



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

ÉVALUER

LES TECHNOLOGIES DE SANTÉ

AVIS ECONOMIQUE

ENHERTU (trastuzumab déruxtécan)

Cancer du sein HER2-faible

Validé par la CEESP le 21 novembre 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	13
3.1. Étude d'efficience : synthèse de l'analyse critique	13
3.2. Étude d'efficience : synthèse des résultats et de l'analyse de l'incertitude	23
3.3. Analyse d'impact budgétaire : synthèse de l'analyse critique	27
3.4. Analyse d'impact budgétaire : synthèse des résultats et de l'analyse de l'incertitude	32
4. Complément C. Résultats de l'étude d'efficience	34
4.1. Présentation et analyse de la méthodologie	34
4.1.1. Modélisation	34
4.1.2. Mesure et valorisation des états de santé en utilité	44
4.1.3. Mesure et valorisation des coûts	46
4.1.4. Validation	53
4.2. Présentation des résultats et exploration de l'incertitude	55
4.2.1. Résultats de l'analyse de référence	55
4.2.2. Analyse de l'incertitude dans l'analyse de référence	56
5. Complément D. Résultats de l'analyse d'impact budgétaire	60
5.1.1. Méthode et hypothèses	60
5.1.2. Mesure et valorisation des coûts	61
5.2. Présentation des résultats et exploration de l'incertitude	64
5.2.1. Résultats de l'analyse d'impact budgétaire	64
5.2.2. Analyses de sensibilité de l'analyse d'impact budgétaire	66
5.3. Résultats de l'analyse complémentaire à 5 ans	68
5.3.1. Résultats de l'analyse d'impact budgétaire complémentaire	68
5.3.2. Analyses de sensibilité de l'analyse d'impact budgétaire complémentaire	71
Table des annexes	74
Table des illustrations et des tableaux	82

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 des patients adultes présentant un cancer du sein HER2-faible non résécable ou métastatique ayant reçu préalablement une chimiothérapie pour la maladie métastatique ou ayant présenté une récurrence de la maladie pendant la chimiothérapie adjuvante ou au cours des six mois suivant la fin de la chimiothérapie adjuvante. La demande de remboursement est superposable à l'indication de l'AMM obtenue le 23/01/2023 en procédure centralisée.

L'industriel estime la population cible à 3 950 patients par an en 2018.

Le montant de l'indemnité maximale publiée au 01/09/2023 sur le site du CEPS 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 (SMR) important et une amélioration du service médical rendu importante (ASMR II) ;
- un RDCR de 171 366 €/QALY versus un traitement laissé au choix de l'investigateur (TPC) au prix de [REDACTED] € TTC retenu dans la modélisation ;
- un impact budgétaire de [REDACTED] € sur trois ans au prix de [REDACTED] € TTC 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 patients.

Le chiffre d'affaires prévisionnel déclaré de ENHERTU (trastuzumab déruxtécane) pour l'ensemble de ses indications est estimé par l'industriel à [REDACTED] € HT 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 métastatique HER2-faible et RH-positif, le cancer du sein avancé HER2-positif, le cancer du sein HER2-positif localisé, le cancer de l'estomac et de la jonction œsogastrique HER2-positif, le cancer bronchique non à petites cellules HER2-positif ou muté, le cancer colorectal HER2-positif et dans d'autres cancers solides exprimant le HER2.

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

Dans le cadre de ce dossier, la contribution de l'association française « Patients en Réseau – PeR » a été transmise à la HAS. Cette contribution met en avant l'impact important de la maladie sur la vie sociale, affective, familiale et professionnelle liée notamment aux douleurs, aux troubles gastro-intestinaux, à la dégradation de l'état général, à la fatigue chronique, à l'anxiété, à la dépression et à la perte d'autonomie.

1.1.2. Sur l'analyse de l'efficacité

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 le choix de la méthode d'extrapolation de la survie globale fondée sur une distribution log-logistique qui est insuffisamment justifiée et en faveur du produit évalué par rapport à d'autres distributions qui simulent une proportion plus faible de patients long-répondeurs.

1.1.2.2. En ce qui concerne l'efficacité

Au prix de [REDACTED] € TTC et selon les choix retenus en analyse de référence, trastuzumab dérxutécane est associé à un coût supplémentaire de 97 062 € et un bénéfice incrémental de 0,57 QALY (et 0,65 en années de vie, AV) par rapport au traitement laissé au choix de l'investigateur dans l'essai DESTINY-Breast04. Cela correspond à un RDCR dans l'indication évaluée de 171 366 €/QALY et 148 365 €/AV versus TPC.

La probabilité de 80 % pour que trastuzumab dérxutécane soit coût-efficace est atteinte pour une disposition à payer d'environ 182 000 €/QALY.

L'incertitude qui entoure l'estimation du RDCR tient principalement à la méthode d'extrapolation de la survie globale et aux hypothèses formulées sur le partage de flacon.

D'une part, la méthode d'extrapolation de la survie globale fondée sur une distribution log-logistique est insuffisamment justifiée et favorable au produit évalué par rapport à d'autres distributions tout aussi valides méthodologiquement (Weibull et Gamma). Comparativement à la distribution log-logistique, les distributions Weibull et Gamma simulent une proportion inférieure de patients en vie à 7 ans : <0,2 % dans le bras TPC (vs. 5 % avec la log-logistique) et <3 % dans le bras T-DXd (vs. 11 % avec la log-logistique). En réduisant le différentiel de survie entre les bras, les distributions Weibull ou Gamma entraînent une hausse du RDCR. Toutefois, en l'absence d'analyse de sensibilité explorant ces distributions alternatives, une incertitude demeure quant à l'ampleur exacte de l'impact du choix de ces distributions sur le RDCR.

D'autre part, l'analyse de référence repose sur une hypothèse de maintien de l'effet de trastuzumab dérxutécane au-delà du suivi de l'essai ou de l'arrêt de traitement. Si l'effet traitement relatif est supposé nul à la fin de la période d'observation de l'analyse finale de DESTINY-Breast04 (46 mois), le RDCR augmente de 6%.

Enfin, en analyse de référence, l'estimation des coûts d'acquisition repose sur une hypothèse favorable au produit évalué de partage absolu des flacons (c.-à-d. une absence de prise en compte des coûts liés aux pertes des reliquats). Cette hypothèse est peu plausible en pratique courante, notamment au regard de la durée de conservation du produit inférieure à 24 heures et de la littérature documentant les taux de perte des reliquats des anticancéreux à 6,2%.

Toutes choses égales par ailleurs, le RDCR varie entre +5,8 % pour une hypothèse de perte des reliquats de l'ordre de 6,2 % (181 352 €/QALY) et +15,4 % (197 719 €/QALY) pour une hypothèse de perte des reliquats de 100 %.

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 déruxtécán est acceptable bien qu'elle soulève 5 réserves mineures (cf. tableau de synthèse des réserves).

1.1.3.2. En ce qui concerne l'impact budgétaire

Au prix retenu dans la modélisation de [REDACTED] € TTC, et selon les parts de marchés prévisionnelles envisagées par l'industriel, la mise à disposition de trastuzumab déruxtécán dans la nouvelle indication revendiquée générerait un impact budgétaire sur les dépenses de l'assurance maladie de [REDACTED] € pour le traitement de [REDACTED] patients par trastuzumab déruxtécán sur un horizon temporel de 3 ans, soit une augmentation de 161 % des dépenses de l'assurance maladie dans cette indication.

Dans le scénario où trastuzumab déruxtécán n'est pas utilisé dans cette indication, le total cumulé de la dépense à 3 ans est de [REDACTED] €. Le principal poste de dépense est le coût des traitements ultérieurs, qui représente 24,3 % des dépenses totales. Dans le scénario où trastuzumab déruxtécán est commercialisé, le total cumulé de la dépense à 3 ans est de [REDACTED] €. Le principal poste de dépense est le coût d'acquisition, qui représente 66,5 % des dépenses totales.

Ces résultats sont conditionnés aux hypothèses de parts de marché de trastuzumab déruxtécán ([REDACTED] % en année 1, [REDACTED] % en année 2 et [REDACTED] % en année 3) qui pourraient être sous-estimées au vu de l'absence d'alternatives disponibles et de l'évaluation en routine du statut HER2-faible.

Les analyses de sensibilité réalisées montrent que le paramètre dont la variabilité a le plus d'impact sur les résultats est la médiane de la durée de traitement du bras T-DXd. Toutes choses égales par ailleurs, la variation de la durée de traitement du T-DXd entre les bornes de son intervalle de confiance fait varier l'impact budgétaire total sur 3 ans entre -14,8 % et +8,1 %.

De façon similaire à l'analyse de l'efficacité, l'hypothèse de partage des flacons à 100 % n'est pas réaliste et constitue un choix qui favorise le produit évalué. Un impact budgétaire plausible se situerait dans l'intervalle de l'impact budgétaire obtenu en testant l'hypothèse d'une perte de 6,2 % des reliquats et celui obtenu avec une hypothèse de perte des reliquats à 100 %, c'est-à-dire entre [REDACTED] € et [REDACTED] € (soit entre + 6% et +15,9 % de l'impact budgétaire de l'analyse de référence).

1.1.4. Conclusion de la commission

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

- le RDCR de trastuzumab déruxtécán dans l'indication évaluée est estimé à 171 366 €/QALY versus le traitement laissé au choix de l'investigateur dans l'essai DESTINY-Breast04 ;
- la probabilité de 80 % pour trastuzumab déruxtécán d'être coût-efficace est atteinte pour une disposition à payer de 182 000 €/QALY ;
- le RDCR est associé à une incertitude principalement liée à des choix de modélisation en faveur de trastuzumab déruxtécán :

- la méthode d'extrapolation de la survie globale est susceptible de surestimer le différentiel de survie entre trastuzumab déruxtécán et TPC. L'impact sur les résultats des distributions paramétriques alternatives (Weibull et Gamma) tout aussi valides méthodologiquement n'a pas été exploré. Si en vie réelle la survie des patients est inférieure à celle modélisée, le RDCR sera impacté à la hausse ;
- l'hypothèse de partage des flacons à 100 % : en considérant des hypothèses de partage de flacons moins favorables à trastuzumab déruxtécán, le RDCR varie entre +5,8 % (181 352 €/QALY) et +15,4 % (197 719 €/QALY).
- l'impact budgétaire s'élève à [REDACTED] € cumulés sur 3 ans pour le traitement de [REDACTED] patients par trastuzumab déruxtécán, ce qui correspond à une augmentation de 161 % des dépenses de l'assurance maladie dans cette indication. De façon similaire à l'analyse de l'efficacité, l'impact budgétaire varie entre [REDACTED] € et [REDACTED] € en retenant des hypothèses de partage de flacons plus conservatrices.
- le choix du comparateur dans l'essai pivot DESTINY-Breast04 ne couvre pas la totalité des produits considérés dans la prise en charge de l'indication étudiée. Ceci conditionne la portée des conclusions de l'analyse de l'efficacité et de l'impact budgétaire de trastuzumab déruxtécán.

Enfin, la CEESP rappelle le nombre important d'études cliniques en cours de développement relatives au trastuzumab déruxtécán dans le cancer du sein HER2-positif 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 de l'analyse de l'efficacité ont besoin d'être corroborés par des données comparatives recueillies en vie réelle, visant notamment à documenter l'efficacité à moyen terme de trastuzumab déruxtécán et, en particulier, la proportion de patients long-répondeurs.

1.2. Synthèse des réserves émises par la CEESP

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

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

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

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

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

Libellé de la réserve	-	+	++
Choix structurants			
La sélection des comparateurs n'est pas exhaustive mais justifiée par l'absence de données pour permettre une comparaison. Ceci a un impact attendu faible sur les résultats sous l'hypothèse d'une efficacité clinique similaire entre les chimiothérapies.	-		
Modélisation			
Le choix de la méthode d'extrapolation de la SG fondé sur une distribution log-logistique est insuffisamment justifié et en faveur du produit évalué par rapport à d'autres distributions.		+	
Mesure et valorisation des coûts			
L'hypothèse de partage de flacon absolu est peu réaliste en pratique et favorise le produit.	-		
La méthode d'estimation des volumes des ressources consommés dans le cadre du suivi des patients sur la base d'un seul avis d'expert est fragile.	-		

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

Libellé de la réserve	-	+	++
Choix structurants			
La sélection des comparateurs n'est pas exhaustive mais justifiée par l'absence de données pour permettre une comparaison avec un impact attendu faible sur les résultats sous l'hypothèse d'une efficacité clinique similaire entre les chimiothérapies.	-		
Population cible			
Manque de documentation de la méthode de régression linéaire retenue pour projeter la population cible.	-		
Mesure et valorisation des coûts			
Les parts de marché modélisées sont insuffisamment justifiées et explorées en analyse de sensibilité.	-		
L'hypothèse de partage de flacon absolu est peu réaliste en pratique et favorise le produit.	-		
La méthode d'estimation des volumes des ressources consommés dans le cadre du suivi des patients sur la base d'un seul avis d'expert est fragile.	-		

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	DAIICHI SANKYO France SAS
Domaine thérapeutique	Oncologie
Motif de l'examen	Inscription dans le cadre d'une extension d'indication
Listes concernées	Collectivités et divers services publics (CSP L.5123-2)
Indication de l'AMM	AMM centralisée en date du 23/01/2022 En monothérapie dans le traitement des patients adultes présentant un cancer du sein HER2-faible non résécable ou métastatique ayant reçu préalablement une chimiothérapie pour la maladie métastatique ou ayant présenté une récurrence de la maladie pendant la chimiothérapie adjuvante ou au cours des six mois suivant la fin de la chimiothérapie adjuvante.
Indication demandée au remboursement	En monothérapie dans le traitement des patients adultes présentant un cancer du sein HER2-faible non résécable ou métastatique ayant reçu préalablement une chimiothérapie pour la maladie métastatique ou ayant présenté une récurrence de la maladie pendant la chimiothérapie adjuvante ou au cours des six mois suivant la fin de la chimiothérapie adjuvante.
SMR revendiqué	Important
ASMR revendiquée	II
Statut particulier	Non applicable
Revendication d'incidence	Absence de revendication d'incidence sur l'organisation des soins, les pratiques professionnelles ou les conditions de prise en charge des malades.
Accès dérogatoire	Autorisation d'accès précoce depuis le 27/10/2022 (1922 patients traités) Indication : identique à la demande de remboursement
Indemnité maximale [AAP]	Coût pour une dose de 100 mg : 1 633,60 € TTC (1 600 € HT) Pour une durée de traitement médiane de 8,3 mois, la dépense moyenne par patient est estimée à 67 281,63 €
Prévisions par année sur 3 ans dans l'indication de la demande	– Chiffre d'affaires (HT) : ████████ € en année 1, ████████ € en année 2, ████████ € en année 3 – Population rejointe : ████████ patients en année 1, ████████ patients en année 2, ████████ patients en année 3.
Population cible revendiquée	Population cible : 3 950 en 2018
CA annuel toutes indications confondues (HT)	CA toutes indications confondues : ████████ € HT en 2 ^e année pleine de commercialisation de l'indication évaluée
Commercialisation et prise en charge à l'étranger dans l'indication, telle que déclarée par l'industriel	Allemagne : ████████ € HT par flacon Espagne : non commercialisé Italie : non commercialisé Royaume-Uni : non commercialisé

AAP : autorisation d'accès précoce ; 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 déruxtécán. Trastuzumab déruxtécán présente à la fois un mécanisme d'action d'un anticorps monoclonal anti-HER2, et du cytotoxique : le DXd. Il est élaboré grâce à la technologie « DXd-ADC ».
Pathologie concernée	Le cancer du sein est le cancer le plus fréquent chez la femme en France avec 58 459 nouveaux cas diagnostiqués en 2018. Il représente 31,7% de l'ensemble des nouveaux cas de cancers chez les femmes, et représente la première cause de décès par cancer chez la femme avec 12 146 décès en 2018. La recherche du statut HER2 s'appuie sur un score à l'immunohistochimie (IHC) et un test d'hybridation in situ (ISH). L'analyse du statut HER2, jusque-là binaire (négatif ou positif), a connu récemment une modification avec l'intégration désormais d'un 3^{ème} niveau : HER2 de faible expression (IHC 1+ ou IHC 2+/ISH-), jusqu'alors considéré dans le sous-type HER2 négatif. D'après la littérature, en situation métastatique, le cancer du sein avec faible surexpression de HER2 représenterait, près de la moitié des cas de cancer du sein. Le cancer du sein avec faible surexpression de HER2 reste incurable au stade métastatique.
Prise en charge thérapeutique	La prise en charge du cancer du sein HER2 faible (IHC 1+ ou IHC 2+/ISH-) repose sur les mêmes options thérapeutiques que celles du cancer du sein HER2 négatif « HER2-» (IHC 0, IHC 1+ ou IHC 2+/ISH-), en raison de l'absence, jusqu'à récemment, de données objectivant l'intérêt d'une prise en charge spécifique des patients atteints d'un cancer du sein HER2 faible au stade avancé. Selon les référentiels européens de la société européenne d'oncologie médicale (ESMO 2021) et français (Sénorif 2021-2023), la prise en charge dépend d'abord du statut des récepteurs hormonaux (RH). En cas de progression malgré plusieurs lignes d'hormonothérapie, le traitement est fondé sur l'utilisation séquentielle de mono-chimiothérapie jusqu'à la progression de la maladie ou la survenue d'une toxicité inacceptable : anthracyclines, taxanes, capécitabine, éribuline, vinorelbine, sels de platines. Chez les patients RH-/HER2-, le traitement de 2^{nde} ligne et plus, repose sur une mono-chimiothérapie telle que la capécitabine, l'éribuline, la vinorelbine, la gemcitabine ou encore le cyclophosphamide.
Place revendiquée dans la stratégie thérapeutique	Traitement de référence dans la prise en charge des patients adultes atteints d'un cancer du sein HER2-faible non résécable et/ou métastatique ayant reçu préalablement une chimiothérapie pour la maladie métastatique ou ayant présenté une récurrence de la maladie pendant la chimiothérapie adjuvante ou au cours des six mois suivant la fin de la chimiothérapie adjuvante

Tableau 5. Essais cliniques en cours

Nom de l'étude	Schéma de l'étude	Disponibilité
Cancer du sein métastatique HER2-faible – 1 ^{ère} ligne de chimiothérapie au stade métastatique		
DESTINY-Breast06 (NCT04494425)	Etude de phase III, multicentrique, contrôlée, randomisée, menée en ouvert, ayant pour objectif de démontrer la supériorité du trastuzumab déruxtécán par rapport à un traitement comparateur laissé au choix de l'investigateur (capécitabine, éribuline, gemcitabine, paclitaxel ou nab-paclitaxel) en termes de SSP chez des patients atteints de cancer du sein métastatique HER2-faiblement exprimé et RH-positif ayant préalablement progressé lors d'une hormonothérapie.	Résultats critère principal : Q3 2023 Fin d'étude : Q3 2026
Cancer du sein HER2-positif		
DESTINY-Breast05 (NCT04622319)	Etude de phase III, multicentrique, contrôlée, randomisée, menée en ouvert, ayant pour objectif de démontrer la supériorité du trastuzumab déruxtécán en monothérapie par rapport au trastuzumab emtansine (KADCYLA) en termes de survie sans maladie invasive chez les patients atteints d'un cancer du sein HER2-positif à haut risque avec maladie résiduelle après un traitement néoadjuvant	Résultats critère principal : Q4 2025 Fin d'étude : Q3 2027

DESTINY-Breast09 (NCT04784715)	Etude de phase III, multicentrique, contrôlée, randomisée, menée en ouvert, ayant pour objectif de démontrer la supériorité du trastuzumab déruxtécán en monothérapie ou en association avec pertuzumab par rapport à l'association taxane/pertuzumab/trastuzumab en termes de SSP évaluée par un comité de revue indépendant en aveugle chez les patients atteints d'un cancer HER2-positif métastatique	Résultats critère principal : Q4 2024 Fin d'étude : Q4 2029
DESTINY-Breast11 (NCT05113251)	Etude de phase III, multicentrique, contrôlée, randomisée, menée en ouvert, ayant pour objectif de démontrer la supériorité du trastuzumab déruxtécán en monothérapie ou suivi de l'association trastuzumab-pertuzumab-paclitaxel au traitement comparateur trastuzumab-pertuzumab-paclitaxel + doxorubicine+cyclophosphamide chez les patients atteints d'un cancer du sein HER2-positif localement avancé	Résultats critère principal : Q1 2024 Fin d'étude : Q3 2026
Cancer de l'estomac et de la JOG HER2-positif		
DESTINY-Gastric03 (NCT04379596)	Etude de phase Ib/II, multicentrique, contrôlée, randomisée, menée en ouvert, ayant pour objectif d'évaluer l'efficacité, la tolérance, la pharmacocinétique, la pharmacodynamie et l'activité antitumorale du trastuzumab déruxtécán en monothérapie ou en association à la chimiothérapie et/ou immunothérapie chez des patients atteints d'un adénocarcinome de l'estomac ou de la JOG naïfs de traitement au stade localement avancé/ métastatique	Résultats critère principal et fin d'étude : Q4 2023
DESTINY-Gastric04 (NCT04704934)	Etude de phase III, multicentrique, contrôlée, randomisée, menée en ouvert, ayant pour objectif de démontrer la supériorité du trastuzumab déruxtécán en monothérapie par rapport à l'association ramucirumab/paclitaxel en termes de SG chez des patients atteints d'un adénocarcinome de l'estomac ou de la JOG après progression ou un traitement à base de trastuzumab	Résultats critère principal et fin d'étude : Q4 2023
Cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) HER2-positif/HER2m		
DESTINY-Lung01 (NCT03505710)	Etude de phase II, multicentrique, non contrôlée, menée en ouvert, ayant pour objectif d'évaluer l'efficacité du trastuzumab déruxtécán en monothérapie en termes de taux de réponse globale chez des patients atteints d'un CBNPC exprimant HER2 ou muté non résécable ou métastatique	Résultats critère principal : Q2 2021 Fin d'étude : Q1 2023
DESTINY-Lung02 (NCT04644237)	Etude de phase II, multicentrique, randomisée en double aveugle, ayant pour objectif d'évaluer l'efficacité de deux schémas posologiques de trastuzumab déruxtécán en monothérapie en termes de taux de réponse globale chez des patients atteints d'un CBNPC exprimant HER2 non résécable ou métastatique après au moins un traitement pas une chimiothérapie à base de platine	Résultats critère principal : Q2 2023 Fin d'étude : Q3 2023
DESTINY-Lung03 (NCT04686305)	Etude de phase Ib avec escalade de dose, multicentrique, non randomisée menée en ouvert, ayant pour objectif d'évaluer l'efficacité du trastuzumab déruxtécán en association au durvalumab et à la chimiothérapie chez des patients HER2-positif atteints d'un CBNPC avancé ou métastatique	Résultats critère principal et fin d'étude : Q3 2025
DESTINY-Lung04 (NCT05048797)	Etude de phase III, multicentrique, contrôlée, randomisée, menée en ouvert, ayant pour objectif de démontrer la supériorité du trastuzumab déruxtécán par rapport à un traitement comparateur laissé au choix de l'investigateur (cisplatine, carboplatine, pembrolizumab et pemetrexed) en termes de SSP chez les patients atteints d'un CBNPC métastatique porteur d'une mutation HER2 (exon 19 ou 20)	Résultats critère principal : Q1 2025 Fin d'étude : Q1 2027
Cancer colorectal HER2-positif		
DESTINY-CRC01 (NCT03384940)	Etude de phase II, multicentrique, non randomisée menée en ouvert, ayant pour objectif d'évaluer l'efficacité du trastuzumab déruxtécán en monothérapie en termes de meilleure réponse globale chez des patients atteints d'un cancer colorectal avancé HER2-positif	Résultats critère principal : Q3 2019 Fin d'étude : Q4 2020

DESTINY-CRC02 (NCT04744831)	Etude de phase II, multicentrique, randomisée en double aveugle, ayant pour objectif d'évaluer l'efficacité de deux schémas posologiques de trastuzumab dé-ruxtécán en monothérapie en termes de variation du taux de réponse objective confirmée chez des patients atteints d'un cancer colorectal HER2-positif locale-ment avancé, non résécable ou métastatique	Résultats critère prin- cipal : Q1 2023 Fin d'étude : Q3 2023
Autres tumeurs HER2-positif/HER2m		
DESTINY-Pantumor01 (NCT04639219)	Etude de phase II, multicentrique, non contrôlée menée en ouvert, ayant pour objectif d'évaluer l'efficacité et la tolérance de T-DXd pour le traitement de can-cers solides non résécables et/ou métastatiques porteurs d'une mutation HER2, quelle que soit l'histologie tumorale.	Résultats critère prin- cipal et fin d'étude : Q1 2023
DESTINY-Pantumor02 (NCT04482309)	Etude de phase II, multicentrique non randomisée, en groupe parallèle, menée en ouvert, ayant pour objectif d'évaluer l'efficacité et la tolérance de T-DXd pour le traitement de cancers exprimant HER2.	Résultats critère prin- cipal et fin d'étude : Q2 2023

3. Complément B. Tableaux de synthèse

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

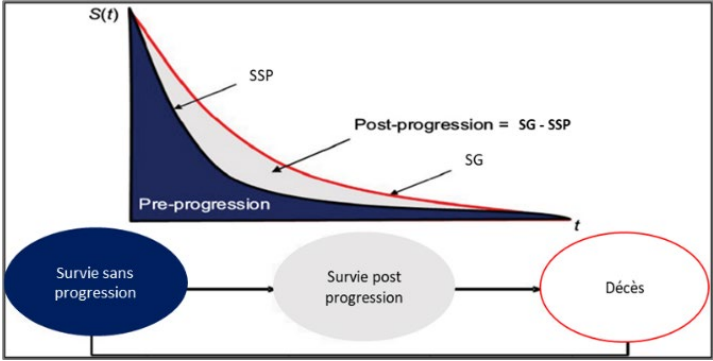
Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM	Réserve
Objectif		
Évaluer l'efficience du trastuzumab déruxécane (T-DXd) en monothérapie dans le traitement des patients adultes atteints d'un cancer du sein HER2-faible non résécable ou métastatique ayant reçu préalablement une chimiothérapie pour la maladie métastatique ou ayant présenté une récurrence de la maladie pendant la chimiothérapie adjuvante ou au cours des six mois suivant la fin de la chimiothérapie adjuvante.	L'objectif est cohérent avec le champ de l'extension d'autorisation de mise sur le marché (AMM) demandée au remboursement.	Aucune
Choix structurants		
Type d'analyse : ACE + ACU	Conforme	Aucune
Perspective : restreinte au système de santé	Acceptable	Aucune
Horizon temporel : fixé à 7 ans. Le choix de cet HT est fondé sur : – La survie des traitements historiques dans le cancer du sein au stade avancé : environ 10% des patients traités par capécitabine encore vivants à 5 ans (Vernieri et al. 2020) ; – l'analyse finale des données de survie globale (SG) de l'essai DESTINY-Breast04 qui a montré une SG à 42 mois de 21,7% [15,2; 28,9] dans le bras T-Dxd; – le choix de l'horizon temporel retenu dans d'autres évaluations d'efficience dans le cancer du sein avancé ; <i>Analyses de sensibilité : 5 ans (RDCR +17,9%), 10 ans (RDCR -12,0%) et 15 ans (RDCR -20,2%)</i>	L'horizon temporel apparaît acceptable au regard des données de la littérature, même si ces données ne sont pas spécifiques aux patients HER2-faible. L'impact sur le RDCR de l'incertitude associée à la modélisation des patients long-répondeurs est explorée de façon extrême dans l'analyse de sensibilité en scénario qui simule un HT de 5 ans.	Aucune
Actualisation : 2,5% <i>Analyses de sensibilité : 0% (RDCR -5,0%) et 4,5% (RDCR +4,1%)</i>	Conforme	Aucune
Population d'analyse : adultes présentant un cancer du sein HER2-faible non résécable ou métastatique ayant reçu préalablement une chimiothérapie pour la maladie métastatique ou ayant présenté une récurrence de la maladie pendant la chimiothérapie adjuvante ou au cours des six mois suivant la fin de la chimiothérapie adjuvante.	La population d'analyse est cohérente avec la population de l'AMM et celle pour laquelle une ASMR II est demandée au remboursement.	Aucune

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM	Réserve
Sous-population : aucune		
Options comparées Le choix des interventions comparées repose sur : – les recommandations de prise en charge françaises (Sénorif 2021-2023), européennes (ESMO 2021) et américaines (NCCN 2022) ; – l'observation de la pratique clinique à partir des résultats d'une étude de marché A+A menée par l'industriel entre décembre 2021 et février 2022 auprès de 62 oncologues français. Cette étude porte uniquement sur les patients atteints d'un cancer du sein HER2- faible et RH+ ; – la disponibilité des données cliniques dans l'essai DESTINY-Breast04 et la discussion de la faisabilité d'une comparaison indirecte versus sacituzumab govitecan. Intervention évaluée : trastuzumab déruxtecán (T-DXd) ; Compareurs : traitement au choix de l'investigateur (TPC) dans l'essai DESTINY-Breast04 (capécitabine, éribuline, gemcitabine, paclitaxel et nab-paclitaxel), représentant 80% de la prise en charge du cancer du sein HER2 faible/RH+ (hors hormonothérapie). Compareurs exclus : – les autres chimiothérapies : les anthracyclines, la vinorelbine, la cyclophosphamide (en monothérapie ou en association) et les sels de platine. – le sacituzumab govitecan disposant d'une AMM : • chez « les adultes atteints de cancer du sein triple négatif non résectable ou métastatique ayant déjà reçu au moins deux traitements systémiques, dont au moins un pour une forme avancée de la maladie » ; • et chez « les adultes atteints de cancer du sein RH+ et HER2-négatif non résectable ou métastatique ayant déjà reçu une hormonothérapie, et au moins deux traitements systémiques additionnels au stade avancé de la maladie ». Une hypothèse d'équivalence clinique entre les chimiothérapies a été supposée sur la base des données de la littérature (Kaufman et al. 2015, Cortes et al.2011, etc) pour justifier l'impact limité sur les conclusions : – de la différence de répartition des chimiothérapies dans le bras composite TPC de l'essai et la pratique courante ; – de l'exclusion d'un sous-ensemble de compareurs pertinents représentant 20% du marché chez les patients RH+.	<i>Hypothèse d'équivalence clinique</i> : aucune méta-analyse comparant cliniquement toutes les chimiothérapies n'a été identifiée par l'industriel. En revanche, une étude évaluant l'efficacité de la capécitabine et de l'éribuline, correspondant aux 2 options les plus fréquentes dans l'essai et en pratique française, ne permet pas de mettre en évidence un gain d'efficacité statistiquement significatif entre ces 2 traitements (Kaufman et al. 2015). À la vue de ces éléments et des résultats d'autres études, l'hypothèse d'une efficacité équivalente entre les chimiothérapies du bras TPC et entre les chimiothérapies retenues et exclues de l'analyse apparaît raisonnable. <i>Représentativité des traitements du bras TPC de l'essai à la pratique courante</i> : d'après les résultats de l'étude de marché menée chez les patients atteints d'un cancer du sein HER2 faible/RH+, les traitements du bras TPC de l'essai DESTINY-Breast04 représentent près de 80% de la pratique actuelle. La part que représente les traitements du groupe TPC dans la prise en charge des patients RH-, correspondant à environ 11% de la population simulée, n'est pas précisée. La répartition des chimiothérapies dans l'essai ne correspond pas totalement à celle observée en pratique : taux d'utilisation doublée du capécitabine et inférieure de l'éribuline dans l'étude A+A. Sous l'hypothèse d'une équivalence clinique, l'impact de ces différences se limite aux coûts d'acquisition et d'administration. Néanmoins, d'après les résultats des analyses de sensibilité en scénario, on ne peut exclure un impact favorable au produit en analyse de référence. Sous un taux supérieur d'utilisation de la capécitabine, administré par voie orale, le RDCR augmente. Inversement, le RDCR diminue lorsque l'utilisation de l'éribuline, inscrit sur la liste T2A, baisse. <i>Options comparées</i> : l'exclusion dans la modélisation d'environ 20% des traitements a été justifié par leur faible taux d'utilisation (<6% du marché), l'absence de données cliniques comparatives dans l'essai DESTINY-Breast04 et l'absence de démonstration d'une efficacité différente entre les thérapies intégrées et celles exclues de la modélisation. Bien que ces arguments soient entendables, la non-prise en compte d'un sous-ensemble de produits considérés dans la prise en charge de l'indication étudiée conditionne la portée des résultats de l'évaluation économique.	

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM	Réserve
<i>Analyses de sensibilité : distribution des traitements du bras TPC :</i> – 100% éribuline (RDCR -7,9%) ; – 100% gemcitabine (RDCR +3,8%) ; – 100% capécitabine (RDCR +10,9%) ; – 100% paclitaxel (RDCR +7,9%) ; – distributions issues des patients français de l'essai DESTINY-Breast04 (RDCR - 0,34%).	Sous l'hypothèse d'équivalence clinique, l'impact de l'exclusion de certaines chimiothérapies de la modélisation est attendue faible et limité aux coûts d'administration du fait de leur modalité de prise en charge en intra-GHS. L'exploration de l'incertitude associée est insuffisante. Une analyse de sensibilité en scénario simulant la répartition des chimiothérapies dans l'étude de marché française A+A aurait pu permettre de mieux quantifier l'impact sur les coûts. Enfin, le sacituzumab govitecan est susceptible depuis peu d'être utilisé dans une partie de l'indication du T-DXd. Toutefois, au regard du développement concomitant de ces deux thérapies et du manque de robustesse de la comparaison indirecte (populations des essais peu comparables, indisponibilité des données spécifiques aux patients HER2-faible), l'exclusion du sacituzumab govitecan est acceptable. L'efficacité de T-DXd par rapport au sacituzumab govitecan est inconnue dans l'indication évaluée.	

Modélisation

Population simulée : population FAS (n=557 patients) de l'essai clinique DESTINY-Breast04 : 99,6% de femme, âge moyen de 56,5 ans, poids moyen de 63,4 kg, SC moyenne de 1,7 m². Analyse de la représentativité : les caractéristiques des patients de l'essai DESTINY-Breast04 ont été comparées aux caractéristiques des patients inclus dans des essais évaluant une indication en partie similaire, des patients français inclus dans l'essai DESTINY-Breast04, et des patients traités dans le cadre de l'autorisation d'accès précoce (AAP) de T-DXd. Les détails sont présentés dans les Tableau 6, Tableau 7, et Tableau 8 du complément C. <i>Analyses de sensibilité : aucune</i>	Dans la mesure où la population HER2-faible correspond à une nouvelle sous-catégorie du cancer du sein, l'analyse de la représentativité à partir d'études n'évaluant pas une population totalement comparable à celle étudiée, a une portée limitée. Sur la base des données partagées, la population simulée présente des caractéristiques globalement cohérentes avec celles des patients de l'AAP, même si quelques différences peuvent être soulignées : – les patients de l'AAP étaient légèrement plus âgés (61 ans vs. 57 ans), et le poids (65,9 kg vs. 63,4 kg) et l'IMC moyens étaient légèrement plus élevés comparativement aux patients de l'essai DESTINY-Breast04. L'impact de ces écarts n'est pas exploré en analyse de sensibilité en scénario. Dans le modèle Excel, la modification à la hausse du poids et de l'IMC fait augmenter légèrement le RDCR en augmentant les coûts d'acquisition des traitements ; – comme communément observé dans les essais en oncologie, les patients inclus dans l'essai DESTINY-Breast04 étaient dans un meilleur état de santé du fait du critère d'exclusion ECOG > 1. Le RDCR estimé n'est ainsi pas transposable aux patients ayant un score ECOG >1, qui représenteraient environ 9% des patients en pratique courante.	Aucune
--	--	--------

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM	Réserve
Modèle : modèle de survie partitionnée de type « aire sous la courbe » à 3 états de santé mutuellement exclusifs. États du modèle : – Survie sans progression (SSP) ; – Survie post-progression (SPP) ; – Décès. 	La structure du modèle est justifiée au regard de l'évolution naturelle rapide et défavorable de la maladie, des critères de jugement de l'essai DESTINY-Breast04, et de la maturité des données de survie observées dans cet essai clinique.	Aucune
Événements intercurrents Événements indésirables (EI) : EI liés aux traitements de grades 3 et 4 avec un seuil d'incidence $\geq 1\%$ dans au moins un des bras de l'essai DESTINY-Breast04. Tous les cas de PID/pneumopathies inflammatoires de grades 3-4 ont été considérés. Les EI impactent les coûts et engendrent des décrets d'utilité, et sont modélisés en une fois au 1^{er} cycle du modèle. Arrêts de traitement : courbe de Kaplan-Meier de la durée de traitement (DdT) observée (puis extrapolée) dans l'essai DESTINY-Breast04 pour les deux bras de traitements. Aucune règle d'arrêt n'est considérée. Traitements post-progression : effet traitement intégré dans les données de SG et SSP et coûts appliqués à l'entrée des patients dans l'état progression. Aucun EI n'est pris en compte. <i>Analyse de sensibilité : non prise en compte des EI (RDCR+2,1%), non prise en compte des traitements post-progression (RDCR+0,7%)</i>	<i>Événements indésirables (EI)</i> : au seuil de 1%, environ 93% et 88% des EI observés respectivement dans le bras T-DXd et TPC sont modélisés. L'approche permet également de considérer tous les cas de PID/pneumopathies inflammatoires de grades ≥ 3 qui constituent des EI d'intérêts de T-DXd. <i>Arrêts de traitement</i> : la méthode de prise en compte des arrêts de traitement à partir de la TTD est cohérente avec les RCP des produits qui recommandent la poursuite du traitement jusqu'à progression ou survenue de toxicité inacceptable. Dans l'essai, 13,6% des patients ont arrêté le traitement pour la survenue d'une toxicité et 69,1% pour progression ou décès. <i>Traitements post-progression</i> : la méthode d'intégration des traitements ultérieurs est cohérente avec les données disponibles et la prise en charge de la pathologie.	Aucune

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM	Réserve
Gestion de la dimension temporelle – Durée de simulation : 7 ans ; – Cycles : 21 jours, avec correction de demi-cycle. Hypothèses d'extrapolation : – les données de survie (SSP et SG) observées dans l'essai DESTINY-Breast04 pour les deux bras de traitement sont ajustées par une fonction paramétrique permettant leur extrapolation au-delà du suivi de l'essai ; – l'effet traitement relatif est supposé maintenu dans le temps ; – les scores d'utilité et les coûts sont invariants dans le temps ; <i>Analyses de sensibilité : effet traitement relatif nul à la fin de la période d'observation de l'analyse intermédiaire de DESTINY-Breast04 de 33 mois (RDCR +16,6%), effet traitement relatif nul à la fin de la période d'observation de l'analyse finale de DESTINY-Breast04 de 46 mois (RDCR+5,8%), effet traitement relatif décroissant entre 33 mois et la fin de l'horizon temporel (RDCR +0,2%)</i>	La durée de simulation est acceptable. La durée des cycles du modèle est cohérente avec le cycle d'administration des traitements étudiés. L'hypothèse d'un maintien de l'effet traitement qui perdure sur toute la durée de simulation au-delà du suivi ou de l'arrêt de traitement est incertaine au regard du suivi limité de l'essai DESTINY-Breast04 (médiane de 18,4 mois IC95% [17,7 ; 18,9]). L'impact de l'hypothèse d'un effet qui demeure après le suivi est conséquent et non conservateur, comme le montre les scénarios testant des hypothèses moins favorables pour la SG de T-DXd (variation maximale du RDCR de + 17%). Même si les résultats de l'analyse finale (gel de base de 03/2023 disposant d'un suivi médian de 32 mois) sont cohérents avec les résultats de l'extraction de base de 01/2022, des données cliniques complémentaires en vie réelle seront utiles pour mieux explorer l'incertitude quant à la durabilité de l'effet du T-DXd.	Aucune
Méthodes d'estimation des courbes de survie – Sources de données : courbes de KM issues de l'essai pivot de phase III multicentrique en ouvert DESTINY-Breast04 ayant inclus 557 patients et comparant T-DXd versus TPC. Les données utilisées dans le modèle reposent sur la population totale de l'étude (FAS - <i>full analysis set</i>) indépendamment du statut RH. Extraction de base du 11/01/2022. – La SSP et la SG de la population FAS étaient des critères secondaires : • $HR_{SSP} = 0,50$, IC95[0,40 ; 0,63] ; $p < 0,0001$ • $HR_{SG} = 0,64$, IC95[0,49 ; 0,84] ; $p=0,0010$ Méthode d'estimation – Vérification de l'hypothèse de proportionnalité des risques entre les stratégies thérapeutiques pour les données de SSP et de 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 d'information bayésien (BIC) ; – Inspection visuelle de l'ajustement aux données de l'essai ; – Évolution des risques instantanés des données de SG observées ;	La source de donnée mobilisée est acceptable. La méthode d'estimation des modèles paramétriques est bien décrite et l'hypothèse de non-proportionnalité des risques est acceptable au regard des courbes des risques log-cumulés. La méthode d'extrapolation des données de SSP par une distribution Gamma Généralisée est acceptable bien qu'elle aboutisse au croisement des deux courbes à 5 ans. La plausibilité clinique du croisement des courbes n'a pas été discutée par l'industriel, mais l'approche demeure recevable compte tenu de la qualité de l'ajustement statistique et de l'aspect conservateur de cette distribution par rapport à d'autres fonctions modélisant une évolution plus plate de la queue de la courbe de SSP de T-DXd. Concernant la SG, le choix de la fonction log-logistique est discutable pour les raisons suivantes et pourrait être à l'origine d'une surestimation de la SG : – d'un point de vue statistique, les résultats quantitatifs d'ajustement ne sont pas assez discriminants pour arbitrer entre les distributions. D'autres fonctions (ex : Weibull et Gamma) présentaient une aussi bonne adéquation statistique que la fonction log-logistique et auraient pu être plus pertinentes. De plus, bien que	Importante

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM	Réserve												
– Évaluation de la plausibilité clinique et la validation de l'extrapolation au regard de données externes et dires d'experts. Résumé de l'intégration des données cliniques dans le modèle <table border="1" data-bbox="147 422 1010 667"> <thead> <tr> <th></th><th>SSP</th><th>SG</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Hypothèse des risques proportionnels</td><td>Non vérifiée Modèle indépendant</td><td></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 dans les 2 bras</td><td>Gamma Généralisée</td><td>Log-logistique</td></tr> </tbody> </table> <i>Analyses de sensibilité : autres modèles paramétriques pour la SSP (RDCR compris entre -0,7% et -0,5%), distribution Log-normale pour la SG (RDCR -16,5 %)</i>		SSP	SG	Hypothèse des risques proportionnels	Non vérifiée Modèle indépendant		Méthode d'ajustement des données	Distribution ajustée sur l'ensemble des données et appliquée dès t0		Distribution paramétrique dans les 2 bras	Gamma Généralisée	Log-logistique	l'évolution des risques instantanés des données de SG observées soit un argument understandable pour justifier le choix d'une distribution, cela aurait dû être complété par l'analyse des risques instantanés des données extrapolées avec chacune des distributions. – d'un point de vue clinique, la justification de la distribution log-logistique et du phénomène de patients long-répondeurs dans l'indication évaluée est insuffisante. La validité de cette distribution interroge particulièrement à long terme compte tenu de l'incertitude qui entoure l'estimation de la proportion de patients long-répondeurs dans la littérature. Comparativement à la distribution log-logistique, les distributions Weibull et Gamma simulent une proportion quasi-nulle de patients en vie à 7 ans : <0,2% dans le bras TPC (vs. 5% avec la Log-logistique) et <3% dans le bras T-DXd (vs. 11% avec la log-logistique). – en surestimant la SG, la fonction log-logistique pourrait avoir pour conséquence de sous-estimer le RDCR en analyse de référence. Toutefois, en l'absence d'analyse de sensibilité testant la distribution Weibull ou Gamma, une incertitude demeure quant à l'ampleur exact de l'impact des choix des distributions alternatives sur le RDCR. Si en vie réelle la survie des patients est inférieure à celle modélisée, le RDCR sera impacté à la hausse.	
	SSP	SG												
Hypothèse des risques proportionnels	Non vérifiée Modèle indépendant													
Méthode d'ajustement des données	Distribution ajustée sur l'ensemble des données et appliquée dès t0													
Distribution paramétrique dans les 2 bras	Gamma Généralisée	Log-logistique												
Méthodes d'estimation des événements intercurrents Effets indésirables : prise en compte de la récurrence des EI. Le nombre d'occurrences de chaque EI a été rapportés au nombre de patients inclus dans chaque bras de l'essai DESTINY-Breast04. La durée de résolution des EI a été estimée à partir de l'essai DESTINY-Breast04. En l'absence d'information sur la durée de résolution des PID, la durée maximale des EI a été retenue. La liste des EI et leurs incidences sont présentés dans le complément C Tableau 13. Durée de traitement : durées de traitement observées dans l'essai DESTINY-Breast04 et extrapolées par une distribution log-logistique pour les deux bras de traitement. Traitements post-progression : – probabilité moyenne de recevoir une ligne ultérieure dans l'essai clinique DESTINY-Breast04 (77% des patients) ; – répartition des traitements observée dans chacun des bras de l'essai DESTINY-Breast04 en ne retenant, dans un souci de simplification, que les sept traitements les plus fréquents ;	<i>Effets indésirables :</i> conforme. <i>Durée de traitement :</i> la méthode d'extrapolation de la DdT est décrite et conforme avec les recommandations. <i>Traitements post-progression :</i> l'application d'une probabilité moyenne de recevoir une ligne ultérieure n'est pas de nature à favoriser le produit, dans la mesure où dans l'essai, 74,5% et 80,3% des patients ayant progressé dans le bras T-DXd et TPC ont reçu une ligne ultérieure de traitement. La méthode consistant à retenir une durée de traitement moyenne non spécifique aux traitements évalués n'est pas cohérente avec la modélisation de la répartition des traitements post-progression par bras de traitement. Néanmoins l'impact de ce choix sur le RDCR est exploré et est négligeable (RDCR -0,5%).	Aucune												

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM	Réserve
coûts valorisés selon la durée moyenne des traitements post-progression observée dans l'essai DESTINY-Breast04 de 6,86 mois. <i>Analyse de sensibilité : extrapolation des courbes de DdT avec une distribution Gamma Généralisée (RDCR -11,3%), DdT égale à la SSP modélisée (RDCR +14,62%), prise en compte de tous les traitements post-progression (RDCR +0,3%), répartition des traitements post-progression identique entre les 2 bras (RDCR -0,5%), 100% des patients reçoivent un traitement post-progression quel que soit le bras (RDCR -0,2%)</i>		

Validation

Validation technique : contrôle de cohérence pour toutes les analyses du modèle. Validation interne : comparaison des proportions de patients simulées dans chaque état de santé à 6 mois, 12 mois, 18 mois et 24 mois par rapport aux données observées dans l'étude DESTINY-Breast04 (cf. Tableau 32, et Tableau 33). Validation externe : comparaison des résultats de la modélisation en termes de SSP et de SG avec les résultats des études identifiées dans la littérature. Les études identifiées à partir de la littérature scientifique sont détaillées dans le Tableau 34. Les résultats sont détaillés dans le Tableau 35. Validation croisée : comparaisons des choix structurants, des choix méthodologiques, des hypothèses de modélisation, et des résultats du modèle aux données des modèles soumis et évalués dans des indications proches ayant concerné l'éribuline dans la prise en charge du cancer du sein localement avancé ou métastatique chez les patients ne surexprimant pas le gène HER2 et dont la maladie a progressé, après au moins un protocole de chimiothérapie d'une part, et après au moins deux protocoles de chimiothérapie d'autre part (cf. Tableau 36 et Tableau 37).	Validation interne : les proportions de patients dans les états de santé sont cohérentes avec les données de l'essai DESTINY-Breast04. Validité externe : l'exercice de validation externe est très limité, faute de données spécifiques à la population des patients HER2-faible disponibles dans la littérature scientifique, ce qui est understandable dans un contexte de nouvelle indication, mais à l'origine d'une incertitude non explorable sur la validité des extrapolations des résultats de santé. Par ailleurs, il ne s'agit pas d'un véritable exercice de validation externe dans la mesure où les études identifiées ont également servi à la calibration du modèle (cf. réserve sur l'extrapolation de la SG). Validité croisée : les résultats de coûts, de QALY et d'AV semblent cohérents avec ceux des modèles précédemment développés dans le cadre de l'évaluation médico-économique de l'éribuline dans une indication proche de celle évaluée.	Aucune
--	--	--------

Estimation de l'utilité

Sources de données : - Essai DESTINY-Breast04 : questionnaire EQ-5D-5L ; - Littérature : désutilités associées aux EI provenant de différentes sources portant sur d'autres pathologies cancéreuses (cf. Complément C, Tableau 17). Valorisation. - Les scores d'utilité bruts sont estimés à l'aide de la matrice de pondération française de la version 5L de l'EQ-5D (Andrade et al. 2020) ;	Scores d'utilité : les sources de données sur les utilités et leur valorisation (matrice française) sont clairement présentées. Dans l'analyse de référence, la justification de l'utilisation des scores d'utilité par état de santé et indépendamment du traitement reçu est justifiée. Plusieurs analyses de sensibilité en scénario explorent des méthodes alternatives dont l'application de moyennes issues de l'essai DESTINY-Breast04.	Aucune
--	---	--------

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM	Réserve						
Estimation : - Les scores d'utilité de l'analyse de référence sont estimés à l'aide d'un modèle mixte à mesures répétées (MMMR). - Quatre variables ont été initialement incluses, dont le statut de progression, le score ECOG, le bras de traitement, et l'interaction entre le bras de traitement et le statut de progression. Finalement des modèles plus simples avec et sans traitement ont été testés car le score ECOG n'était pas suivi dans le modèle. - Les scores d'utilité n'étant pas significativement différents selon le traitement, des scores d'utilité par état de santé ont été retenus en analyse de référence. Scores d'utilité inclus dans l'analyse de référence <table> <tr> <th>État de santé</th><th>Pré-progression</th><th>Post-progression</th></tr> <tr> <td>Score d'utilité (ET)</td><td>0,880465 (0,006831)</td><td>0,835637 (0,008679)</td></tr> </table> <i>Analyses de sensibilité : moyennes issues de DESTINY-Breast04 par état (RDCR - 2,1%), moyennes issues de DESTINY-Breast04 par état et par traitement (RDCR - 16,5%), données de la littérature Lambert-Obry et al. 2018 en 2^{ème} ligne : 0,74 en pré-progression et de 0,65 en post-progression (RDCR+21,8%), pas de prise en compte des désutilités (RDCR -0,1%)</i>	État de santé	Pré-progression	Post-progression	Score d'utilité (ET)	0,880465 (0,006831)	0,835637 (0,008679)	La portée de l'analyse de sensibilité en scénario utilisant les données de la littérature est limitée dans la mesure où l'étude porte sur une population canadienne atteinte d'un cancer du sein avancé non résécable RH+ HER2-. Au-delà de l'aspect territoriale, aucune information n'est disponible sur la méthode de valorisation des réponses aux questionnaires. <i>Désutilités :</i> l'industriel a justifié le recours à des décrets d'utilité relatifs aux EI non spécifiques à l'indication étudiée, par l'absence de données appropriées dans la littérature. Il aurait été préférable de recourir à des décrets d'utilité propres à l'indication évaluée. Cependant, au vu de l'impact faible des désutilités liées aux EI sur le RDCR, l'impact de ce choix sur le résultat semble négligeable.	
État de santé	Pré-progression	Post-progression						
Score d'utilité (ET)	0,880465 (0,006831)	0,835637 (0,008679)						

Estimation des coûts

Les coûts sont exprimés en €2021. Lorsque cela était nécessaire, une actualisation des coûts en €2021 à partir de l'indice des prix à la consommation (IPC) des services de santé publié sur le site de l'INSEE a été réalisée.

Pour chaque poste de coûts, le détail concernant les ressources consommées et la méthode de valorisation des coûts est disponible en complément C, paragraphe 4.1.3.

Coûts d'acquisition : le coût d'acquisition de T-DXd est basé sur [REDACTED]. Les coûts d'acquisition de l'éribuline et de la capécitabine sont valorisés à partir du tarif de responsabilité sur la liste en sus et de la base Bdm.it de l'assurance maladie. Les autres traitements intégrés dans la modélisation, sont pris en compte dans le cadre d'une facturation intra-GHM considéré pour la valorisation des coûts d'administration des traitements (cf. ci-dessous).

En analyse de référence, l'estimation des coûts d'acquisition de T-DXd repose sur une hypothèse favorable au produit de partage absolu des flacons. L'industriel le justifie par la file active de patient traités par T-DXd et par les recommandations de bonne pratique d'optimisation des traitements intraveineux inscrits en liste en sus. Toutefois, au regard de la durée de conservation limitée du produit (24 heures) et en l'absence d'élément documentant l'état d'optimisation des flacons de T-DXd en pratique courante, l'hypothèse de partage des flacons à 100% est incertaine. L'industriel a testé en analyse de sensibilité une hypothèse de perte des reliquats à hauteur de 6,2% qui entrainerait une augmentation du RDCR de +5,8%. Cette proportion de perte des reliquats est issue des résultats d'une thèse ayant évalué l'impact économique de la perte des reliquats des médicaments onéreux en oncologie. Dans ce contexte d'incertitude il aurait été préférable d'opter pour un choix plus conservateur en analyse de référence.

Mineure

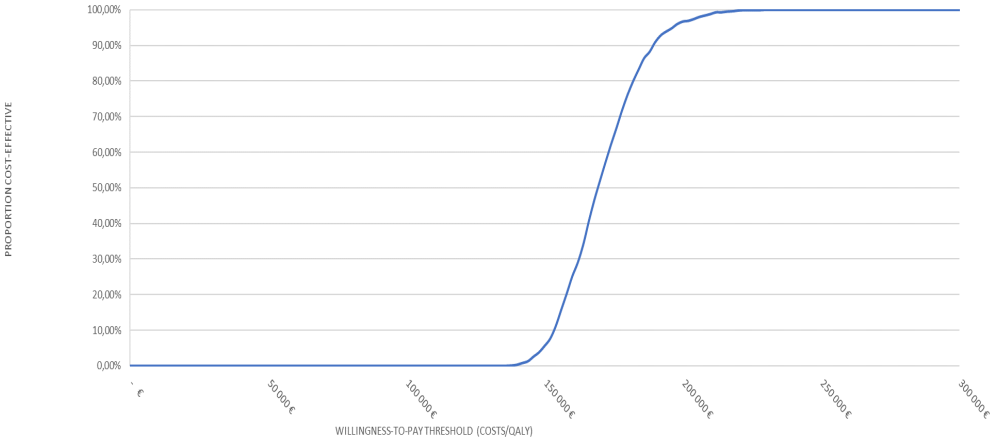
Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM	Réserve
Coût d'administration : valorisation à partir de l'ENCC 2019 sur la base du GHM 28Z07Z « chimiothérapie pour tumeur, en séances ». Le coût hors structure est intégré après soustraction des charges directes des spécialités pharmaceutiques facturables en sus. Coûts de suivi de la pathologie : l'industriel a fait l'hypothèse que la prise en charge des patients en pré-progression était similaire à la prise en charge post-progression. Il a par ailleurs, considéré une prise en charge spécifique au T-DXd, au vu du suivi propre évoqué dans son RCP et du risque plus élevé de PID. La valorisation des ressources consommées a été réalisée à partir des bases de données suivantes : – l'Open DAMIR 2020 (Base complète sur les dépenses d'assurance maladie inter régimes) pour les consultations médicales ; – la Classification Commune des Actes Médicaux (CCAM) pour les actes techniques d'imagerie ; – la Table Nationale de Biologie (TNB), et la Nomenclature Générale des Actes Professionnel (NGAP) pour les examens biologiques. Coûts de prise en charge des EI : le GHM associé au code CIM-10 de chaque EI a été identifié et les coûts hors structure provenant de l'ENCC MCO-2019 dans le public et le privé ont été utilisés pour valoriser la prise en charge de ces EI. Transport sanitaire coût de transport sanitaire aller-retour, pour chaque hospitalisation, calculé sur la base du rapport de la cour des comptes sur les dépenses en matière de transport sanitaire à la charge de la Sécurité Sociale en 2017 en rapportant le nombre de trajets effectués par les patients au montant remboursé par l'Assurance Maladie. Coûts de fin de vie : valorisés via l'ENCC 2019 en prenant en compte les GHM associés au code CIM-10 Z515. <i>Analyses de sensibilité : non-prise en compte des coûts de suivi (RDCR-5,3%), non prise en compte des coûts des EI (RDCR +2,2%), 100% de perte des reliquats (RDCR+15,4%), 6,2% de perte des reliquats (RDCR+5,8%).</i>	Le comité scientifique est formé de 2 spécialistes du cancer du sein. Dans un premier temps, l'avis des 2 experts a été recueilli sur les principales hypothèses, les choix structurants et les données d'entrée du modèle. Puis, seul 1 expert a informé les ressources consommées pour le suivi des patients dans un questionnaire. Finalement, ces réponses ont été en partie utilisées pour l'estimation des coûts de suivi, sans présentation d'un quelconque rationnel. Ceci ne constitue pas une méthode d'estimation des ressources consommées suffisamment robuste.	Mineure

Exploration de l'incertitude

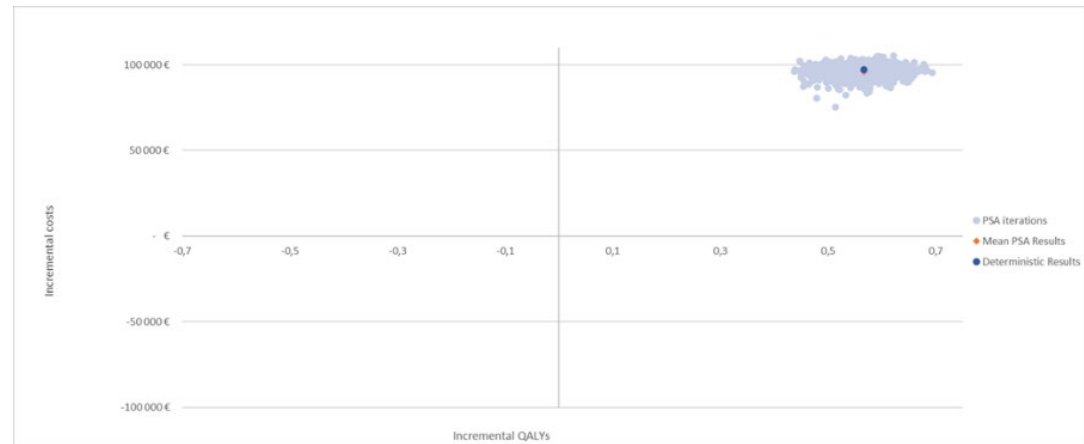
Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM	Réserve
Analyse déterministe sur la variabilité des paramètres : les valeurs des paramètres ont été testées dans les bornes de leurs intervalles de confiance ou en appliquant une variation arbitraire de $\pm 20\%$. Les paramètres testés sont : – les caractéristiques de la population simulée (âge, SC et poids des patients) ; – les scores d'utilité par états de santé ; – les durées des EI et leurs taux d'incidence ; – les paramètres relatifs aux coûts (coûts des EI, de suivi, des traitements). Analyse de sensibilité déterministes en scénarios : – Choix structurants : horizon temporel et taux d'actualisation. – Hypothèses et choix méthodologiques de modélisation : hypothèses d'extrapolation de l'effet traitement, autres modèles paramétriques des courbes de survie, durée de traitement, méthode d'estimation des scores d'utilité et de désutilité, prise en compte des EI, distribution des traitements, autres hypothèses sur les coûts (cf. liste non exhaustive, voir ci-dessus pour le détail). Analyse probabiliste (liste des variables incluses et distributions considérées) : – Caractéristiques des patients (âge, poids et SC) : distribution Normale ; – Scores d'utilité (SSP, SPP) et désutilité liée aux EI : distribution Béta ; – Coûts : distribution Gamma ; – Traitements ultérieurs : proportion de patients avec un traitement ultérieur : (distribution Béta), durée des traitements ultérieurs (distribution Normale) ; – Extrapolation des courbes de survie (SSP, SG et TTD) : distribution Normale ; – Incidence des EI : distribution Gamma.	Les analyses de sensibilité sont clairement présentées et contribuent à documenter l'exploration de l'incertitude entourant les résultats du modèle. Une analyse de sensibilité en scénario explorant simultanément l'effet de l'intégration du poids et de la surface corporelle des patients français aurait permis de mieux documenter l'incertitude relative aux doses administrées aux patients français.	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						Analyse probabiliste associée	
Résultats						Analyse probabiliste	
Stratégie	Coûts (€)	QALYs	AV	RDCR (€/AV)	RDCR (€/QALY)	La probabilité de 80% pour T-DXd d'être coût-efficace est atteinte pour une disposition à payer de 182 000 €/QALY	
TPC	29 767,29	1,63	1,92			Courbe d'acceptabilité 	
T-DXd	126 828,86	2,20	2,57	148 365,04	171 366,48		

Plan coût-efficacité

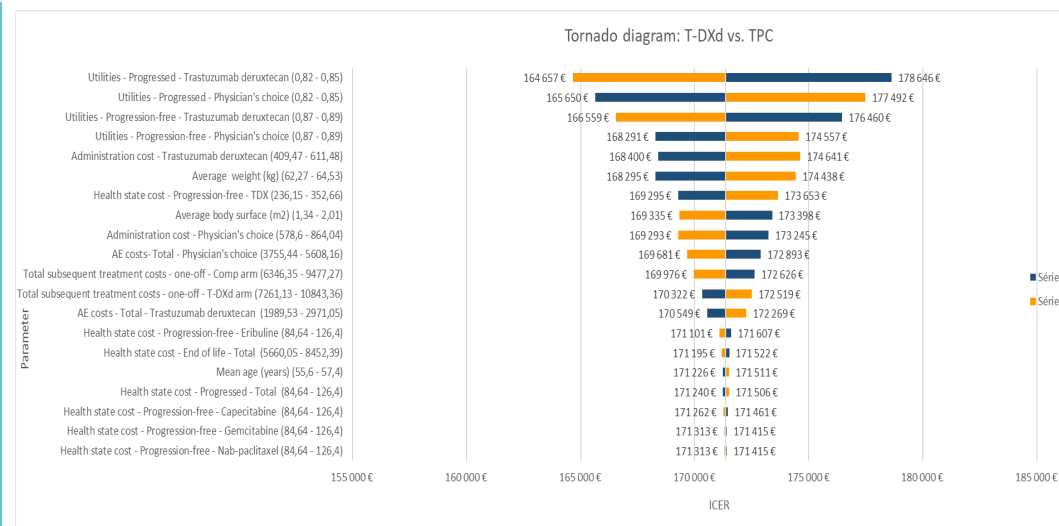


À l'issue des 1 000 simulations, 100% des simulations se situent dans le quadrant nord-est du plan coût-efficacité représenté ci-dessous. Ceci indique un coût global plus élevé et un gain de QALYs pour le traitement avec T-DXd.

Analyse déterministe

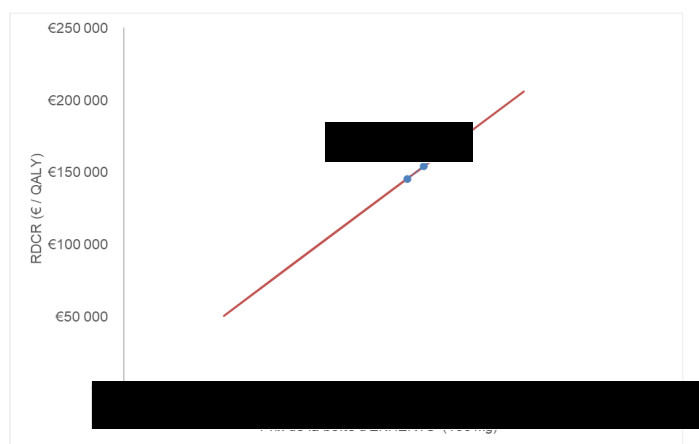
Toutes choses égales par ailleurs, les paramètres testés hors coûts d'acquisition du T-DXd (ex. scores d'utilités, coûts d'administration, poids moyen) entraînent une augmentation limitée du RDCR comprise entre -4% et +4% (i.e. RDCR compris entre 164 656,97 € et 178 645,57 €/QALY).

Diagramme de Tornado



Variation du RDCR en fonction du prix

Graphique de variation du RDCR en fonction du coût d'acquisition de T-DXd (PPTTC)



Principales analyses de sensibilité en scénario (variation +/- 10%) :

Les détails pour toutes les analyses sont donnés dans le Complément C.

Scénarios (analyse de référence : RDCR = 171 366,48 €/QALY)	RDCR	Variation par rapport à l'AR
Horizon temporel de :		
– 5 ans	202 104,95 €	17,937%
– 10 ans	150 880,58 €	-11,954%
– 15 ans	136 837,22 €	-20,149%
Effet traitement relatif nul à la fin de la période d'observation de l'analyse intermédiaire de DESTINY-Breast04 (33 mois)	199 856,20 €	16,625%
Extrapolation des courbes de SG – Log-normale	143 063,14 €	-16,516%
Extrapolation des courbes de DdT –Gamma Généralisée	151 973,03 €	-11,317%
DdT modélisée par la SSP	196 415,44 €	14,617%

Variation du prix	Prix PPTTC	RDCR (€/QALY)	Variation par rapport à l'AR	Utilité : moyennes issues de DESTINY-Breast04 par état et par traitement	143 182,58 €	-16,447%
AR	██████ €	171 366,48 €/QALY		Utilité : données de la littérature	208 674,39 €	21,771%
Réduction de █████	██████ €	162 726,08 €/QALY	-5,0%	100% de perte des reliquats	197 718,72 €	15,378%
Réduction de █████	██████ €	154 085,67 €/QALY	-10,1%	Distribution des traitements du TPC : 100% capécitabine	189 939,00 €	10,838%
Réduction de █████	██████ €	145 445,26 €/QALY	-15,1%			

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

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM	Réserve
Objectif		
Évaluer l'impact sur les dépenses de l'assurance maladie de l'introduction sur le marché de T-DXd en monothérapie dans le traitement des patients adultes présentant un cancer du sein HER2-faible non résécable ou métastatique ayant reçu préalablement une chimiothérapie pour la maladie métastatique ou ayant présenté une récurrence de la maladie pendant la chimiothérapie adjuvante ou au cours des six mois suivant la fin de la chimiothérapie adjuvante.	L'objectif de l'analyse soumise est cohérent avec le champ de l'extension d'AMM demandée au remboursement.	Aucune
Choix structurants		
Perspective : Assurance Maladie obligatoire.	Conforme	Aucune
Horizon temporel : 3 ans Le choix d'un horizon temporel de 3 ans plutôt que 5 ans est justifié par l'industriel pour limiter les incertitudes qui entourent les prévisions des parts de marché au-delà de 3 ans au regard des éventuelles alternatives thérapeutiques en développement clinique pour cette indication. <i>Analyses de sensibilité : 5 ans (RDCR+46,82%)</i>	Le choix d'un horizon temporel de 3 ans au lieu de 5 ans est susceptible de limiter la portée temporelle de l'analyse en ne permettant pas une évolution jusqu'à l'atteinte d'un plateau des parts de marché de T-DXd. Toutefois, ce choix apparaît acceptable du fait des potentielles nouvelles options de prise en charge qui sont susceptibles d'être introduites sur le marché dans un horizon de 5 ans : le datopotamab déruxtécane, le capivasertib et le sacituzumab govitécan dans des indications proches.	Aucune
Population d'analyse :		
Population cible : identique à la population cible de l'analyse de l'efficacité. Sources de données : – Données de l'INCa : incidence du cancer du sein tous types confondus de 58 459 cas en 2018, dont 12% des patients diagnostiqués à un stade d'emblée métastatique, soit 7 015 patients. Parmi les patients présentant un cancer à un stade local et régional, entre 10% et 25% (9 002 patients), présenteront une évolution vers un stade métastatique (Avis CT ENHERTU 2021). Ainsi, 16 017 patients sont atteints d'un cancer du sein métastatique chaque année en France. Parmi ces patients, 51% soit 8 169	Les étapes du calcul de la taille de la population cible sont claires. La proportion des patients HER2-faible parmi les patients HER2-négatif estimée à 60% est extraite de la littérature (Schettini et al. 2021). La représentativité de ce chiffre à la population française devra être confirmée en pratique courante. La méthode de projection de la population cible manque de documentation. Les données relatives à la régression linéaire auraient pu être présentées et expliquées dans le rapport technique.	Mineure

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM	Réserve						
patients vont recevoir au moins 2 lignes de chimiothérapie (Jacot et al. 2019). - Données de la cohorte ESME : 81% des patients présentent un cancer du sein au stade métastatique de sous-type HER2-négatif, soit 6 617 patients (Grinda et al. 2021). - Parmi ces patients la proportion de patients HER2-faible serait de 59,7%, soient 3 950 patients selon la littérature (Schettini et al. 2021). Ainsi, l'industriel estime la population cible à 3 950 patients en 2018. Au moyen d'une projection basée sur une régression linéaire, l'industriel a estimé l'évolution de la population incidente sur la durée de la modélisation. – Estimation : <table data-bbox="147 679 887 786"> <tr> <th>Année 1</th><th>Année 2</th><th>Année 3</th></tr> <tr> <td>4 371</td><td>4 441</td><td>4 510</td></tr> </table> <i>Analyses de sensibilité : population cible +/-10% (IB +/-10%), population HER2-faible de 40% (IB -33%), population HER2-faible de 50% (IB-16,25%)</i>	Année 1	Année 2	Année 3	4 371	4 441	4 510		
Année 1	Année 2	Année 3						
4 371	4 441	4 510						
Scénarios comparés : - Scénario sans T-DXd : traitement au choix de l'investigateur défini dans l'essai DESTINY-Breast04 : capécitabine, éribuline, gemcitabine, paclitaxel et nab-paclitaxel. - Scénario avec T-DXd : T-DXd et les traitements du précédent scénario. Sous l'hypothèse d'une efficacité similaire entre les chimiothérapies et compte tenu du mode de prise en charge des traitements non retenus en intra-GHS, l'exclusion d'un sous-ensemble de traitements n'est pas attendue sous-estimer les résultats de l'AIB (impact limité aux coûts d'administration).	Les options thérapeutiques intégrées dans les scénarios de l'AIB sont identiques à celles retenues dans l'analyse de l'efficacité et soulèvent les mêmes problématiques quant à l'exclusion d'un sous-ensemble de comparateurs pertinents représentant 20% des traitements hors hormonothérapies chez les HER2 faible RH+. La part des traitements exclus chez les patients RH- est inconnue. Compte tenu des moindres contraintes sur les données cliniques à introduire dans l'AIB, la justification de l'exclusion de ces traitements de l'analyse reposant sur la disponibilité de données comparatives est moins acceptable, contrairement à l'analyse de l'efficacité. Une analyse exploratoire aurait pu être éventuellement réalisée, en utilisant par exemple la répartition des chimiothérapies observée dans l'étude de marché A+A. Une discussion de l'impact attendu de cette exclusion a néanmoins été fournie, et semble limité aux coûts sous l'hypothèse d'une équivalence d'efficacité clinique entre les traitements inclus et exclus de l'analyse.	Mineure						

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM	Réserve																																								
Modélisation de l'AIB et hypothèses																																										
Modèle à multi-cohortes incidentes. Les patients sont introduits dans le modèle annuellement et sont suivis jusqu'à la fin de l'horizon temporel (cf. Figure 8). Le nombre de patients introduit pour chaque option thérapeutique est estimé par la pondération de la population cible par la part de marché du traitement concerné.	Le type du modèle sur lequel repose l'analyse d'impact budgétaire est acceptable compte tenu de l'objectif formulé et de l'histoire naturelle de la pathologie.	Aucune																																								
Parts de marché et population rejointe																																										
Estimation des parts de marché : Parts de marché dans le scénario sans T-DXd : fondées sur la distribution des traitements attribués chez les patients français de l'essai DESTINY-Breast04, pour s'approcher au plus près de la pratique réelle française, notamment vis-à-vis de l'absence de prise en charge du nab-paclitaxel en France. <table><tr><th></th><th>Année 1</th><th>Année 2</th><th>Année 3</th></tr><tr><td>ChT</td><td>100%</td><td>100%</td><td>100%</td></tr><tr><td>Eribuline</td><td>51%</td><td>51%</td><td>51%</td></tr><tr><td>Capécitabine</td><td>20,11%</td><td>20,11%</td><td>20,11%</td></tr><tr><td>Gemcitabine</td><td>10,33%</td><td>10,33%</td><td>10,33%</td></tr><tr><td>Paclitaxel</td><td>18,48%</td><td>18,48%</td><td>18,48%</td></tr></table> – Parts de marché dans le scénario avec T-DXd : prévision de l'industriel <table><tr><th></th><th>Année 1</th><th>Année 2</th><th>Année 3</th></tr><tr><td>ChT</td><td>████</td><td>████</td><td>████</td></tr><tr><td>Eribuline</td><td>████</td><td>████</td><td>████</td></tr><tr><td>Capécitabine</td><td>████</td><td>████</td><td>████</td></tr></table>		Année 1	Année 2	Année 3	ChT	100%	100%	100%	Eribuline	51%	51%	51%	Capécitabine	20,11%	20,11%	20,11%	Gemcitabine	10,33%	10,33%	10,33%	Paclitaxel	18,48%	18,48%	18,48%		Année 1	Année 2	Année 3	ChT	████	████	████	Eribuline	████	████	████	Capécitabine	████	████	████	Le choix de considérer la répartition des traitements observée chez les patients français de l'essai DESTINY-Breast04 est acceptable et permet de mieux refléter la prise en charge française. Pour assurer la cohérence entre l'efficacité modélisée et les coûts, la distribution des traitements de l'ensemble des patients de l'essai est testée en attribuant les parts de marché du nab-paclitaxel au paclitaxel. L'impact sur le résultat est négligeable. Une analyse de sensibilité explorant la répartition des traitements dans l'étude A+A menée spécifiquement chez les patients HER2 faible RH+ aurait été utile en complément. Les hypothèses de diffusion de T-DXd dans le marché français restent incertaines et pourraient être sous-estimées compte tenu du bénéfice en termes de SSP et SG observées dans l'essai, de l'absence d'alternative thérapeutique spécifique aux patients HER2 faible et de l'évaluation en routine du statut HER2-faible. Les prévisions associées à ces parts de marché auraient pu faire l'objet d'une argumentation plus approfondie et être mieux testées en analyse de sensibilité (rythme de diffusion alternatif). Seule une analyse considérant une variation de ±10% des parts de marché de T-DXd est proposée, sans description d'un quelconque rationnel de diffusion.	Mineure
	Année 1	Année 2	Année 3																																							
ChT	100%	100%	100%																																							
Eribuline	51%	51%	51%																																							
Capécitabine	20,11%	20,11%	20,11%																																							
Gemcitabine	10,33%	10,33%	10,33%																																							
Paclitaxel	18,48%	18,48%	18,48%																																							
	Année 1	Année 2	Année 3																																							
ChT	████	████	████																																							
Eribuline	████	████	████																																							
Capécitabine	████	████	████																																							

Évaluation déposée par l'industriel				Analyse critique SEM	Réserve
Gemcitabine	■	■	■		
Paclitaxel	■	■	■		
T-DXd	■	■	■		
Analyses de sensibilité : distribution des traitements dans DESTINY-Breast04 population FAS avec % du nab-paclitaxel inclus dans le % du paclitaxel (IB : +0,2%), parts de marché de T-DXd de +/-10% (IB : +/-10%)					

Données cliniques mobilisées

Les données cliniques mobilisées dans l'estimation de l'impact budgétaire sont similaires à celles mobilisées dans l'analyse de l'efficience et s'appuient sur les données recueillies dans l'essai DESTINY-Breast04.

Les données d'efficacité intégrées dans le modèle sont basées sur les médianes de la SG, de la SSP et de la DdT telles que présentées ci-dessous.

	Médiane de SG (mois)	Médiane de SSP (mois)	Médiane de DdT (mois)
TPC	16,8	5,1	3,9
T-DXd	23,4	9,9	8,3

La méthodologie de sélection et d'intégration des EI est similaire à celle de l'analyse de l'efficience et a concerné les EI de grades 3-4 liés aux traitements avec des fréquences $\geq 1\%$ à l'exception des PID qui ont été tous intégrés du fait de leur spécificité au T-DXd.

Analyses de sensibilité : exclusion des EI (IB +3,13%), traitement jusqu'à progression (IB+17,2%), exclusion des traitements post-progression (IB-1,9%), 100% des patients reçoivent un traitement post-progression (IB+0,6%), durée de traitement moyenne observée dans l'analyse finale (IB+1,0%).

L'estimation des données cliniques, reposant sur le modèle de l'analyse d'efficience, elles font l'objet d'une analyse critique similaire. Cette critique est néanmoins moins forte du fait de la durée d'extrapolation réduite des données cliniques.

Aucune

Coûts pris en compte

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM	Réserve
Les postes de coûts considérés sont identiques à ceux de l'analyse d'efficacité à savoir : les coûts d'acquisition des traitements, d'administration, de suivi des patients, de prise en charge des EI, de transport, et de fin de vie. Ces coûts sont valorisés dans une perspective AMO à partir des tarifs de l'assurance maladie. Ainsi, les GHS ont été considérés pour valoriser les GHM identifiés dans l'analyse de l'efficacité. Une hypothèse de pris en charge à 100% au titre de l'ALD 30 est retenue. L'identification et la comptabilisation des ressources consommées est détaillée dans le paragraphe 5.1.2, du complément D. <i>Analyses de sensibilité : pas de partage des flacons (IB+15,9%), taux de perte des reliquats de 6,2% (IB+6,0%), exclusion des EI (IB+3,1%), non-prise en compte des coûts de suivi (IB -3,7%)</i>	Une hypothèse de partage de flacon absolu est considérée en analyse de référence. Ce choix est favorable au produit évalué. Bien que cette hypothèse soit pertinente et relève des bonnes pratiques, sa plausibilité en pratique interroge au regard de la durée de conservation limité du produit et des données de la littérature documentant un taux de perte des reliquats de 6,2% des traitements anticancéreux. Sous une hypothèse de perte des reliquats de 6,2% estimée pour d'autres traitement que T-DXd, l'impact budgétaire cumulé à 3 ans augmente d'environ 6% (IB de [REDACTED] €). Dans un contexte d'incertitude sur la perte des reliquats applicable à T-DXd en pratique courante, un choix conservateur aurait dû être appliqué en analyse de référence. La méthode d'estimation des ressources consommées dans le cadre du suivi de la maladie s'est appuyée comme pour l'analyse de l'efficacité sur l'avis d'un seul d'expert. Cette approche est fragile.	Mineure Mineure

Analyses de sensibilité

Analyses de sensibilité sur la variabilité des bornes des paramètres du modèle. - Paramètres (liste complète dans le Complément D) : les caractéristiques des patients, la taille de la population cible, les données cliniques, les coûts ; - Choix des bornes : bornes arbitraires +/- 20% ou IC95% des paramètres du modèle. Analyses de sensibilité en scénario (liste complète dans le Complément D) : - Baisse du prix d'acquisition de T-DXd (prix PPTTC) : [REDACTED] ; - Taille de la population cible ; - Durées de traitement modélisées par la SSP ; - Parts de marché de T-DXd alternatives ; - Hypothèses sur les traitements post-progression ; - Exclusion de différents postes de coûts ; - Partage des flacons.	L'exploration de l'incertitude est acceptable. L'impact sur les dépenses du poids et de la surface corporelle des patients français auraient pu être mieux exploré.	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.

<

Le coût total de prise en charge de ces patients est estimé à [REDACTED] € dans le scénario sans T-DXd versus [REDACTED] € dans le scénario avec T-DXd.

	Année 1	Année 2	Année 3	Cumul
IB lié aux coûts d'acquisition	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
IB lié aux coûts d'administration	4 164 019 €	5 576 254 €	7 323 586 €	17 063 859 €
IB lié aux coûts de suivi (pré-progression)	4 819 871 €	6 454 538 €	8 477 082 €	19 751 491 €
IB liés aux coûts des EI	-3 961 496 €	-5 305 044 €	-6 967 392 €	-16 233 931 €
IB lié aux coûts des traitements ultérieurs	2 337 669 €	3 130 493 €	4 111 441 €	9 579 603 €
IB lié aux coûts de suivi (post-progression)	-551 541 €	19 772 €	45 533 €	-486 237 €
IB lié aux coûts de fin de vie	0 €	0 €	0 €	0 €
IB lié au reste à charge	0 €	-39 697 €	-53 160 €	-92 857 €
IB total	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Note : absence d'impact budgétaire sur les coûts de fin de vie car quel que soit les traitements reçu le décès apparaît lors de la même année calendaire.

	Année 3 : [REDACTED] %		
Augmentation des parts de marché de +10%	Année 1 : [REDACTED] % Année 2 : [REDACTED] % Année 3 : [REDACTED] %	[REDACTED] €	+10,00%
Population cible	-10% +10%	[REDACTED] € [REDACTED] €	-10,00% 10,00%
Proportion de patients HER2-faible	40% 50%	[REDACTED] € [REDACTED] €	-33,00% -16,25%
Partage de flacon	Pas de partage 6,2%	[REDACTED] € [REDACTED] €	15,86% 5,96%

Les résultats de l'analyse de l'incertitude sur les choix et hypothèses de modélisations sont présentés dans le complément D.

Résultats des analyses de scénario sur le prix d'acquisition de T-DXd

	PPTTC	Impact budgétaire	Variation
Analyse de référence	[REDACTED] €	[REDACTED] €	/
[REDACTED]	[REDACTED] €	[REDACTED] €	-5,11%
[REDACTED]	[REDACTED] €	[REDACTED] €	-10,23%
[REDACTED]	[REDACTED] €	[REDACTED] €	-15,34%

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

4.1. Présentation et analyse de la méthodologie

4.1.1. Modélisation

4.1.1.1. Population simulée

Analyse de la représentativité de la population simulée

Tableau 6 : Comparaison des principales caractéristiques des patients français de l'essai DB04 à celles de l'ensemble des patients inclus

Caractéristiques	DESTINY-Breast04 N = 557	DESTINY-Breast04 patients français N= 56
Âge (années)		
Moyenne (SD)	56,5 (10,89)	57,6 (11,20)
Médiane (range)	57,0 (28,4 -80,5)	58,8 (32,5 – 75,9)
<65 n (%)	426 (76,5)	38 (67,9)
≥65 n (%)	131 (23,5)	18 (32,1)
Poids		
Moyenne (SD)	63,4 (13,57)	67,4 (14,84)
Médiane (range)	61,3 (34,2 - 125,0)	65,0 (44,4 – 107,0)
Indice de masse corporelle (IMC)		
Moyenne (SD)	24,7 (4,84)	25,1 (5,02)
Médiane (range)	23,9 (14,9 - 46,7)	24,7 (16,6 – 40,8)
Score ECOG, n (%)		
0	305 (54,8)	23 (41,1)
1	252 (45,2)	33 (58,9)
Nombre de lignes de chimiothérapie au stade avancé, n (%)		
1	315 (56,6)	30 (53,6)
≥ 2	242 (43,4)	26 (46,4)
Statut hormonal (dérivé), n (%)		
RH-négatif	58 (10,4)	2 (3,6)
RH-positif	499 (89,6)	54 (96,4)

Source : rapport technique de l'industriel de septembre 2023

Tableau 7 : Comparaison des principales caractéristiques des patients de l'accès précoce de ENHERTU à celles de l'ensemble des patients inclus

	DESTINY-BREAST04 N = 557	Accès précoce N = 1922
Age, ans		
Médian (min ; max)	57,0 (28,4 - 80,5)	61,0 (27 - 93)
Moyen (ET)	56,5 (10,89)	60,5 (11,8)
Sexe, n (%)		
Hommes	2 (0,4)	26 (1,4%)
Femmes	555 (99,6)	1893 (98,6%)
Poids (kg)		
Moyen (ET)	63,4 (13,57)	65,9 (14,6)
Médiane (Min, Max)	61,3 (34,2 - 125,0)	63,0 (38 - 155)
Indice de masse corporelle (kg/m2)		
Moyen (ET)	24,7 (4,84)	24,89 (5,21)
Médiane (Min, Max)	23,9 (14,9 - 46,7)	24,00 (14,3 - 50,8)
Statut HER2, n (%)		
IHC1+	321 (57,6)	1015 (52,8%)
IHC2+/ISH-	236 (42,4)	903 (47%)
Statut hormonal (dérivé), n (%)		
RH-positif	499 (89,6)	1600 (83,2%)
RH-négatif	58 (10,4)	322 (16,8%)
Métastases, n (%)		
Présence de métastases à l'inclusion :		
cérébrales	32 (5,7)	237 (12,4)
pulmonaires	183 (32,9)	539 (28,1)
hépatiques	389 (69,8)	1062 (55,4)
Score ECOG, n (%)		
0	305 (54,8)	600 (31,2%)
1	252 (45,2)	1144 (59,5%)
2	-	172 (8,9%)
3	-	6 (0,3%)

Source : rapport technique de l'industriel de septembre 2023

Tableau 8 : Comparaison des caractéristiques des patients de l'essai DESTINY-Breast04 avec les données identifiées dans la littérature

Caractéristiques	DESTINY-Breast04 N = 557	DESTINY-Breast04 patients français N= 56	Vernieri 2020 (Capécitabine) N = 127	Jacot 2019 (2L – Eribuline) N = 354	Kaufman 2015 (Eribuline) N = 554	Kaufman 2015 (Capécitabine) N=548	Cortes 2011 Eribuline N=508	Cortes 2011 (TPC - Vinorelbine, gemcitabine, capecitabine, taxanes, anthracyclines...) N=254
Age								
Moyenne (SD)	56,5 (10,89)	57,6 (11,20)						
Médiane (range)	57,0 (28,4 -80,5)	58,8 (32,5 – 75,9)			54,0 (24-80)	53	55,0	56,0
<50 n (%)				102 (28,8)				
50-70 n (%)				195 (55,1)				
<65 n (%)	426 (76,5)	38 (67,9)	156 (53,8)					
≥65 n (%)	131 (23,5)	18 (32,1)	134 (46,2)					
>70 n (%)				57 (16,1)				
Score ECOG								
0 – 1 n (%)	557 (100)	56 (100)	281 (96,9)		543 (98,0)	531 (96,9)	91%	91%
≥2	0	0	9 (3,1)		11 (2,0)	17 (3,1)	8	9%
Nombre de lignes de chimiothérapie au stade avancé, n (%)								
0					116 (20,9)	104 (19)		
1	315 (56,6)	30 (53,57)	137 (47,2)		280 (50,5)	293 (54)		
≥2	242 (43,4)	26 (46,43)	153 (52,8)		158 (28,5)	151 (27,5)		
Statut immunologique								
Triple négatif	58 (10,4)	2 (3,57)	60 (20,7)	79 (22,3)	150 (27,1)	134 (24,5)	16%	16%
HER2-/RH+	499 (89,6)	54 (96,43)	230 (79,3)	252 (71,2)				
HER2+				23 (6,5)	86 (15,5)	83 (15,1)	18%	20%

Source : rapport technique de l'industriel de septembre 2023

4.1.1.2. Options comparées

Tableau 9 : Synthèse des interventions comparées

Options thérapeutiques	Cité dans les recommandations		Taux d'utilisation en pratique courante en France		Inclus dans DESTINY-Breast04	Données cliniques disponibles	Inclus / exclus	Justification	Impact sur la portée de la conclusion
	ESMO	Sénorif 2021-2023	Jacot et al. 2019	Etude A+A					
Capécitabine	✓	✓	10% - 32%	27%	✓	✓	✓	Traitement recommandé et très fréquemment utilisé en pratique courante	-
Gemcitabine	✓	✗	4% - 12%	5%	✓	✓	✓	Traitement inclus dans l'essai DESTINY-Breast04 et utilisé en pratique courante	-
Eribuline	✓	✓	5% - 20%	25%	✓	✓	✓	Traitement recommandé et très fréquemment utilisé en pratique courante, et notamment en 2ème ligne de chimiothérapie	-
Paclitaxel	✓	✓	18% - 23%	14%	✓	✓	✓	Traitement recommandé et fréquemment utilisé en pratique courante, et notamment en 2ème ligne de chimiothérapie	-
Nab-paclitaxel	✓	✗	0%	0%	✓	✓	✗	Traitement non utilisé en France du fait de sa non-inscription sur la liste en sus	Peu d'impact du fait de sa très faible utilisation en pratique dans les données les plus récentes
Doxorubicine	✓	✓	10% - 15%*	< 1 %	✗	✗	✗	En l'absence de données disponible, ce comparateur a été exclu.	
Epirubicine	✓	✗	-	3%	✗	✗	✗	En l'absence de données disponible, ce comparateur a été exclu.	
Vinorelbine	✓	✓	14% - 20%	4%	✗	✗	✗	En l'absence de données disponible, ce comparateur a été exclu.	
Cyclophosphamide	✓	✗	13% - 19%	6%	✗	✗	✗	En l'absence de données disponible, ce comparateur a été exclu.	
Sels de platine	✓	✗	5% - 8%	-	✗	✗	✗	En l'absence de données disponible, ce comparateur a été exclu.	

Source : rapport technique de l'industriel de septembre 2023

Tableau 10 : Répartition du bras TPC par chimiothérapie

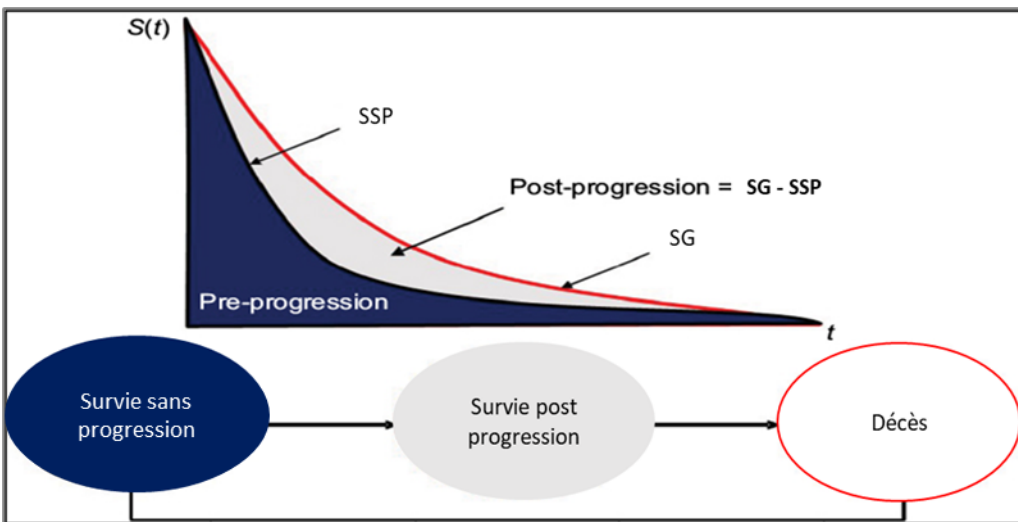
Traitements	Bras TPC (DB04) N=184	Bras TPC (DB04 – patients français) N=56	Etude A plus A
Eribuline	51,1%	55,4%	35,2%
Capécitabine	20,1%	19,6%	38,0%
Gemcitabine	10,3%	1,8%	7,0%
Nab-paclitaxel	10,3%	0,00%	-
Paclitaxel	8,2%	23,2%	19,7%

Source : rapport technique de l'industriel de septembre 2023

4.1.1.3. Structure du modèle

Type de modèle et états modélisés

Figure 1 : Structure du modèle de cohorte de survie partitionnée à 3 états de santé (source : rapport technique de l'industriel)



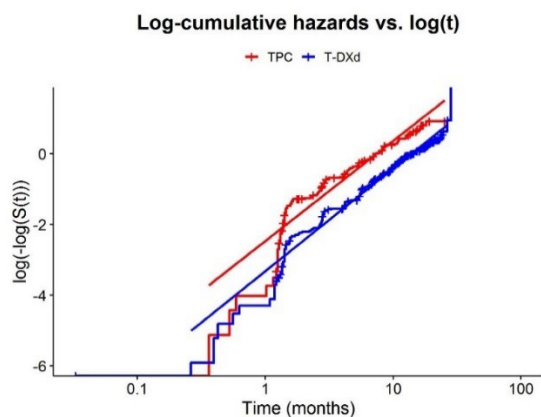
Source : rapport technique de l'industriel de septembre 2023

4.1.1.4. Méthode d'estimation de l'efficacité

Survie sans progression

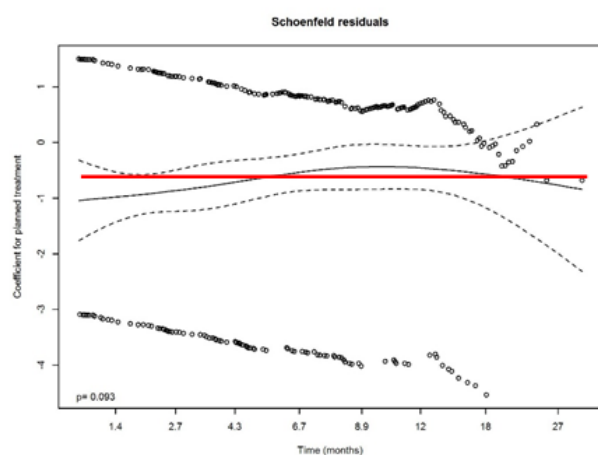
- Vérification de l'hypothèse des risques proportionnels

Figure 2 : Courbes de log-risques cumulés sur la survie sans progression



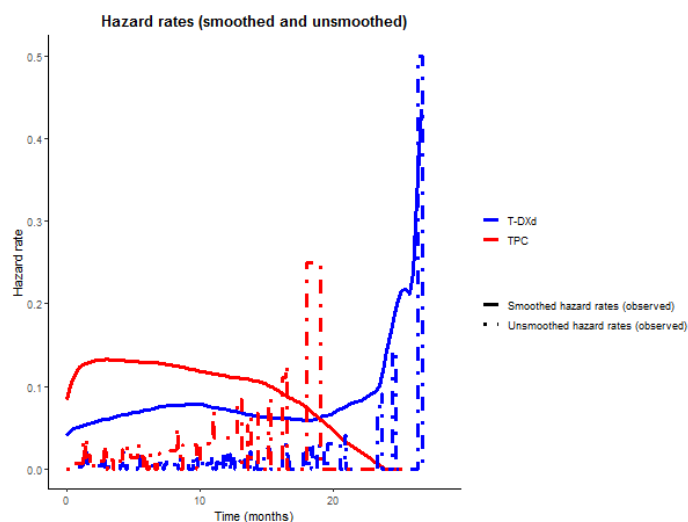
Source : rapport technique de l'industriel de septembre 2023

Figure 3 : Résidus de Schoenfeld -survie sans progression



Source : rapport technique de l'industriel de septembre 2023

Figure 4 : Courbes de risques instantanés -survie sans progression



Source : rapport technique de l'industriel de septembre 2023

– Choix de la distribution paramétrique pour extrapoler la SSP

Tableau 11 : Synthèse des critères de choix d'extrapolation de la SSP

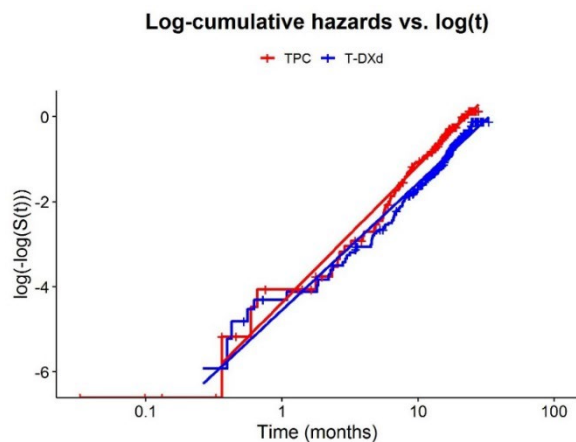
Bras	Critères	Exponen- tielle	Weibull	Gompertz	Log-log.	Log-nor- male	G. Gamma	Gamma	Kaufman et al. 2015	Cortes et al. 2011	Jacot et al. 2019	Vernieri et al. 2020
TPC	AIC	774,23	773,77	776,20	761,91	755,24	754,84	771,21				
	BIC	777,47	780,20	782,63	768,34	761,67	764,48	777,69				
	% à 1 an	19,9%	18,4%	20,1%	18,1%	18,5%	19,7%	17,6%	15,0% - 18,7%	10%	13,2% - 18,7%	23%
	% à 2 ans	4,3%	2,8%	4,8%	7,1%	6,2%	8,7%	2,7%	6,4% - 9,7%	-	3,4% - 7,3%	9,6%
	% à 3 ans	0,9%	0,4%	1,1%	3,6%	2,6%	4,9%	0,3%	5,9%	-	0,7% - 3,4%	6,9%
	% à 5 ans	< 0,1%	< 0,1%	0,1%	1,7%	0,8%	2,3%	0,0%	-	-	-	2%
	% à 7 ans	0,0%	0,0%	0,0%	1,0%	0,3%	1,4%	0,00%				
T-DXd	AIC	1572,0	1562,3	1569,0	1561,1	1560,6	1559,7	1560,4				
	BIC	1575,8	1569,9	1576,6	1568,7	1568,3	1571,2	1568,0				
	% à 1 an	42,9%	42,9%	43,7%	41,3%	41,4%	41,6%	42,5%				
	% à 2 ans	19,3%	15,4%	15,6%	20,2%	21,1%	18,5%	15,7%				
	% à 3 ans	8,3%	4,6%	3,7%	11,8%	12,1%	8,7%	5,2%				
	% à 5 ans	1,7%	0,4%	0,1%	5,9%	5,4%	2,6%	0,6%				
	% à 7 ans	0,3%	0,0%	0,0%	3,6%	2,8%	0,9%	0,1%				

Source : rapport technique de l'industriel de septembre 2023

Survie globale

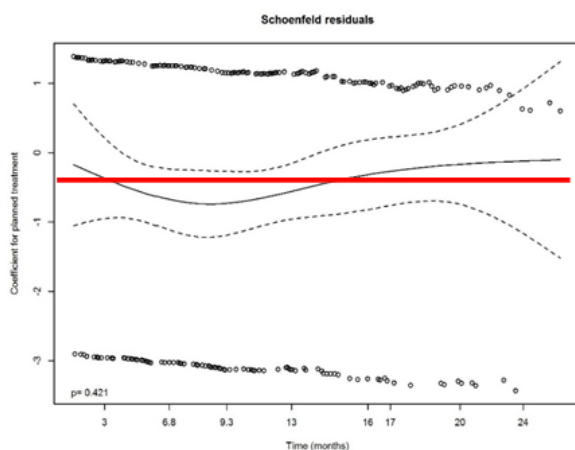
- Vérification de l'hypothèse des risques proportionnels

Figure 5 : Courbes de log-risques cumulés -survie globale



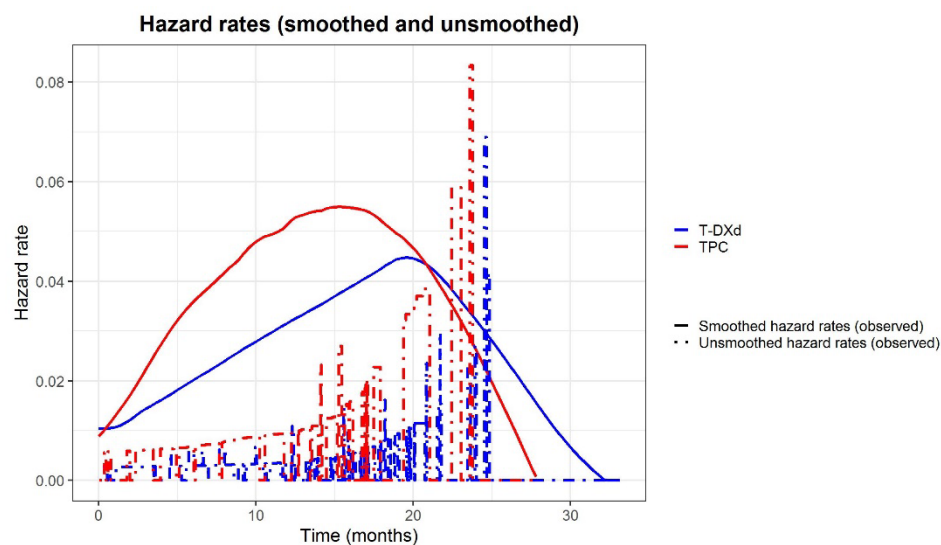
Source : rapport technique de l'industriel de septembre 2023

Figure 6 : Résidus de Schoenfeld -survie globale



Source : rapport technique de l'industriel de septembre 2023

Figure 7 : Courbes de risques instantanés --survie globale



Source : rapport technique de l'industriel de septembre 2023

— Choix de la distribution paramétrique pour extrapoler la SG

Tableau 12 : Synthèse des critères de choix d'extrapolation de la SG

Bras	Critères	Exp.	Weibull	Gompertz	Log-log.	Log-norm.	G. Gamma	Gamma	Kaufman et al. 2015	Cortes et al. 2011	Jacot et al. 2019	Vernieri et al. 2020
TPC	AIC	765,6	751,2	756,2	751,1	759,2	753,0	751,1				
	BIC	768,8	757,6	762,6	757,5	765,6	762,7	757,6				
	% à 1 an	61,6	65,1	66,0	63,6	62,4	64,7	64,3	59% - 65%	54%	45% - 57%	69%
	% à 2 ans	38,9	31,3	30,0	34,4	37,6	31,9	32,5	30% - 33%	27%	20% - 30%	42%
	% à 3 ans	24,0	11,5	5,6	19,8	23,8	13,0	14,3	13% - 17%	-	11% - 20%	27%
	% à 5 ans	9,6	1,1	0,0	9,2	11,8	1,8	2,7	-	-	-	10%
	% à 7 ans	3,7	0,1	0,0	5,2	6,6	0,2	0,4				
T-DXd	AIC	1389,9	1366,9	1366,9	1371,4	1390,6	1367,6	1369,3				
	BIC	1393,8	1374,7	1374,7	1379,2	1398,4	1379,4	1377,2				
	% à 1 an	72,6	76,4	77,6	75,8	73,9	77,0	75,7				
	% à 2 ans	53,6	48,5	46,8	50,5	53,4	47,6	49,6				
	% à 3 ans	38,9	26,1	15,0	33,6	39,7	21,2	29,7				
	% à 5 ans	21,3	6,0	0,0	18,0	25,0	1,5	10,3				
	% à 7 ans	11,4	1,0	0,0	11,0	17,0	0,0	3,2				

Source : rapport technique de l'industriel de septembre 2023

4.1.1.5. Estimation d'occurrence des événements intercurrents

Événements indésirables

Tableau 13 : Occurrence des EI retenus dans le modèle

Type d'événement	T-DXd	TPC
EI de grade ≥3		
Diminution des neutrophiles	13,75%	55,81%
Diminution des globules blancs	11,05%	28,49%
Neutropénie	10,51%	18,02%
Anémie	9,97%	4,65%
Diminution des lymphocytes	9,43%	3,49%
Fatigue	6,20%	1,74%
Diminution des plaquettes	6,20%	0,58%
Nausée	5,93%	0,00%
Perte d'appétit	2,43%	1,16%
Augmentation des ASAT (aspartate aminotransférase)	2,16%	3,49%
Asthénie	2,16%	2,33%
Hypokaliémie	2,16%	0,58%
Onde QT prolongée	1,62%	1,16%
Malaise	1,62%	0,58%
Vomissement	1,35%	0,00%
Diarrhée	1,08%	1,74%
Pneumopathie	1,08%	0,00%
Pneumonie	1,08%	0,00%
Augmentation des ALAT (alanine aminotransférase)	0,81%	4,07%
Augmentation du taux de Gamma GT	0,54%	2,91%
Hypertension	0,27%	1,16%
Neutropénie fébrile	0,00%	4,07%
Leucopénie	0,00%	4,07%
Syndrome d'érythrodysesthésie palmo-plantaire	0,00%	4,07%
Neuropathie périphérique	0,00%	2,91%
Neuropathie sensorielle périphérique	0,00%	2,33%
Embolie pulmonaire	0,00%	1,16%
Colite	0,00%	1,16%

Source : rapport technique de l'industriel de septembre 2023

Instauration d'un traitement post-progression

Tableau 14 : Traitements post-progression modélisés

	T-DXd	TPC
Capécitabine	13,3%	13,6%
Eribuline	24,9%	12,1%
Gemcitabine	13,3%	17,6%
Paclitaxel	20,0%	16,0%
Vinorelbine	9,8%	17,6%
Cyclophosphamide	10,7%	11,2%
Carboplatine	8,0%	12,0%

Source : rapport technique de l'industriel de septembre 2023

4.1.2. Mesure et valorisation des états de santé en utilité

Tableau 15 : Valeurs moyennes d'utilité EQ-5D-5L, issues de DESTINY-Breast04, valorisées selon la matrice de pondération françaises

	T-DXd (N=373)		TPC (N=184)		Total (N=557)	
	n	Utilité moyenne	n	Utilité moyenne	n	Utilité moyenne
Pré-progression	2762	0,9023	796	0,8863	3558	0,8987
Post-progression	412	0,8772	191	0,8068	603	0,8549

Note : n est le nombre de visite/point de temps par état de santé

Source : rapport technique de l'industriel de septembre 2023

Tableau 16 : Analyse des modèles avec et sans effet traitement

	Modèle 1	Modèle 2
	Coefficients de régression (IC 95%) p-value	Coefficients de régression (IC 95%) p-value
Constante	0,880465 (0,867043 ; 0,893886) <0,0001	0,869778 (0,845924, 0,893632) <0,0001
Bras de traitement (T-DXd vs. TPC)		0,015269 (-0,013533 ; 0,044071) 0,2981
Etat de santé (progression vs. Sans progression)	-0,044828 (-0,056297 ; -0,033358) <0,0001	-0,044560 (-0,056033 ; -0,033088) <0,0001

Source : rapport technique de l'industriel de septembre 2023

Tableau 17 : Désutilités liées aux EI spécifiques obtenues de la littérature

Type d'événement	Désutilité	Référence
Anémie	-0,09	Beusterien et al. 2010
Asthénie	-0,044	Nafees et al. 2017
Augmentation des ALAT	0	Hypothèse d'absence de désutilité pour les EI de type investigations
Augmentation des ASAT	0	Hypothèse d'absence de désutilité pour les EI de type investigations
Augmentation du taux de GGT	0	Hypothèse d'absence de désutilité pour les EI de type investigations
Colite	-0,082	Supposé égal à la moyenne des valeurs disponibles
Diarrhée	-0,034	Nafees et al. 2017
Diminution des lymphocytes	0	Hypothèse d'absence de désutilité pour les EI de type investigations
Diminution des neutrophiles	0	Hypothèse d'absence de désutilité pour les EI de type investigations
Diminution des plaquettes	0	Hypothèse d'absence de désutilité pour les EI de type investigations
Diminution des globules blancs	0	Hypothèse d'absence de désutilité pour les EI de type investigations
Embolie pulmonaire	-0,082	Supposé égal à la moyenne des valeurs disponibles
Fatigue	-0,044	Nafees et al. 2017
Hypertension	-0,153	Swinburn et al. 2010
Hypokaliémie	-0,082	Supposé égal à la moyenne des valeurs disponibles
Leucopénie	-0,082	Supposé égal à la moyenne des valeurs disponibles
Malaise	-0,082	Supposé égal à la moyenne des valeurs disponibles
Nausée	-0,026	Nafees et al. 2017
Neuropathie périphérique	-0,08	Hagiwara et al. 2018
Neuropathie sensorielle péri-phérique	-0,08	Hagiwara et al. 2018
Neutropénie	-0,082	Supposé égal à la moyenne des valeurs disponibles
Neutropénie fébrile	-0,059	Nafees et al. 2017
Onde QT prolongée	-0,153	Swinburn et al. 2010
Perte d'appétit	0	Hypothèse d'absence de désutilité pour les EI de type investigations
Pneumopathie	-0,082	Supposé égal à la moyenne des valeurs disponibles
Pneumonie	-0,2	Beusterien et al. 2010
Syndrome d'érythrodysesthésie palmo-plantaire	-0,116	Lloyd et al. 2006
Vomissement	-0,026	Nafees et al. 2017
PID	-0,2	Beusterien et al. 2010 (66)

Source : rapport technique de l'industriel de septembre 2023

4.1.3. Mesure et valorisation des coûts

Tableau 18 : Traitement, voie d'administration et facturation des traitements pris en compte dans le modèle

Nom commercial	Dénomination commune internationale	Voie d'administration	Facturation
ENHERTU	Trastuzumab deruxtecan	IV	T2A, liste en sus
GEMZAR	Gemcitabine	IV	Intra-GHS
HALAVEN	Eribuline	IV	T2A, liste en sus
XELODA	Capecitabine	Oral	Assureur
TAXOL	Paclitaxel	IV	Intra-GHS
ABRAXANE	Nab-paclitaxel	IV	Intra-GHS

Source : rapport technique de l'industriel de septembre 2023

Tableau 19 : Schéma d'administration des traitements comparés

Nom commercial	Dose	Fréquence
ENHERTU	5,4 mg/kg	1 fois par cycle (21 jours)
GEMZAR	1 250 mg/m2	J1 et J8 de chaque cycle (21 jours)
HALAVEN	1,23 mg/m2	J1 et J8 de chaque cycle (21 jours)
XELODA	1250 mg/m2	2 fois par jour pendant 14 jours, suivie d'une période sans traitement de 7 jours
TAXOL	175 mg/m2	1 fois par cycle (21 jours)
ABRAXANE	260 mg/m2	1 fois par cycle (21 jours)

Source : rapport technique de l'industriel de septembre 2023

Tableau 20 : Coûts d'acquisition des traitements en SSP

Nom commercial	PPTC par boîte	PPTC par mg
ENHERTU		
HALAVEN	308,75 €	154,38 €
XELODA	145,37 €	0,0024 €

Source : rapport technique de l'industriel de septembre 2023

Tableau 21 : Coût d'acquisition des traitements en SPP

Traitements	Voie d'administration	Dose	Fréquence	PPTC par boîte
XELODA	Voie orale	1250 mg/m2	2 fois par jour pendant 14 jours, suivie d'une période sans traitement de 7 jours	145,37 €
HALAVEN	IV	1,2 mg/m2	J1 et J8 de chaque cycle (21 jours)	308,75 €
GEMZAR	IV	1250 mg/m2	J1 et J8 de chaque cycle (21 jours)	Intra-GHS
TAXOL	IV	175 mg/m2	1 fois par cycle (21 jours)	Intra-GHS
NAVELBINE	IV	25 mg/m2	1 fois par semaine	Intra-GHS
ENDOXAN	IV	2250 mg/m2	3 fois pour 4 semaines	Intra-GHS
CARBOPLATINE	IV	400 mg/m2	1 fois par cycle (21 jours)	Intra-GHS

Source : rapport technique de l'industriel de septembre 2023

Tableau 22 : Coût d'une administration intraveineuse

GHM	Nombre sé- jours Scan- santé 2021, Public	Nombre de séjours Scan- santé 2021, Privé	Coût complet hors struc- ture, Public €2019	Coût complet hors struc- ture, Privé €2019	Coût complet sans les spé- cialités en sus, Public €2019	Coût complet sans les spé- cialités en sus, Privé €2019
28Z07Z	2 284 892	816 731	1 273,53 €	1 042,09 €	444,00 €	242,59 €
Coût moyen agréé €2019	390,96 €					
Coût actua- lisé €2022	389,47 €					
Coûts avec transports €2022	504,99 €					

Source : rapport technique de l'industriel de septembre 2023

Tableau 23 : Ressources consommées pour le suivi des patients

Ressource	Fréquence en survie sans progression (par cycle)	
	ENHERTU	TPC
Consultations médicales		
Médecin généraliste	0,23	0,23
Oncologue	1	1
Pneumologue	0,5	0
Cardiologue	0,23	0
Actes techniques		
Scanner thoracique	0,34	0,23
Scintigraphie/échographie cardiaque	0,23	0
Actes de biologie médicale		
NFS	1	1
Enzymes hépatiques (transaminases)	1	1
Créatinine	1	1
Bilirubine	1	1
Ionogramme	1	1

Source : rapport technique de l'industriel de septembre 2023

Tableau 24 : Coût d'une consultation chez l'oncologue estimé à partir de l'Open-DAMIR

Professionnel	Total des consultations (2020)	Total des honoraires (2020)	Coût unitaire consultation €2020	Coût unitaire consultation €2022
Médecin généraliste	230 799 590	8 036 458 386,52 €	34,82 €	34,60 €
Oncologue	1 180 394	45 083 579,27 €	38,19 €	37,95 €
Pneumologue	3 766 502	252 919 110,33 €	67,15 €	66,72 €
Cardiologue	10 470 922	1 298 004 488,72 €	123,96 €	123,18 €

Source : rapport technique de l'industriel de septembre 2023

Tableau 25 : Coûts des actes techniques

Acte	Code acte	Libellé	Coût unitaire (en €2022)	Forfait technique
Scanner thoracique	ZBQH001	Scanographie du thorax	25,27 €	80,955 €
Echographie cardiaque	DZQM006	Echographie-doppler transthoracique du cœur et des vaisseaux sanguins	96,49 €	-
Scintigraphie cardiaque	DAQL012	Scintigraphie des caviés cardiaques à visée rythmologique	395,43 €	-

Source : rapport technique de l'industriel de septembre 2023

Tableau 26 : Coût des examens de biologie

Acte de biologie	Désignation	Code NABM	Cotation	Coût unitaire (€2022)
Hémogramme	Hémogramme y compris plaquettes (NFS, NFP)	1104	22B	5,94 €
Ionogramme	Sang : ionogramme complet (Na + K + Cl + CO ₂ + protides)	1610	20B	5,40 €
Créatinine	Clairance (rénale) de la créatinine avec dosages sanguin et urinaire de la créatinine	0407	30B	8,10 €
Transaminases (ALAT, ASAT)	Transaminases (ASAT, ALAT)	0522	9B	2,43 €
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 (Guide infirmiers libéraux : AMI 1,5)		-	AMI 1,5	4,73 €

Source : rapport technique de l'industriel de septembre 2023

Tableau 27 : Valorisation des EI liés au traitement

Événements indésirables	CIM-10	Coût (avec transport)
Anémie	D649	1 936,96 €
Asthénie	R53+2	1 389,23 €
Augmentation des ALAT (ala-nine aminotranferase)	R740	1 409,59 €
Augmentation des ASAT (aspar-tate aminotransferase)	R740	1 409,59 €
Augmentation du taux de Gamma GT	R748	1 048,58 €
Colite	A099	2 096,04 €
Diarrhée	A099	2 096,04 €
Diminution des lymphocytes	D728	2 536,93 €
Diminution des neutrophiles	D70	3 394,52 €
Diminution des plaquettes	D728	2 857,62 €
Diminution des globules blancs	D70	3 394,52 €
Embolie pulmonaire	I269	3 810,19 €
Fatigue	R53+2	1 389,23 €
Hypertension	I10	1 964,11 €
Hypokaliémie	E8760	2 019,97 €
Leucopénie	D70	3 394,52 €
Malaise	R531	1 258,46 €
Nausée	R11	1 191,12 €
Neuropathie périphérique	G64	3 408,07 €
Neuropathie sensorielle périphérique	G64	3 408,07 €
Neutropénie	D70	3 394,52 €
Neutropénie fébrile	D70	3 394,52 €
Onde QT prolongée	I456	2 839,28 €
Perte d'appétit	R630	3 478,34 €
Pneumopathie	J841	4 329,63 €
Pneumonie	J189	3 447,80 €
Syndrome d'érythrodysesthésie palmo-plantaire	L271	2 315,02 €
Vomissement	R11	1 191,12 €
PID / Pneumopathie inflammatoire	J702	6 667,29 €

Source : rapport technique de l'industriel de septembre 2023

Tableau 28 : 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 €	57,76 €	115,52 €

Source : rapport technique de l'industriel de septembre 2023

Tableau 29 : 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	6 922,76 €			
Coût moyen agrégé actualisé avec transport €2022	6 980,52 €			

Source : rapport technique de l'industriel de septembre 2023

Tableau 30 : Ressources consommées, coûts unitaires et coûts par cycle

Ressource	Volume/fréquence	Coût unitaire Coût par cycle	Sources
Coût d'acquisition			
T-DXd	5,4 mg/kg 1 fois par cycle (21 jours)	Coût unitaire : [REDACTED]	Volume : RCP Valorisation : [REDACTED]
Eribuline	1,2 mg/m2 à J1 et J8 de chaque cycle (21 jours)	Coût unitaire : 308,75 €	Volume : RCP Valorisation : BdM-IT, Ameli
Capécitabine	1250 mg/m2 deux fois par jour (matin et soir) pendant 14 jours, suivie d'une période sans traitement de 7 jours	Coût unitaire : 145,37 €	Volume : RCP Valorisation : BdM-IT, Ameli
Gemcitabine	Inclus dans le GHS		Volume : RCP
Paclitaxel			
Nab-paclitaxel			

Coût d'administration			
T-DXd	1 fois par cycle	Coût unitaire : 505,49 €	Volume : Scan santé 2021 (GHM 28Z07Z) Valorisation : ENC 2019 (indexé en €2022) (exclusion du poste en SUS)
Eribuline	J1 et J8 de chaque cycle		
Gemcitabine	J1 et J8 de chaque cycle		
Paclitaxel	1 fois par cycle		
Nab-paclitaxel	1 fois par cycle		
Capécitabine	Aucun coût d'administration car dispensé en ville		
Coûts de suivi			
Pré-progression -T-DXd	Tableau 72	Coût par cycle : 291,53 €	Volume : avis expert
Pré- progression - TPC		Coût par cycle : 104,49 €	Valorisation : OpenDamir 2020 (indexé en €2022), CCAM 2021, TNB 2021.
Post-progression		Coût par cycle : 104,49 €	
Coût des traitements ultérieurs			
T-DXd	En 1 fois au premier cycle post progression	8 963,91 € au 1er cycle post-progression	Volume : Scan santé 2021 (GHM 28Z07Z)
TPC		7 834,60 € au 1er cycle post-progression	Valorisation : ENC 2019 (indexé en €2022) (exclusion du poste en SUS), BdM-IT
Coûts liés aux événements indésirables			
T-DXd	Hospitalisation liée à la prise en charge des EI de grade 3-4 En 1 fois au premier cycle du modèle	2 456,08 € au 1er cycle	Fréquence : Essai DESTINY-Breast04 Valorisation : ENC 2019 (indexé en €2022 + coût de transport)
TPC		4 636,11 € au 1er cycle	
Fin de vie	Au cycle précédent le décès	6 987,36 €	Volume : Scan santé 2021 (MCO : valorisé par un coût ENC pondéré public/privé (GHM 23Z02Z et 23Z02T)) Valorisation : ENC 2019 (indexé en €2022)

Source : rapport technique de l'industriel de septembre 2023

Tableau 31 : Hypothèses et analyses de sensibilité spécifiques à l'évaluation des coûts

Libellé	Hypothèse	Justification/référence	Analyses de sensibilité
Coût d'acquisition	Aucune perte des reliquats pris en compte	Proche de la pratique réelle	100% de pertes de reliquats
	Prise en compte du coût d'acquisition pour T-DXd, eribuline et capécitabine	Molécules dispensées en SUS ou en ville	Aucune
	Aucun coût d'acquisition valorisé pour les autres traitements	Inclusion dans le coût d'une hospitalisation pour chimiothérapie pour tumeur (Molécules non dispensées en SUS)	Aucune
Coût d'administration	Comptabilisation d'un coût d'administration pour les molécules dispensées à l'hôpital	Consommation de ressources et génération de coûts	Aucune
	Exclusion du poste ENC relatif aux molécules dispensées en SUS du GHM	Eviter les doubles comptes de coûts molécules	Aucune
Coûts de suivi	Cf Tableau 72	Avis d'expert, RCP	Coût de suivi non pris en compte
Coût des traitements de lignes ultérieures	Utilisation des chimiothérapies les plus fréquemment utilisées dans l'essai DESTINY-Breast04	En accord avec les recommandations Avis d'expert	Exclusion des traitements de lignes ultérieures Prise en compte de tout type de traitement
	Distributions des traitements post-progression dépendantes du bras de l'étude	Distribution différente entre les deux bras	Même distribution pour les deux bras.

Source : rapport technique de l'industriel de septembre 2023

4.1.4. Validation

Validation interne

Tableau 32 : Validité interne

	T-DXd		TPC	
	Modèle	DESTINY-Breast04	Modèle	DESTINY-Breast04
Survie sans progression				
Survie à 6 mois	67,0%	68,1% [63,0 ; 72,6]	39,5%	43,9% [35,9 ; 51,6]
Survie à 12 mois	41,6%	41,9% [36,6 ; 47,2]	19,7%	21,8% [15,3 ; 29,2]
Survie à 18 mois	27,9%	29,7% [24,4 ; 35,2]	12,7%	10,9% [5,7 ; 18,1]
Survie à 24 mois	18,5%	18,1% [11,9 ; 25,4]	8,7%	8,2% [3,2 ; 16,3]
Survie globale				
Survie à 6 mois	90,8%	92,4% [89,2 ; 94,7]	85,8%	88,1% [82,2 ; 92,2]
Survie à 12 mois	75,6%	78,8% [74,3 ; 82,7]	63,6%	66,5% [58,8 ; 73,2]
Survie à 18 mois	65,4%	61,7% [55,9 ; 66,9]	47,0%	45,9% [37,5 ; 54,0]
Survie à 24 mois	50,1%	48,1% [40,8 ; 54,9]	34,4%	32,0% [37,5 ; 54,0]
DdT				
Médiane, mois	7,59	8,3 [7,2 ; 8,9]	3,45 mois	3,9 [3,0 ; 4,3]
6 mois	60,2%	62,9% [57,8 ; 67,6]	24,9%	24,3% [18,3 ; 30,8]
12 mois	30,4%	29,6% [25,0 ; 34,3]	7,6%	7,9% [4,5 ; 12,5]
18 mois	18,4%	17,4% [13,5 ; 21,6]	3,8%	3,3 [1,3 ; 7,0]
24 mois	11,7%	11,4% [7,6 ; 16,1]	2,2%	2,2% [0,6 ; 6,0]

Source : rapport technique de l'industriel de septembre 2023

Tableau 33 : Validité interne comparativement à l'analyse finale de la SG de DESTINY-Breast04

	T-DXd		TPC	
	Modèle	DESTINY-Breast04	Modèle	DESTINY-Breast04
Survie globale				
Survie à 9 mois	82,5%	85,0 [80,9 ; 88,3]	73,1%	73,9 [66,4 ; 79,9]
Survie à 12 mois	75,6%	78,5 [74,0 ; 82,4]	63,6%	66,3 [58,5 ; 73,0]
Survie à 18 mois	65,4%	63,0 [57,8 ; 67,8]	47,0%	46,7 [38,8 ; 54,2]
Survie à 24 mois	50,1%	47,3 [41,9 ; 52,4]	34,4%	32,0 [24,8 ; 39,3]
Survie à 36 mois	33,1%	26,2 [20,8 ; 31,9]	19,6%	16,3 [10,3 ; 23,6]
Survie à 42 mois	28,1%	21,7 [15,2 ; 28,9]	15,8%	NE [NE; NE]

Source : rapport technique de l'industriel de septembre 2023

Validation externe

Tableau 34 : Etudes utilisées pour la validé externe

	Jacot 2019	Vernieri 2021	Kaufman 2015	Cortes 2011
Type d'étude	Etude rétrospective sur la cohorte ESME	Etude rétrospective monocentrique	Essai clinique randomisé de phase III	Essai clinique randomisé de phase III
Patients	Patients atteints d'un cancer du sein métastatique ayant déjà reçu une ligne au stade métastatique	Patients atteints d'un cancer du sein métastatique HER2- (reçu au moins 1 ligne de chimiothérapie au stade métastatique)	Patients atteints d'un cancer du sein localement avancé ou métastatique préalablement traités par une anthracycline et un taxane	Patients atteints d'un cancer du sein localement récurrent ou métastatique ayant reçu 2 ou plus de ligne de chimiothérapie au stade avancé.
Traitements évalués	Eribuline vs. Autres chimiothérapie	Capécitabine vs. Capécitabine+vinorelbine	Eribuline vs capécitabine	Eribuline vs TPC (vinorelbine, gemcitabine, capecitabine, taxanes, anthracyclines, autres...)

Source : rapport technique de l'industriel de septembre 2023

Tableau 35 : Validité externe

	Modèle (TPC)	Jacot 2019	Vernieri 2020	Kaufman 2015	Cortes 2011
Survie sans progression					
Survie à 12 mois	19,7%	13,2% - 18,7%	21,8%	15,0% - 18,7%	10%
Survie à 24 mois	8,7%	3,4% - 7,3%	9,8%	6,4% - 9,7%	-
Survie à 36 mois	4,9%	0,7% - 3,4%	4,8%	5,9%	-
Survie à 60 mois	2,3%	-	2,8%	-	-
Survie globale					
Survie à 12 mois	63,6%	45% - 57%	69,3%	59% - 65%	54%
Survie à 24 mois	34,4%	20% - 30%	42,2%	30% - 33%	27%
Survie à 36 mois	19,8%	11% - 20%	28,7%	13% - 17%	-
Survie à 60 mois	9,2%	-	12,5%	-	-

Source : rapport technique de l'industriel de septembre 2023

Validation croisée

Tableau 36 : Validation croisée des résultats de santé

	Eribuline (2L)	Capécitabine (2L)	Eribuline (3L)	TCM (3L)	TPC
Années de vie	1,76	1,50	1,35	1,16	1,92
QALYs	1,16	0,94	0,94	0,81	1,63

Source : rapport technique de l'industriel de septembre 2023

Tableau 37 : Validation croisée des résultats de coûts

	Eribuline (2L)	Capécitabine (2L)	Eribuline (3L)	TCM (3L)	TPC
Coût d'acquisition	8 199	906	7 166	145	5 994
Coût d'administration	4 973	0	4 346	3 069	5 601
Coût des traitements ultérieurs	4 336	4 053	2 677	3 168	3 751
Coût de prise en charge des EI	90	98	203	147	4 552
Coût de suivi					
Pré-progression	882	876	771	593	1 152
Post-progression	3 619	2 967	2 884	2 548	1 717
Coût de fin de vie	5 455	5 683	6 088	6 150	6 378
Total	27 554	14 582	24 137	15 820	29 142

Source : rapport technique de l'industriel de septembre 2023

4.2. Présentation des résultats et exploration de l'incertitude

4.2.1. Résultats de l'analyse de référence

Tableau 38 : Résultats de santé totaux et désagrégés

Stratégie		TPC	T-DXd
Année de vie	Pré-progression	0,77	1,22
	Post-progression	1,15	1,35
	Total	1,92	2,57
	Différence	+0,65	
QALY	Pré-progression	0,679	1,072
	Post-progression	0,959	1,132
	EI	-0,005	-0,005
	Total	1,63	2,20
	Différence	+0,57	

Source : rapport technique de l'industriel de septembre 2023

Tableau 39 : Proportion des patients dans les états de santé du modèle en fonction du temps

Années	Sans progression		Progression		Décès	
	TPC	T-DXd	TPC	T-DXd	TPC	T-DXd
1	20%	42%	44%	34%	37%	24%
2	9%	18%	25%	32%	66%	50%
3	5%	9%	15%	25%	80%	67%
4	3%	5%	10%	19%	87%	76%
5	2%	3%	7%	15%	91%	82%
6	2%	1%	5%	12%	93%	87%
7	1%	1%	4%	10%	95%	89%

Source : rapport technique de l'industriel de septembre 2023

Tableau 40 : Résultats sur les coûts totaux et désagrégés

	TPC	T-DXd
Coût d'acquisition	5 993,63 €	██████ €
Coût d'administration	5 600,90 €	8 846,46 €
Coût des traitements ultérieurs	3 755,56 €	3 112,82 €
Coût de prise en charge des EI	4 552,10 €	2 437,72 €
Coût de suivi	3 486,93 €	8 638,30 €
Pré-progression	1 401,71 €	6 176,08 €
Post-progression	2 085,21 €	2 462,22 €
Coût de fin de vie	6 378,16 €	5 915,46 €
Total	29 767,29 €	██████ €

Source : rapport technique de l'industriel de septembre 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

Tableau 41 : Résultats des analyses de sensibilité – Incertitude associée aux choix structurants

Paramètre	Analyse principale	Analyse de sensibilité	RDCR	Δ RDCR (par rapport à l'analyse de référence)
Horizon temporel	7 ans	5 ans	202 104,95 €	17,937%
		10 ans	150 880,58 €	-11,954%
		15 ans	136 837,22 €	-20,149%
Taux d'actualisation des coûts et des QALY)	2,5% / an	0% / an	162 811,24 €	-4,992%
		4,5% / an	178 450,89 €	4,134%

RDCR : Ratio différentiel coût-résultat ; QALY : Année de vie pondérée par la qualité de vie

Source : rapport technique de l'industriel de septembre 2023

4.2.2.2. Analyse de l'incertitude liée aux choix de modélisation

Tableau 42 : Résultats des analyses de sensibilité – Incertitude associée aux hypothèses et choix méthodologiques de la modélisation

Paramètre	Analyse principale	Analyse de sensibilité	RDCR	Δ RDCR (par rapport à l'AR)
Extrapolation de l'effet traitement	Pas de perte d'effet traitement	Effet traitement relatif nul à la fin de la période d'observation de l'analyse intermédiaire de DESTINY-Breast04 (dernier point disponible à 33 mois)	199 856,20 €	16,625%
		Effet traitement relatif nul à la fin de la période d'observation de l'analyse finale de DESTINY-Breast04 (dernier point disponible à 46 mois)	181 372,83 €	5,839%
		Effet traitement relatif décroissant entre la fin de la période d'observation de l'analyse intermédiaire de DESTINY-Breast04 (dernier point disponible à 33 mois) et la fin de l'horizon temporel.	171 767,26 €	0,234%
Extrapolations des courbes de SSP	Distribution Gamma Généralisée	Distribution Log-normale	170 198,58 €	-0,682%
		Distribution Log-logistique	170 567,30 €	-0,466%
Extrapolations des courbes de SG	Distribution log-logistique	Distribution Log-normale	143 063,14 €	-16,516%
Extrapolations des courbes de DdT	Distribution log-logistique	Distribution Gamma Généralisée	151 973,03 €	-11,317%
Durée sous traitement	Modélisée par la DdT	Modélisée par la SSP	196 415,44 €	14,617%
EI	EI de grade ≥ 3 + Prise en compte de la récurrence	Non prise en compte des EI	175 003,57 €	2,122%
Utilité	Utilisation de modèle MMR intégrant la variable état de santé	Moyennes issues de DESTINY-Breast04 par état	167 769,75 €	-2,099%
		Moyennes issues de DESTINY-Breast04 par état et par traitement	143 182,58 €	-16,447%
		Données issues de la littérature	208 674,39 €	21,771%
Désutilités	Issues de la littérature	Pas de prise en compte	171 272,57 €	-0,055%
Partage de flacons	Aucune perte des reliquats pris en compte	100% de perte des reliquats	197 718,72 €	15,378%
		6,2%	181 352,45 €	5,827%
Distribution des traitements du TPC	Distribution issue de DESTINY-Breast04	100% eribuline	157 874,31 €	-7,873%
		100% gemcitabine	177 840,91 €	3,778%
		100% capécitabine	189 939,00 €	10,838%

		100% paclitaxel	184 839,02 €	7,862%
		Distribution issue des patients français de DESTINY-Breast04	170 787,73 €	-0,338%
EI	Coût de prise en charge des EI	Non prise en compte des coûts des EI	175 099,52 €	2,178%
Traitement post-progression	Pris en compte et issus de DESTINY-Breast04	Tous types de traitement	171 831,98 €	0,272%
		Non prise en compte	172 501,27 €	0,662%
		Même distribution dans les 2 bras	170 504,79 €	-0,503%
		100% des patients reçoivent un traitement post-progression quel que soit le bras de traitement initial	171 020,81 €	-0,202%
		Durée moyenne observée dans l'analyse finale	170 746,21 €	-0,362%
Coûts de suivi	Prise en compte	Non pris en compte	162 271,51 €	-5,307%

RDCR : Ratio différentiel coût-résultat ; SSP : survie sans progression ; SG : survie globale ; EI : événements indésirables ; MMR : modèle mixte à mesures répétées ; DdT : temps jusqu'à discontinuation ; TPC : traitement au choix de l'investigateur.

Source : rapport technique de l'industriel de septembre 2023

4.2.2.3. Analyse de l'incertitude liée aux paramètres

Analyse déterministe

Tableau 43 : Résultats des analyses déterministiques

Paramètres	RDCR (€/QALY) avec valeur min	% de variation / AR	RDCR (€/QALY) avec valeur max	% de variation / AR
Utilité - Progression – T-DXd	178 645,57 €	4,25%	164 656,97 €	-3,92%
Utilité - Progression – TPC	165 650,35 €	-3,34%	177 491,57 €	3,57%
Utilité – Pré-progression – T-DXd	176 459,77 €	2,97%	166 559,31 €	-2,81%
Utilité – Pré progression – TPC	168 290,71 €	-1,79%	174 556,53 €	1,86%
Coût d'administration -T-DXd	168 399,54 €	-1,73%	174 641,26 €	1,91%
Poids moyen (kg)	168 294,81 €	-1,79%	174 438,16 €	1,79%
Coût de suivi – Pré-progression- T-DXd	169 295,14 €	-1,21%	173 652,74 €	1,33%
Surface corporelle moyenne (m2)	173 398,33 €	1,19%	169 334,63 €	-1,19%
Coût d'administration - TPC	173 244,92 €	1,10%	169 293,14 €	-1,21%
Coût des EI - Total - TPC	172 893,17 €	0,89%	169 681,39 €	-0,98%
Coût total des traitements post-progression - one-off - TPC	172 626,03 €	0,74%	169 976,25 €	-0,81%
Coût total des traitements post-progression - one-off – T-DXd	170 322,50 €	-0,61%	172 518,78 €	0,67%
Coût des EI - Total – T-DXd	170 548,92 €	-0,48%	172 268,87 €	0,53%

Coût de suivi – Pré-progression - Eribuline	171 606,65 €	0,14%	171 101,40 €	-0,15%
Coût de fin de vie - Total	171 521,66 €	0,09%	171 195,20 €	-0,10%
Age moyen (année)	171 226,16 €	-0,08%	171 510,86 €	0,08%
Coût de suivi – Post-progression - Total	171 240,04 €	-0,07%	171 506,04 €	0,08%
Coût de suivi – Pré-progression - Capecitabine	171 461,01 €	0,06%	171 262,14 €	-0,06%
Coût de suivi – Pré-progression - Gemcitabine	171 415,03 €	0,03%	171 312,90 €	-0,03%
Coût de suivi – Pré-progression - Nab-paclitaxel	171 415,03 €	0,03%	171 312,90 €	-0,03%

Source : rapport technique de l'industriel de septembre 2023

Analyse probabiliste

Tableau 44 : Résultats de l'analyse de sensibilité probabiliste

	Coûts totaux	QALY total	Δ coûts (€)	Δ QALY	RDCR (€/QALY)
Résultats déterministes					
TPC	29 767,29 €	1,63	—	—	—
T-DXd	126 828,86 €	2,20	97 061,58 €	0,57	171 366,48 €
Résultats probabilistes (analyses multivariées)					
TPC	29 698,93 €	1,63	—	—	—
T-DXd	125 686,06 €	2,20	95 987,12 €	0,57	169 581,99 €

Source : rapport technique de l'industriel de septembre 2023

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

5.1.1. Méthode et hypothèses

Description générale du modèle

Figure 8 : Méthode de calcul de l'AIB de l'introduction et de la diffusion d'ENHERTU en France dans l'indication d'intérêt

	Scénario « sans »	Scénario « avec »
Population d'analyse	Patients adultes présentant un cancer du sein HER2-faible non résécable ou métastatique ayant reçu préalablement une chimiothérapie pour la maladie métastatique ou ayant présenté une récurrence de la maladie pendant la chimiothérapie adjuvante ou au cours des six mois suivant la fin de la chimiothérapie adjuvante.	
Options thérapeutiques incluses	Prise en charge actuelle comprenant : Eribuline, Capécitabine, Gemcitabine, Paclitaxel	- Prise en charge actuelle (mêmes options que dans le scénario « sans ») - T-DXd
Parts de marché considérées	Distribution des traitements attribués avant randomisation aux patients français de l'essai DESTINY-Breast04	Hypothèses relatives à l'introduction de la nouvelle stratégie (cf. section 3.4.2.2)
Postes de coûts inclus	- Acquisition - Administration - Transport - Prise en charge des EI - Suivi - Lignes de traitements ultérieures - Fin de vie.	- Acquisition - Administration - Transport - Prise en charge des EI - Suivi - Lignes de traitements ultérieures - Fin de vie.

Différentiel de coût :

Impact budgétaire lié à l'arrivée d'ENHERTU en tant que traitement des patients adultes atteints d'un cancer du sein HER2-faible non résécable ou métastatique, ayant reçu préalablement une chimiothérapie pour la maladie métastatique ou ayant présenté une récurrence de la maladie pendant la chimiothérapie adjuvante ou au cours des six mois suivant la fin de la chimiothérapie adjuvante.

Source : rapport technique de l'industriel de septembre 2023

5.1.2. Mesure et valorisation des coûts

Tableau 45 : Coûts d'acquisition des traitements en SSP

Traitements	PPTTC par boîte	PPTTC par mg
ENHERTU		
HALAVEN	308,75 €	154,38 €
XELODA	145,37 €	0,0024 €

Source : rapport technique de l'industriel de septembre 2023

Tableau 46 : Traitements post-progression modélisés

	T-DXd	TPC
Capécitabine	13,3%	13,6%
Eribuline	24,9%	12,1%
Gemcitabine	13,3%	17,6%
Paclitaxel	20,0%	16,0%
Vinorelbine	9,8%	17,6%
Cyclophosphamide	10,7%	11,2%
Carboplatine	8,0%	12,0%

Source : rapport technique de l'industriel de septembre 2023

Tableau 47 : Durée des traitements post-progression

	Durée des traitements post-progression (mois)	
	T-DXd	TPC
Moyenne (ES)	6,368 (4,6103)	7,691 (4,9575)

Source : rapport technique de l'industriel de septembre 2023

Tableau 48 : Coût d'une administration intraveineuse

GHM		28Z07Z
PUBLIC	Nombre de séjours 2021	2 284 892
	Tarif GHS 2022	418,51 €
PRIVE	Nombre de séjours 2021	816 731
	Tarif GHS 2022	321,41 €
Coût total GHM actualisé pondéré		392,94 €
Coût total GHM actualisé pondéré + transports		508,57 €

Source : rapport technique de l'industriel de septembre 2023

Tableau 49 : Tarifs des consultations médicales

Professionnel	Tarif consultation
Médecin généraliste	25,00 €
Oncologue	30,00 €
Pneumologue	30,00 €
Cardiologue	30,00 €

Source : rapport technique de l'industriel de septembre 2023

Tableau 50 : Tarifs des actes techniques

Acte	Code acte	Libellé	Tarif (en €)
Scanner thoracique	ZBQH001	Scanographie du thorax	25,27 €
Echographie cardiaque	DZQM006	Echographie-doppler transthoracique du cœur et des vaisseaux sanguins	96,49 €
Scintigraphie cardiaque	DAQL012	Scintigraphie des cavités cardiaques à visée rythmologique	395,43 €

Source : rapport technique de l'industriel de septembre 2023

Tableau 51 : Tarif des actes de biologie

Acte de biologie	Désignation	Code NABM	Cotation	Tarif (en €)
Hémogramme	Hémogramme y compris plaquettes (NFS, NFP)	1104	22B	5,94 €
Ionogramme	Sang : ionogramme complet (Na + K + Cl + CO ₂ + protides)	1610	20B	5,40 €
Créatinine	Clairance (rénale) de la créatinine avec dosages sanguin et urinaire de la créatinine	0407	30B	8,10 €
Transaminases (ALAT, ASAT)	Transaminases (ASAT, ALAT)	0522	9B	2,43 €
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 (FSSES)		9105	5B	1,35 €
Forfait de prise en charge pré-analytique du patient (FPP)		9005	17B	4,59 €
Prélèvement par ponction veineuse directe (Guide infirmiers libéraux : AMI 1,5)		-	AMI 1,5	4,73 €

Source : rapport technique de l'industriel de septembre 2023

Tableau 52 : Synthèse des coûts de suivi

Type	Coût mensuel
Coût en pré-progression sous ENHERTU	309,67 €
Coût en pré-progression sous TPC	109,74 €
Coût en post-progression	109,74 €

Tableau 53 : Valorisation des EI liés au traitement

Evénements indésirables	CIM-10	Coût (avec transport)
Anémie	D649	1 841,02 €
Asthénie	R53+2	1 286,48 €
Augmentation des ALAT (alanine aminotransferase)	R740	1 358,13 €
Augmentation des ASAT (aspartate aminotransferase)	R740	1 358,13 €
Augmentation du taux de Gamma GT	R748	920,71 €
Colite	A099	1 972,53 €
Diarrhée	A099	1 972,53 €
Diminution des lymphocytes	D728	2 384,59 €
Diminution des neutrophiles	D70	3 205,40 €
Diminution des plaquettes	D728	2 050,59 €
Diminution des globules blancs	D70	3 205,40 €
Embolie pulmonaire	I269	3 313,92 €
Fatigue	R53+2	1 286,48 €
Hypertension	I10	1 659,45 €
Hypokaliémie	E8760	1 668,25 €
Leucopénie	D70	3 205,40 €
Malaise	R531	1 192,40 €
Nausée	R11	1 073,91 €
Neuropathie périphérique	G64	2 156,16 €
Neuropathie sensorielle périphérique	G64	2 156,16 €
Neutropénie	D70	3 205,40 €
Neutropénie fébrile	D70	3 205,40 €
Onde QT prolongée	I456	2 120,37 €
Perte d'appétit	R630	3 346,79 €
Pneumopathie	J841	3 695,66 €
Pneumonie	J189	2 926,25 €
Syndrome d'érythrodysesthésie palmo-plantaire	L271	2 132,84 €
Vomissement	R11	1 073,91 €
PID/Pneumopathie inflammatoire	J704	5 396,64 €

Source : rapport technique de l'industriel de septembre 2023

Tableau 54 : Coût de fin de vie

	GHM	Libellé GHM	Effectifs 2021	Tarif GHS 2022	Tarif moyen 2022	Coût moyen 2022 avec transport
Public	23Z02Z	Soins Palliatifs, avec ou sans acte	66 385	6 595,17 €	5 674,66 €	5 732,48 €
	23Z02T	Soins Palliatifs, avec ou sans acte, très courte durée	6 924	588,14 €		
Privé	23Z02Z	Soins Palliatifs, avec ou sans acte	20 573	4 802,26 €		
	23Z02T	Soins Palliatifs, avec ou sans acte, très courte durée	1 520	450,42 €		

Source : rapport technique de l'industriel de septembre 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 55 : Effectifs des populations

Populations d'intérêt	Année 1	Année 2	Année 3	Cumul
Population cible	4 371	4 441	4 510	13 322
Scénario SANS ENHERTU				
Prise en charge actuelle	4 371	4 441	4 510	13 322
Eribuline	2 420	2 458	2 497	7 375
Capécitabine	858	872	886	2 616
Gemcitabine	78	79	81	238
Paclitaxel	1 015	1 031	1 047	3 092
Scénario AVEC ENHERTU				
Prise en charge actuelle	■	■	■	■
Eribuline	■	■	■	■
Capécitabine	■	■	■	■
Gemcitabine	■	■	■	■
Paclitaxel	■	■	■	■
ENHERTU	■	■	■	■

Source : rapport technique de l'industriel de septembre 2023

Les postes de coûts

Tableau 56 : Coûts (en €) décomposés par poste de coûts dans le scénario sans ENHERTU

	Année 1	Année 2	Année 3	Cumul
Coûts d'acquisition	22 928 986 €	23 293 745 €	23 658 504 €	69 881 235 €
Coûts d'administration	17 279 801 €	17 554 692 €	17 829 583 €	52 664 077 €
Coûts de suivi (pré-progression)	2 446 490 €	2 485 409 €	2 524 328 €	7 456 227 €
Coûts des EI	18 788 709 €	19 087 604 €	19 386 499 €	57 262 813 €
Coûts des traitements ultérieurs	25 697 670 €	26 106 474 €	26 515 278 €	78 319 423 €
Coûts de suivi (post-progression)	1 801 911 €	3 084 079 €	3 132 685 €	8 018 675 €
Coûts de fin de vie	0 €	25 057 516 €	25 456 136 €	50 513 652 €
Reste à charge	-437 115 €	-790 963 €	-803 435 €	-2 031 512 €
Coûts totaux (€)	88 506 453 €	115 878 557 €	117 699 579 €	322 084 589 €

Source : rapport technique de l'industriel de septembre 2023

Tableau 57 : Coûts (en €) décomposés par poste de coûts dans le scénario avec ENHERTU

	Année 1	Année 2	Année 3	Cumul
Patients traités par une alternative thérapeutique				
Coûts d'acquisition	12 840 232 €	9 783 373 €	5 914 626 €	28 538 231 €
Coûts d'administration	9 676 689 €	7 372 971 €	4 457 396 €	21 507 055 €
Coûts de suivi (pré-progression)	1 370 034 €	1 043 872 €	631 082 €	3 044 988 €
Coûts des EI	10 521 677 €	8 016 794 €	4 846 625 €	23 385 096 €
Coûts des traitements ultérieurs	14 390 695 €	10 964 719 €	6 628 820 €	31 984 234 €
Coûts de suivi (post-progression)	1 009 070 €	1 470 804 €	999 657 €	3 479 530 €
Coûts de fin de vie	0 €	14 032 209 €	10 691 577 €	24 723 786 €
Reste à charge	-244 784 €	-380 770 €	-260 769 €	-886 323 €
Coûts totaux (€)	49 563 613 €	52 303 971 €	33 909 013 €	135 776 598 €
Patients traités par T-DXd				
Coûts d'acquisition				
Coûts d'administration	11 767 132 €	15 757 975 €	20 695 773 €	48 220 881 €
Coûts de suivi (pré-progression)	5 896 326 €	7 896 075 €	10 370 329 €	24 162 730 €
Coûts des EI	4 305 536 €	5 765 767 €	7 572 483 €	17 643 786 €
Coûts des traitements ultérieurs	13 644 644 €	18 272 248 €	23 997 899 €	55 914 791 €
Coûts de suivi (post-progression)	241 299 €	1 633 047 €	2 178 561 €	4 052 908 €
Coûts de fin de vie	0 €	11 025 307 €	14 764 559 €	25 789 866 €
Reste à charge	-192 330 €	-449 890 €	-595 826 €	-1 238 047 €
Coûts totaux (€)				

Total scénario avec ENHERTU				
Coûts d'acquisition				
Coûts d'administration	21 443 821 €	23 130 946 €	25 153 169 €	69 727 936 €
Coûts de suivi (pré-progression)	7 266 360 €	8 939 947 €	11 001 411 €	27 207 718 €
Coûts des EI	14 827 214 €	13 782 560 €	12 419 107 €	41 028 881 €
Coûts des traitements ultérieurs	28 035 339 €	29 236 967 €	30 626 719 €	87 899 025 €
Coûts de suivi (post-progression)	1 250 369 €	3 103 851 €	3 178 218 €	7 532 438 €
Coûts de fin de vie	0 €	25 057 516 €	25 456 136 €	50 513 652 €
Reste à charge	-437 115 €	-830 660 €	-856 595 €	-2 124 370 €
Coûts totaux (€)				

Source : rapport technique de l'industriel de septembre 2023

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

Tableau 58 : Résultats des analyses de sensibilité déterministes sur les paramètres

Paramètres	IB avec valeur min (€)	IB avec valeur max (€)	% variation par rapport à l'AR	
TTD - T-DXd (médiane, mois)			-14,79%	8,07%
TTD – TPC (médiane, mois)			3,23%	-1,43%
Coût des traitements ultérieurs total - one-off - T-DXd			-2,16%	2,16%
Poids moyen (kg)			-1,82%	1,82%
Coût des traitements ultérieurs total - one-off – TPC			1,79%	-1,79%
Surface corporelle moyenne (m2)			1,42%	-1,42%
SG - T-DXd (médiane, mois)			-0,18%	-2,80%
Coût des EI - Total – TPC			1,31%	-1,31%
Coûts de suivi – pré-progression - T-DXd			-0,93%	0,93%
Incidence année 3			-0,84%	0,84%
Coût des EI - Total – T-DXd			-0,77%	0,55%
Coût d'administration – coût unitaire			-0,66%	0,66%
Incidence année 2			-0,62%	0,62%
Incidence année 1			-0,45%	0,45%
SSP – T-DXd (médiane, mois)			-0,34%	0,53%
OS – TPC (médiane, mois)			0,12%	-0,17%
PFS – TPC (médiane, mois)			0,07%	-0,13%
Coûts de suivi – pré-progression – Gemcitabine			0,09%	-0,09%
Coûts de suivi – pré-progression – Paclitaxel			0,04%	-0,04%
Coûts de suivi – pré-progression – Capecitabine			-0,04%	-0,11%

Coûts de suivi – Progression - Total			0,03%	-0,03%
Coûts de suivi – pré-progression – Eribuline			0,00%	0,00%
Coûts de fin de vie - Total			0,00%	0,00%

Source : rapport technique de l'industriel de septembre 2023

Tableau 59 : Résultats des analyses de sensibilité sur les hypothèses et choix de modélisation

Paramètre	Analyse de référence	Analyses de sensibilité	Impact budgétaire	Variation de l'impact budgétaire
Impact budgétaire de l'analyse de référence = €				
Taille de la population cible	Sur la base des chiffres d'incidence du cancer du sein (INCa) – Année 1 : 4 371 – Année 2 : 4 441 – Année 3 : 4 510	-10%		-10,00%
		+10%		+10,00%
Population HER2-faible	59,7%	40%		-33,00%
		50%		-16,25%
Parts de marché des alternatives thérapeutiques	Distribution des traitements dans DESTINY-Breast04 chez les patients français	Distribution des traitements dans DESTINY-Breast04 population FAS (% du nab-paclitaxel inclus dans le % du paclitaxel)		+0,22%
Durée de traitement	TTD issue de DESTINY-Breast04	Traitement jusqu'à progression		+17,20%
Traitements post-progression	Inclusion	Exclusion		-1,85%
		100% des patients reçoivent un traitement post-progression quel que soit le bras de traitement initial		+0,56%
		Durée moyenne observée dans l'analyse finale		+1,01%
Coût de suivi	Prise en compte	Non pris en compte et non prise en compte des restes à charge		-3,70%
EI	EI de grade 3-4 et prise en compte de la récurrence	Exclusion		+3,13%
Partage des flacons	100%	Pas de partage de flacons		+15,9%
		6,2%		+6,0%

Source : rapport technique de l'industriel de septembre 2023

Tableau 60 : Résultats des analyses de sensibilité sur les parts de marché d'ENHERTU

	PDM	Impact budgétaire	Variation de l'impact budgétaire
Analyse de référence	Année 1 :  Année 2 :  Année 3 : 		/
Diminution de 10%	Année 1 :  Année 2 :  Année 3 : 		-10,00%
Augmentation de 10%	Année 1 :  Année 2 :  Année 3 : 		+10,00%

Source : rapport technique de l'industriel de septembre 2023

5.3. Résultats de l'analyse complémentaire à 5 ans

5.3.1. Résultats de l'analyse d'impact budgétaire complémentaire

Populations rejointes simulées par le modèle

Tableau 61 : Effectifs des populations (HT de 5 ans)

Populations d'intérêt	Année 1	Année 2	Année 3	Année 4	Année 5	Cumul
Population cible	4 371	4 441	4 510	4 580	4 649	22 551
Scénario SANS ENHERTU						
Prise en charge actuelle	4 371	4 441	4 510	4 580	4 649	22 551
Eribuline	2 420	2 458	2 497	2 535	2 574	12 484
Capécitabine	858	872	886	899	913	4 429
Gemcitabine	78	79	81	82	83	404
Paclitaxel	1 015	1 031	1 047	1 063	1 079	5 234
Scénario AVEC ENHERTU						
Prise en charge actuelle						
Eribuline						
Capécitabine						
Gemcitabine						
Paclitaxel						
ENHERTU						

Source : rapport technique de l'industriel de septembre 2023

Les postes de coûts

Tableau 62 : Coûts (en €) décomposés par poste de coûts dans le scénario sans ENHERTU (HT de 5 ans)

	Année 1	Année 2	Année 3	Année 4	Année 5	Cumul
Coûts d'acquisition	22 928 986 €	23 293 745 €	23 658 504 €	24 023 263 €	24 388 023 €	118 292 521 €
Coûts d'administration	17 279 801 €	17 554 692 €	17 829 583 €	18 104 474 €	18 379 365 €	89 147 915 €
Coûts de suivi (pré-progression)	2 446 490 €	2 485 409 €	2 524 328 €	2 563 247 €	2 602 167 €	12 621 641 €
Coûts des EI	18 788 709 €	19 087 604 €	19 386 499 €	19 685 394 €	19 984 289 €	96 932 495 €
Coûts des traitements ultérieurs	25 697 670 €	26 106 474 €	26 515 278 €	26 924 082 €	27 332 886 €	132 576 391 €
Coûts de suivi (post-progression)	1 801 911 €	3 084 079 €	3 132 685 €	3 181 291 €	3 229 897 €	14 429 863 €
Coûts de fin de vie	0 €	25 057 516 €	25 456 136 €	25 854 757 €	26 253 377 €	102 621 786 €
Reste à charge	-437 115 €	-790 963 €	-803 435 €	-815 907 €	-828 379 €	-3 675 799 €
Coûts totaux (€)	88 506 453 €	115 878 557 €	117 699 579 €	119 520 602 €	121 341 624 €	562 946 814 €

Source : rapport technique de l'industriel de septembre 2023

Tableau 63 : Coûts (en €) décomposés par poste de coûts dans le scénario avec ENHERTU (HT de 5 ans)

	Année 1	Année 2	Année 3	Année 4	Année 5	Cumul
Patients traités par une alternative thérapeutique						
Coûts d'acquisition	12 840 232 €	9 783 373 €	5 914 626 €	6 005 816 €	6 097 006 €	40 641 053 €
Coûts d'administration	9 676 689 €	7 372 971 €	4 457 396 €	4 526 118 €	4 594 841 €	30 628 015 €
Coûts de suivi (pré-progression)	1 370 034 €	1 043 872 €	631 082 €	640 812 €	650 542 €	4 336 342 €
Coûts des EI	10 521 677 €	8 016 794 €	4 846 625 €	4 921 348 €	4 996 072 €	33 302 516 €
Coûts des traitements ultérieurs	14 390 695 €	10 964 719 €	6 628 820 €	6 731 021 €	6 833 222 €	45 548 476 €
Coûts de suivi (post-progression)	1 009 070 €	1 470 804 €	999 657 €	795 323 €	807 474 €	5 082 327 €
Coûts de fin de vie	0 €	14 032 209 €	10 691 577 €	6 463 689 €	6 563 344 €	37 750 820 €
Reste à charge	-244 784 €	-380 770 €	-260 769 €	-203 977 €	-207 095 €	-1 297 394 €
Coûts totaux (€)	49 563 613 €	52 303 971 €	33 909 013 €	29 880 150 €	30 335 406 €	195 992 155 €
Patients traités par T-DXd						
Coûts d'acquisition						

Coûts d'administra- tion	11 767 132 €	15 757 975 €	20 695 773 €	21 014 854 €	21 333 935 €	90 569 669 €
Coûts de suivi (pré- progression)	5 896 326 €	7 896 075 €	10 370 329 €	10 530 215 €	10 690 101 €	45 383 046 €
Coûts des EI	4 305 536 €	5 765 767 €	7 572 483 €	7 689 233 €	7 805 983 €	33 139 001 €
Coûts des traite- ments ultérieurs	13 644 644 €	18 272 248 €	23 997 899 €	24 367 891 €	24 737 883 €	105 020 565 €
Coûts de suivi (post- progression)	241 299 €	1 633 047 €	2 178 561 €	2 734 777 €	2 776 840 €	9 564 525 €
Coûts de fin de vie	0 €	11 025 307 €	14 764 559 €	19 391 067 €	19 690 033 €	64 870 966 €
Reste à charge	-192 330 €	-449 890 €	-595 826 €	-681 749 €	-692 179 €	-2 611 975 €
Coûts totaux (€)						€
Total scénario avec ENHERTU						
Coûts d'acquisition						€
Coûts d'administra- tion	21 443 821 €	23 130 946 €	25 153 169 €	25 540 972 €	25 928 776 €	121 197 684 €
Coûts de suivi (pré- progression)	7 266 360 €	8 939 947 €	11 001 411 €	11 171 027 €	11 340 643 €	49 719 388 €
Coûts des EI	14 827 214 €	13 782 560 €	12 419 107 €	12 610 581 €	12 802 055 €	66 441 518 €
Coûts des traite- ments ultérieurs	28 035 339 €	29 236 967 €	30 626 719 €	31 098 912 €	31 571 104 €	150 569 041 €
Coûts de suivi (post- progression)	1 250 369 €	3 103 851 €	3 178 218 €	3 530 100 €	3 584 315 €	14 646 853 €
Coûts de fin de vie	0 €	25 057 516 €	25 456 136 €	25 854 757 €	26 253 377 €	102 621 786 €
Reste à charge	-437 115 €	-830 660 €	-856 595 €	-885 725 €	-899 274 €	-3 909 369 €
Coûts totaux (€)						€

Source : rapport technique de l'industriel de septembre 2023

Tableau 64 : Impact budgétaire au cours de l'horizon temporel et au total (HT de 5 ans)

	Année 1	Année 2	Année 3	Année 4	Année 5	Cumul
IB lié aux coûts d'acquisition						
IB lié aux coûts d'administration	4 164 019 €	5 576 254 €	7 323 586 €	7 436 498 €	7 549 411 €	32 049 769 €
IB lié aux coûts de suivi (pré-pro- gression)	4 819 871 €	6 454 538 €	8 477 082 €	8 607 779 €	8 738 476 €	37 097 747 €
IB liés aux coûts des EI	-3 961 496 €	-5 305 044 €	-6 967 392 €	-7 074 813 €	-7 182 234 €	-30 490 978 €

IB lié aux coûts des traitements ultérieurs	2 337 669 €	3 130 493 €	4 111 441 €	4 174 829 €	4 238 218 €	17 992 650 €
IB lié aux coûts de suivi (post-progression)	-551 541 €	19 772 €	45 533 €	348 809 €	354 417 €	216 989 €
IB lié aux coûts de fin de vie	0 €	0 €	0 €	0 €	0 €	0 €
IB lié aux restes à charge	0 €	-39 697 €	-53 160 €	-69 818 €	-70 895 €	-233 570 €
IB total						

Source : rapport technique de l'industriel de septembre 2023

5.3.2. Analyses de sensibilité de l'analyse d'impact budgétaire complémentaire

Figure 9 : Diagramme en tornade – analyse de sensibilité déterministe sur la variabilité des paramètres (HT de 5 ans)



Source : rapport technique de l'industriel de septembre 2023

Tableau 65 : Résultats des analyses de sensibilité déterministes sur les paramètres (HT de 5 ans)

Paramètres	IB avec va- leur min (€)	IB avec va- leur max (€)	% variation par rapport à l'AR	
TTD - T-DXd (médiane, mois)			-14,77%	8,06%
TTD – TPC (médiane, mois)			3,22%	-1,43%
Coût des traitements ultérieurs total - one-off - T-DXd			-2,15%	2,15%
Poids moyen (kg)			-1,82%	1,82%

Coût des traitements ultérieurs total - one-off – TPC		€	1,79%	-1,79%
Surface corporelle moyenne (m2)		€	1,41%	-1,41%
Coût des EI - Total – TPC		€	1,31%	-1,31%
Coûts de suivi – pré-progression - T-DXd		€	-0,93%	0,93%
SG - T-DXd (médiane, mois)		€	-0,24%	-1,94%
Coût des EI - Total – T-DXd		€	-0,77%	0,55%
Coût d'administration – coût unitaire		€	-0,66%	0,66%
Incidence année 3		€	-0,45%	0,45%
SSP – T-DXd (médiane, mois)		€	-0,34%	0,53%
Incidence année 2		€	-0,33%	0,33%
Incidence année 1		€	-0,24%	0,24%
OS – TPC (médiane, mois)		€	0,16%	-0,22%
PFS – TPC (médiane, mois)		€	0,07%	-0,13%
Coûts de suivi – pré-progression – Gemcitabine		€	0,09%	-0,09%
Coûts de suivi – pré-progression – Paclitaxel		€	0,04%	-0,04%
Coûts de suivi – pré-progression – Capecitabine		€	0,03%	-0,03%
Coûts de suivi – Progression - Total		€	0,01%	0,03%
Coûts de suivi – pré-progression – Eribuline		€	0,00%	0,00%
Coûts de fin de vie - Total		€	0,00%	0,00%

Source : rapport technique de l'industriel de septembre 2023

Tableau 66 : Résultats des analyses de sensibilité sur les hypothèses et choix de modélisation (HT de 5 ans)

Paramètre	Analyse de référence	Analyses de sensibilité	Impact budgétaire	Variation de l'impact budgétaire
Impact budgétaire de l'analyse de référence = €				
Taille de la population cible	Sur la base des chiffres d'incidence du cancer du sein (INCa) – Année 1 : 4 371 – Année 2 : 4 441 – Année 3 : 4 510 – Année 4 : 4 580 – Année 5 : 4 649	-10%	 €	-10,00%
		+10%	 €	10,00%
Population HER2-faible	59,7%	40%	 €	-33,00%
		50%	 €	-16,25%
Parts de marché des alternatives thérapeutiques	Distribution des traitements dans DESTINY-Breast04 chez les patients français	Distribution des traitements dans DESTINY-Breast04 population FAS (% du nab-)	 €	+0,22%

		paclitaxel inclus dans le % du paclitaxel)		
Durée de traitement	TTD issue de DESTINY-Breast04	Traitement jusqu'à progression	██████████ €	+17,19%
Traitements post-progression	Inclusion	Exclusion	██████████ €	-1,85%
		100% des patients reçoivent un traitement post-progression quel que soit le bras de traitement initial	██████████ €	0,56%
		Durée moyenne observée dans l'analyse finale	██████████ €	0,93%
Coût de suivi	Prise en compte	Non pris en compte	██████████ €	-3,80%
EI	EI de grade 3-4 et prise en compte de la récurrence	Exclusion	██████████ €	3,13%
Partage des flacons	100%	Pas de partage de flacons	██████████ €	15,86%
		6,2%	██████████ €	5,96%

Source : rapport technique de l'industriel de septembre 2023

Tableau 67 : Population cible - analyses de sensibilité (HT de 5 ans)

	Année 1	Année 2	Année 3	Année 4	Année 5
Population cible – Analyse de référence	4 371	4 441	4 510	4 580	4 649
Analyse de sensibilité – borne basse (-10%)	3 934	3 997	4 059	4 580	4 649
Analyse de sensibilité – borne haute (+10%)	4 808	4 885	4 961	4 580	4 649

Source : rapport technique de l'industriel de septembre 2023

Tableau 68 : Résultats des analyses de sensibilité sur le prix d'ENHERTU (HT de 5 ans)

	PPTTC	Impact budgétaire	Variation de l'impact budgétaire
Analyse de référence	██████████ €	██████████ €	-
██████████	██████████ €	██████████ €	-5,11%
██████████	██████████ €	██████████ €	-10,22%
██████████	██████████ €	██████████ €	-15,32%

Source : rapport technique de l'industriel de septembre 2023

Tableau 69 : Résultats des analyses de sensibilité sur les parts de marché d'ENHERTU (HT de 5 ans)

	Impact budgétaire	Variation de l'impact budgétaire
Analyse de référence	██████████ €	-
Diminution de 10%	██████████ €	-10,00%
Augmentation de 10%	██████████ €	10,00%

Source : rapport technique de l'industriel de septembre 2023

Table des annexes

Annexe 1.	Documents supports	75
Annexe 2.	Échange technique avec l'industriel	76

Annexe 1. Documents supports

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

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

- Rapport de présentation en vue d'une soumission à la CEESP (dépôt le 22/02/2023) ;
- Rapport technique de l'analyse économique (version du 22/02/2023 puis actualisée le 18/09/2023) ;
- Version électronique du modèle économique au format Excel (version du 22/02/2023 puis actualisée le 18/09/2023) ;
- Rapport technique de l'analyse d'impact budgétaire (version du 22/02/2023 puis actualisée le 18/09/2023) ;
- Version électronique du modèle d'impact budgétaire au format Excel (version du 22/02/2023 puis actualisée le 18/09/2023) ;
- Réponses aux questions techniques adressées le 04/09/2023.

Des documents complémentaires ont également été fournis dans le dossier :

- Bibliographies du rapport de présentation et des rapports techniques ;
- Documents supports (étude de marché, rapport Accès précoce, compte-rendu du comité scientifique ...).

Annexe 2. Échange technique avec l'industriel

La liste de questions techniques ci-dessous a été adressée à l'industriel. L'industriel a adressé des réponses écrites à la HAS et a sollicité un échange lors du groupe technique du 18/09/2023.

Analyse d'efficience

Questions d'ordre générales

1. Le compte rendu du comité d'expert ne détaille pas les domaines de spécialisation des participants. Pouvez-vous détailler la composition du comité d'expert en présentant les domaines de compétence et lieu d'exercice des experts ? Par ailleurs, il est attendu de décrire la méthode d'élucidation (recueil et synthèse), de fournir le questionnaire et les réponses reçues.

CHOIX STRUCTURANTS DE L'EVALUATION

Population d'analyse

2. Pouvez-vous présenter le nombre de patients traités depuis l'attribution de l'accès dérogatoire, leurs caractéristiques démographiques et cliniques ainsi que les données de survies et de durées de traitement ?
3. La population d'analyse est composée de patients ayant une récurrence précoce dans les 6 mois suivant la fin d'une chimiothérapie adjuvante. Quelle est la proportion représentée par cette population dans la population simulée et en pratique courante ?

Comparateurs

4. Les données du tableau 19 p/58 semblent présenter la distribution des traitements reçus en 4e ligne et plus métastatique (slide 25 du rapport d'étude A+A). Pouvez-vous expliciter le recours à la distribution des traitements de cette ligne plutôt que celle en 2e ligne au regard de l'indication du trastuzumab déruxécane ?
5. Sauf argument contraire, il est attendu que les données de l'étude A+A utilisées pour justifier la sélection des comparateurs et discuter la transposabilité du bras TPC à la pratique courante soient alignées avec la place revendiquée du produit dans la stratégie thérapeutique. Ainsi pouvez-vous :
 - détailler tous les traitements reçus dans l'indication évaluée sous le même format que le tableau de la slide 25 du rapport A+A ?
 - décrire les composants du groupe « Thérapie ciblée + Hormonothérapies » ?
 - commenter la différence de prise en charge par sels de platines entre l'étude A+A (0%) et la cohorte ESME (8%) ?
6. Dans le rapport technique de l'analyse de l'efficience p/59, il est mentionné que l'exclusion des anthracyclines, la vinorelbine, la cyclophosphamide (en monothérapie ou en association) et les sels de platine aurait un impact faible sur les résultats, sans démonstration de cette hypothèse. Pouvez-vous étayer avec une argumentation fondée sur des données cliniques, le faible impact sur le RDCR de la non prise en compte d'environ 20% des comparateurs pertinents (hors hormonothérapie) ?

7. Le TRODELVY (sacituzumab govitecan) est disponible pour la population RH+/HER2 IHC 0, et faible IHC 1+ ou IHC 2+/ISH- (accès précoce 03/2023) et triple négatif (avis CT 04/22) ayant reçu au moins deux lignes de chimiothérapies, et constitue ainsi un comparateur cliniquement pertinent du trastuzumab déruxécane pour une partie de la population simulée en 3e ligne et plus (environ 40% des patients de l'étude DESTINY-Breast04). Pouvez-vous :
- discuter du positionnement attendu du trastuzumab déruxécane par rapport au sacituzumab govitecan dans l'indication évaluée (recommandation clinique, étude de marché actualisée ...) ?
 - discuter de la faisabilité méthodologique de la réalisation d'une comparaison indirecte pour intégrer le sacituzumab govitecan en analyse de référence ou dans une analyse complémentaire ?
8. Pouvez-vous détailler la méthode suivie pour obtenir les proportions d'utilisation des traitements par ligne à partir de l'étude de Jacot et al. 2019 (cf tableau 18 p/58 du rapport technique) ? Il est demandé d'explicitier la méthode suivie afin de prendre en compte la possibilité de combinaison des traitements. En effet, le total des proportions des traitements utilisés en dehors de l'éribuline, détaillé dans le tableau support 1 de l'étude Jacot et al. 2019, est supérieur à 100% en raison des potentielles combinaisons de traitements.

Horizon temporel

9. Veuillez présenter les données de survie globale (SG) avec les traitements actuels dans l'indication évaluée et selon le statut RH+/RH- qui ont conduit au choix d'un horizon temporel de 7 ans ?

CHOIX DE MODELISATION

Population simulée

10. Pouvez-vous mobiliser d'autres sources de données (ex : accès précoce, étude de marché A+A) pour discuter de la transposabilité de la population simulée à la population française dans l'indication étudiée ?
11. Pouvez-vous commenter l'impact sur les résultats des éventuelles différences de répartitions sur le nombre de lignes précédentes, de rechute précoce, du score ECOG>1, et sur la présence de métastases (cérébrales, viscérales...) ?
12. Il semble que la répartition des patients triple négatif dans l'essai (10%) ne corresponde pas totalement aux données françaises. Pouvez-vous discuter de l'impact que cela pourrait avoir sur l'estimation des risques relatifs modélisés en analyse de référence et ce, au vu du pronostic plus défavorable de ce sous-type (Deluche et al.2020) ?

Effet traitement

13. Pouvez-vous présenter, si disponibles, les courbes de Kaplan-Meier de l'analyse finale des données de SG avec le nombre de patients à risque et les intervalles de confiance ?

14. Pouvez-vous justifier l'hypothèse d'extrapolation fondée sur un effet constant après la durée de suivi de l'essai clinique ? Il est rappelé que la HAS recommande d'explorer l'incertitude liée à l'évolution de l'effet traitement dans le temps au moyen d'analyses de sensibilité testant des hypothèses d'évolution de l'effet traitement dans le temps. Ainsi, il est attendu des analyses permettant d'estimer les résultats de santé à minima sous les trois hypothèses suivantes : un effet traitement relatif nul après la période d'observation, un effet traitement relatif nul après la durée de traitement, un effet traitement relatif décroissant dans le temps.
15. Quelles sont les données cliniques qui permettent de corroborer l'hypothèse selon laquelle il n'y a pas de différence d'efficacité et de tolérance attendue entre les 5 monothérapies incluses dans le comparateur composite « traitement laissé au choix de l'investigateur » (TPC) ?

Durée de traitement

16. Concernant la durée de traitement de trastuzumab déruxtécán, pouvez-vous :
- présenter un graphique superposant la courbe de Kaplan-Meier de la survie sans progression et la courbe correspondant aux arrêts de traitements (time to treatment discontinuation) en précisant le nombre de patients à risque pour chacune de ces courbes ?
 - réaliser une analyse de sensibilité où la durée de traitement est fondée sur la courbe de Kaplan Meier de la SSP pour tous les traitements ?

Évènements indésirables

17. Les PID/pneumopathie inflammatoire constituent des évènements d'intérêts. Alors que 5 cas de PID de grade 3-4 liés au traitement ont été confirmés par le comité adjudicateurs (tableau 13 p/44), ces évènements ne semblent pas avoir été intégrés dans la modélisation. Sauf justification, il est attendu d'intégrer cet effet indésirable dans la modélisation.
18. Pouvez-vous renseigner et justifier la durée de résolution des EI modélisés ?

Traitements post-progression

19. Pouvez-vous présenter le pourcentage de patients ayant reçu un traitement post-progression dans chacun des bras de l'étude DESTINY-Breast04 ? Comment sont pris en charge les patients ne recevant pas de nouvelle ligne dans l'étude et en pratique courante ?
20. Pouvez-vous expliquer les raisons de la durée de traitements post-progression inférieure dans le bras trastuzumab déruxtécán par rapport au bras TPC (tableau 41 p/92) ?

VALIDATION

21. Dans le cadre de la validation externe de la modélisation, pouvez-vous discuter de la faisabilité d'une analyse de la cohorte ESME qui aurait été spécifique aux patients présentant le statut HER2-faible ?
-

IDENTIFICATION, MESURE ET VALORISATION DES UTILITES

- 22. Pouvez-vous nous communiquer le rapport d'analyse statistique sur l'estimation des scores d'utilité, et discuter la méthode d'intégration des co-variables pouvant impacter l'estimation des scores d'utilité ?
 - 23. Pouvez-vous expliquer les valeurs d'utilité négatives présentées dans les intervalles de confiance (tableau 15 p/47 du rapport technique) ?
 - 24. Pouvez-vous proposer une analyse de sensibilité en scénario sur les utilités en considérant une source de données externe ?
-

IDENTIFICATION, MESURE ET VALORISATION DES COUTS

- 25. Pouvez-vous apporter des éléments justifiant l'hypothèse de partage de flacon de 100% en analyse de référence (demi-vie du produit, nombre de patients traités dans les accès précoces) ? Le cas échéant, des hypothèses plus réalistes pourront être retenues notamment concernant une éventuelle perte des reliquats des flacons.
 - 26. Pouvez-vous expliquer les valeurs d'utilité négatives présentées dans les intervalles de confiance (tableau 15 p/47 du rapport technique) ?
 - 27. Pouvez-vous proposer une analyse de sensibilité en scénario sur les utilités en considérant une source de données externe ?
-

IDENTIFICATION, MESURE ET VALORISATION DES COUTS

- 28. Pouvez-vous apporter des éléments justifiant l'hypothèse de partage de flacon de 100% en analyse de référence (demi-vie du produit, nombre de patients traités dans les accès précoces) ? Le cas échéant, des hypothèses plus réalistes pourront être retenues notamment concernant une éventuelle perte des reliquats des flacons.
 - 29. Pouvez-vous justifier l'hypothèse de prise en charge similaire des patients en pré-progression et post-progression ?
 - 30. Le compte-rendu du comité scientifique suggère une prise en charge en pré et post progression différente selon le traitement. Si des coûts de suivi spécifiques au trastuzumab déruxtécane (pré-médication par antiémétique dans le RCP) et chacun des traitements composant le groupe TPC sont attendus, ils devraient être pris en compte en analyse de référence.
 - 31. Pouvez-vous justifier la non-prise en compte du forfait technique dans la valorisation des actes d'imagerie médicale ? Le cas échéant il est attendu de l'intégrer dans la modélisation.
-

ANALYSES DE SENSIBILITE

32. Il semblerait que les résultats de l'analyse de sensibilité déterministes présentés dans le tableau 77 ne soient pas cohérents avec les éléments présentés dans le diagramme de Tornado (figure 39 p/121). Une actualisation de ces résultats est attendue.
33. Pouvez-vous intégrer le paramètre « durée de traitement » dans les analyses de sensibilité déterministes (il est demandé de tester la variabilité aux bornes de l'estimation de la valeur médiane extrapolée) ?

PRESENTATION DES RESULTATS

34. Pouvez-vous documenter l'équation de prix reliant le RDCR aux hypothèses de diminution de prix du trastuzumab déruxtécane (figure 48 p/130) ?

Analyses d'impact budgétaire

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

Horizon temporel

35. Veuillez présenter des informations étayées (avec des exemples) et plausibles suggérant une évolution rapide des produits concurrents au-delà de 3 ans et/ou des éléments suggérant des bénéfices en santé très incertains. Par ailleurs il est attendu une analyse en scénario comportant toutes les analyses de sensibilité sur un horizon temporel de 5 ans.

SCENARIOS COMPARES

36. Le choix des traitements inclus dans l'AIB doit être cohérent avec les ajustements qui auront été effectués pour l'analyse de l'efficacité. Dans le cas où des comparateurs pertinents ne seraient pas retenus, une discussion de la part des produits exclus sur les dépenses de l'Assurance Maladie est attendue.

Population cible et population rejointe

37. Selon les éléments présentés, environ 60% des cancers du sein HER2-négatif rentreraient dans la définition du HER2-faible. Pouvez-vous :
- commenter cette estimation compte tenu des limites de reproductibilité de classification du statut HER2-faible (Fernandez et al, JAMA oncol 2022) ?
 - discuter de l'impact éventuel de ces freins sur l'accès au trastuzumab déruxtécane en pratique courante ?
 - tester, éventuellement, en analyses de sensibilité différentes hypothèses sur le pourcentage de patients HER2-faible ?

38. D'une façon générale, les hypothèses prises en compte dans l'estimation de la population rejointe du trastuzumab déruxtécán ne sont pas présentées. Pouvez-vous :

- expliciter précisément les hypothèses retenues (dynamique de recrutement dans l'accès précoce ou autre(s) hypothèse(s))?
- présenter une argumentation approfondie concernant l'hypothèse de part de marché limitée à ■ % en année 1, et le pic de ■ % en année 3, au regard de l'absence d'alternative thérapeutique spécifique à la prise en charge du cancer du sein HER2-faible ? En l'absence d'une argumentation solide, une part de marché plus élevée serait à considérer en année 1 et 3.
- présenter des analyses en scénario testant des distributions de parts de marché alternatives, par exemple en testant des hypothèses de diffusion +/- favorables ?

Coûts

39. En cohérence avec la perspective adoptée dans l'AIB, il est attendu de déduire le montant de la participation forfaitaire des coûts qui sont concernés par celle-ci.

Traitements post-progression

40. Pouvez-vous préciser la méthode d'intégration des traitements post-progression en analyse de référence (molécules retenues et leurs distributions dans chacun des bras) ?

Table des illustrations et des tableaux

Table des figures

Figure 1 : Structure du modèle de cohorte de survie partitionnée à 3 états de santé (source : rapport technique de l'industriel)	38
Figure 2 : Courbes de log-risques cumulés sur la survie sans progression	39
Figure 3 : Résidus de Schoenfeld -survie sans progression	39
Figure 4 : Courbes de risques instantanés -survie sans progression	39
Figure 5 : Courbes de log-risques cumulés -survie globale	41
Figure 6 : Résidus de Schoenfeld -survie globale	41
Figure 7 : Courbes de risques instantanés --survie globale	41
Figure 8 : Méthode de calcul de l'AIB de l'introduction et de la diffusion d'ENHERTU en France dans l'indication d'intérêt	60
Figure 9 : Diagramme en tornade – analyse de sensibilité déterministe sur la variabilité des paramètres (HT de 5 ans)	71

Table des tableaux

Tableau 1. Synthèse des réserves sur l'étude d'efficience	8
Tableau 2. Synthèse des réserves sur l'étude d'impact budgétaire	8
Tableau 3. Contexte administratif*	9
Tableau 4. Contexte clinique	10
Tableau 5. Essais cliniques en cours	10
Tableau 6 : Comparaison des principales caractéristiques des patients français de l'essai DB04 à celles de l'ensemble des patients inclus	34
Tableau 7 : Comparaison des principales caractéristiques des patients de l'accès précoce de ENHERTU à celles de l'ensemble des patients inclus	35
Tableau 8 : Comparaison des caractéristiques des patients de l'essai DESTINY-Breast04 avec les données identifiées dans la littérature	36
Tableau 9 : Synthèse des interventions comparées	37
Tableau 10 : Répartition du bras TPC par chimiothérapie	38
Tableau 11 : Synthèse des critères de choix d'extrapolation de la SSP	40
Tableau 12 : Synthèse des critères de choix d'extrapolation de la SG	42
Tableau 13 : Occurrence des EI retenus dans le modèle	43
Tableau 14 : Traitements post-progression modélisés	44
Tableau 15 : Valeurs moyennes d'utilité EQ-5D-5L, issues de DESTINY-Breast04, valorisées selon la matrice de pondération françaises	44
Tableau 16 : Analyse des modèles avec et sans effet traitement	44

Tableau 17 : Désutilités liées aux EI spécifiques obtenues de la littérature	45
Tableau 18 : Traitement, voie d'administration et facturation des traitements pris en compte dans le modèle	46
Tableau 19 : Schéma d'administration des traitements comparés	46
Tableau 20 : Coûts d'acquisition des traitements en SSP	46
Tableau 21 : Coût d'acquisition des traitements en SPP	46
Tableau 22 : Coût d'une administration intraveineuse	47
Tableau 23 : Ressources consommées pour le suivi des patients	47
Tableau 24 : Coût d'une consultation chez l'oncologue estimé à partir de l'Open-DAMIR	48
Tableau 25 : Coûts des actes techniques	48
Tableau 26 : Coût des examens de biologie	48
Tableau 27 : Valorisation des EI liés au traitement	49
Tableau 28 : Coût de transport	50
Tableau 29 : Valorisation des coûts liés à la fin de vie (soins palliatifs)	50
Tableau 30 : Ressources consommés, coûts unitaires et coûts par cycle	50
Tableau 31 : Hypothèses et analyses de sensibilité spécifiques à l'évaluation des coûts	52
Tableau 32 : Validité interne	53
Tableau 33 : Validité interne comparativement à l'analyse finale de la SG de DESTINY-Breast04	53
Tableau 34 : Etudes utilisées pour la validé externe	54
Tableau 35 : Validité externe	54
Tableau 36 : Validation croisée des résultats de santé	55
Tableau 37 : Validation croisée des résultats de coûts	55
Tableau 38 : Résultats de santé totaux et désagrégés	55
Tableau 39 : Proportion des patients dans les états de santé du modèle en fonction du temps	56
Tableau 40 : Résultats sur les coûts totaux et désagrégés	56
Tableau 41 : Résultats des analyses de sensibilité – Incertitude associée aux choix structurants	56
Tableau 42 : Résultats des analyses de sensibilité – Incertitude associée aux hypothèses et choix méthodologiques de la modélisation	57
Tableau 43 : Résultats des analyses déterministiques	58
Tableau 44 : Résultats de l'analyse de sensibilité probabiliste	59
Tableau 45 : Coûts d'acquisition des traitements en SSP	61
Tableau 46 : Traitements post-progression modélisés	61
Tableau 47 : Durée des traitements post-progression	61
Tableau 48 : Coût d'une administration intraveineuse	61
Tableau 49 : Tarifs des consultations médicales	62
Tableau 50 : Tarifs des actes techniques	62

Tableau 51 : Tarif des actes de biologie	62
Tableau 52 : Synthèse des coûts de suivi	62
Tableau 53 : Valorisation des EI liés au traitement	63
Tableau 54 : Coût de fin de vie	64
Tableau 55 : Effectifs des populations	64
Tableau 56 : Coûts (en €) décomposés par poste de coûts dans le scénario sans ENHERTU	65
Tableau 57 : Coûts (en €) décomposés par poste de coûts dans le scénario avec ENHERTU	65
Tableau 58 : Résultats des analyses de sensibilité déterministes sur les paramètres	66
Tableau 59 : Résultats des analyses de sensibilité sur les hypothèses et choix de modélisation	67
Tableau 60 : Résultats des analyses de sensibilité sur les parts de marché d'ENHERTU	68
Tableau 61 : Effectifs des populations (HT de 5 ans)	68
Tableau 62 : Coûts (en €) décomposés par poste de coûts dans le scénario sans ENHERTU (HT de 5 ans)	69
Tableau 63 : Coûts (en €) décomposés par poste de coûts dans le scénario avec ENHERTU (HT de 5 ans)	69
Tableau 64 : Impact budgétaire au cours de l'horizon temporel et au total (HT de 5 ans)	70
Tableau 65 : Résultats des analyses de sensibilité déterministes sur les paramètres (HT de 5 ans)	71
Tableau 66 : Résultats des analyses de sensibilité sur les hypothèses et choix de modélisation (HT de 5 ans)	72
Tableau 67 : Population cible - analyses de sensibilité (HT de 5 ans)	73
Tableau 68 : Résultats des analyses de sensibilité sur le prix d'ENHERTU (HT de 5 ans)	73
Tableau 69 : Résultats des analyses de sensibilité sur les parts de marché d'ENHERTU (HT de 5 ans)	73

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.

Beusterien KM, Davies J, Leach M, Meiklejohn D, Grinspan JL, O'Toole A, et al. Population preference values for treatment outcomes in chronic lymphocytic leukaemia: a cross-sectional utility study. *Health Qual Life Outcomes*. 2010;8(1):50.

Cortes J, O'Shaughnessy J, Loesch D, Blum JL, Vahdat LT, Petrakova K, et al. Eribulin monotherapy versus treatment of physician's choice in patients with metastatic breast cancer (EMBRACE): a phase 3 open-label randomised study. *The Lancet*. 12 mars 2011;377(9769):914-23.

Grinda T, Antoine A, Jacot W, Blaye C, Cottu PH, Diéras V, et al. Evolution of overall survival and receipt of new therapies by subtype among 20 446 metastatic breast cancer patients in the 2008-2017 ESME cohort. *ESMO Open*. 23 avr 2021;6(3):100114.

Haute Autorité de Santé. CT Avis conditionnel ENHERTU 2021 [Internet]. [cité 27 déc 2022]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-19098_ENHERTU_PIC_INS_AvisDef_CT19098.pdf

Jacot W, Heudel PE, Fraisse J, Gourgou S, Guiu S, Dalenc F, et al. Real-life activity of eribulin mesylate among metastatic breast cancer patients in the multicenter national observational ESME program. *International Journal of Cancer*. 2019;145(12):3359-69.

Kaufman PA, Awada A, Twelves C, Yelle L, Perez EA, Velikova G, et al. Phase III open-label randomized study of eribulin mesylate versus capecitabine in patients with locally advanced or metastatic breast cancer previously treated with an anthracycline and a taxane. *J Clin Oncol*. 20 févr 2015;33(6):594-601

Lambert-Obry V, Gouault-Laliberté A, Castonguay A, Zanolli G, Tran T, Mates M, et al. Real-world patient- and caregiver-reported outcomes in advanced breast cancer. *Curr Oncol*. août 2018;25(4):e282-90.

Schettini F, Chic N, Brasó-Maristany F, Paré L, Pascual T, Conte B, et al. Clinical, pathological, and PAM50 gene expression features of HER2-low breast cancer. *npj Breast Cancer*. 4 janv 2021;7(1):1-13

Vernieri C, Prisciandaro M, Nichetti F, Lobefaro R, Peverelli G, Ligorio F, et al. Oral Capecitabine-Vinorelbine Is Associated with Longer Overall Survival When Compared to Single-Agent Capecitabine in Patients with Hormone Receptor-Positive Advanced Breast Cancer. *Cancers (Basel)*. 6 mars 2020 ;12(3) :617.

Abréviations et acronymes

AAP	Autorisation d'accès précoce
ACE	Analyse coût-efficacité
ACU	Analyse coût-utilité
AIC	Akaike Information Criteria
AMM	Autorisation de mise sur le marché
AMO	Assurance Maladie obligatoire
ASMR	Amélioration du service médical rendu
AR	Analyse de référence
AV	Année de vie
BIC	Bayesian Information Criterion
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
DdT	Durée de traitement
ENCC	Étude nationale de coûts à méthodologie commune
FAS	Full analysis set (i.e. analyse complète des données)
GHM	Groupe homogène de malades
GHS	Groupe homogène de séjours
HAS	Haute Autorité de santé
MMMR	Modèle mixte à mesures répétées
PID	Pneumopathie interstitielle diffuse
QALY	Quality-adjusted life year (i.e. année de vie pondérée par la qualité)
RCP	Résumés des caractéristiques du produit
RDCR	Ratio différentiel coût-résultat
SEM	Service évaluation des médicaments
SG	Survie globale
SPP	Survie post progression
SSP	Survie sans progression
TNB	Table nationale de biologie
TPC	Treatment of physician's choice (i.e traitement laissé au choix de l'investigateur)
TTC	Toutes taxes comprises

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

