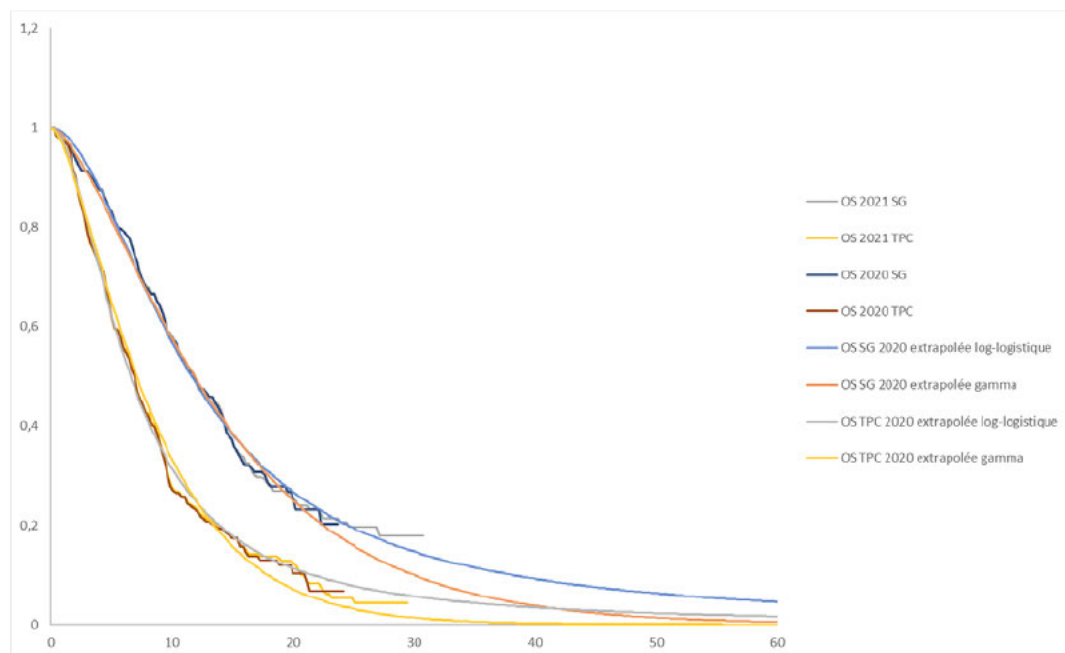
Tableau 33. Valorisation des coûts liés à la fin de vie (soins palliatifs). Source : rapport technique de l'industriel - Avril 2022

GHMs associés au code Z515	Nb séjours Scan-santé 2020 Public	Nb séjours Scan-santé 2020, Privé	Coût complet hors structure, Public (€2018)	Coût complet hors structure, Privé (€2018)	Coût moyen (€2021)
23Z02T Soins Palliatifs, avec ou sans acte, très courte durée	67 384	21 392	7 874,76 €	6 648,52 €	7 579,28 €
10M14Z Symptômes et autres recours aux soins de la CMD 10	5 883	1 040	631,32 €	663,51 €	636,16 €
Coût moyen agrégé € 2018			7 077,00 €		
Coût moyen agrégé actualisé € 2021			6 909,99 €		
Coût moyen agrégé actualisé avec transport € 2021			6 967,89 €		

4.5. Validation du modèle

Validation interne

Figure 8. Comparaison des extrapolations paramétriques de la SG de l'essai ASCENT au cut-off de février 2021.
Source : rapport technique de l'industriel - Avril 2022



Validation externe

Figure 9. Survie sans progression et survie globale observées dans l'étude ESME sur la population cible de Trodelvy.
Source : rapport technique de l'industriel - Avril 2022

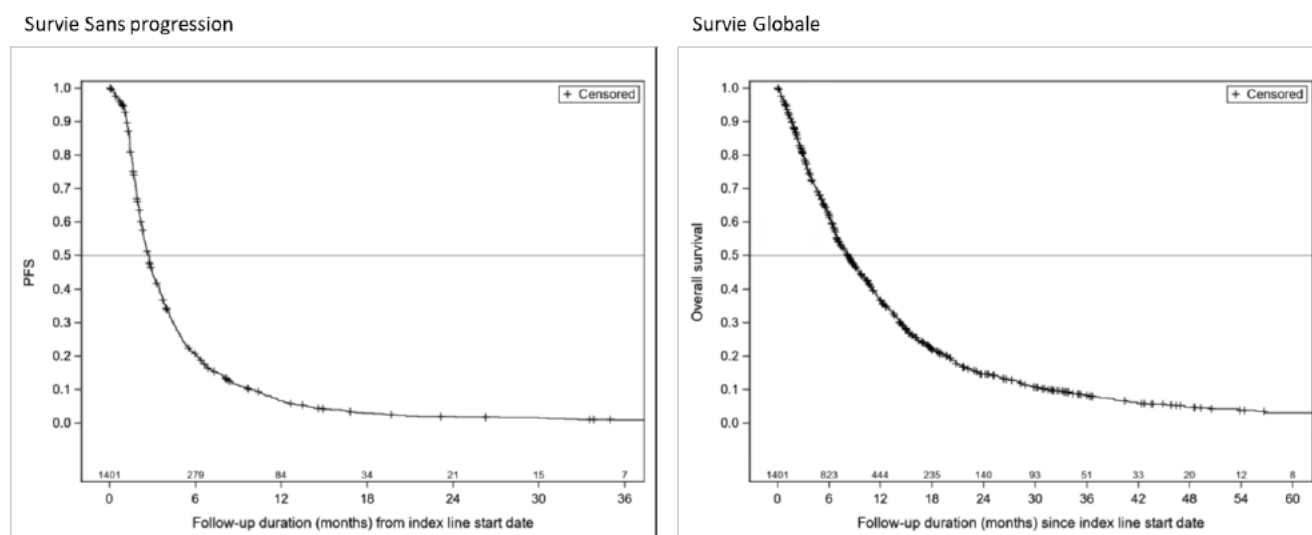


Tableau 34. Survie sans progression et survie Globale modélisées vs Données observées dans l'étude ESME sur la population cible de Trodelvy. Source : rapport technique de l'industriel - Avril 2022

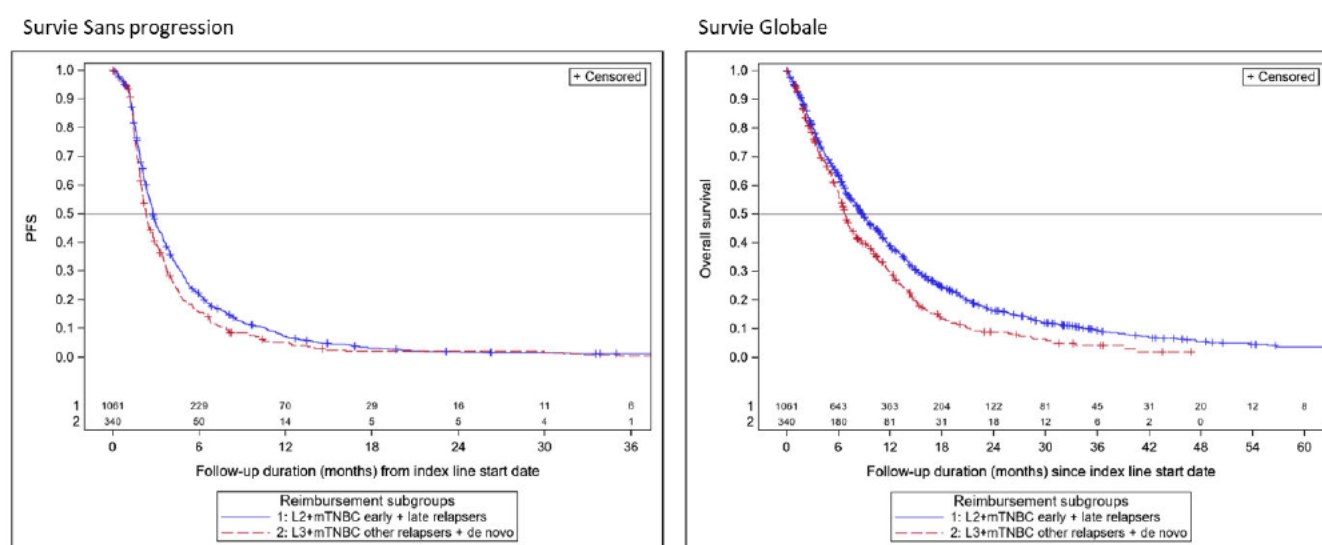
	Bras TPC modélisé	Données ESME
Médiane SG	6,7 mois	8,2 mois
Taux de SG à :		
6 mois	54,4%	62,2%

12 mois	24,8%	36,6%
24 mois	8,2%	14,6%
Médiane SSP	2,3 mois	2,7 mois
Taux de SSP à :		
6 mois	10,7%	20,8%
12 mois	1,7%	6,7%
24 mois	0,1%	2,0%

Tableau 35. Lignes de traitement antérieures – Essai ASCENT, Etude ESME. Source : rapport technique de l'industriel - Avril 2022

Lignes de traitement précédentes	Essai ASCENT Bras TPC (N=262)	Étude ESME N=1402
2	32 (12.2%)	1061 (75,7%)
3	60 (22.9%)	341 (24,3%)
4 et +	170 (64,9%)	-

Figure 10. Survie sans progression et survie globale observées dans l'étude ESME selon la ligne de traitement (2ème ligne post cancer précoce et 3ème ligne post cancer métastatique d'emblée). Source : rapport technique de l'industriel - Avril 2022



4.6. Présentation des résultats et exploration de l'incertitude

4.6.1. Résultats des analyses en sous-groupes

Ces analyses sont exploratoires et sujettes à des interrogations méthodologiques.

Patients BM- (sans métastase)

Interventions	Coûts totaux	AVs	QALYs	RDCR Coût/AVG	RDCR Coût/QALY
TPC	20 834 €	0,835	0,528		
Sacituzumab govitecan	111 697 €	1,423	0,918	154 497 €	233 075 €

Patients BM+ (avec métastase)

Interventions	Coûts totaux	AVs	QALYs	RDCR Coût/AVG	RDCR Coût/QALY
TPC	21 849 €	0,880	0,567		
Sacituzumab govitecan	69 423 €	0,947	0,611	709 711 €	1 091 320 €

4.6.2. Résultats de l'étude de coût

Tableau 36. Coûts par poste pour l'analyse de référence. Source : rapport technique de l'industriel - Avril 2022

Poste de coûts	TRODELVY	TPC
Coûts d'acquisition		3 475 €
Coûts d'administration		3 575 €
Coûts des traitements concomitants	7 177 €	1 303 €
Coûts des traitements post-progression	1 706 €	2 173 €
Coûts de suivi	2 208 €	1 367 €
Coûts des événements indésirables	3 239 €	2 179 €
Coûts de fin de vie	6 532 €	6 796 €
COUT TOTAL	106 856 €	20 868 €

4.6.3. Résultats de l'étude des résultats de santé

Tableau 37. Résultats actualisés de l'analyse de référence en QALY. Source : rapport technique de l'industriel - Avril 2022

	TRODELVY	TPC
Années de vie gagnées (AVG) - Total	1,369	0,847
Survie sans progression	0,657	0,273
Survie post-progression	0,712	0,574
Années de vie incrémentales	+ 0,521	

Survie ajustée sur la qualité de vie (QALYs) - Total	0,882	0,539
Survie sans progression	0,444	0,185
Survie post-progression	0,440	0,356
Désutilité liée aux EI	-0,002	-0,001
QALY incrémental	+ 0,344	

Ta-
bleau
38 : Ré-
parti-
tion

des patients dans les états de santé par bras de traitement. Source : rapport technique de l'industriel - Avril 2022

	Bras Trodelvy			Bras TPC		
	SSP	Progression	Décès	SSP	Progression	Décès
A 6 mois	40,2%	37,1%	22,7%	10,7%	43,7%	45,6%
A 1 an	18,0%	30,6%	51,4%	1,7%	23,1%	75,2%
A 2 ans	5,6%	14,9%	79,6%	0,1%	8,1%	91,8%
A 3 ans	2,4%	8,5%	89,1%	0,0%	4,1%	95,9%
A 5 ans	0,7%	3,9%	95,5%	0,0%	1,6%	98,4%

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

Analyse déterministe

Tableau 39 : Analyses de sensibilité déterministes. Source : rapport technique de l'industriel - Avril 2022

Paramètres	Valeur de référence	Analyses déterministes		
		Borne basse	Borne haute	Justification
Population simulée				
Poids des patients	71,09 kg	69,65	72,53	IC95%
Surface corporelle des patients	1,78 m2	1,76	1,80	IC95%
Paramètres d'efficacité				
SSP				
Efficacy: PFS best fit parametric parameter 1 - TRODELVY	1,5303	IC95% bilatéral selon une distribution normale du paramètre		
Efficacy: PFS best fit parametric parameter 2 - TRODELVY	1,0401	IC95% bilatéral selon une distribution normale du paramètre		
Efficacy: PFS best fit parametric parameter 1 - TPC	0,7963	IC95% bilatéral selon une distribution normale du paramètre		
Efficacy: PFS best fit parametric parameter 2 - TPC	0,7985	IC95% bilatéral selon une distribution normale du paramètre		
SG				

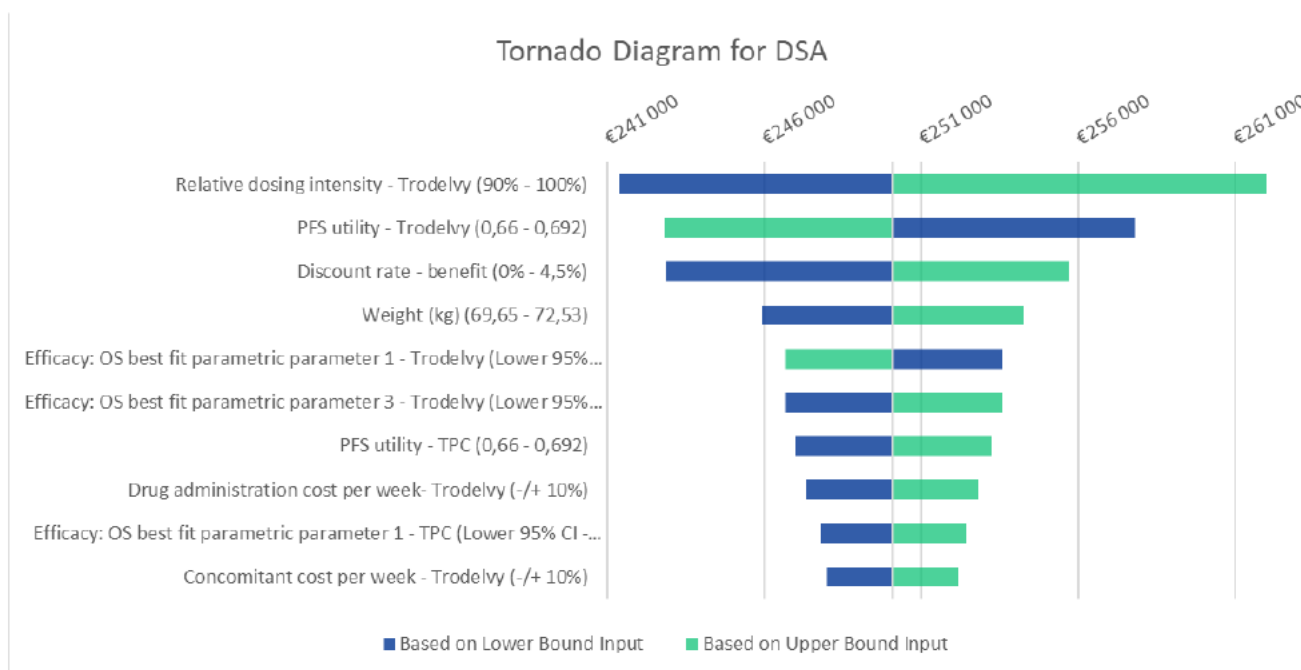
Efficacy: OS best fit parametric parameter 1 - TRODELVY	1,8827	IC95% bilatéral selon une distribution normale du paramètre		
Efficacy: OS best fit parametric parameter 2 - TRODELVY	0,5399	IC95% bilatéral selon une distribution normale du paramètre		
Efficacy: OS best fit parametric parameter 3 - TRODELVY	0,568	IC95% bilatéral selon une distribution normale du paramètre		
Efficacy: OS best fit parametric parameter 1 - TPC	1,8827	IC95% bilatéral selon une distribution normale du paramètre		
Efficacy: OS best fit parametric parameter 2 - TPC	0,5399	IC95% bilatéral selon une distribution normale du paramètre		
Dose relatives				
Dose relative de TRODELVY	94,2%	90%	100%	+/- 10%
Dose relative de TPC	100,0%	90%	100%	+/- 10%
Utilités				
Utilité dans l'état pré-progression	0,676	0,660	0,692	IC95%
Utilité dans l'état post-progression	0,619	0,599	0,639	IC95%
Désutilités liées aux Els pour TRODELVY	-0,0022	-0,0020	-0,0024	+/- 10%
Désutilités liées aux Els pour TPC	-0,0015	-0,0013	-0,0016	+/- 10%
Paramètres de coûts				
Coût d'administration	518,66 €	466,79 €	570,53 €	+/- 10%
Coûts agrégés des traitements post-progression	En fonction des bras de traitement			+/- 10%
Coût de suivi agrégés	18,78 €	16,90 €	20,66 €	+/- 10%
Coûts des consultations	12,14 €	10,93 €	13,35	+/- 10%
Coût des Els pour TRODELVY	3 238,95 €	2 915,06 €	3 562,85 €	+/- 10%
Coût des Els pour TPC	2 178,67 €	1 960,81 €	2 396,54 €	+/- 10%
Coût de fin de vie	6 967,89 €	6 271,10 €	7 664,68 €	+/- 10%

Tableau 40. Résultats de l'analyse de sensibilité déterministe sur les variables du modèle (analyse de référence).
Source : rapport technique de l'industriel - Avril 2022

Analyse principale – RDCR 250 086 €/QALY			Variation du RDCR associé à la		% variation du RDCR	
Variable	Valeur de référence	Variation	Borne basse	Borne haute	Min	Max
Dose relative de TRODELVY	94,2%	90% - 100%	241 401 €	261 971 €	-3,5%	4,8%
Utilité de TRODELVY en SSP	0,676	0,66 – 0,692	257 811 €	242 810 €	3,1%	-2,9%
Taux d'actualisation	2,5%	0% - 4,5%	242 881 €	255 721 €	-2,9%	2,3%
Poids	71,1kg	69,65kg – 72,53kg	245 926 €	254 246 €	-1,7%	1,7%

Efficacité : SG best fit parametric paramètre 1 - TRODELVY	1,88	1,876 - 0,890	253 584 €	246 669 €	1,4%	-1,4%
Efficacité : SG best fit parametric paramètre 3 - TRODELVY	0,54	0,575 - 0,561	246 673 €	253 579 €	-1,4%	1,4%
Utilité de TPC en SSP	0,676	0,66 – 0,692	247 009 €	253 240 €	-1,2%	1,3%
Coût d'administration hebdomadaire de TRODELVY	345,77 €	311,20 € - 380,35 €	247 351 €	252 821 €	-1,1%	1,1%
Efficacité : SG best fit parametric paramètre 1 - TPC	1,88	1,876 - 0,890	247 813 €	252 415 €	-0,9%	0,9%
Coût hebdomadaire des traitements concomitants - TRODELVY	263,92 €	237,53 € - 290,31 €	247 998 €	252 173 €	-0,8%	0,8%

Figure 11. Diagramme de Tornado de l'analyse de référence. Source : rapport technique de l'industriel - Avril 2022



Analyses en scénario

Tableau 41. Analyses de sensibilité. Source : rapport technique de l'industriel - Avril 2022

Paramètres	Analyse de référence	Scénario
Horizon temporel	5 ans	3 ans
		4 ans
		7 ans
Caractéristiques des patients	Données de l'essai ASCENT	Données ESME
		Données accès précoce
Répartition des chimiothérapies au sein du bras TPC	Répartition de l'essai ASCENT	Répartition selon les données ESME
Données de SSP et SG	Extrapolations selon les fonctions paramétriques choisies	Autres fonctions paramétriques
Données de ToT	Utilisation des données de Kaplan-Meier	Extrapolation des données de Kaplan-Meier
		Traitement jusqu'à progression
Evénements indésirables	Prise en compte des événements indésirables	Non prise en compte des événements indésirables
Traitements post-progression	Prise en compte des traitements post-progression	Non prise en compte des traitements post-progression
Utilités	Utilités indépendantes du bras de traitement	Utilités différentes par bras de traitement
		Utilisation d'autres algorithmes de mapping
Coûts d'acquisition de TRODELVY		

Paramètres	Analyse de référence	Scénario
Coûts d'acquisition de HALAVEN (eribuline)	308,75 €	-20%, soit 247,0 € par flacon
Coûts d'acquisition de la capécitabine	23,63 €	-20%, soit 18,9 € par boîte
Coûts d'acquisition de HALAVEN (eribuline) et de la capécitabine	308,75 € et 23,63 €	-10%, soit 277,88 € par flacon d'eribuline et 21,27 € par boîte de capécitabine
Coûts de suivi	Selon les avis d'experts	Fréquence de consommations de ressources x2

Tableau 42. Résultats de l'analyse de l'incertitude. Source : rapport technique de l'industriel - Avril 2022

Hypothèse	Analyse de sensibilité	RDCR Coût/QALY	Variation du RDCR
RDCR de l'analyse de référence : 250 086 €/QALY			
Horizon temporel	3 ans	293 550 €	+17,4%
	4 ans	265 319 €	+6,1%
	7 ans	234 122 €	-6,4%
Comparateurs	Répartition des traitements au sein du bras comparateur selon les données ESME	257 512 €	+3,0%

Tableau 43. Résultats de l'analyse de l'incertitude. Source : rapport technique de l'industriel - Avril 2022

Hypothèse	Analyse de sensibilité	RDCR Coût/QALY	Variation du RDCR
RDCR de l'analyse de référence : 250 086 €/QALY			
Caractéristiques des patients	Selon les données ESME Age : 57,0 ans Poids : 67,3 kg BSA : 1,72 m2	239 338 €	-4,3%
	Selon les données de l'accès précoce Age : 57,4 ans Poids : 66,9 kg BSA : 1,72 m2	238 181 €	-4,8%
Utilités	Utilités différentes par bras de traitement en SSP TRODELVY : 0,710 TPC : 0,626	226 385 €	-9,5%
	Utilités selon le mapping de Lamu et al. (EQ-5D-5L) PFS : 0,792	209 205 €	-16,3%

	SPP : 0,784		
	Utilités selon le mapping de Jang et al. (EQ-5D-3L)		
	PFS : 0,735	228 133 €	-8,8%
	SPP : 0,695		
Événements indésirables	Pas de prise en compte	246 505 €	-1,4%
Extrapolation de la survie globale de TRODELVY et TPC	Loi gamma	272 600 €	+9,0%
Extrapolation de la survie sans progression de TRODELVY et TPC	Loi log-logistique	248 819 €	-0,5%
Durée de traitement	Extrapolation des données de Kaplan-Meier avec la loi exponentielle	255 815 €	+2,3%
	Traitement jusqu'à progression	311 859 €	+24,7%
Coût d'eribuline	-20%, soit 247,0 € par flacon	252 147 €	+0,8%
Coût de la capécitabine	-20%, soit 18,9 € par boîte	250 127 €	+0,0%
Coût d'eribuline et de capécitabine	-10%, soit 277,88 € par flacon d'eribuline et 21,27 € par boîte de capécitabine	251 137 €	+0,4%
Coûts de suivi	Prise en compte du double des fréquences de consommations de ressources	252 532	+1,0%
Traitements post-progression	Pas de prise en compte des traitements post-progression	251 445 €	+0,5%

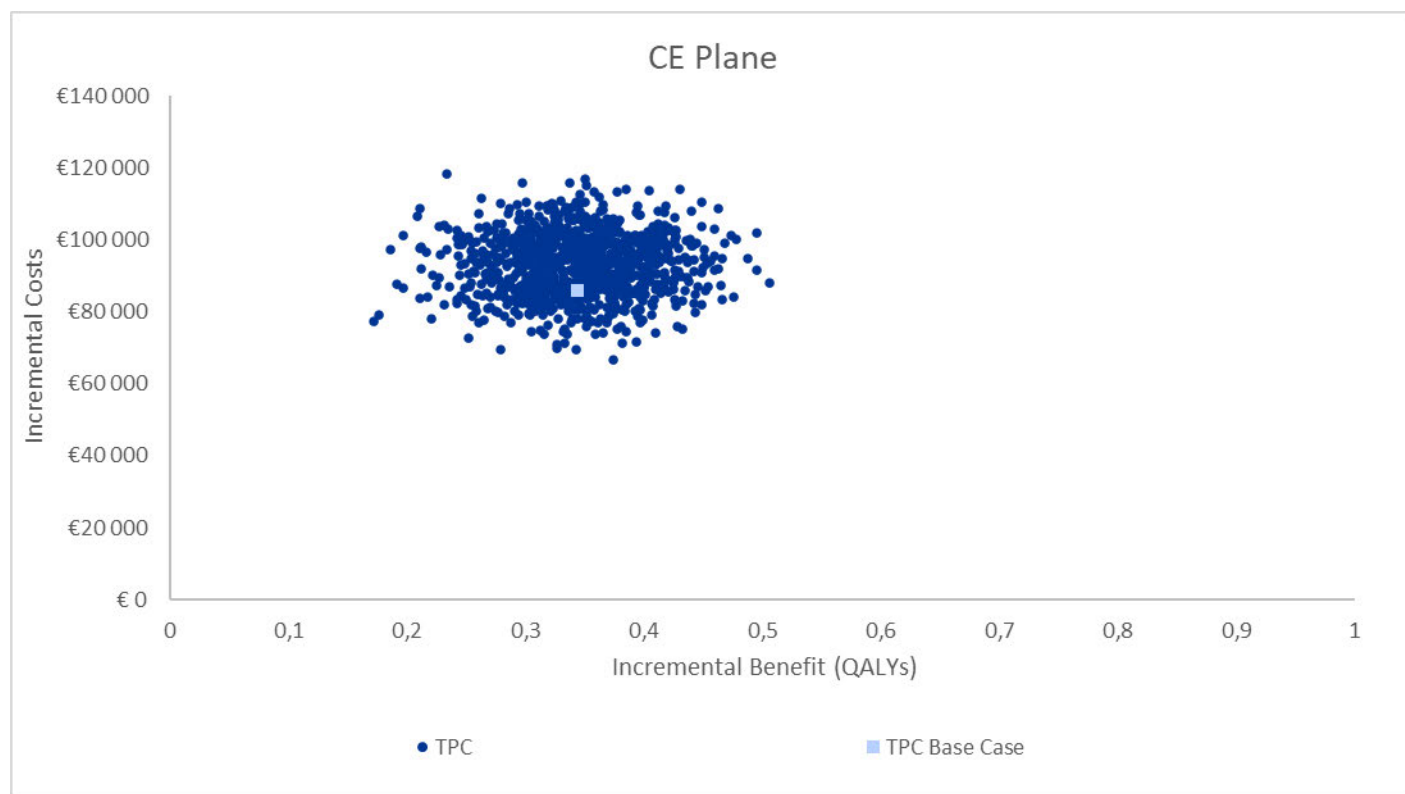
Analyse de sensibilité probabiliste

Tableau 44. Distributions de probabilité et leur justification. Source : rapport technique de l'industriel - Avril 2022

Variable	Loi de probabilité
Caractéristiques patients	Normale
Paramètres de l'extrapolation pour la SSP	Normale
Paramètres de l'extrapolation pour la SG	Normale
Coûts d'administration	Gamma
Coûts de suivi	Gamma
Coûts des Els	Gamma
Coûts des traitements post-progression	Gamma
Coûts de fin de vie	Gamma
Utilités	Beta

À l'issue des 1 000 simulation de Monte Carlo, le RDCR moyen de TRODELVY par rapport à TPC est estimé à 270 598 €/QALY.

Figure 12. Nuage de points des 1 000 simulations de l'analyse de sensibilité probabiliste - analyse de référence.
Source : rapport technique de l'industriel - Avril 2022



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

5.1. Choix structurants de l'analyse d'impact budgétaire

Scénarios comparés

Tableau 45. Synthèse des comparateurs inclus en analyse de référence. Source : rapport technique de l'industriel - Avril 2022

	Scénario	Comparateurs inclus
Analyse de référence	Sans TRODELVY	Comparateurs du bras TPC de l'essai ASCENT — Eribuline — Vinorelbine — Capecitabine — Gemcitabine
	Avec TRODELVY	TRODELVY Comparateurs du bras TPC de l'essai ASCENT — Eribuline — Vinorelbine — Capecitabine — Gemcitabine

5.2. Méthode et hypothèses

Parts de marché

Tableau 46. Parts de marché du scénario sans TRODELVY. Source : rapport technique de l'industriel - Avril 2022

Scénario sans TRODELVY	Année 1	Année 2	Année 3	Année 4	Année 5	Justification
Part de marché du TPC	100%	100%	100%	100%	100%	Kantar Health 2021
Part de marché d'eribuline	40,0%	40,0%	40,0%	40,0%	40,0%	
Part de marché de capecitabine	36,0%	36,0%	36,0%	36,0%	36,0%	
Part de marché de vinorelbine	9,0%	9,0%	9,0%	9,0%	9,0%	
Part de marché de gemcitabine	15,0%	15,0%	15,0%	15,0%	15,0%	
Total	100%	100%	100%	100%	100%	

Tableau 47. Parts de marché du scénario avec TRODELVY. Source : rapport technique de l'industriel - Avril 2022

Scénario avec TRODELVY	Année 1	Année 2	Année 3	Année 4	Année 5	Justification
Part de marché de TRODELVY	████	████	████	████	████	Source Gilead pour la pénétration annuelle de TRODELVY + Étude Kantar Health 2021
Part de marché du TPC	████	████	████	████	████	
Part de marché d'eri-buline	████	████	████	████	████	
Part de marché de capecitabine	████	████	████	████	████	
Part de marché de vinorelbine	████	████	████	████	████	
Part de marché de gemcitabine	████	████	████	████	████	
Total	████	████	████	████	████	

5.3. Mesure et valorisation des coûts

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

Pour rappel, les coûts intégrés dans l'AIB sont les suivants :

- Coûts d'acquisition des traitements ;
- Coûts d'administration des traitements ;
- Coûts de suivi ;
- Coûts des consultations médicales ;
- Coûts des actes techniques ;
- Coûts des actes de biologie médicale ;
- Coûts de prise en charge des événements indésirables (EI) ;
- Coûts de transports sanitaires liés aux hospitalisations.

5.4. Présentation des résultats et exploration de l'incertitude

5.4.1. Résultats de l'analyse d'impact budgétaire

Coûts totaux et désagrégés par poste

Tableau 48. Coûts (en €) décomposés par postes de coûts et par traitement dans le scénario sans TRODELVY.
Source : rapport technique de l'industriel - Avril 2022

Années	Année 1	Année 2	Année 3	Année 4	Année 5	Cumul
SCENARIO SANS TRODELVY						
Eribuline						
Acquisition						
Administra- tion						
Traitements concomitants	982 700 €	985 648 €	988 605 €	991 571 €	994 546 €	4 943 070 €
Événements indésirables	1 703 836 €	1 708 948 €	1 714 075 €	1 719 217 €	1 724 375 €	8 570 451 €
Suivi de la maladie	380 397 €	381 538 €	382 683 €	383 831 €	384 983 €	1 913 433 €
Traitements post-progres- sion	2 999 266 €	3 008 264 €	3 017 289 €	3 026 341 €	3 035 420 €	15 086 581 €
TOTAL						
Capécitabine						
Acquisition						
Administra- tion						
Traitements concomitants	840 014 €	842 534 €	845 061 €	847 597 €	850 139 €	4 225 345 €
Evénements indésirables	1 533 453 €	1 538 053 €	1 542 667 €	1 547 295 €	1 551 937 €	7 713 406 €
Suivi de la maladie	335 656 €	336 662 €	337 672 €	338 685 €	339 702 €	1 688 378 €
Traitements post-progres- sion	2 765 803 €	2 774 100 €	2 782 423 €	2 790 770 €	2 799 142 €	13 912 239 €
TOTAL						
Vinorelbine						
Acquisition						
Administra- tion						
Traitements concomitants	168 704 €	169 210 €	169 718 €	170 227 €	170 738 €	848 597 €

Événements indésirables	383 363 €	384 513 €	385 667 €	386 824 €	387 984 €	1 928 351 €
Suivi de la maladie	77 682 €	77 915 €	78 149 €	78 383 €	78 619 €	390 748 €
Traitements post-progression	753 250 €	755 510 €	757 776 €	760 050 €	762 330 €	3 788 915 €
TOTAL						
Gemcitabine						
Acquisition						
Administration						
Traitements concomitants	365 266 €	366 362 €	367 461 €	368 563 €	369 669 €	1 837 320 €
Événements indésirables	638 939 €	640 855 €	642 778 €	644 706 €	646 640 €	3 213 919 €
Suivi de la maladie	142 159 €	142 586 €	143 013 €	143 442 €	143 873 €	715 073 €
Traitements post-progression	1 129 583 €	1 132 972 €	1 136 371 €	1 139 780 €	1 143 199 €	5 681 906 €
TOTAL	3 404 368 €	3 414 581 €	3 424 825 €	3 435 099 €	3 445 405 €	17 124 278 €
TOTAL						

Tableau 49. Coûts (en €) décomposés par postes de coûts et par traitement dans le scénario avec TRODELVY.
Source : rapport technique de l'industriel - Avril 2022

Années	Année 1	Année 2	Année 3	Année 4	Année 5	Cumul
SCENARIO AVEC TRODELVY						
TRODELVY						
Acquisition						
Administration						
Traitements concomitants	9 233 573 €	9 922 793 €	10 616 066 €	10 647 914 €	10 679 858 €	51 100 205 €
Événements indésirables	4 435 602 €	4 766 688 €	5 099 720 €	5 115 019 €	5 130 365 €	24 547 394 €
Suivi de la maladie	1 353 914 €	1 454 974 €	1 556 628 €	1 561 298 €	1 565 981 €	7 492 794 €
Traitements post-progression	6 839 202 €	7 349 700 €	7 863 199 €	7 886 788 €	7 910 449 €	37 849 337 €

Années	Année 1	Année 2	Année 3	Année 4	Année 5	Cumul
TOTAL						
Eribuline						
Acquisition						
Administra- tion						€
Traitements concomitants	294 810 €	246 412 €	197 721 €	198 314 €	198 909 €	1 136 166 €
Événements indésirables	511 151 €	427 237 €	342 815 €	343 843 €	344 875 €	1 969 921 €
Suivi de la maladie	114 119 €	95 385 €	76 537 €	76 766 €	76 997 €	439 803 €
Traitements post-progres- sion	899 780 €	752 066 €	603 458 €	605 268 €	607 084 €	3 467 656 €
TOTAL						
Capécitabine						
Acquisition						
Administra- tion						
Traitements concomitants	252 004 €	210 633 €	169 012 €	169 519 €	170 028 €	971 197 €
Événements indésirables	460 036 €	384 513 €	308 533 €	309 459 €	310 387 €	1 772 929 €
Suivi de la maladie	100 697 €	84 166 €	67 534 €	67 737 €	67 940 €	388 074 €
Traitements post-progres- sion	829 741 €	693 525 €	556 485 €	558 154 €	559 828 €	3 197 733 €
TOTAL						
Vinorelbine						
Acquisition						
Administra- tion						
Traitements concomitants	50 611 €	42 303 €	33 944 €	34 045 €	34 148 €	195 050 €
Événements indésirables	115 009 €	96 128 €	77 133 €	77 365 €	77 597 €	443 232 €

Années	Année 1	Année 2	Année 3	Année 4	Année 5	Cumul
Suivi de la maladie	23 305 €	19 479 €	15 630 €	15 677 €	15 724 €	89 814 €
Traitements post-progression	225 975 €	188 877 €	151 555 €	152 010 €	152 466 €	870 883 €
TOTAL						
Gemcitabine						
Acquisition						
Administration						
Traitements concomitants	109 580 €	91 590 €	73 492 €	73 713 €	73 934 €	422 309 €
Événements indésirables	191 682 €	160 214 €	128 556 €	128 941 €	129 328 €	738 720 €
Suivi de la maladie	42 648 €	35 646 €	28 603 €	28 688 €	28 775 €	164 360 €
Traitements post-progression	338 875 €	283 243 €	227 274 €	227 956 €	228 640 €	1 305 988 €
TOTAL	1 021 310 €	853 645 €	684 965 €	687 020 €	689 081 €	3 936 021 €
TOTAL						

Impact budgétaire

Tableau 50. Résultats de l'impact budgétaire de l'analyse de référence. Source : rapport technique de l'industriel - Avril 2022

Postes de coûts	Année 1	Année 2	Année 3	Année 4	Année 5	Cumul
Acquisition						
Administration						
Traitements concomitants	7 583 895 €	8 149 978 €	8 719 390 €	8 745 548 €	8 771 785 €	41 970 596 €
Événements indésirables	1 453 888 €	1 562 410 €	1 671 571 €	1 676 586 €	1 681 615 €	8 046 070 €

Postes de coûts	Année 1	Année 2	Année 3	Année 4	Année 5	Cumul
Suivi de la maladie	698 788 €	750 947 €	803 413 €	805 824 €	808 241 €	3 867 213 €
Traitements post-progression	1 485 670 €	1 596 565 €	1 708 111 €	1 713 236 €	1 718 375 €	8 221 958 €
Total						

Tableau 51. Résultats de l'impact budgétaire par traitement. Source : rapport technique de l'industriel - Avril 2022

Postes de coûts	Année 1	Année 2	Année 3	Année 4	Année 5	Cumul
TRODELVY						
Eribulin	- 9 536 846 €	- 10 248 703 €	- 10 964 746 €	- 10 997 640 €	- 11 030 633 €	- 52 778 568 €
Capecitabine	- 4 074 762 €	- 4 378 914 €	- 4 684 854 €	- 4 698 908 €	- 4 713 005 €	-22 550 442 €
Vinorelbine	- 1 454 534 €	- 1 563 105 €	- 1 672 314 €	- 1 677 331 €	- 1 682 363 €	- 8 049 646 €
Gemcitabine	- 2 383 058 €	- 2 560 936 €	- 2 739 860 €	- 2 748 079 €	- 2 756 324 €	- 13 188 256 €
TOTAL						

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

Analyses en scénario

Tableau 52. Analyses de sensibilité sur les choix de modélisation. Source : rapport technique de l'industriel - Avril 2022

Paramètre	Analyse de référence	Analyse de sensibilité	Source/justification de l'option alternative testée
Évènements indésirables (EI)	EI inclus dans l'analyse	EI non pris en compte dans l'analyse	— Estimer le poids des EI dans le résultat
Durée de traitement	Utilisation des données de Kaplan-Meier	Traitement jusqu'à progression	— Estimer le poids de la durée de traitement dans le résultat

Population cible	2000 patients en année 1	Population cible basse : 1 051 patients en année 1	— Estimer le poids de la population cible dans le résultat
		Population cible moyenne : 1 504 patients en année 1	
Prix TRODELVY	██████ €	-15%	— Estimer le poids du prix de TRODELVY dans le résultat
		-25%	
		-35%	
Parts de marché	Utilisation de parts de marché différentes		— Tester l'impact des parts de marché sur le résultat

Tableau 53. Résultats des analyses de sensibilité. Source : rapport technique de l'industriel - Avril 2022

Paramètre	Analyse de référence	Analyse de sensibilité	Impact budgétaire	Variation de l'impact budgétaire
Impact budgétaire de l'analyse de référence = ████████				
Événements indésirables	Pris en compte	Non pris en compte	██████	-1,2%
Durée de traitement	Durée moyenne de traitement extraite directement des données Kaplan-Meier	Traitement jusqu'à progression (utilisation des moyennes de PFS)	██████	+32,6%
Population cible	2000 en année 1 2006 en année 2 2012 en année 3 2018 en année 4 2024 en année 5	Borne basse : 1051 en année 1 1054 en année 2 1057 en année 3 1060 en année 4 1064 en année 5	██████	-47,4%
		Borne haute : 1504 en année 1 1509 en année 2 1513 en année 3 1518 en année 4 1522 en année 5	██████	-24,8%
Parts de marché	Scénario de référence	Scénario alternatif 1 (ci-dessous)	██████	-4,0%
		Scénario alternatif 2 (ci-dessous)	██████	-11,8%

Tableau 54. Parts de marché alternatives testées en analyse de sensibilité (scénario 1). Source : rapport technique de l'industriel - Avril 2022

Analyse de sensibilité 1 sur les parts de marché alternatives	Année 1	Année 2	Année 3	Année 4	Année 5
Scénario 1 : scénario sans TRODELVY					

Part de marché d'eribuline (%)	40,0%	40,0%	40,0%	40,0%	40,0%
Part de marché de capécitabine (%)	36,0%	36,0%	36,0%	36,0%	36,0%
Part de marché de vinorelbine (%)	9,0%	9,0%	9,0%	9,0%	9,0%
Part de marché de gemcitabine (%)	15,0%	15,0%	15,0%	15,0%	15,0%
Scénario 2 : scénario avec TRODELVY					
Part de marché de TRODELVY (%)	■	■	■	■	■
Part de marché d'eribuline (%)	■	■	■	■	■
Part de marché de capécitabine (%)	■	■	■	■	■
Part de marché de vinorelbine (%)	■	■	■	■	■
Part de marché de gemcitabine (%)	■	■	■	■	■

Tableau 55. Parts de marché alternatives testées en analyse de sensibilité (scénario 2). Source : rapport technique de l'industriel - Avril 2022

Analyse de sensibilité 2 sur les parts de marché alternatives	Année 1	Année 2	Année 3	Année 4	Année 5
Scénario 1 : scénario sans TRODELVY					
Part de marché d'eribuline (%)	40,0%	40,0%	40,0%	40,0%	40,0%
Part de marché de capécitabine (%)	36,0%	36,0%	36,0%	36,0%	36,0%
Part de marché de vinorelbine (%)	9,0%	9,0%	9,0%	9,0%	9,0%
Part de marché de gemcitabine (%)	15,0%	15,0%	15,0%	15,0%	15,0%
Scénario 2 : scénario avec TRODELVY					
Part de marché de TRODELVY (%)	■	■	■	■	■
Part de marché d'eribuline (%)	■	■	■	■	■
Part de marché de capécitabine (%)	■	■	■	■	■
Part de marché de vinorelbine (%)	■	■	■	■	■
Part de marché de gemcitabine (%)	■	■	■	■	■

Analyses déterministes

Tableau 56. Paramètres considérés dans l'analyse de sensibilité déterministe. Source : rapport technique de l'industriel - Avril 2022

Paramètres	Valeur de référence	Analyses déterministes		Justification
		Borne basse	Borne haute	
Caractéristiques patients				
Surface corporelle	1,78 m2	1,6 m2	1,96 m2	+/-10%
Poids	71,1kg	63,99 kg	78,21 kg	+/-10%
Paramètres de coûts				
Fréquence de suivi		+/-10%		
Fréquence des événements indésirables		+/-10%		
Paramètres cliniques				
Durées de traitement	Dépendant du traitement	+/-10%		
Durées des traitements post-progression	Dépendant du traitement	+/-10%		

Tableau 57. Résultats de l'analyse de sensibilité déterministe. Source : rapport technique de l'industriel - Avril 2022

Paramètres	Variation	Impact budgétaire		Variation en %	
		Borne basse	Borne haute	Borne basse	Borne haute
Impact budgétaire en analyse de référence = ██████████					
Moyenne de durée de traitement de TRODELVY	+/-10%	██████████	██████████	-10,5%	+10,5%
Durée des traitements post-progression – TRODELVY	+/-10%	██████████	██████████	-0,6%	+0,6%
Moyenne de durée de traitement d'eribuline	+/-10%	██████████	██████████	+0,5%	-0,5%
Fréquence des Els pour TRODELVY	+/-10%	██████████	██████████	-0,4%	+0,4%
Durée des traitements post-progression - Eribuline	+/-10%	██████████	██████████	+0,2%	-0,2%
Durée des traitements post-progression - Capécitabine	+/-10%	██████████	██████████	+0,2%	-0,2%
Fréquence des EI pour eribuline	+/-10%	██████████	██████████	+0,1%	-0,1%
Moyenne de durée de traitement de gemcitabine	+/-10%	██████████	██████████	+0,1%	-0,1%

Fréquence des EI pour capécitabine	+/-10%			+0,1%	-0,1%
Moyenne de durée de traitement de capécitabine	+/-10%			+0,1%	-0,1%

Analyses sur le prix de TRODELVY

Les résultats des analyses de sensibilité sur le prix de TRODELVY sont présentés ci-dessous.

Tableau 58. Résultats des analyses de sensibilité sur le prix de TRODELVY. Source : rapport technique de l'industriel - Avril 2022

	PPTC	Impact budgétaire	Variation de l'impact budgétaire
Analyse de référence			/
Diminution de 15%			-12,9%
Diminution de 25%			-21,5%
Diminution de 35%			-30,2%

Tableau 59. Résultats des analyses de sensibilité sur le prix de TRODELVY par année. Source : rapport technique de l'industriel - Avril 2022

	PPTC	Impact budgétaire				
		Année 1	Année 2	Année 3	Année 4	Année 5
Analyse de référence						
Diminution de 15%						
Diminution de 25%						
Diminution de 35%						

Annexe 1. Documents supports

L'analyse critique évalue la recevabilité de l'évaluation économique au regard des guides méthodologiques de la HAS en vigueur (évaluation économique : 2020 ; impact budgétaire : 2016).

L'analyse critique est fondée sur les documents transmis par l'industriel à la HAS lors des réponses à l'échange technique :

- Rapport de présentation en vue d'une soumission à la CEESP (23 avril 2022) ;
- Rapport technique de l'efficience (23 avril 2022) ;
- Version électronique du modèle économique au format Excel (23 avril 2022) ;
- Rapport technique de l'analyse d'impact budgétaire (23 avril 2022) ;
- Version électronique du modèle de l'impact budgétaire (23 avril 2022) ;
- Réponses aux questions techniques adressées le 8 avril 2022.

Des documents complémentaires ont également été fournis dans le dossier :

- Bibliographies des rapports techniques ;
- Annexes.

Annexe 2. Échange technique avec l'industriel

La liste de questions techniques ci-dessous a été adressée à l'industriel. L'industriel a adressé des réponses écrites à la HAS et a sollicité un échange lors du groupe technique du 8 avril 2022.

L'échange technique est à l'initiative du SEM 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 doit(ont) être fourni(s). Les données brutes et les programmes statistiques relatifs à l'estimation des tests de l'hypothèse des risques proportionnels du modèle de Cox, à l'extrapolation des données de survie et l'estimation des scores d'utilités doit(ont) être fournies. Le rapport technique est mis à jour en identifiant clairement les éléments modifiés.

Tout dossier incomplet entraînera sa suspension.

Analyse d'efficience et analyse d'impact budgétaire

Les questions développées plus loin invitent les auteurs à expliquer ou justifier certains choix méthodologiques et, le cas échéant, à les modifier faute d'arguments solides – notamment concernant les points synthétisés dans le **Tableau 1**.

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

Tableau 60. Principaux éléments d'attention

Choix de l'industriel	Modifications attendue	Question
Horizon temporel	Choix d'un horizon temporel ne dépassant pas 5 ans dans l'analyse de référence au regard des données de survie disponibles en 2e et 3e ligne dans l'indication étudiée, des avis d'expert sollicités et de l'incertitude générée par la modélisation.	2
Sources des données	Clarification de l'utilisation des cut-off dans l'extrapolation des données. Sauf argument contraire, les données de survie les plus récentes doivent être utilisées.	7
Stratégies de traitements comparées et population simulée	Retenir la source de la répartition des traitements du bras comparateur la plus plausible méthodologiquement et idéalement conservatrice.	5, 6
Méthodes d'extrapolation de la survie sans progression et de la survie globale	Justification de l'utilisation des modèles de type AFT et argumentation de la pertinence des extrapolations méthodologiquement et cliniquement de façon générale	11, 12
Scores d'utilité	Documentation technique des scores d'utilité estimés via le mapping utilisé et de la validation des experts de la validation de l'approche et des valeurs estimées.	13,14,15,16
Analyse des coûts	Documentation des coûts de suivi et vérification de leur intégration dans le modèle.	18,19,20
Validation du modèle	Exercice de validation externe tenant compte de la ligne de traitement de la survie dans l'essai ASCENT et discussion d'avantage des résultats de la validation externe.	21
Analyses de sensibilité	Cf. détail dans les questions. Exemples : Horizon temporel, scores d'utilité	Ex.25,26,29,32,35
Horizon temporel	Choix et justification de l'horizon temporel Sauf argument contraire, un horizon >3 ans doit être choisi.	37
Population cible	Documentation de l'estimation de la population cible (ex. étapes et estimation moyenne).	38,39
Scénarios Comparés	Cf. question de l'analyse de l'efficacité.	
Parts de marché	Argumentation des parts de marché fondée sur la dynamique anticipée de la pénétration du produit sur le marché (croissance et stabilisation des parts de marché).	40,41,42
Modèle d'impact budgétaire	Justification de la nature du modèle d'impact budgétaire utilisé dans l'analyse de référence	43
Analyses de sensibilité	Ajout d'analyses de sensibilité en scénario fondée sur des hypothèses clairement étayées (ex. population cible, parts de marché).	45,46,47

Contexte, impact revendiqué et pathologie

1. Une autorisation d'accès précoce a été octroyée à TRODELVY le 2 septembre 2021. Pouvez-vous indiquer son prix ? Est-il identique au prix de l'ATU ?

Choix structurant de l'évaluation

Horizon temporel

2. Sauf argument contraire, il est attendu de retenir un horizon temporel ne dépassant pas 5 ans dans l'analyse de référence, et ce au regard des données de survie disponibles en 2e et 3e ligne dans l'indication étudiée, des avis d'expert sollicités et de l'incertitude générée par les hypothèses formulées dans la modélisation ?

Choix de modélisation

Population simulée

3. Pouvez-vous mettre à jour la comparaison des caractéristiques relatives aux différences sources de données en intégrant les données d'ATU ?
4. Pouvez-vous discuter l'impact des différences observées entre les différentes sources de données en termes de scores ECOG et les proportions des patients présentant des métastases sur :
 - a. la transposabilité de la population simulée à la population de l'indication étudiée ?
 - b. l'incertitude associée aux résultats du modèle ?

Comparateurs

5. Pouvez-vous discuter davantage la transposabilité de la répartition des traitements composant le bras comparateur à la population à celle de la population française de l'indication ?
6. Plusieurs sources (et calculs) sur la répartition des traitements composant le bras comparateur sont mentionnées (essai ASCENT, ESME brute). Il est attendu de vérifier/intégrer la répartition la plus plausible méthodologique et idéalement la plus conservatrice dans l'analyse de référence et d'intégrer la répartition non retenue dans l'analyse de sensibilité en scénario.

Sources et « Cut off » des données de survie

7. Dans le rapport technique (page 79), il est mentionné « de nouvelles données ont été portées à la connaissance de l'Agence Européenne du Médicament à la suite du dernier cut-off de février 2021. Au regard des délais de modélisation de ces données, le choix a été fait d'extrapoler les données à partir du cut-off de 2020. ». Sauf argument contraire méthodologiquement recevable, les nouvelles données portées à la connaissance de l'Agence Européenne du Médicament doivent être prise en compte dans l'analyse de référence.
8. Quelles sont les durées moyennes de traitement ?

Choix, structure du modèle et modélisation

9. Un modèle d'aire sous la courbe a été retenu dans l'évaluation économique. Au regard de l'indication (2e ligne et plus). Pouvez-vous justifier davantage le choix de ce type de modèle ?
10. Il est mentionné dans le rapport technique que TRODELVY présente une posologie de 10mg/kg aux jours 1 et 8 d'un cycle de 21 jours. Au-delà de la justification méthodologique présentée dans le rapport, pouvez-vous argumenter davantage le choix des cycles par rapport à la posologie et à la prise du traitement étudié ?

Extrapolation

11. Pouvez-vous préciser les hypothèses d'extrapolation du modèle (ex. survie, utilité, effet traitement) ?
12. Pouvez-vous justifier et documenter méthodologiquement et cliniquement l'utilisation spécifique du modèle de type AFT (modèle à temps accéléré d'événement) dans les extrapolations

des données de survie (en l'occurrence, les raisons de ce choix par rapport aux spécificités des modèles AFT et par rapport à d'autres types de modèle) et les extrapolations de manière générale (inspection visuelle, validité externe, plausibilité clinique) ? Pouvez-vous considérer d'autres modèles d'extrapolation alternatifs au modèle AFT (le cas échéant dans des analyses de sensibilité en scénario) ?

Identification, mesure et valorisation des utilités

13. Pouvez-vous argumenter l'absence de la collecte du questionnaire EQ-5D dans l'essai ASSENT ?
14. Il est mentionné dans le rapport technique (page 105) que « le choix de l'algorithme de Longworth et al. a également fait l'objet d'une validation par un comité d'experts du global de Gilead ». Pouvez-vous fournir le support documentant cette validation en plus de la validation disponible dans la littérature portant sur ce mapping ?
15. Une documentation technique sur l'estimation des scores d'utilité issues du mapping utilisé est attendue : programme d'estimation des scores d'utilité, sorties, données manquantes (répartition par visite et pourcentage) ?
16. Pouvez-vous préciser si les scores intégrés dans l'analyse de référence sont des scores bruts ou issues d'ajustement statistique ? Merci de justifier l'approche retenue.
17. Concernant les désutilités, pouvez-vous :
 - a. justifier le choix des sources utilisées pour renseigner les désutilités ?
 - b. vérifier si les désutilités extraites de la littérature correspondent aux événements indésirables d'intérêt de l'essai ASSENT ?

Identification, mesure et valorisation des coûts

18. Il est mentionné dans le rapport que le coût d'acquisition de TRODELVY correspond au tarif de responsabilité de la liste en sus public. Pouvez-vous davantage préciser de point ? Est-ce le prix de l'ATU qui est modélisé ?
19. Pouvez-vous préciser la méthode d'intégration des coûts d'acquisition des comparateurs dans le modèle ?
20. Concernant le coût de suivi :
 - a. Pouvez-vous confirmer qu'aucune autre source de données existe sur l'indication évaluée ?
 - b. Pouvez-vous documenter la méthode de recueil ?
 - c. Pouvez-vous vérifier les estimations liées aux coûts de suivi et discuter leur ordre de grandeur estimé ?
 - d. Les ressources consommées semblent sous-estimées et peu plausibles au regard de la pathologie et des données de survie (par exemple : consultation d'un oncologue 1 fois tous les 3 mois) : une documentation technique sur l'estimation des coûts de suivi est attendue (notamment les résultats de l'enquête auprès des cliniciens).
 - e. Certaines ressources de prise en charge semblent manquantes (médecin généraliste, IRM, scintigraphie osseuse ...)

En l'absence de consensus sur les ressources consommées entre les experts, il est attendu en analyse de référence le choix le plus conservateur.

Validation

21. Pouvez-vous réaliser un exercice de validation externe tenant compte de la ligne de traitement de la survie dans l'essai ASCENT et discuter davantage les résultats de la validation externe ?

Résultat

22. Pouvez-vous fournir la répartition des patients par état de santé et par traitement en fonction des années (i.e trace de Markov) ?
23. Pouvez-vous documenter et discuter les résultats associés aux analyses en sous-populations au regard des différences importantes avec ceux de l'analyse de référence ? Certains éléments ne sont pas documentés dans le dossier d'efficience (résultats cliniques, estimation des scores d'utilité, coût etc.), et particulièrement pour la sous-population BM+.
24. Pouvez-vous fournir des schémas synthétisant les coûts totaux et incrémentaux ?

Analyses de sensibilité

25. Serait-il possible de préciser le prix pour lequel TRODELVY domine le bras comparateur et de fournir cette analyse ?
26. Serait-il possible de fournir dans une analyse de sensibilité en scénario simulant des baisses de prix simultanées des comparateurs ?
27. Pouvez-vous montrer à l'aide d'un graphique que le nombre de simulations retenues (1 000 itérations) permet de stabiliser l'estimation probabiliste du RDCR ? Si ce n'est pas le cas, pouvez-vous modifier le nombre d'itérations afin qu'il puisse garantir une stabilisation (ou une convergence) de l'estimation probabiliste des résultats du modèle ? Pouvez-vous présenter les résultats probabilistes et actualisés du modèle (coûts, années de vie gagnées, QALY, RDCR en €/années de vie gagnées et RDCR en €/QALY) ?
28. Pouvez-vous expliquer dans le tableau 60 du rapport technique (page 129), les raisons pour lesquelles les intervalles de confiance relatives aux variables doses relatives (notamment le traitement étudié) n'ont pas été pris en compte ?
29. Pouvez-vous intégrer le paramètre « durée de traitement » dans les analyses de sensibilité déterministes (variabilité des bornes des paramètres) et probabilistes ?
30. Des analyses de sensibilité sur les horizons temporels suivants sont attendues : 2, 3, 4, 7 ans ?
31. Pouvez-vous considérer dans une analyse de sensibilité sur le cut-off non retenu dans l'analyse de référence ?
32. Une analyse de sensibilité portant sur les scores d'utilité fondée sur les bornes de l'intervalle de confiance est attendue.
33. Pouvez-vous intégrer les caractéristiques des patients traités par l'ATU et/ou l'AAC dans une analyse de sensibilité en scénario ?
34. Pouvez-vous réaliser des analyses de sensibilité déterministe en retenant des variations plus importantes (plus élevée que +/- 10%) ?
35. Une justification de la méthode d'extrapolation des durées de traitements en analyse de sensibilité est attendue. Et ce d'autant plus qu'il est mentionné dans le rapport que : « les données de Kaplan-Meier des durées de traitement sont complètes dans l'essai ASCENT. L'ensemble des patients ayant arrêté leur traitement, et ce quel que soit le bras considéré, cela justifie l'utilisation directe des données de Kaplan-Meier sans recours à une extrapolation ». Pouvez-

vous fournir une analyse de sensibilité en scénario non fondée sur les extrapolations des courbes de KM ?

Analyses d'impact budgétaire

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

Choix structurants de l'évaluation

Horizon temporel

36. Il est mentionné (sans argumentation) dans le rapport technique (page 15) qu'un horizon temporel de 3 ans est choisi conformément au guide méthodologique de la HAS. Pouvez-vous davantage justifier l'horizon temporel retenu dans l'analyse de référence ? Sauf argument contraire, il est attendu un horizon temporel supérieur à 3 ans.

Population cible

37. Une documentation des étapes de l'estimation de la population cible (notamment les étapes associées à la 2e et la 3e lignes métastatiques) est attendue
38. Il est mentionné que la population cible correspond à un maximum de 2000 patients par an. Une estimation moyenne de la population cible est attendue (la valeur maximale mentionnée représente la borne supérieure de la population cible selon les informations données par l'industriel).

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

Parts de marché

39. Une description des caractéristiques de l'étude KANTAR 2021 dans le rapport technique est attendue.
40. Pouvez-vous argumenter les parts de marché estimées en décrivant notamment la dynamique de pénétration du produit évolué sur le marché ? Quelles sont les hypothèses prises en compte dans ces estimations ?
41. Les parts de marché relatives à l'intégration du produit évalué semblent être élevées. Une argumentation de cette forte tendance du produit évalué est attendue ?

Modèle de l'impact budgétaire

42. En tenant compte de l'indication évaluée, pouvez-vous fournir des précisions sur le type du modèle d'impact budgétaire :
- a. modèle incident ou modèle prévalent-incident ?
 - b. La description des étapes d'estimation de la population cible ne suggère-t-elle pas un modèle prévalent-incident ?

Résultat

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

Analyses de sensibilité

44. Des analyses de sensibilité en scénarios sur les parts de marché portant sur différentes hypothèses de pénétration du produit sur le marché sont attendues.
45. Des analyses de sensibilité en scénarios portant sur différentes hypothèses de la population cible sont attendues.

46. Des analyses de sensibilité en scénarios portant sur la durée de traitement TRODELVY sont attendues.

Table des illustrations et des tableaux

Table des figures

Figure 1. Tests de diagnostic pour la SG issue de l'essai ASCENT. Source : rapport technique de l'industriel - Avril 2022	34
Figure 2. Courbes de survie globale de TRODELVY extrapolées. Source : rapport technique de l'industriel - Avril 2022	35
Figure 3. Courbes de survie globale de TPC extrapolées. Source : rapport technique de l'industriel - Avril 2022	35
Figure 4. Tests de diagnostic pour la survie sans progression issue de l'essai ASCENT. Source : rapport technique de l'industriel - Avril 2022	36
Figure 5. Courbes de survie sans progression de TRODELVY extrapolées – Avril 2022	37
Figure 6. Courbes de survie sans progression de TPC extrapolée. Source : rapport technique de l'industriel - Avril 2022	38
Figure 7. Courbes de Kaplan-Meier des durées de traitement pour TRODELVY et TPC (cut-off de mars 2020). Source : rapport technique de l'industriel - Avril 2022	40
Figure 8. Comparaison des extrapolations paramétriques de la SG de l'essai ASCENT au cut-off de février 2021. Source : rapport technique de l'industriel - Avril 2022	49
Figure 9. Survie sans progression et survie globale observées dans l'étude ESME sur la population cible de Trodelvy. Source : rapport technique de l'industriel - Avril 2022	49
Figure 10. Survie sans progression et survie globale observées dans l'étude ESME selon la ligne de traitement (2ème ligne post cancer précoce et 3ème ligne post cancer métastatique d'emblée). Source : rapport technique de l'industriel - Avril 2022	50
Figure 11. Diagramme de Tornado de l'analyse de référence. Source : rapport technique de l'industriel - Avril 2022	54
Figure 12. Nuage de points des 1 000 simulations de l'analyse de sensibilité probabiliste - analyse de référence. Source : rapport technique de l'industriel - Avril 2022	58

Table des tableaux

Tableau 1. Synthèse des réserves sur l'étude d'efficience	7
Tableau 2. Synthèse des réserves sur l'étude d'impact budgétaire	8
Tableau 3. Contexte administratif*	9
Tableau 4. Contexte clinique	10
Tableau 5. Essais cliniques en cours	11
Tableau 6. Répartition des traitements utilisés au sein de la population cible en France selon l'étude ESME (n=1401 patients). Source : rapport technique de l'industriel - Avril 2022	32
Tableau 7. Répartition des traitements au sein du bras TPC d'ASCENT et dans l'étude ESME. Source : rapport technique de l'industriel - Avril 2022	32

Tableau 8. Caractéristiques des patients issus de l'essai ASCENT (population ITT), de l'accès précoce et de l'étude ESME. Source : rapport technique de l'industriel - Avril 2022	33
Tableau 9. Qualité d'ajustement de la SG pour TRODELVY et TPC. Source : rapport technique de l'industriel - Avril 2022	36
Tableau 10. Qualité d'ajustement de la survie sans progression pour TRODELVY. Source : rapport technique de l'industriel - Avril 2022	38
Tableau 11. Qualité d'ajustement de la SSP pour TPC. Source : rapport technique de l'industriel - Avril	39
Tableau 12. Probabilité de développer un EI. Source : rapport technique de l'industriel - Avril 2022	39
Tableau 13. Traitements post-progression considérés dans le modèle. Source : rapport technique de l'industriel - Avril 2022	40
Tableau 14. Désutilités liées aux événements indésirables. Source : rapport technique de l'industriel - Avril 2022	41
Tableau 15. Posologie et durée de traitement de TRODELVY considérées dans le modèle. Source : rapport technique de l'industriel - Avril 2022	41
Tableau 16 : Coût d'acquisition de TRODELVY. Source : rapport technique de l'industriel - Avril 2022	41
Tableau 17. Intensité de dose relative pour TRODELVY. Source : rapport technique de l'industriel - Avril 2022	42
Tableau 18. Coût d'une administration intraveineuse (IV). Source : rapport technique de l'industriel - Avril 2022	42
Tableau 19. Posologies des comparateurs considérées dans le modèle. Source : rapport technique de l'industriel - Avril 2022	42
Tableau 20. Intensité de dose relative pour les traitements du bras comparateur. Source : rapport technique de l'industriel - Avril 2022	43
Tableau 21. Coûts d'acquisition des comparateurs. Source : rapport technique de l'industriel - Avril 2022	43
Tableau 22. Traitements concomitants considérés dans le modèle. Source : rapport technique de l'industriel - Avril 2022	43
Tableau 23. Posologies des traitements concomitants. Source : rapport technique de l'industriel - Avril 2022	44
Tableau 24. Traitements post-progression considérés dans le modèle. Source : rapport technique de l'industriel - Avril 2022	44
Tableau 25. Coûts d'acquisition des traitements post-progression. Source : rapport technique de l'industriel - Avril 2022	44
Tableau 26. Ressources consommées par les patients pour la prise en charge et le suivi d'un mTNBC (dires d'experts). Source : rapport technique de l'industriel - Avril 2022	45
Tableau 27. Valorisation des consultations médicales. Source : rapport technique de l'industriel - Avril 2022	45

Tableau 28. Valorisation des actes techniques. Source : rapport technique de l'industriel - Avril 2022	46
Tableau 29. Valorisation des actes biologiques. Source : rapport technique de l'industriel - Avril 2022	46
Tableau 30. Probabilité de développer un EI. Source : rapport technique de l'industriel - Avril 2022	46
Tableau 31. Valorisation des événements indésirables (EI) graves associés aux traitements de l'essai ASCENT. Source : rapport technique de l'industriel - Avril 2022	47
Tableau 32. Coûts de transport. Source : rapport technique de l'industriel - Avril 2022	48
Tableau 33. Valorisation des coûts liés à la fin de vie (soins palliatifs). Source : rapport technique de l'industriel - Avril 2022	48
Tableau 34. Survie sans progression et survie Globale modélisées vs Données observées dans l'étude ESME sur la population cible de Trodelvy. Source : rapport technique de l'industriel - Avril 2022	49
Tableau 35. Lignes de traitement antérieures – Essai ASCENT, Etude ESME. Source : rapport technique de l'industriel - Avril 2022	50
Tableau 36. Coûts par poste pour l'analyse de référence. Source : rapport technique de l'industriel - Avril 2022	51
Tableau 37. Résultats actualisés de l'analyse de référence en QALY. Source : rapport technique de l'industriel - Avril 2022	51
Tableau 38 : Répartition des patients dans les états de santé par bras de traitement. Source : rapport technique de l'industriel - Avril 2022	52
Tableau 39 : Analyses de sensibilité déterministes. Source : rapport technique de l'industriel - Avril 2022	52
Tableau 40. Résultats de l'analyse de sensibilité déterministe sur les variables du modèle (analyse de référence). Source : rapport technique de l'industriel - Avril 2022	53
Tableau 41. Analyses de sensibilité. Source : rapport technique de l'industriel - Avril 2022	55
Tableau 42. Résultats de l'analyse de l'incertitude. Source : rapport technique de l'industriel - Avril 2022	56
Tableau 43. Résultats de l'analyse de l'incertitude. Source : rapport technique de l'industriel - Avril 2022	56
Tableau 44. Distributions de probabilité et leur justification. Source : rapport technique de l'industriel - Avril 2022	57
Tableau 45. Synthèse des comparateurs inclus en analyse de référence. Source : rapport technique de l'industriel - Avril 2022	59
Tableau 46. Parts de marché du scénario sans TRODELVY. Source : rapport technique de l'industriel - Avril 2022	59
Tableau 47. Parts de marché du scénario avec TRODELVY. Source : rapport technique de l'industriel - Avril 2022	60
Tableau 48. Coûts (en €) décomposés par postes de coûts et par traitement dans le scénario sans TRODELVY. Source : rapport technique de l'industriel - Avril 2022	61

Tableau 49. Coûts (en €) décomposés par postes de coûts et par traitement dans le scénario avec TRODELVY. Source : rapport technique de l'industriel - Avril 2022	62
Tableau 50. Résultats de l'impact budgétaire de l'analyse de référence. Source : rapport technique de l'industriel - Avril 2022	64
Tableau 51. Résultats de l'impact budgétaire par traitement. Source : rapport technique de l'industriel - Avril 2022	65
Tableau 52. Analyses de sensibilité sur les choix de modélisation. Source : rapport technique de l'industriel - Avril 2022	65
Tableau 53. Résultats des analyses de sensibilité. Source : rapport technique de l'industriel - Avril 2022	66
Tableau 54. Parts de marché alternatives testées en analyse de sensibilité (scénario 1). Source : rapport technique de l'industriel - Avril 2022	66
Tableau 55. Parts de marché alternatives testées en analyse de sensibilité (scénario 2). Source : rapport technique de l'industriel - Avril 2022	67
Tableau 56. Paramètres considérés dans l'analyse de sensibilité déterministe. Source : rapport technique de l'industriel - Avril 2022	68
Tableau 57. Résultats de l'analyse de sensibilité déterministe. Source : rapport technique de l'industriel - Avril 2022	68
Tableau 58. Résultats des analyses de sensibilité sur le prix de TRODELVY. Source : rapport technique de l'industriel - Avril 2022	69
Tableau 59. Résultats des analyses de sensibilité sur le prix de TRODELVY par année. Source : rapport technique de l'industriel - Avril 2022	69
Tableau 60. Principaux éléments d'attention	72

Références bibliographiques

- Doble B, L. P.-C.-5.-3. (2016). Assessing the external validity of existing mapping algorithms. *Qual Life Res.*, 25(4):891-911.
- Longworth L, Y. Y. (2014). Use of generic and condition-specific measures of health-related quality of life in NICE decision-making: a systematic review, statistical modelling and survey. . *Health Technol Assess*, 1-224.

Abréviations et acronymes

AV	Année de vie
CEESP	Commission d'évaluation économique et de santé publique
CNEDIMTS	Commission nationale d'évaluation des dispositifs médicaux et des technologies de santé
HAS	Haute Autorité de santé
ITT	Intention en traiter
QALY	Quality-adjusted life year (i.e. année de vie pondérée par la qualité)
RDCR	Ratio différentiel coût-résultat
SEM	Service évaluation des médicaments
ToT	Temps de durée de traitement
TPC	bras mixte de mono-chimiothérapies

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

