



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

ÉVALUER

LES TECHNOLOGIES DE SANTÉ

AVIS ECONOMIQUE

ENHERTU (trastuzumab déruxtécan)

Traitement du cancer du sein chez les adultes HER2 positif non résécable ou métastatique ayant reçu préalablement au moins une ligne de traitement anti-HER2

Validé par la CEESP le 20 juin 2023

Sommaire

1. Avis de la CEESP relatif aux produits de santé	4
1.1. Avis de la CEESP	4
1.1.1. Sur le contexte	4
1.1.2. Sur l'analyse de l'efficience	5
1.1.3. Sur l'analyse d'impact budgétaire	6
1.1.4. Conclusion de la commission	6
1.1.5. Données complémentaires	7
1.2. Synthèse des réserves émises par la CEESP	7
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	25
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	34
4.1. Présentation de la méthodologie	34
4.1.1. Choix structurants	34
4.1.2. Modélisation	36
4.1.3. Mesure et valorisation des états de santé en utilité	59
4.1.4. Mesure et valorisation des coûts	64
4.1.5. Validation	69
4.2. Présentation des résultats et exploration de l'incertitude	78
4.2.1. Résultats dans l'analyse de référence	78
4.2.2. Analyse de l'incertitude dans l'analyse de référence	79
5. Complément D. Présentation de l'analyse d'impact budgétaire	88
5.1. Présentation de la méthodologie	88
5.1.1. Choix structurants de l'analyse d'impact budgétaire	88
5.1.2. Pratique clinique en France actuelle et future	90
5.1.3. Méthode et hypothèses	94
5.2. Présentation des résultats et exploration de l'incertitude	99
5.2.1. Résultats de l'analyse d'impact budgétaire	99
5.2.2. Analyses de sensibilité de l'analyse d'impact budgétaire	106
Table des annexes	112
Table des illustrations et des tableaux	121

1. Avis de la CEESP relatif aux produits de santé

1.1. Avis de la CEESP

1.1.1. Sur le contexte

1.1.1.1. Informations générales

L'évaluation, présentée par la société Daiichi Sankyo, soutient une demande d'inscription de ENHERTU (trastuzumab déruxtécane) sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services publics dans le cadre d'une extension d'indication.

La demande de remboursement concerne la population de patients adultes présentant un cancer du sein HER2 positif non résecable ou métastatique ayant reçu préalablement au moins une ligne de traitement anti-HER2. La demande de remboursement est superposable à l'indication de l'AMM obtenue le 10/07/2022 en procédure centralisée.

L'industriel estime la population cible à 4000 patients par an.

Le montant de l'indemnité maximale publiée au 19/05/2022 était de 1 633,60 € TTC (1 600 € HT) pour un flacon de 100mg.

1.1.1.2. Revendications de l'industriel

L'industriel revendique :

- un service médical rendu important et une amélioration du service médical rendu importante libellée ASMR II;
- un RDCR de 339 880 €/QALY versus trastuzumab emtansine au prix de [REDACTED] € retenu dans la modélisation ;
- un impact budgétaire de [REDACTED] d'euros sur trois ans au prix de [REDACTED] € retenu dans la modélisation.

Aucun impact n'est revendiqué sur l'organisation des soins, sur les pratiques professionnelles et les conditions de prise en charge des patientes.

Le chiffre d'affaires prévisionnel de ENHERTU (trastuzumab déruxtécane) pour l'ensemble de ses indications est estimé par l'industriel à [REDACTED] € TTC sur la période correspondant à la 2^e année pleine suivant l'introduction de cette nouvelle indication.

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 cancer du sein HER2 positif non résecable ou métastatique, le cancer du sein HER2 positif localisé, le cancer du sein HER2 faible, le cancer gastrique HER2 positif, le cancer du poumon HER2 positif ou muté et le cancer colorectal HER2 positif.

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

Dans le cadre de la demande d'accès précoce de trastuzumab déruxtécane, la contribution de l'association française « Patients en Réseau » (PeR) a été transmise à la HAS.

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 une réserve importante et 3 réserves mineures (cf. tableau de synthèse des réserves).

La réserve importante porte sur l'argumentaire insuffisant justifiant l'absence d'utilisation d'un modèle mixte à mesure répétées (MMMR) dans l'analyse de référence.

1.1.2.2. En ce qui concerne l'efficience

Sous les hypothèses et choix méthodologiques retenus par l'industriel, trastuzumab déruxtécán est associé à un coût incrémental de 167 435 € et un bénéfice incrémental de 0,49 QALY (et 0,54 année de vie) par rapport à trastuzumab emtansine, ce qui correspond à un RDCR de 339 880 €/QALY (et 312 957 €/AVG) sur un horizon temporel de 10 ans. Le coût d'acquisition du traitement représente environ ■■■ % du coût total de la prise en charge. Ces résultats sont à considérer en tenant compte de l'hypothèse conservatrice relative à l'extrapolation de la survie globale qui suppose l'absence de bénéfice de survie au-delà de la période de suivi dans l'étude DESTINY-BREAST03.

Toutes choses égales par ailleurs :

- les paramètres ayant le plus d'impact sur l'estimation du RDCR sont le coût d'acquisition de trastuzumab déruxtécán, l'âge moyen des patients et les scores d'utilité dans les différents états de santé.
- les principales analyses de sensibilité en scénario révèlent que :
 - la méthode d'extrapolation de la survie globale est la variable qui fait le plus varier le RDCR : en re-tenant l'extrapolation indépendante des courbes de SG de l'essai DESTINY-BREAST03, le RDCR diminue de 42% (197 848 €/QALY) ;
 - plus l'horizon temporel est court, plus le RDCR augmente : un horizon temporel de 5 ans induit une variation du RDCR de +20% (407 634€/QALY) ;
 - lorsque le prix revendiqué de trastuzumab déruxtécán baisse de ■■■ %, le RDCR baisse de 6,3% (318 386€/QALY) à 18,9% (275 399€/QALY) ;

En analyse de référence l'estimation des coûts d'acquisition repose sur un poids moyen de 62 kg par patient tel qu'observé dans l'essai DESTINY-BREAST03 et sur une hypothèse de partage absolu des flacons (c.-à-d. une absence de prise en compte des coûts liés aux pertes de reliquat). Lorsque le poids médian des patients français est considéré (65 kg), le RDCR augmente de +3,7%. En comptabilisant les pertes de reliquat, qui est une hypothèse probable compte tenu de la durée de conservation du produit inférieure à 24 heures, le RDCR augmente de +14,8%. Il est néanmoins possible que dans certains centres de cancérologie, le nombre de patients traités par trastuzumab déruxtécán permette de limiter les pertes de reliquat.

La disposition à payer (DAP) pour laquelle la probabilité que trastuzumab déruxtécán devienne la stratégie la plus coût-efficace à 80 % est de 404 000 €/QALY.

Certaines limites liées à la portée des données disponibles et à la fragilité des méthodes d'estimation des utilités génèrent une incertitude dont l'impact sur l'estimation du RDCR demeure en partie non quantifiable :

- bien que le choix des comparateurs soit justifié, un sous-ensemble de potentiels comparateurs dont les parts de marché représentent environ 19% n'est pas pris en compte dans l'analyse, limitant ainsi la portée des résultats de l'évaluation économique ;
- l'argumentaire statistique servant à justifier l'absence d'utilisation d'un modèle mixte à mesure répétées dans l'analyse de référence n'est pas suffisant. D'un point de vue pratique, les éléments fournis ne documentent pas de façon appropriée pourquoi le modèle mixte à mesure répétées devrait être rejeté. Les MMMR sont fréquemment utilisés dans l'estimation des scores d'utilité des études économiques soumises à la HAS et lorsqu'ils sont adéquatement spécifiés, leur estimation ne pose pas de problèmes invalidant les résultats. Lorsque le MMMR est considéré, le RDCR augmente de 5% correspondant à un différentiel absolu d'environ 17 000 €/QALY ;
- le RDCR obtenu serait difficilement transposable à la sous-population des patients ayant un état de santé dégradé (score ECOG >1) ou présentant des métastases cérébrales actives ou symptomatiques du fait du profil des patients inclus dans l'essai clinique DESTINY-BREAST03.

1.1.3. Sur l'analyse d'impact budgétaire

1.1.3.1. En ce qui concerne la conformité méthodologique

La méthode sur laquelle repose l'évaluation de l'impact budgétaire de trastuzumab déruxtécane est acceptable, bien qu'elle soulève 2 réserves mineures (cf. tableau de synthèse des réserves).

1.1.3.2. En ce qui concerne l'impact budgétaire

Au prix revendiqué, l'impact budgétaire lié à l'introduction de trastuzumab déruxtécane est estimé à [REDACTED] € sur 3 ans pour [REDACTED] patients-années traités par trastuzumab déruxtécane, ce qui représente un impact budgétaire de [REDACTED] € par patient-année traité.

Le coût total de la prise en charge de ces patients par l'assurance maladie est estimé à [REDACTED] d'euros dans le scénario sans trastuzumab déruxtécane versus [REDACTED] d'euros dans le scénario avec trastuzumab déruxtécane. Ceci implique une augmentation de 18% 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 trastuzumab déruxtécane. Il s'élève à [REDACTED] d'euros sur 3 ans (soit 92 % de l'impact budgétaire cumulé sur 3 ans).

Les paramètres qui ont le plus d'impact sur l'estimation de l'impact budgétaire sont le prix de trastuzumab déruxtécane, sa durée de traitement en 2^e et 3^e ligne de traitement et le poids moyen des patients.

Toutes choses égales par ailleurs, lorsque :

- le prix revendiqué d'un flacon de trastuzumab déruxtécane baisse de [REDACTED] et de [REDACTED] l'impact budgétaire sur 3 ans s'élève respectivement à [REDACTED] d'euros (-16,7%) et à [REDACTED] d'euros (-25,1%) ;
- les parts de marché de trastuzumab déruxtécane sont estimées à [REDACTED] % en année 3, l'impact budgétaire sur 3 ans s'élève à [REDACTED] d'euros (+10,2%).

1.1.4. Conclusion de la commission

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

- sous les hypothèses retenues par l'industriel, trastuzumab déruxtécán est associé à un RDCR de 339 880 € par QALY gagné (312 957 €/AV gagnée) versus trastuzumab emtansine sur un horizon temporel de 10 ans ;
- le coût d'acquisition du traitement représente environ ■■■ % du coût total de la prise en charge ;
- le trastuzumab déruxtécán est coût-efficace dans 80% des cas pour une disposition à payer d'environ 404 000 €/QALY ;
- l'impact budgétaire s'élève à ■■■■■■■■■■ € sur 3 ans pour ■■■■■ patients-années traités par trastuzumab déruxtécán, ce qui correspond à une augmentation de 18% du budget de l'assurance maladie dans cette indication ;
- de façon encore plus prononcée que pour l'analyse de l'efficacité, le coût d'acquisition des traitements est la composante la plus importante de l'impact budgétaire lié à l'introduction de trastuzumab déruxtécán. Il s'élève à ■■■■■■■■■■ d'euros sur 3 ans, soit 92 % de l'impact budgétaire cumulé sur 3 ans ;
- l'évaluation économique proposée ne couvre pas la totalité de la prise en charge dans l'indication étudiée. Dix-neuf pourcent des stratégies à comparer ne sont pas prises en compte dans l'analyse de l'efficacité et de l'impact budgétaire de trastuzumab déruxtécán. Ceci limite en partie la portée des résultats de l'évaluation économique.

Enfin, la CEESP rappelle le nombre important d'études cliniques en cours de développement de trastuzumab déruxtécán dans le cancer du sein HER2+ et dans d'autres cancers qui sont susceptibles de donner lieu à des demandes d'extensions d'indication et d'avoir un impact sur les dépenses de l'Assurance Maladie dans les prochaines années.

1.1.5. Données complémentaires

Considérant les sources d'incertitude identifiées, les résultats l'analyse de l'efficacité ont besoin d'être corroborés par des données comparatives, visant notamment à documenter la survie globale à moyen et long terme des patients traités par trastuzumab déruxtécán dans l'indication évaluée.

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	-	+	++
Choix structurants			
La sélection des comparateurs n'est pas exhaustive, mais justifiée par le manque de données disponibles pour permettre une comparaison indirecte, et la faible fréquence de prescription des alternatives.	-		
Modélisation			

Libellé de la réserve	-	+	++
La transposabilité de la population simulée à la population qui sera traitée en pratique courante n'est pas assurée du fait de critère d'exclusion dans l'essai pivot (ECOG>1, métastases cérébrales actives ou symptomatiques) dont l'influence sur l'efficacité est inconnue.	-		
Mesure et valorisation des états de santé			
Argumentation insuffisante pour justifier le choix d'absence d'utilisation d'un modèle mixte à mesure répétées (MMMR) dans l'analyse de référence.		+	
Mesure et valorisation des coûts			
L'hypothèse de partage de flacon systématique pose question au regard de la durée limitée de conservation du produit.	-		

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

Libellé de la réserve	-	+	++
Discussion insuffisante de l'impact de l'exclusion de certains comparateurs sur la robustesse des résultats de l'impact budgétaire.	-		
L'hypothèse de partage de flacon systématique pose question au regard de la durée limitée de conservation du produit.	-		

2. Complément A. Contexte de la demande

Tableau 3. Contexte administratif*

Objet	Description
Traitement	ENHERTU (trastuzumab déruxtécane) 5,4 mg/kg, perfusion intraveineuse tous les 21 jours.
Laboratoire	Daichi Sankyo
Domaine thérapeutique	Oncologie
Motif de l'examen	Extension
Listes concernées	Collectivités et divers services publics (CSP L.5123-2)
Indication de l'AMM	AMM centralisée en date du 10/07/2022 En monothérapie est indiqué dans le traitement des patients adultes présentant un cancer du sein HER2 positif non résécable ou métastatique ayant reçu préalablement au moins une ligne de traitement anti-HER2.
Indication demandée au remboursement	En monothérapie est indiqué dans le traitement des patients adultes présentant un cancer du sein HER2 positif non résécable ou métastatique ayant reçu préalablement au moins une ligne de traitement anti-HER2.
SMR revendiqué	Important
ASMR revendiquée	II
Statut particulier	Non
Accès dérogatoire	Accès précoce pré-AMM en 2 ^e ligne octroyé le 19/05/2022 Accès précoce en 3 ^e ligne et plus (en post ATU au 01/07/2021)
Prix publié au J.O.	Coût pour une dose de 100 mg : 1 633,60 € TTC (1 600 € HT) Coût de traitement annuel équivalent : Non informé par l'industriel
Population cible	Population cible : environ 4000 nouveaux patients par an.
Dépense moyenne/patient	Dépense moyenne : ████████ € TTC pour une durée de traitement de 1 mois d'une patiente de 62kg. Le produit s'administre jusqu'à la progression de la maladie ou la survenue d'une toxicité inacceptable.
Montant remboursable	Montant remboursable dans l'indication : Non informé par l'industriel
CA annuel	CA dans l'indication : ████████ d'euros par an (à 2 ans) TTC CA toutes indications confondues : ████████ d'euros par an (à 2 ans) TTC
Commercialisation et prise en charge à l'étranger dans l'indication, telle que déclarée par l'industriel	Allemagne : commercialisé au prix de 1 915,72 € HT par flacon (prix libre pré-AMNOG) Espagne : non commercialisé Italie : non commercialisé Royaume-Uni : commercialisé et remboursé via le cancer Drug Fund au prix de 1 455 £ par flacon (prix liste NHS).

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	Le principe actif de ENHERTU est le trastuzumab déruxtécane. Trastuzumab déruxtécane présente à la fois un mécanisme d'action d'un anticorps monoclonal anti-HER2, et du cytotoxique : le DXd. Il est élaboré grâce à la technologie « DXd-ADC ».
Pathologie concernée	Le cancer du sein est le cancer le plus fréquent chez la femme en France avec 58 459 nouveaux cas diagnostiqués. Il représente 31,7% de l'ensemble des nouveaux cas de cancers chez les femmes. Bien que l'incidence du cancer du sein tende à se stabiliser ces dernières années, il reste la première cause de décès par cancer chez la femme avec 12 146 décès en 2018. En situation métastatique, le cancer du sein avec surexpression de HER2 représente environ 20% des cas de cancer du sein. Des données récentes issues de la cohorte ESME rapportent que la survie globale dans la sous-population des patients atteints d'un cancer du sein HER2 positif métastatique était de 50,1 mois à partir du diagnostic métastatique. En 2e ligne les patients progressent en général après 6 à 8 mois de traitement et ont une médiane de survie globale d'environ 2,5 ans ; en 3e ligne la survie sans progression diminue à nouveau autour de 4 à 7 mois et la médiane de survie globale est inférieure à 2 ans.
Prise en charge thérapeutique	Les recommandations européennes (ESMO 2021), ABC6, américaines (NCCN), et françaises relatives au traitement du cancer du sein HER2 positif non résectable ou métastatique ont été récemment mises à jour suite à la présentation des résultats de l'étude de phase III DESTINY-BREAST03 : 1ère ligne : adjonction de deux anti-HER2 : trastuzumab et pertuzumab associés à une chimiothérapie à base de taxane (docétaxel ou paclitaxel) ; 2e ligne : trastuzumab déruxtécane comme traitement de référence ; trastuzumab emtansine, qui était le traitement de référence depuis 2015, est désormais recommandé en option de traitement chez ces patients, lorsque que le T-DXd n'est pas disponible ; 3e ligne (en fonction des choix thérapeutiques précédents) : le tucatinib en association au trastuzumab et à la capécitabine, le trastuzumab déruxtécane et le trastuzumab emtansine; Au-delà de la 3e ligne (en fonction des choix thérapeutiques précédents) : le lapatinib de préférence en association à la capécitabine, au trastuzumab ou à une thérapie endocrinienne et le trastuzumab en association à la chimiothérapie.
Place revendiquée dans la stratégie thérapeutique	Traitement de référence (en substitution à trastuzumab emtansine) des patients adultes présentant un cancer du sein HER2 positif non résectable ou métastatique ayant reçu préalablement au moins une ligne de traitement anti-HER2.

Tableau 5. Essais cliniques en cours

Nom de l'étude	Schéma de l'étude	Disponibilité des données
Cancer du sein HER2+		
DESTINY-BREAST05 (NCT04622319)	A Phase 3, Multicenter, Randomized, Open-Label, Active-Controlled Study of Trastuzumab Deruxtecan (T-DXd) Versus Trastuzumab Emtansine (T-DM1) in Participants With High-Risk HER2-Positive Primary Breast Cancer Who Have Residual Invasive Disease in Breast or Axillary Lymph Nodes Following Neoadjuvant Therapy	31 décembre 2025
DESTINY-BREAST09 (NCT04784715)	A Phase III, randomized, open label study of Trastuzumab Deruxtecan (T-DXd) With or Without Pertuzumab Versus Taxane, Trastuzumab and Pertuzumab in HER2-positive, First-line Metastatic Breast Cancer	24 juillet 2025
DESTINY-BREAST11 (NCT05113251)	A Phase III, randomized, Open-label Trial of Neoadjuvant Trastuzumab Deruxtecan (T-DXd) Monotherapy or T-DXd Followed by THP Compared to ddAC-THP in Participants With High-risk HER2-positive Early-stage Breast Cancer	30 janvier 2024
Cancer du sein HER2 faible		
DESTINY-BREAST06 (NCT04494425)	A Phase 3, Randomized, Multi-center, Open-label Study of Trastuzumab Deruxtecan (T-DXd) Versus Investigator's Choice Chemotherapy in HER2-Low, Hormone Receptor Positive Breast Cancer Patients Whose Disease Has Progressed on Endocrine Therapy in the Metastatic Setting	30 juin 2023
DESTINY-BREAST04 (NCT03734029)	A Phase 3, Multicenter, Randomized, Open-label, Active Controlled Trial of DS-8201a, an Anti-HER2-antibody Drug Conjugate (ADC), Versus Treatment of Physician's Choice for HER2-low, Unresectable and/or Metastatic Breast Cancer Subjects	1er janvier 2023
Cancer gastrique HER2+		
DESTINY-GASTRIC01 (NCT03329690)	A Phase 2, Multicenter, Open-label Study of DS-8201a in Subjects With HER2-expressing Advanced Gastric or Gastroesophageal Junction Adenocarcinoma	8 novembre 2019
DESTINY-GASTRIC02 (NCT04014075)	A Phase 2, Open-label, Single-arm Trial of Trastuzumab Deruxtecan in HER2-positive, Unresectable or Metastatic Gastric or Gastro-esophageal Junction (GEJ) Adenocarcinoma Subjects Who Have Progressed on or After a Trastuzumab-containing Regimen	9 avril 2021
DESTINY-GASTRIC04 (NCT04704934)	A Phase 3, Multicenter, 2-Arm Randomized, Open-Label Study of Trastuzumab Deruxtecan in Subjects With HER2-Positive Metastatic and/or Unresectable Gastric or Gastro-Esophageal Junction (GEJ) Adenocarcinoma Subjects Who Have Progressed on or After a Trastuzumab-Containing Regimen	15 avril 2024
Cancer du poumon		
DESTINY-LUNG01 (NCT03505710)	A Phase 2, Multicenter, Open-Label, 2-Cohort Study of Trastuzumab Deruxtecan (DS-8201a), an Anti-HER2 Antibody Drug Conjugate (ADC), for HER2-Over-Expressing or -Mutated, Unresectable and/or Metastatic Non Small Cell Lung Cancer (NSCLC)	3 mai 2021
DESTINY-LUNG02 (NCT04644237)	A Phase 2, Multicenter, Randomized Study of Trastuzumab Deruxtecan in Subjects With HER2-mutated Metastatic Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC)	mars 2023
Cancer colorectal		
DESTINY-CRC01 (NCT03384940)	A Phase 2, Multicenter, Open-label Study of DS-8201a in Subjects With HER2-expressing Advanced Colorectal Cancer	9 août 2019
DESTINY-CRC02 (NCT04744831)	A Phase 2, Multicenter, Randomized, Study of Trastuzumab Deruxtecan in patients With HER2-overexpressing Locally Advanced, Unresectable or Metastatic Colorectal Cancer	février 2023

3. Complément B. Tableaux de synthèse

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

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM	Réserve
Objectif		
Évaluer l'efficience de trastuzumab déruxtécane dans le traitement du cancer du sein HER2 positif non résecable ou métastatique ayant reçu préalablement au moins une ligne de traitement anti-HER2, en substitution de trastuzumab emtansine. L'industriel justifie la restriction du périmètre de l'évaluation économique (à la comparaison uniquement au trastuzumab emtansine) par les éléments suivants : – la place attendue de trastuzumab déruxtécane dans la stratégie thérapeutique : en dehors du trastuzumab emtansine, le trastuzumab déruxtécane ne devrait pas avoir d'impact sur le choix des autres thérapies utilisées en 2^e ligne ; – les données disponibles : la prise en compte de toutes les options thérapeutiques aurait affaibli la robustesse de l'analyse au regard des données disponibles pour produire les comparaisons indirectes.	L'objectif de l'évaluation économique est restreint par rapport à la l'AMM obtenue et à l'indication demandée au remboursement pour laquelle une ASMR de niveau II est revendiquée. Même si le trastuzumab emtansine occupe une place prépondérante dans la stratégie de prise en charge en 2^e ligne du cancer du sein HER2 positif non résecable ou métastatique, la prise en charge ne se limite pas à ce produit (cf. analyse critique des comparateurs et conclusion de la CEESP).	Aucune
Choix structurants		
Type d'analyse : Analyse coût-utilité (ACU) + Analyse coût-efficacité (ACE)	Conforme	Aucune
Perspective : système de santé	Conforme	Aucune
Horizon temporel : 10 ans <i>Analyses de sensibilité</i> : 5 ans (RDCR +20%), 15 ans (RDCR -2,8%)	Le choix de l'horizon temporel de 10 ans est acceptable au regard : – des données de mortalité disponibles des patients atteints d'un cancer HER2+ métastatique dans la base de données Unicancer/ESME : survie médiane à 50,1 mois ; – de l'hypothèse d'extrapolation conservatrice de la survie globale (SG) qui permet de réduire l'incertitude autour de l'extrapolation des données sur la durée de simulation retenue.	Aucune
Actualisation : 2,5% <i>Analyses de sensibilité</i> : 0% (RDCR -3,2%), 4,5% (RDCR +2,6%)	Conforme	Aucune

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM	Réserve
Population d'analyse : population de patients adultes atteints d'un cancer du sein HER2+ localement avancé ou métastatique, ayant reçu préalablement au moins un traitement anti-HER2. Sous-population d'analyse : aucune	La population d'analyse est cohérente avec la population du périmètre de l'indication demandée au remboursement.	Aucune
Options comparées Le choix des comparateurs se fonde sur : – les recommandations européennes de l'ESMO ; – l'observation de la pratique clinique française dans la population de l'indication à partir des résultats d'une étude observationnelle menée par Daiichi Sankyo auprès d'un échantillon de praticiens (complément C Figure 1) ; – la discussion de la faisabilité d'une comparaison indirecte robuste versus le trastuzumab déruxtécane. Intervention évaluée : trastuzumab déruxtécane Comparateur inclus : trastuzumab emtansine Comparateurs exclus : trastuzumab +/- pertuzumab en association à la chimiothérapie avec ou sans l'hormonothérapie, lapatinib en association et tucatinib en association au trastuzumab et à la capécitabine utilisé hors AMM en 2^e ligne. En raison de limites méthodologiques liées à la réalisation d'une méta-analyse en réseau (MAR) robuste permettant de comparer le trastuzumab déruxtécane à l'ensemble des options thérapeutiques disponibles dans toute la population soumise au remboursement, ces options n'ont pas été incluses en analyse de référence.	– La méthode de sélection ainsi que les comparateurs finalement inclus dans l'analyse sont acceptables. – La stratégie comparée dans l'analyse de référence (trastuzumab emtansine) est un choix cohérent avec les recommandations et la prise en charge actuelle en France. D'après l'étude de marché réalisée par Daiichi Sankyo, serait exclus de l'analyse d'efficacité environ 19% des traitements administrés en pratique courante de soins dans l'indication évaluée. Leur exclusion apparaît acceptable au regard : • d'une part, de leur faible fréquence d'utilisation, chacune des options se répartissant moins de 5% du marché ; • et d'autre part, de l'absence ou la disponibilité limitée de données cliniques dans l'indication évaluée, ne permettant pas de les inclure dans un réseau de comparaison indirecte méthodologiquement robuste. Au final, le comparateur intégré dans le dossier représente environ 81% des options utilisées en pratique courante française.	Mineure
Modélisation		
Population simulée : population de l'essai de phase III randomisé DESTINY-BREAST03 (DB03) évaluant l'efficacité et la tolérance du trastuzumab déruxtécane versus trastuzumab emtansine. Cet essai a inclus 524 patients (ratio 1:1). Les caractéristiques de la population simulée sont détaillées dans le complément C, Tableau 8. Analyse de la représentativité Comparaison aux caractéristiques de : – En 2^e ligne :	Seules les caractéristiques des patients en 2^e ligne permettent de discuter de la transposabilité de la population simulée à la population qui sera traitée en France. Sur la base des données de l'accès précoce, cette transposabilité n'est pas complètement assurée, en raison : – des critères d'exclusions de l'essai DB03 sur le score ECOG>1 (tel que communément observé dans les essais cliniques en oncologie) et sur la présence de métastases cérébrales actives ou symptomatiques.	Mineure

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM	Réserve																														
- population de l'étude de marché conduite par l'industriel (n=420) ; - population traitée dans l'accès précoce de trastuzumab déruxtécán (n=285) ; – En 3^e ligne : - population traitée par trastuzumab emtansine dans la cohorte ESME (n=721) ; - population de l'ATU relative à la primo indication de trastuzumab déruxtécán (n=459). Principales différences observées : <table border="1"> <thead> <tr> <th></th><th>DESTINY-BREAST03 (n=524)</th><th>Accès précoce 2^e ligne (n=285)</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Âge (ans, moyenne, ET)</td><td>54,4 (11,47)</td><td>58,3 (13,1)</td></tr> <tr> <td>Poids (kg, moyenne, ET)</td><td>62,4 kg</td><td>67,2 (15,0)</td></tr> <tr> <td>ECOG 0</td><td>62,8%</td><td>40,0%</td></tr> <tr> <td>ECOG 1</td><td>36,8%</td><td>51,6%</td></tr> <tr> <td>ECOG > 1</td><td>0%</td><td>8,5%</td></tr> <tr> <td>≥ 2 antiHER2 préalables</td><td>20,8%</td><td>0%</td></tr> <tr> <td>Traitement anticancéreux antérieur</td><td>Trastuzumab 99,8% Pertuzumab 61,1% Taxane 99,6%</td><td>94,6% tout traitement confondu</td></tr> <tr> <td>Métastases cérébrales</td><td>15,6%</td><td>33,1%</td></tr> <tr> <td>– Dont actives/symptomatique</td><td>0%</td><td>NR *(5,5% selon l'étude de marché)</td></tr> </tbody> </table> D'après les analyses en sous-groupe conduites par l'industriel, les différences sur le score ECOG 0/1, le nombre de lignes antérieures, le type de traitement antérieur et l'âge n'ont pas d'impact sur le critère principal de l'étude DB03 (Figure 2).		DESTINY-BREAST03 (n=524)	Accès précoce 2 ^e ligne (n=285)	Âge (ans, moyenne, ET)	54,4 (11,47)	58,3 (13,1)	Poids (kg, moyenne, ET)	62,4 kg	67,2 (15,0)	ECOG 0	62,8%	40,0%	ECOG 1	36,8%	51,6%	ECOG > 1	0%	8,5%	≥ 2 antiHER2 préalables	20,8%	0%	Traitement anticancéreux antérieur	Trastuzumab 99,8% Pertuzumab 61,1% Taxane 99,6%	94,6% tout traitement confondu	Métastases cérébrales	15,6%	33,1%	– Dont actives/symptomatique	0%	NR *(5,5% selon l'étude de marché)	- D'après l'étude de marché, les patients avec un score ECOG>1 pourraient représenter 19% de la population d'analyse et cette population représentait 8,5% des patients traités par trastuzumab déruxtécán dans son accès précoce ; - D'après l'étude de marché, les patients présentant des métastases cérébrales symptomatiques représenteraient 6% de la population d'analyse en pratique courante. Cette information n'était pas disponible dans l'accès précoce. L'influence de ces paramètres sur l'efficacité est inconnue dans l'essai DB03. Ainsi, les résultats de l'étude économique ne sont pas transposables aux patients ayant un état de santé dégradé ou ayant des métastases cérébrales actives ou symptomatiques. – du poids moyen des patients inférieur dans l'essai clinique par rapport à celui des patients traités dans l'accès précoce (62,4kg versus 67,2 kg respectivement). Cela aurait pour conséquence de sous-estimer les coûts d'acquisition des traitements dans l'analyse présentée par rapport à la pratique courante, et donc de sous-estimer le RDCR (cf analyse critique sur les coûts). Seul un poids médian de 65 kg correspondant au poids médian des patients de l'accès précoce a été testé en analyse en scénario et a conduit à une augmentation du RDCR de 4%. Le choix de tester le poids médian plutôt que le poids moyen (67,2 kg) n'a pas été justifié. Si le poids moyen avait été testé, le RDCR aurait davantage été impacté à la hausse.	
	DESTINY-BREAST03 (n=524)	Accès précoce 2 ^e ligne (n=285)																														
Âge (ans, moyenne, ET)	54,4 (11,47)	58,3 (13,1)																														
Poids (kg, moyenne, ET)	62,4 kg	67,2 (15,0)																														
ECOG 0	62,8%	40,0%																														
ECOG 1	36,8%	51,6%																														
ECOG > 1	0%	8,5%																														
≥ 2 antiHER2 préalables	20,8%	0%																														
Traitement anticancéreux antérieur	Trastuzumab 99,8% Pertuzumab 61,1% Taxane 99,6%	94,6% tout traitement confondu																														
Métastases cérébrales	15,6%	33,1%																														
– Dont actives/symptomatique	0%	NR *(5,5% selon l'étude de marché)																														
Modèle : « aire sous la courbe » (modèle de survie partitionnée) à 3 états de santé mutuellement exclusifs ; États du modèle : - Survie sans progression (SSP) ; - Survie post-progression (SPP) ; - Décès	Le choix du modèle est acceptable. Quelle que soit la structure du modèle à proposer, et malgré les efforts de l'industriel pour documenter son choix et les hypothèses d'extrapolation, une incertitude sur la modélisation de la SG demeure. Cette incertitude a été atténuée en considérant des hypothèses d'extrapolation conservatrices.	Aucune																														

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM	Réserve
L'industriel a justifié le recours à ce type de modèle, en l'absence de surrogate (critère intermédiaire) de la SG assez robuste ou de données individuelles provenant d'une source externe (données individuelles d'EMILIA non disponibles) pour mettre en œuvre un modèle prédictif. Une revue systématique de la littérature et l'évaluation de la faisabilité d'utiliser la SSP comme surrogate de la SG a été menée. Elle a mis en évidence un lien entre la SSP et la SG. Toutefois, en l'absence de données individuelles dans les publications et la variabilité des études ne permettaient pas d'estimer clairement cette corrélation.	Le modèle de survie partitionnée pourrait représenter l'option la moins critiquable compte tenu des données disponibles et de l'histoire naturelle de la maladie.	
Événements intercurrents Effets indésirables (EI) : – EI observés dans l'essai pivot DB03 ; – Impact sur l'utilité et les coûts modélisés au 1^{er} cycle du modèle. Arrêts de traitement : – Extrapolation paramétrique indépendante des courbes de Kaplan-Meier (KM) de la durée de traitement (DdT) issues de l'essai pivot DB03. Traitements post-progression : – Modélisation des traitements ultérieurs en prenant en compte l'efficacité et les coûts des traitements, en une seule fois au 1^{er} cycle dans l'état post-progression sur la base de la répartition observée dans l'essai DB03. – Hypothèse : 100% des patients reçoivent un traitement post-progression. <i>Analyses de sensibilité : proportion de patients recevant un traitement ultérieur de 77% (RDCR +0,1%), proportion de patients recevant un traitement ultérieur par bras (71% trastuzumab déruxtécane et 81% trastuzumab emtansine) (RDCR +0,1%), traitements ultérieurs non pris en compte (RDCR +0,4%), distribution des traitements ultérieurs selon l'étude de marché (RDCR -2,7%).</i>	Effets indésirables : acceptable Arrêts de traitement : acceptable Traitements post-progression : – Dans l'essai DB03, 77,3% des patients du bras trastuzumab déruxtécane et 81,1% du bras trastuzumab emtansine ont reçu un traitement ultérieur. L'hypothèse faite que la proportion de patients traités en post-progression est indépendante du traitement reçu en 2^e ligne, bien qu'en faveur de trastuzumab déruxtécane, est acceptable au regard du résultat de l'analyse de sensibilité qui teste les proportions de traitements ultérieurs issues de l'essai DB03 (RDCR +0,1%). – La répartition des traitements ultérieurs administrés dans l'essai DB03 est différente de celle observée dans l'enquête observationnelle française. Seul l'impact sur les coûts peut être testé, et apparaît marginal d'après l'analyse de sensibilité en scénario testant les proportions de traitements ultérieurs selon l'étude de marché (RDCR +2,7%). Ces traitements pourraient avoir un impact sur l'extrapolation de la SG à long terme, s'ils venaient à modifier la survie des patients, néanmoins aucune donnée ne permet de faire de telles hypothèses.	Aucune
Gestion de la dimension temporelle – Durée de simulation : 10 ans – Cycles : 3 semaines, avec correction de demi-cycle – Hypothèses d'extrapolation : • SSP : extrapolation indépendante des courbes de SSP observées dans l'essai DB03 via des distributions paramétriques. • SG :	Acceptable.	Aucune

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM	Réserve												
- Trastuzumab emtansine : KM jusqu'à 33 mois, puis extrapolation de la courbe de SG observée dans DB03 via une distribution paramétrique ; - Trastuzumab déruxtécane : KM jusqu'à 33 mois, puis hypothèse d'équivalence des risques instantanés de décès avec trastuzumab emtansine (HR=1). – Les scores d'utilité sont invariants dans le temps.														
Méthodes d'estimation des courbes de survie <i>Sources de données :</i> deuxième cut-off (25/07/2022) de l'essai de phase III DB03 (n=524) comparant trastuzumab déruxtécane à trastuzumab emtansine en traitement de 2^e ligne et plus chez les patients adultes présentant un cancer du sein HER2 positif non résécable ou métastatique. Méthodes d'estimation – Vérification de l'hypothèse de proportionnalité des risques entre les stratégies thérapeutiques pour les données de SSP et de SG ; – Hypothèse des risques proportionnels : • Non vérifiée pour la SSP ; • non rejetée pour la SG, – Évaluation de la qualité de l'ajustement des distributions paramétriques aux courbes de KM par l'intermédiaire des critères d'information d'Akaike (AIC) et bayésien (BIC) ; – Inspection visuelle de l'ajustement aux données de l'essai ; – Évaluation de la plausibilité clinique et la validation de l'extrapolation au regard de données externes et d'experts. Intégration des données de SSP : <table data-bbox="147 1086 1008 1406"> <tr> <th></th><th>Trastuzumab déruxtécane</th><th>Trastuzumab emtansine</th></tr> <tr> <td>Hypothèse des risques proportionnels</td><td colspan="2">Non vérifiée. Extrapolation indépendante</td></tr> <tr> <td>Méthode d'ajustement des données</td><td colspan="2">Distribution ajustée sur l'ensemble des données et appliquée dès t0</td></tr> <tr> <td>Distribution paramétrique</td><td>Gamma généralisée</td><td>Gamma généralisée</td></tr> </table>		Trastuzumab déruxtécane	Trastuzumab emtansine	Hypothèse des risques proportionnels	Non vérifiée. Extrapolation indépendante		Méthode d'ajustement des données	Distribution ajustée sur l'ensemble des données et appliquée dès t0		Distribution paramétrique	Gamma généralisée	Gamma généralisée	<i>Méthode d'estimation de la SSP :</i> acceptable. <i>Méthode d'estimation de la SG :</i> – En l'absence de données de SG matures dans l'essai clinique DB03 (suivi médian de 28 mois avec médianes de SG non atteintes), en accord avec le guide méthodologique de la HAS l'industriel a retenu le choix conservateur d'appliquer un HR=1 au-delà de la durée de suivi maximale de l'essai de 33 mois, supposant une hypothèse d'équivalence des risques instantanés de décès entre le trastuzumab déruxtécane et trastuzumab emtansine. Cette approche est acceptable étant donné son aspect conservateur et dans la mesure où elle permet d'atténuer l'incertitude relative à l'extrapolation des données de SG au-delà des données observées dans l'essai clinique. D'un point de vue clinique, cette hypothèse est néanmoins peu plausible, tel qu'illustré par les traces de Markov (Figure 26 et Figure 27), les patients passent directement de l'état SSP à l'état décès après la période de suivi de l'essai. À 10 ans, environ 10% des patients sont en vie dans le bras trastuzumab emtansine versus 12% dans le bras trastuzumab déruxtécane; – L'industriel a présenté plusieurs analyses de sensibilité en scénario, pour explorer l'incertitude entourant l'extrapolation de la SG, faisant varier le RDCR de de - 42% (197 848 €/QALY) à +1% (342 479€/QALY) : . • L'analyse conduisant à une réduction de 42% (197 848€/QALY) repose sur une extrapolation directe indépendante des données de SG observées dans l'étude DESTINY-BREAST03. • L'analyse conduisant à une augmentation de 1% (342 479€/QALY) repose sur l'utilisation de données externes de l'essai de phase III EMILIA pour extrapoler la SG de trastuzumab emtansine. Cette source présente l'avantage de disposer d'un suivi de plus de 4 ans, toutefois, les données de l'essai DESTINY-BREAST03 sont les plus pertinentes pour modéliser la SG de trastuzumab emtansine en permettant d'avoir une source homogène pour la modélisation de la SSP et la SG et en étant plus représentatives de la prise en charge actuelle en particulier en post-progression.	Aucune
	Trastuzumab déruxtécane	Trastuzumab emtansine												
Hypothèse des risques proportionnels	Non vérifiée. Extrapolation indépendante													
Méthode d'ajustement des données	Distribution ajustée sur l'ensemble des données et appliquée dès t0													
Distribution paramétrique	Gamma généralisée	Gamma généralisée												

Évaluation déposée par l'industriel			Analyse critique SEM	Réserve
Intégration des données de SG :			– Des données comparatives recueillies en vie réelle ou des données de suivi de l'étude DESTINY-BREAST03 permettraient de mieux documenter la SG à moyen et long terme des patients traités par trastuzumab déruxtécán.	
	Trastuzumab déruxtécán	Trastuzumab emtansine		
Hypothèse des risques proportionnels	Non rejetée			
Méthode d'ajustement des données	KM jusqu'à 33 mois puis application d'un HR=1	KM jusqu'à 33 mois puis application d'une distribution ajustée à l'ensemble des données observées		
Distribution paramétrique	NA	Gamma généralisée		
Analyses de sensibilité : extrapolation SSP de trastuzumab déruxtécán par une loi Log-normal (RDCR +0,4%), extrapolation SSP des deux bras par une loi Log-normal (RDCR -3,1%), extrapolation SG de trastuzumab emtansine par une loi Log-logistique (RDCR -6,2%), extrapolation indépendante de la SG par une loi gamma-généralisée (RDCR -41,8%), extrapolation avec risques proportionnels via une loi gamma généralisée sur tout l'horizon temporel (RDCR -47,1%), extrapolation avec risques proportionnels via une loi gamma généralisée jusqu'à 33 mois (RDCR -6,5%), SG KM puis données de l'essai EMILIA à partir de 33 mois (+0,8%).				
Méthodes d'estimation des événements intercurrents			Effets indésirables : le seuil retenu (>1%) permet de retenir 80% des EI de grade 3-4 observés dans le bras trastuzumab déruxtécán et 72% dans le bras trastuzumab emtansine. L'ajout des PID ayant entraîné ou prolongé une hospitalisation engendre un risque de double comptage par rapport aux cas de PID de grade 3+. Cette démarche est néanmoins acceptable, dans la mesure où il y a plus de cas de PID de grade 3+ dans le bras trastuzumab déruxtécán. Cela n'est pas susceptible de favoriser le produit évalué. Durées de traitement en post-progression : – L'utilisation de la DdT pour modéliser la durée des traitements en 2 ^e ligne est acceptable.	Aucune
Effets indésirables :				
– Sélection sur la fréquence (>1%) des EI de grade 3-4 dans l'essai DB03 ; – Les pneumopathies interstitielles diffuses (PID) ayant entraîné ou prolongé une hospitalisation (quel que soit le grade) ont été ajoutées sur la base des résultats d'une étude post-hoc ; – Prise en compte de la récurrence.				
Durée de traitement : – Extrapolation indépendante par une loi log-normale des courbes KM correspondant aux durées de traitement issues de l'essai DB03.				
Traitements en post-progression :				

Évaluation déposée par l'industriel			Analyse critique SEM	Réserve
- Répartition des traitements observée dans l'essai DB03 pour chaque bras de traitement (uniquement ceux reçus à un taux >5%) ; - Coûts valorisés selon la durée retenue pour chaque traitement :			- En l'absence d'information sur la DdT médiane pour tous les traitements en post-progression, les durées de certains traitements ont été recalculées à partir des données de SSP disponibles dans les études cliniques publiées. Cette estimation se fonde sur le différentiel moyen observé dans l'étude DB02 entre les durées médianes de SSP et de DdT d'environ 32%. - En plus d'introduire de l'hétérogénéité dans les méthodes d'estimation des durées des traitements ultérieurs, il n'est pas certain que la baisse entre la SSP et la DdT observée pour trastuzumab déruxécane, lapatinib + capécitabine et trastuzumab + capécitabine, puisse également s'appliquer au trastuzumab emtansine et à l'association tucatinib + trastuzumab + capécitabine. - Néanmoins, le scénario testant une approche homogène pour l'estimation des durées de traitements ultérieurs sur la base de la DoT médiane ne fait pas varier le RDCR. Ainsi, l'approche retenue par l'industriel est jugée acceptable.	
Traitement 3L	Durée	Source		
Trastuzumab déruxécane,	11,7 mois	Médianes de DdT* observées dans DESTINY-BREAST02		
Lapatinib + capécitabine	5,0 mois			
Trastuzumab + capécitabine	4,5 mois			
Trastuzumab emtansine	4,2 mois	Baisse de 32% par rapport à la SSP observée dans les études TH3RESA et HER2CLIMB, en cohérence avec la baisse moyenne observée entre la SSP et la DdT dans l'étude DB-02.		
Tucatinib + trastuzumab + capécitabine	5,3 mois			
<i>Analyse de sensibilité : extrapolation DdT trastuzumab déruxécane, par loi log-logistique (RDCR -1,2%), extrapolation DdT trastuzumab déruxécane par loi gamma généralisée (RDCR -1,8%), durées des traitements post-progression sur la base de la SSP (RDCR -0,2%), durées des traitements post-progression sur la base de la DoT médiane (RDCR +0,0%).</i>				

Validation

Validation technique : contrôle qualité des fonctionnalités techniques, notamment en testant la logique des résultats générés et en vérifiant les formules et les codes VBA.

Validation interne : comparaison de l'ajustement entre les données de SSP/SG modélisées et les courbes de KM observées dans l'essai DB03 jusqu'à respectivement 24 mois et 36 mois (Tableau 41).

Validation externe : comparaison des sorties du modèle (SSP et SG) avec les données issues de la littérature pour le bras traité par trastuzumab emtansine jusqu'à maximum 48 mois (Tableau 42).

Validation croisée : comparaison des choix structurants et/ou des résultats avec 3 rapports HTA (Norvège NoMA, Canada CADTH et Royaume-Uni NICE). Les 3 analyses économiques reposent sur un cut-off antérieur à celui déposé en France (gel des données du 21 mai 2021). Dans l'analyse Canadienne, le RDCR était de

Validation technique et interne : acceptable

Validation externe : l'industriel ne présente qu'une seule étude disposant d'un suivi supérieur à 48 mois, ne permettant pas de valider les extrapolations au-delà de la période d'observation de l'essai DB03 (suivi maximum de 33 mois). Par ailleurs, les différences entre la population incluse dans l'essai DB03 et celles des études observationnelles citées, notamment sur le nombre de lignes, limitent l'exercice de comparabilité des survies. Néanmoins du fait de l'hypothèse conservatrice mise en œuvre pour extrapoler la SG (HR=1 après 33 mois) l'incertitude pouvant être générée par l'extrapolation à long terme de la SG a probablement un impact limité sur le résultat.

Validation croisée : l'industriel présente et discute les résultats de l'analyse économique d'autres agences HTA au regard des résultats du modèle français qui a reposé sur des hypothèses plus conservatrices vis-à-vis de l'extrapolation de la SG et l'horizon temporel.

Aucune

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM	Réserve
111 004 €/QALY versus trastuzumab emtansine sur un horizon temporel de 25 ans, et il était de 189 858 €/QALY sur un horizon temporel de 20 ans dans l'analyse déposée en Norvège (contre 339 880 €/QALY dans le modèle français sur 10 ans). Au moment du dépôt, les résultats de l'analyse du NICE n'étaient pas disponibles et la CADTH avait publié uniquement un résumé de l'évaluation (cf Complément C)		

Estimation de l'utilité

– Sources de données : • Essai pivot DB03 : questionnaire EQ-5D-5L ; • Fréquence de recueil : J1 du 1er cycle, puis tous les 2 cycles pendant la durée de traitement, puis lors de la visite de suivi à 40 jours et lors de la première visite de suivi à long terme 3 mois plus tard ; Littérature : désutilités associées aux EI provenant de différentes sources portant chez des patients atteints d'un autre cancer que celui étudié (cf. Complément C Tableau 28). – Valorisation : • matrice des préférences de la population française (Andrade et al. 2021). – Estimation : • recours à un modèle d'équation d'estimation généralisée (generalized estimating equation, ou GEE). Deux modèles ont été réalisés : - selon l'état de santé, - selon l'état de santé et le traitement. - Aucune autre covariable n'a été considérée. • les graphiques des résidus en fonction des observations (Figure 19 et Figure 20) et du ou des prédicteurs linéaires (Figure 21 et Figure 22) ont été présentés pour chaque modèle. • considération de l'ensemble des données disponibles sans imputation des données manquantes. Le GEE suppose que les valeurs manquantes sont aléatoires et indépendantes des données observées et non observées. Le schéma représentant les données manquantes par patients et par visites au cours du temps est présenté en annexe (Figure 25). • application d'un scores d'utilité par état de santé et indépendamment du traitement reçu.	<i>Sources de données et valorisation :</i> la description est claire et les choix sont acceptables. <i>Méthode d'estimation :</i> L'utilisation d'un modèle GEE fournit des estimations moyennes des scores d'utilité pour les différents états de santé du modèle et permet de tenir compte de l'aspect longitudinal des mesures. Ce choix de modèle par l'industriel est acceptable au premier abord, néanmoins, l'approche est fragilisée sur plusieurs aspects : – <i>L'absence de prise en compte d'un modèle mixte à mesures répétées dans l'analyse de référence soulève les interrogations suivantes :</i> • l'argumentaire considéré pour privilégier l'utilisation d'un modèle GEE par rapport à un modèle mixte à mesures répétées (MMMR) repose sur le fait que la structure de la matrice de covariance et la distribution de l'effet aléatoire relatifs au modèle MMR doivent être correctement spécifiés afin d'obtenir des estimations sans biais. Cet argumentaire reste théorique et insuffisant sans justification pratique à l'aide des données collectées et ce d'autant plus que l'industriel admet que la matrice de covariance de travail d'un modèle GEE « ne correspond pas à la covariance réelle et est mal-spécifiée ». Les éléments fournis ne documentent pas de façon appropriée pourquoi le modèle mixte à mesure répétées devrait être rejeté en analyse de référence. Les MMMR sont fréquemment utilisés dans l'estimation des scores d'utilité des études économiques soumises à la HAS et lorsqu'ils sont adéquatement spécifiés, leur estimation ne pose pas de problèmes invalidant les résultats. • lors de la discussion des données manquantes et alors que l'industriel n'a pas retenu le MMMR en analyse principale, il présente tout de même ses résultats dans une analyse de sensibilité en scénario en reconnaissant que le MMMR repose sur une hypothèse moins forte sur les données manquantes. L'impact sur le RDCR lié à l'utilisation d'un MMMR est de +5%. Ceci suggère que l'utilisation	Importante
--	---	------------

État de santé	Scores d'utilité	IC95%
---------------	------------------	-------

Évaluation déposée par l'industriel			Analyse critique SEM	Réserve
SSP	0,9320	0,9235 ; 0,9405	du GEE est favorable au produit évalué, de l'ordre d'environ -17 000€/QALY en valeur absolue. - en dépit de l'effort de documentation des propriétés du GEE, aucune documentation des tests usuels sur les régressions (autres que les tests d'ajustement) n'a été fournie dans le rapport initial, ni dans l'échange technique. L'industriel a fourni essentiellement des graphiques sans explications et sans présentation des tests statistiques appropriés à ces graphiques. <i>Au-delà des interrogations sur le choix du type de modèle permettant d'estimer les scores d'utilité (GEE vs MMMR), le choix de la spécification du modèle retenu n'est pas clairement présenté dans le rapport technique (renvoi à une Annexe unique-ment)</i> Enfin en dépit de la documentation fournie par l'industriel, il subsiste une incertitude non explorée sur l'estimation des scores d'utilité associés à l'état SPP. Si on considère les résultats de l'analyse de sensibilité en scénario mobilisant les données de Lloyd et al (2006), le RDCR ne semble pas être sous-estimé. La méthodologie de cette étude présente plusieurs limites qui ont été soulignées dans l'avis économique de trastuzumab emtansine de 2014 et de 2020. <i>Décréments d'utilité associés aux EI :</i> - les durées de résolution de chaque EI ont été estimées en considérant la durée moyenne de séjour pondérée issue de ScanSanté, ce qui pourrait ne pas être représentatives de celles observées dans l'essai clinique DB-003 ; - l'impact de l'absence de données de désutilités spécifiques aux EI d'intérêts et associées à trastuzumab déruxécane dans le cancer du sein métastatique sur les résultats du modèle n'est pas quantifiable. Les données de la littérature ont été mobilisées pour pallier en partie cette limite, même si l'impact de l'hétérogénéité relative à l'estimation des scores de désutilité entre les études (traitements administrés, pathologies concernées, stade de la maladie) sur les résultats n'est pas discuté. L'analyse de sensibilité en scénario qui teste l'absence de prise en compte des conséquences des EI sur les coûts et l'utilité a montré un impact faible sur le RDCR (-1,8%). Lorsque seules les désutilités ne sont pas considérées, l'impact sur le RDCR est négligeable.	
SPP	0,8976	0,8727 ; 0,9225		

Analyses de sensibilité : scores EQ5D 3L valorisés par la matrice des préférences de Van Hout et al. 2012 (RDCR +6,5%), score dépendant du traitement reçu en SSP (RDCR+0,7%), scores issus de la littérature : Lloyd et al. 2006 (RDCR-21,3%) et de l'avis économique de trastuzumab emtansine de 2014 (RDCR -26,3%), scores estimés à partir d'un modèle mixte (RDCR +5,0%)

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM	Réserve
Estimation des coûts Le détail des estimations de coûts par poste est rapporté dans le Complément C. Les coûts sont exprimés en €2022. Les coûts antérieurs à 2021 ont été actualisés à 2022 selon l'indice de prix à la consommation des biens et services de santé (IPC) issu de l'INSEE. Coûts d'acquisition : d'après les RCP et la base de données des médicaments. L'hypothèse de partage de flacons a été retenue en analyse de référence. Des honoraires de dispensation sont considérés pour les traitements délivrés en ville. Coût d'administration : prise en compte des administrations par voie intraveineuse. Valorisation via l'ENCC 2019. Coût moyen calculé à partir de la répartition du GHM entre les secteurs public et privé. Suivi médical : la nature et les fréquences des ressources relatives au suivi sont issues du dossier économique de trastuzumab déruxtécane déposé à la CEESP en 2021 en 3^e L du cancer du sein HER2 positif. Valorisation via les tarifs CCAM, TNB, NABM, RIHN et NGAP. Hypothèse que les soins en pré et post-progression sont identiques et ne sont pas liés au traitement, sauf pour le trastuzumab + déruxtécane qui est associé à un suivi particulier en raison du risque de PID. Événements indésirables : valorisés via l'ENCC 2019 Transport sanitaire : cour des comptes 2017 Soins de fin de vie : valorisés via l'ENCC 2019 selon la distribution des séjours entre les établissements publics et privés. <i>Analyses de sensibilité : absence de partage de flacon (RDCR +14,8%), population 65kg (RDCR + 3,7%).</i>		Mineure La description des catégories de coût et leur valorisation sont dans l'ensemble acceptables. Deux limites peuvent être soulevées : <i>Hypothèse de partage des flacons</i> : en analyse de référence, l'estimation des coûts d'acquisition de trastuzumab déruxtécane repose sur une hypothèse favorable au produit de partage absolu de flacon. L'industriel justifie cette approche par la taille de la population rejointe traitée par le trastuzumab déruxtécane dans le cadre de ses accès précoces dans différentes indications (cancer du sein métastatique HER2+ et HER2faible ainsi que de cancer de l'estomac HER2+ métastatique) et les stratégies mises en œuvre par les centres hospitaliers pour optimiser leurs dépenses. Néanmoins, au regard de la durée de conservation limitée du produit (24 heures), l'applicabilité d'un partage de flacon systématique questionne. Sous l'hypothèse maximaliste d'une absence totale de partage des flacons, le RDCR augmente de +14,8%. Il est possible que dans certains centres de cancérologie, le nombre de patients traités par trastuzumab déruxtécane permette de limiter les pertes de reliquat. <i>Suivi médical</i> : – Les ressources consommées ont été informées à partir d'un précédent dossier économique de trastuzumab déruxtécane dans une ligne de traitement plus tardive et dont la méthode d'estimation par 3 cliniciens avait été critiquée dans l'avis économique de 2021, en raison d'une probable faible représentativité de la pratique à celle de l'ensemble du territoire. De plus, l'hypothèse selon quoi les ressources consommées seraient identiques en 2^e ligne et en 3^e ligne n'a pas été discuté par l'industriel, mais semble réaliste au stade métastatique. – La prise en compte des coûts liés au suivi particulier sous trastuzumab déruxtécane en lien avec son RCP (i.e risque de PID accru par rapport au comparateur) est appréciée. Des hypothèses conservatrices ont par ailleurs été pris en compte, en considérant par exemple que toutes les CT-Scan supplémentaires seront accompagnés d'une visite chez le pneumologue.

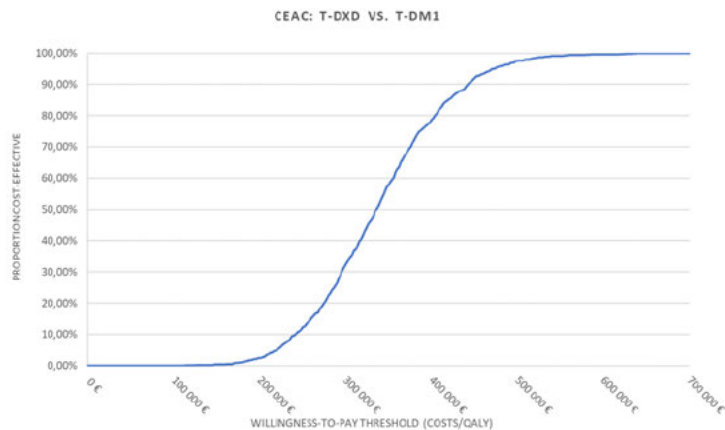
Analyse de l'incertitude

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM	Réserve
– Analyse déterministe sur les paramètres (liste complète dans le Tableau 51) : • Bornes sélectionnées : IC95% des variables issues de l'essai DB03 (ex. scores d'utilité) ou bornes arbitraires : +/- 10% (ex. paramètres associés aux coûts) • Paramètres explorés : les 10 paramètres impactant le plus le RDCR sont présentés dans le diagramme en Tornado – Analyse de sensibilité en scénario (liste complète dans le Tableau 50) : • Choix structurants : par ex. horizon temporel, taux d'actualisation • Hypothèses et choix méthodologiques de modélisation : par ex. modélisation de la SSP (ou SG) dans chaque bras avec une autre distribution, ou une autre méthode, estimation des scores d'utilité par d'autres approches, absence de partage de flacon, poids des patients français etc. – Analyse probabiliste (liste complète dans le Tableau 53) : • 1000 simulations Monte Carlo pour atteindre la convergence de l'estimation probabiliste du RDCR • Exemples de distributions : - Courbes de survie et de durées de traitement : Normale multivariée - Caractéristiques des patients (poids, âge) : distribution Normale - Scores d'utilité et désutilités : distribution Beta - Coûts : distribution Gamma - Fréquence des EI : distribution Beta	Les analyses de sensibilité sont clairement présentées et permettent d'explorer l'incertitude entourant les résultats du modèle.	Aucune

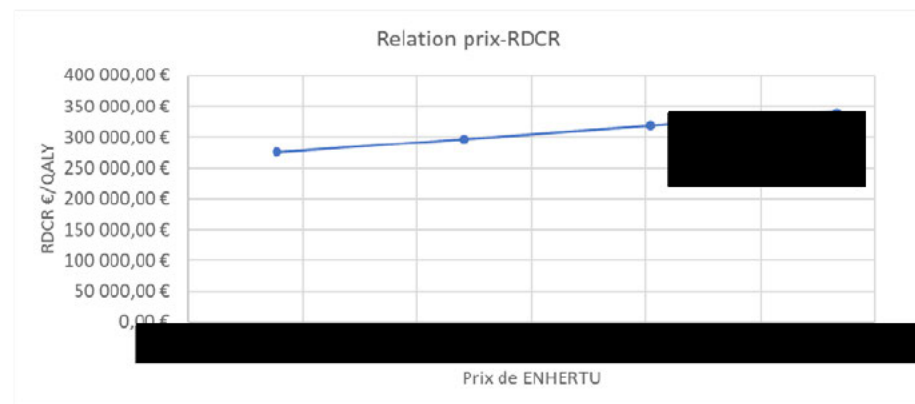
3.2. Étude d'efficience : synthèse des résultats et de l'analyse de l'incertitude

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

Résultats de l'analyse de référence						Analyses de sensibilité associées					
Résultats						Analyse de sensibilité déterministe					
Interventions	Coûts totaux	AVs	QALYs	RDCR Coût/AVG	RDCR Coût/QALY	Toutes choses égales par ailleurs, les paramètres ayant le plus d'impact sur le RDCR sont le coût de traitement de trastuzumab déruxtécane et les scores d'utilité :					
Trastuzumab déruxtécane	89 444 €	3,83	3,25	Référence	Référence	Une [redacted] du prix de trastuzumab déruxtécane entraîne une diminution de 12% du RDCR, et une [redacted] du prix de trastuzumab déruxtécane entraîne une augmentation de 13% du RDCR.					
Trastuzumab emtansine	256 879 €	4,36	3,74	312 957 €/AVG	339 880 €/QALY	Diagramme de Tornado					
						[redacted]					
						Analyse de sensibilité probabiliste					
						La probabilité de 80% pour trastuzumab déruxtécane d'être coût-efficace est atteinte pour une disposition à payer de 404 000 €/QALY.					
						Courbe d'acceptabilité					



Variation du RDCR en fonction du prix



Analyse principale : 339 880 €/QALY	RDCR	
Baisse de prix [REDACTED]	318 386 €/QALY	-6,3%
Baisse de prix [REDACTED]	296 893 €/QALY	-12,6%
Baisse de prix [REDACTED]	275 399 €/QALY	-18,9%

Analyse de sensibilité en scénario

Principales hypothèses sources d'incertitude

Analyse principale : 339 880 €/QALY	RDCR	
Horizon temporel de 5 ans	407 634 €/QALY	+20,0%
Absence de prise en compte du partage de flacon	390 107 €/QALY	+14,8%
Scores d'utilité ED-5D-3L	361 820 €/QALY	+6,5%
Scores d'utilité à partir d'un MMMR	356 731 €/QALY	+5%
SG trastuzumab emtansine : KM + Log-logistique	318 741 €/QALY	-6,2%
SG : HR essai DB03 jusqu'à 33 mois puis HR=1	317 941 €/QALY	-6,5%
Scores d'utilité : l'étude de Lloyd et al. 2006	267 563 €/QALY	-21,3 %
Scores d'utilité : avis trastuzumab emtansine 2014	250 537 €/QALY	-26,3 %
SG extrapolation indépendante (gamma généralisée)	197 848 €/QALY	-41,8%
SG extrapolation dépendante (gamma généralisée)	179 674 €/QALY	-47,1 %

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

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM	Réserve
Objectif		
Étudier les conséquences financières de l'introduction de trastuzumab déruxtécán sur les dépenses de l'Assurance Maladie dans le traitement du cancer du sein HER2 positif non résecable ou métastatique ayant reçu préalablement au moins une ligne de traitement anti-HER2, en substitution de trastuzumab emtansine. L'impact de l'extension d'indication sur l'indication précédente en 3^e ligne et plus est pris en compte dans l'analyse.	L'objectif de l'analyse d'impact budgétaire n'est pas superposable à l'AMM obtenue et à l'indication demandée au remboursement. La prise en charge thérapeutique des patients atteints d'un cancer du sein HER2 positif non résecable ou métastatique en France ne se limite pas au trastuzumab emtansine. Ainsi, la restriction du périmètre de l'analyse d'impact budgétaire à une comparaison versus trastuzumab emtansine uniquement, ne permet pas d'évaluer l'impact budgétaire de l'introduction du trastuzumab déruxtécán par rapport à l'ensemble des comparateurs pertinents dans l'indication étudiée (cf Scénarios comparés).	Aucune
Choix structurants		
Perspective : Assurance Maladie obligatoire (AMO)	Conforme	Aucune
Horizon temporel : 3 ans (2022 à 2024) L'industriel justifie l'horizon temporel de 3 ans plutôt que 5 ans par l'incertitude qui entoure les prévisions des parts de marché et le rythme de pénétration attendue du produit après 3 ans. L'horizon à 3 ans serait suffisant pour simuler l'impact budgétaire annuel sous une hypothèse [REDACTED].	- Un horizon de 3 ans est acceptable, considérant les alternatives thérapeutiques en cours de développement clinique par d'autres laboratoires pharmaceutiques et qui sont susceptibles de revendiquer une indication à la même place thérapeutique dans les années à venir : le tucatinib en association à trastuzumab emtansine et le trastuzumab emtansine en association à l'atézolizumab (études de phase III HER2CLIMB02 et KATE3 respectivement). - Un taux de pénétration [REDACTED] de trastuzumab déruxtécán est supposé sur le marché avec un taux estimé à un maximum de [REDACTED] à l'année 3. Selon l'industriel, il n'est pas attendu que trastuzumab déruxtécán prenne une place plus importante que celle modélisée à 3 ans, les années suivantes seraient donc représentées à l'identique en l'absence d'information permettant d'anticiper l'impact de l'arrivée de nouveaux comparateurs.	Aucune
Population d'analyse : identique à celle de l'analyse de l'efficacité	Conforme	Aucune
Population cible : - Sources de données - Données de l'INCa : nouveaux cas de cancer du sein en 2018 ;	L'estimation de la population cible repose sur des données assez récentes et des hypothèses acceptables, notamment l'hypothèse de croissance de la population concernée par la demande de remboursement sur l'ensemble de l'horizon temporel.	Aucune

Évaluation déposée par l'industriel				Analyse critique SEM		Réserve
- Littérature épidémiologique/clinique (cf. références) : différentes étapes de calcul de la population cible selon le stade de la maladie (cf. Figure 29 dans le Complément D) ; - Hypothèse : population incidente supposée croissante sur l'horizon temporel avec l'application d'un taux d'accroissement annuel de la population de 0,60% selon les données de l'INSEE. – Estimation :						
Population concernée par la demande de remboursement (2L+)				A1	A2	A3
				4099	4123	4149
Scénarios comparés : - Sans trastuzumab déruxtécane en 2^e ligne : trastuzumab emtansine uniquement ; - Avec trastuzumab déruxtécane en 2^e ligne : introduction de trastuzumab déruxtécane en substitution de trastuzumab emtansine fondé sur des hypothèses de pénétration du produit dans l'indication évaluée (cf. Parts de marché).				- Au même titre que l'ACU, trastuzumab emtansine est le seul comparateur retenu dans l'analyse d'impact budgétaire. - Les résultats de l'étude portant sur les intentions de prescriptions à la suite de l'arrivée de trastuzumab déruxtécane, ont montré une part de marché de trastuzumab déruxtécane projetée à ■■■■, une réduction de la part de marché de trastuzumab emtansine de 81% à ■■■■ et des autres traitements de 19% à ■■■■ (Figure 31). Ainsi il semble que trastuzumab déruxtécane se substitue préférentiellement à trastuzumab emtansine, avec un impact, certes négligeable, sur les autres traitements disponibles mais qui ne peut être exclue, ni précisément quantifié dans le futur sur la base de cette étude. - Une discussion plus approfondie sur l'impact de l'exclusion de certains comparateurs sur la robustesse des résultats de l'impact budgétaire eut été utile.		Mineure
Modélisation de l'AIB et hypothèses						
Modèle à cohortes incidentes et prévalentes est choisi. Chaque année une nouvelle cohorte de patients est éligible à un traitement de ligne N (i.e 2^e L). Ces nouveaux patients forment la population incidente. Les patients toujours traités au cours de l'année suivante forment la population prévalente. Ils appartiennent à la population prévalente jusqu'à leur passage en ligne N+1. Les patients entrant en ligne N+1 sont considérés comme étant des patients incidents pour cette nouvelle ligne de traitement. Les principales hypothèses du modèle sont : - seule une seule ligne de traitement ultérieure est prise en compte ; - les patients incidents de la 3^e ligne en Année 1 sont pris en compte en se basant sur l'estimation de la population cible de l'Année 0 et de la répartition des traitements reçus en 3^e ligne après progression sous trastuzmab emtansine en 2e ligne.				Le modèle retenu est acceptable.		Aucune

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM	Réserve
- Le flux de patient entre la ligne N et la ligne N+1 dépend des durées de traitements propre à chaque comparateur. - La sortie du modèle est associée à l'arrêt du traitement de 3^e ligne. Le schéma du modèle est présenté dans le Complément D (Figure 32).		

Parts de marché et population rejointe

Distribution des parts de marché en 2^e ligne :

Scénario sans trastuzumab déruxtécane	A1	A2	A3	Source
Trastuzumab déruxtécane	0%	0%	0%	Étude de marché menée en 2 ^e ligne
Trastuzumab emtansine	100%	100%	100%	

Scénario avec trastuzumab déruxtécane

A1	A2	A3	Source
Trastuzumab déruxtécane			Étude de marché déterminant la répartition des traitements en 2 ^e ligne après l'arrivée du produit en 2 ^e ligne.
Trastuzumab emtansine			

Données observées dans l'accès précoce en 2022.

Distribution des parts de marché en 3e ligne : dépend du traitement reçu en 2ème ligne.

Scénario sans trastuzumab déruxtécane	A1	A2	A3	Source de données
Trastuzumab déruxtécane				Étude de marché A+A réalisée en 2021 et en 2022 pour déterminer la répartition de l'utilisation des
Trastuzumab emtansine				
Lapatinib + capécitabine				

Scénario sans trastuzumab déruxtécane : acceptable

Scénario avec trastuzumab déruxtécane : les scénarios attendus suggérant l'hypothèse d'une [REDACTED] pénétration de trastuzumab déruxtécane sur le marché restent en partie incertains mais plausibles au regard des résultats de l'essai DB03 confortant son bénéfice clinique par rapport au trastuzumab emtansine, avec néanmoins un surcroît de toxicité.

Deux scénarios alternatifs sont proposés : celui où trastuzumab déruxtécane devient le [REDACTED] de 2^e ligne prescrit à [REDACTED] des patients en année 3 (IB +10%) et celui où trastuzumab déruxtécane et trastuzumab emtansine restent [REDACTED] (IB -38%).

Aucune

Évaluation déposée par l'industriel					Analyse critique SEM	Réserve
Tucatinib + trastuzumab + capécitabine				traitements en 3e ligne en France.		
Trastuzumab + capécitabine						
Scénario avec trastuzumab déruxtécane	A1	A2	A3	Source de données		
Trastuzumab déruxtécane				Étude de marché réalisée pour déterminer la répartition de l'utilisation des traitements en 2 ^e ligne et son impact sur la 3 ^e ligne.		
Trastuzumab emtansine						
Lapatinib + capécitabine						
Tucatinib + trastuzumab + capécitabine						
Trastuzumab + capécitabine						
Population rejointe :						
La population rejointe annuelle se compose de l'ensemble des patients incidents et prévalents traités par un comparateur sur une année.						
	Produit	A1	A2	A3	Cumul	
Scénario SANS ENHERTU en 2e ligne						
	Trastuzumab emtansine	1 296	1 303	1 311	3 910	
Scénario AVEC ENHERTU en 2 ^e ligne						
	Trastuzumab déruxtécane					
Détail des flux de patients par an	Année N					
	Issus de l'année N-1					

Évaluation déposée par l'industriel					Analyse critique SEM	Réserve
	Trastuzumab emtansine	■	■	■		
Données cliniques intégrées dans le modèle :						
En analyse principale, les données de durées médianes de traitement (DoT) sont utilisées pour estimer les durées sur lesquelles sont appliquées les coûts de traitement. Ce choix est retenu afin d'être représentatif des pratiques attendues en vie réelle et de prendre en compte, notamment, les arrêts de traitement liés à des événements indésirables. Plusieurs analyses de sensibilité en scénario sont proposées pour testées des durées de traitements alternatives.					Des choix différents de ceux retenus dans l'ACU sont adoptés : - à la différence de l'ACU, les durées de traitement en 2^e ligne repose sur la durée médiane de DoT et non de la DdT. La DoT médiane a été privilégiée dans l'AIB car cette information était disponible pour tous les traitements évalués en 2^e et 3^e ligne. - l'utilisation de la DdT est plus fiable pour prédire les arrêts de traitements en particulier pour les molécules ayant une toxicité spécifique pouvant conduire à des arrêts de traitement. La DoT est problématique dans le cas de nombreuses données manquantes et où la dernière dose reçue ne reflète pas l'arrêt du traitement. - si on privilégie une homogénéité de la méthode pour estimer la durée de traitement pour la 2^e ligne et les lignes ultérieures à partir de la DoT médiane, nous perdons de la précision sur la durée de traitement modélisée. Néanmoins, l'approche est jugée acceptable dans la mesure où la DoT médiane de trastuzumab déruxtécane en 2^e ligne est proche de la DdT médiane (18,2 mois versus 18,4 mois). - l'industriel a présenté plusieurs analyses de sensibilité en scénario, pour explorer l'incertitude entourant la méthode d'estimation des durées de traitement, faisant varier l'IB de -49% à +31%. À noter, que ces 2 bornes reposent sur une approche non homogène d'estimation de la durée de traitement entre la 2^e ligne et la 3^e ligne. Lorsque la même approche que l'ACU est appliquée pour estimer les durées de traitement en 2^e et 3^e ligne, l'impact budgétaire baisse de -4,2%. Le détail et les résultats de tous les scénarios sont présentés dans le complément D.	Aucune
		Trastuzumab déruxtécane	Trastuzumab emtansine			
Analyse de référence	Médianes de DoT observées dans DB03	18,2 mois	6,9 mois			
Scénario	Médianes de DdT observées dans DB03	18,4 mois	7,1 mois			
Lignes ultérieures						
		Analyse référence	Scénario			
		Médiane DoT	Médiane DdT			
Trastuzumab déruxtécane		11,3 mois	11,7 mois			
Trastuzumab emtansine		4,2 mois	4,2 mois*			
Lapatinib + capécitabine		4,7 mois	5,0 mois			
Tucatinib + trastuzumab + capécitabine		5,8 mois	5,3 mois*			
Trastuzumab + capécitabine		4,4 mois	4,5 mois			
*recalcul (cf analyse critique sur l'ACU)						
**DdT : temps entre la date de randomisation dans l'essai et la date d'arrêt de traitement quel que soit sa cause ou le décès et calculée sur la population ITT. Patients encore sous traitement sont censurés.						

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM	Réserve
***DoT : différence entre la date de dernière dose et la date de première dose, ajustée sur une année et prenant en compte les interruptions de traitement.		
Coûts pris en compte		
La méthodologie et les postes de coûts pris en compte dans l'AIB sont identiques à celles de l'analyse de l'efficacité avec mise à jour pour tenir compte de la perspective AMO.	Les critiques faites pour le modèle d'efficacité sont valables pour l'analyse d'impact budgétaire. Une hypothèse de partage de flacon absolu est considérée. Bien que cette hypothèse soit pertinente et relève des bonnes pratiques, elle interroge au regard de la durée de conservation limitée du produit. Sans cette hypothèse, l'impact budgétaire cumulé à 3 ans augmente d'environ 4,6%.	Mineure
Analyses de sensibilité		
Analyses de sensibilité sur la variabilité des bornes des paramètres du modèle : - Paramètres (liste complète dans le Complément D) : poids moyen, taille de la population cible, les coûts, les durées de traitement ; - Choix des bornes : bornes arbitraires de +/- 10% Analyses de sensibilité en scénario : - Baisse du prix d'acquisition de trastuzumab déruxtécane (prix PPTTC) : [REDACTED] - Autres analyses (liste complète dans le Complément D) : - Durées de traitement alternatives ; - Parts de marché de trastuzumab déruxtécane alternatives ; - Poids moyen des patients français.	L'exploration de l'incertitude est acceptable.	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	Analyse de l'incertitude
--	--------------------------

Population rejointe : distribution de la population annuelle parmi les options thérapeutiques au total (lignes 2 et 3 confondues)

Populations d'intérêt	Produit	A1	A2	A3	Cumul
Scénario SANS ENHERTU en 2e ligne					
Répartition de la population en Patients-année	Trastuzumab déruxtécán				
	Trastuzumab emtansine	1 296	1 303	1 311	3 910
	Lapatinib + capécitabine	247	248	250	745
	Tucatinib + trastuzumab + capécitabine	404	407	409	1 220
	Trastuzumab + capécitabine	180	181	182	542
	Total				
Scénario AVEC ENHERTU en 2e ligne					
Répartition de la population en Patients-année	Trastuzumab déruxtécán				
	Trastuzumab emtansine	1 166	549	521	2 236
	Lapatinib + capécitabine	236	175	115	526
	Tucatinib + trastuzumab + capécitabine	387	351	648	1 386
	Trastuzumab + capécitabine	172	130	100	401
	Total				

Impact budgétaire

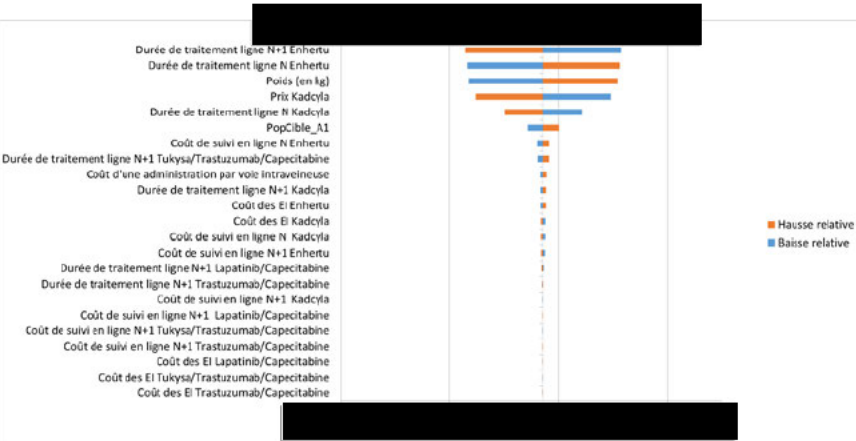
Années	A1	A2	A3	Cumul
Impact budgétaire en 2e ligne				
IB coûts d'acquisition				
IB coûts d'administration	861 289 €	6 245 799 €	12 857 456 €	19 964 545 €

Analyse de sensibilité déterministe

Toutes choses égales par ailleurs, les paramètres qui ont le plus d'impact sur l'estimation de l'impact budgétaire sont le prix de trastuzumab déruxtécán, sa durée de traitement en 2e et 3e ligne de traitement et le poids moyen des patients. L'intégralité des analyses sont présentées dans le complément C.

Paramètres	Borne Basse	Borne Haute	Variation borne basse	Variation borne haute
Prix de trastuzumab déruxtécán			-17%	+17%
Durée de traitement de trastuzumab déruxtécán en 2 ^e L	16,38	20,02	-9%	+9%
Durée de traitement de trastuzumab déruxtécán en 3 ^e L	10,17	12,43	-9%	+9%
Poids moyen	56,2	68,6	-9%	+9%

Diagramme de Tornado



IB coûts de suivi	301 559 €	2 139 817 €	4 218 073 €	6 659 449 €
IB coûts des EI	327 941 €	2 325 123 €	4 575 622 €	7 228 686 €
IB total				
Impact budgétaire en 3e ligne				
IB coûts d'acquisition				
IB coûts d'administration	-611 156 €	-4 099 673 €	-6 673 197 €	-11 384 026 €
IB coûts de suivi	-252 333 €	-1 597 978 €	-2 082 466 €	-3 932 777 €
IB coûts des EI	-292 260 €	-2 068 774 €	-3 960 478 €	-6 321 511 €
IB total				
Impact budgétaire TOTAL				
IB coûts d'acquisition				
IB coûts d'administration	250 133 €	2 146 126 €	6 184 259 €	8 580 518 €
IB coûts de suivi	49 225 €	541 839 €	2 135 607 €	2 726 672 €
IB coûts des EI	35 681 €	256 349 €	615 144 €	907 175 €
IB total				

Analyse de sensibilité sur le prix d'ENHERTU

	PPTTC	Impact budgétaire	Variation de l'impact budgétaire
Analyse de référence			/
Diminution de			-8,35%
Diminution de			-16,71%
Diminution de			-25,06%

Analyse en scénario

Les analyse de sensibilité en scénario qui ont le plus d'impact sur l'estimation de l'impact budgétaire portent sur les durées de traitement et la proportion de patients recevant une 3e ligne.. Le détail de ces scénarios sont présentés dans le Complément D.

Analyse de sensibilité	Impact budgétaire	Variation
Impact budgétaire de l'analyse de référence :		
77% de patients traités en 3e ligne		+20,5%
Durée de traitement : DdT extrapolées en 2e ligne et en 3e ligne		+11,5%
de part de marché pour trastuzumab déruxtécane en année 3		+10,2%
Pas de partage de flacon		+4,6%

Poids médian des patients français : 65 kg	██████████	+3,7%
Durée de traitement : DdT médianes en 2e ligne et en 3e ligne	██████████	-4,2%
Durée de traitement : SSP extrapolées en 2e ligne et en 3e ligne	██████████	-25,2%
Durée de traitement : SSP issues des sources retenues en analyse de référence en 2° ligne et en 3° ligne	██████████	-27,4%
Durée de traitement : DdT moyenne en 2e ligne et en 3e ligne	██████████	-45,3%

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

4.1. Présentation de la méthodologie

4.1.1. Choix structurants

Tableau 6. Choix structurants de l'analyse de référence

Libellé	Choix structurants	Justification/référence	Analyse de sensibilité
Population d'analyse	Adultes présentant un cancer du sein HER2 positif non résécable ou métastatique ayant reçu préalablement au moins une ligne de traitement anti-HER2.	Population pour laquelle le remboursement est sollicité sur la base de la population et des résultats de l'étude DESTINY-BREAST03.	/
Horizon temporel	10 ans.	Cohérence avec l'histoire naturelle de la maladie et autres avis économiques dans la pathologie. Arbitrage tenant compte de l'incertitude associée à l'extrapolation.	5 ans (AS 1a) 15 ans (AS 1b)
Taux d'actualisation	2,5% sur les coûts et les résultats.	Recommandations de la HAS (33).	0% (AS 2a) 4,5% (AS 2b)
Intervention comparées	KADCYLA	Répond à l'objectif de l'analyse et à la demande de remboursement : la place d'ENHERTU dans la stratégie thérapeutique est attendue en substitution de KADCYLA.	/

Source : Rapport technique de l'industriel du 31/03/2023

Une étude de marché a été conduite afin d'évaluer l'impact sur les intentions de prescriptions de l'arrivée d'ENHERTU en 2e ligne. Cette étude a porté sur les traitements utilisés au moment de l'évaluation en 2e ligne, ainsi que sur l'évolution des intentions de prescriptions dans les années à venir considérant l'arrivée d'ENHERTU.

Cette étude de marché a été conduite en deux temps :

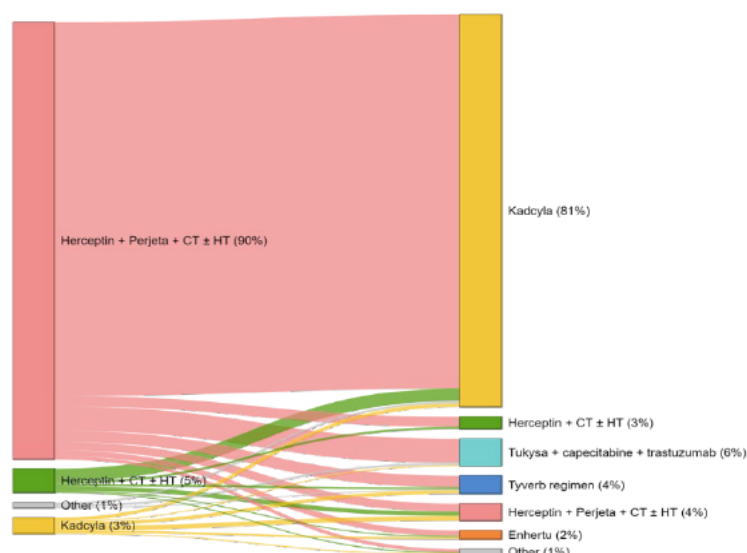
- 1^{ère} vague entre janvier 2021 et juillet 2021 réalisée avec des résultats hypothétiques pour ENHERTU dès la 2e ligne ;
- 2^e vague entre août 2021 et février 2022 réalisée avec les résultats de l'étude DESTINY-BREAST03.

Pour chacune de ces vagues d'analyses, 60 médecins ont répondu, représentant un nombre de données portant sur 421 patients pour la 1^{re} vague et 420 patients pour la 2^e vague.

➔ Répartition des traitements de 2^e ligne au moment de l'étude

- La figure suivante présente la synthèse de l'étude de marché concernant les prescriptions de 2^e ligne en 2021.
- KADCYLA occupe une place prépondérante en 2^e ligne de traitement avec 81% de part de marché. Le reste du marché est réparti entre plusieurs options de traitement dont certaines n'ont pas d'AMM à ce stade et qui représentent individuellement au maximum 6% du marché.

Figure 1. Répartition des traitements en séquence entre la ligne 1 et 2



Source : Rapport technique de l'industriel du 31/03/2023

Tableau 7. Inclusion des comparateurs dans le modèle

Traitements	Taux d'utilisation	Données cliniques disponibles	Inclusion / Exclusion	Justification	Impact sur la portée de la conclusion
KADCYLA	81%	Oui	Inclus	Indiqué dans la prise en charge des patients Bras comparateur de l'étude DESTINY-BREAST03	/
HERCEPTIN + chimiothérapie avec ou sans hormonothérapie	<5%	Absence de données disponibles dans cette indication	Exclus	Absence de données de comparaisons indirectes robustes permettant de présenter les résultats en frontière d'efficacité. KADCYLA considéré comme le	Mineur
HERCEPTIN + PERJETA + chimiothérapie avec ou sans hormonothérapie	<5%	Absence de données disponibles dans cette indication	Exclus		
TYBERB en association	<5%	Absence de données disponibles dans cette indication	Exclus		

Traitements	Taux d'utilisation	Données cliniques disponibles	Inclusion / Exclusion	Justification	Impact sur la portée de la conclusion
TUKYSA HERCEPTIN XELODA	≈5%	Absence de données disponibles dans cette indication (TUKYSA en association ne dispose pas d'AMM dans cette indication)	Exclus	traitement de référence. ENHERTU arrive en substitution de KADCYLA.	

Source : Rapport technique de l'industriel du 31/03/2023

4.1.2. Modélisation

4.1.2.1. Population simulée

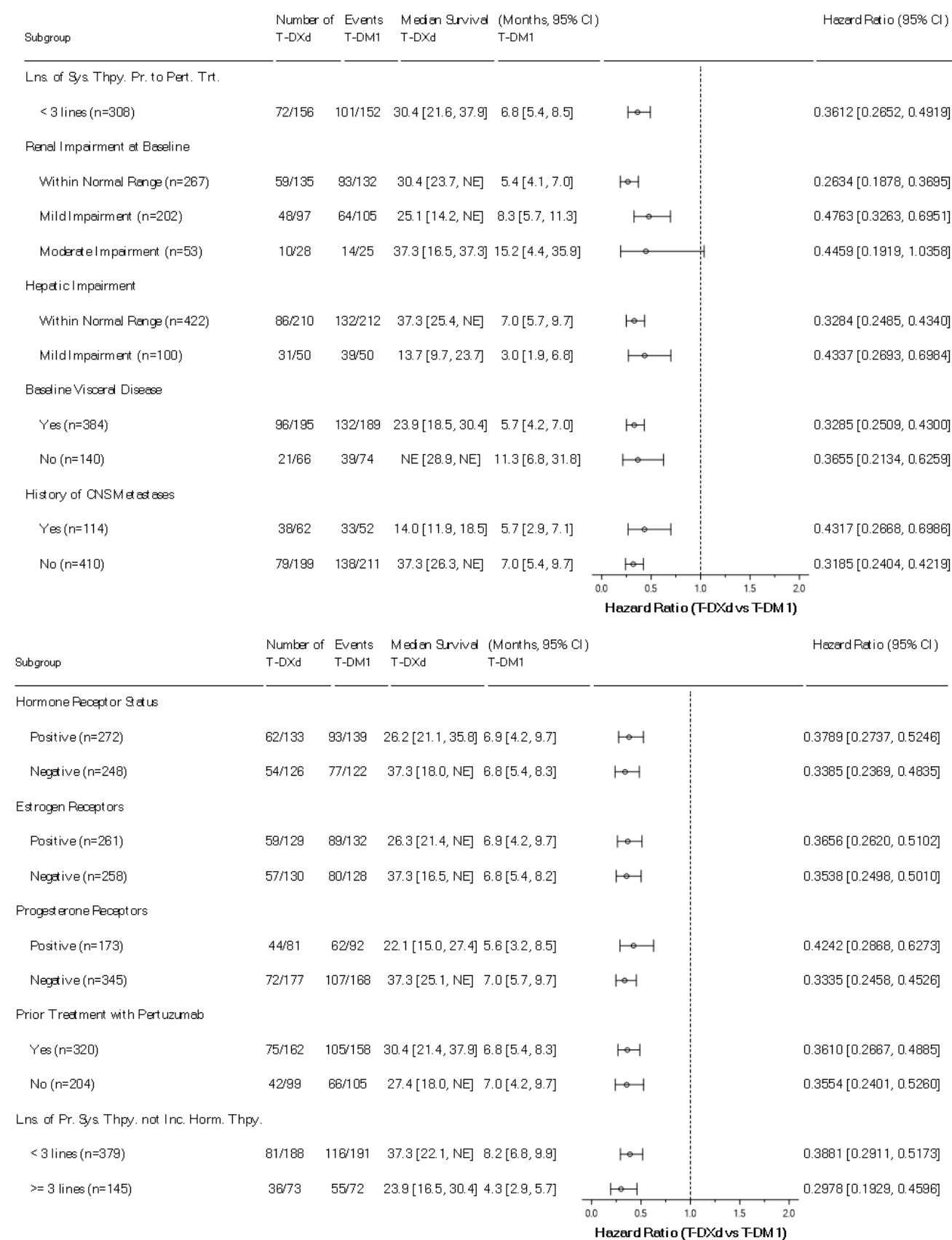
Tableau 8 : Caractéristiques de la population simulée dans l'analyse de référence (date du gel de la base : 21 mai 2021) – Etude DESTINY-BREAST03

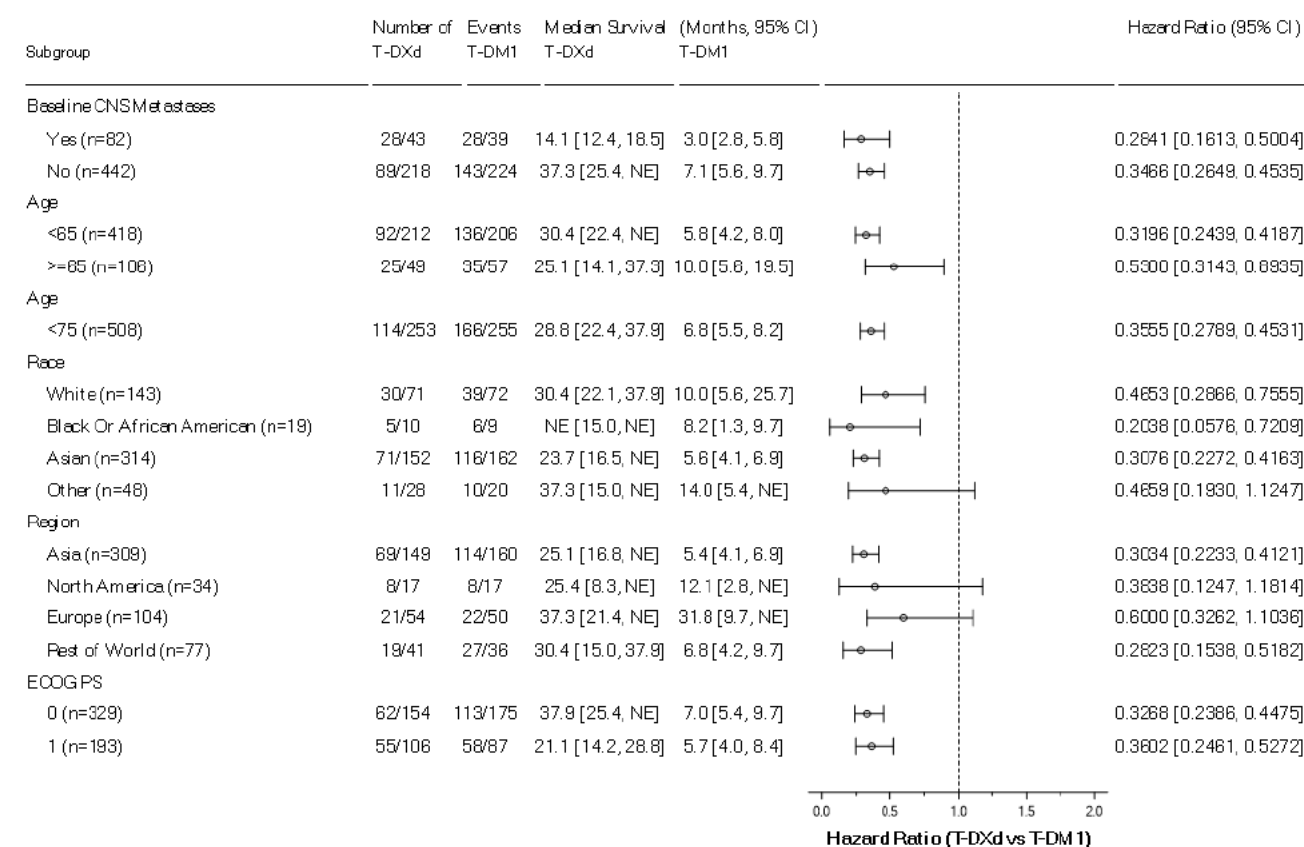
	Bras N = 261	ENHERTU	Bras N = 263	KADCYLA	Total N = 524
Âge, années					
< 65	212 (81,2%)		206 (78,3%)		418 (79,8%)
≥ 65	49 (18,8%)		57 (21,7%)		106 (20,2%)
Moyenne (ET)	54,5 (11,11)		54,2 (11,84)		54,4 (11,47)
Médiane [min-max]	54,3 [27,9 ; 83,1]		54,2 [20,2 ; 83,0]		54,3 [20,1 ; 83,1]
Sexe (%)					
Homme	1 (0,4%)		1 (0,4%)		2 (0,4%)
Femme	260 (99,6%)		262 (99,6%)		522 (99,6%)
Poids (kg)					
Moyenne (ET)	62,8 (14,05)		62,0 (12,53)		62,4 (13,30)
Médiane [min-max]	59,3 [39,7 ; 120,7]		60,7 [32,1 ; 103,0]		60,0 [32,1 ; 120,7]
Statut récepteur RH					
Positif	133 (51,0%)		139 (52,9%)		272 (51,9%)
Négatif	126 (48,3%)		122 (46,4%)		248 (47,3%)
Indéterminé	1 (0,4)		1 (0,4)		2 (0,4%)
Manquant	1 (0,4)		1 (0,4)		2 (0,4%)
Traitement anticancéreux antérieur					
Trastuzumab	260 (99,6%)		262 (99,6%)		522 (99,8%)
Pertuzumab	162 (62,1%)		158 (60,1%)		320 (61,1%)

Taxane	260 (99,6%)	262 (99,6%)	522 (99,6)
Autre thérapie anti-HER2			
ITK anti-HER2	42 (16,1%)	36 (13,7%)	80 (15,3%)
Autre anticorps ou ADC anti-HER2	2 (0,8%)	3 (1,1%)	5 (1,0%)
Hormonothérapie	109 (41,8%)	112 (42,6%)	221 (42,2%)
Nombre de lignes de traitement anti-HER2 préalables, n (%)			
0-1	211 (80,8)	204 (77,6)	415 (79,2%)
≥2	50 (19,2)	59 (22,4)	109 (20,8%)
Maladie viscérale à l'inclusion			
Oui	195 (74,7%)	189 (71,9%)	384 (73,3%)
Non	66 (25,3%)	74 (28,1%)	140 (26,7%)
Métastases cérébrales à l'inclusion			
Oui	43 (16,5%)	39 (14,8%)	82 (15,6%)
Non	218 (83,5%)	224 (85,2%)	442 (84,4%)
Scores ECOG			
0	154 (59,0%)	175 (66,5%)	329 (62,8%)
1	106 (40,6%)	87 (33,1%)	193 (36,8%)
Manquant	1 (0,4%)	1 (0,4%)	2 (0,4%)

Source : Rapport technique de l'industriel du 31/03/2023

Figure 2 : Analyses en sous-groupes de l'essai DESTINY-BREAST03 (gel de la base de données au 25 juillet 2022)





Source : Rapport technique de l'industriel du 31/03/2023

Analyse de la représentativité de la population simulée

Tableau 9 : Caractéristiques des patientes l'étude de marché réalisée auprès de 60 médecins

	% de patientes en 2 ^e ligne
Avec comorbidités (N=202)	48,1%
Respiratoire/pulmonaire (N=51)	12,1%
Métastases cérébrales (N=66)	15,8%
Asymptomatique (N=43)	10,3%
Symptomatique (N=23)	5,5%
Dont :	
Stable	11,5%
Active	4,3%
Score ECOG	
ECOG 0-1	81%
ECOG 2+	19%
Charge de morbidité faible	19,3%
Charge de morbidité moyenne	56,2%
Charge de morbidité élevée	24,5%
Age	

< 60 ans (N=209)	49,8%
61-70 ans (N=122)	29,0%
71 – 80 ans (N=70)	16,7%
> 81 ans (N=19)	4,5%

Source : Rapport technique de l'industriel du 31/03/2023

Tableau 10 : Caractéristiques des patientes de la cohorte ESME.

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

Cohorte de référence (N=721)	
Médiane (Q1 ; Q3)	3,0 (2 ; 4)
Min ; Max	1 ; 8
<3	277 (38,4%)
≥3	444 (61,6%)
Statut de performance ECOG, n (%)	
0	113 (31,2%)
1	166 (45,9%)
2	65 (18,0%)
3	18 (5,0%)
Non disponible	359
Exposition antérieure au pertuzumab, n (%)	
Oui	279 (38,7%)
Non	442 (61,3%)
Traitements antérieurs reçu au stade métastatique, n (%)	
Chimiothérapie orale	320 (44,4%)
Anthracyclines	410 (56,9%)
Taxanes	663 (92,0%)
Anti-HER2	721 (100%)
Trastuzumab	694 (96,3%)
Autres anti-HER2	721 (100,0%)
Autres chimiothérapies IV ou thérapie ciblées	441 (61,2%)

Source : Rapport technique de l'industriel du 31/03/2023

Unicancer Report Summary – Tableau 4.2 page 15-16 et Tableau 4.3 page 17

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

Tableau 11 : Caractéristiques des patients selon les études et analyses disponibles

	DESTINY-BREAST03 (N=524) 2L+	EMILIA (N=91) 2L+	Etude de marché (N=420) 2L	Accès pré- coce (N=285) 2L	Cohorte ESME (N=721) Post KADCYLA (3L+)	ATUc (N=459) 3L+
Age						
Par classe d'âge	<65 : 79,8% ≥65 : 20,2%	NR	< 60 : 49,8% 61-70 : 29,0% 71 – 80 : 16,7% > 81 : 4,5%	<65 : 68,8% ≥65 : 31,2 %	NR	/
Moyenne (ET)	54,4 (11,47)	52,7 (10,9)	NR	58,3 (13,1)	56,2 (12,4)	/
Médiane [min-max]	54,3 [20,1 ; 83,1]	53,0 [24,0 ; 84,0]	NR	59,0 [20 ; 86]	56,0 [20 ; 89]	58 [28 ; 92]
Sexe						
Homme	0,4%	0,5%	NR	1,1%	/	0,9%
Femme	99,6%	99,5%	NR	98,9%	/	99,1%
Poids (kg)						
Moyenne (ET)	62,4 (13,30)	NR		67,2 (15,0)	/	/
Médiane [min-max]	60,0 [32,1 ; 120,7]	NR		65,0 [38 ; 139]	/	65 [38 ; 127]
Statut récepteur RH						
Positif	51,9%	55%	49%	37,5%	66,0%	67%
Négatif	47,3%	43%	50%	62,5%	33,1%	33%
Indéterminé	0,4%	/	/	/	0,8%	/
Manquant	0,4%	2%	/	/	/	N=26
Traitement anticancéreux antérieur						
Trastuzumab	99,8%	99,9%	95%	94,6%	96,3%	100%
Pertuzumab	61,1%	9,5%	90%		38,7%	79,3%

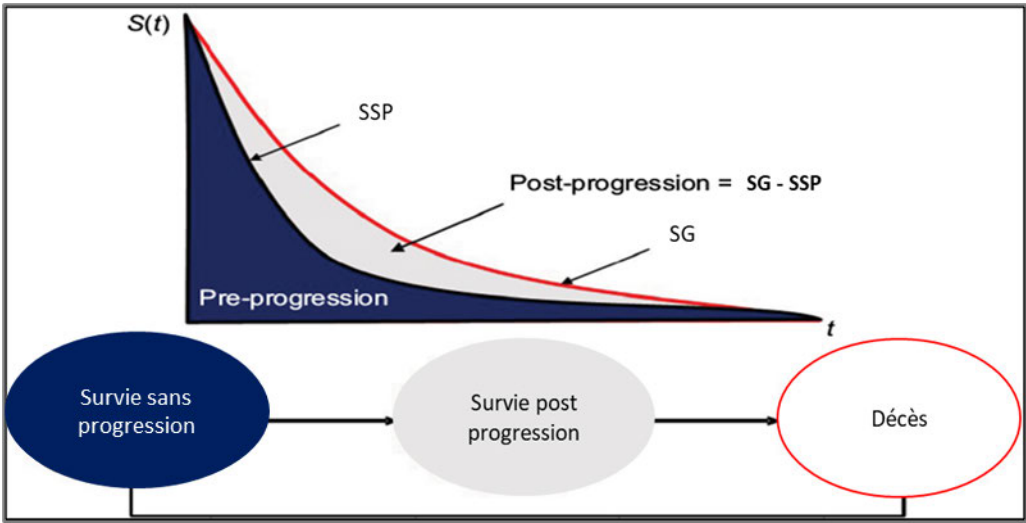
Taxane	99,6%	99,6%	+/- dans toutes les associations		92%	100%
Autre	15,3% : anti TKI 42,2% : hormonothérapie	41,2% : hormonothérapie	4%	6,2%	100%	100%
Nombre de lignes de traitement anti-HER2 préalables, (%)						
0-1	79,2%	61%	100%	100%	0%	0%
≥2	20,8%	39%	0%	0%	100%	100%
Maladie ou métastases viscérales à l'inclusion						
Oui	73,3% (maladie viscérale)	67,5% (maladie viscérale)	NR	39,1% (foie)	88,9% (métastases viscérales)	33,1% (foie)
Non	26,7%	32,5%	NR	/	11,1% (métastases non viscérales)	/
Métastases cérébrales à l'inclusion						
Oui	15,6%	NR	15,8%	33,1% (SNC)	39,9%(SNC/LCR)	28,1% (SNC)
Non	84,4%	NR	84,2%	/	/	/
Scores ECOG						
0	62,8%	62,3%	19%	40,0%	31,2% (sur N disponible)	36,4%
1	36,8%	37,8%	62%	51,6%	45,9% (sur N disponible)	54,0%
2+	0%	0%	19%	8,5%	23% (sur N disponible)	9,6%
Manquant	0,4%			/	49%	/

Source : Rapport technique de l'industriel du 31/03/2023

4.1.2.2. Structure du modèle

Type de modèle et états modélisés

Figure 3 : Structure du modèle : survie partitionnée à 3 états de santé

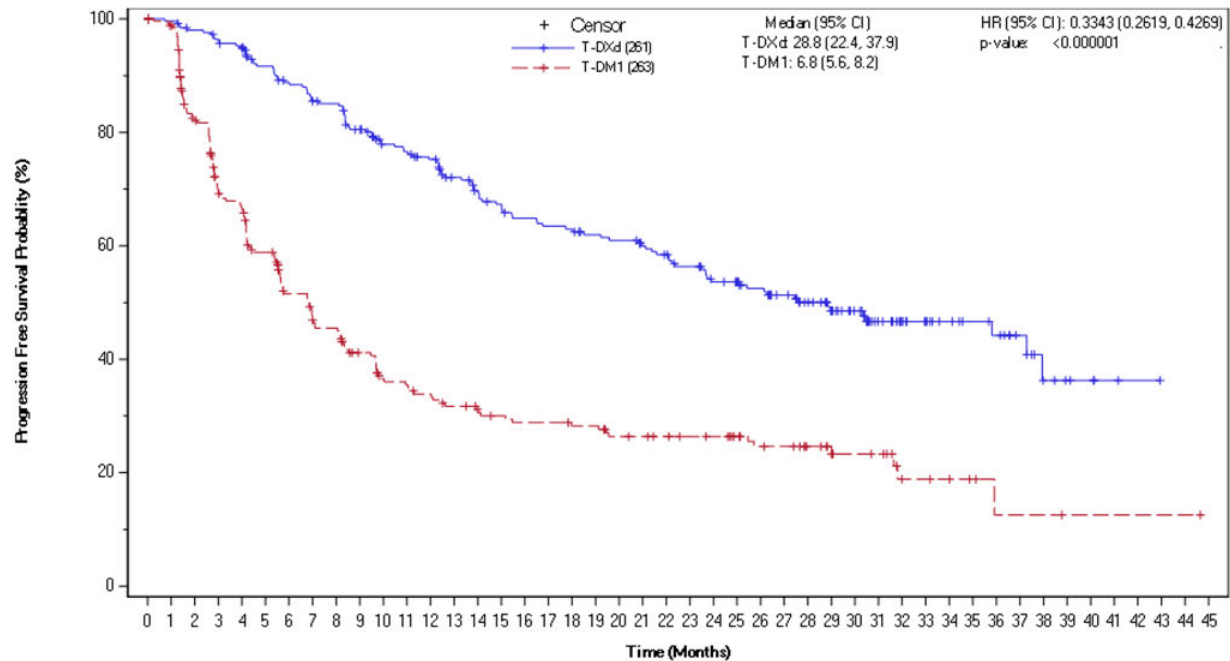


Source : Rapport technique de l'industriel du 31/03/2023

4.1.2.3. Estimation des courbes de survies

Survie sans progression :

Figure 4 : Courbes de Kaplan-Meier de la survie sans progression évaluée en aveugle par un CRI (critère de jugement principal) population FAS, date du gel de la base : 25 juillet 2022 _Etude DESTINY-BREAST03

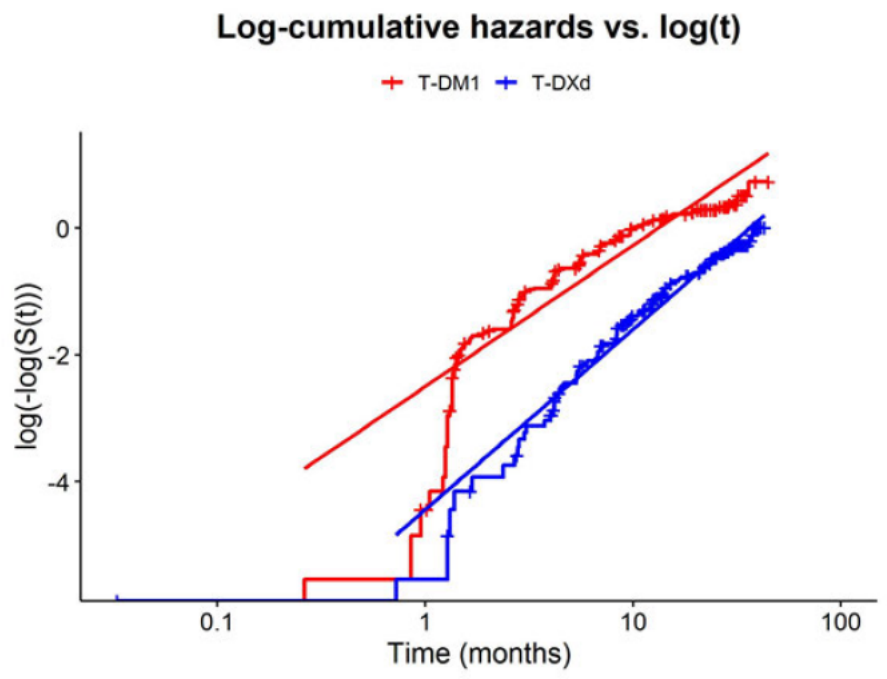


Subjects still at Risk:

T-DXd (261)	261	256	250	244	240	225	216	207	205	191	176	173	167	154	146	140	134	131	130	125	123	117	113	107	99	96	90	82	73	64	55	41	32	28	23	20	18	13	7	5	4	2	1	0
T-DM1 (263)	263	253	201	164	156	134	111	99	96	81	69	67	63	58	54	51	49	49	47	42	41	39	37	36	32	28	27	22	19	15	14	8	7	6	4	2	2	2	1	1	1	1	1	0

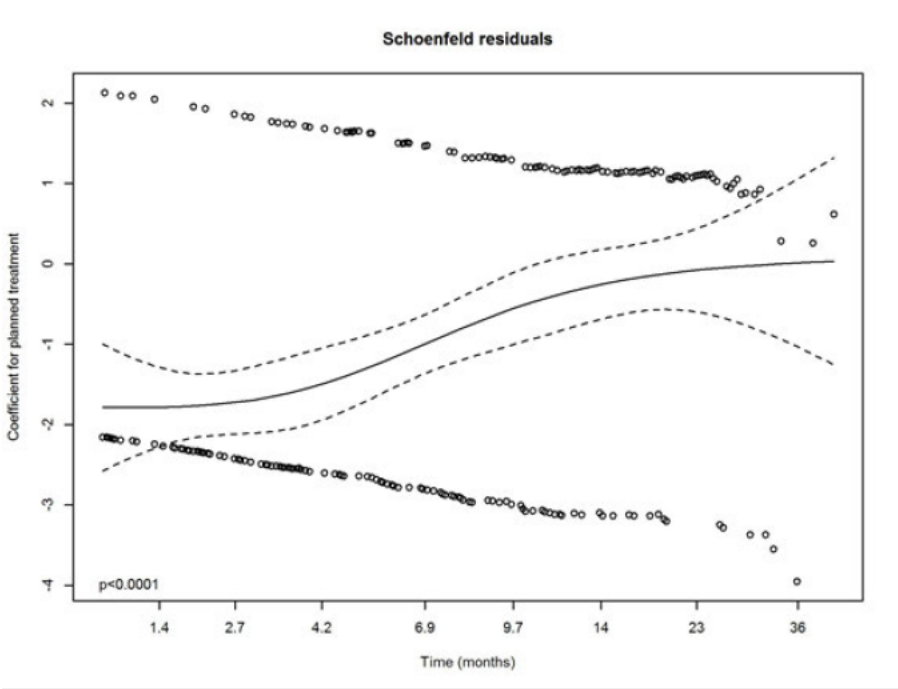
Source : Rapport technique de l'industriel du 31/03/2023

Figure 5 : courbes de risques log-cumulés de la SSP



Source : Rapport technique de l'industriel du 31/03/2023

Figure 6 : Résidus de Schoenfeld pour la SSP



Source : Rapport technique de l'industriel du 31/03/2023

— SSP du bras Kadcyla

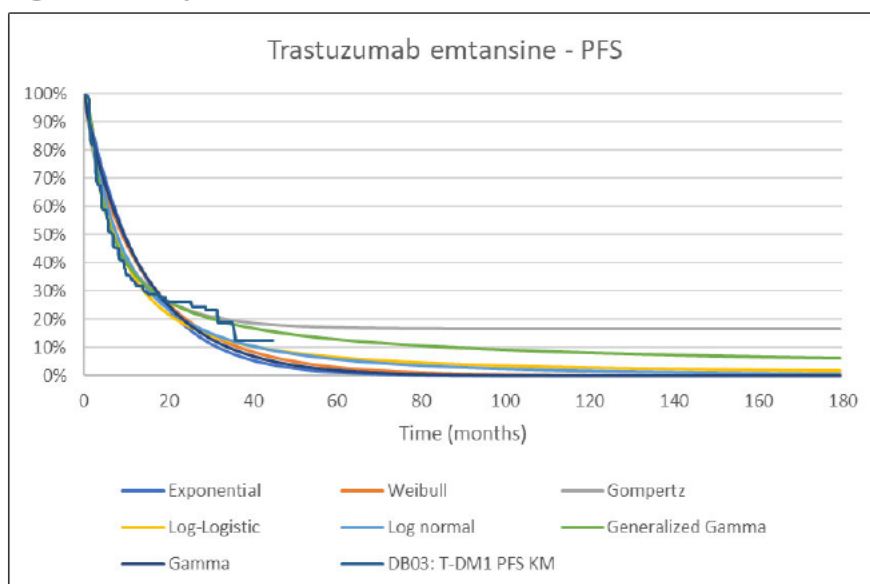
Tableau 12 : Critères AIC et BIC associés à l'extrapolation de la SSP pour KADCYLA

Fonctions paramétriques	AIC	BIC
Exponentielle	1242,695	1246,267
Weibull	1236,556	1243,701

Gompertz	1205,881	1213,025
Log-logistique (3)	1199,214	1206,359
Log-normale (2)	1190,883	1198,027
Gamma généralisée (1)	1168,078	1178,795
Gamma	1241,997	1249,141

Source : Rapport technique de l'industriel du 31/03/2023

Figure 7 : Extrapolation de la courbe de SSP de KADCYLA selon les différentes fonctions paramétriques



Source : Rapport technique de l'industriel du 31/03/2023

Tableau 13 : Taux de SSP dans le bras KADCYLA à différents temps de l'horizon temporel

Mois	6	12	24	36	48	60	120	Médiane SSP
KM DESTINY-BREAST03	50,2%	33,4%	26,4%	12,6%	/	/	/	6,8
Exponentielle	63,8%	40,7%	17,4%	7,4%	3,0%	1,3%	0,0%	9,0
Weibull	60,2%	40,1%	20,0%	10,6%	5,5%	3,1%	0,2%	8,3
Gompertz	54,1%	36,1%	23,7%	19,6%	17,9%	17,2%	16,7%	6,9
Log-logistique	54,7%	33,5%	17,9%	11,7%	8,3%	6,5%	2,8%	6,9
Log-normale	56,5%	35,9%	19,4%	12,2%	8,3%	6,0%	1,9%	7,6
Gamma généralisée	52,0%	35,2%	23,3%	18,1%	14,9%	12,9%	8,1%	6,2
Gamma	62,0%	40,8%	19,0%	9,0%	4,2%	2,0%	0,1%	9,0

Source : Rapport technique de l'industriel du 31/03/2023

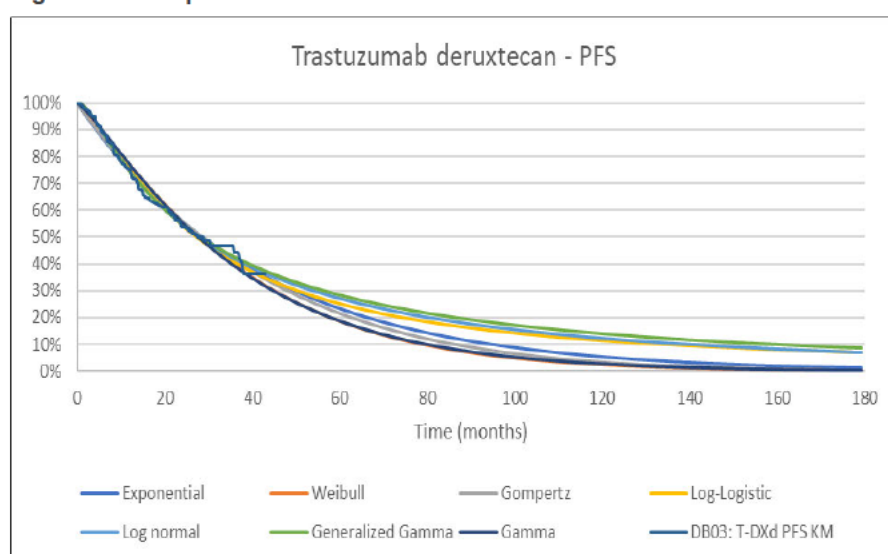
– SSP du bras Enhertu

Tableau 14 : Critères AIC et BIC associés à l'extrapolation de la SSP pour ENHERTU

Fonctions paramétriques	AIC	BIC
Exponentielle	1107,408	1110,972
Weibull	1106,290	1113,419
Gompertz	1109,297	1116,426
Log-logistique (3 AIC/2 BIC)	1101,238	1108,367
Log-normale (1)	1098,071	1105,200
Gamma généralisée (2AIC/3BIC)	1099,966	1110,660
Gamma	1105,035	1112,164

Source : Rapport technique de l'industriel du 31/03/2023

Figure 8 : Extrapolation de la courbe de SSP d'ENHERTU selon les différentes fonctions paramétriques



Source : Rapport technique de l'industriel du 31/03/2023

Tableau 15 : Taux de SSP dans le bras ENHERTU à différents temps de l'horizon temporel

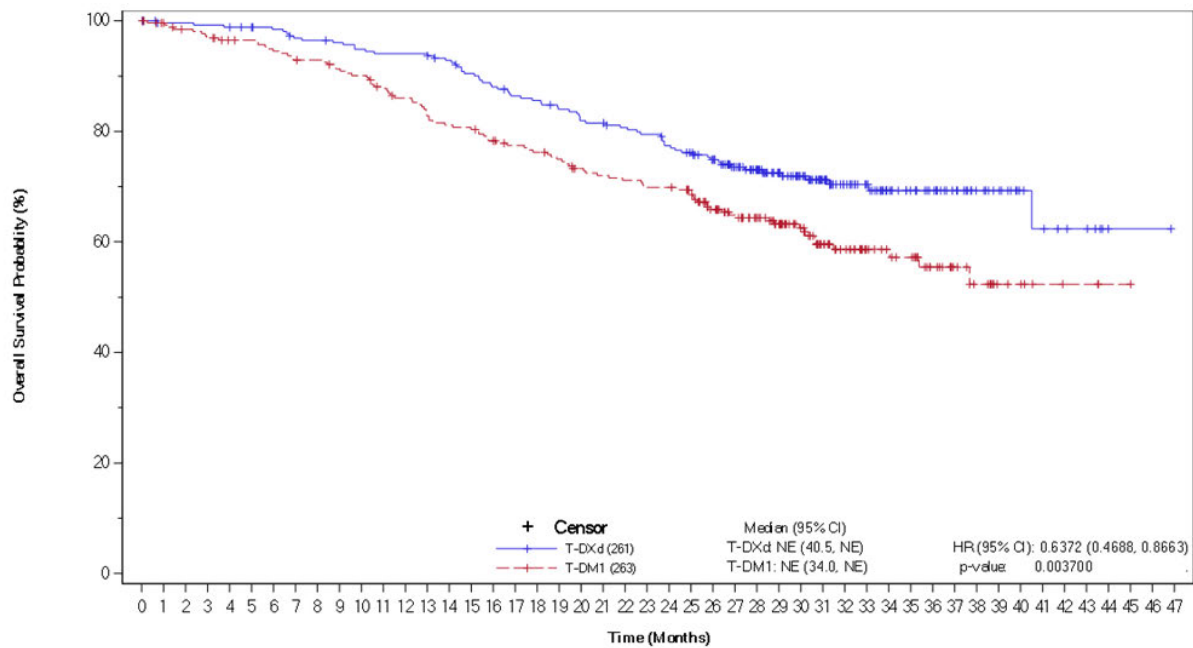
Mois	6	12	24	36	48	60	120	Médiane SSP
KM DESTINY-BREAST03	88,4%	75,2%	53,7%	44,2%	/	/	/	28,8
Exponentielle	86,0%	74,0%	55,7%	41,9%	31,0%	23,4%	5,5%	28,4
Weibull	88,5%	76,2%	55,5%	39,5%	26,9%	18,5%	2,2%	27,7
Gompertz	86,4%	74,5%	55,8%	41,3%	29,7%	21,5%	3,4%	28,4
Log-logistique	88,6%	74,8%	54,1%	40,5%	31,1%	25,0%	11,3%	27,0
Log-normale	88,2%	73,8%	54,4%	42,0%	33,1%	27,1%	12,3%	27,7
Gamma généralisée	88,1%	73,5%	54,4%	42,4%	33,9%	28,2%	13,8%	27,7
Gamma	88,9%	76,3%	55,3%	39,2%	26,9%	18,7%	2,7%	27,7

NA : Non atteinte

Source : Rapport technique de l'industriel du 31/03/2023

Survie globale :

Figure 9 : Courbe de Kaplan-Meier de la survie globale (population FAS, date du gel de la base : 25 juillet 2022) - Etude DESTINY-BREAST03

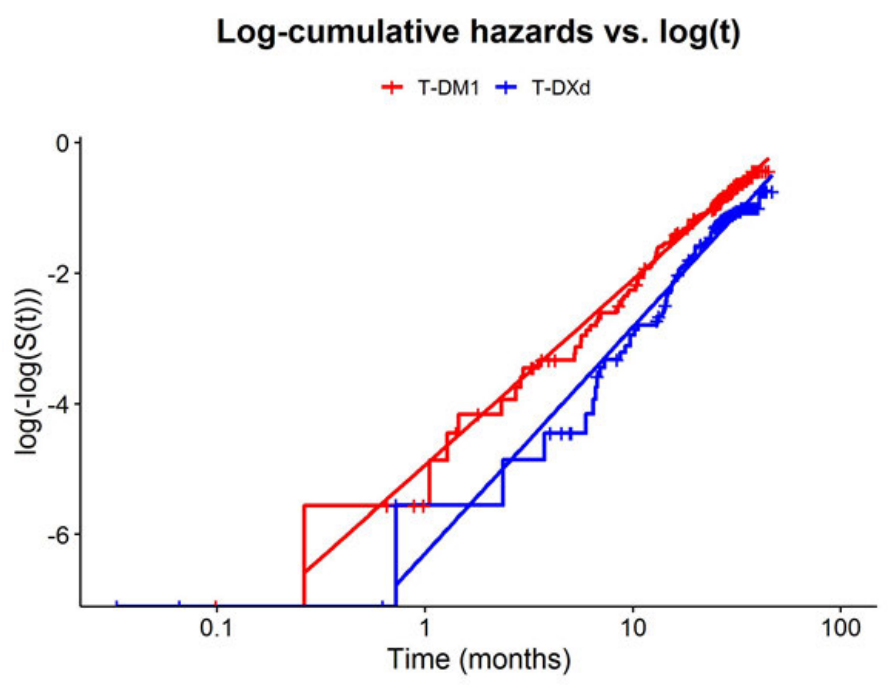


Subjects still at Risk:

T-DXd (261)	261	256	256	255	254	251	249	244	243	241	238	236	236	231	224	218	213	211	206	201	200	196	193	187	182	173	156	142	124	109	91	73	64	51	44	38	30	22	18	11	9	7	6	1	1	1	0
T-DM1 (263)	263	257	252	248	243	242	237	233	232	227	224	217	211	203	199	197	191	186	183	179	172	169	167	164	164	158	140	129	117	106	90	70	59	45	41	38	27	20	15	8	7	4	3	3	1	1	0

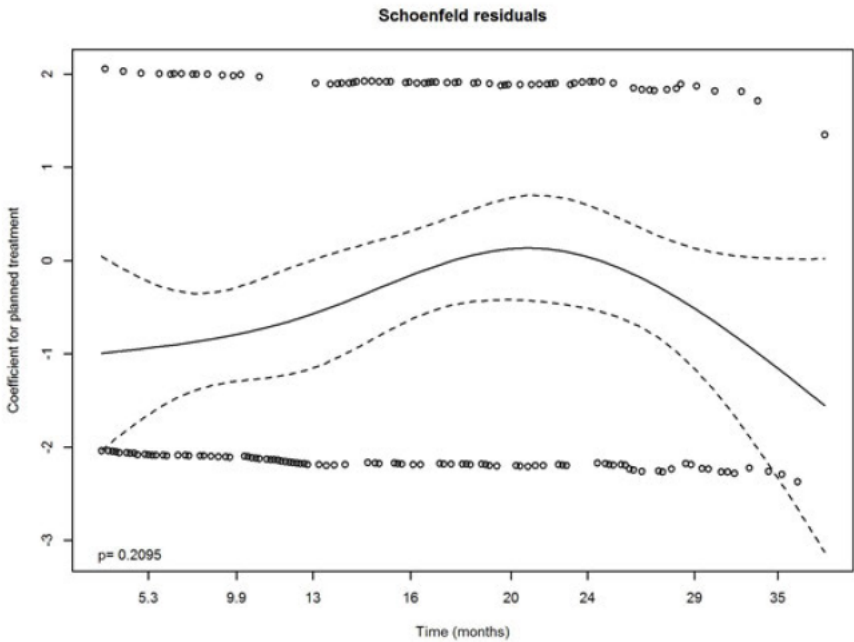
Source : Rapport technique de l'industriel du 31/03/2023

Figure 10 : courbes de risques log-cumulés de la SG



Source : Rapport technique de l'industriel du 31/03/2023

Figure 11 : Test des résidus de Schönefeld



Source : Rapport technique de l'industriel du 31/03/2023

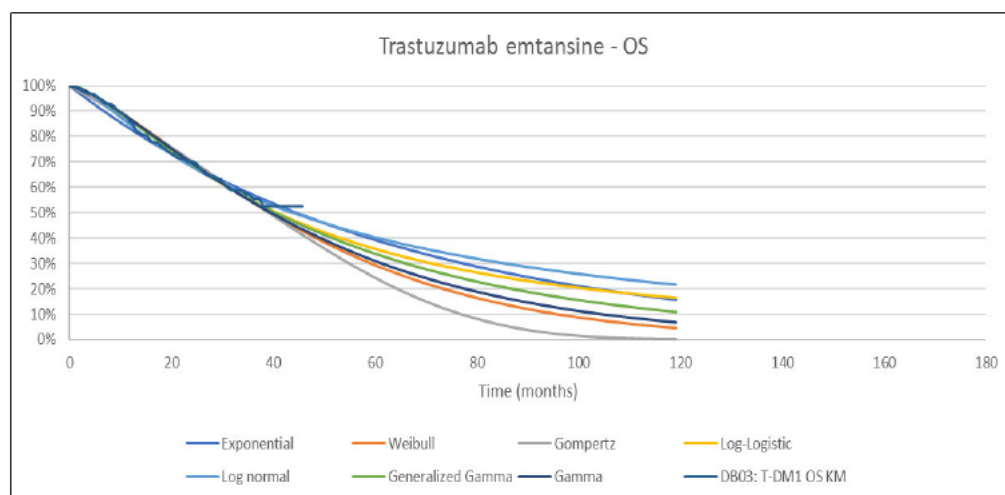
— SG du bras Kadcyla

Tableau 16 : Critères AIC et BIC associés à l'extrapolation de la SG pour KADCYLA

Fonctions paramétriques	AIC	BIC
Exponentielle	1807,113	1815,636
Weibull	1793,059	1805,844
Gompertz	1800,620	1813,404
Log-logistique (1)	1790,256	1803,040
Log-normale	1796,492	1809,276
Gamma généralisée (3)	1793,332	1810,378
Gamma (2)	1791,938	1804,723

Source : Rapport technique de l'industriel du 31/03/2023

Figure 12 : Courbes d'extrapolation paramétriques de KADCYLA à partir des données de DESTINY-BREAST03



Source : Rapport technique de l'industriel du 31/03/2023

Tableau 17 : Taux de survie de KADCYLA selon les différentes courbes paramétriques

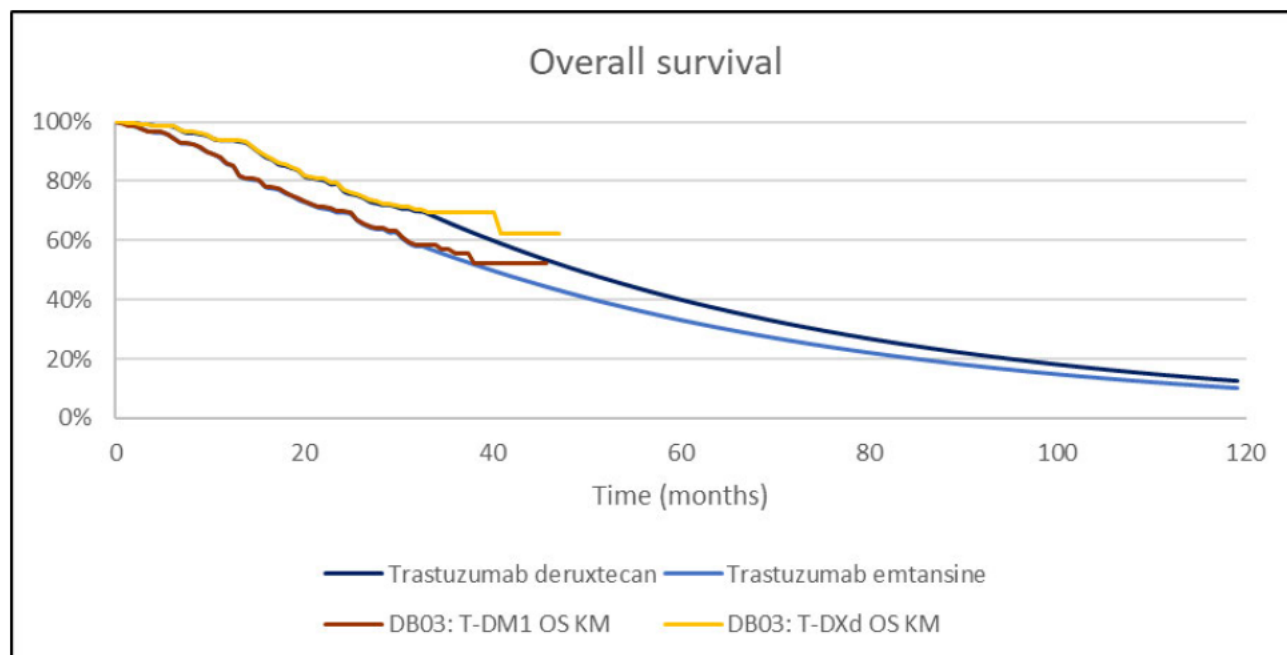
Temps (mois)	6	12	24	36	48	60	120	180	AIC	BIC
KM	94,1%	86,0%	69,9%	55,4%	/	/	/	/	/	/
Exponentielle	90,7%	82,3%	68,5%	57,0%	46,9%	39,0%	15,2%	6,0%	1807,1	1815,6
Weibull	94,4%	86,3%	69,7%	54,0%	39,9%	29,1%	4,3%	0,5%	1793,1	1805,8
Gompertz	92,9%	85,4%	70,1%	54,2%	37,8%	24,1%	0,1%	0,0%	1800,6	1813,4
Log-logistique (1)	94,5%	85,7%	68,6%	54,6%	43,4%	35,5%	16,2%	9,5%	1790,3	1803,0
Log-normale	93,7%	83,8%	67,9%	56,2%	46,9%	40,2%	21,5%	13,5%	1796,5	1809,3
Gamma généralisée (3)	94,4%	85,6%	68,8%	54,6%	42,6%	33,7%	10,6%	3,7%	1793,3	1810,4
Gamma (2)	94,5%	86,1%	69,3%	54,1%	40,9%	30,9%	6,7%	1,4%	1791,9	1804,7

Source : Rapport technique de l'industriel du 31/03/2023

– SG du bras Enhertu

Pour répondre de la façon la plus adaptée possible et apporter l'information économique la plus pertinente considérant les données (statistiquement significatives mais non disponibles à long terme), l'analyse principale utilise les courbes KM de DESTINY-BREAST03 pour chacun des bras, mais applique au-delà du suivi, un risque instantané de décès équivalent (traduit par un HR=1) à la courbe extrapolée de KADCYLA pour modéliser ENHERTU.

Figure 13 : Courbes de survie globale d'ENHERTU et de KADCYLA en analyse principale



Source : Rapport technique de l'industriel du 31/03/2023

4.1.2.4. Estimation d'occurrence des événements intercurrents

Événements indésirables

Tableau 18 : Proportion des événements indésirables de grade 3 et plus survenant chez $\geq 1\%$ des patients de l'essai DESTINY-BREAST03

EI liés au traitement de grade 3 et plus	ENHERTU (N=257)		KADCYLA (N=261)	
	Nombre d'EI	Proportion	Nombre d'EI	Proportion
Diminution des neutrophiles	163	63,4%	12	4,6%
Diminution des leucocytes	51	19,8%	3	1,1%
Diminution des plaquettes	31	12,1%	64	24,5%
Diminution des lymphocytes	6	2,3%	1	0,4%
Augmentation des alanine aminotransferase	4	1,6%	12	4,6%
Augmentation des aspartate aminotransferase	2	0,8%	14	5,4%
Onde QT prolongée	1	0,4%	6	2,3%
Neutropénie	29	11,3%	1	0,4%
Anémie	27	10,5%	24	9,2%
Lymphopénie	10	3,9%	3	1,1%
Thrombocytopénie	2	0,8%	19	7,3%
Nausée	24	9,3%	1	0,4%
Vomissement	5	1,9%	3	1,1%

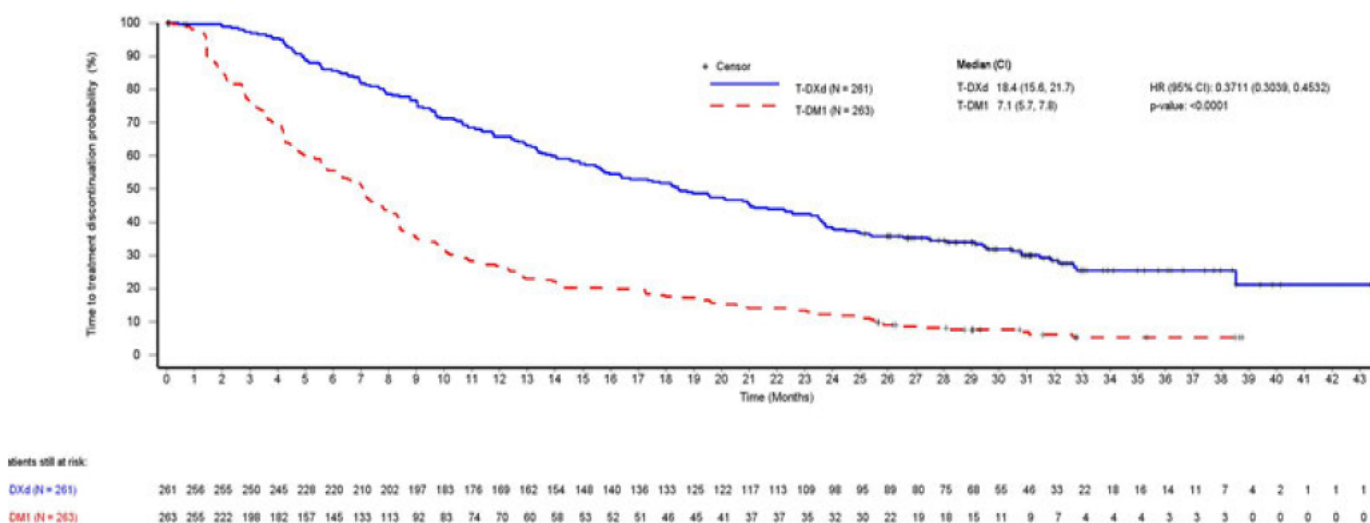
Hypokaliémie	20	7,8%	3	1,1%
Perte d'appétit	11	4,3%	3	1,1%
Fatigue	24	9,3%	3	1,1%
Asthénie	7	2,7%	0	0,0%
Hypertension	12	4,7%	4	1,5%
Pneumonie	3	1,2%	7	2,7%
Épanchement pleurale	0	0,0%	3	1,1%
PID	6	2,3%	1	0,4%
Total EI	438/546	/	187/260	/

T-DXd : trastuzumab deruxtecan, T-DM1 : trastuzumab emtansine ; ALAT : alanine aminotransférase ; ASAT : aspartate aminotransférase

Source : Rapport technique de l'industriel du 31/03/2023

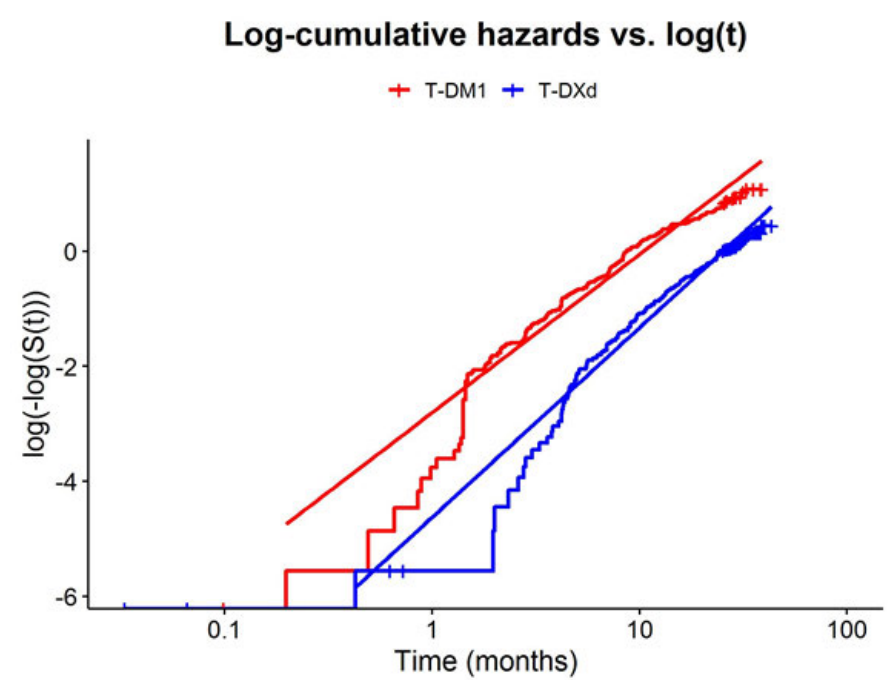
Arrêts de traitement

Figure 14 : Courbes de Kaplan-Meier des durées de traitement (DESTINY-BREAST03, gel des données 25/07/2022)



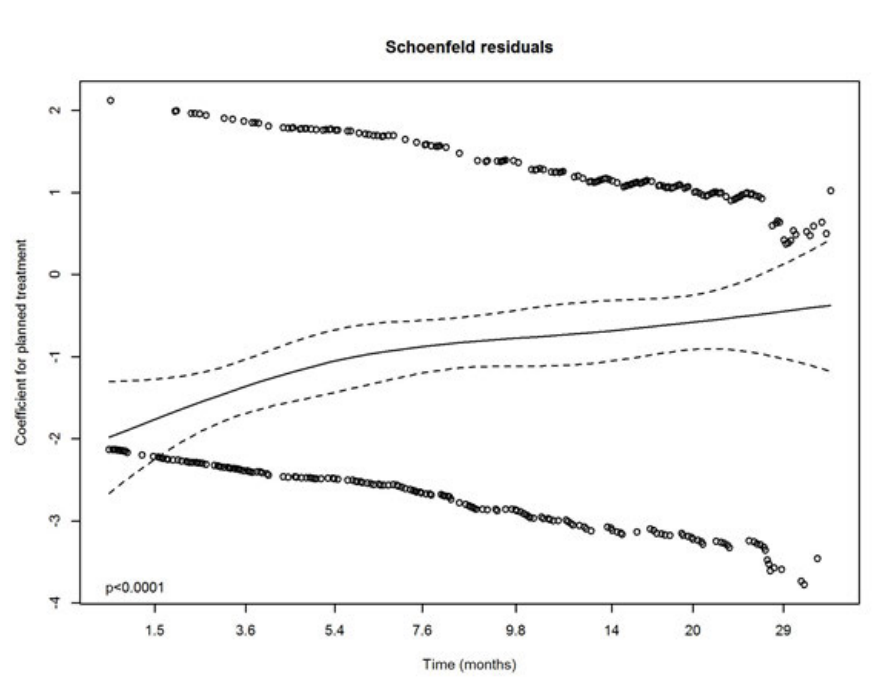
Source : Rapport technique de l'industriel du 31/03/2023

Figure 15 : Courbes de risques log-cumulés de la durée de traitement



Source : Rapport technique de l'industriel du 31/03/2023

Figure 16 : Résidus de Schoenfeld pour la durée de traitement



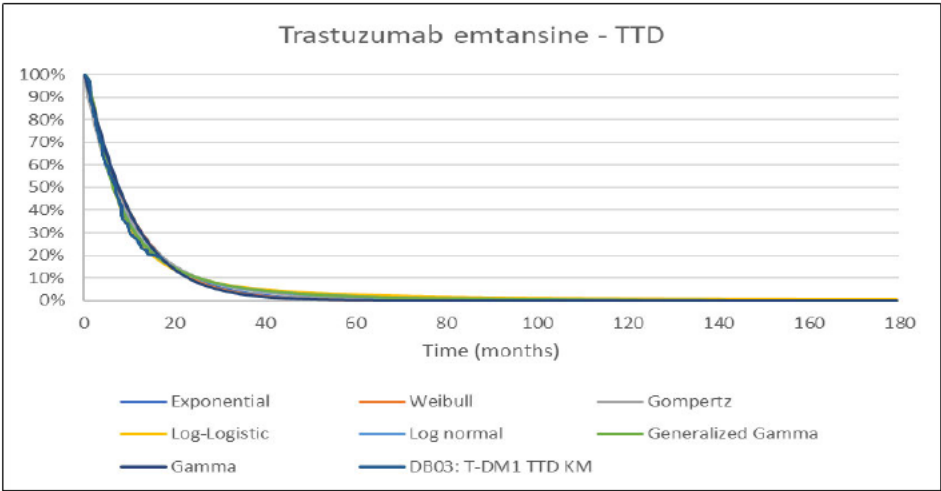
Source : Rapport technique de l'industriel du 31/03/2023

Tableau 19 : Durée de traitement - Critères AIC/BIC d'ajustements des fonctions paramétriques

	ENHERTU		KADCYLA	
Fonction	AIC	BIC	AIC	BIC
Exponentielle	1566,283	1569,848	1630,040	1633,612
Weibull	1553,373	1560,502	1630,870	1638,014
Gompertz	1564,273	1571,402	1629,640	1636,784
Log-logistique (3 AIC/2 BIC)	1542,908	1550,037	1604,103	1611,248
Log-normal (1)	1540,535	1547,664	1600,650	1607,794
Gamma généralisée (2 AIC/3 BIC)	1542,485	1553,178	1602,556	1613,273
Gamma	1549,236	1556,365	1627,526	1634,670

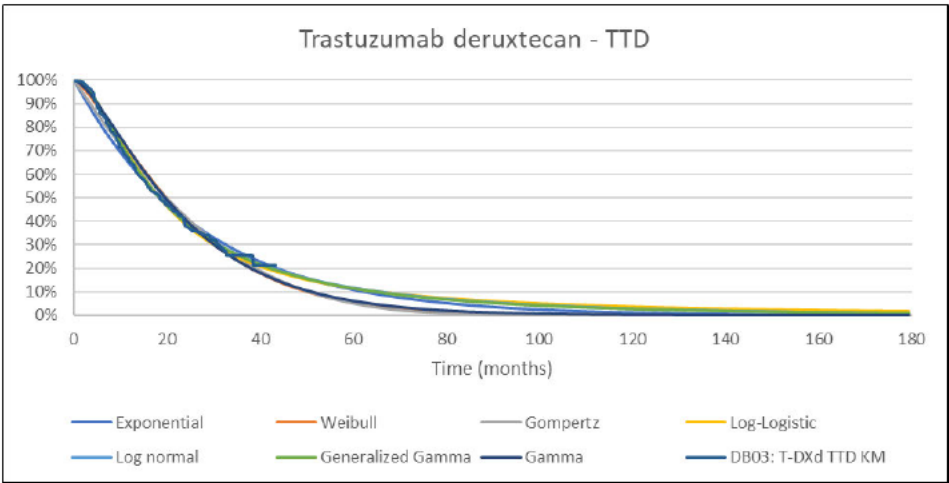
Source : Rapport technique de l'industriel du 31/03/2023

Figure 17 : Extrapolations paramétriques de la durée de traitement de KADCYLA



Source : Rapport technique de l'industriel du 31/03/2023

Figure 18 : Extrapolations paramétriques de la durée de traitement d'ENHERTU



Source : Rapport technique de l'industriel du 31/03/2023

Instauration d'un traitement post-progression

Tableau 20 : Traitements reçus dans la première ligne post-progression dans l'essai DESTINY-BREAST03 (gel des données 25/07/2022)

	ENHERTU (N=108)	KADCYLA (N=164)
KADCYLA	29 (26,9)	5 (3,0)
Autre thérapie systémique	14 (13,0))	30 (18,3)
Inhibiteur de tyrosine kinase anti HER2 et une autre thérapie systémique	8 (7,4)	28 (17,1)
Hormonothérapie- autre thérapie systémique	4 (3,7)	3 (1,8)
HERCEPTIN et une autre thérapie systémique	3 (2,8)	17 (10,4)
Hormonothérapie	3 (2,8)	2 (1,2)
ENHERTU	2 (1,9)	13 (7,9)
HERCEPTIN et TKI anti-HER2 et une autre thérapie systémique	2 (1,9)	5 (3,0)
PERJETA HERCEPTIN Taxane	2 (1,9)	4 (2,4)
Taxane	2 (1,9)	0
PERJETA et HERCEPTIN et une autre thérapie systémique	1 (0,9)	8 (4,9)
PERJETA –Hormonothérapie - HERCEPTIN	1 (0,9)	1 (0,6)
PERJETA –Hormonothérapie – HERCEPTIN – Taxane	1 (0,9)	1 (0,6)
HERCEPTIN	1 (0,9)	1 (0,6)
ENHERTU-KADCYLA	1 (0,9)	0
Autre traitement anti-HER2 et une autre thérapie systémique	1 (0,9)	0
PERJETA HERCEPTIN KADCYLA et une autre thérapie systémique	1 (0,9)	0
Taxane – autre thérapie systémique	1 (0,9)	0
Hormonothérapie- HER2 anti TKI	0	3 (1,8)
HERCEPTIN et Taxane	0	3 (1,8)
TKI anti-HER2	0	2 (1,2)
Hormonothérapie - HERCEPTIN	0	1 (0,6)
Hormonothérapie - TKI anti-HER2- autre thérapie systémique	0	1 (0,6)
Hormonothérapie – KADCYLA - TKI anti-HER2	0	1 (0,6)
PERJETA- HERCEPTIN- TKI anti-HER2- autre thérapie systémique	0	1 (0,6)
HERCEPTIN - TKI anti-HER2	0	1 (0,6)
HERCEPTIN-Taxane- autre thérapie systémique	0	1 (0,6)

Source : Rapport technique de l'industriel du 31/03/2023

Tableau 21 : Traitements post-progressions modélisés

	ENHERTU (N=108)	KADCYLA (N=164)
KADCYLA	50,9%	5,0%
Autre thérapie systémique	24,6%	29,7%
TKI anti-HER2 et une autre thérapie systémique	14,0%	27,7%
HERCEPTIN et une autre thérapie systémique	5,3%	16,8%
HERCEPTIN et PERJETA et une autre thérapie systémique	1,8%	7,9%
ENHERTU	3,5%	12,9%

Source : Rapport technique de l'industriel du 31/03/2023

Tableau 22 : Durées de traitements en post-progression analyse principale

Traitements en 3e ligne	Durée modélisée	Source
ENHERTU	11,7 mois	Médianes de DdT observées dans DESTINY-BREAST02
TYVERB+XELODA	5,0 mois	
HERCEPTIN + XELODA	4,5 mois	
KADCYLA	4,2 mois	Baisse de 32% par rapport à la SSP observée dans les études TH3RESA et HER2CLIMB, en cohérence avec la baisse moyenne observée entre la SSP et la DdT dans l'étude DESTINY-BREAST02
TUKYSA + HERCEPTIN+ XELODA	5,3 mois	

Source : Rapport technique de l'industriel du 31/03/2023

Tableau 23 : Durées de traitements en post-progression testées en analyse de sensibilité

Traitements en 3e ligne	Durée testée (médiane DoT)	Durée testée (médianes SSP)
ENHERTU	11,3 mois	17,8 mois
TYVERB+XELODA	4,7 mois	7,1 mois
HERCEPTIN + XELODA	4,4 mois	6,5 mois
KADCYLA	4,2 mois	6,2 mois
TUKYSA + HERCEPTIN+ XELODA	5,8 mois	7,8 mois

Source : Rapport technique de l'industriel du 31/03/2023

Tableau 24 : Synthèse des hypothèses et des choix de modélisation

Libellé	Hypothèses	Justification/référence	Analyse de sensibilité
Modélisation			
Arrêts de traitement	Extrapolation indépendante des courbes de durée de traitement via une même fonction paramétrique pour KADCYLA et ENHERTU (fonction Log-normale).	Utilisation des données disponibles de l'essai pivot concernant les arrêts de traitement observés AIC / BIC de rang 1	Deux analyses de sensibilité portant sur le choix de la fonction pour l'extrapolation : - Log logistique (AS 5A) - Gamma généralisée (AS 5B)
Effets indésirables	Application d'une désutilité et d'un coût moyens sur le 1 ^{er} cycle. Source EI observés dans l'essai clinique à un seuil supérieur à 1% en tenant compte de la récurrence.	/	Non prise en compte des EI (AS 9)
Traitement post progression	Pris en compte sur la base de la répartition observée dans le cadre de l'essai clinique, 100% des patientes reçoivent une ligne suivante.	Cohérence entre efficacité et coûts modélisés.	Trois analyses de sensibilité : 77% des patientes reçoivent une ligne suivante (AS 6A1) ; 71,3% bras ENHERTU et 81,1% bras KADCYLA (AS 6A2) ; - Non prise en compte des traitements post progression (AS 6B) ; - Répartition des traitements post progression fondée sur les pratiques françaises attendues (AS 6C) ; - Durées des traitements post-progression estimée via les médianes de SSP (AS 6D) ; - Durées des traitements post-progression estimées via les médianes de DoT (AS 6E) ;
Population simulée			
Poids	62,40 kg	Données observées dans l'essai DESTINY-BREAST03	65 kg (AS 10)
Surface corporelle moyenne	1,65 m2		
Gestion de la dimension temporelle			
Durée de simulation	10 ans	Cohérent avec l'horizon temporel le quel est justifié au regard des	5 ans (AS 1A) 15 ans (AS 1B)

		recommandations HAS, de l'histoire naturelle de la maladie et des autres évaluations conduites dans des indications proches.	
Intégration des données cliniques			
Survie globale	Utilisation des données de KM + Fonction paramétrique (avec hypothèse de risque instantané de décès équivalent entre KADCYLA et ENHERTU après 33 mois (suivi médian de l'essai) KADCYLA : Gamma généralisée	Coefficients AIC / BIC + plausibilité clinique, choix conservateur ; recommandations de la HAS.	Une analyse de sensibilité portant sur le choix de la fonction pour extrapoler la SG de KADCYLA : - fonction Log logistique (AS 4A) ; - KM + extrapolation fondée sur une source externe (EMILIA) selon une loi gamma généralisée (AS 4D) ; Deux analyses de sensibilité portant sur le choix de ne pas extrapoler le bénéfice de survie attendu pour ENHERTU : - extrapolation directe sous l'hypothèse de proportionnalité des risques non validée (AS 4B) : courbes de survie de ENHERTU et de KADCYLA extrapolées indépendamment par une fonction gamma généralisée ; - extrapolation avec gamma généralisée pour KADCYLA et application d'un HR pour ENHERTU (hypothèse des risques proportionnels validée) (AS 4C1) ; - extrapolation avec gamma généralisée pour KADCYLA et application d'un HR pour ENHERTU puis HR=1 à 33 mois (AS 4C2).
Survie sans progression	Extrapolation KM - ENHERTU : Gamma généralisée - KADCYLA : Gamma généralisée	Coefficients AIC / BIC + plausibilité clinique	Deux analyses de sensibilité portant sur le choix de la fonction d'extrapolation : 1re analyse (AS 3A) - ENHERTU : Log- normale - KADCYLA : Gamma généralisée (comme en analyse principale) 2e analyse (AS 3B) - ENHERTU : Log-normale - KADCYLA : Log-normale

Source : Rapport technique de l'industriel du 31/03/2023

4.1.3. Mesure et valorisation des états de santé en utilité

4.1.3.1. Sources de données

Tableau 25 : Taux de complianc des questionnaires EQ-5D-5L

Visites	ENHERTU N=261		KADCYLA N=263	
Inclusion	253/260	97,3%	260/262	99,2%
Cycle 2	96/251	38,2%	110/249	44,2%
Cycle 3	245/251	97,6%	220/224	98,2%
Cycle 5	230/247	93,1%	169/194	87,1%
Cycle 7	209/232	90,1%	152/170	89,4%
Cycle 9	195/214	91,1%	129/142	90,8%
Cycle 11	192/207	92,8%	113/123	91,9%
Cycle 13	180/196	91,8%	92/96	95,8%
Cycle 15	166/179	92,7%	77/78	98,7%
Cycle 17	158/172	91,9%	67/70	95,7%
Cycle 19	154/161	95,7%	60/64	93,8%
Cycle 21	134/149	89,9%	51/53	96,2%
Cycle 23	135/141	95,7%	48/52	92,3%
Cycle 25	121/131	92,4%	45/51	88,2%
Cycle 27	115/129	89,1%	41/45	91,1%
Cycle 29	115/122	94,3%	39/42	92,9%
Cycle 31	100/112	89,3%	34/36	94,4%
Cycle 33	96/108	88,9%	33/35	94,3%
Cycle 35	91/104	87,5%	31/32	96,9%
Cycle 37	83/92	90,2%	26/29	89,7%
Cycle 39	79/84	94,0%	18/22	81,8%
Cycle 41	64/73	87,7%	15/17	88,2%
Cycle 43	56/66	84,8%	12/14	85,7%
Cycle 45	49/53	92,5%	9/11	81,8%
Cycle 47	36/39	92,3%	8/8	100,0%
Cycle 49	23/25	92,0%	5/5	100,0%
Cycle 51	12/16	75,0%	4/4	100,0%
Cycle 53	14/15	93,3%	4/4	100,0%
Cycle 55	11/12	91,7%	3/3	100,0%
Cycle 57	7/7	100,0%	1/2	50,0%

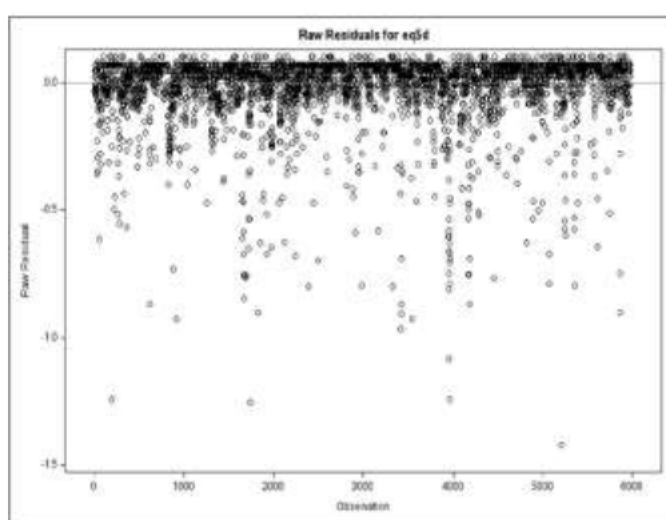
Cycle 59	1/3	33,3%	0	
Cycle 61	1/1	100,0%	0	
Cycle 63	1/1	100,0%	0	

Source : Rapport technique de l'industriel du 31/03/2023

4.1.3.2. Méthode d'estimation

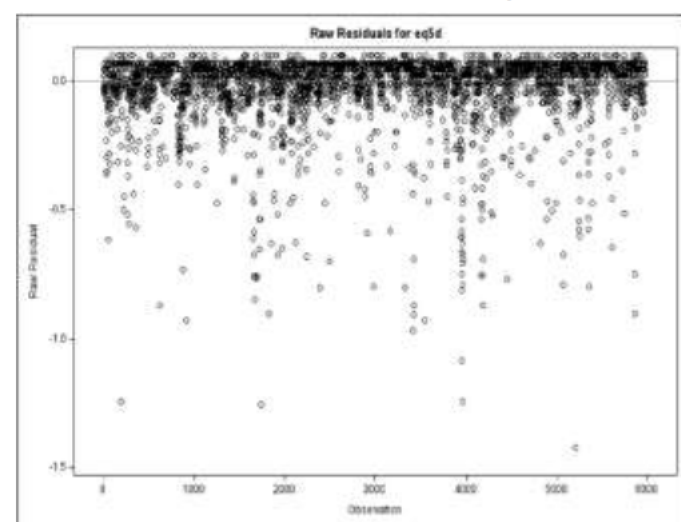
Les utilités du modèle reposent sur les données de l'étude DESTINY-BREAST03. Les données ont été analysées à l'aide d'équations d'estimation généralisées distinguant les différents états de santé, pré-progression et post-progression.

Figure 19 : Résidus en fonction des observations des équations d'estimation généralisées des utilités avec l'état de santé comme variable indépendante



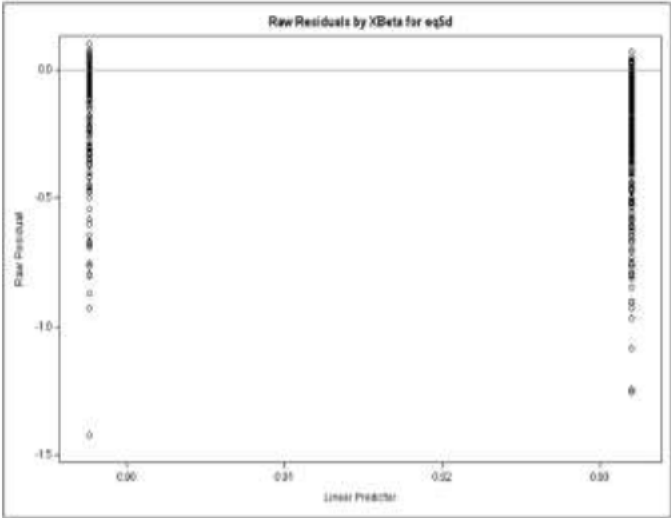
Source : Rapport technique de l'industriel du 31/03/2023

Figure 20 : Résidus en fonction des observations des équations d'estimation généralisées des utilités avec l'état de santé et le traitement comme variables indépendantes



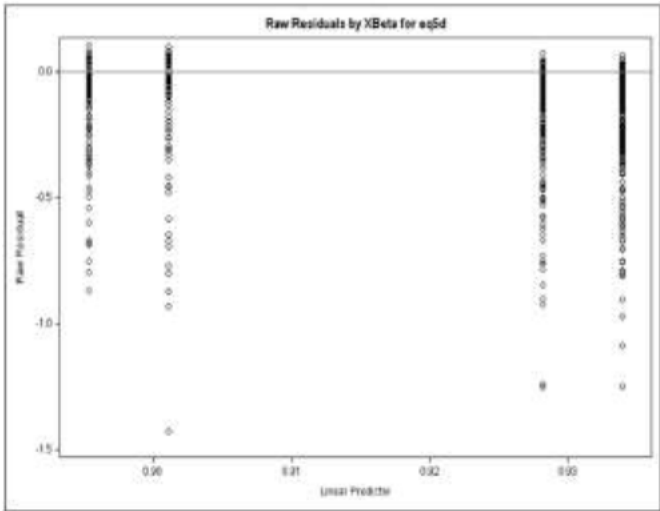
Source : Rapport technique de l'industriel du 31/03/2023

Figure 21 : Résidus en fonction du prédicteur linéaire des équations d'estimation généralisées des utilités avec l'état de santé comme variable indépendante



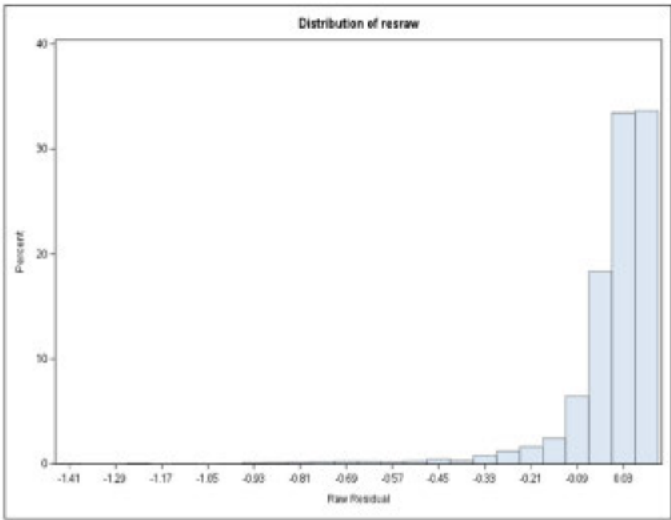
Source : Rapport technique de l'industriel du 31/03/2023

Figure 22 : Résidus en fonction du prédicteur linéaire des équations d'estimation généralisées des utilités avec l'état de santé et le traitement comme variables indépendantes



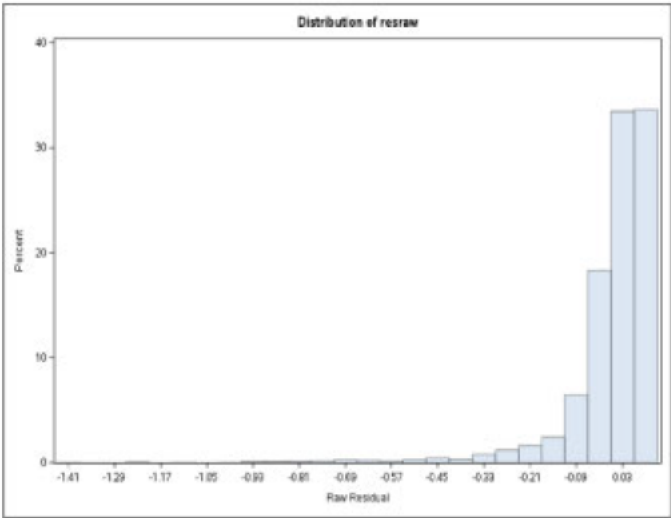
Source : Rapport technique de l'industriel du 31/03/2023

Figure 23 : Histogramme des résidus des équations d'estimation généralisées des utilités avec l'état de santé comme variable indépendante



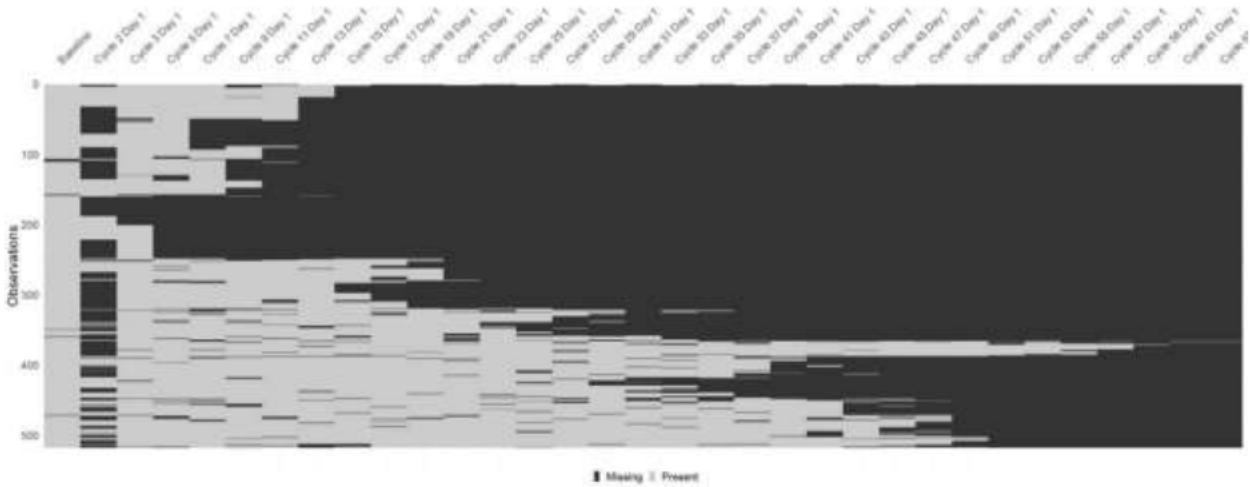
Source : Rapport technique de l'industriel du 31/03/2023

Figure 24 : Histogramme des résidus des équations d'estimation généralisées des utilités avec l'état de santé et le traitement comme variables indépendantes



Source : Rapport technique de l'industriel du 31/03/2023

Figure 25 : Schéma des données manquantes au cours du temps – EQ-5D-5L



Source : Rapport technique de l'industriel du 31/03/2023

Source : Rapport technique de l'industriel du 31/03/2023

Tableau 26 : Synthèse des données d'utilité pour l'analyse principale (Andrade et al)

État	Valeur d'utilité	IC95%	Référence
Survie sans progression	0,9320	[0,9235 ; 0,9405]	DESTINY-BREAST03
Survie post-progression	0,8976	[0,8727 ; 0,9225]	DESTINY-BREAST03

Source : Rapport technique de l'industriel du 31/03/2023

Tableau 27 : Scores d'utilité pour les analyses de sensibilité AS 7

État	Valeur d'utilité	IC95%	Référence
EQ5D 3L Van Hout et al. (AS 7A)			
SSP	0,8091	[0,7905 ; 0,8278]	DESTINY-BREAST03
SPP	0,7446	[0,7049 ; 0,7841]	
Scores dépendants du traitement (AS 7B)			
SSP ENHERTU	0,9323	[0,9216 ; 0,9431]	DESTINY-BREAST03
SSP KADCYLA	0,9293	[0,9193 ; 0,9393]	
SPP	0,9014	[0,8810 ; 0,9217]	
Lloyd et al. (AS 7C)			
SSP	0,715	/	Lloyd et al
SPP	0,444	/	
Avis KADCYLA (AS 7D) *			
SSP	0,750	/	Avis économique KADCYLA
SPP	0,454	/	
Scores d'utilité à partir des modèles mixtes (AS 7E) *			
SSP	0,9199	[0,9107 ; 0,9292]	DESTINY-BREAST03
SPP	0,9026	[0,8912 ; 0,9141]	

*Les valeurs d'utilité reportées dans l'avis KADCYLA se fondent sur la publication de Lloyd et al. En SSP, la différence entre les valeurs reportées dans l'avis et celle de la publication s'explique car l'utilité en SSP pour chaque bras de traitement dans l'analyse de l'efficacité de KADCYLA a été calculée par la moyenne pondérée des utilités "Réponse" et "Maladie Stable" selon les taux de réponse observés dans EMILIA. Post-progression, l'utilité liée à cet état est considérée comme équivalente dans les deux bras et est fonction de l'âge et de la réponse.

Source : Rapport technique de l'industriel du 31/03/2023

Tableau 28 : Scores de désutilités associés aux EI

État	Valeur d'utilité (source)	Durée de résolution (en jours)	Valeur d'utilité intégrée dans le modèle
Diminution des neutrophiles	-0,041 (Shah et al 2021)	4,82	-0,0005
Diminution des leucocytes	-0,15 (Avis économique TECARTUS 2021)	4,82	-0,0020
Diminution des plaquettes	-0,047 (Shah et al 2021)	2,87	-0,0004
Diminution des lymphocytes	-0,09 (Avis TUKYSA 2021)	2,93	-0,0007
Augmentation des alanine aminotransferase	0 (hypothèse conservatrice)	1,66	0
Augmentation des aspartate aminotransferase	0 (hypothèse conservatrice)	1,66	0
Onde QT prolongée	-0,153 (Swinburn et al 2010)	1,59	-0,0007

État	Valeur d'utilité (source)	Durée de résolution (en jours)	Valeur d'utilité intégrée dans le modèle
Neutropénie	-0,041 (Shah et al 2021)	4,82	-0,0005
Anémie	-0,038 (Shah et al 2021)	2,61	-0,0003
Lymphopénie	-0,09 (Avis TUKYSA 2021)	2,93	-0,0007
Thrombocytopénie	-0,047 (Shah et al 2021)	2,87	-0,0004
Nausée	-0,225 (Swinburn et al 2010)	1,54	-0,0009
Vomissement	-0,225 (Swinburn et al 2010)	1,54	-0,0009
Hypokaliémie	-0,065 (Avis ABECMA 2021)	5,33	-0,0009
Perte d'appétit	-0,078 (Avis TECENTRIQ 2021)	7,14	-0,0015
Fatigue	-0,093 (Shah et al 2021)	2,21	-0,0006
Asthénie	-0,093 (Shah et al 2021)	2,21	-0,0006
Hypertension	-0,153 (Swinburn et al 2010)	3,04	-0,0013
PID	-0,2 (Avis ENHERTU 2021)	7,20	-0,0039
Pneumonie	-0,200 (Beusterien et al 2010)	6,49	-0,0036
Épanchement pleurale	-0,371 (Swinburn et al 2010)	6,27	-0,0064

Source : Rapport technique de l'industriel du 31/03/2023

Tableau 29 : Hypothèses et analyses de sensibilité spécifiques à l'évaluation de la qualité de vie

Libellé	Hypothèse	Justification/référence	Analyses de sensibilité
Scores d'utilité associés aux états du modèle	Indépendants du traitement reçu Andrade et al.	Recommandation de la HAS	Van Hout et al. (AS 7A) Dépendants du traitement (AS 7B) Lloyd et al. (AS 7C) Avis KADCYLA (AS 7D) Modèles mixtes (7E)
Désutilités associées aux EI	Issues de la littérature	Données de l'essai clinique non robustes	/
Durées des EI	Durée moyenne des séjours	Non recueillies dans l'essai	/

Source : Rapport technique de l'industriel du 31/03/2023

4.1.4. Mesure et valorisation des coûts

Coût d'acquisition des traitements en SSP

Tableau 30 : Schéma d'administration des traitements comparés

Nom commercial	Dose	Fréquence
ENHERTU	5,4 mg/kg	1 fois par cycle (21 jours)
KADCYLA	3,6 mg/kg	1 fois par cycle (21 jours)

Tableau 31 : Coûts d'acquisition des traitements en SSP

Traitements	PPTTC par boîte	PPTTC par mg	Facturation
ENHERTU		€ par mg	Hypothèse de prix retenue par le laboratoire
KADCYLA	1 762,37 €	17,62 € par mg	T2A, liste en sus.

Source : Rapport technique de l'industriel du 31/03/2023

Coût d'acquisition des traitements en SPP

Tableau 32 : Coût d'acquisition des traitements

Traitements	Voie d'administration	Dose	Fréquence	PPTTC par boîte
ENHERTU	IV	5,4 mg/kg	1 fois / cycle (21 jours)	
KADCYLA	IV	3,6 mg/kg	1 fois / cycle (21 jours)	1 762,37 €
TYVERB 140 cps 250 mg	VO	1 250 mg	1 fois par jour	1 825,93 €
TYVERB 84 cps 250 mg	VO			1 109,37 €
TYVERB 70 cps 250 mg	VO			930,40 €
XELODA 60 cps 150 mg	VO	1 000 mg/m2	2 fois par jour pendant 2 semaines, une semaine de pause	22,10 €
XELODA 120 cps 500 mg	VO			145,37 €
HERCEPTIN 150 mg	IV	4 mg/kg	Une fois par semaine (première semaine)	249,79 €
		2 mg/kg	Une fois par semaine	
PERJETA 420 mg	IV	420 mg	1 fois par cycle (21 jours)	2 629,16 €
TUKYSA	VO	150 mg	2 fois par jour	73,89 €
Taxane	IV	175 mg/m2	1 fois par cycle (21 jours)	Intra-GHS

Source : Rapport technique de l'industriel du 31/03/2023

Coût d'administration des traitements

Tableau 33 : Coût d'une administration intraveineuse

GHM	N séjours Scansanté 2021, Public	N séjours Scansanté 2021, Privé	Coût complet hors structure, Public €2019	Coût complet hors structure, Privé €2019	Coût complet sans les spé- cialités en sus, Public €2019	Coût complet sans les spé- cialités en sus, Privé €2019
28Z07Z « Chimio- thérapie pour tu- meur, en séances »	2 284 892	816 731	1 273,53 €	1 042,09 €	444,00 €	242,59 €
Coût moyen agréé €2019	390,96 €					
Coût actualisé €2022	390,27 €					
Coûts avec trans- ports €2022	506,02 €					

Source : Rapport technique de l'industriel du 31/03/2023

Coût de suivi de la pathologie

Tableau 34 : Ressources pour le suivi des patients

Ressource	Fréquence en survie sans progression (par semaine)	
	ENHERTU	KADCYLA
Consultations médicales		
Médecin généraliste	0,08	0,08
Hématologue	0,00	0,00
Oncologue	0,29	0,29
Radiologue	0,10	0,10
Pneumologue	0,17	0,04
Cardiologue	0,08	0,08
Actes techniques		
Mammographie	0,01	0,01
Echographie mammaire	0,01	0,01
Scanner thoracique	0,17	0,09
Scintigraphie/échographie cardiaque	0,16	0,16
Actes de biologie médicale		
NFS	0,34	0,34
Enzymes hépatiques (transaminases)	0,34	0,34
Créatinine	0,34	0,34

Bilirubine	0,34	0,34
Ionogramme	0,12	0,12
Marqueurs tumoraux	0,04	0,04

Source : Rapport technique de l'industriel du 31/03/2023

Tableau 35 : Valorisation du coût des consultations médicales

Spécialité	Somme consultations, visites, actes (France métropolitaine) APE	Honoraires (France métropolitaine, APE, 2020)	Coût moyen (€, 2020)	Coût actualisé actualisé (€, 2022)
Médecin généraliste	195 603 843	6 722 287 719,50 €	34,37 €	34,19 €
Hématologue	158 640	7 451 584,64 €	46,97 €	46,72 €
Oncologue	1 110 350	41 576 341,88 €	37,44 €	37,25 €
Pneumologue	3 057 545	197 017 422,60 €	64,44 €	64,10 €
Cardiologue	12 544 145	1 007 271 847,89 €	80,30 €	79,88 €
Radiologue	56 030 946	3 008 527 346,57 €	53,69 €	53,41 €

Aucun coût de transport n'a été considéré pour les consultations médicales.

Source : Rapport technique de l'industriel du 31/03/2023

Tableau 36 : Valorisation des actes techniques

Acte	Code acte	Libellé	Tarif (en €)
Radiographie (X-Ray) : thorax	ZBQK002	Radiographie du thorax	21,28 €
Mammographie	QEQK001	Mammographie bilatérale	66,42 €
Echographie mammaire	QEQM001	Echographie unilatérale ou bilatérale du sein	41,58 €
Electrocardiogramme	DEQP003	Electrocardiographie sur au moins 12 dérivations	14,26 €
Scanner thoracique	ZBQH001	Scanographie du thorax	25,27 €
Scintigraphie	DAQL012	Scintigraphie des caviés cardiaques à visée rythmologique	395,43 €
Echographie cardiaque	DZQM006	Echographie-doppler transthoracique du cœur et des vaisseaux sanguins	96,49 €

Source : Rapport technique de l'industriel du 31/03/2023

Tableau 37 : Valorisation des actes de biologie

Acte de biologie	Désignation	Code NABM ou RIHN	Cotation	Tarif
Hémogramme	Hémogramme y compris plaquettes	1104	22B	5,94 €
Créatinine	Clairance (rénale) de la créatinine avec dosages sanguin et urinaire de la créatinine	0407	30B	8,10 €

Transaminases (ALAT, ASAT)	Transaminases	0522	9B	2,43 €
Protéinogramme	Electrophorèse des protéines sériques (protéino-gramme)	0570	48B	12,96 €
Protéines sériques ou plasmatiques totales	Protéines sériques ou plasmatiques totales	2258	6B	1,62 €
Ionogramme	Sang : ionogramme complet (Na + K + Cl + CO2 + protides)	1610	20B	5,40 €
Bilirubine	Dosage de la bilirubine avec détermination des fractions libre et conjuguée en cas de concentration en bilirubine supérieure à 12 mg/l	1601	6B	1,62 €
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		-	AMI 1,5	4,725 €

Source : Rapport technique de l'industriel du 31/03/2023

Coût de prise en charge des effets indésirables

Tableau 38 : Valorisation des EI liés au traitement

Événements indésirables	CIM-10	Coût (sans transport)
Diminution des neutrophiles	D70	3 297,60 €
Diminution des leucocytes	D70	3 297,60 €
Diminution des plaquettes	D696	2 733,28 €
Diminution des lymphocytes	D728	2 426,39 €
Augmentation des alanine aminotransferase	R740	1 294,33 €
Augmentation des aspartate aminotransferase	R740	1 294,33 €
Onde QT prolongée	I456	2 838,44 €
Neutropénie	D70	3 297,60 €
Anémie	D649	1 825,19 €
Lymphopénie	D728	2 426,39 €
Thrombocytopénie	D696	2 733,28 €
Nausée	R11	1 079,61 €
Vomissement	R11	1 079,61 €
Hypokaliémie	E8760	2 545,34 €
Perte d'appétit	R630	3 369,74 €
Fatigue	R53+2	1 276,33 €
Asthénie	R53+2	1 276,33 €
Hypertension	I10	1 852,40 €
PID	J702	4 020,22 €
Pneumonie	J189	3 339,14 €

Événements indésirables	CIM-10	Coût (sans transport)
Épanchement pleural	J90	3 295,74 €

Source : Rapport technique de l'industriel du 31/03/2023

Coût liés au transport

Tableau 39 : Coût de transport

Nombre de transports effectués en 2017	Montants remboursés en 2017	Coût moyen d'un trajet en €2017	Coût actualisé €2022	Coût aller-retour
87 000 000	5 000 000 000 €	57,47 €	57,87 €	115,75 €

Source : Rapport technique de l'industriel du 31/03/2023

Coûts liés à la fin de vie

Tableau 40 : Valorisation des coûts liés à la fin de vie (soins palliatifs)

GHM associé au code C911	N séjours Scansanté 2021, Public	N séjours Scansanté 2021, Privé	Coût complet hors structure, Public (€2019)	Coût complet hors structure, Privé (€2019)
23Z02Z Soins Palliatifs, avec ou sans acte	66 385	20 573	7 774,19 €	6 922,26 €
23Z02T Soins Palliatifs, avec ou sans acte, très courte durée	6 924	1 520	558,55 €	395,94 €
Coût moyen agrégé €2019	6 949,23 €			
Coût moyen agrégé actualisé €2022	6 937,01 €			
Coût moyen agrégé actualisé avec transport €2022	6 937,01 €			

Source : Rapport technique de l'industriel du 31/03/2023

4.1.5. Validation

Validation interne

Tableau 41 : Données de SSP et de SG issues de l'essai DESTINY-BREAST03 versus données modélisées

	DESTINY-BREAST03		Modèle (analyse principale)	
	Cut-off du 25/07/2022			
	KADCYLA	ENHERTU	KADCYLA	ENHERTU
Survie sans progression				
Médiane	6,8 mois	28,8 mois	6,2 mois	27,7 mois
IC95%	[5,6 ; 8,2]	[22,4 ; 37,9]	/	/
Estimation à 3 mois	69,5%	96,1%	68,9%	95,1%
IC95%	[63,3 ; 74,9]	[92,8 ; 97,9]	/	/
Estimation à 6 mois	51,7%	88,4%	52,0%	88,1%
IC95%	[45,1 ; 57,9]	[83,7 ; 91,8]	/	/

	DESTINY-BREAST03		Modèle (analyse principale)	
	Cut-off du 25/07/2022			
	KADCYLA	ENHERTU	KADCYLA	ENHERTU
Estimation à 9 mois	41,4%	79,9%	42,5%	81,2%
IC95%	[34,9 ; 47,8]	[74,3 ; 84,4]	/	/
Estimation à 12 mois	34,1%	75,8%	35,2%	73,5%
IC95%	[27,7 ; 40,5]	[69,8 ; 80,7]	/	/
Estimation à 18 mois	27,3%	60,1%	28,1%	63,4%
IC95%	[20,7 ; 34,2]	[52,5 ; 67,0]	/	/
Estimation à 24 mois	25,3%	50,5%	23,3%	54,4%
IC95%	[18,4 ; 32,9]	[39,9 ; 60,2]	/	/
Survie globale				
Médiane	NE	NE	39,5 mois	48,5 mois
IC95%	NE	NE	/	/
Estimation à 3 mois	96,9%	99,2%	96,9%	99,2%
IC95%	[93,9 ; 98,4]	[96,9 ; 99,8]	/	/
Estimation à 6 mois	94,5%	98,4%	94,5%	98,4%
IC95%	[90,9 ; 96,7]	[95,9 ; 99,4]	/	/
Estimation à 9 mois	91,3%	96,1%	91,3%	96,1%
IC95%	[87,1 ; 94,2]	[92,8 ; 97,9]	/	/
Estimation à 12 mois	86,0%	94,1%	86,0%	94,1%
IC95%	[81,1 ; 89,8]	[90,4 ; 96,4]	/	/
Estimation à 18 mois	76,5%	85,7%	76,5%	85,7%
IC95%	[69,8 ; 81,8]	[79,8 ; 90,0]	/	/
Estimation à 24 mois	69,9%	77,4%	69,9%	77,4%
IC95%	[63,7 ; 75,2]	[71,7 ; 82,1]	/	/
Estimation à 36 mois	55,4%	69,3%	54,2%	65,1%
IC95%	[47,4 ; 62,8]	[62,5 ; 75,1]	/	/

Source : Rapport technique de l'industriel du 31/03/2023

Validation externe

Afin de valider les résultats produits par le modèle, une validation externe des distributions paramétriques pour l'extrapolation des données de SSP et de SG a été réalisée, avec les données cliniques disponibles dans l'indication.

Pour cela, les sources de validité externe identifiées sont :

- l'essai clinique EMILIA ;

- l’essai TH3RESA, étude randomisée de phase III évaluant la prise en charge des patients atteints d’un cancer du sein HER2 positif précédemment traités par au moins deux traitements anti-HER2+ ;
- l’essai KATE-2, de phase II comparant KADCYLA à KADCYLA + TECENTRIQ dans la même indication ;
- la publication de Daniels et al., étude de cohorte australienne ayant pour objectif de décrire les traitements et les résultats de SG chez les patients atteints d’un cancer du sein HER2 positif métastatique recevant KADCYLA chez des patients en 2^e ligne ;
- l’étude de Vici et al., est une étude observationnelle rétrospective sur 250 patients traités par KADCYLA pour lesquels les données de survie ont été analysés ;
- L’étude de Fabi et al., est une étude observationnelle rétrospective italienne sur 303 patients traités par KADCYLA pour lesquels les données de survie ont été analysés ;
- l’étude de Yokoe et al., une étude observationnelle rétrospective japonaise portant sur 325 patients traités par KADCYLA ;
- l’étude de Michel et al. Fondée sur le registre allemand PRAEGNANT et portant sur 76 patients traités par KADCYLA ;

Lorsqu’ils n’étaient pas disponibles, les taux de survie ont été obtenus par inspection visuelle des courbes (en italique dans le tableau ci-dessous).

Tableau 42 : Comparaison des données d'efficacité (SSP et SG) simulées dans le modèle et provenant de la littérature pour KADCYLA

Bras de traitement	Bras KADCYLA	Essais cliniques			Données de vie réelle				
Source	Modèle	EMILIA	TH3RESA	KATE-2	Daniels et al.	Vici et al.	Fabi et al.	Yokoe et al.	Michel et al.
Date de l'étude	/	2009 - 2011	2011-2012	2016-2017	2015-2019	2013-2016	2012-2016	2014- 2018	2014 – 2019
Géographie	/	Monde	Monde	Monde	Australie	Italie	Italie	Japon	Allemagne
Nombres de patients	/	495	404	69	345	250	303	325	76
Age médian	/	53	53	55	57	56	51	59	55
Métastase à distance									
Cerveau	15,6%	NR		NR	NR	24,4%	29,0%	18,8%	23,0%
Viscérale	73,3%	67,5% (maladie viscérale)	75% (maladie viscérale)	70% (maladie viscérale)	NR	59,2%	73,0%	83,6%	64,9%
Os	NR	NR	NR	NR	NR	16,4%	27,0%	68,9%	4,1%
Autre	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	8,1%
Score ECOG									
0	62,8%	62,3%	45%	58%	NR	56,0%	NR	31,4%	55,2%
1	36,8%	37,8%	50%	41%	NR	36,4%	NR	52,6%	33,3%
≥2	0%	0,0%	5%	0%	NR	7,6%	NR	5,5%	7,5%
Manquant	0,4%	—	-	1%	NR	0,0%	NR	10,5%	0,0%
Nombre de ligne antérieure ou avant KADCYLA									
0	79,2%	61%	≤3 : 33%	9%	10,4%	5,2%	2,6%	36,9	51,3%
1				58%	89,6%	40,0%	38,6%		
2	20,8%	39%	67%	13%	0,0%	54,8%	24,1%	63,1	32,9%
3+				20%	0,0%		34,7%		15,8%

Survie globale									
Médiane (en mois)	39,5 mois	30,9 mois	22,7 mois	Non atteinte	19,3 mois	20 mois	NR	23,7	22,5
% à 6 mois	94,5%	98%	92%	98%	82%	87%	/	88%	83%
% à 12 mois	86,0%	85%	75%	88%	60%	70%	61%	75,40%	71%
% à 18 mois	76,5%	75%	58%	/	53%	54%	/	63%	60%
% à 24 mois	69,9%	63%	49%	/	39%	47,30%	/	49%	44%
% à 36 mois	54,2%	40%	38%	/	/	/	/	33,40%	/
% à 48 mois	42,1%	/	/	/	/	/	/	28,0%	/
% à 60 mois	33,2%	/	/	/	/	/	/	/	/
Survie sans progression									
Médiane (en mois)	6,2 mois	9,6 mois	6,2 mois	6,8 mois	6,5 mois	6 mois	7 mois	6,1 mois	3,5 mois
% à 6 mois	52,0%	65%	52%	51%	/	50%	60%	50%	44%
% à 12 mois	35,2%	38%	28%	34%	/	30,3%	32%	24,8%	26%
% à 18 mois	28,1%	30%	/	/	/	/	20%	16%	7%
% à 24 mois	23,3%	18%	/	/	/	/	9%	10%	4%
% à 36 mois	18,1%	/	/	/	/	/	/	6%	/
% à 48 mois	14,9%	/	/	/	/	/	/	4%	/

Source : Rapport technique de l'industriel du 31/03/2023

Validation croisée

Tableau 43 : Résultats de l'analyse principale déposée en Norvège (NoMA) et de l'analyse au Canada (CADTH)

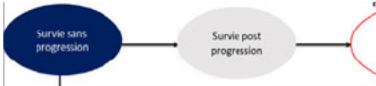
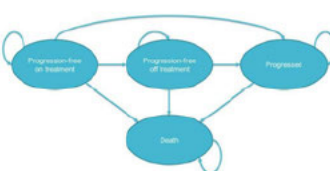
Traitements	Coûts	LYs	QALYs	Différentiel coûts	Différentiel LYs	Différentiel QALYs	RDCR (Coûts/LY)	RDCR (Coûts/QALY)
Norvège (NoMA)								
KADCYLA	1 729 857 NOK soit ~166 834 €	3,93	3,06	-	-	-	-	-
ENHERTU	3 300 547 NOK soit ~ 318 335 €	5,59	4,42	1 570 689 NOK soit ~ 151 492 €	1,65	1,36	950 319 NOK/LY soit ~ 91 653 €/LY	1 150 954 NOK/QALY soit ~ 111 004 €/QALY
Canada (CADTH)								
KADCYLA	ND	ND	ND	-	-	-	-	-
ENHERTU	ND	ND	ND	\$217,830 soit ~ 150 456 €	ND	0,79	ND	\$274,875/QALY soit ~ 189 858 €/QALY

ND : Non disponible

Source : Rapport technique de l'industriel du 31/03/2023

Tableau 44 : Comparaison des analyses principales des modèles publiés et du modèle déposé dans ce dossier

	HTA HAS, dépôt Daiichi	Analyse retenue HTA NoMA (Norvège)	Analyse retenue HTA NICE (Royaume-Uni)	Publications ① Wang, 2022 ② Yang, 2022 ③ Zhu, 2022
Type d'analyse	ACU & ACE	ACU & ACE	ACU & ACE	① ACU & ACE
Perspective	Système de santé	Services de santé	Services de santé	① US payer ② & ③ US payer et China payer
Durée simulation	10 ans	20 ans	30 ans (vie entière)	① vie entière ② 10 ans

				③ 20 ans (vie entière)
Actualisation	2,5%	4%	3,5%	① & ② & ③ 3%
Cycles	3 semaines, avec correction ½ cycle	Correction ½ cycle	Non renseigné	① & ② 3 semaines ③ 6 semaines
Comparateurs	T-DM1 (Trastuzumab emtansine)	T-DM1 (Trastuzumab emtansine)	T-DM1 (Trastuzumab emtansine)	① & ② & ③ T-DM1 (Trastuzumab emtansine)
Population simulée	Population essai	Population de l'essai au poids de 71,6 kg	Population essai	① & ② & ③ population essai
Sous-populations	NON	NON	NON	① & ② & ③ NON
Structure du modèle	Modèle de survie partitionnée 	Modèle de survie partitionnée 	Modèle de survie partitionnée 	① & ② & ③ Modèle à 3 états de santé 
Évaluation de l'efficacité	Données : DESTINY-Breast03 (25/07/22) Extrapolation SSP (indépendante) : gamma généralisée Extrapolation SG : courbes Kaplan-Meier sur 33 mois, puis — extrapolation gamma-généralisée pour T-DM1	Données : DESTINY-Breast03 (21/05/21) Extrapolation SSP (indépendante) : log-normale Extrapolation SG (risque proportionnel) : Gamma généralisée ¹	Données : DESTINY-Breast03 (21/05/21) Extrapolation SSP (indépendante) : Weibull Extrapolation SG : Gamma généralisée — Analyse de référence ERG : à 2 ans, pas d'effet	Données : DESTINY-Breast03 (21/05/21) ① Modèle de risque proportionnel. Ajustement de T-DM1 (log-logistique pour SG & log-normale pour SSP) puis application d'un HR pour T-DXd (HR SG=0,55 ; HR SSP=0,280). ② Modèles indépendants : log-logistique pour SG & SSP

¹ Ajustement des courbes d'OS en considérant les traitements comme des covariables. Selon l'agence norvégienne citée, les critères statistiques, l'examen visuel vs. KM, et la plausibilité clinique et biologique de l'extrapolation, soutiennent le choix d'une gamma-généralisée. Selon un expert sollicité par NoMA, le choix de la Gamma généralisée est celui qui correspond le mieux.

	— application d'un HR=1 pour T-DXd		d'ENHERTU sur la SG chez les patients ayant progressé	③ Modèles indépendants : Weibull pour SG & SSP
Durée de traitement de 1re ligne	Extrapolation DdT (indépendante) : log-normale	Extrapolation DdT (indépendante) : log-normale	Extrapolation DdT (indépendante) : Weibull	① & ② & ③ non décrit
Traitements ultérieurs	100% des patients Structure observée dans l'essai (fréquence ≥5%)	Observés dans l'essai	Non renseigné	① observés dans l'essai (29,9% après T-DXd ; 62,4% après T-DM1) ② observés dans l'essai (29,9% après T-DXd ; 62,4% après T-DM1) ③ non décrit
Événements indésirables	Grade 3 & 4 >1% (n=21)	Grade 3 & 4 (n=8)	Non renseigné	① grades 3 & 4 >5% (n=5) ② & ③ grades 3 & 4 ≥5% (n=6)
Scores d'utilité	EQ-5D-5L, tarif français Ajustement sur l'âge U(SSP)=0,9320 ; U(SPP)=0,8976 + désutilités spécifiques à chaque EI	EQ-5D-5L convertis en 3L, tarif UK, Ajustement sur l'âge U(SSP)=0,812 ; U(SPP) non publié	EQ-5D-5L convertis en 3L, tarif UK (algorithme Hernandez et al.) Post-progression : Utilité combinée moyenne Lloyd et al.	① (littérature) : U(SSP)=0,786 ; U(SPP)=0,538 + désutilités spécifiques à chaque EI ② (littérature) : U(SSP)=0,85 ; U(SPP)=0,52 (pas de désutilités EI) ③ U(SSP)=0,70 ; U(SPP)=0,50 + désutilité moyenne EI
Postes de coûts	Acquisition pour T-DXd et & Administration TTT ultérieur (source externe pour les durées) Suivi identique dans les 2 bras EI Fin de vie	Acquisition & Administration TTT ultérieur (coûts basés sur la durée médiane) Suivi identique dans les 2 bras, similaire en SSP et SPP EI : 1er cycle du modèle Fin de vie	Non renseigné	① Acquisition par cycle & administration, EI , traitements ultérieurs et BSC, fin de vie ② (US) : Acquisition & administration, EI, traitements ultérieurs et BSC, fin de vie ② (Chine) : Acquisition (& administration, EI, traitements ultérieurs et BSC, fin de vie ③ (US) : Acquisition par cycle & administration EI, suivi, BSC, fin de vie ③ (Chine) : Acquisition par cycle (& administration, EI, suivi , BSC , fin de vie

Source : Rapport technique de l'industriel du 31/03/2023

Tableau 45 : Comparaison des résultats des évaluations économiques publiées

	HTA NoMA (20 ans)	Wang, 2022 (vie entière)	Yang, 2022 (10 ans)	Zhu, 2022 (20 ans)
Comparateur	Trastuzumab emtansine	Trastuzumab emtansine	Trastuzumab emtansine	Trastuzumab emtansine
Gain en AV	1,65	4,52	0,63	2,796
Gain en QALY	1,36	3,90	0,73	1,672
Surcoût	1 570 689 NOK (~ 151 492 €)	US\$ 859 013 (~ 821 962€)	US : 59 942 US\$ (57 312€) Chine : 222 680 US\$	US : 22 309 US\$ Chine : 311 030 US\$
RDCR	1 150 954 NOK/QALY (~ 111 004 €/QALY)	220 533 US\$/QALY (~211 071€/QALY)	US : 82 112 US\$/QALY Chine : 305 041 US\$	US : 13 342 US\$/QALY Chine : 186 017 US\$

US\$ = 0,951633€

Source : Rapport technique de l'industriel du 31/03/2023

4.2. Présentation des résultats et exploration de l'incertitude

4.2.1. Résultats dans l'analyse de référence

4.2.1.1. Résultats de l'étude d'efficience

Tableau 46 : Résultats de l'analyse principale (RDCR)

Interventions	Coûts totaux	AVs	QALYs	RDCR Coût/AVG	RDCR Coût/QALY
KADCYLA	89 444 €	3,83	3,25	Référence	Référence
ENHERTU	256 879 €	4,36	3,74	312 957 €/AVG	339 880 €/QALY

Source : Rapport technique de l'industriel du 31/03/2023

4.2.1.2. Résultats de l'étude de coût

Tableau 47 : Coûts par poste pour chaque intervention comparée, sur la durée totale de la simulation

	ENHERTU	KADCYLA
COÛT TOTAL	256 867 €	90 480 €
Coût d'acquisition des traitements		
Coût d'administration des traitements		
Coût de suivi en SSP	10 151 €	5 254 €
Coût de suivi en SPP	2 959 €	6 248 €
Coût des traitements consécutifs	376 €	1 087 €
Coût de fin de vie	5 554 €	5 768 €
Coût des EI	4 826 €	1 794 €

Source : Rapport technique de l'industriel du 31/03/2023

4.2.1.3. Résultats de l'étude des résultats de santé

Tableau 48 : Résultats actualisés de l'analyse principale en années de vie et en QALYs

Résultats de santé	ENHERTU	KADCYLA
Années de vie gagnées (AVs)	4,36	3,83
dont Survie Sans Progression (SSP)	3,38	1,75
dont Survie Post-Progression (SPP)	0,98	2,08
QALYs	3,74	3,25
dont Survie Sans Progression (SSP)	2,93	1,53
dont Survie Post-Progression (SPP)	0,81	1,72

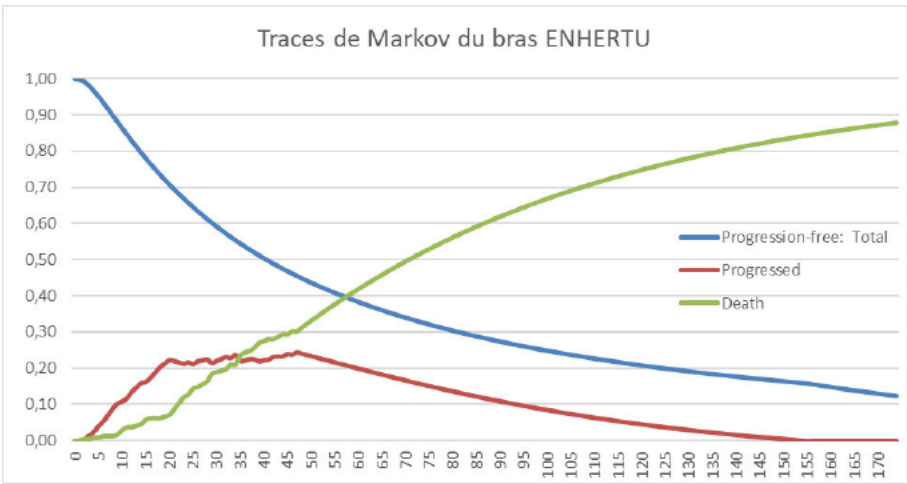
Source : Rapport technique de l'industriel du 31/03/2023

Tableau 49 : Proportions de patients dans les différents états par bras

	ENHERTU			KADCYLA		
Année	SSP	SPP	Décès	SSP	SPP	Décès
1	73,5%	20,3%	6,2%	35,2%	49,8%	15,0%
3	42,4%	22,6%	34,9%	18,1%	36,1%	54,2%
5	28,1%	11,6%	60,2%	12,9%	20,3%	66,9%
10	12,2%	0%	87,8%	8,1%	2,0%	89,8%

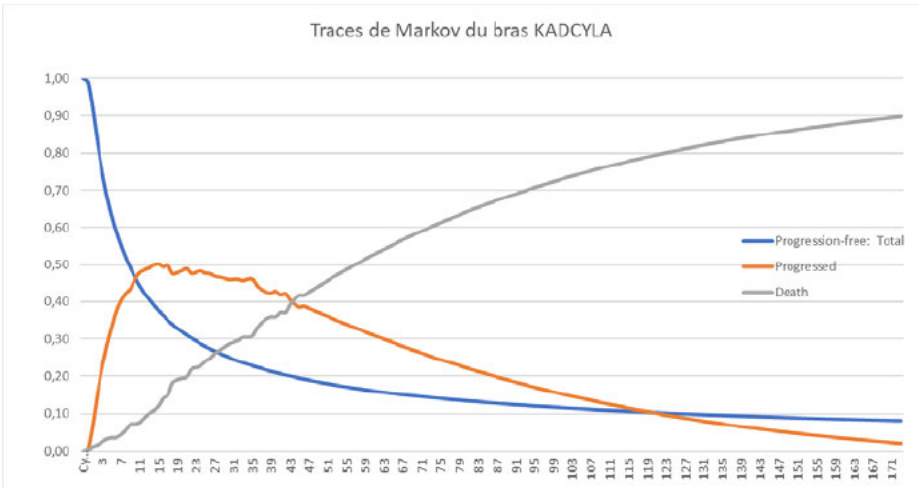
Source : Rapport technique de l'industriel du 31/03/2023

Figure 26 : Traces de Markov du bras trastuzumab déruxtécán



Source : Rapport technique de l'industriel du 31/03/2023

Figure 27 : Traces de Markov du bras trastuzumab emtansine



Source : Rapport technique de l'industriel du 31/03/2023

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

4.2.2.1. Analyse de l'incertitude liée aux choix structurants, aux hypothèses et aux choix de modélisation

Tableau 50 : Résultats de l'analyse de sensibilité quant aux choix structurants, aux hypothèses et choix de modélisation

Traitement	Total des coûts (€)	Total des QALYs	RDCR (€/QALY)	RDCR : Variation absolue (€)	RDCR : Variation proportionnelle (%)
Analyse principale			339 880 €/QALY		
Analyse 1A : horizon temporel de 5 ans					
KADCYLA	85 539 €	2,56	-	-	-
ENHERTU	225 870 €	2,90	407 634 €/QALY	67 967 €	+20,0%
Analyse 1B : horizon temporel de 15 ans					
KADCYLA	90 664 €	3,43	-	-	-
ENHERTU	265 578 €	3,96	330 394 €/QALY	9 373 €	-2,8 %
Analyse 2A : taux d'actualisation de 0%					
KADCYLA	91 770 €	3,50	-	-	-
ENHERTU	270 658 €	4,04	328 994 €/QALY	10 885 €	-3,2 %
Analyse 2B : taux d'actualisation de 4,5%					
KADCYLA	87 744 €	3,07	-	-	-
ENHERTU	246 966 €	3,53	348 801 €/QALY	8 921 €	+2,6%
Analyse 3A : SSP extrapolée selon Log-normal pour ENHERTU					
KADCYLA	89 444 €	3,25	-	-	-
ENHERTU	256 876 €	3,74	341 178 €/QALY	1 298 €	+0,4%
Analyse 3B : SSP extrapolée selon Log-normal pour les 2 traitements					
KADCYLA	90 822 €	3,23	-	-	-
ENHERTU	256 876 €	3,74	329 275 €/QALY	10 605 €	-3,1 %
Analyse 4A : SG KM + SG de KADCYLA extrapolée selon Log-logistique					
KADCYLA	90 409 €	3,41	-	-	-

ENHERTU		257 819 €	3,93	318 741 €/QALY	21 139 €	-6,2%
Analyse 4B : SG extrapolation indépendante (gamma généralisée) [Extrapolation des données de DESTINY-BREAST03]						
KADCYLA		89 459 €	3,25	-	-	-
ENHERTU		258 555 €	4,11	197 848 €/QALY	142 031 €	-41,8 %
Analyse 4C : SG risques proportionnels (gamma généralisée) [Extrapolation des données de DESTINY-BREAST03]						
HR sur tout l'horizon temporel	KADCYLA	89 459 €	3,25	-	-	-
	ENHERTU	259 046 €	4,20	179 674 €/QALY	160 205 €	-47,1 %
HR jusqu'à 33 mois puis HR=1	KADCYLA	89 459 €	3,25	-	-	-
	ENHERTU	257 006 €	3,78	317 941 €/QALY	21 939 €	-6,5 %
Analyse 4D : SG KM + EMILIA à partir de 33 mois						
KADCYLA		89 463 €	3,23	-	-	-
ENHERTU		256 725 €	3,71	342 479 €/QALY	2 600 €	+0,8%
Analyse 5A : Durée de traitement log-logistique						
KADCYLA		91 861 €	3,25	-	-	-
ENHERTU		257 324 €	3,74	335 877 €/QALY	4 003 €	-1,2 %
Analyse 5B : Durée de traitement gamma généralisée						
KADCYLA		90 187 €	3,25	-	-	-
ENHERTU		254 679 €	3,74	333 907 €/QALY	5 973 €	-1,8%
Analyse 6A1 : Proportion de patients recevant un traitement post-progression (77%)						
KADCYLA		89 194 €	3,25	-	-	-
ENHERTU		256 792 €	3,74	340 212 €/QALY	332 €	+0,1%
Analyse 6A2 : Proportion de patients recevant un traitement post-progression par bras (71% ENHERTU et 81% KADCYLA)						
KADCYLA		89 238 €	3,25	-	-	-
ENHERTU		256 771 €	3,74	340 078 €/QALY	198 €	+0,1%

Analyse 6B : Traitements post-progression non pris en compte					
KADCYLA	88 357 €	3,25	-	-	-
ENHERTU	256 503 €	3,74	341 324 €/QALY	1 445 €	+0,4%
Analyse 6C : Traitements post-progression selon l'étude de marché					
KADCYLA	94 462 €	3,25	-	-	-
ENHERTU	257 358 €	3,74	330 474 €/QALY	9 101 €	-2,7%
Analyse 6D : Durées des traitements post-progression sur la base de la SSP					
KADCYLA	89 980 €	3,25	-	-	-
ENHERTU	257 059 €	3,74	339 157 €/QALY	723 €	-0,2%
Analyse 6E : Durées des traitements post-progression sur la base de la DoT médiane					
KADCYLA	89 428 €	3,25	-	-	-
ENHERTU	256 906 €	3,74	339 967 €/QALY	88€	+0,0
Analyse 7A : Utilités Van Hout					
KADCYLA	89 444 €	2,75	-	-	-
ENHERTU	256 879 €	3,22	361 820 €/QALY	21 940 €	+6,5%
Analyse 7B : Utilités dépendantes du traitement (Andrade)					
KADCYLA	89 444 €	3,26	-	-	-
ENHERTU	256 879 €	3,74	342 241 €/QALY	2 361 €	0,7%
Analyse 7C : Utilités Lloyd					
KADCYLA	89 444 €	2,02	-	-	-
ENHERTU	256 879 €	2,65	267 563 €/QALY	72 317 €	-21,3 %
Analyse 7D : Utilités avis KADCYLA 2014					
KADCYLA	89 444 €	2,10	-	-	-
ENHERTU	256 879 €	2,77	250 537 €/QALY	89 343 €	-26,3 %

Analyse 7E : Utilités à partir des modèles mixtes					
KADCYLA	89 444 €	3,24	-	-	-
ENHERTU	256 879 €	3,71	356 731 €/QALY	16 852 €	+5,0%
Analyse 8 : Absence de prise en compte du partage de flacon					
KADCYLA	96 205 €	3,25	-	-	-
ENHERTU	288 383 €	3,74	390 107 €/QALY	50 227 €	+14,8%
Analyse 9A : Absence de prise en compte des EI					
KADCYLA	87 650 €	3,25	-	-	-
ENHERTU	252 053 €	3,74	333 688 €/QALY	6 192 €	-1,8 %
Analyse 9B : Absence de prise en compte des désutilités liées aux EI					
KADCYLA	89 444 €	3,25	-	-	-
ENHERTU	256 879 €	3,74	339 842 €/QALY	38 €	-0,0 %
Analyse 10 : population 65 kg					
KADCYLA	92 034 €	3,25	-	-	-
ENHERTU	265 737 €	3,74	352 605 €/QALY	12 726 €	+3,7%

4.2.2.2. Exploration de l'incertitude liée aux paramètres

Analyse déterministe

Tableau 51. Analyses de sensibilité déterministes sur les choix structurants et les choix de modélisation

Variable	Valeur	Borne basse	Borne haute	Justification
Caractéristiques patients				
Âge	54,4 ans	53,42	55,38	Ecart type fixé à 10% de la valeur moyenne
Surface corporelle moyenne	1,65 m2	1,23	2,07	Ecart type fixé à 10% de la valeur moyenne
Poids moyen	62,40 kg	61,26	63 ;54	Ecart type fixé à 10% de la valeur moyenne
Variables de tolérance				
Fréquence EI	Cf. Tableau	Ecart type fixé à 10% de la valeur moyenne		
Variables de coût				
Coût d'acquisition d'ENHERTU				Ecart type fixé à 10% de la valeur moyenne
Coût d'acquisition de KADCYLA 100 mg	1 762,37 €	1 590,52 €	1 942,91 €	Ecart type fixé à 10% de la valeur moyenne
Coût d'acquisition de KADCYLA 160 mg	2 819,78 €	2 544,82 €	3 108,64 €	Ecart type fixé à 10% de la valeur moyenne
Coûts d'administration IV	506,02 €	456,68 €	557,86 €	Ecart type fixé à 10% de la valeur moyenne
Coûts de suivi en SSP	172,71 €	155,87 €	190,40 €	Ecart type fixé à 10% de la valeur moyenne
Coûts de suivi en SSP	172,71 €	155,87 €	190,40 €	Ecart type fixé à 10% de la valeur moyenne
Coûts des lignes ultérieures ENHERTU	13 443,53 €	12 132,65 €	14 820,69 €	Ecart type fixé à 10% de la valeur moyenne
Coûts de lignes ultérieures KADCYLA	15 446,97 €	13 940,73	17 029,36 €	Ecart type fixé à 10% de la valeur moyenne
Coût d'acquisition PERJETA	2 629,16 €	2 372,79 €	2 898,49 €	Ecart type fixé à 10% de la valeur moyenne
Coût d'acquisition HERCEPTIN	222,31 €	200,63 €	245,08 €	Ecart type fixé à 10% de la valeur moyenne
Coût d'acquisition XELODA	1 114,47 €	1 005,80 €	1 228,64 €	Ecart type fixé à 10% de la valeur moyenne

Variable	Valeur	Borne basse	Borne haute	Justification
Coût d'acquisition TYVERB	27,20 €	24,55 €	29,99 €	Ecart type fixé à 10% de la valeur moyenne
Coûts des EIs	Cf. Tableau	Ecart type fixé à 10% de la valeur moyenne		
Coûts de la fin de vie	6 994,88 €	6 312,81 €	7 711,44 €	Ecart type fixé à 10% de la valeur moyenne
Variables d'utilité				
SSP	0,9320	0,9231	0,9373	IC95%
SPP	0,8976	0,8917	0,9132	IC95%
Désutilités de chaque EI	Cf. Tableau	Ecart type fixé à 10% de la valeur moyenne	Ecart type fixé à 10% de la valeur moyenne	Intervalle arbitraire

Source : Rapport technique de l'industriel du 31/03/2023

Tableau 52 : Résultats de l'analyse de sensibilité déterministe sur les variables du modèle

Paramètres	Valeur de référence	Valeur de la variable		RDCR (€/QALY)		RDCR : Va- riation borne basse (%)	RDCR : Variation borne haute (%)
		Borne basse	Borne haute	Borne basse	Borne haute		
Analyse de référence : 339 880 €/QALY							
Coûts d'acquisition							
Coût d'ENHERTU	██████	██████	██████	297 855 €	384 029 €	-12,4%	+13,0%
Coût de KADCYLA	3 955,01 €	3 569,36 €	4 360,17 €	352 040 €	327 105 €	+3,6 %	-3,8%
Coûts d'administration							
Coût d'ENHERTU	536,19 €	483,91 €	591,21 €	335 888 €	344 073 €	-1,2%	+1,2%
Coût de KADCYLA	506,02 €	455,68 €	557,86 €	341 336 €	338 350 €	+0,4%	-0,5%
Population simulée							
Âge des patients	54,40	53,42	55,38	334 924 €	312 971 €	-1,5%	-7,9%
Poids des patients	62,40	61,26	63,54	334 306 €	345 453 €	-1,6%	+1,6%
Scores d'utilité							
Utilité SSP	0,93	0,92	0,94	349 117 €	331 590 €	+2,7%	-2,4%
Utilité SPP	0,90	0,87	0,92	322 513 €	357 169 €	-5,1%	+5,1%
Paramètres de coûts							
Coût de suivi SSP	172,71 €	155,87 €	190,40 €	338 910 €	340 898 €	-0,3%	+0,3%
Coût total des EI ENHERTU	4 829,20 €	4 358,30 €	5 323,91 €	338 924 €	340 883 €	-0,3%	+0,3%

Source : Rapport technique de l'industriel du 31/03/2023

Analyse probabiliste

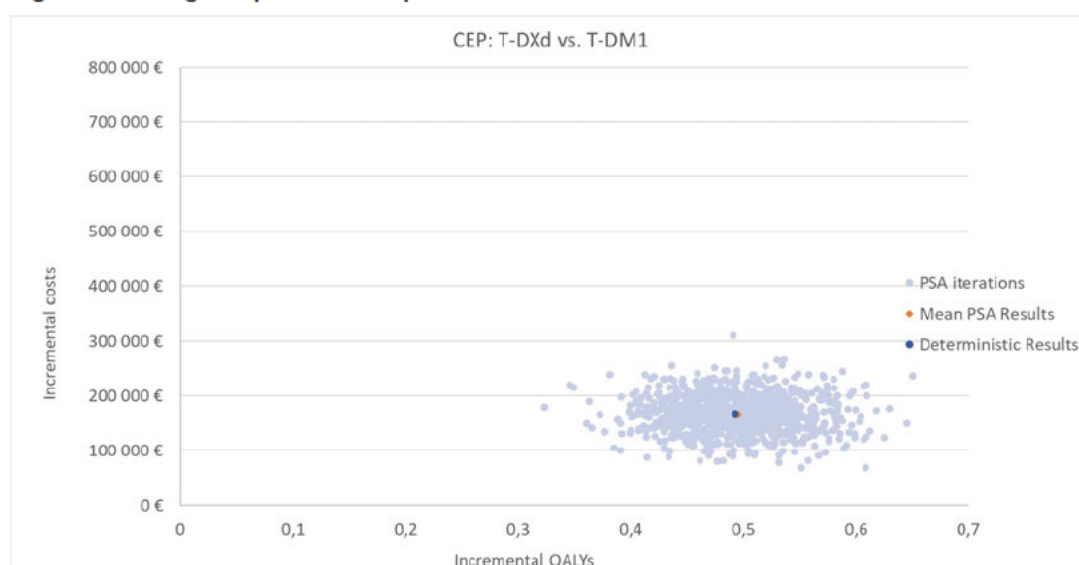
Tableau 53 : Paramètres considérés dans les analyses de sensibilité probabilistes

Paramètres de l'ASP	Loi	Justification de la loi
Paramètres généraux		
Poids moyen (kg)	loi ormale	Moyenne et écart-type de l'essai pivot
Âge moyen (an)	loi normale	Moyenne et écart-type de l'essai pivot
Surface corporelle moyenne (m2)	loi normale	Moyenne et écart-type de l'essai pivot
Courbes de Survie Globale (SG)		
Bras KADCYLA : paramètre 1 Distribution	loi normale multiva- riée	Permet la variation de l'ensemble des para- mètres
Bras KADCYLA : paramètre 2	loi normale multiva- riée	
Courbes de Survie Sans Progression (SSP)		
Bras ENHERTU : paramètre 1	loi normale multiva- riée	Permet la variation de l'ensemble des para- mètres
Bras ENHERTU : paramètre 2	loi normale multiva- riée	
Bras ENHERTU : paramètre 3	loi normale multiva- riée	
Bras KADCYLA : paramètre 1	loi normale multiva- riée	Permet la variation de l'ensemble des para- mètres
Bras KADCYLA : paramètre 2	loi normale multiva- riée	
Bras KADCYLA : paramètre 3	loi normale multiva- riée	
Courbes de Durée de traitement		
Bras ENHERTU : paramètre 1	loi normale multiva- riée	Permet la variation de l'ensemble des para- mètres
Bras ENHERTU : paramètre 2	loi normale multiva- riée	
Bras KADCYLA : paramètre 1	loi normale multiva- riée	Permet la variation de l'ensemble des para- mètres
Bras KADCYLA : paramètre 2	loi normale multiva- riée	
Données d'utilités		
Evénements indésirables		
Désutilité liée aux EI	loi Beta	Permet de maintenir les valeurs dans l'inter- valle [0 ; 1]
Utilités par statut de progression		
Utilité pré-progression	loi Beta	Permet de maintenir les valeurs dans l'inter- valle [0 ; 1]

Paramètres de l'ASP	Loi	Justification de la loi
Utilité post-progression	loi Beta	Permet de maintenir les valeurs dans l'intervalle [0 ; 1]
Coûts d'administration		
Coûts d'administration ENHERTU / KADCYLA	loi Gamma	Supérieur à 0
Coûts liés aux EI		
Coûts des EI du bras ENHERTU	loi Gamma	Supérieur à 0
Coûts des EI du bras KADCYLA	loi Gamma	Supérieur à 0
Fréquences liées aux EI		
Fréquence des EI du bras ENHERTU	loi Beta	Permet de maintenir les valeurs dans l'intervalle [0 ; 1]
Fréquence des EI du bras KADCYLA	loi Beta	Permet de maintenir les valeurs dans l'intervalle [0 ; 1]
Coûts de suivi		
Coût pré-progression ENHERTU	loi Gamma	Supérieur à 0
Coût pré-progression KADCYLA	loi Gamma	Supérieur à 0
Coût post-progression ENHERTU	loi Gamma	Supérieur à 0
Coût post-progression KADCYLA	loi Gamma	Supérieur à 0
Coût de fin de vie	loi Gamma	Supérieur à 0
Coûts des traitements consécutifs		
Coûts traitements consécutifs du bras ENHERTU	loi Gamma	Supérieur à 0
Coûts traitements consécutifs du bras KADCYLA	loi Gamma	Supérieur à 0

Source : Rapport technique de l'industriel du 31/03/2023

Figure 28 : Nuage de points sur le plan coût-efficacité



Source : Rapport technique de l'industriel du 31/03/2022

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

5.1. Présentation de la méthodologie

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

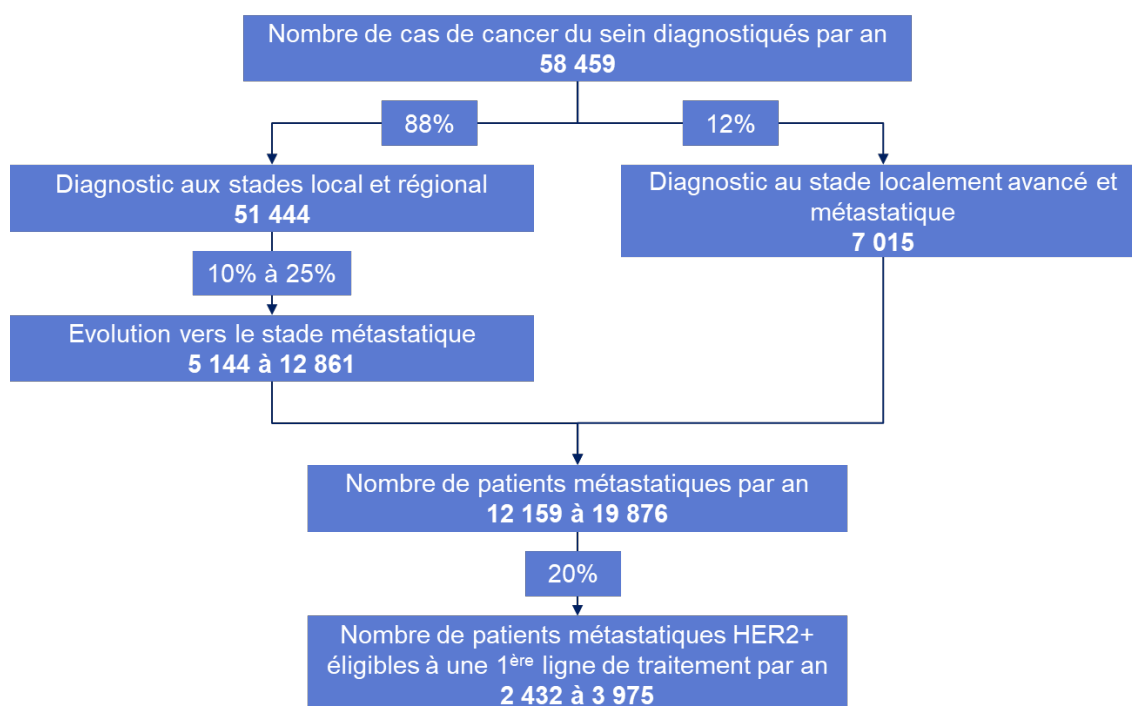
Population d'analyse et population cible

D'après les données disponibles dans la littérature, la taille de la population éligible à une première ligne de traitement peut être estimée en se fondant sur les données et les hypothèses suivantes :

- l'estimation du nombre de nouveaux cas de cancer du sein en France métropolitaine, à partir de la donnée de 2018, 58 459 nouveaux cas (Defossez et al.2019) ;
- parmi ces nouveaux cas, la proportion des patients diagnostiqués à un stade avancé est estimée à 12% soit 7 015 patients (Bouvier et al. 2018). Et, parmi les patients diagnostiqués à un stade local et régional, 10% à 25% évolueront vers le stade métastatique soit entre 5 144 et 12 861 patients (Avis CT Trastuzumab déruxécane 2021) ;
- chez les patients au stade métastatique, 20% présentent une surexpression du récepteur HER2 et sont éligibles à une première ligne de traitement soit entre 2 432 et 3 975 nouveaux patients par an (Deluche et al. 2020).

Ainsi sur la base d'une moyenne arithmétique de l'estimation calculée à partir des données de la littérature, la population de 1re ligne est estimée à environ 3 200 patients.

Figure 29 : Estimation de la taille de la population cible de trastuzumab déruxécane à partir des données disponibles pour 2018



Source : Rapport technique de l'industriel du 31/03/2023

Afin d'estimer la proportion de patients rechutant et recevant un traitement en 2e ligne au stade métastatique plusieurs sources de données ont été utilisées :

- les données publiées de l'étude pivot CLEOPATRA (étude ayant permis d'établir l'association pertuzumab-trastuzumab-docétaxel comme le standard de traitement en 1re ligne) rapportent que 77% des patients ayant reçu cette triple association recevaient une ligne ultérieure de traitement (Swain et al. 2020) ;
- les données issues d'une étude de marché réalisée en janvier 2021 sur 405 cas patients qui rapporte un taux de passage de la 1re ligne à la 2e ligne de 87% (Étude de marché A+A, 2021).

Selon une analyse PMSI menée sur la période 2015-2019 (Avis CT Trastuzumab déruxtécane 2021), le nombre de patients atteints d'un cancer du sein HER2 positif métastatique traités pour l'année 2019 se compose de 3 224 patients en 1^{ère} ligne, 1 439 patients en 2^e ligne et 2 022 patients en 3^e ligne et au-delà. Le nombre de patients retrouvés en 1re ligne par l'analyse du PMSI (3 224 patients) est très proche de la moyenne arithmétique de l'estimation calculée à partir des données de la littérature (3 204 patients).

Cependant l'analyse du PMSI estimait à 1 439 le nombre de patients en 2^e ligne. Par rapport aux 3 200 patients de 1^{ère} ligne, ce résultat correspond à un taux de passage entre la 1re et la 2e ligne de traitement de l'ordre de 45 %. Ce pourcentage paraît très faible par rapport aux données issues de l'étude de marché récente précitée. Il peut toutefois être considéré comme la borne inférieure de l'estimation du nombre de patients traités par une 2^e ligne de traitement au stade métastatique.

La Commission de la Transparence a évalué trastuzumab déruxtécane dans cette nouvelle indication le 22 février 2023 et indique dans son avis que le taux de passage de la 1re ligne à la 2^e ligne de traitement dans le cancer du sein métastatique HER2 positif est estimé entre 51% et 87%.

Le nombre de patients adultes atteints d'un cancer HER2 positif non résécable ou métastatique ayant reçu préalablement une ligne de traitement anti-HER2 peut donc être estimé entre 1 632 et 2 784 patients.

À partir de ces données, le taux de passage moyen serait donc de 69% ce qui correspond à environ 2 200 nouveaux patients par an éligibles à une 2e ligne de traitement.

D'après les avis de la Commission de la Transparence relatifs à trastuzumab déruxtécane et TUKYSA, le nombre de patients atteints d'un cancer du sein HER2+ métastatique ayant reçu préalablement au moins deux lignes de traitement anti-HER2 (en 3^e ligne et au-delà) est estimée à environ 2 000 patients par an.

Au total, la population cible de trastuzumab déruxtécane dans sa nouvelle indication en 2^e ligne et au-delà peut être estimée à environ 4 000 nouveaux patients par an.

Le tableau 54 présente l'estimation de la population cible en tenant compte du taux de croissance de la population estimée à 0,6% par an estimé selon les données de l'INSEE.

Tableau 54 : Estimation de la population cible

		2018	2019	2020	2021	2022	2023	2024
Population avec un cancer du sein		58 459	58 810	59 163	59 518	59 875	60 234	60 595
Proportion HER2+	20%	11 692	11 762	11 833	11 904	11 975	12 047	12 119
Meta d'emblée	12%	1 403	1 411	1 420	1 428	1 437	1 446	1 454

Stades précoce	88%	10 289	10 351	10 413	10 475	10 538	10 601	10 665
Evolution vers métastases	18%	1 801	1 811	1 822	1 833	1 844	1 855	1 866
1re ligne		3 204	3 223	3 242	3 262	3 281	3 301	3 321
2e ligne	69%	2 200*	2 213	2 226	2 240	2 253	2 267	2 280
3e ligne et + (avis HAS, 2021 basé sur un calcul en 2018)		2 000	2 012	2 024	2 036	2 048	2 060	2 073
Total 2e ligne et +		4003	4026	4048	4075	4099	4123	4149

*Les valeurs ont été arrondies afin de reprendre l'estimation présentée dans l'avis de la Commission de la Transparence (environ 2 200 pour une population de 2 210 en année 2018, puis augmentation de 0,6%).

Source : Rapport technique de l'industriel du 31/03/2023

5.1.2. Pratique clinique en France actuelle et future

5.1.2.1. Données de pratique concernant l'AMM initiale d'ENHERTU en 3e ligne et plus

➔ *Étude de marché relative à la 3e ligne « Suivi de la prise en charge des patients dans les Cancers du Sein HER2 positif avancés en L3+ en France (marché dynamique) »*

Cette étude a été réalisée par AplusA Healthcare market research worldwide. Les données les plus récentes ont été recueillies entre le 14/02/2022 et le 31/03/2022.

L'objectif de cette étude était de mesurer les modalités actuelles de prise en charge des patients atteints d'un cancer du sein HER2 positif en 3e ligne métastatique ou plus.

Cette étude quantitative se fonde sur un échantillon de 75 médecins qui suivent au moins 3 patients atteints d'un cancer du sein HER2 positif en 3e ligne ou plus, qui ont initiés au moins 3 traitements depuis le 1er novembre 2021 et qui sont initiateurs de chimiothérapie, hormonothérapie ou thérapie ciblée. Considérant leur patientèle, l'étude porte sur 362 cas patients recueillis dont 282 patients en 3e ligne.

D'après les cas patients en 3e ligne rapportés par les 75 médecins au cours du 1e trimestre 2022, [REDACTED] est traitée avec ENHERTU ([REDACTED]) avec TUKYSA ([REDACTED]).

Cette étude avait déjà été menée avec une méthodologie similaire au cours des 2e et 4e trimestres 2021. La mise en perspective des résultats montre que les prescriptions en 3e ligne de traitement ont beaucoup évoluées depuis l'arrivée en 2020 de ENHERTU et TUKYSA, qui se sont établis désormais comme des standards.

Tableau 55 : Parts de marché des traitements de 3e ligne du cancer du sein métastatique HER2+.

Traitements de 3e ligne	Part de marché
ENHERTU (trastuzumab déruxtécane)	[REDACTED]
TUKYSA + HERCEPTIN + XELODA (tucatinib + trastuzumab + capécitabine)	[REDACTED]
HERCEPTIN (trastuzumab)	[REDACTED]
HERCEPTIN + chimiothérapie (trastuzumab)	[REDACTED]
HERCEPTIN (trastuzumab) + TYVERB (lapatinib)	[REDACTED]

KADCYLA (trastuzumab emtansine T-DM1)

TYVERB (lapatinib)

Autres associations de traitements

Source : Rapport technique de l'industriel du 31/03/2023

En 3^e ligne, ENHERTU est, au moment de l'évaluation, le traitement

L'analyse des questionnaires renseigne en effet sur le profil des patients susceptibles de recevoir l'un ou l'autre des deux nouveaux traitements que sont TUKYSA et ENHERTU.

Figure 30. Profil de prescription d'ENHERTU et de TUKYSA

	Total	ENHERTU	TUKYSA	Autre traitement
Base	282		51	52
Age				
<55ans	17%		10%	20%
[55-65[ans	30%		27%	23%
[65-75[ans	35%		48% [++]	22% [--]
[75-85[ans	16%		15%	24%
≥85 ans	2%		-	10% [+++]
Statut RH				
RH+	55%		55%	65%
RH-	45%		45%	35%
Score ECOG				
ECOG 0-1	78%		75%	61% [---]
ECOG 2+	22%		25%	39% [+++]
Métastases				
Méta cérébrales	20%		59% [+++]	9% [--]
... stables et non symptomatiques	11%		25% [+++]	7%
... actives ET/OU symptomatiques	9%		34% [+++]	2%
Méta hépatiques/pulmonaires/viscérales	66%		31% [---]	79% [++]
Méta osseuses seulement	14%		10%	11%
Comorbidités				
Aucune comorbidité	39%		26% [--]	22% [---]
Au moins une comorbidité	61%		74% [++]	78% [+++]
...Hypertension	44%		43%	53%
...Insuffisance cardiaque	10%		10%	28% [+++]
...Diabète	14%		21%	21%
...Insuffisance rénale	14%		21%	27% [+++]
...Insuffisance hépatique	4%		5%	10% [++]
...Comorbidité pulmonaire	15%		19%	28%
.....Antécédents de pneumopathie	3%		6%	5%
.....Asthme	6%		8%	8%
.....BPCO	8%		9%	18% [+++]
Statut tabagique				
Fumeuse Active	9%		5%	14%
Ancienne fumeuse	27%		28%	27%
Non-fumeuse	64%		67%	59%

Source : Rapport technique de l'industriel du 31/03/2023

En définitive, cette étude a mis en évidence que le choix du traitement est influencé par le profil des patients. L'étude a mis en évidence 3 profils de patients :

- Les patients jeunes, en bon état général (ECOG 0-1, peu de comorbidités), avec des métastases hépatiques/ pulmonaires/ viscérales et sans métastases cérébrales qui reçoivent préférentiellement [REDACTED] ;
- Les patients avec des métastases cérébrales (particulièrement actives et/ou symptomatiques), relativement jeunes et présentant également un bon état général qui reçoivent préférentiellement [REDACTED]
- Les patients les plus âgés, avec de mauvais ECOG et davantage de comorbidités, métastases hépatiques/ pulmonaires/ viscérales et non cérébrales qui restent orientés vers d'autres traitements.

5.1.2.2. Données de pratique concernant la nouvelle indication d'ENHERTU dès la 2e ligne

➔ Données observationnelles : accès précoce d'ENHERTU en 2^e ligne

ENHERTU fait l'objet d'un AP pré-AMM pour les patients en 2e ligne métastatique autorisé le 19 mai 2022. Au regard de la date de mise en place de cet accès précoce (le 03/06/2022), il n'existe pas encore de données à verser au dossier car le premier rapport de synthèse est attendu pour février 2023. En date du 12/12/2022, et depuis le 7 juin, 247 patients ont été inclus dans l'AP et 54 demandes sont en cours d'évaluation. Six arrêts de traitement ont été rapporté.

➔ Étude de marché relative à la 2^e ligne « Prise en charge actuelle et projetée des patients atteints d'un cancer du sein HER2 positif avancés en 2^e ligne »

Une seconde étude de marché a été conduite afin d'évaluer l'impact sur les intentions de prescriptions de l'arrivée d'ENHERTU en 2^e ligne. Cette seconde étude (Annexe n°3) a porté d'une part sur les traitements utilisés au moment de l'évaluation en 2^e ligne et d'autre part sur l'évolution des intentions de prescriptions dans les années à venir considérant l'arrivée d'ENHERTU.

Cette étude de marché a été conduite en 2 temps :

- 1re vague entre janvier 2021 et juillet 2021 réalisée avec des résultats hypothétiques pour ENHERTU dès la 2e ligne
- 2e vague entre août 2021 et février 2022 réalisée avec les résultats de l'étude DESTINY-BREAST 03

Pour chacune de ces vagues d'analyses, 60 médecins ont répondu, ce qui représente un nombre de données portant sur 421 patients pour la 1e vague et 420 patients pour la seconde.

➔ Répartition des traitements de 2e ligne au moment de l'étude

KADCYLA occupe une place prépondérante en 2e ligne de traitement avec 81% de part de marché. Le reste du marché est réparti entre plusieurs options de traitement dont certaines n'ont pas d'AMM à ce stade et qui représentent individuellement au maximum 6% du marché.

➔ Impact de l'étude DESTINY BREAST 03 sur les intentions de prescription en 2e ligne

L'arrivée d'ENHERTU en 2e ligne est attendue modifier rapidement et sensiblement les parts de marché au regard des intentions de prescriptions des médecins interrogés avec une part de marché d'ENHERTU projetée à [REDACTED] et une réduction de la part de marché de KADCYLA à [REDACTED]

Les analyses portant sur les intentions de prescriptions en fonction du profil de patients confirment les résultats de la première étude de marché concernant les patients les plus susceptibles de recevoir

ENHERTU. Ils présentent un bon état général (ECOG 0-1). KADCYLA semble être préféré chez les patients légèrement plus âgés et en moins bon état général (ECOG 2+).

Tableau 56 : Évolution des parts de marché avec l'arrivée d'ENHERTU selon les caractéristiques des patients

	% de patients en 2e ligne	ENHERTU	KADCYLA
Avec comorbidités	48,1%	████	████
Métastases cérébrales	15,8%	████	████
Asymptomatique	10,3%	████	██
Symptomatique	5,5%	████	████
Dont :			
Stable	11,5%	████	████
Active	4,3%	████	████
Score ECOG			
ECOG 0-1	81%	████	████
ECOG 2+	19%	████	████
Age			
< 60 ans	49,8%	████	████
61-70 ans	29,0%	████	████
71 – 80 ans	16,7%	████	████
> 81 ans	4,5%	████	████

Source : Rapport technique de l'industriel du 31/03/2023

➔ Évolutions attendues sur la 3^e ligne

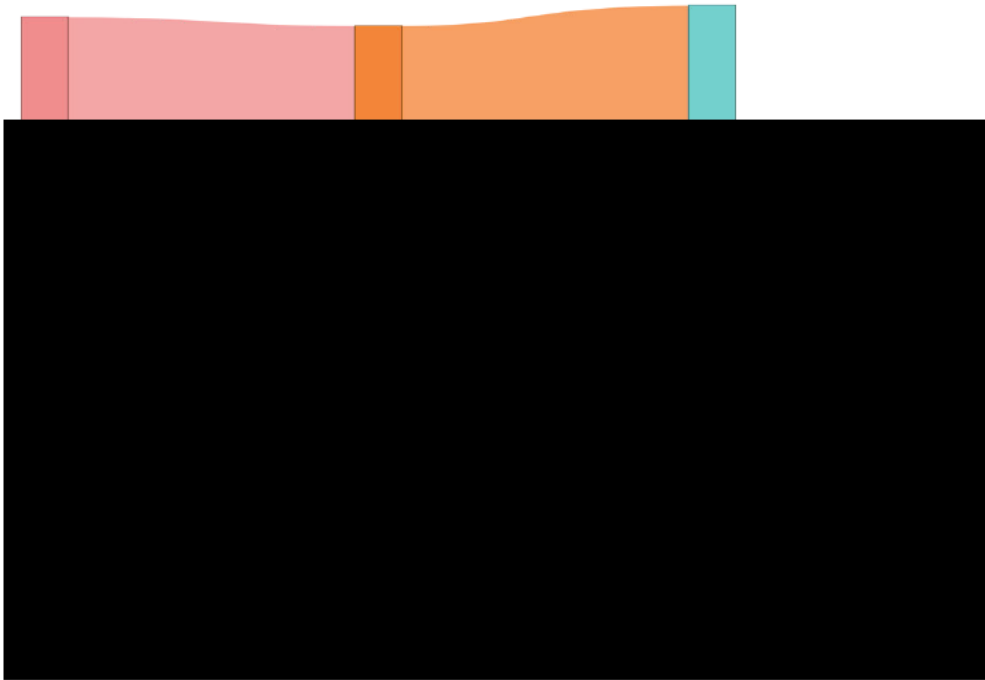
Cette étude de marché permet également d’analyser l’impact de l’arrivée d’ENHERTU en 2^e ligne sur la 3^e ligne de traitement. Il est noté que les intentions de prescriptions en 3^e ligne dans cette étude sont exprimées en considérant qu’ENHERTU est déjà disponible en 2^e ligne et en ayant connaissance des résultats de l’étude pivot DESTINY-BREAST 03.

Les patients qui progressent après avoir reçu ENHERTU en 2e ligne sont ██████ en 3e ligne ██████ et dans une moindre mesure ██████

Les patients qui progressent après avoir reçu KADCYLA en 2^e ligne sont ██████ en 3^e ligne et dans une moindre mesure ██████ ou un traitement à base de ██████.

Ces séquences projetées sont cohérentes avec les nouvelles recommandations de l’ESMO qui positionnent dorénavant TUKYSA, KADCYLA et ENHERTU comment les 3 seules alternatives de traitement en 3^e ligne.

Figure 31. Répartition des traitements en séquence entre les lignes 1 à 3

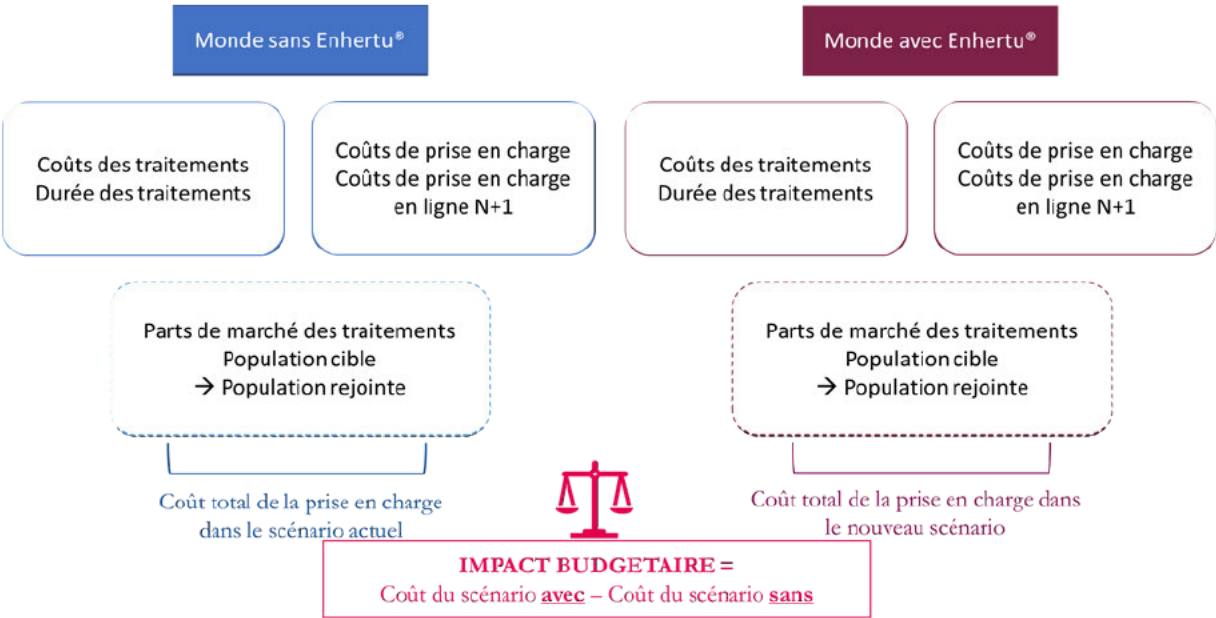


Source : Rapport technique de l'industriel du 31/03/2023

5.1.3. Méthode et hypothèses

5.1.3.1. Description générale du modèle

Figure 32. Présentation du modèle d'impact budgétaire



Source : Rapport technique de l'industriel du 31/03/2023

5.1.3.2. Données cliniques

Tableau 57 : Synthèse des durées de traitements appliquées en analyse principale et de sensibilité

Durées de traitement 2e ligne et source	Durées de traitement 3e ligne et source	Justification/rationnel
Analyse de référence		
ENHERTU : 18,2 mois KADCYLA : 6,9 mois Médiane de DoT observée dans DESTINY-BREAST03	ENHERTU : 11,3 mois KADCYLA : 4,2 mois TYVERB + XELODA : 4,7 mois TUKYSA + HERCEPTIN + XELODA : 5,8 mois HERCEPTIN + XELODA : 4,4 mois Médiane de DoT observées dans DESTINY-BREAST02 et données des études TH3RESA et HER2CLIMB	Durée de traitement médiane → analyse attendue représenter les conditions d'utilisation en vie réelle. Sources disponibles et adaptées. Les données se fondent sur des données observées et non modélisées
Analyses de sensibilité faisant varier les durées de traitements avec une approche cohérente entre les lignes		
ENHERTU : 18,4 mois KADCYLA : 7,1 mois Médiane de DdT observée dans DESTINY-BREAST03	ENHERTU : 11,7 mois KADCYLA : 4,2 mois TYVERB + XELODA : 5,0 mois TUKYSA + HERCEPTIN + XELODA : 5,3 mois HERCEPTIN + XELODA : 4,5 mois Médiane de DdT observées dans DESTINY-BREAST02 et données des études TH3RESA et HER2CLIMB réajustées à partir des données de DESTINY-BREAST02	Durée de traitement médiane Sources disponibles et adaptées. Les données se fondent sur des données observées et non modélisées
ENHERTU : 21,9 mois KADCYLA : 10,2 mois Moyenne de DdT observée dans DESTINY-BREAST03	ENHERTU : 17,7 mois KADCYLA : 6,2 mois TYVERB + XELODA : 7,6 mois TUKYSA + HERCEPTIN + XELODA : 7,8 mois HERCEPTIN + XELODA : 6,3 mois Moyenne de DdT observées dans DESTINY-BREAST02 et données des études TH3RESA et HER2CLIMB réajustées	Durée de traitement moyenne Sources disponibles et adaptées. Les données se fondent sur des données observées et non modélisées

ENHERTU : 18,0 mois KADCYLA : 6,23 mois Durées de DdT modélisées dans l'analyse d'efficacité	ENHERTU : 10,35 mois KADCYLA : 4,2 mois TYVERB + XELODA : 5,0 mois TUKYSA + HERCEPTIN + XELODA : 5,3 mois HERCEPTIN + XELODA : 4,5 mois Pour ENHERTU, durée de DdT estimée à partir de l'extrapolation de DESTINY-BREAST01 (cf. Dossier soutenant la demande de primo inscription de ENHERTU) Pour les autres traitements : identique à l'analyse principale	Durée de traitement médiane → analyse attendue représenter les conditions d'utilisation en vie réelle. Sources disponibles et adaptées. Les données se fondent sur des données modélisées
ENHERTU : 28,8 mois KADCYLA : 6,8 mois Médiane de SSP observée dans DESTINY-BREAST03	ENHERTU : 17,8 mois KADCYLA : 6,2 mois TYVERB + XELODA : 7,1 mois TUKYSA + HERCEPTIN + XELODA : 7,8 mois HERCEPTIN + XELODA : 6,5 mois Médianes de SSP observées dans DESTINY-BREAST02, TH3RESA et HER2CLIMB	SSP → mesure classiquement retrouvée de l'efficacité d'un traitement Sources disponibles et adaptées. Les données se fondent sur des données observées
ENHERTU : 27,69 mois KADCYLA : 6,23 mois Durées de SSP modélisées dans l'analyse d'efficacité	ENHERTU : 18,4 mois KADCYLA : 6,2 mois TYVERB + XELODA : 7,1 mois TUKYSA + HERCEPTIN + XELODA : 7,8 mois HERCEPTIN + XELODA : 6,5 mois Pour ENHERTU, durée de SSP estimée à partir de l'extrapolation de DESTINY-BREAST01 (cf. Dossier soutenant la demande de primo inscription de ENHERTU) Pour les autres traitements : médianes de SSP observées dans DESTINY-BREAST02, TH3RESA et HER2CLIMB	SSP → mesure classiquement retrouvée de l'efficacité d'un traitement Sources disponibles et adaptées. Les données se fondent sur des données observées
Analyse de sensibilité faisant varier la durée de traitement en 2e ligne uniquement		
ENHERTU : 28,8 mois KADCYLA : 6,8 mois Médiane de SSP observée dans DESTINY-BREAST03	Identique à l'analyse principale	Evaluation de l'impact de la hausse de la durée de traitement d'ENHERTU en 2e ligne associée à une baisse de la durée de traitement de KADCYLA en 2e ligne

ENHERTU : 18,0 mois KADCYLA : 6,23 mois Durées de DdT modélisées dans l'analyse d'efficacité	Identique à l'analyse principale	Evaluation de l'impact de la baisse des durées de traitement d'ENHERTU et de KADCYLA en 2e ligne
Analyse de sensibilité faisant varier la durée de traitement en 3e ligne uniquement		
Identique à l'analyse principale	ENHERTU : 17,8 mois KADCYLA : 6,2 mois TYVERB + XELODA : 7,1 mois TUKYSA + HERCEPTIN + XELODA : 7,8 mois HERCEPTIN + XELODA : 6,5 mois Médianes de SSP observées dans DESTINY-BREAST02, TH3RESA et HER2CLIMB	Evaluation de l'impact de la hausse des durées de traitement en 3e ligne
Identique à l'analyse principale	ENHERTU : 10,35 mois KADCYLA : 4,2 mois TYVERB + XELODA : 5,0 mois TUKYSA + HERCEPTIN + XELODA : 5,3 mois HERCEPTIN + XELODA : 4,5 mois Pour ENHERTU, durée de DdT estimée à partir de l'extrapolation de DESTINY-BREAST01 (cf. Dossier soutenant la demande de primo inscription de ENHERTU) Pour les autres traitements : identique à l'analyse principale	Evaluation de la baisse de la durée de traitement d'ENHERTU en 3e ligne

Source : Rapport technique de l'industriel du 31/03/2023

5.1.3.3. Mesure et valorisation des coûts

Tableau 58 : Coût d'acquisition des traitements

Traitements	PPTTC par boîte hors honoraires	PPTTC par mg
ENHERTU		
KADCYLA	1 762,37 €	17,62 € par mg
TYVERB 140 cps 250 mg	1 825,93 €	0,05 € par mg
TYVERB 84 cps 250 mg	1 109,37 €	
TYVERB 70 cps 250 mg	930,40 €	
XELODA 60 cps 150 mg	22,10 €	0,0025 € par mg
XELODA 120 cps 500 mg	145,37 €	0,0024 € par mg
HERCEPTIN 150 mg	249,79 €	1,67 € par mg
TUKYSA	73,89 €	0,49 € par mg

Source : Rapport technique de l'industriel du 31/03/2023

Tableau 59 : Coût d'une administration intraveineuse (IV)

GHM	N séjours Scansanté 2021, Public	N séjours Scansanté 2021, Privé	Tarif Public 2022	Tarif Privé 2022	Honoraires Privé actualisé
28Z07Z « Chimiothérapie pour tumeur, en séances »	2 284 892	816 731	418,51 €	321,41 €	31,94 €
Coût moyen actualisé	401,35 €				
Coûts avec transports	517,10 €				

Source : Rapport technique de l'industriel du 31/03/2023

Tableau 60 : Valorisation des événements indésirables de grade 3+

Événements	Code CIM 10	Libellé	Coût moyen actualisé
Anémie	D649	Anémie, sans précision	1 813,39 €
Fatigue	R53+2	Fatigue [asthénie]	1 264,01 €
Asthénie	R53+2	Fatigue [asthénie]	1 264,01 €
Hypokaliémie	E8760	Hypokaliémie inférieure à 2,5 millimoles par litre	2 073,96 €
Augmentation de l'Aspartate aminotransférase	R740	Augmentation des taux de transaminase et d'acide lactique déshydrogénase	1 284,93 €
Augmentation de l'Alanine aminotransférase	R740	Augmentation des taux de transaminase et d'acide lactique déshydrogénase	1 284,93 €
Thrombocytopénie	D696	Thrombocytopénie, sans précision	1 972,05 €
Diminution des plaquettes	D696	Thrombocytopénie, sans précision	1 972,05 €

Neutropénie	D70	Agranulocytose	3 147,34 €
Diminution des neutrophiles	D70	Agranulocytose	3 147,34 €
Lymphopénie	D728	Autres anomalies précisées des leucocytes	2 314,43 €
Diminution des leucocytes	D70	Agranulocytose	3 147,34 €
Nausées	R11	Nausées et vomissements	1 001,50 €
Vomissements	R11	Nausées et vomissements	1 001,50 €
Diminution de l'appétit	R630	Anorexie	3 313,66 €
Onde QT prolongée à l'ECG	I456	Syndrome pré-excitation	2 337,29 €
Hypertension	I10	Hypertension essentielle [hypertension artérielle]	1 604,84 €
Pneumonie	J189	Pneumopathie, sans précision [pneumonie]	2 882,27 €
Épanchement pleural	J90	Epanchement pleural, non classé ailleurs	3 029,94 €
PID	J702	Affections pulmonaires interstitielles aiguës	3 524,42 €

Source : Rapport technique de l'industriel du 31/03/2023

5.2. Présentation des résultats et exploration de l'incertitude

5.2.1. Résultats de l'analyse d'impact budgétaire

Populations rejointes simulées par le modèle

Tableau 61 : Distribution de la population incidente annuelle en 2e ligne (ligne N)

Populations d'intérêt	Produit	Année 1	Année 2	Année 3	Cumul
Population cible = 2 253 en Année 1					
Scénario SANS ENHERTU en 2e ligne					
Répartition de la population cible en Patients-année	KADCYLA	1 296	1 303	1 311	3 910
Scénario AVEC ENHERTU en 2e ligne					
Répartition de la population cible en Patients-année	ENHERTU Population rejointe totale	■	■	■	■
Détail des flux de patients par an	Année N	■	■	■	■
	Issus de l'année N-1	■	■	■	■
	KADCYLA	■	■	■	■

Source : Rapport technique de l'industriel du 31/03/2023

Tableau 62 : Distribution de la population annuelle en 3e ligne (ligne N+1)

Populations d'intérêt	Produit	Année 1	Année 2	Année 3	Cumul
Scénario SANS ENHERTU en ligne 2e ligne					
Répartition de la population en Patients-année	ENHERTU	■	■	■	■
	KADCYLA	■	■	■	■
	TYVERB + XELODA	■	■	■	■

Populations d'intérêt	Produit	Année 1	Année 2	Année 3	Cumul
	TUKYSA + HERCEPTIN + taxane	■	■	■	■
	HERCEPTIN + XELODA	■	■	■	■
	Total	■	■	■	■
Scénario AVEC ENHERTU en 2e ligne					
Répartition de la population en Patients-année	ENHERTU	■	■	■	■
	KADCYLA	■	■	■	■
	TYVERB + XELODA	■	■	■	■
	TUKYSA + HERCEPTIN + taxane	■	■	■	■
	HERCEPTIN + XELODA	■	■	■	■
	Total	■	■	■	■

Source : Rapport technique de l'industriel du 31/03/2023

Coûts totaux et désagrégés par poste

Tableau 63 : Coûts décomposés par postes de coûts des deux scénarii de l'analyse en 2^e ligne

Années	Année 1	Année 2	Année 3	Cumul
SCENARIO SANS ENHERTU EN 2e LIGNE				
KADCYLA				
Acquisition				
Administration	11 652 736 €	11 722 653 €	11 792 989 €	35 168 377 €
Suivi de la maladie	3 170 398 €	3 189 420 €	3 208 556 €	9 568 374 €
Evénements indésirables	3 410 954 €	3 431 420 €	3 452 008 €	10 294 382 €
TOTAL				
SCENARIO AVEC ENHERTU EN 2e LIGNE				
ENHERTU				
Acquisition				
Administration	2 026 563 €	13 279 391 €	21 702 198 €	37 008 151 €
Suivi de la maladie	618 598 €	4 053 469 €	6 624 490 €	11 296 558 €
Evénements indésirables	669 037 €	4 383 975 €	7 164 628 €	12 217 640 €
TOTAL				
KADCYLA				
Acquisition				
Administration	10 487 463 €	4 689 061 €	2 948 247 €	18 124 771 €
Suivi de la maladie	2 853 358 €	1 275 768 €	802 139 €	4 931 265 €
Evénements indésirables	3 069 859 €	1 372 568 €	863 002 €	5 305 428 €
TOTAL				

Source : Rapport technique de l'industriel du 31/03/2023

Tableau 64 : Coûts décomposés par postes de coûts et par traitements des deux scénarii de l'analyse en 3^e ligne

Années	Année 1	Année 2	Année 3	Cumul
SCENARIO SANS ENHERTU EN 2^e LIGNE				
Acquisition	████████	████████	████████	████████
Administration	14 331 431 €	14 416 821 €	14 503 322 €	43 251 574 €
Suivi de la maladie	5 917 136 €	5 952 392 €	5 988 106 €	17 857 635 €
Evénements indésirables	6 853 409 €	6 894 244 €	6 935 609 €	20 683 262 €
TOTAL	████████	████████	████████	████████
SCENARIO AVEC ENHERTU EN 2^e LIGNE				
Acquisition	████████	████████	████████	████████
Administration	13 720 274 €	10 317 149 €	7 830 125 €	31 867 548 €
Suivi de la maladie	5 664 803 €	4 354 414 €	3 905 640 €	13 924 857 €
Evénements indésirables	6 561 149 €	4 825 470 €	2 975 131 €	14 361 750 €
TOTAL	████████	████████	████████	████████

Source : Rapport technique de l'industriel du 31/03/2023

Tableau 65 : Coûts décomposés par postes de coûts et par traitements des deux scénarii de l'analyse en 2^e ligne et 3^e ligne

Années	Année 1	Année 2	Année 3	Cumul
SCENARIO SANS ENHERTU EN 2^e LIGNE				
ENHERTU				
Acquisition	████████	████████	████████	████████
Administration	11 981 850 €	12 053 242 €	12 125 561 €	36 160 653 €
Suivi de la maladie	3 883 966 €	3 907 108 €	3 930 551 €	11 721 625 €
Evénements indésirables	6 370 987 €	6 408 948 €	6 447 401 €	19 227 337 €
TOTAL	████████	████████	████████	████████

KADCYLA				
Acquisition				
Administration	11 652 736 €	11 722 653 €	11 792 989 €	35 168 377 €
Suivi de la maladie	3 170 398 €	3 189 420 €	3 208 556 €	9 568 374 €
Evénements indésirables	3 410 954 €	3 431 420 €	3 452 008 €	10 294 382 €
TOTAL				
TYVERB + XELODA				
Acquisition				
Administration	0 €	0 €	0 €	0 €
Suivi de la maladie	604 456 €	608 057 €	611 706 €	1 824 219 €
Evénements indésirables	122 135 €	122 862 €	123 600 €	368 597 €
TOTAL				
TUKYSA + HERCEPTIN + taxane				
Acquisition				
Administration	1 757 136 €	1 767 606 €	1 778 211 €	5 302 953 €
Suivi de la maladie	989 110 €	995 003 €	1 000 973 €	2 985 086 €
Evénements indésirables	246 951 €	248 422 €	249 913 €	745 285 €
TOTAL				
HERCEPTIN + XELODA				
Acquisition				
Administration	592 444 €	595 974 €	599 550 €	1 787 969 €
Suivi de la maladie	439 604 €	442 224 €	444 877 €	1 326 705 €
Evénements indésirables	113 336 €	114 011 €	114 695 €	342 043 €
TOTAL				

TOTAL				
SCENARIO AVEC ENHERTU EN 2e LIGNE				
ENHERTU				
Acquisition				
Administration	13 497 453 €	21 557 180 €	25 776 758 €	60 831 391 €
Suivi de la maladie	4 336 935 €	6 736 749 €	7 945 276 €	19 018 960 €
Evénements indésirables	6 768 337 €	8 785 440 €	9 331 152 €	24 884 929 €
TOTAL				
KADCYLA				
Acquisition				
Administration	10 487 463 €	4 774 768 €	3 557 190 €	18 819 421 €
Suivi de la maladie	2 853 358 €	1 342 392 €	1 275 502 €	5 471 252 €
Evénements indésirables	3 069 859 €	1 413 784 €	1 155 838 €	5 639 480 €
TOTAL				
TYVERB + XELODA				
Acquisition				
Administration	0 €	0 €	0 €	0 €
Suivi de la maladie	578 679 €	428 255 €	281 290 €	1 288 224 €
Evénements indésirables	116 926 €	86 532 €	56 837 €	260 295 €
TOTAL				
TUKYSA + HERCEPTIN + taxane				
Acquisition				
Administration	1 682 204 €	1 526 398 €	2 817 567 €	6 026 169 €
Suivi de la maladie	946 930 €	859 225 €	1 586 037 €	3 392 192 €

Événements indésirables	236 420 €	214 522 €	395 985 €	846 927 €
TOTAL	████████	████████	████████	████████
HERCEPTIN + XELODA				
Acquisition	████████	████████	████████	████████
Administration	567 180 €	427 254 €	329 055 €	1 323 489 €
Suivi de la maladie	420 858 €	317 030 €	244 165 €	982 053 €
Événements indésirables	108 503 €	81 735 €	62 949 €	253 187 €
TOTAL	████████	████████	████████	████████
TOTAL	████████	████████	████████	████████

Source : Rapport technique de l'industriel du 31/03/2023

Impact budgétaire

Tableau 66 : Impact budgétaire (IB) relatif à l'introduction d'ENHERTU en 2^e ligne

Années	Année 1	Année 2	Année 3	Cumul
Impact budgétaire en 2e ligne				
IB lié aux coûts d'acquisition				
IB lié aux coûts d'administration	861 289 €	6 245 799 €	12 857 456 €	19 964 545 €
IB lié aux coûts de suivi	301 559 €	2 139 817 €	4 218 073 €	6 659 449 €
IB lié aux coûts des EI	327 941 €	2 325 123 €	4 575 622 €	7 228 686 €
IB total				
Impact budgétaire en 3e ligne				
IB lié aux coûts d'acquisition				
IB lié aux coûts d'administration	-611 156 €	-4 099 673 €	-6 673 197 €	-11 384 026 €
IB lié aux coûts de suivi	-252 333 €	-1 597 978 €	-2 082 466 €	-3 932 777 €
IB lié aux coûts des EI	-292 260 €	-2 068 774 €	-3 960 478 €	-6 321 511 €
IB total				
Impact budgétaire TOTAL				
IB lié aux coûts d'acquisition				
IB lié aux coûts d'administration	250 133 €	2 146 126 €	6 184 259 €	8 580 518 €
IB lié aux coûts de suivi	49 225 €	541 839 €	2 135 607 €	2 726 672 €
IB lié aux coûts des EI	35 681 €	256 349 €	615 144 €	907 175 €
IB total				

Source : Rapport technique de l'industriel du 31/03/2023

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

Tableau 67 : Résultats de l'analyse de sensibilité déterministe

Paramètres	Valeur de référence	Analyses déterministes		Résultats (Variation en %)	
		Borne basse	Borne haute	Borne basse	Borne haute
Impact budgétaire en analyse principale =					
Population simulée					
Population cible	2 253	2 028	2 479	(-1,83%)	(+1,83%)
Poids moyen	62,40 kg	56,16 kg	68,64 kg	(-8,76%)	(+8,76%)
Coûts d'acquisition					
Coûts d'ENHERTU				(-16,71%)	(+16,71%)

Paramètres	Valeur de référence	Analyses déterministes		Résultats (Variation en %)	
		Borne basse	Borne haute	Borne basse	Borne haute
Impact budgétaire en analyse principale = [REDACTED]					
Coûts de KADCYLA	1 762,37 €	1 586,13 €	1 938,61 €	[REDACTED] (+7,96%)	[REDACTED] (-7,96%)
Coûts d'administration					
Coûts d'administration	401,35 €	361,22 €	441,49 €	[REDACTED] (-0,42%)	[REDACTED] (+0,42%)
Durées de traitements en 2e ligne					
ENHERTU	18,20 mois	16,38 mois	20,02 mois	[REDACTED] (-8,88%)	[REDACTED] (+8,95%)
KADCYLA	6,90 mois	6,21 mois	7,59 mois	[REDACTED] (+4,58%)	[REDACTED] (-4,58%)
Coûts de suivi en 2e ligne					
ENHERTU	2 745,33 €	2 470,80 €	3 019,86 €	[REDACTED] (-0,72%)	[REDACTED] (+0,72%)
KADCYLA	2 446,98 €	2 202,29 €	2 691,68 €	[REDACTED] (+0,29%)	[REDACTED] (-0,29%)
Durées de traitements en 3e ligne					
ENHERTU	11,30 mois	10,17 mois	12,43 mois	[REDACTED] (+9,14%)	[REDACTED] (-9,14%)
KADCYLA	4,20 mois	3,78 mois	4,62 mois	[REDACTED] (-0,38%)	[REDACTED] (+0,38%)
TYVERB + XELODA	4,70 mois	4,23 mois	5,17 mois	[REDACTED] (+0,14%)	[REDACTED] (-0,14%)
TUKYSA + HERCEPTIN + taxane	5,80 mois	5,22 mois	6,38 mois	[REDACTED] (-0,71%)	[REDACTED] (+0,71%)
HERCEPTIN + XELODA	4,40 mois	3,96 mois	4,84 mois	[REDACTED] (+0,07%)	[REDACTED] (-0,07%)
Coûts de suivi en 3e ligne					
ENHERTU	2 745,33 €	2 470,80 €	3 019,86 €	[REDACTED] (+0,25%)	[REDACTED] (-0,25%)
KADCYLA	2 446,98 €	2 202,29 €	2 691,68 €	[REDACTED] (-0,03%)	[REDACTED] (+0,03%)
TYVERB + XELODA	2 446,98 €	2 202,29 €	2 691,68 €	[REDACTED] (+0,03%)	[REDACTED] (-0,03%)
TUKYSA + HERCEPTIN + taxane	2 446,98 €	2 202,29 €	2 691,68 €	[REDACTED] (-0,03%)	[REDACTED] (+0,03%)
HERCEPTIN + XELODA	2 446,98 €	2 202,29 €	2 691,68 €	[REDACTED] (+0,02%)	[REDACTED] (-0,02%)
Coûts des EI					

Paramètres	Valeur de référence	Analyses déterministes		Résultats (Variation en %)	
		Borne basse	Borne haute	Borne basse	Borne haute
Impact budgétaire en analyse principale = [REDACTED]					
ENHERTU	4 503,24 €	4 052,92 €	4 953,57 €	[REDACTED] (-0,36%)	[REDACTED] (+0,36%)
KADCYLA	1 513,77 €	1 362,40 €	1 665,15 €	[REDACTED] (+0,30%)	[REDACTED] (-0,30%)
TYVERB + XELODA	494,43 €	444,99 €	543,87 €	[REDACTED] (+0,01%)	[REDACTED] (-0,01%)
TUKYSA + HERCEPTIN + taxane	610,94 €	549,84 €	672,03 €	[REDACTED] (-0,01%)	[REDACTED] (+0,01%)
HERCEPTIN + XELODA	630,87 €	567,78 €	693,95 €	[REDACTED] (+0,01%)	[REDACTED] (-0,01%)

Source : Rapport technique de l'industriel du 31/03/2023

Tableau 68 : Résultats des analyses de sensibilité en scénario

Paramètre	Analyse de référence	Analyse de sensibilité	Impact budgétaire	Variation de l'impact budgétaire
Impact budgétaire de l'analyse de référence = ██████████				
Évènements indésirables (EI)	Prise en compte	Sans EI	██████████	-0,58%
Durées de traitement	En 2e ligne : médianes de DoT issues de DESTINY-BREAST03, soit 18,2 mois pour ENHERTU et 6,9 mois pour KADCYLA En 3e ligne : médianes de DoT issues de DESTINY-BREAST02, soit 11,3 mois pour ENHERTU, 4,7 mois pour TYVERB+XELODA et 4,4 mois pour HERCEPTIN+XELODA Pour KADCYLA, donnée observée dans l'essai TH3RESA, soit 4,2 mois Pour TUKYSA, donnée observée dans l'essai HER2CLIMB, soit 5,8 mois	Modification cohérente des durées de traitement en 2e et 3e ligne		
		En 2e ligne : médianes de DdT issues de DESTINY-BREAST03, soit 18,4 mois pour ENHERTU et 7,1 mois pour KADCYLA En 3e ligne : Pour ENHERTU, médiane de DdT issue de DESTINY-BREAST02, soit 11,7 mois Pour KADCYLA, donnée observée dans l'essai TH3RESA, réajustée à partir des données de DESTINY-BREAST02, soit 4,2 mois Pour TUKYSA, donnée observée dans l'essai HER2CLIMB, réajustée à partir des données de DESTINY-BREAST02 soit 5,3 mois Autres traitements : données observées dans DESTINY-BREAST02	██████████	-4,22%
		DdT moyenne En 2e ligne : moyennes de DdT issues de DESTINY-BREAST03, soit 21,9 mois pour ENHERTU et 10,2 mois pour KADCYLA	██████████	-45,31%

Paramètre	Analyse de référence	Analyse de sensibilité	Impact budgétaire	Variation de l'impact budgétaire
Impact budgétaire de l'analyse de référence = 157 202 189 €				
		En 3e ligne : Moyennes de DdT issue de DESTINY-BREAST02, soit 17,7 mois pour ENHERTU, 7,6 mois pour TYVERB+XELODA et 6,3 mois pour HERCEPTIN+XELODA Pour KADCYLA, valeur approximée par la SSP médiane soit 6,2 mois Pour TUKYSA, valeur approximée par la SSP médiane soit 7,8 mois		
		DdT en 2e ligne issue de DESTINY-BREAST03 extrapolées à partir du modèle d'efficience, soit 18 mois pour ENHERTU et 6,23 pour KADCYLA et en 3L pour ENHERTU issue de DESTINY-BREAST01 et extrapolée, soit 10,35 mois		+11,47%
		SSP issues des sources retenues en analyse de référence appliquées simultanément en 2e et 3e ligne de traitement		-27,38%
		SSP issues des extrapolations des modèles d'efficience en 2e et 3e lignes, soit 27,69 mois pour ENHERTU et 6,23 mois pour KADCYLA en 2e ligne et 18,4 mois pour ENHERTU en 3e ligne.		-25,20%
		Modification de la durée de traitement en 2e ligne uniquement		
		SSP issues des sources retenues en analyse de référence e soit 28,8 mois pour ENHERTU et 6,8 mois pour KADCYLA		+31,30%

Paramètre	Analyse de référence	Analyse de sensibilité	Impact budgétaire	Variation de l'impact budgétaire
Impact budgétaire de l'analyse de référence = 157 202 189 €				
		DdT issues de DESTINY-BREAST03 extrapolées à partir du modèle d'efficience soit 18,0 pour ENHERTU et 6,23 pour KADCYLA	██████████	+3,47%
		Modification de la durée de traitement en 3e ligne uniquement		
		SSP issues des sources retenues en analyse principale appliquée à tous les traitements	██████████	-49,36%
		Pour ENHERTU uniquement, DdT estimée dans DESTINY-BREAST01 et extrapolée, soit 10,35 mois	██████████	+7,68%
Partage de flacon	Pris en compte	Non	██████████	+4,58%
Poids	62,4 kg (essai clinique)	65 kg	██████████	+3,65%
Population incidente Année 1 en 3ème ligne	Scénario sans ENHERTU : 2 246 Scénario avec ENHERTU : 2 150	Scénario sans ENHERTU : 2 021 Scénario avec ENHERTU : 1 935	██████████	+0,5%
Proportion passage en ligne ultérieure	100%	77%	██████████	+20,5%

Source : Rapport technique de l'industriel du 31/03/2023

Table des annexes

Annexe 1.	Documents supports	113
Annexe 2.	Échange technique avec l'industriel	114

Annexe 1. Documents supports

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

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

- rapport de présentation en vue d'une soumission à la CEESP (dépôt le 10/08/2022 puis version actualisée le 01/04/2023) ;
- rapport technique de l'analyse économique (version du 10/08/2022 puis actualisée le 01/04/2023) ;
- version électronique du modèle économique au format Excel (version du 10/08/2022 puis actualisée le 01/04/2023) ;
- rapport technique de l'analyse d'impact budgétaire (version du 10/08/2022 puis actualisée le 01/04/2023) ;
- version électronique du modèle d'impact budgétaire au format Excel (version du 10/08/2022 puis actualisée le 01/04/2023) ;
- réponses aux questions techniques adressées le 17/03/2023

Des documents complémentaires ont également été fournis dans le dossier :

- bibliographies du rapport de présentation et des rapports techniques ;
- documents supports (rapport ATU, études de marché, compte-rendu du comité scientifique, costing...).

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 n'a pas sollicité un échange lors du groupe technique.

ANALYSE D'EFFICIENCE

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

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

Tableau 1. Principaux éléments d'attention

Choix de l'industriel	Modification recommandée	Question(s)
Analyse d'efficience		
Définition de la population		
Superposable à la population de l'AMM et à la demande de remboursement	Clarification de la place des patients avec un score ECOG > 1 et des patients avec des métastases cérébrales actives ou symptomatiques	Q2 et Q6
Modélisation		
Estimation des effets traitements relatifs : modélisation dépendante des courbes de KM de SG, avec l'application après 33 mois d'un HR=1 à la courbe extrapolée de trastuzumab emtansine pour estimer la courbe de trastuzumab déruxtécán	Clarification de la méthode utilisée et modification de l'analyse de référence le cas échéant	Q10-12
SG : extrapolation par une fonction log-logistique	Sélection d'une fonction amenant à un résultat plus plausible en l'absence de justification supplémentaire	Q13
Tolérance : intégration des EI de grades 3 et 4 survenus chez au moins 1 % des patients ainsi que les PID ayant entraîné ou prolongé une hospitalisation	Intégration éventuelle des cas de PID/pneumopathie inflammatoire spécifiques au produit évalué (cas suspectés et/ou de grades 1/2) nécessitant une prise en charge particulière	Q15
Coûts		
Partage des flacons : pris en compte en analyse de référence	Clarification de l'approche, discussion de sa plausibilité en pratique courante. Le cas échéant, la prise en compte de gaspillage (« wastage ») possible du produit est attendue en analyse de référence	Q30
Analyse d'impact budgétaire		
Part de marché de trastuzumab déruxtécán : 10% en année 1	Justification supplémentaire et modification de l'analyse de référence le cas échéant	Q39
Part de marché en 3e ligne dans le scénario avec trastuzumab déruxtécán : taux différents entre le rapport et l'Excel en année 3	Actualisation des données	Q42

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

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

Principales analyses de sensibilité souhaitées	Question
Tester l'impact de la modification des durées de traitements en retenant une approche cohérente entre les lignes de traitements	Q19
Tester dans l'AIB : 1) une diffusion du trastuzumab déruxtécane en année 1 différente 2) une proportion de patients recevant un traitement post-progression différente	Q47

GENERALITE

1. Pourquoi un partenariat anticipé avec ESME n'a pas été mis en place ? Est-il prévu que Daiichi Sankyo mette en place un tel partenariat à l'avenir ?

OBJECTIF

2. Il est dit p/45 du rapport technique de l'analyse d'efficacité que l'objectif est restreint « compte tenu de l'évaluation de l'efficacité pouvant être conduite ». Pouvez-vous clarifier le propos et reformuler, si nécessaire, l'objectif ?

PRISE EN CHARGE

3. Pouvez-vous étayer l'hypothèse selon laquelle une modification de prise en charge en 2e ligne n'a pas d'impact sur les lignes suivantes, au regard des éléments présentés dans le rapport technique d'analyse d'impact budgétaire suggérant :
 - le positionnement préférentiel de trastuzumab déruxtécane dès la 2e ligne en substitution au trastuzumab emtansine ;
 - l'utilisation préférentielle du tucatinib puis dans une moindre mesure du trastuzumab emtansine après une progression sous trastuzumab déruxtécane.

D'une façon générale, une discussion de l'impact de l'arrivée de trastuzumab déruxtécane dans cette nouvelle indication sur l'utilisation des autres options thérapeutiques disponibles (i.e son positionnement vis-à-vis du tucatinib chez les patients avec métastase cérébrales actives) et/ou sur l'utilisation du produit en 3e ligne est attendue.

CHOIX STRUCTURANTS DE L'EVALUATION

Comparateurs

4. Pouvez-vous justifier davantage les choix de ne pas retenir tucatinib ?
5. Les comparateurs inclus ont été justifiés par l'absence de données de comparaisons directes ou indirectes robustes permettant d'inclure l'ensemble des stratégies thérapeutiques utilisées en pratique courante (et conduisant à exclure 19 % des patients). Une revue systématique de la littérature a-t-elle été conduite afin de conclure à l'indisponibilité des données cliniques ? Le cas échéant pouvez-vous présenter la méthode et les résultats ?

Population d'analyse

6. Du fait des critères d'inclusion dans l'essai, les résultats ne portent pas sur les patients ayant un état de santé dégradé (ECOG>1) et les patients ayant des métastases cérébrales actives ou symptomatiques. Pouvez-vous fournir une estimation de la proportion de patients présentant ces caractéristiques en pratique courante et discuter leur éligibilité à une prise en charge par trastuzumab déruxtécán ? L'impact attendu sur les résultats d'efficacité et sur les résultats d'efficience de l'inclusion de ces patients devra être discuté.

CHOIX DE MODELISATION

Population simulée

7. Si disponible, pouvez-vous mobiliser les données de l'accès précoce de trastuzumab déruxtécán accordé le 19/05/2022 afin de discuter de la transposabilité de la population simulée (patients inclus dans l'essai) à la population d'analyse c'est-à-dire la population française susceptible d'être traitée dans l'indication visée ?
8. Pouvez-vous présenter sous forme de tableau la comparaison de la population simulée à toutes les données jugées utiles (i.e. étude de marché, données d'ATU, accès précoce, ESME) ? Une discussion sur la ligne de traitement antérieure, le score ECOG, l'âge et le poids des patients est attendue.

Structure du modèle

9. Pourquoi une modélisation des séquences de traitements n'a pas été réalisée au regard des données disponibles dans BREAST 02 ? Une discussion sur la variabilité de l'efficacité et la tolérance selon le traitement reçu après progression est attendue.

Extrapolation des courbes de survie

Les éléments présentés dans le rapport technique sont peu clairs pour pouvoir juger de la validité de la méthode d'extrapolation de la courbe de Kaplan Meier (KM) de Survie Globale (SG).

10. Veuillez, vous prononcer clairement quant à l'appréciation du résultat du diagnostic sur la proportionnalité des risques des courbes de KM de SG.
11. En fonction de la réponse apportée, veuillez clarifier le choix des distributions paramétriques après 33 mois (dépendantes ou indépendantes) puis discuter de la validité de cette approche compte tenu de la méthode mise en œuvre pour estimer la SG de trastuzumab-déruxtécán (HR=1) ?
12. Dans le cas où l'hypothèse des risques proportionnels n'est pas vérifiée, pouvez-vous discuter et/ou envisager d'autres méthodes robustes (et tout aussi conservatrices) en analyse de référence ?
13. L'utilisation de la fonction log-logistique pour extrapoler la SG du bras trastuzumab emtansine est insuffisamment justifiée par rapport à la fonction gamma généralisée qui simule une SG à 10 ans $\leq$ à 10 %. En l'absence d'arguments cliniques supplémentaires venant décrire la survie des longs répondeurs et supporter le choix de la fonction log-logistique, il est attendu qu'un choix plus plausible soit réalisé en analyse de référence.

Explication : Selon le compte rendu du comité scientifique, la proportion de patients long répondeurs serait estimée à environ 5-10 % à 10-15 ans.

Intégration des données de tolérance

14. Sauf erreur, seules les pneumopathies interstitielles diffuses ayant entraîné ou prolongé une hospitalisation ont été ajoutées à la liste des EI de grades 3-4 ayant une fréquence >1%. Pouvez-vous préciser le pourcentage d'observation dans l'essai DESTINY-BREAST 03 des cas de suspicion de PID/pneumopathie inflammatoire et des événements de grades 1 et 2 (liés ou non au traitement) ?
15. **Si une prise en charge spécifique est recommandée (consommation de soins) et/ou si un impact sur la qualité de vie est observé, il est attendu que ces événements soient pris en compte dans le modèle en termes de coût et de désutilité. A minima une discussion argumentée est attendue.**
16. Pouvez-vous justifier l'absence de prise en compte de l'impact des EI des lignes ultérieures en termes de coût et/ou de désutilités dans l'analyse d'efficience ?

Durée de traitement

17. **Pouvez-vous commenter l'écart entre la durée médiane de survie sans progression (SSP) et la durée de traitement de trastuzumab déruxtécane et présenter les raisons des arrêts de traitement ?**
18. **Quel est le nombre moyen (en présentant le minimum/maximum) d'unités de trastuzumab déruxtécane ayant été administré par patient sur la durée de l'essai ?**
19. Une méthode hétérogène est appliquée pour estimer les durées des traitements en post-progression. Pouvez-vous proposer une ou des analyse(s) de sensibilité en retenant une approche cohérente entre les lignes de traitements (exemple : utilisation de la SSP pour toutes les options) ?

Lignes ultérieures

20. Dans chacun des bras, pouvez-vous présenter la proportion de patients dans l'essai DESTINY-BREAST 03 ayant reçu une ligne de traitement ultérieure après progression ?
21. Quelle est la proportion d'utilisation du tucatinib dans l'essai ? D'une façon générale, pouvez-vous discuter de l'impact sur l'estimation de la survie des différences entre les lignes ultérieures observées dans l'essai et les études de marché ?
22. Le retraitement par la même molécule était autorisé dans l'essai. Est-il attendu une telle pratique en vie réelle ? Pouvez-vous en discuter l'impact sur l'estimation de la survie observée dans l'essai et sa transposabilité en pratique courante ?
23. **Seuls 13 % des patients du bras trastuzumab emtansine étaient traités par trastuzumab déruxtécane après progression (Tableau 32 p/95). Veuillez commenter ce taux qui semble bas au regard de l'indication de trastuzumab déruxtécane en 3e ligne, et discuter de l'impact en termes d'efficacité modélisé dans le bras trastuzumab emtansine.**
24. Pouvez-vous préciser si la répartition des lignes de traitement post-progression et les durées de traitements étaient disponibles dans la cohorte ESME ? Le cas échéant, des analyses de sensibilité pourront être proposées.

IDENTIFICATION, MESURE ET VALORISATION DES UTILITES

25. **Pouvez-vous argumenter le choix d'un modèle d'équations généralisées préféré notamment à un modèle mixte à mesures répétées ?**

- 26. La présentation de cette section est très insuffisante. L'annexe 7 mentionnée fait référence à un autre document. Pouvez-vous fournir la bonne annexe et décrire dans le rapport technique les spécifications et résultats du modèle retenu ? Il est en particulier attendu la présentation de l'ensemble des variables testées, des covariables retenues et des facteurs d'ajustement.**
27. Pouvez-vous discuter de la gestion et de l'impact des données manquantes dans l'estimation du score d'utilité associé à l'état post-progression ?
28. Bien que conservateur, pouvez-vous expliquer la faible différence de qualité de vie dans l'essai entre les états SSP et SPP alors qu'une différence notable est retrouvée notamment dans la publication de Lloyd ou dans l'avis économique de trastuzumab emtansine ? Est-ce lié aux lignes ultérieures ou à l'effectif ?
29. Pouvez-vous préciser si les différentes publications estimant les désutilités associées aux événements indésirables sont issues d'une population de patients souffrant d'un cancer métastatique (tableau 39 p/101) ? Si non, dans quelles mesures les valeurs de ces publications sont-elles applicables aux patients simulés dans le dossier ?
-

IDENTIFICATION, MESURE ET VALORISATION DES COUTS

- 30. Veuillez clarifier l'approche retenue en analyse de référence concernant l'hypothèse de partage des flacons, en discutant le cas échéant de la faisabilité en pratique (conditionnement, demi-vie du produit, etc.). L'analyse de référence pourra être modifiée.**

Explication : l'approche réalisée en analyse de référence n'est pas claire ; il est dit p/104 « le partage de flacon n'est pas pris en compte en analyse principale ». Toutefois, p/137 il est évoqué que « la non prise en compte du partage de flacon a un impact de +14,8% sur le RDCR », et dans le tableau 66 l'analyse en scénario 8 est nommée « prise en compte du partage de flacon » .

31. Pouvez-vous fournir un tableau synthétisant les coûts par cycle, pour chaque poste de coût, état de santé et par traitement ?
-

VALIDATION

- 32. Le rapport technique propose un exercice de validation externe du modèle à partir des données de la littérature (tableau 56 p/117). Pouvez-vous :**

- présenter les caractéristiques des populations (métastases à distance, score ECOG, nombre moyen de lignes, etc.) en particulier dans les études observationnelles ?
 - actualiser, si possible, le tableau avec les données chez les patients en 2e ligne, a minima la présentation de la SSP/SG médiane est attendue ?
 - discuter des limites de la validation externe au vu des différences de populations entre les sources et l'indisponibilité des données après 48 mois ?
-

ANALYSES DE SENSIBILITE

33. Pouvez-vous inclure le poids moyen des patients et le coût des lignes ultérieures dans l'analyses de sensibilité déterministe ?
34. Pouvez-vous inclure l'âge moyen des patients et le coût des soins palliatifs dans l'analyse de sensibilité probabiliste ?
-

35. Veuillez discuter des résultats de l'analyse de sensibilité en scénario utilisant la courbe de KM puis les données de l'essai EMILIA à partir de 33 mois par rapport à ceux de l'analyse de référence. La comparaison graphique des courbes de survie modélisées pourrait être utile.

PRESENTATION DES RESULTATS

36. Pouvez-vous interpréter les résultats correspondant à chaque état du modèle et présenter les traces de Markov ?

ANALYSE D'IMPACT BUDGETAIRE

POPULATION CIBLE

37. Pouvez-vous justifier la prise en compte d'un taux de passage de 62,5 % entre la 1re et la 2e ligne métastatique au regard des bornes comprises pour ce paramètre entre 45 % et 87 % dans le PMSI et l'étude de marché A+A ?
38. Veuillez clarifier l'origine de l'estimation des 2 039 patients incidents en année 0 (cellule W32, onglet « Population »).

COMPARATEURS et PARTS DE MARCHE 2L

39. Pouvez-vous discuter de l'hypothèse de diffusion du trastuzumab déruxtécane sur le marché en année 1 de [REDACTED] au regard du nombre de patients (n=468) qui remplissaient les critères d'inclusion dans l'ATUc sur 6 mois ?
40. Concernant les intentions de prescriptions du trastuzumab déruxtécane en fonction du profil de patients, il est évoqué que les résultats confirment ceux de la première étude de marché. Or le Tableau 4 p/21 semble indiquer une utilisation [REDACTED] de trastuzumab déruxtécane par rapport à trastuzumab emtasine chez les patients ECOG >1 ([REDACTED] %) et chez les patients avec des métastases cérébrales actives ([REDACTED] %).
- Des clarifications sont attendues vis-à-vis de l'utilisation de trastuzumab déruxtécane auprès de ces populations (cf Q6) ?
 - Dans quelle mesure trastuzumab déruxtécane est-il susceptible de prendre des parts de marché uniquement sur trastuzumab emtasine (cf Q4) ?

PARTS DE MARCHE 3L

41. Pouvez-vous présenter la façon dont ont été redistribuées les parts de marché des traitements non pris en compte (i.e. lapatinib + capécitabine et trastuzumab + capécitabine dans le Tableau 7 p/27) ?
42. Pouvez-vous présenter les détails de calculs ayant permis d'estimer la répartition des parts de marché en 3e ligne dans le scénario avec trastuzumab déruxtécane (tableau 8 p/27) ? Par ailleurs, les valeurs inscrites dans ce tableau en année 3 ne correspondent pas aux données intégrées dans le modèle d'AIB. Une mise à jour est attendue.

DONNEES CLINIQUES

43. Pouvez-vous présenter les durées moyennes de traitement ? Et justifier l'utilisation des durées médianes dans le modèle ?

44. Pourquoi la mortalité n'a-t-elle pas été modélisée ? En quoi cela n'est-il pas susceptible de biaiser les résultats de l'analyse d'impact budgétaire (a minima cette modélisation aurait été informative pour estimer le différentiel absolu des coûts) ?
45. Veuillez clarifier pourquoi les données de l'essai DESTINY-BREAST 02 en 3e ligne n'ont pas pu être mobilisées pour informer le profil de tolérance des produits ?

ANALYSE DE SENSIBILITE

46. Est-il possible d'inclure dans l'ASD la taille de la population incidente en Année 1 en 3e ligne de traitement ?
47. Pouvez-vous présenter des analyses de sensibilité en scénario fondées sur des hypothèses différentes :
- de diffusion du trastuzumab déruxtécane en année 1 ?
 - de proportion de patients recevant un traitement post-progression ?

Table des illustrations et des tableaux

Table des figures

Figure 1. Répartition des traitements en séquence entre la ligne 1 et 2	35
Figure 2 : Analyses en sous-groupes de l'essai DESTINY-BREAST03 (gel de la base de données au 25 juillet 2022)	38
Figure 3 : Structure du modèle : survie partitionnée à 3 états de santé	44
Figure 4 : Courbes de Kaplan-Meier de la survie sans progression évaluée en aveugle par un CRI (critère de jugement principal) population FAS, date du gel de la base : 25 juillet 2022 _Etude DESTINY-BREAST03	44
Figure 5 : courbes de risques log-cumulés de la SSP	45
Figure 6 : Résidus de Schoenfeld pour la SSP	45
Figure 7 : Extrapolation de la courbe de SSP de KADCYLA selon les différentes fonctions paramétriques	46
Figure 8 : Extrapolation de la courbe de SSP d'ENHERTU selon les différentes fonctions paramétriques	47
Figure 9 : Courbe de Kaplan-Meier de la survie globale (population FAS, date du gel de la base : 25 juillet 2022) - Etude DESTINY-BREAST03	48
Figure 10 : courbes de risques log-cumulés de la SG	48
Figure 11 : Test des résidus de Schönefeld	49
Figure 12 : Courbes d'extrapolation paramétriques de KADCYLA à partir des données de DESTINY-BREAST03	50
Figure 13 : Courbes de survie globale d'ENHERTU et de KADCYLA en analyse principale	51
Figure 14 : Courbes de Kaplan-Meier des durées de traitement (DESTINY-BREAST03, gel des données 25/07/2022)	52
Figure 15 : Courbes de risques log-cumulés de la durée de traitement	53
Figure 16 : Résidus de Schoenfeld pour la durée de traitement	53
Figure 17 : Extrapolations paramétriques de la durée de traitement de KADCYLA	54
Figure 18 : Extrapolations paramétriques de la durée de traitement d'ENHERTU	54
Figure 19 : Résidus en fonction des observations des équations d'estimation généralisées des utilités avec l'état de santé comme variable indépendante	60
Figure 20 : Résidus en fonction des observations des équations d'estimation généralisées des utilités avec l'état de santé et le traitement comme variables indépendantes	60
Figure 21 : Résidus en fonction du prédicteur linéaire des équations d'estimation généralisées des utilités avec l'état de santé comme variable indépendante	61
Figure 22 : Résidus en fonction du prédicteur linéaire des équations d'estimation généralisées des utilités avec l'état de santé et le traitement comme variables indépendantes	61

Figure 23 : Histogramme des résidus des équations d'estimation généralisées des utilités avec l'état de santé comme variable indépendante	61
Figure 24 : Histogramme des résidus des équations d'estimation généralisées des utilités avec l'état de santé et le traitement comme variables indépendantes	62
Figure 25 : Schéma des données manquantes au cours du temps – EQ-5D-5L	62
Figure 26 : Traces de Markov du bras trastuzumab déruxtécan	79
Figure 27 : Traces de Markov du bras trastuzumab emtansine	79
Figure 28 : Nuage de points sur le plan coût-efficacité	87
Figure 29 : Estimation de la taille de la population cible de trastuzumab déruxtécan à partir des données disponibles pour 2018	88
Figure 30. Profil de prescription d'ENHERTU et de TUKYSA	91
Figure 31. Répartition des traitements en séquence entre les lignes 1 à 3	94
Figure 32. Présentation du modèle d'impact budgétaire	94

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. Choix structurants de l'analyse de référence	34
Tableau 7. Inclusion des comparateurs dans le modèle	35
Tableau 8 : Caractéristiques de la population simulée dans l'analyse de référence (date du gel de la base : 21 mai 2021) – Etude DESTINY-BREAST03	36
Tableau 9 : Caractéristiques des patientes l'étude de marché réalisée auprès de 60 médecins	39
Tableau 10 : Caractéristiques des patientes de la cohorte ESME.	40
Tableau 11 : Caractéristiques des patients selon les études et analyses disponibles	42
Tableau 12 : Critères AIC et BIC associés à l'extrapolation de la SSP pour KADCYLA	45
Tableau 13 : Taux de SSP dans le bras KADCYLA à différents temps de l'horizon temporel	46
Tableau 14 : Critères AIC et BIC associés à l'extrapolation de la SSP pour ENHERTU	47
Tableau 15 : Taux de SSP dans le bras ENHERTU à différents temps de l'horizon temporel	47
Tableau 16 : Critères AIC et BIC associés à l'extrapolation de la SG pour KADCYLA	49
Tableau 17 : Taux de survie de KADCYLA selon les différentes courbes paramétriques	50
Tableau 18 : Proportion des événements indésirables de grade 3 et plus survenant chez ≥1% des patients de l'essai DESTINY-BREAST03	51
Tableau 19 : Durée de traitement - Critères AIC/BIC d'ajustements des fonctions paramétriques	54

Tableau 20 : Traitements reçus dans la première ligne post-progression dans l'essai DESTINY-BREAST03 (gel des données 25/07/2022)	55
Tableau 21 : Traitements post-progressions modélisés	56
Tableau 22 : Durées de traitements en post-progression analyse principale	56
Tableau 23 : Durées de traitements en post-progression testées en analyse de sensibilité	56
Tableau 24 : Synthèse des hypothèses et des choix de modélisation	57
Tableau 25 : Taux de compliance des questionnaires EQ-5D-5L	59
Tableau 26 : Synthèse des données d'utilité pour l'analyse principale (Andrade et al)	62
Tableau 27 : Scores d'utilité pour les analyses de sensibilité AS 7	63
Tableau 28 : Scores de désutilités associés aux EI	63
Tableau 29 : Hypothèses et analyses de sensibilité spécifiques à l'évaluation de la qualité de vie	64
Tableau 30 : Schéma d'administration des traitements comparés	64
Tableau 31 : Coûts d'acquisition des traitements en SSP	65
Tableau 32 : Coût d'acquisition des traitements	65
Tableau 33 : Coût d'une administration intraveineuse	66
Tableau 34 : Ressources pour le suivi des patients	66
Tableau 35 : Valorisation du coût des consultations médicales	67
Tableau 36 : Valorisation des actes techniques	67
Tableau 37 : Valorisation des actes de biologie	67
Tableau 38 : Valorisation des EI liés au traitement	68
Tableau 39 : Coût de transport	69
Tableau 40 : Valorisation des coûts liés à la fin de vie (soins palliatifs)	69
Tableau 41 : Données de SSP et de SG issues de l'essai DESTINY-BREAST03 versus données modélisées	69
Tableau 42 : Comparaison des données d'efficacité (SSP et SG) simulées dans le modèle et provenant de la littérature pour KADCYLA	72
Tableau 43 : Résultats de l'analyse principale déposé en Norvège (NoMA) et de l'analyse au Canada (CADTH)	74
Tableau 44 : Comparaison des analyses principales des modèles publiés et du modèle déposé dans ce dossier	74
Tableau 45 : Comparaison des résultats des évaluations économiques publiées	77
Tableau 46 : Résultats de l'analyse principale (RDCR)	78
Tableau 47 : Coûts par poste pour chaque intervention comparée, sur la durée totale de la simulation	78
Tableau 48 : Résultats actualisés de l'analyse principale en années de vie et en QALYs	78
Tableau 49 : Proportions de patients dans les différents états par bras	79
Tableau 50 : Résultats de l'analyse de sensibilité quant aux choix structurants, aux hypothèses et choix de modélisation	80

Tableau 51. Analyses de sensibilité déterministes sur les choix structurants et les choix de modélisation	84
Tableau 52 : Résultats de l'analyse de sensibilité déterministe sur les variables du modèle	85
Tableau 53 : Paramètres considérés dans les analyses de sensibilité probabilistes	86
Tableau 54 : Estimation de la population cible	89
Tableau 55 : Parts de marché des traitements de 3 ^e ligne du cancer du sein métastatique HER2+.	90
Tableau 56 : Évolution des parts de marché avec l'arrivée d'ENHERTU selon les caractéristiques des patients	93
Tableau 57 : Synthèse des durées de traitements appliquées en analyse principale et de sensibilité	95
Tableau 58 : Coût d'acquisition des traitements	98
Tableau 59 : Coût d'une administration intraveineuse (IV)	98
Tableau 60 : Valorisation des événements indésirables de grade 3+	98
Tableau 61 : Distribution de la population incidente annuelle en 2 ^e ligne (ligne N)	99
Tableau 62 : Distribution de la population annuelle en 3 ^e ligne (ligne N+1)	99
Tableau 63 : Coûts décomposés par postes de coûts des deux scénarii de l'analyse en 2 ^e ligne	101
Tableau 64 : Coûts décomposés par postes de coûts et par traitements des deux scénarii de l'analyse en 3 ^e ligne	102
Tableau 65 : Coûts décomposés par postes de coûts et par traitements des deux scénarii de l'analyse en 2 ^e ligne et 3 ^e ligne	102
Tableau 66 : Impact budgétaire (IB) relatif à l'introduction d'ENHERTU en 2 ^e ligne	106
Tableau 67 : Résultats de l'analyse de sensibilité déterministe	106
Tableau 68 : Résultats des analyses de sensibilité en scénario	109

Références bibliographiques

Andrade LF, Ludwig K, Goni JMR, Oppe M, de Pouvourville G. A French Value Set for the EQ-5D-5L. *Pharmacoeconomics*. 1 avr 2020;38(4):413-25.

A + A Rapport d'étude « Suivi de la prise en charge des patientes dans les Cancers du Sein HER2-POSITIF avancés en L3+ en France » - mars 2021.

Bouvier, Trétarre B, Delafosse P. Stade au diagnostic des cancers du sein, du côlon et du rec-tum - Étude réalisée à partir des registres des cancers du réseau FRANCIM [Internet]. 2018 avr. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Expertises-et-publications/Catalogue-des-publications/Stade-au-diagnostic-des-cancers-du-sein-du-colon-et-du-rectum-Etude-realisee-a-partir-des-registres-des-cancers-du-reseau-FRANCIM>

Daniels B, Kiely BE, Tang M, Houssami N, Lord SJ, Pearson SA. Trastuzumab emtansine for HER2-positive metastatic breast cancer: Outcomes from a whole-of-population Australian co-hort. *Breast*. 7 mai 2021;58:106-12.

Défossez, Le Guyader-Peyrou, Uhry. Estimations nationales de l'incidence et de la mortalité par cancer en France métropolitaine entre 1990 et 2018. Volume 1 – Tumeurs solides. Santé Pu-blique France. 2019;372.

Deluche E, Antoine A, Bachelot T, Lardy-Cleaud A, Dieras V, Brain E, et al. Contemporary outcomes of metastatic breast cancer among 22,000 women from the multicentre ESME cohort 2008-2016. *Eur J Cancer*. avr 2020;129:60-70.

Emens LA, Esteva FJ, Beresford M, Saura C, Laurentiis MD, Kim SB, et al. Trastuzumab em-tansine plus atezolizumab versus trastuzumab emtansine plus placebo in previously treated, HER2-positive advanced breast cancer (KATE2): a phase 2, multicentre, randomised, double-blind trial. *The Lancet Oncology*. 1 oct 2020;21(10):1283-95.

Fabi A, De Laurentiis M, Caruso M, Valle E, Moscetti L, Santini D, et al. Efficacy and safety of T-DM1 in the 'common-practice' of HER2+ advanced breast cancer setting: a multicenter study. *Oncotarget*. 18 mars 2017;8(38):64481-9.

HAS, Avis de la commission de la Transparence TRASTUZUMAB DÉRUXTÉCAN 16 juin 2021 [Internet]. [cité 20 déc 2021]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-19098_TRASTUZUMAB_DERUXTECAN_PIC_INS_AvisDef_CT19098.pdf

Krop IE, Kim SB, González-Martín A, LoRusso PM, Ferrero JM, Smitt M, et al. Trastuzumab emtansine versus treatment of physician's choice for pretreated HER2-positive advanced breast cancer (TH3RESA): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. juin 2014;15(7):689-99.

Lloyd A, Nafees B, Narewska J, Dewilde S, Watkins J. Health state utilities for metastatic breast cancer. *Br J Cancer*. 18 sept 2006;95(6):683-90.

Michel LL, Hartkopf AD, Fasching PA, Kolberg HC, Hadji P, Tesch H, et al. Progression-Free Survival and Overall Survival in Patients with Advanced HER2-Positive Breast Cancer Treated with Trastuzumab Emtansine (T-DM1) after Previous Treatment with Pertuzumab. *Cancers (Basel)*. 17 oct 2020;12(10):3021.

Swain SM, Miles D, Kim SB, Im YH, Im SA, Semiglazov V, et al. Pertuzumab, trastuzumab, and docetaxel for HER2-positive metastatic breast cancer (CLEOPATRA): end-of-study results from a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 study. *Lancet Oncol*. avr 2020;21(4):519-30.

Van Hout B, Janssen MF, Feng YS, Kohlmann T, Busschbach J, Golicki D, et al. Interim scoring for the EQ-5D-5L: mapping the EQ-5D-5L to EQ-5D-3L value sets. *Value Health*. 2012;15(5):708-15.

Verma S, Miles D, Gianni L, Krop IE, Welslau M, Baselga J, et al. Trastuzumab emtansine for HER2-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med*. 2012;367(19):1783-91

Vici P, Pizzuti L, Michelotti A, Sperduti I, Natoli C, Mentuccia L, et al. A retrospective multicentric observational study of trastuzumab emtansine in HER2 positive metastatic breast cancer: a real-world experience. *Oncotarget*. 25 mai 2017;8(34):56921-31.

Yokoe T, Kurozumi S, Nozawa K, Ozaki Y, Maeda T, Yazaki S, et al. Clinical benefit of treat-ment after trastuzumab emtansine for HER2-positive metastatic breast cancer: a real-world mul-ti-centre cohort study in Japan (WJOG12519B). *Breast Cancer*. 2021;28(3):581-91.

Abréviations et acronymes

ACE	Analyse coût efficacité
ACU	Analyse coût utilité
AIC	Akaike information criteria
AMM	Autorisation de mise sur le marché
AMO	Assurance Maladie obligatoire
ASD	Analyse de sensibilité déterministe
ASMR	Amélioration du service médical rendu
ASP	Analyse de sensibilité probabiliste
ATU	Autorisation temporaire d'utilisation
AV	Année de vie
BIC	Bayesien information criteria
CADTH	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
CCAM	Classification commune des actes médicaux
CEESP	Commission d'évaluation économique et de santé publique
CNEDIMTS	Commission nationale d'évaluation des dispositifs médicaux et des technologies de santé
DB03	DESTINY-BREAST03
DdT	Durée de traitement
ECOG	Eastern cooperative oncology group
EI	Évènement indésirable
ENCC	Echelle nationale de coûts à méthodologie commune
ESMO	European society for medical oncology
GEE	Generalized estimating equation (i.e équation d'estimation généralisée)
GHM	Groupe homogène de malade
GHS	Groupe homogène de séjour
HAS	Haute Autorité de santé
HR	Hazard ratio
INSEE	Institut national de la statistique et des études économiques
IPC	Indice des prix à la consommation
MAR	Méta-analyse en réseau
MMMR	Modèle mixte à mesure répétées
NABM	Nomenclature des actes de biologie médicale

NGAP	Nomenclature générale des actes professionnel
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
PID	Pneumopathies interstitielles diffuses
PMSI	Programme de médicalisation des systèmes d'information
PPTTC	Prix public toutes taxes comprises
QALY	Quality-adjusted life year (i.e. année de vie pondérée par la qualité)
RCP	Résumé des caractéristiques du produit
RDCR	Ratio différentiel coût-résultat
RIHN	Référentiel des actes innovants hors nomenclature
SEM	Service évaluation des médicaments
SG	Survie globale
SMR	Service médical rendu
SPP	Survie post-progression
SSP	Survie sans progression
TNB	Table nationale de biologie
VBA	Visual Basic Application

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

