



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

---

## ÉVALUER

LES TECHNOLOGIES DE SANTÉ

---

AVIS ECONOMIQUE

# TRODELVY (sacituzumab govitecan)

Cancer du sein (RH+/HER2-) non  
résécable ou métastatique ayant  
déjà reçu une hormonothérapie, et  
au moins deux traitements systé-  
miques additionnels au stade  
avancé de la maladie

Validé par la CEESP le 30 avril 2024

---

# Sommaire

---

|                                                                                                            |           |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| <b>1. Avis de la CEESP relatif aux produits de santé</b>                                                   | <b>4</b>  |
| 1.1. Avis de la CEESP                                                                                      | 4         |
| 1.1.1. Sur le contexte                                                                                     | 4         |
| 1.1.2. Sur l'analyse de l'efficacité                                                                       | 5         |
| 1.1.3. Sur l'analyse d'impact budgétaire                                                                   | 6         |
| 1.1.4. Conclusion de la commission                                                                         | 7         |
| 1.2. Synthèse des réserves émises par la CEESP                                                             | 7         |
| <b>2. Complément A. Contexte de la demande</b>                                                             | <b>10</b> |
| <b>3. Complément B. Tableaux de synthèse</b>                                                               | <b>15</b> |
| 3.1. Étude d'efficacité : synthèse de l'analyse critique                                                   | 15        |
| 3.2. Étude d'efficacité : synthèse des résultats et de l'analyse de l'incertitude                          | 28        |
| 3.3. Analyse d'impact budgétaire : synthèse de l'analyse critique                                          | 31        |
| 3.4. Analyse d'impact budgétaire : synthèse des résultats et de l'analyse de l'incertitude                 | 38        |
| <b>4. Complément C. Analyse et résultats de l'étude d'efficacité</b>                                       | <b>40</b> |
| 4.1. Présentation et analyse de la méthodologie                                                            | 40        |
| 4.1.1. Comparateurs retenus                                                                                | 40        |
| 4.2. Modélisation                                                                                          | 44        |
| 4.2.1. Population simulée                                                                                  | 44        |
| 4.2.2. Structure du modèle                                                                                 | 47        |
| 4.2.3. Prise en compte de la dimension temporelle                                                          | 47        |
| 4.2.4. Intégration des données cliniques dans le modèle                                                    | 48        |
| 4.2.5. Estimation des probabilités d'occurrence associées aux événements intercurrents                     | 55        |
| 4.2.6. Synthèse des hypothèses et choix méthodologiques concernant la modélisation                         | 56        |
| 4.3. Identification, mesure et valorisation des utilités (méthode)                                         | 57        |
| 4.4. Identification, mesure et valorisation des coûts (méthode)                                            | 59        |
| 4.5. Validation du modèle                                                                                  | 88        |
| 4.5.1. Validation interne                                                                                  | 88        |
| 4.5.2. Validation externe                                                                                  | 89        |
| 4.5.3. Validation croisée                                                                                  | 91        |
| 4.6. Analyse de l'incertitude                                                                              | 93        |
| 4.6.1. Analyses de sensibilité sur les choix structurants de l'évaluation et sur les choix de modélisation | 93        |
| 4.6.2. Analyses de sensibilité pour tester l'impact de la variabilité des paramètres du modèle             | 95        |

|           |                                                                                                                                    |            |
|-----------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|
| 4.7.      | Résultats de l'analyse de référence                                                                                                | 96         |
| 4.7.1.    | Résultats désagrégés                                                                                                               | 96         |
| 4.7.2.    | Résultats de l'analyse coût-résultat                                                                                               | 97         |
| 4.7.3.    | Exploration de l'incertitude autour de l'analyse de référence                                                                      | 98         |
| 4.8.      | Résultats des analyses en scénario sur le prix                                                                                     | 106        |
| 4.8.1.    | Variation du prix de ■■■ %                                                                                                         | 106        |
| 4.8.2.    | Variation du prix de ■■■ %                                                                                                         | 107        |
| 4.8.3.    | Variation du prix de ■■■ %                                                                                                         | 109        |
| 4.8.4.    | Relation entre le RDCR et le prix de TRODELVY                                                                                      | 111        |
| 4.9.      | Analyses exploratoires                                                                                                             | 112        |
| 4.9.1.    | Analyses exploratoires en sous-groupes, tests statistiques d'interaction et analyses de sensibilité sur la survie sans progression | 112        |
| 4.9.2.    | Analyses exploratoires en sous-groupes, tests statistiques d'interaction et analyses de sensibilité sur la survie globale          | 115        |
| <b>5.</b> | <b>Complément D. Analyse et résultats de l'analyse d'impact budgétaire</b>                                                         | <b>118</b> |
| 5.1.      | Présentation et analyse de la méthodologie                                                                                         | 118        |
| 5.1.1.    | Choix structurants de l'analyse d'impact budgétaire                                                                                | 118        |
| 5.1.2.    | Options comparées                                                                                                                  | 120        |
| 5.1.3.    | Estimation des parts de marché                                                                                                     | 121        |
| 5.1.4.    | Mesure et valorisation des coûts                                                                                                   | 121        |
| 5.2.      | Présentation des résultats et exploration de l'incertitude                                                                         | 123        |
| 5.2.1.    | Résultats de l'analyse d'impact budgétaire                                                                                         | 123        |
| 5.2.2.    | Analyses de sensibilité de l'impact budgétaire                                                                                     | 125        |
|           | <b>Table des annexes</b>                                                                                                           | <b>129</b> |
|           | <b>Table des illustrations et des tableaux</b>                                                                                     | <b>140</b> |
|           | <b>Références bibliographiques</b>                                                                                                 | <b>149</b> |
|           | <b>Abréviations et acronymes</b>                                                                                                   | <b>151</b> |

# 1. Avis de la CEESP relatif aux produits de santé

## 1.1. Avis de la CEESP

### 1.1.1. Sur le contexte

#### 1.1.1.1. Informations générales

L'évaluation, présentée par la société GILEAD, soutient une demande d'inscription de TRODELVY (sacituzumab govitecan) sur la liste des 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 atteints de cancer du sein avec récepteurs hormonaux positifs (RH+) et HER2-négatif non résécable ou métastatique ayant déjà reçu une hormonothérapie, et au moins deux traitements systémiques additionnels au stade avancé de la maladie. La demande de remboursement est superposable à l'indication de l'AMM obtenue le 26/07/2023 en procédure centralisée.

L'industriel estime la population cible à 1 924 patients par an.

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

#### 1.1.1.2. Revendications de l'industriel

L'industriel revendique :

- un service médical rendu important et une amélioration du service médical rendu modérée (ASMR III) ;
- un RDCR de 237 255 €/QALY *versus* un bras mixte de chimiothérapies au prix de [REDACTED] € TTC par flacon de 200 mg retenu dans la modélisation ;
- un impact budgétaire de [REDACTED] € sur trois ans au prix de [REDACTED] € TTC par flacon de 200 mg retenu dans la modélisation.

Le chiffre d'affaires prévisionnel de TRODELVY (sacituzumab govitecan) dans l'indication de la demande est estimé par l'industriel à [REDACTED] d'euros sur la période correspondant à la 2<sup>e</sup> année pleine suivant l'introduction de cette nouvelle indication.

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

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

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

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

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

### 1.1.2. Sur l'analyse de l'efficience

L'objectif de cette analyse est d'estimer l'efficience de l'introduction du sacituzumab govitecan par rapport à un bras mixte de chimiothérapies, pour le traitement des adultes atteints de cancer du sein avec RH+ et HER2-négatif non résécable ou métastatique ayant déjà reçu une hormonothérapie, et au moins deux traitements systémiques additionnels au stade avancé de la maladie, afin de soutenir la demande de prise en charge dans cette indication en France.

#### 1.1.2.1. En ce qui concerne la conformité méthodologique

La méthode sur laquelle repose l'analyse coût-résultat du sacituzumab govitecan dans la population de l'indication est acceptable, bien qu'elle soulève quatre réserves importantes et six réserves mineures (cf. tableau de synthèse des réserves).

Les réserves importantes portent sur :

- la modélisation d'un comparateur unique, dont les chimiothérapies qui le composent sont susceptibles d'être hétérogènes en termes d'efficacité ;
- la population simulée dont la cohérence avec l'objectif n'est pas assurée, les données cliniques utilisées étant spécifiques de patients précédemment traités par au moins deux chimiothérapies (et non deux traitements systémiques) ;
- la méthode d'estimation des scores d'utilités retenue en analyse de référence (mapping de l'EQ-5D-5L vers l'EQ-5D-3L) ;
- les spécifications du modèle linéaire à effets mixtes insuffisamment justifiées et discutées (e.g. prise en compte du score d'utilité à l'inclusion dans le modèle).

Les réserves méthodologiques mineures sont détaillées dans le tableau de synthèse des réserves.

#### 1.1.2.2. En ce qui concerne l'efficience

Au prix revendiqué de ████████ € TTC par flacon de 200 mg de sacituzumab govitecan, sur un horizon temporel de 8 ans et selon les choix structurants et hypothèses méthodologiques retenus par l'industriel, l'analyse de l'efficience de sacituzumab govitecan versus bras mixte de chimiothérapies (TPC) aboutit à :

- un différentiel de coûts totaux actualisés de 51 565 €. Les coûts d'acquisition du sacituzumab govitecan représentent près de █████ % du coût total de la stratégie avec sacituzumab govitecan (93 608 €) ;
- un différentiel de bénéfices de santé actualisés de 0,3 années pour les années de vie gagnée (AVG) et 0,22 pour les années de vie gagnées ajustées sur la qualité de vie (QALY) ;
- un RDCR de sacituzumab govitecan *versus* le bras mixte de chimiothérapies de 169 985 €/AVG et de 237 255 €/QALY.

Toutes choses égales par ailleurs, les principaux paramètres affectant la variabilité du RDCR sont la durée de traitement, le coût d'acquisition et l'intensité de dose relative du sacituzumab govitecan, avec des variations respectives du RDCR de -31% à +37%, -11% à 11% et -11% à +9%.

La disposition à payer pour laquelle le sacituzumab govitecan a une probabilité d'être coût-efficace de 80% est d'environ 400 000 €/QALY.

Bien que l'approche méthodologique retenue par l'industriel ne révèle pas de limites susceptibles d'invalider l'analyse, l'estimation du RDCR est incertaine en raison de(s)/du :

- l'absence de comparaison *versus* ENHERTU (trastuzumab déruxtécane), ne permettant pas de conclure sur l'efficacité du sacituzumab govitecan par rapport au trastuzumab déruxtécane chez les patients HER2 faible ;
- la mise à jour des recommandations de prises en charge du cancer du sein au cours de l'étude TROPICS-02, dont l'absence de stratification sur le statut HER2 (négatif ou faible) n'a pas permis la réalisation d'analyses en sous-populations robustes ;
- les données sur lesquelles reposent l'analyse économique, principalement issues de l'essai clinique TROPICS-02 (données d'efficacité, de tolérance, de consommation de ressources etc.), qui sont spécifiques de patients préalablement traités par au moins deux lignes de chimiothérapies et non deux lignes de traitements systémiques ;
- la prise en compte d'un comparateur unique (composé d'un ensemble de chimiothérapies hétérogènes en termes d'efficacité).

### 1.1.3. Sur l'analyse d'impact budgétaire

L'objectif de l'analyse est d'évaluer l'impact sur les dépenses de l'Assurance maladie relatif à l'introduction sur le marché français du sacituzumab govitecan dans le traitement des patients adultes atteints de cancer du sein avec récepteurs hormonaux positifs (RH+) et HER2-négatif non résécable ou métastatique ayant déjà reçu une hormonothérapie, et au moins deux traitements systémiques additionnels au stade avancé de la maladie.

#### 1.1.3.1. En ce qui concerne la conformité méthodologique

La méthode sur laquelle repose l'évaluation de l'impact budgétaire du sacituzumab govitecan est acceptable, bien qu'elle soulève une réserve importante et quatre réserves mineures (cf. tableau de synthèse des réserves).

La réserve importante porte sur la transposabilité de la population simulée (en cohérence avec l'analyse de l'efficacité).

#### 1.1.3.2. En ce qui concerne l'impact budgétaire

Au prix revendiqué de ████████ € TTC par flacon de 200 mg de sacituzumab govitecan et selon les choix structurants et hypothèses méthodologiques retenus par l'industriel, l'impact budgétaire de sacituzumab govitecan sur les dépenses de l'Assurance Maladie s'élève à ████████ € sur 3 ans (soit une augmentation de 53% des dépenses totales dans l'indication sur 3 ans) pour une population rejointe estimée à ██████ patients (soit █████% de la population rejointe totale).

Le coût d'acquisition des traitements est la composante la plus importante de l'impact budgétaire lié à l'introduction de sacituzumab govitecan. Il s'élève à ████████ € (soit 87% de l'impact budgétaire cumulé sur 3 ans).

Toutes choses égales par ailleurs, lorsque le prix revendiqué d'un flacon de sacituzumab govitecan baisse de █████%, █████% et █████%, l'impact budgétaire s'élève respectivement à ████████ € (-15%), ████████ (-24%) et ████████ (-38%).

### 1.1.4. Conclusion de la commission

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

- au prix revendiqué de ████████ € TTC par flacon de 200 mg, l'analyse de référence de l'efficacité de sacituzumab govitecan dans l'indication aboutit à un RDCR de 237 255 €/QALY *versus* un bras mixte de chimiothérapies. Néanmoins, la portée de cette analyse est limitée en raison de :
  - l'absence de données chez les patients atteints d'un cancer du sein RH+/HER2- non précédemment traités par deux lignes de chimiothérapies ;
  - la mise à jour en 2021 des recommandations ayant redéfini la classification du statut HER2 négatif en deux sous-catégories, à savoir les HER2-0 et les HER2-faible ;
  - l'absence de comparaison *versus* ENHERTU (trastuzumab déruxtécane), ne permettant pas de conclure sur l'efficacité du sacituzumab govitecan par rapport au trastuzumab déruxtécane chez les patients HER2 faible.
- L'impact budgétaire s'élève à ████████ € sur 3 ans pour une population rejointe estimée à ████████ patients (soit 52% de la population rejointe totale), ce qui correspond à une augmentation de 53% des dépenses de l'assurance maladie dans cette indication.
  - Le coût d'acquisition des traitements est la composante la plus importante de l'impact budgétaire lié à l'introduction de sacituzumab govitecan. Il s'élève à ████████ € (soit 87% de l'impact budgétaire cumulé sur 3 ans).

Enfin, la CEESP souligne le nombre important d'études cliniques en cours de développement relatives au sacituzumab govitecan, dont l'étude ASCENT 07 dans le cancer du sein RH+/HER2- métastatique en 1<sup>re</sup> ligne de traitement, susceptible de donner lieu à une demande d'extension d'indication. La prise en charge du sacituzumab govitecan dans cette indication serait susceptible d'avoir un impact sur les dépenses de l'Assurance Maladie compte tenu de la population cible (estimée entre 7 640 et 12 488 patients [1]).

## 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                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | - | + | ++ |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|---|----|
| <b>Choix structurants</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |   |   |    |
| <b>Sous-populations d'analyse</b><br>Les résultats de l'analyse portent sur une population hétérogène en termes de statut HER2. L'impact de cette hétérogénéité sur les résultats n'a pas été exploré et discuté.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | - |   |    |
| <b>Options comparées</b><br>La modélisation d'un bras comparateur unique composé d'interventions hétérogènes en termes d'efficacité (au regard des données d'efficacité disponibles de l'éribuline) limite la portée des résultats de l'analyse économique. L'impact sur les résultats est en partie exploré et important.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |   | + |    |
| <b>Modélisation</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |   |   |    |
| <b>Population simulée</b><br>La transposabilité de la population simulée à la population française est partiellement vérifiée sur certaines caractéristiques (ex. score ECOG, répartition du nombre de ligne antérieure, localisation des métastases) et l'impact de ces dernières sur les résultats de l'analyse est insuffisamment discuté.<br><br>La population simulée n'est pas cohérente avec l'objectif de l'analyse de référence, notamment en raison de l'utilisation de données cliniques spécifiques de patients précédemment traités par au moins deux chimiothérapies (et non deux traitements systémiques tel que formulé dans l'objectif). | - | + |    |
| <b>Evénements intercurrents</b><br>Le seuil retenu pour la modélisation des événements indésirables (EI) de grade $\geq 3$ est insuffisamment justifié et ne permet pas de tenir compte fidèlement du profil de tolérance des interventions.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | - |   |    |
| <b>Intégration des données cliniques</b><br>L'évaluation de la plausibilité clinique des données de survie globale (SG) extrapolées via des fonctions alternatives à la fonction log-logistique est insuffisamment justifiée. Les choix retenus (exclusion des fonctions aboutissant à un croisement des courbes de SG du sacituzumab govitecan et du bras TPC) pourraient être en faveur de l'intervention, notamment dans le contexte où les traitements post-progression ne sont pas identiques selon que les patients aient été traités par le sacituzumab govitecan ou le bras TPC en pré-progression.                                               | - |   |    |
| <b>Mesure et valorisation des états de santé</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |   |   |    |
| L'hypothèse selon laquelle les données manquantes de qualité de vie issues de l'essai clinique TROPICS-02 sont <i>missing at random</i> est insuffisamment discutée. Entre autres, une comparaison des caractéristiques des patients pour lesquels les données sont indisponibles à celles des patients dont les données sont disponibles aurait pu alimenter la discussion.                                                                                                                                                                                                                                                                              | - |   |    |
| L'approche retenue pour estimer les scores d'utilité (mapping de l'EQ-5D-5L vers l'EQ-5D-3L) n'est pas conforme à la recommandation préconisant la valorisation des scores d'utilité selon la matrice de pondération française de l'EQ-5D-5L. De plus, le manque de pertinence des scores issus de l'EQ-5D-5L évoqué par l'industriel est insuffisamment argumenté.                                                                                                                                                                                                                                                                                       |   | + |    |
| Les spécifications du modèle linéaire à effets mixtes sont insuffisamment justifiées et discutées. En particulier, le modèle ajustant les scores d'utilité à « l'utilité à l'inclusion » n'est pas comparé à un autre n'incluant pas cette covariable. De plus, l'ajustement du score d'utilité à l'inclusion est exclusivement fondé sur un critère statistique (i.e. significativité statistique associée à l'utilité à l'inclusion).                                                                                                                                                                                                                   |   | + |    |

| Libellé de la réserve | - | + | ++ |
|-----------------------|---|---|----|
|-----------------------|---|---|----|

Mesure et valorisation des coûts

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |   |  |  |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|--|--|
| La transposabilité de la composition des traitements en post-progression, différenciée selon le traitement reçu en pré-progression, à la pratique courante est incertaine. En particulier, la prise en compte du trastuzumab déruxtécán n'est pas conforme aux recommandations (il est attendu que le trastuzumab déruxtécán soit administré avant le sacituzumab govitecan au regard de leurs indications respectives). | - |  |  |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|--|--|

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

| Libellé de la réserve                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | - | + | ++ |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|---|----|
| <p><b>Population d'analyse</b></p> <p>Les résultats de l'analyse portent sur une population hétérogène en termes de statut HER2. L'impact de cette hétérogénéité sur les résultats n'a pas été exploré et discuté (en cohérence avec l'analyse d'efficacité).</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | - |   |    |
| <p><b>Parts de marché et population rejointe</b></p> <p>La plausibilité d'une diminution des parts de marché dès l'année 2 est incertaine. L'analyse en scénario considérant une hausse des parts de marché est associée à une forte augmentation du niveau d'impact budgétaire.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | - |   |    |
| <p><b>Données cliniques mobilisées</b></p> <p>La population simulée n'est pas cohérente avec l'objectif de l'analyse de référence, notamment en raison des données cliniques simulées spécifiques de patients précédemment traités par au moins deux chimiothérapies (en cohérence avec l'analyse de l'efficacité).</p> <p>L'évaluation de la plausibilité clinique des données de SG extrapolées via des fonctions alternatives à la fonction log-logistique est insuffisamment justifiée. Les choix retenus (exclusion des fonctions aboutissant à un croisement des courbes de SG du sacituzumab govitecan et du bras TPC) pourrait être en faveur de l'intervention, notamment dans le contexte où les traitements post-progression ne sont pas identiques selon que les patients aient été traités par le sacituzumab govitecan ou le bras TPC en pré-progression (en cohérence avec l'analyse de l'efficacité).</p> | - | + |    |
| <p><b>Coûts pris en compte</b></p> <p>La transposabilité de la composition des traitements en post-progression, différenciée selon le traitement reçu en pré-progression, à la pratique courante est incertaine. En particulier, la prise en compte du trastuzumab déruxtécán n'est pas conforme aux recommandations (il est attendu que le trastuzumab déruxtécán soit administré avant le sacituzumab govitecan au regard de leurs indications respectives) (en cohérence avec l'analyse de l'efficacité).</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | - |   |    |

## 2. Complément A. Contexte de la demande

Tableau 3. Contexte administratif\*

| Objet                                                                                                    | Description                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Traitement                                                                                               | TRODELVY (sacituzumab govitecan), poudre pour solution à diluer pour perfusion (1 flacon de 200 mg).<br><br>La dose recommandée est de 10 mg/kg de poids corporel, administrée en perfusion intraveineuse une fois par semaine, à J1 et J8 de chaque cycle de traitement de 21 jours.                                                                         |
| Laboratoire                                                                                              | GILEAD SCIENCES.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| Domaine thérapeutique                                                                                    | Oncologie.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| Motif de l'examen                                                                                        | Extension d'indication.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| Listes concernées                                                                                        | Collectivités et divers services publics.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| Indication de l'AMM                                                                                      | AMM centralisée en date du 26/07/2023.<br><br>TRODELVY est indiqué en monothérapie pour le traitement des adultes atteints de cancer du sein avec récepteurs hormonaux positifs (RH+) et HER2-négatif non résécable ou métastatique ayant déjà reçu une hormonothérapie, et au moins deux traitements systémiques additionnels au stade avancé de la maladie. |
| Indication demandée au remboursement                                                                     | Identique à l'AMM.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| SMR revendiqué                                                                                           | Important.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| ASMR revendiquée                                                                                         | ASMR modérée (III).                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| Statut particulier                                                                                       | Sans objet.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| 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                                                                                        | Accès précoce depuis le 23/02/2023 (948 patients inclus)<br><br>Indication : « en monothérapie pour le traitement des patients adultes atteints d'un cancer du sein RH positifs / HER2 négatifs (IHC 0, IHC 1+ ou IHC 2+/ISH-) non résécable ou métastatique, ayant reçu au moins deux lignes de chimiothérapie au stade métastatique ».                      |
| Indemnité maximale d'AP                                                                                  | Coût par flacon de 200 mg : 1075 € HT                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| Prévisions par année sur 3 ans dans l'indication de la demande                                           | – Chiffre d'affaires (HT) : ■■■ M € en année 1, ■■■ M € en année 2, ■■■ M € en année 3.<br>– Population rejointe : ■■■ patients en année 1, ■■■ patients en année 2, ■■■ patients en année 3.                                                                                                                                                                 |
| Population cible revendiquée<br><br>CA annuel toutes indications confondues                              | Population cible : 2100 patients par an.<br><br>CA toutes indications confondues : ■■■■■ d'euros HT en 2 <sup>e</sup> 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 : ■■■ € par flacon.<br><br>Espagne : non commercialisé.<br><br>Italie : non commercialisé.<br><br>Royaume-Uni : non commercialisé.                                                                                                                                                                                                                  |

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

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

Tableau 4. Contexte clinique

| Objet                                | Description (source industrielle)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
|--------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Mécanisme d'action du produit évalué | TRODELVY (sacituzumab govitecan) est un anticorps-conjugué dirigé contre l'antigène de surface cellulaire trophoblastique 2 (Trophoblast cell surface antigen 2, Trop-2) et constitue le premier médicament ciblant spécifiquement cette protéine. Trop-2 est une protéine transmembranaire impliquée dans plusieurs voies de signalisation, jouant un rôle dans le processus néoplasique, notamment en favorisant la croissance et la dissémination des cellules cancéreuses.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| Pathologie concernée                 | <p>En France, le cancer du sein est le cancer le plus fréquent chez les femmes avec 61 214 cas estimés en 2023(2) . Cette incidence du cancer du sein augmente avec l'âge, avec un pic entre 65 et 69 ans, et un âge moyen au diagnostic de 63 ans. Le cancer du sein représentait 33% de l'ensemble des nouveaux cas de cancers chez les femmes et près de 14% de l'ensemble des cancers incidents tous sexes confondus. Un pour cent des cancers du sein survient chez l'homme(3). Avec 12 146 décès estimés en 2018 en France, le cancer du sein représente également la 1ère cause de mortalité par cancer chez la femme.</p> <p>Les tumeurs RH+/HER2-, constituent le principal sous-groupe parmi les cancers du sein et représenteraient environ 60 à 70% des cas(4). Le pronostic des patients atteints d'un cancer du sein RH+/HER2- localement avancé ou métastatique reste sombre, avec une médiane de survie globale comprise entre 2,5 et 4 ans(5). Le taux de survie globale des cancers du sein métastatique ou localement avancé à 5 ans est de l'ordre de 38%(6).</p>                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| Prise en charge thérapeutique        | <p>Selon les recommandations internationales(6–8) et nationales(9–11), la prise en charge du cancer du sein RH+ / HER2- (IHC 0, IHC 1+ ou IHC 2+/ISH-) non résécable ou métastatique se définit par une 1ère ligne de traitement reposant sur une association entre une hormonothérapie (inhibiteur de l'aromatase : anastrozole, létrozole ou anti-œstrogènes : fulvestrant, tamoxifène) et un inhibiteur de CDK 4/6 (palbociclib, ribociclib, abémaciclib). L'hormonothérapie seule peut être recommandée chez certains patients, notamment les patients avec des comorbidités. Chez les patientes pré-ménopausées, le traitement par hormonothérapie au stade métastatique doit s'accompagner d'une suppression ovarienne (chirurgicale ou par agoniste de la LH-RH). En cas de défaillance multiviscérale imminente, la chimiothérapie (en mono ou polychimiothérapies) est recommandée en première intention.</p> <p>En cas de progression, la deuxième ligne de traitement du cancer du sein RH+ / HER2- (IHC 0, IHC 1+ ou IHC 2+/ISH-) non résécable ou métastatique, dépend notamment de la présence ou de l'absence de mutation BRCA1/2, du type de traitement reçu antérieurement, de l'agressivité du cancer et du profil de toxicité. Après la 1ère ligne d'hormonothérapie, la séquence optimale de traitement n'est actuellement pas</p> |

|                                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
|---------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                   | consensuelle, du fait de l'absence de données suffisamment robustes.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
|                                                   | En cas d'échec de la deuxième ligne de traitement, la prise en charge est également fondée sur l'utilisation séquentielle de monochimiothérapies jusqu'à la progression de la maladie ou la survenue d'une toxicité inacceptable : anthracyclines, taxanes, capécitabine, éribuline, vinorelbine, et sels de platines sont des options. D'autres options telles que les polychimiothérapies sont également considérées chez les patients pour lesquels une réponse rapide est nécessaire en raison d'une défaillance multiviscérale imminente. |
| Place revendiquée dans la stratégie thérapeutique | TRODELVY en monothérapie est un traitement de première intention des adultes atteints d'un cancer du sein avec récepteurs hormonaux positifs (RH+) et HER2-négatif non résécable ou métastatique ayant déjà reçu une hormonothérapie, et au moins deux traitements systémiques additionnels au stade avancé de la maladie.                                                                                                                                                                                                                     |

**Tableau 5. Programme d'étude de TRODELVY dans d'autres indication - source : rapport technique de l'industriel après échange technique - février 2024**

| Nom de l'étude                                                                                                                                 | Schéma de l'étude                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | Disponibilité des données |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------|
| <b>Oncologie</b>                                                                                                                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                           |
| <b>IMMU-132-15</b><br><b>ClinicalTrials.gov :</b><br><b>NCT04617522</b><br><br><b>EudraCT :</b> <b>2022-</b><br><b>501508-82</b>               | Étude de phase I, menée en ouvert, avec escalade de dose, avec un bras de patients présentant une insuffisance hépatique modérée et un autre bras avec les patients présentant une fonction hépatique normale : <ul style="list-style-type: none"> <li>– patients présentant une tumeur solide métastatique ou histologiquement avancée ;</li> <li>– patients présentant une fonction hépatique normale ou une insuffisance hépatique modérée.</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | Q4 2023                   |
| <b>IMMU-132-11 (TRO-PiCS-03)</b><br><b>ClinicalTrials.gov :</b><br><b>NCT03964727</b><br><br><b>EudraCT :</b> <b>2019-</b><br><b>000579-18</b> | Étude de phase II, menée en ouvert, multi-cohorte, à deux étapes : <ul style="list-style-type: none"> <li>– CBNPC (adénocarcinome ou carcinome épidermoïde) ayant progressé après une chimiothérapie antérieure à base de platine et un traitement par anti-PD-1/PD-L1 ;</li> <li>– carcinome épidermoïde de la tête et du cou ayant progressé après une chimiothérapie antérieure à base de platine et un traitement par anti-PD-1/PD-L1 ;</li> <li>– carcinome de l'endomètre qui a progressé après une chimiothérapie antérieure à base de platine et un traitement par anti-PD-1/PD-L1.</li> <li>– cancer bronchique à petites cellules de stade extensif ayant progressé après une chimiothérapie antérieure à base de platine et un traitement par anti-PD-1/PD-L1.</li> </ul> | Q2 2024                   |
| <b>IMMU-132-14</b><br><b>ClinicalTrials.gov :</b><br><b>NCT04319198</b><br><br><b>EudraCT :</b> <b>2019-</b><br><b>004868-22</b>               | Étude longitudinale, de cohorte et de reconduction, menée en ouvert visant à évaluer la sécurité à long terme des patients qui bénéficient de la poursuite du traitement par sacituzumab govitecan : <ul style="list-style-type: none"> <li>– patients recevant un traitement continu par sacituzumab govitecan dans le cadre d'une étude en cours de clôture ;</li> <li>– patients continuant à bénéficier des avantages cliniques du traitement par sacituzumab govitecan.</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                              | Q1 2024                   |

#### Cancer du sein

| Nom de l'étude                                                                                                              | Schéma de l'étude                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | Disponibilité des données |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------|
| <b>GS-US-592-6238</b><br><b>(ASCENT 03)</b><br><b>EudraCT : 2021-005743-79</b>                                              | Étude de phase III, menée en ouvert, randomisée versus TPC (paclitaxel, nab-paclitaxel ou gemcitabine / carboplatine) chez les patients atteints d'un cancer du sein triple négatif non traité précédemment, localement avancé, inopérable ou métastatique, dont les tumeurs n'expriment pas PD-L1 ou chez les patients précédemment traités par des agents anti-PD-L1 dans le cadre d'un traitement précoce, dont les tumeurs expriment PD-L1.                                                                                                                     | Q3 2024                   |
| <b>GS-US-592-6173</b><br><b>(ASCENT 04)</b><br><b>EudraCT : 2021-005742-14</b>                                              | Étude de phase III, menée en ouvert, randomisée versus TPC (paclitaxel, nab-paclitaxel, ou gemcitabine / carboplatine) chez les patients présentant un cancer du sein triple négatif localement avancé inopérable ou métastatique, qui n'ont pas reçu de traitement antérieur pour une maladie avancée et dont les tumeurs sont PD-L1 positives lors de l'inclusion.                                                                                                                                                                                                | Q2 2025                   |
| <b>GS-US-595-6184</b><br><b>(ASCENT 05)</b><br><b>ClinicalTrials.gov : NCT05633654</b>                                      | Etude de phase III, menée en ouvert, évaluant le sacituzumab govitecan associé au pembrolizumab en traitement adjuvant versus TPC (pembrolizumab ou pembrolizumab + capécitabine) chez des patients TNBC avec maladie invasive résiduelle après la chirurgie et un traitement néoadjuvant.                                                                                                                                                                                                                                                                          | Q2 2026                   |
| <b>Cancer du poumon</b>                                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                           |
| <b>GS-US-577-6153</b><br><b>(EVOKE 01)</b><br><b>EudraCT : 2021-003578-30</b>                                               | Étude de phase III, menée en ouvert, internationale, multicentrique, randomisée, visant à comparer l'efficacité et la sécurité du sacituzumab govitecan par rapport au docétaxel chez les patients atteints de CBNPC avancé ou métastatique ayant progressé pendant ou après la chimiothérapie à base de platine et l'immunothérapie anti-PD-1/PD-L1, reçues en association ou séquentiellement. Les patients présentant des altérations génomiques seront également inclus s'ils ont reçu un traitement antérieur avec un inhibiteur de tyrosine kinase approprié. | Q1 2024                   |
| <b>GS-US-576-6220</b><br><b>(EVOKE 2)</b><br><b>EudraCT : 2021-004280-27</b>                                                | Étude de phase II, internationale, menée en ouvert, multicentrique et multi-cohorte visant à évaluer l'efficacité et la sécurité de sacituzumab govitecan en association avec le pembrolizumab seul ou avec pembrolizumab et un agent à base de platine chez les patients présentant un CBNPC avancé ou métastatique (mCBNPC) sans altération génomique et qui n'ont pas reçu de traitement systémique antérieur pour leur mCBNPC.                                                                                                                                  | Q3 2024                   |
| <b>GS-US-624-6376</b><br><b>(VELOCITY-Lung)</b><br><b>ClinicalTrials.gov : NCT05633667</b>                                  | Etude plateforme de phase II évaluant l'efficacité et la tolérance de nouvelles combinaisons chez des patients atteints d'un cancer du poumon métastatique (CBNPC).                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | Q1 2027                   |
| <b>Carcinome urothélial</b>                                                                                                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                           |
| <b>IMMU-132-06</b><br><b>(TROPHY-U-01)</b><br><b>ClinicalTrials.gov NCT03547973</b><br><b>Numéro EudraCT 2018-001167-23</b> | Étude de phase II, internationale, menée en ouvert ayant pour objectif d'évaluer l'efficacité et la tolérance du sacituzumab govitecan en monothérapie ou en association chez des patients atteints d'un carcinome urothélial localement avancé inopérable ou métastatique.                                                                                                                                                                                                                                                                                         | 2026                      |
| <b>IMMU-132-13</b><br><b>(TROPiCS-04)</b>                                                                                   | Étude de phase III, internationale, menée en ouvert, randomisée versus TPC (paclitaxel, docétaxel ou vinflunine) chez les patients atteints d'un carcinome urothélial localement avancé non résécable ou métastatique,                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | Q2 2024                   |

| Nom de l'étude                                                                         | Schéma de l'étude                                                                                                                  | Disponibilité des données |
|----------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------|
| <p>ClinicalTrials.gov :<br/>NCT04527991</p> <p>EudraCT :       2020-<br/>002964-29</p> | <p>ayant progressé après un traitement antérieur à base de platine et un traitement par inhibiteurs de checkpoint immunitaire.</p> |                           |

## 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 |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------|
| <b>Objectif</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |         |
| Évaluer l'efficience de TRODELVY (sacituzumab govitecan) en monothérapie pour le traitement des adultes atteints de cancer du sein avec récepteurs hormonaux positifs (RH+) et HER2-négatif non résécable ou métastatique ayant déjà reçu une hormonothérapie, et au moins deux traitements systémiques additionnels au stade avancé de la maladie.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | <p>L'objectif de l'analyse est cohérent avec l'indication de la demande de remboursement et de l'AMM.</p> <p>Toutefois, en lien avec l'analyse critique formulée sur la population simulée, l'analyse réalisée n'est pas cohérente avec l'objectif compte tenu des données cliniques intégrées.</p>                                                                                                                                                                                                                                  | Aucune  |
| <b>Choix structurants</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |         |
| <b>Type d'analyse</b> : ACE + ACU                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | Conforme.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | Aucune  |
| <b>Perspective</b> : collective restreinte au système de santé                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | Conforme.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | Aucune  |
| <p><b>Horizon temporel</b> : 8 ans</p> <p>Le choix de cet horizon temporel repose notamment sur :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– les données issues de la cohorte ESME spécifiques de patients atteints d'un cancer du sein RH+/HER2- ayant reçu une hormonothérapie et au moins deux traitements systémiques additionnels au stade métastatique mettant en évidence une survie globale médiane chez ces patients de 11,3 mois (<math>IC_{95\%} = [10,2 ; 12,5]</math>) ;</li> <li>– les différents avis CEESP des médicaments dans le cancer du sein HER2- ;</li> <li>– le taux de survie inférieur à 3% à 8 ans dans le groupe sacituzumab govitecan observé dans le cadre de la simulation (reposant sur les choix de modélisation).</li> </ul> <p><i>Analyses de sensibilité : 5 ans (RDCR + 12,5 %) et 10 ans (RDCR -3,6%)</i></p> | <p>L'horizon temporel est acceptable au regard :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– de l'âge moyen des patients dans l'essai TROPICS-02 de 56 ans ;</li> <li>– des données issues de la cohorte ESME, rapportant un taux de survie de 8% à 5 ans chez les patients ayant reçu au moins 1 ligne de chimiothérapie post-hormonothérapie ;</li> <li>– des taux de survie observés dans l'essai TROPICS-02 (médiane de survie de 14,5 mois et 11,2 mois respectivement pour les bras sacituzumab govitecan et TPC).</li> </ul> | Aucune  |

| Évaluation déposée par l'industriel                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | Analyse critique SEM                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | Réserve |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------|
| <p><b>Actualisation</b> : 2,5%</p> <p><i>Analyses de sensibilité</i> : 0% (RDCR -4,1%), 4,5% (RDCR +3,2%)</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | <p>La prise en compte du taux d'actualisation est conforme aux recommandations méthodologiques.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | Aucune  |
| <p><b>Population d'analyse</b> : patients adultes atteints de cancer du sein avec récepteurs hormonaux positifs (RH+) et HER2-négatif non résécable ou métastatique ayant déjà reçu une hormonothérapie, et au moins deux traitements systémiques additionnels au stade avancé de la maladie.</p> <p><b>Sous-population d'analyse</b> : Aucune.</p> <p>L'absence d'analyse en sous-population spécifique du statut HER2 (HER2-0 ou faible) est notamment justifiée par l'industriel par le faible niveau de preuve associé à de potentielles données d'efficacité spécifiques de ces sous-groupes (leur obtention nécessiterait la réalisation d'analyses post-hoc) et par l'absence de rationnel scientifique justifiant la réalisation de ces analyses.</p> | <p>La population de l'analyse correspond à la population de l'AMM, ainsi qu'à la demande de remboursement.</p> <p><b>Concernant le choix de ne pas modéliser de sous-populations</b></p> <p>Des analyses en sous-population en fonction du statut HER2 auraient été pertinentes, notamment au regard :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– de l'histoire de la maladie qui semble dépendre du statut HER2 des patients. Certaines études suggèrent un taux de survie supérieur chez les patients HER2-faible par rapport aux patients HER2-0 ;</li> <li>– de la prise en charge spécifique du statut HER2 des patients. La spécialité ENHERTU (trastuzumab déruxécane) est disponible chez les patients atteints d'un cancer du sein RH+/HER2-faible métastatique, soit une sous-population de l'indication de TRODELVY.</li> </ul> <p>L'industriel a justifié la non-réalisation de ces analyses, en raison :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– du protocole de l'essai clinique TROPICS-02, qui ne prévoyait pas d'analyse de l'efficacité du sacituzumab govitecan dans le sous-groupe d'intérêt ;</li> <li>– du caractère exploratoire et non robuste de cette analyse, en raison d'une perte de la comparabilité initiale induite par la randomisation en l'absence de stratification des patients sur le statut HER2 des patients ;</li> <li>– du développement concomitant de TRODELVY avec celui de ENHERTU.</li> </ul> <p>Il demeure néanmoins une incertitude sur l'homogénéité de la population de l'indication et sur l'efficacité de TRODELVY au sein des sous-populations décrites ci-dessus.</p> | Mineure |
| <p><b>Options comparées</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– <i>Intervention évaluée</i> : TRODELVY (sacituzumab govitecan) ;</li> <li>– <i>Comparateurs</i> : bras mixte de mono-chimiothérapies (TPC) composé d'éribuline, de vinorelbine, de gemcitabine et de capécitabine.</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | <p><b>Concernant la prise en compte d'un comparateur unique, via la modélisation d'un bras comparateur composite</b></p> <p>Le choix de modéliser les chimiothérapies au moyen d'un comparateur composite est acceptable au regard :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– du nombre important d'alternatives thérapeutiques disponibles dans l'indication ;</li> <li>– de la représentativité du bras TPC de l'essai TROPICS-02 de la pratique courante. D'une part, les chimiothérapies du bras TPC représentent près de 60% des</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |         |

Tableau 6. Traitement à l'étude – chimiothérapie au choix de l'investigateur (TPC), n (%) – source : rapport technique de l'industriel après échange technique - février 2024

| Chimiothérapie | TROPICS-02<br>(n = 271) |
|----------------|-------------------------|
| Eribuline      | 130 (48,0%)             |
| Vinorelbine    | 63 (23,2%)              |
| Gemcitabine    | 56 (20,7%)              |
| Capécitabine   | 22 (8,1%)               |

Analyse de sensibilité :

- répartition des traitements au sein du bras TPC selon les données ESME (RDCR +4%) ;
- considération de l'éribuline seule (RDCR +18,4%).

Comparateurs non retenus :

- les autres chimiothérapies recommandées dans l'indication : cyclophosphamide, paclitaxel, epirubicine, doxorubicine, fluorouracile et docétaxel ;
- le trastuzumab déruxtécán (ENHERTU) recommandé chez les patients atteints d'un cancer du sein RH+/HER2- faible métastatique, soit une sous-population de l'AMM de TRODELVY. L'exclusion est justifiée par l'industriel notamment en raison :
  - de l'absence d'essai comparatif direct ;
  - de l'impossibilité de conduire une méta-analyse en réseau (différences entre les critères d'inclusion des deux essais et les caractéristiques des patients à l'inclusion) ou une comparaison indirecte ajustée à la population (PAIC) (effectif des pseudo-populations post-ajustement trop limité : seulement 65 patients du bras TRODELVY de l'essai TROPICS-02 correspondraient aux critères de chevauchement avec l'essai DESTINY-Breast04).

- traitements reçus par les patients français dans l'indication (données issues de la cohorte ESME). D'autre part, les proportions d'utilisation des chimiothérapies du bras TPC sont cohérentes avec la pratique courante (usage privilégié de l'éribuline dans l'indication évaluée) ;
- des résultats de l'analyse considérant une répartition des chimiothérapies alternative et associée à une augmentation du RDCR de +4%.

Cependant, un faisceau d'éléments interroge sur la pertinence de ce bras comparateur composite et par extension, sur l'appréciation de l'efficacité du sacituzumab govitecan qui en découle. Ces éléments sont décrits ci-après :

- la supériorité de l'éribuline par rapport au TPC (26% vinorelbine, 18% gemcitabine, 18% capécitabine) sur la survie globale a été démontrée dans le cadre de l'essai clinique EMBRACE 305 ;
- les analyses en sous-groupes réalisées (TROPICS-02), bien qu'exploratoires, semblent corroborer l'hétérogénéité de l'effet des mono-chimiothérapies sur la survie sans progression et la survie globale (cf. Figure 31 et Figure 33 du complément C) ;
- les tests d'interaction (cf. Figure 32 et Figure 34 du complément C) spécifiques des analyses en sous-groupes définis en fonction de la nature de la mono-chimiothérapie semblent être significatifs. Les p-value associées à la PFS et à l'OS sont respectivement de 0,0003 et de 0,0103.

Au regard de ces éléments, le choix de modéliser un comparateur unique est susceptible de sous-optimiser la chimiothérapie « éribuline » et de biaiser l'estimation de l'efficacité dans l'indication. Toutefois, l'impact de ce choix est en partie exploré dans le cadre d'une analyse de sensibilité évaluant l'efficacité du sacituzumab govitecan par rapport à l'éribuline seule, analyse associée à une augmentation du RDCR de 18,4% (280 846 €/QALY). Les résultats de cette analyse semblent confirmer l'intérêt qu'il y aurait eu à considérer les interventions TPC (hors éribuline), éribuline et sacituzumab govitecan indépendamment les unes des autres afin de disposer d'une analyse économique informative.

En définitive, la modélisation d'un bras comparateur composite unique est associée à une incertitude en partie explorée, et est susceptible d'avoir un impact sur l'estimation de l'efficacité du sacituzumab govitecan.

Concernant l'exclusion du trastuzumab déruxtécán des comparateurs

Importante

| Évaluation déposée par l'industriel | Analyse critique SEM                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | Réserve |
|-------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------|
|                                     | <p>L'exclusion du trastuzumab déruxtécan des comparateurs retenus en analyse de référence est justifiée en raison de l'impossibilité d'estimer une efficacité relative entre les interventions. La justification de l'industriel repose sur :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– l'impossibilité de réaliser une comparaison indirecte non ajustée compte tenu des différences entre les essais cliniques TROPICS-02 et DESTINY-Breast04, notamment en termes de nombre de lignes de traitement antérieur reçues ;</li> <li>– les effectifs des pseudo-populations après ajustement jugés trop restreints pour conduire une PAIC (n=65) Selon l'industriel, une PAIC n'était pas faisable en raison de la taille de l'échantillon des pseudo-population considérées trop limitée.</li> </ul> <p>Ainsi, compte tenu du développement concomitant du trastuzumab déruxtécan et du sacituzumab govitecan, et de l'impossibilité d'estimer une efficacité relative robuste entre le sacituzumab govitecan et le trastuzumab déruxtécan, l'exclusion du trastuzumab déruxtécan des comparateurs de l'analyse de référence est acceptable. <b>Cependant, la transposabilité la présente analyse à la pratique courante n'est donc pas assurée, et l'efficacité du sacituzumab govitecan par rapport au trastuzumab déruxtécan est inconnue chez les patients HER2 faible.</b></p> |         |

## Modélisation

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |            |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|
| <p><b>Population simulée</b> : population ITT de l'essai clinique TROPICS-02, de phase III, incluant 543 patients avec un suivi médian de 12,8 mois (principales caractéristiques présentées au Tableau 20, cf. Complément C).</p> <p>Transposabilité de la population simulée à celle de la population de l'indication en France (Tableau 20 et Tableau 21, cf. Complément C) : comparaison des caractéristiques des populations suivantes :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– la cohorte ESME (N=1 099) ;</li> <li>– les données de l'accès précoce (N=948).</li> </ul> <p><i>Analyse de sensibilité :</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– caractéristiques de la population de l'AP et de la population française TROPiCS-02 en termes d'âge et de poids (RDCR -5,4 et -5,1% respectivement)</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>– La population simulée n'est pas cohérente avec l'objectif de l'analyse. L'analyse actuelle repose principalement sur les données de l'essai TROPiCS-02, ayant inclus spécifiquement des patients adultes atteints de cancer du sein RH+/HER2- localement avancé ou métastatique ayant progressé après traitement par inhibiteur de CDK 4/6, hormonothérapie, taxane quel que soit le stade, et au moins 2 chimiothérapies au stade métastatique. L'essai TROPICS-02 a permis d'évaluer l'efficacité du sacituzumab govitecan uniquement chez les patients précédemment traités par deux chimiothérapies, et non pas deux traitements systémiques tel que formulé dans l'objectif. La différence entre la population simulée et l'objectif n'a pas été discutée par l'industriel. Une incertitude demeure sur l'efficacité du sacituzumab govitecan chez les patients précédemment traités par le trastuzumab déruxtécan.</li> <li>– La population simulée présente des caractéristiques globalement cohérentes avec celles des patients de la cohorte ESME et des patients de l'accès précoce (AP) (notamment en termes de sexe ratio, d'âge et de poids). Toutefois, quelques différences peuvent être soulignées :</li> </ul> | Importante |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|

| Évaluation déposée par l'industriel                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | Analyse critique SEM                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | Réserve |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------|
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | <ul style="list-style-type: none"> <li>• en raison de l'exclusion des patients avec un score ECOG &gt; 1 dans l'essai TROPICS-02, les patients de la population simulée sont dans un meilleur état de santé que ceux de la cohorte ESME et de l'AP. La part de patients avec un score ECOG &gt; 1 est respectivement de 27,2% et 11,1% dans la cohorte ESME et l'AAP ;</li> <li>• les patients de l'accès précoce semblent plus avancés dans leur prise en charge du cancer que les patients de l'essai TROPICS-02 : 47% des patients de l'AP ont reçu plus de 5 lignes de chimiothérapie antérieure au stade métastatique, contre quasiment aucun patient dans l'essai TROPICS-02 ;</li> <li>• la localisation des métastases diffère entre la population simulée et les données de l'AP, avec notamment 85,8% de patients de l'essai présentant des métastases hépatiques contre 56,7% des patients de l'AP.</li> </ul> <p>L'impact de ces différences sur les résultats de l'analyse n'est pas discuté par l'industriel.</p>                                                                    | Mineure |
| <p><b>Modèle :</b> Modèle de survie partitionnée de type « aire sous la courbe ».</p> <p><b>Etats du modèle :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Survie sans progression (SSP) ;</li> <li>– Survie post-progression (SPP) ;</li> <li>– Décès</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | Le modèle retenu est acceptable compte tenu de l'histoire de la pathologie et la disponibilité des données.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | Aucune  |
| <p><b>Méthodes d'estimation des événements intercurrents</b></p> <p><b>Effets indésirables :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Les EI de grade <math>\geq 3</math> avec une fréquence <math>\geq 3</math> % dans l'essai TROPICS-02 sont intégrés dans le modèle.</li> <li>– Les diarrhées de grade 2 sont également incluses.</li> </ul> <p><b>Durée de traitement :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Les arrêts de traitements sont modélisés via les durées de traitement observées dans l'essai TROPICS-02 (i.e courbe de Kaplan Meier).</li> </ul> <p><b>Traitements post-progression :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Les traitements ultérieurs reçus à une fréquence <math>\geq 2</math> % dans l'essai TROPICS-02 sont intégrés dans le modèle.</li> </ul> | <p><b>Effets indésirables :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Le seuil retenu (<math>\geq 3</math> %) permet de modéliser 65% des EI de grade <math>\geq 3</math> pour le bras sacituzumab govitecan et 64% pour le bras TPC. Le choix du seuil est insuffisamment discuté par l'industriel, et en raison du surcroît de toxicité du sacituzumab govitecan, notamment en termes d'incidence des EI de grade <math>\geq 3</math>, un seuil de 1% aurait été préférable. L'impact attendu sur les résultats reste faible.</li> </ul> <p><b>Durée de traitement :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– L'utilisation directe des données de Kaplan Meier observées dans l'essai clinique pour la modélisation de la durée de traitement est acceptable, compte tenu des nombres de patients susceptibles d'être traités à la fin du suivi : <ul style="list-style-type: none"> <li>• aucun patient à risque au 24<sup>ème</sup> mois dans le bras TPC;</li> <li>• 2 patients à risque au 33<sup>ème</sup> mois dans le bras sacituzumab govitecan ;</li> </ul> </li> </ul> | Mineure |

| Évaluation déposée par l'industriel                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | Analyse critique SEM                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | Réserve |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------|
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | <p><b>Traitements post-progression :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Le seuil retenu (<math>\geq 2\%</math>) permet de modéliser 76 % des traitements ultérieurs reçus dans le bras sacituzumab govitecan et 73 % des traitements ultérieurs reçus dans le bras TPC. La prise en compte d'un seuil <math>\geq 1\%</math> permettrait de modéliser 84 % des traitements ultérieurs reçus dans le bras sacituzumab govitecan et 80 % des traitements ultérieurs reçus dans le bras TPC.</li> </ul>                                                         |         |
| <p><b>Gestion de la dimension temporelle</b></p> <p>Simulation :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Durée de simulation : 8 ans ;</li> <li>– Cycles : 1 semaine, avec correction de demi-cycle.</li> </ul> <p>Hypothèse d'extrapolation :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Extrapolation des courbes de Kaplan-Meier observées dans l'essai TROPICS-02 pour la SG à partir de T0, via une fonction paramétrique (conformément aux recommandations du DSU 14 du NICE, [Decision Support Unit, Latimer et al, 2013]) ;</li> <li>– Effet relatif supposé maintenu dans le temps ;</li> <li>– Scores d'utilité supposés constants dans le temps.</li> </ul> | <p>La durée de simulation et des cycles sont acceptables compte tenu de l'histoire de la pathologie et des données cliniques disponibles.</p> <p>L'hypothèse d'un effet relatif maintenu au cours de l'horizon temporel est acceptable en raison du nombre suffisant d'événements observés <i>au cut off</i> de décembre 2022 pour la SSP et la SG. De plus, ce choix est testé en analyse de sensibilité en considérant un effet traitement nul après la durée de traitement et un effet traitement décroissant dans le temps (RDCR +42,5% et +0,6% respectivement).</p> | Aucune  |
| <p><b>Intégration des données cliniques</b></p> <p><b>Source des données de survie (SG et SSP) et des durées de traitement</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Données de survie globale, de survie sans progression et de durée de traitement issues de l'essai TROPICS-02, au <i>cut-off</i> de décembre 2022.</li> </ul> <p><b>Méthode d'estimation des données de survie et des durées de traitement</b></p> <p><b>Survie sans progression (SSP) et durée des traitements</b></p>                                                                                                                                                                            | <p><b>Concernant l'intégration de la SSP et de la durée de traitement</b></p> <p>La modélisation de la SSP et des durées de traitement directement à partir des courbes de KM issues de l'essai clinique TROPICS-02 est acceptable en raison du nombre de patients exposés au risque de décès ou de progression égal à 0 à la fin du suivi.</p> <p><b>Concernant l'intégration de la survie globale</b></p> <p>De manière générale, les étapes du processus d'extrapolation de la SG sont justifiées et méthodologiquement acceptables.</p>                               |         |

| Évaluation déposée par l'industriel                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | Analyse critique SEM                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | Réserve        |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------|
| <p>– Utilisation « directe » des données de Kaplan Meier observées dans l'essai clinique, sans extrapolation nécessaire, compte tenu du taux de patients proche de 0% dans les deux bras de traitements à la fin du suivi lors de l'analyse à la date de point de décembre 2022.</p> <p><b>Survie globale (SG)</b></p> <p>Au vu de l'invalidité de l'hypothèse des risques proportionnels et de l'acceptabilité de l'hypothèse du temps accélérés d'événements (AFT), les modèles paramétriques de type AFT ont été établis de manière dépendante pour les deux groupes de traitement, conformément aux recommandations du NICE DSU 14 (12).</p> <p>La validité des hypothèses des risques proportionnels et du temps accélérés d'événements ont été analysées tel que décrit ci-après (cf. Figure 8, Complément C) :</p> <p>– Vérification de l'hypothèse de proportionnalité des risques entre les stratégies thérapeutiques pour les données de SG, via :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• une inspection visuelle des courbes de logarithme de risques cumulés : en faveur d'un rejet de l'hypothèse ;</li> <li>• une inspection visuelle des résidus de Schönefeld ainsi qu'un test statistique associé, ne permet pas de rejeter l'hypothèse (avec une p-value &gt;0,05) ;</li> <li>• une inspection visuelle des courbes du log-HR en fonction du log-temps : en faveur d'un rejet de l'hypothèse.</li> </ul> <p>– L'inspection visuelle des QQL-plot (Graphique Quantile-Quantile d'ajustement entre la distribution réelle et la distribution théorique) suggère que la dynamique de survenue des événements suit un modèle de type AFT (<i>Accelerated failure time model</i>) (cf. Figure 9, Complément C).</p> <p>La prise en compte d'un modèle AFT dans l'extrapolation de la survie induit une dynamique différente de celle d'un modèle à « hasard proportionnel » (PH) : l'hypothèse AFT signifie que l'effet des covariables est multiplicatif par rapport au temps de survie. Alors qu'un modèle de type PH décrit un effet multiplicatif par rapport au risque.</p> | <p>Le recours à un modèle de type AFT pour l'extrapolation de la SG est justifié au regard des résultats de l'inspection visuelle des QQL-plot qui suggère que la survie des décès suit un modèle de type AFT.</p> <p>Les implications et spécificités des modèles de type AFT ont été précisées par l'industriel (notamment cf. Tableau 23 – Complément C). La discussion relative à la sélection de la fonction log-logistique afin d'extrapoler les données de SG dans le cadre du modèle AFT sur la base des critères AIC et BIC et de la plausibilité clinique des résultats est limitée.</p> <p>Les critères AIC et BIC de fonctions alternatives dans le cadre de l'extrapolation de données de SG (Gamma Généralisée, Gamma, Exponentielle et Gompertz) n'ont pas été présentées par l'industriel (à l'exception de la log-normal).</p> <p>L'industriel ne considère pas cliniquement plausibles les extrapolations de SG obtenues au moyen de fonctions Weibull, Gamma Généralisée, Gamma, Exponentielle et Gompertz, ces dernières conduisent à un croisement des courbes de SG des bras sacituzumab govitecan et TPC.</p> <p>L'analyse de sensibilité en scénario explorant l'incertitude sur l'extrapolation de la SG, à l'aide d'une extrapolation indépendante (sans modèle AFT) via la fonction log-logistique pour les deux bras de traitement, est associée à une diminution du RDCR de 6,3%.</p> <p>Toutefois les résultats de cette analyse sont à interpréter avec précaution, en raison de l'utilisation d'une fonction jugée cliniquement plausible mais qui n'est pas celle ajustant le mieux les données.</p> <p>Les résultats de l'analyse sont sensibles aux lois considérées pour l'extrapolation de la SG. A titre d'exemple, l'utilisation de d'une fonction Weibull pour le bras sacituzumab govitecan et log-logistique pour le bras TPC est associée à une augmentation du RDCR de 60,4%.</p> <p>L'utilisation directe des données de Kaplan Meier observées dans l'essai clinique pour la modélisation de la SSP est acceptable, compte tenu de la maturité des données. Des analyses de sensibilité considérant une extrapolation dépendante de la SSP à l'aide de fonctions log-normale et Weibull permettent d'explorer l'incertitude associée à ce choix de modélisation, et sont associées à des variations du RDCR de respectivement +2,2% et +0,2%.</p> | <p>Mineure</p> |

| Évaluation déposée par l'industriel                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | Analyse critique SEM                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | Réserve |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------|
| <p>La fonction log-logistique (modèle AFT) a été retenue afin de d'extrapoler les données de SG des bras sacituzumab govitecan et TPC. La sélection a reposé sur un arbitrage entre l'ajustement statistique aux données observées (évalué au moyen des critères AIC et BIC) et la plausibilité clinique de l'extrapolation (évaluée en comparant les données estimées aux données observées dans l'étude ESME [cohorte L3+]).</p> <p><i>Analyses de sensibilité :</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– extrapolation indépendante de la SG (RDCR -6,3%) ;</li> <li>– extrapolation dépendante de la SSP : fonction log-normale (RDCR +2,2%), fonction Weibull (RDRC +0,2%) ;</li> <li>– effet traitement : décroissant dans le temps (RDCR +0,6%), nul après la durée de traitement (+42,5%).</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |         |
| Validation                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |         |
| <p><b>Validation technique</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Contrôle des données d'entrée du modèle, ainsi que des formules associées et les macros à leur origine.</li> <li>– Vérifications réalisées par deux investigateurs impliqués dans la rédaction du présent dossier, ainsi qu'un acteur externe.</li> </ul> <p><b>Validation interne</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Exercice de validation réalisé en comparant les données de SG modélisées à 1 an, 2 ans et 3 ans, avec celles observées dans l'essai TROPICS-02 (cf. Tableau 68 et Tableau 69, complément C).</li> <li>– Cet exercice permet de souligner que le modèle AFT produit des extrapolations de la SG cohérentes avec les données observées lors du cut-off de décembre 2022.</li> </ul> <p><b>Validation externe</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Exercice réalisé à l'aide d'une comparaison des données de SG et de SSP, à 1 et 2 ans, issues de l'étude ESME pour une population correspondant à la population cible de TRODELVY, à savoir : les patients adultes atteints d'un cancer du sein avec récepteurs hormonaux positifs (RH+) et HER2-négatif non résécable ou métastatique ayant déjà reçu</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>– L'exercice de validation interne souligne la cohérence entre les données de SG modélisées et les données observées dans le cadre de l'essai clinique TROPICS-02 (au cut-off de décembre 2022).</li> <li>– L'exercice de validation externe souligne la cohérence entre les données de SG et de SSP simulées et celles observées en pratique courante issues de l'étude ESME.</li> <li>– L'exercice de validation croisée avec l'analyse économique soumise à l'agence HTA canadienne (CADTH) permet de suggérer une méthode d'extrapolation de la SG alternative.<br/>La SG a été modélisée par morceau (prise en compte directement de la courbe de KM, puis de l'extrapolation de la SG par fonction log-logistique). L'impact de ce choix sur les résultats est inconnu en l'absence d'analyse de sensibilité spécifique.<br/>Des différences attendues en termes de scores d'utilité (mais du même ordre de grandeur) et de coûts peuvent être également identifiées.</li> </ul> | Aucune  |

| Évaluation déposée par l'industriel                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | Analyse critique SEM | Réserve |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------|---------|
| <p>une hormonothérapie, au moins deux traitements systémiques additionnels au stade avancé de la maladie (cf. Tableau 70, complément C).</p> <p><b>Validation croisée</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Exercice de validation croisée avec l'évaluation économique soumise auprès de l'agence HTA canadienne (CADTH) (cf. Tableau 71, complément C).</li> </ul> |                      |         |

## Estimation de l'utilité

### Sources de données

- Recueil de données au cours de l'essai clinique TROPiCS-02, via le questionnaire EQ-5D-5L. Taux de complétion de 82% à la fin du traitement.
- Application des désutilités liées aux événements indésirables issues des publications de Lloyd et al. 2006 (13), de Bullement et al. 2019, d'un avis rendu par le NICE (TA423 [85]) et d'hypothèses (désutilités égales à la moyenne des désutilités liées aux autres EI) (cf. Tableau 29, Complément C).
- Absence de gestion des données manquantes.

### Méthode d'estimation des scores d'utilité

- Questionnaire EQ-5D-5L (TROPiCS-02) converti en EQ-5D-3L via le mapping de van Hout et al., valorisé selon la matrice de pondération des préférences françaises.
- Modèle linéaire à effet mixte utilisé pour estimer les valeurs d'utilité moyennes pour chaque état de santé. Sélection des variables sur la base de leur significativité (testée dans le cadre de modèles univariés) ainsi que leur pertinence (c'est-à-dire les variables pouvant avoir un impact, en termes de qualité de vie, sur les états de santé et les événements pris en compte).

### Sources de données et données manquantes

Le choix de ne pas avoir recours à une méthode de gestion des données manquantes est justifié par l'industriel. Le taux de données EQ-5D-5L manquantes à la fin du traitement reste important (18%). L'évolution du taux de complétion des questionnaires de qualité de vie au cours de l'essai clinique TROPiCS-02 est similaire entre les bras sacituzumab govitecan et mix de chimiothérapies et rassure quant à l'interprétabilité des scores d'utilité estimés à partir de ces questionnaires.

De manière générale, les limites associées à l'hypothèse de données manquantes « *missing at random* » consécutive au recours à un modèle linéaire à effets mixtes, n'ont pas été discutées, à l'exception des implications moins fortes de cette hypothèse par rapport à celle considérant ces données « *missing completely at random* ».

Une comparaison entre les caractéristiques des patients (notamment sur les facteurs de risques) pour lesquels ces données ne sont pas disponibles et celles de ceux ayant répondu aux questionnaires aurait pu enrichir la discussion quant aux potentiels biais associés à l'estimation des scores d'utilité.

### Méthode d'estimation

L'approche retenue en analyse de référence afin d'estimer les scores d'utilité des différents états de santé (mapping du questionnaire EQ-5D-5L vers l'EQ-5D-3L, Van Hout et al. 2012 [15]) n'est pas conforme à la recommandation qui préconise l'utilisation de la matrice de pondération française du questionnaire EQ-5D-5L (Andrade et al. [17]). Les limites relatives aux scores d'utilité estimés doivent être discutées.

L'industriel justifie le recours aux données de EQ-5D-3L en raison :

- des scores estimés via le questionnaire EQ-5D-5L qui apparaissent élevés et non plausibles cliniquement ;

Mineure

| Évaluation déposée par l'industriel                                                                                            |                                           |                               |                                                                                                  | Analyse critique SEM                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | Réserve    |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------|-------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|
| Modèle multivarié à trois variables - source : rapport technique de l'industriel après échange technique - février 2024        |                                           |                               |                                                                                                  | <div>– du choix conservateur que cela représente, au vu des résultats obtenus via le questionnaire EQ-5D-5L présentés en analyse de sensibilité, et qui entraînent une diminution du RDCR de 18,9%.</div> <div>Compte tenu de l'évolution de la doctrine française de l'évaluation économique et de l'expérience récente du NICE sur cette problématique, le constat de valeurs élevées de scores d'utilité estimés à partir de la matrice de pondération française ne suffit pas à questionner la plausibilité des scores d'utilité.</div> <div>Le rationnel sous-jacent à l'utilisation des scores d'utilité estimé à partir du mapping de Van Hout et al. en analyse de référence est limité. Par ailleurs, les différentiels entre les scores d'utilité spécifiques des états pré-progression et post-progression, obtenus via le mapping de Van Hout et al. et via la valorisation de Andrade et al. sont similaires (respectivement de 0,05 et 0,03).</div> <div>Le choix de modéliser des scores d'utilité par état de santé identiques entre les traitements est acceptable, et cohérent avec l'utilisation des données de qualité de vie issues de l'essai TROPICS-02 mené en ouvert.</div> <div>Concernant le modèle linéaire à effets mixtes</div> <div>Le choix de ne pas différencier les scores d'utilité en fonction du traitement reçu est acceptable au regard de la non-significativité de la variable traitement quand ajoutée au modèle linéaire à effets mixtes de référence et du caractère conservateur de ne pas l'inclure.</div> <div>– Les spécifications du modèle linéaire à effets mixtes retenues en analyse de référence sont insuffisamment justifiées par l'industriel.</div> <div>– La discussion relative à la sélection des variables dont la significativité a été explorée dans le cadre de modèles univariés, afin de juger de leur inclusion dans le modèle multivarié final, est limitée.</div> <div>• En particulier, l'intégration de la variable « score EQ-5D-5L à l'inclusion » est justifiée par l'industriel uniquement en raison de sa significativité statistique. L'absence d'analyse de sensibilité relative à son intégration ne permet pas d'en explorer l'impact sur les résultats.</div> <div>• L'intégration de la variable « survenue d'un événement indésirable de grade 3+ » afin d'estimer un score d'utilité pour un état de santé « sans progression</div> | Importante |
| Variable prédictive                                                                                                            | Coefficient                               | ET                            | p-value                                                                                          |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |            |
| Intercept                                                                                                                      | 0,8974                                    | 0,0055                        | < 0,001                                                                                          |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |            |
| Score EQ-5D-5L à l'inclusion                                                                                                   | 0,6295                                    | 0,0369                        | < 0,001                                                                                          |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |            |
| Statut de la progression (SSP versus SPP)                                                                                      | -0,0315                                   | 0,0056                        | < 0,001                                                                                          |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |            |
| Survenue d'un événement indésirable de grade 3+ (oui versus non)                                                               | -0,0442                                   | 0,0075                        | < 0,001                                                                                          |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |            |
| Scores d'utilité introduits dans le modèle - source : rapport technique de l'industriel après échange technique - février 2024 |                                           |                               |                                                                                                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |            |
| Etat de santé                                                                                                                  | État ou événement                         | Valeur d'utilité (Ecart-type) | Référence                                                                                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |            |
| Analyse de référence                                                                                                           |                                           |                               |                                                                                                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |            |
| Scores d'utilité 3L estimés via le questionnaire EQ-5D-5L convertis en EQ-5D-3L via le mapping de Van Hout et al. (5).         | Score d'utilité pré-progression (sans EI) | 0,7383 (0,005)                | Essai TROPiCS-02 (questionnaire EQ-5D-5L converti en EQ-5D-3L via le mapping de van Hout et al.) |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |            |
|                                                                                                                                | Score d'utilité post-progression          | 0,6867 (0,010)                |                                                                                                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |            |
| Analyse de sensibilités                                                                                                        |                                           |                               |                                                                                                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |            |
| Scores d'utilité estimés directement via                                                                                       | Score d'utilité pré-progression (sans EI) | 0,8975                        | Essai TROPiCS-02                                                                                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |            |

| Évaluation déposée par l'industriel                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                                           |        |                                                                                                        | Analyse critique SEM                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | Réserve    |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------|--------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|
| le questionnaire EQ-5D-5L                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | Score d'utilité post-progression          | 0,8660 |                                                                                                        | et sans événement indésirable » et de prendre en compte les désutilités dues aux événements indésirables dans un second temps interroge, notamment sur l'absence effective de double comptage de l'impact de ces EI sur la qualité de vie.<br><br>Les analyses de sensibilité associées à la définition de ce modèle linéaire à effets mixtes sont limitées, l'impact sur les résultats associé à la prise en compte de combinaisons alternatives de covariables aurait pu être exploré. | Importante |
| Scores d'utilité estimés via le questionnaire EORTC QLQ-C30 convertis en EQ-5D-3L via le mapping de Longworth                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | Score d'utilité pré-progression (sans EI) | 0,7257 | Essai TRO-PiCS-02 (questionnaire EORTC QLQ-C30) converti en EQ-5D-3L via le mapping de Longworth (128) |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |            |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | Score d'utilité post-progression          | 0,6789 |                                                                                                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |            |
| <p>Les scores d'utilité 3L estimés via le mapping de Longworth et al. (16) à partir de questionnaires de qualité de vie spécifiques EORTC QLQ-C30 collectés lors de l'essai clinique TROPICS-02 sont cohérents avec ceux considérés en analyse de référence. Le mapping de Longworth et al. (16) a également fait l'objet d'une validation externe (Doble B, 2016).</p> <p><i>Analyses de sensibilité :</i></p> <ul style="list-style-type: none"><li>– données d'utilité estimées directement à partir du questionnaire EQ-5D-5L (15) (RDCR -18,9%) ;</li><li>– données d'utilité estimées à partir du questionnaire EORTC QLQ-C30 et converties en EQ-5D-3L via le mapping de Longworth (16) (RDCR 1,4%) ;</li><li>– désutilités issues de la littérature (RDCR 0,5%) ;</li><li>– exclusion des désutilités liées aux EI (RDCR 0,6%).</li></ul> |                                           |        |                                                                                                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |            |

### Estimation des coûts

Les coûts sont exprimés en €, 2022.

Les postes de coûts pris en compte dans l'analyse de référence sont :

- les coûts d'acquisition des traitements ;
- les coûts d'administration des traitements ;
- les coûts liés au suivi de la pathologie (notamment consultations médicales, actes techniques, actes biologiques) ;
- les coûts associés aux événements indésirables liés au traitement ;

Les différentes catégories de coûts et leur valorisation sont décrites.

#### Concernant l'intégration des postes de coûts dans le modèle :

Un effort lié à l'intégration des coûts dans le modèle en vue de leur évaluation a été noté à la suite de l'échange technique, toutefois certaines données d'entrée intermédiaires demeurent saisies de manière « brute » ;

Il était attendu que les sources disponibles sous la forme de feuille Excel soit intégrées directement dans le modèle afin d'en faciliter l'évaluation.

| Évaluation déposée par l'industriel                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | Analyse critique SEM                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | Réserve        |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>– les coûts de traitement des lignes ultérieures dans les deux bras (y compris coûts d'administration) ;</li> <li>– les coûts de transport (s'appliquant aux coûts d'administration des traitements, aux coûts associés aux événements indésirables et aux coûts de fin de vie) ;</li> <li>– les coûts de fin de vie.</li> </ul> <p>Les sources disponibles pour estimer la consommation de soins et la valoriser dans le cadre de la prise en charge sont les suivantes :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– RCP des différentes interventions ;</li> <li>– Etude TROPICS-02 ;</li> <li>– BDM_iT ;</li> <li>– ENCC MCO 2019 et HAD 2020 ;</li> <li>– Données de la CCAM ;</li> <li>– NABM ;</li> <li>– Rapport de la Cour des Comptes de 2019 ;</li> <li>– Étude de Santé Publique France sur le recours aux soins palliatifs des personnes décédées en 2013 en France selon leurs caractéristiques et pathologies ;</li> <li>– Rapport du Conseil National de l'Ordre des Médecins de 2013 (Constats et Certificats de décès à domicile ou sur site privé ou public : aspects éthiques et déontologiques) ;</li> <li>– Avis d'experts.</li> </ul> <p><i>Analyses de sensibilité :</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– <i>Coût des traitements des lignes ultérieures identiques entre les 2 bras (RDCR +10,8%) ;</i></li> <li>– <i>Application d'une perte de 100% reliquats (RDCR +13,9%) ;</i></li> <li>– <i>Optimisation des flacons de 100% (RDCR -0,9%) ;</i></li> <li>– <i>Doublement des fréquences des soins liés au suivi des patients (RDCR 2,6%)</i></li> <li>– <i>Exclusion des coûts des EI (RDCR -2,5%) ;</i></li> <li>– <i>Prise en compte des coûts de traitements de prémédication sous l'hypothèse d'une délivrance en ville (RDCR +2,4%).</i></li> </ul> | <p>La prise en compte d'intensités de dose relative spécifiques des différentes interventions (sacituzumab govitecan et les différentes chimiothérapies composant le TPC) est susceptible d'être en faveur du sacituzumab govitecan, comme en attestent les analyses de sensibilité déterministes spécifiques de ce paramètre. Ce choix est associé à des limites, notamment en raison des incertitudes sur la transposabilité de la RDI estimée dans le cadre de l'essai clinique TROPICS-02 à la pratique courante.</p> <p>Toutefois, l'industriel à explorer l'incertitude relative à l'hypothèse d'une perte de 6,2% des reliquats de flacons via des analyses de sensibilité considérant respectivement une optimisation des flacons à 100% (RDCR -0,9%) et une perte de 100% (RDCR +13,9%) des reliquats.</p> <p><b>Concernant la valorisation des coûts liés aux événements indésirables</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Les limites relatives à la sélection des EI intégrés dans l'analyse – cf. section événements intercurrents – rendent incertaine la valorisation des coûts liés aux EI. L'impact sur les résultats est toutefois attendu limité.</li> </ul> <p><b>Concernant le traitement des patients en post-progression</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– La prise en compte du sacituzumab govitecan et du trastuzumab déruxtécane parmi les traitements post-progression interroge. Les répartitions des traitements post-progression sont différenciées selon le traitement en pré-progression ; les patients initialement traités par TPC sont respectivement traités à 7,1% et 3,5% par sacituzumab govitecan et trastuzumab déruxtécane (soit plus de 10% des patients en post-progression), contre 0,6% et 1,4% pour les patients initialement traités par sacituzumab govitecan.</li> </ul> <p>Ce choix semble incohérent avec la méthode d'estimation des SG modélisées, et plus particulièrement avec la volonté de ne pas considérer comme cliniquement plausible toute méthode d'extrapolation conduisant à estimer une survie globale extrapolée des patients traités en pré-progression par TPC (puis par sacituzumab govitecan (ou trastuzumab déruxtécane) en post-progression) supérieure à celle de patient initialement traité par l'intervention. Les choix de modélisation en termes d'extrapolation et de valorisation des coûts semblent alors en défaveur du TPC.</p> | <p>Mineure</p> |

| Évaluation déposée par l'industriel                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | Analyse critique SEM                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | Réserve       |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------|
| <b>Exploration de l'incertitude</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |               |
| <p><b>Analyses de sensibilité déterministes sur la variabilité des paramètres (DSA)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– 28 paramètres ont été testés, considérant les bornes des IC95% lorsque disponibles, et à défaut les bornes arbitraires (+/- 10%) ;</li> <li>– Variables testées : par ex. durée de traitement, coût hebdomadaire d'acquisition, intensité de dose relative (les 10 premiers paramètres sont présentés dans le [complément C]).</li> </ul> <p><b>Analyses de sensibilité déterministes en scénarios</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– <b>Choix structurants</b> : taux d'actualisation (0% ; 4%), horizon temporel (5 ans ; 10 ans) ;</li> <li>– <b>Population simulée</b> : âge (59 ans et 65 kg – patients français de l'essai clinique TROPICS-02 ; 61 ans et 65 kg – patients inclus dans l'accès précoce)</li> <li>– <b>Comparateurs</b> (Répartition des chimiothérapies du bras TPC telles qu'observée dans l'essai clinique) : Répartition de l'étude ESME / Eribuline seule ;</li> <li>– <b>Données d'efficacité</b> : extrapolation des données de SG (Extrapolation indépendante avec fonction log-logistique), effet traitement à long terme (décroissance de l'effet traitement à partir de la fin du traitement de l'essai clinique ; effet traitement nul à partir de la fin du traitement de l'essai clinique), intégration des courbes de KM (extrapolation des courbes de SSP selon une approche dépendante avec la fonction log-normale ; extrapolation des courbes de SSP selon une approche dépendante avec la fonction Weibull) ;</li> <li>– <b>Scores d'utilité</b> : méthode d'estimation des utilités (utilisation des scores d'utilité issus directement du questionnaire EQ-5D-5L ; utilisation des scores d'utilité issus du questionnaire EORTC QLQ-C30 et convertis en EQ-5D-3L via le mapping de Longworth), application de désutilités liées aux EI (exclusion des désutilités, application des désutilités issues de la littérature) ;</li> <li>– <b>Les coûts</b> : coûts de suivi ; coûts liés aux EI ; Coûts des traitements de prémédication ; optimisation des flacons ; prix du sacituzumab govitecan.</li> </ul> | <p>De manière générale, les résultats des analyses de sensibilité déterministes et probabilistes sont décrits, mais manquent de discussion.</p> <p><b>Concernant l'intégration de la durée de traitement :</b></p> <p>La durée de traitement (TTD) est intégrée dans les analyses de sensibilité déterministes et probabilistes ;</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– dans la DSA : la TTD est intégrée à partir des bornes inférieures et supérieures de l'intervalle de confiance à 95 % des données de la courbe de Kaplan Meier (KM) de l'essai clinique ;</li> <li>– dans la PSA, la TTD est intégrée à partir des erreurs-types de la courbe de KM.</li> </ul> <p>Il résulte de ces analyses que la durée de traitement de TRODELVY est le paramètre dont la variabilité (dans le cadre de la DSA) a le plus d'impact sur les résultats du modèle (-31 % pour la borne basse et +37 % pour la borne haute). Ces résultats soulignent la nécessité d'interpréter les résultats de l'analyse au regard de l'estimation de cette durée de traitement.</p> | <p>Aucune</p> |

| Évaluation déposée par l'industriel                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | Analyse critique SEM | Réserve |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------|---------|
| <p><b>Analyse de sensibilité probabiliste (PSA) :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Nombre de simulations : 1 000</li> <li>– 34 paramètres varient simultanément dans le cadre de la PSA.</li> <li>– Caractéristiques patients, paramètres d'efficacité et de tolérance, scores d'utilité, paramètres des coûts. La liste des distributions utilisées sont rapportées dans le complément C (cf. Tableau 73).</li> </ul> <p>Le détail des analyses explorant l'incertitude est présenté en complément C, section 4.7.3.</p> |                      |         |

### 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

Résultats

Sur un horizon temporel de 8 ans, le traitement de sacituzumab govitecan est associé à un gain de QALY et à un coût supplémentaire par rapport au bras standard. Le traitement par sacituzumab govitecan constitue une stratégie coût-efficace associée à un RDCR de 237 255 €/QALY, soit 169 985 €/AVG.

| Stratégie             | Coûts (€) | AVs  | QALYs | RDCR (€/AV) | RDCR (€/QALY) |
|-----------------------|-----------|------|-------|-------------|---------------|
| TPC                   | 42 042 €  | 1,42 | 1,00  | 169 985     | 237 255 €     |
| Sacituzumab govitecan | 93 608 €  | 1,72 | 1,22  |             |               |

Analyse probabiliste associée

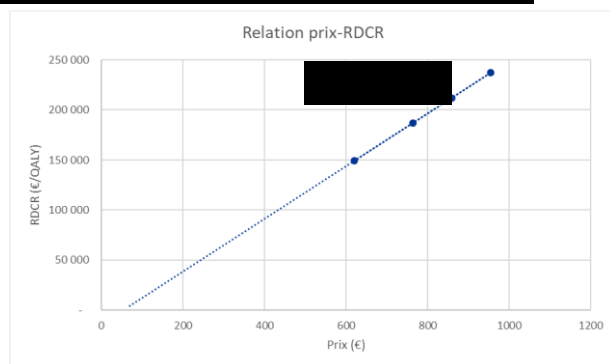
Analyses probabilistes

La probabilité de 80% pour le sacituzumab govitecan d'être efficace est atteinte pour une disposition à payer de 400 000 €/QALY

Courbe d'acceptabilité – critère de résultats €/QALY - source : rapport technique de l'industriel après échange technique - février 2024

| Willingness to Pay (€) | Probabilité Trodelvy® (%) | Probabilité TPC (%) |
|------------------------|---------------------------|---------------------|
| 0                      | 0                         | 100                 |
| 200 000                | 10                        | 90                  |
| 400 000                | 80                        | 20                  |
| 600 000                | 95                        | 5                   |
| 800 000                | 98                        | 2                   |
| 1 000 000              | 100                       | 0                   |

Variation du RDCR en fonction du prix



### Exploration de l'incertitude

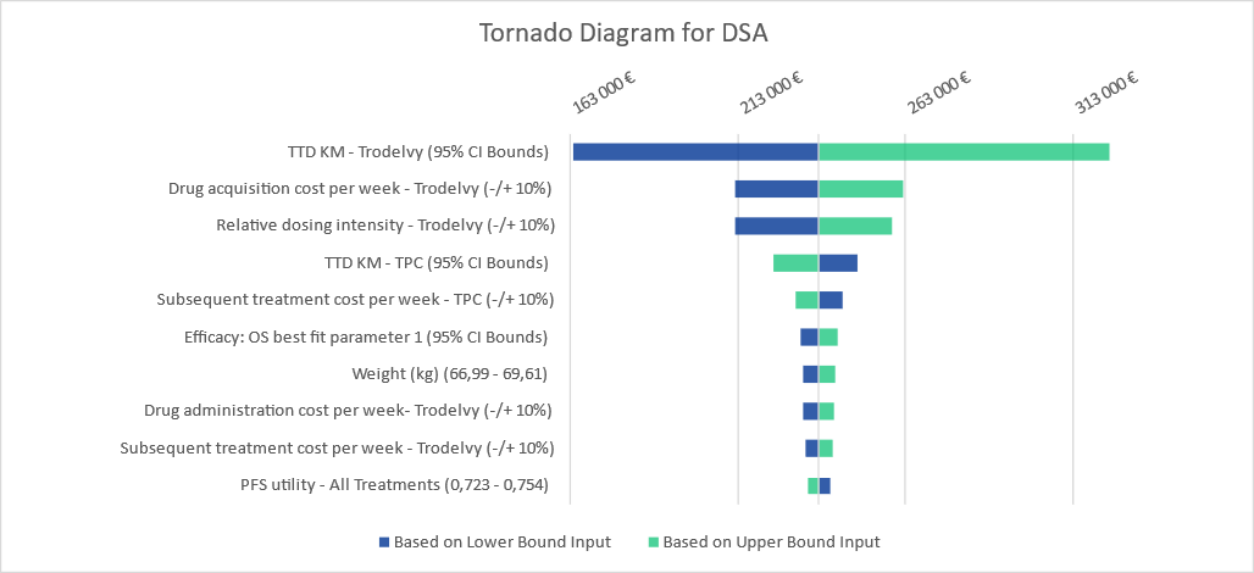
#### Principales sources d'incertitude - analyses de sensibilité déterministes en scénarios

| Analyse en scénario                                         | Δ Coûts  | Δ AV | Δ QALY | RDCR / QALY | RDCR / AVG | Δ RDCR / AVG<br>analyse de réfé-<br>rence | Δ RDCR / QALY<br>analyse de réfé-<br>rence |
|-------------------------------------------------------------|----------|------|--------|-------------|------------|-------------------------------------------|--------------------------------------------|
| Analyse de référence                                        | 51 565 € | 0,30 | 0,22   | 237 255 €   | 169 985 €  | -                                         | -                                          |
| Horizon temporel 5 ans                                      | 51 274 € | 0,27 | 0,19   | 266 838 €   | 192 272 €  | 13,1 %                                    | 12,5 %                                     |
| Eribuline seule                                             | 44 329 € | 0,21 | 0,16   | 280 846 €   | 206 896 €  | 21,7 %                                    | 18,4 %                                     |
| Effet traitement nul                                        | 50 953 € | 0,21 | 0,15   | 338 034 €   | 246 918 €  | 45,3 %                                    | 42,5 %                                     |
| Utilités estimée via EQ-5D-5L                               | 51 565 € | 0,30 | 0,27   | 192 413 €   | 169 985 €  | 0,0 %                                     | -18,9 %                                    |
| Coûts des traitements de lignes ul-<br>térieures identiques | 57 111 € | 0,30 | 0,22   | 262 770 €   | 188 265 €  | 10,8 %                                    | 10,8 %                                     |
| Perte de 100 % des reliquats                                | 58 745 € | 0,30 | 0,22   | 270 287 €   | 193 651 €  | 13,9 %                                    | 13,9 %                                     |
| Indemnité accès précoce<br>TRODELVY®                        | 58 527 € | 0,30 | 0,22   | 269 284 €   | 192 932 €  | 13,5 %                                    | 13,5 %                                     |

**Analyse de sensibilité déterministe sur les paramètres**

Les résultats des analyses de sensibilité déterministes en sont présentés qu'en €/QALY, les détails des résultats des analyses de sensibilité déterministes de l'analyse en €/AVG sont disponibles dans le Complément C.

**Figure 1. Diagramme en tornade analyse de référence (€/QALY) - source : rapport technique de l'industriel après échange technique - février 2024**



**Tableau 7. Résultats de l'analyse de sensibilité déterministe sur les paramètres du modèle (€/QALY) - source : rapport technique de l'industriel après échange technique - février 2024**

| Analyse principale – RDCR 237 255 € /QALY   |                     |           | RDCR associé à l'analyse |             | % variation du RDCR |         |
|---------------------------------------------|---------------------|-----------|--------------------------|-------------|---------------------|---------|
|                                             | Valeur de référence | Variation | Borne basse              | Borne haute | Min                 | Max     |
| Durée de traitement (DdT) – TRODELVY®       | Multiple            | IC95%     | 163 980 €                | 323 733 €   | -30,88 %            | 36,45 % |
| Coût hebdomadaire d'acquisition – TRODELVY® | 2 016 €             | +/- 10 %  | 212 093 €                | 262 418 €   | -10,61 %            | 10,61 % |
| Intensité de dose relative – TRODELVY®      | 0,9194              | +/- 10 %  | 212 339 €                | 259 098 €   | -10,50 %            | 9,21 %  |
| Durée de traitement (DdT) – TPC             | Multiple            | IC95%     | 248 750 €                | 223 669 €   | 4,84 %              | -5,73 % |

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

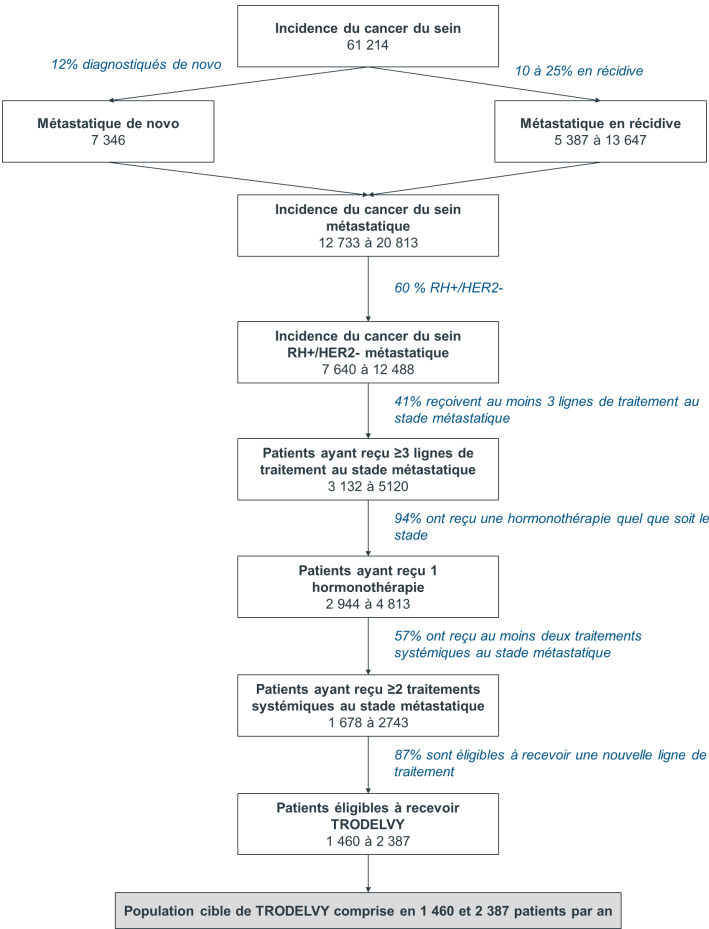
Ces résultats doivent être lus en tenant compte des réserves formulées dans l'avis de la CEESP.

| Évaluation déposée par l'industriel                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | Analyse critique SEM                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | Réserve |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------|
| <b>Objectif</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |         |
| Évaluer l'impact sur les dépenses de l'Assurance maladie de l'introduction de TRODELVY en monothérapie dans le traitement des patients adultes atteints de cancer du sein avec récepteurs hormonaux positifs (RH+) et HER2-négatif non résécable ou métastatique ayant déjà reçu une hormonothérapie, et au moins deux traitements systémiques additionnels au stade avancé de la maladie. | L'objectif de l'analyse d'impact budgétaire (AIB) est cohérent avec la demande de remboursement, de manière similaire à l'analyse d'efficience.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | Aucune  |
| <b>Choix structurants</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |         |
| <b>Perspective</b> : Assurance Maladie obligatoire                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | Conforme.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | Aucune  |
| <b>Horizon temporel</b> : 3 ans<br><br>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.<br><br><i>Analyses de sensibilité : 5 ans (IB +52%)</i>                                                                                                     | Le choix d'un horizon temporel de 3 ans en analyse de référence est acceptable au regard de la forte incertitude sur les parts de marché du sacituzumab govitecan dans l'indication, portée par la disponibilité attendue de sacituzumab govitecan chez les patients atteints d'un cancer du sein RH+/HER2- métastatique en 1 <sup>ère</sup> ligne de traitement d'ici 2026.<br><br>Bien que les parts de marché soient très incertaines au-delà des 3 premières années, l'analyse de sensibilité considérant un horizon temporel de 5 ans souligne l'importance de ce choix sur le niveau de l'impact budgétaire (IB +52%). | Aucune  |
| <b>Population d'analyse</b> : identique à celle de l'analyse de l'efficience.                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | La population d'analyse étant identique à celle de l'analyse de l'efficience, elle fait l'objet d'une analyse critique similaire.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | Mineure |

Évaluation déposée par l'industriel

**Population cible** : patients adultes atteints de cancer du sein avec récepteurs hormonaux positifs (RH+) et HER2-négatif non résecable ou métastatique ayant déjà reçu une hormonothérapie, et au moins deux traitements systémiques additionnels au stade avancé de la maladie.

Figure 2 : Estimation de la population cible – source : avis de CT de TRODELVY - décembre 2023



Analyse critique SEM

- L'estimation de la population cible de l'AIB est fondée sur l'avis de CT de TRODELVY du 20 décembre 2023 dans l'indication considérée.
- Le schéma de l'estimation de la population cible est clair et les étapes de calcul sont détaillées.
  - Les données relatives à l'incidence du cancer du sein et à la proportion de patients avec un cancer du sein métastatique reposent sur les données épidémiologiques de l'INCa.
  - Le taux de patients RH+/HER2-, ayant reçu au moins 3 lignes de traitement au stade métastatique dont une hormonothérapie et deux traitements systémiques repose sur les données issues de la cohorte ESME fourni par le laboratoire.

Réserve

Aucune

| Évaluation déposée par l'industriel                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |         |         |         | Analyse critique SEM                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | Réserve |         |         |                                               |      |  |  |                                  |      |      |      |  |  |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------|---------|---------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------|---------|---------|-----------------------------------------------|------|--|--|----------------------------------|------|------|------|--|--|
| <p>Tableau 8. Projections des données d'incidence de la population cible en France – source : rapport technique de l'industriel après échange technique – février 2024</p> <table><tr><th>Projection de la population</th><th>Année 1</th><th>Année 2</th><th>Année 3</th></tr><tr><td>Taux de croissance de la population française</td><td colspan="3">0,7%</td></tr><tr><td>Evolution de la population cible</td><td>1924</td><td>1937</td><td>1951</td></tr></table> <p>Analyses de sensibilité :</p> <ul style="list-style-type: none"><li>– Population cible – borne basse (IB -24%) ;</li><li>– Population cible – borne haute (IB +24%).</li></ul> |         |         |         | Projection de la population                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | Année 1 | Année 2 | Année 3 | Taux de croissance de la population française | 0,7% |  |  | Evolution de la population cible | 1924 | 1937 | 1951 |  |  |
| Projection de la population                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | Année 1 | Année 2 | Année 3 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |         |         |         |                                               |      |  |  |                                  |      |      |      |  |  |
| Taux de croissance de la population française                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | 0,7%    |         |         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |         |         |         |                                               |      |  |  |                                  |      |      |      |  |  |
| Evolution de la population cible                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | 1924    | 1937    | 1951    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |         |         |         |                                               |      |  |  |                                  |      |      |      |  |  |
| <p>Scénarios comparés :</p> <ul style="list-style-type: none"><li>– Un scénario sans TRODELVY : dans ce scénario, seul le groupe TPC est disponible ;</li><li>– Un scénario avec TRODELVY : dans ce scénario, TRODELVY est disponible, au côté du groupe TPC.</li></ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |         |         |         | Les options thérapeutiques intégrées dans les scénarios de l'AIB sont identiques à celles retenues dans l'analyse de l'efficience et soulèvent les mêmes limites, notamment celles liées à l'exclusion du trastuzumab déruxtécan (cf. section option comparées), et questionnent quant à la plausibilité des évolutions des dépenses estimées dans la part de l'indication commune aux deux spécialités. | Aucune  |         |         |                                               |      |  |  |                                  |      |      |      |  |  |
| Modélisation de l'AIB et hypothèses                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |         |         |         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |         |         |         |                                               |      |  |  |                                  |      |      |      |  |  |
| <p>Le modèle d'AIB a été réalisé sur Excel et se fonde sur les données de l'étude TROPiCS-02 ainsi que sur les résultats cliniques du modèle de l'analyse coût-efficacité.</p> <p>La structure du modèle repose sur une approche multi-cohortes ouvertes, basée sur la population cible de sacituzumab govitecan sur un horizon temporel de 3 ans.</p> <p>Des cohortes incidentes de patients sont suivies à partir de leur mise sous traitement par sacituzumab govitecan ou par chimiothérapie, afin d'évaluer les coûts chaque année.</p>                                                                                                               |         |         |         | Le choix d'un modèle de type multi-cohortes est cohérent avec l'histoire naturelle de la maladie, ainsi que les taux de survie observés et ceux simulés dans le cadre de l'analyse de l'efficience.                                                                                                                                                                                                      | Aucune  |         |         |                                               |      |  |  |                                  |      |      |      |  |  |

| Évaluation déposée par l'industriel                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | Analyse critique SEM                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | Réserve                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |  |                                                                                       |                                                                                       |                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                     |  |                                 |                                                                                                                                                                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                             |                                                 |                                                                                       |                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|---------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|----------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|---------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------|-------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p><b>Figure 3. Structure du modèle d'analyse d'impact budgétaire – source : rapport technique de l'industriel après échange technique - février 2024</b></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th><th>SCENARIO « SANS » TRODELVY®<br/>en 3<sup>ème</sup> ligne et plus post-hormonothérapie</th><th>SCENARIO « AVEC » TRODELVY®<br/>en 3<sup>ème</sup> ligne et plus post-hormonothérapie</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Population d'analyse</td><td colspan="2"> <b>Population</b> : « patients adultes atteints de cancer du sein avec récepteurs hormonaux positifs (RH+) et HER2-négatif non résécable ou métastatique ayant déjà reçu une hormonothérapie, et au moins deux traitements systémiques additionnels au stade avancé de la maladie » </td></tr> <tr> <td>Options thérapeutiques incluses</td><td> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Prise en charge actuelle <ul style="list-style-type: none"> <li>o Bras mixte de chimiothérapies (TPC)</li> </ul> </li> </ul> </td><td> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Prise en charge actuelle <ul style="list-style-type: none"> <li>o Bras mixte de chimiothérapies (TPC)</li> </ul> </li> <li>- Nouvelle stratégie incluant TRODELVY® en 3<sup>ème</sup> ligne et plus post-hormonothérapie : <ul style="list-style-type: none"> <li>o TRODELVY®</li> </ul> </li> </ul> </td></tr> <tr> <td>Parts de marché considérées</td><td>Prise en charge actuelle<br/>(Cf. section 3.4.3)</td><td>Hypothèses relatives à l'introduction de la nouvelle stratégie<br/>(Cf. section 3.4.3)</td></tr> <tr> <td>Postes de coûts inclus</td><td> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Coûts d'acquisition des traitements</li> <li>- Coûts d'administration des traitements</li> <li>- Coûts liés au suivi de la pathologie</li> <li>- Coûts associés aux événements indésirables liés au traitement</li> <li>- Coûts de traitements des lignes ultérieures</li> <li>- Coûts de transport</li> <li>- Coûts de fin de vie</li> </ul> </td><td> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Coûts d'acquisition des traitements</li> <li>- Coûts d'administration des traitements</li> <li>- Coûts liés au suivi de la pathologie</li> <li>- Coûts associés aux événements indésirables liés au traitement</li> <li>- Coûts de traitements des lignes ultérieures</li> <li>- Coûts de transport</li> <li>- Coûts de fin de vie</li> </ul> </td></tr> </tbody> </table> <div> Différentiel de coût :<br/> Impact budgétaire lié à la prise en charge de TRODELVY® indiqué dans la population des patients adultes atteints d'un cancer du sein avec récepteurs hormonaux positifs (RH+) et HER2-négatif non résécable ou métastatique ayant déjà reçu une hormonothérapie, et au moins deux traitements systémiques additionnels au stade avancé de la maladie (soit en 3<sup>ème</sup> ligne et plus post-hormonothérapie) </div> |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |  | SCENARIO « SANS » TRODELVY®<br>en 3 <sup>ème</sup> ligne et plus post-hormonothérapie | SCENARIO « AVEC » TRODELVY®<br>en 3 <sup>ème</sup> ligne et plus post-hormonothérapie | Population d'analyse | <b>Population</b> : « patients adultes atteints de cancer du sein avec récepteurs hormonaux positifs (RH+) et HER2-négatif non résécable ou métastatique ayant déjà reçu une hormonothérapie, et au moins deux traitements systémiques additionnels au stade avancé de la maladie » |  | Options thérapeutiques incluses | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Prise en charge actuelle <ul style="list-style-type: none"> <li>o Bras mixte de chimiothérapies (TPC)</li> </ul> </li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Prise en charge actuelle <ul style="list-style-type: none"> <li>o Bras mixte de chimiothérapies (TPC)</li> </ul> </li> <li>- Nouvelle stratégie incluant TRODELVY® en 3<sup>ème</sup> ligne et plus post-hormonothérapie : <ul style="list-style-type: none"> <li>o TRODELVY®</li> </ul> </li> </ul> | Parts de marché considérées | Prise en charge actuelle<br>(Cf. section 3.4.3) | Hypothèses relatives à l'introduction de la nouvelle stratégie<br>(Cf. section 3.4.3) | Postes de coûts inclus | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Coûts d'acquisition des traitements</li> <li>- Coûts d'administration des traitements</li> <li>- Coûts liés au suivi de la pathologie</li> <li>- Coûts associés aux événements indésirables liés au traitement</li> <li>- Coûts de traitements des lignes ultérieures</li> <li>- Coûts de transport</li> <li>- Coûts de fin de vie</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Coûts d'acquisition des traitements</li> <li>- Coûts d'administration des traitements</li> <li>- Coûts liés au suivi de la pathologie</li> <li>- Coûts associés aux événements indésirables liés au traitement</li> <li>- Coûts de traitements des lignes ultérieures</li> <li>- Coûts de transport</li> <li>- Coûts de fin de vie</li> </ul> |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | SCENARIO « SANS » TRODELVY®<br>en 3 <sup>ème</sup> ligne et plus post-hormonothérapie                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | SCENARIO « AVEC » TRODELVY®<br>en 3 <sup>ème</sup> ligne et plus post-hormonothérapie                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |  |                                                                                       |                                                                                       |                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                     |  |                                 |                                                                                                                                                                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                             |                                                 |                                                                                       |                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| Population d'analyse                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | <b>Population</b> : « patients adultes atteints de cancer du sein avec récepteurs hormonaux positifs (RH+) et HER2-négatif non résécable ou métastatique ayant déjà reçu une hormonothérapie, et au moins deux traitements systémiques additionnels au stade avancé de la maladie »                                                                                                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |  |                                                                                       |                                                                                       |                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                     |  |                                 |                                                                                                                                                                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                             |                                                 |                                                                                       |                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| Options thérapeutiques incluses                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Prise en charge actuelle <ul style="list-style-type: none"> <li>o Bras mixte de chimiothérapies (TPC)</li> </ul> </li> </ul>                                                                                                                                                                                                                  | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Prise en charge actuelle <ul style="list-style-type: none"> <li>o Bras mixte de chimiothérapies (TPC)</li> </ul> </li> <li>- Nouvelle stratégie incluant TRODELVY® en 3<sup>ème</sup> ligne et plus post-hormonothérapie : <ul style="list-style-type: none"> <li>o TRODELVY®</li> </ul> </li> </ul>                                          |  |                                                                                       |                                                                                       |                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                     |  |                                 |                                                                                                                                                                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                             |                                                 |                                                                                       |                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| Parts de marché considérées                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | Prise en charge actuelle<br>(Cf. section 3.4.3)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | Hypothèses relatives à l'introduction de la nouvelle stratégie<br>(Cf. section 3.4.3)                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |  |                                                                                       |                                                                                       |                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                     |  |                                 |                                                                                                                                                                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                             |                                                 |                                                                                       |                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| Postes de coûts inclus                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Coûts d'acquisition des traitements</li> <li>- Coûts d'administration des traitements</li> <li>- Coûts liés au suivi de la pathologie</li> <li>- Coûts associés aux événements indésirables liés au traitement</li> <li>- Coûts de traitements des lignes ultérieures</li> <li>- Coûts de transport</li> <li>- Coûts de fin de vie</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Coûts d'acquisition des traitements</li> <li>- Coûts d'administration des traitements</li> <li>- Coûts liés au suivi de la pathologie</li> <li>- Coûts associés aux événements indésirables liés au traitement</li> <li>- Coûts de traitements des lignes ultérieures</li> <li>- Coûts de transport</li> <li>- Coûts de fin de vie</li> </ul> |  |                                                                                       |                                                                                       |                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                     |  |                                 |                                                                                                                                                                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                             |                                                 |                                                                                       |                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |

Parts de marché et population rejointe

Parts de marché : scénario « sans sacituzumab govitecan »

Tableau 9. Distribution des parts de marché SANS l'introduction de sacituzumab govitecan – source : rapport technique de l'industriel après échange technique – février 2024

|              | Année 1 | Année 2 | Année 3 |
|--------------|---------|---------|---------|
| TPC (%)      | 100 %   | 100 %   | 100 %   |
| TRODELVY (%) | 0 %     | 0 %     | 0 %     |
| Total        | 100 %   | 100 %   | 100 %   |

Parts de marché : scénario « avec sacituzumab govitecan »

L'estimation des parts de marché repose sur les hypothèses suivantes :

- le besoin médical important ;
- la dynamique d'inclusion des patients dans l'accès précoce de sacituzumab govitecan ;
- la survie limitée des patients traités dans cette indication, entraînant une [REDACTED] progressive des parts de marché de sacituzumab govitecan.

Tableau 10. Distribution des parts de marché AVEC l'introduction de sacituzumab govitecan – source : rapport technique de l'industriel après échange technique – février 2024

|              | Année 1    | Année 2    | Année 3    |
|--------------|------------|------------|------------|
| TPC (%)      | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| TRODELVY (%) | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| Total        | 100 %      | 100 %      | 100 %      |

Analyses de sensibilité :

- Parts de marché : +10% (IB +9%) ;
- Parts de marché : -10% (IB -9%) ;
- Evolution [REDACTED] des parts de marché (IB +52%).

Les hypothèses relatives à l'estimation des parts de marché sont insuffisamment discutées.  
La plausibilité d'une [REDACTED] des parts de marché observées dès la 2<sup>e</sup> année de l'horizon temporel est incertaine et sa prise en compte est insuffisamment justifiée.  
  
Une analyse de sensibilité considérant des variations [REDACTED] de parts de marché a été réalisée, conduisant à une augmentation de l'IB de 52%.

Mineure

| Évaluation déposée par l'industriel                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | Analyse critique SEM                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | Réserve                          |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------|
| <b>Données cliniques mobilisées</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                                  |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>Les données cliniques utilisées sont cohérentes avec celles utilisées dans l'analyse de l'efficacité à savoir : durée de traitement, SG et SSP.</li> <li>La proportion de patients décédés ou ayant progressé correspond à la proportion cumulée observée dans les traces du modèle d'efficacité à l'issue de chaque année.</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | <p>Les données cliniques intégrées dans l'AIB sont spécifiques d'une population dont la transposabilité à la population française susceptible de bénéficier d'un traitement par sacituzumab govitecan n'est pas assurée. Les limites soulignées entre la population simulée et l'objectif de l'analyse de l'efficacité sont retrouvées dans le cadre de l'AIB développée.</p> <p>Les limites inhérentes à la modélisation de la SG identifiées dans le cadre de l'analyse de l'efficacité sont retrouvées dans l'analyse de l'impact budgétaire, à savoir le choix de la fonction log-logistique afin d'extrapoler les données de SG est insuffisamment documenté et justifié.</p>                                                                                                                    | <p>Importante</p> <p>Mineure</p> |
| <b>Coûts pris en compte</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                                  |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>Les postes de coûts considérés sont identiques à ceux de l'analyse d'efficacité à savoir : coûts d'acquisition des traitements, coûts d'administration des traitements, coûts liés au suivi de la pathologie, coûts associés aux événements indésirables, coûts de traitements des lignes ultérieures, coûts de transports, coûts de fin de vie.</li> <li>Les coûts ont été valorisés à partir des données de l'Assurance Maladie, conformément à la perspective recommandée de l'AIB.</li> </ul> <p><i>Analyses de sensibilité :</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Diminution du coût d'acquisition de TRODELVY de ■■■% (IB -15%)</li> <li>Diminution du coût d'acquisition de TRODELVY de ■■■% (IB -24%)</li> <li>Diminution du coût d'acquisition de TRODELVY de ■■■% (IB -38%)</li> <li>100% de perte de reliquats (IB +12%)</li> <li>Optimisation des flacons (IB -0,8%)</li> <li>Doublement de la fréquence du suivi (IB +1%)</li> <li>Exclusion du coût des EI (IB -3%)</li> <li>Intégration des coûts des traitements de prémédication (IB -0,4%)</li> </ul> | <p>Les différentes catégories de coûts et leur valorisation sont identifiées et documentées.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Les coûts font l'objet d'une analyse critique similaire à celle de l'efficacité (notamment la sélection des EIs pris en compte, la transposabilité des traitements ultérieurs modélisés à la pratique courante).</li> <li>La transposabilité de la composition des traitements en post-progression, différenciée selon le traitement reçu en pré-progression, à la pratique courante est incertaine. En particulier, la prise en compte du trastuzumab déruxtécan n'est pas conforme aux recommandations (il est attendu que le trastuzumab déruxtécan soit administré avant le sacituzumab govitecan au regard de leurs indications respectives).</li> </ul> | <p>Mineure</p>                   |

#### Analyses de sensibilité

| Évaluation déposée par l'industriel                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | Analyse critique SEM                                                                                                                                                                 | Réserve |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------|
| <p><b>Analyses de sensibilité déterministes sur la variabilité des paramètres (DSA)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– 30 paramètres ont été testés, considérant les bornes des IC95% lorsque disponibles, et à défaut les bornes arbitraires (+/- 10%) dont les 10 premiers paramètres sont présentés dans le [complément D].</li> </ul> <p><b>Analyses de sensibilité déterministes en scénarios</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– <b>Population cible</b> : variation de la population cible selon les bornes basse (1 460) et haute (2 387) ;</li> <li>– <b>Horizon temporel</b> : 5 ans ;</li> <li>– <b>Comparateurs</b> : répartition différente des chimiothérapies du bras TPC (issue de la cohorte ESME) ;</li> <li>– <b>Evolution des parts de marché</b> : scénarios alternatifs de pénétration du marché de sacituzumab govitecan ;</li> <li>– <b>Les coûts</b> : 100 % de perte des reliquats ; optimisation des flacons ; doublement des fréquences de suivi ; exclusion des coûts liés aux événements indésirables ; intégration des coûts liés aux traitements de prémédication.</li> </ul> | <p>Les analyses de sensibilité déterministes ainsi que les analyses de sensibilité en scénario sont décrites. Toutefois la discussion des résultats de ces analyses est limitée.</p> |         |

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

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

Résultats de l'analyse d'impact budgétaire

Population rejointe

Dans le scénario avec sacituzumab govitecan, le nombre de patients traités en cumulé sur 3 ans est de [REDACTED] avec une majorité de patients recevant le sacituzumab govitecan, à savoir [REDACTED] patients.

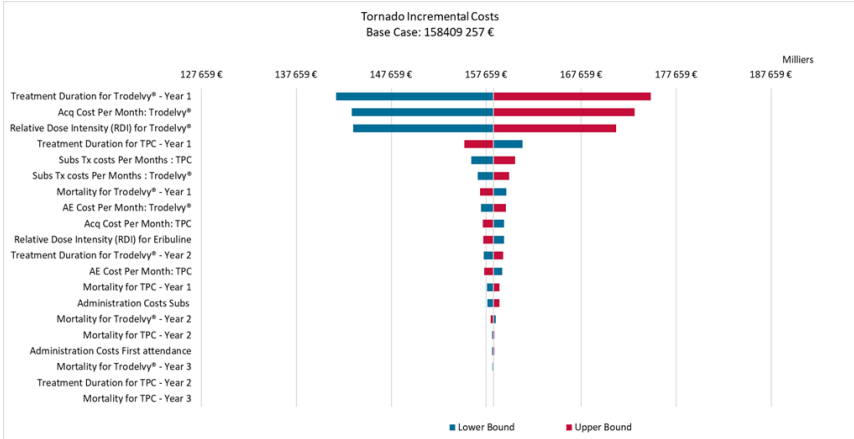
Tableau 11. Effectifs des populations dans les scénarios avec et sans TRODELVY®

| Populations d'inté-rêt  | Produit   | Année 1    | Année 2    | Année 3    | Cumul      |
|-------------------------|-----------|------------|------------|------------|------------|
| Population cible        |           | 1 924      | 1 937      | 1 951      | 5 812      |
| Scénario SANS TRODELVY® |           |            |            |            |            |
| Population rejointe     | TPC       | 1 924      | 1 937      | 1 951      | 5 812      |
| Scénario AVEC TRODELVY® |           |            |            |            |            |
| Population rejointe     | TPC       | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
|                         | TRODELVY® | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |

Analyse de l'incertitude

Analyse de sensibilité déterministe

Figure 4. Diagramme en tornade – source : rapport technique de l'industriel après échange technique – février 2024



Impact budgétaire

L'impact budgétaire cumulé à 3 ans lié à l'introduction de sacituzumab govitecan dès la 3e ligne de traitement, est associée à une augmentation des dépenses de ████████ €. En termes d'impact budgétaire annuel net, l'introduction du sacituzumab govitecan entraîne une hausse des dépenses de ████████ € en année 1, de ████████ € en année 2, de ████████ € en année 3.

Tableau 12. Impact budgétaire (IB) relatif à l'introduction de TRODELVY®, par postes de coût, par année et en cumulé – source : rapport technique de l'industriel après échange technique – février 2024

| Années                                     | Année 1     | Année 2     | Année 3     | Cumul       |
|--------------------------------------------|-------------|-------------|-------------|-------------|
| IB total                                   | ██████      | ██████      | ██████      | ██████ €    |
| IB lié aux coûts d'acquisition             | ██████      | ██████      | ██████      | ██████ €    |
| IB lié aux coûts d'administration          | 2 302 380 € | 2 620 306 € | 2 386 103 € | 7 308 790 € |
| IB lié aux coûts d'évènements indésirables | 1 440 786 € | 1 209 060 € | 1 095 771 € | 3 745 617 € |
| IB lié aux coûts de suivi                  | 0 €         | 736 883 €   | 1 084 942 € | 1 821 825 € |
| IB lié aux coûts de traitements ultérieurs | 1 484 727 € | 3 189 227 € | 3 714 824 € | 8 388 778 € |
| IB lié aux coûts de soins de fin de vie    | -527 783 €  | -249 292 €  | 21 155 €    | -755 921 €  |

Principales analyses de sensibilité en scénario

| Paramètres                                                             | Valeur de référence                                         | Valeur en scénario                                          | Impact budgétaire à 3 ans (€) | % variation IB |
|------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------|-------------------------------|----------------|
| Scénario 1 : Population cible – borne basse                            | 1 924 patients                                              | 1 460 patients                                              | ██████                        | -24%           |
| Scénario 2 : Population cible – borne haute                            |                                                             | 2 387 patients                                              | ██████                        | +24%           |
| Scénario 3 : Horizon temporel                                          | 3 ans                                                       | 5 ans                                                       | ██████                        | +52%           |
| Scénario 7 : Augmentation des parts de marché                          | Année 1 : █████ %<br>Année 2 : █████ %<br>Année 3 : █████ % | Année 1 : █████ %<br>Année 2 : █████ %<br>Année 3 : █████ % | ██████                        | +52%           |
| Scénario 6 : Diminution du coût d'acquisition de TRODELVY® (- █████ %) | ██████ €                                                    | ██████ €                                                    | ██████                        | -15%           |
| Scénario 7 : Diminution du coût d'acquisition de TRODELVY® (- █████ %) |                                                             | ██████ €                                                    | ██████                        | -24%           |
| Scénario 8 : Diminution du coût d'acquisition de TRODELVY® (- █████ %) |                                                             | ██████ €                                                    | ██████                        | -38%           |
| Scénario 9 : Coûts d'acquisition – 100 % de perte des reliquats        | 6,2 % de perte de reliquats                                 | 100 % de perte des reliquats                                | ██████                        | +12%           |

Variation du prix d'acquisition de sacituzumab govitecan

# 4. Complément C. Analyse et résultats de l'étude d'efficience

## 4.1. Présentation et analyse de la méthodologie

### 4.1.1. Comparateurs retenus

Tableau 13. Répartition des traitements utilisés au sein de la population cible en France selon l'étude ESME – source : rapport technique de l'industriel après échange technique – février 2024

| Chimiothérapies administrées dans l'étude ESME | Cohorte L3+<br>n = 1 099 |
|------------------------------------------------|--------------------------|
| Eribuline                                      | 35 %                     |
| Capécitabine                                   | 20 %                     |
| Cyclophosphamide                               | 14 %                     |
| Paclitaxel                                     | 12 %                     |
| Vinorelbine                                    | 10 %                     |
| Epirubicine                                    | 8 %                      |
| Doxorubicine                                   | 7 %                      |
| Gemcitabine                                    | 5 %                      |
| Fluorouracile                                  | 5 %                      |
| Docétaxel                                      | 1 %                      |

Tableau 14. Répartition des chimiothérapies du bras TPC de l'étude TROPiCS-02 comparativement à l'étude ESME (cohorte L3+) – source : rapport technique de l'industriel après échange technique – février 2024

|              | Données brutes (%) | Données réestimées sur une base 100 (%) | Données TROPiCS-02 |
|--------------|--------------------|-----------------------------------------|--------------------|
| Capécitabine | 20 %               | 29 %                                    | 8 %                |
| Éribuline    | 35 %               | 50 %                                    | 48 %               |
| Gemcitabine  | 5 %                | 7 %                                     | 21 %               |
| Vinorelbine  | 10 %               | 14 %                                    | 23 %               |
| Total        | 69 %               | 100 %                                   | 100 %              |

Tableau 15. Survie globale et survie sans progression observées dans l'étude ESME (cohorte L3+) comparative-ment à celles du bras TPC de l'essai TROPiCS-02 (extraction de base du 01/12/2022) – source : rapport technique de l'industriel après échange technique – février 2024

|                                 | Survie globale   |                       | Survie sans progression |                       |
|---------------------------------|------------------|-----------------------|-------------------------|-----------------------|
|                                 | ESME             | TROPiCS-02 – bras TPC | ESME                    | TROPiCS-02 – bras TPC |
| Médiane (mois ; [IC95%])        | 11,3 [10,2-12,5] | 11,2 [10,2-12,6]      | 3,4 [3,2-3,7]           | 4,0 [3,0-4,4]         |
| Proportion de patients à 6 mois | 71,5 %           | 74,5 %                | 27,4 %                  | 28,0 %                |
| 12 mois                         | 47,9 %           | 46,7 %                | 8,0 %                   | 8,4 %                 |
| 24 mois                         | 20,5 %           | 21,1 %                | 1,7 %                   | 4,7 %                 |

Figure 5. Survie globale et survie sans progression du bras TPC de l'essai TROPiCS-02 (extraction de base du 01/12/2022) comparées à celles de l'étude ESME (cohorte L3+) – source : rapport technique de l'industriel après échange technique – février 2024

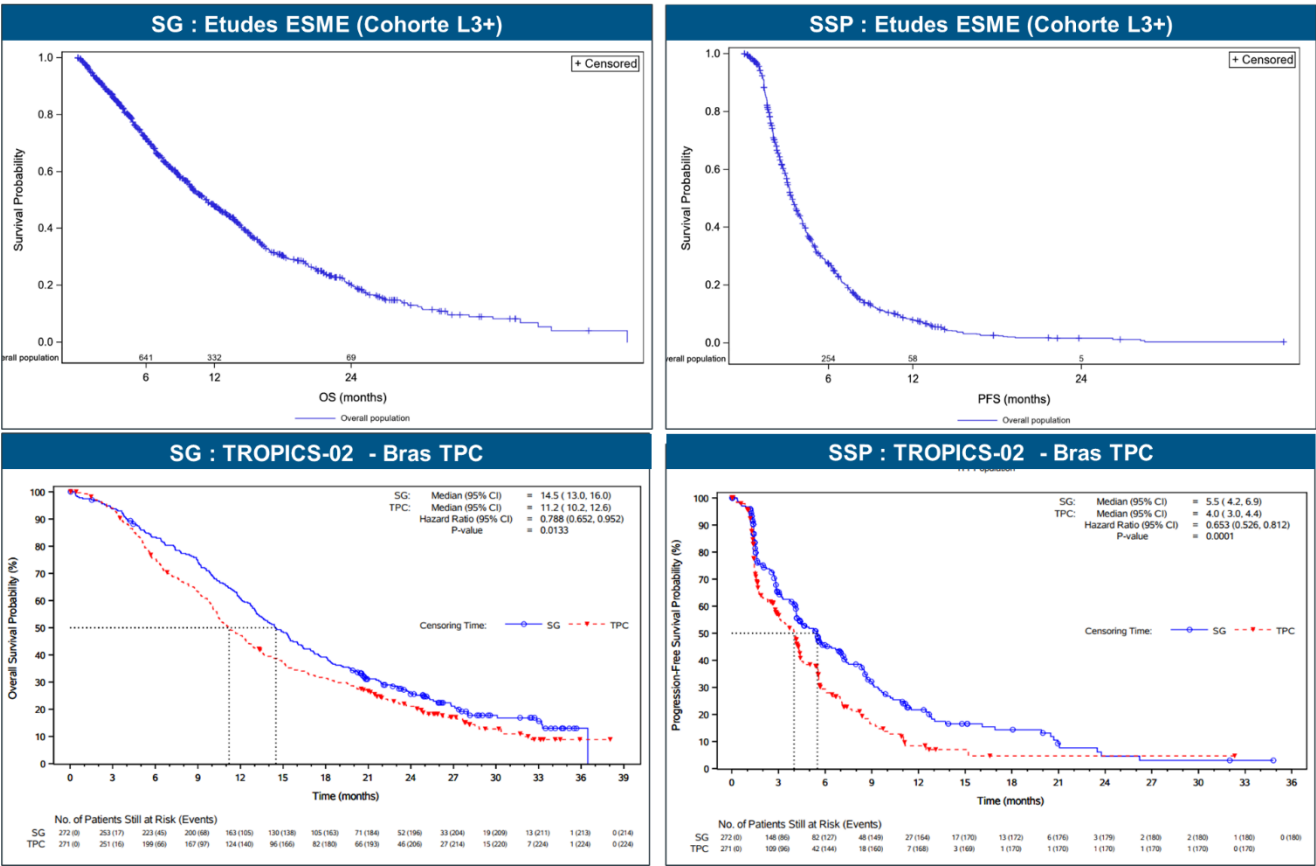


Tableau 16. Design et principaux critères d'inclusion des essais TROPiCS-02 et DESTINY-Breast-04 – source : rapport technique de l'industriel après échange technique – février 2024

|                        | TROPiCS-02 (18,19)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | DESTINY-Breast04 (20,21)                                                                                                                                                                                                                                                                               |
|------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| NCT #                  | NCT03901339                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | NCT03734029                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| Intervention           | TRODELVY®                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | ENHERTU®                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| Comparateur            | Chimiothérapies au choix de l'investigateur : éribuline, capécitabine, gemcitabine, vinorelbine                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | Chimiothérapies au choix de l'investigateur : éribuline, capécitabine, gemcitabine, paclitaxel, nab-paclitaxel                                                                                                                                                                                         |
| Design de l'étude      | Randomisé, en ouvert, phase III                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | Randomisé, en ouvert, phase III                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| Histologie             | RH+/HER2- (incluant les RH+/HER2-faible)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | HER2-faible incluant RH+ et RH-                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| Traitements antérieurs | <p>Avoir reçu 2 à 4 lignes de chimiothérapie antérieures au stade métastatique</p> <p>Avoir reçu au moins un taxane quel que soit le stade, au moins une hormonothérapie quel que soit le stade et au moins un CDK4/6i quel que soit le stade.</p> <ul style="list-style-type: none"><li>Le traitement (néo)adjuvant d'une maladie à un stade précoce peut être considéré comme l'une des chimiothérapies antérieures requises si une maladie non résécable, localement avancée ou métastatique est apparue dans les 12 mois suivant le traitement (rechute précoce).</li></ul> | <p>Avoir reçu 1 à 2 lignes de chimiothérapie antérieures au stade métastatique</p> <p>Avoir reçu au moins une ligne d'hormonothérapie quel que soit le stade pour les patients atteints d'une maladie RH+.</p> <ul style="list-style-type: none"><li>Pas d'antécédents de thérapie anti-HER2</li></ul> |

Tableau 17. Caractéristiques de la population se chevauchant entre les essais TROPiCS-02 de TRODELVY® et DB-04 de ENHERTU® – source : rapport technique de l'industriel après échange technique – février 2024

| TROPiCS-02 (18,19)                                                                                      | DESTINY-Breast04 (20,21)                                                                                |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Patients atteints d'un cancer du sein RH+/HER2- métastatique                                            | Patients atteints d'un cancer du sein HER2-faible métastatique                                          |
| Patients ayant déjà reçu au moins 2 (mais pas plus de 4) lignes de chimiothérapie au stade métastatique | Patients ayant déjà reçu au moins 1 (mais pas plus de 2) lignes de chimiothérapie au stade métastatique |
| Patients ayant déjà reçu un traitement antérieur par inhibiteur de CDK 4/6                              | Patient ayant ou n'ayant pas déjà reçu un traitement antérieur par inhibiteur de CDK 4/6                |
| Patients ayant déjà reçu un traitement antérieur par taxane                                             | Patient ayant ou n'ayant pas déjà reçu un traitement antérieur par taxane                               |

**Tableau 18. Caractéristiques des patients du groupe RH+/HER2-faible inclus dans les essais TROPiCS-02 et DESTINY-Breast-04 – source : rapport technique de l'industriel après échange technique – février 2024**

|                                                                                                 | TROPiCS-02 (18,19)     |                                              | DESTINY-Breast04 (20,21) |                                              |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------|----------------------------------------------|--------------------------|----------------------------------------------|
|                                                                                                 | RH+/HER2-faible        |                                              | RH+/HER2-faible          |                                              |
|                                                                                                 | TRODELVY®<br>(n = 149) | Bras mixte chimio-<br>thérapies<br>(n = 134) | ENHERTU®<br>(n = 331)    | Bras mixte chimio-<br>thérapies<br>(n = 163) |
| Age médian à l'inclusion, années<br>(étendue)                                                   | 58<br>(29-86)          | 57<br>(27-77)                                | 57<br>(32-80)            | 56<br>(28-80)                                |
| Score ECOG,                                                                                     |                        |                                              |                          |                                              |
| Non rapporté (n)                                                                                | 37                     | 43                                           | 0                        | 1                                            |
| 0 (n (%))                                                                                       | 61 (41)                | 52 (39)                                      | 187 (57)                 | 95 (58)                                      |
| 1 (n (%))                                                                                       | 88 (59)                | 82 (61)                                      | 144 (43)                 | 68 (42)                                      |
| Médiane de lignes de traitement re-<br>çues quel que soit le type (éten-<br>due) <sup>a</sup>   | NR                     | NR                                           | 3 (1-9)                  | 3 (1-8)                                      |
| Médiane de lignes de chimiothéra-<br>pie antérieures reçues post-hormo-<br>nothérapie (étendue) | NR                     | NR                                           | 1 (0-3)                  | 1 (0-2)                                      |
| Nombre de lignes de chimiothérapie antérieures reçues post-hormonothérapie, n (%) <sup>b</sup>  |                        |                                              |                          |                                              |
| 1                                                                                               | NR                     | NR                                           | 203 (61)                 | 93 (57)                                      |
| 2                                                                                               | 65 (44)                | 53 (40)                                      | 124 (38)                 | 69 (42)                                      |
| 2-3                                                                                             | NR                     | NR                                           | NR                       | NR                                           |
| 2+                                                                                              | NR                     | NR                                           | NR                       | NR                                           |
| 3+                                                                                              | 84 (56)                | 81 (60)                                      | 3 (1)                    | 0 (0)                                        |
| 4+                                                                                              | NR                     | NR                                           | NR                       | NR                                           |
| Traitement antérieur par inhibiteurs<br>de CDK4/6, n (%) <sup>c</sup>                           | 145 (100)              | 131 (100)                                    | 233 (70)                 | 115 (71)                                     |
| Métastases cérébrales, n (%)                                                                    | 11 (4)*                | 14 (5)*                                      | 18 (5)                   | 7 (4)                                        |
| Métastases hépatiques, n (%)                                                                    | 229 (84)*              | 237 (87)*                                    | 247 (75)                 | 116 (71)                                     |

Notes :

a Dans l'essai DESTINY-Breast04, la médiane de nombre de lignes de traitement concerne le stade métastatique.

b La proportion de patients par nombre de lignes de chimiothérapie antérieures reçues était rapporté quel que soit le stade dans l'essai TROPiCS-02.

c Dans l'essai TROPiCS-02, les calculs de pourcentage de patients traités antérieurement par inhibiteurs de CDK4/6 sont basés sur le nombre de patients pour lesquels la donnée était disponible.

\*Rapporté dans la population ITT de l'essai TROPiCS-02

Abréviations : CDK4/6, cyclin-dependent kinases 4 and 6 ; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group performance status ; HER2 : human epidermal growth factor receptor 2 ; RH : récepteur hormonal ; ITT : intent-to-treat ; NR : non rapporté.

Tableau 19. Comparateurs retenus dans l'analyse – source : rapport technique de l'industriel après échange technique – février 2024

| Options thérapeutiques         | Taux d'utilisation en pratique courante en France<br>(Source : Etude ESME (cohorte L3+))         | Données cliniques disponibles                                    | Inclus / exclus | Justification                                                                                                                                                                          |
|--------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------|-----------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Bras TPC de l'essai TROPiCS-02 | 60 % au total (pour les 4 chimiothérapies : capécitabine, vinorelbine, éribuline et gemcitabine) | Essai comparatif TROPiCS-02                                      | Inclus          | Recommandés, et transposables à la pratique                                                                                                                                            |
| ENHERTU®                       | /                                                                                                | Essai DB-04                                                      | Exclus          | Absence d'essai comparatif direct<br>Non faisabilité d'une comparaison indirecte                                                                                                       |
| Autres chimiothérapies         | 40 %                                                                                             | Absence d'étude comparant toutes les chimiothérapies entre elles | Exclus          | Absence de consensus<br>Absence d'étude comparant toutes les chimiothérapies entre elles<br>Transposabilité de la SG et de la SSP du bras TPC à la pratique courante (cf rapport ESME) |

## 4.2. Modélisation

### 4.2.1. Population simulée

Tableau 20. Caractéristiques des patients issus de l'essai TROPiCS-02 (population ITT et population de patients français) et de l'étude ESME – source : rapport technique de l'industriel après échange technique – février 2024

|                          | Essai TROPiCS-02 (ITT)<br>n = 543 | Essai TROPiCS-02 (patients français)<br>n = 137 | Etude ESME (cohorte L3+)<br>n = 1 099 |
|--------------------------|-----------------------------------|-------------------------------------------------|---------------------------------------|
| <b>Sexe</b>              |                                   |                                                 |                                       |
| Homme                    | 5 (0,9 %)                         | 1 (0,7 %)                                       | 16 (1,5 %)                            |
| Femme                    | 539 (99,1 %)                      | 136 (99,3 %)                                    | 1083 (98,5 %)                         |
| <b>Age à l'inclusion</b> |                                   |                                                 |                                       |
| < 50 ans                 | 150 (27,6 %)                      | 24 (17,5 %)                                     | 272 (24,7 %)                          |
| 50 à 64 ans              | 253 (46,6 %)                      | 68 (49,6 %)                                     | 588 (53,5 %)*                         |
| 65 ans et plus           | 140 (25,8 %)                      | 45 (32,8 %)                                     | 239 (21,7 %)**                        |
| Moyenne (ET)             | 56,4 (10,99)                      | 59 (9,85)                                       | 58,6 (12,6)                           |
| Médiane                  | 56                                | 60                                              | 59                                    |
| Min - Max                | 27-86                             | 32-76                                           | 26-97                                 |
| <b>Poids (kg)</b>        |                                   |                                                 |                                       |

|                                                                                     | Essai TROPiCS-02<br>(ITT)<br>n = 543 | Essai TROPiCS-02<br>(patients français)<br>n = 137 | Etude ESME (cohorte L3+)<br>n = 1 099 |
|-------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------|----------------------------------------------------|---------------------------------------|
| Moyenne (ET)                                                                        | 68,3 (15,6)                          | 65,5 (15,17)                                       | 67,4 (15,4)***                        |
| Médiane                                                                             | 65,7                                 | 62                                                 | 65***                                 |
| Min - Max                                                                           | 35,6-160,1                           | 40-128                                             | 35-160***                             |
| Score ECOG                                                                          |                                      |                                                    |                                       |
| 0                                                                                   | 241 (44,4 %)                         | 52 (38 %)                                          | 127 (23,6 %)                          |
| 1                                                                                   | 302 (55,6 %)                         | 85 (62 %)                                          | 264 (49,2 %)                          |
| 2                                                                                   | 0                                    | 0                                                  | 105 (19,6 %)                          |
| 3                                                                                   | 0                                    | 0                                                  | 39 (7,3 %)                            |
| 4                                                                                   | 0                                    | 0                                                  | 2 (0,4 %)                             |
| Données manquantes                                                                  | 0                                    | 0                                                  | 562                                   |
| Statut de mutation BRCA à l'inclusion, n (%)                                        | 32 (5,9 %)                           | 6 (4,4 %)                                          | 45 (4,1 %)                            |
| Positif                                                                             |                                      |                                                    |                                       |
| Maladie métastatique de novo, n (%)                                                 | 138 (25,4 %)                         | 34 (24,8 %)                                        | 22,5 %                                |
| Métastases viscérales, n (%)                                                        | 517 (95,2 %)                         | 126 (92 %)                                         | 808 (80,8 %)                          |
| Antécédent de traitement par hormonothérapie, n (%)                                 | 543 (100 %)                          | 137 (100 %)                                        | 1 099 (100 %)                         |
| Antécédent de traitement par inhibiteur CDK4/6, n (%)                               | 543 (100 %)                          | 137 (100 %)                                        | 473 (66,0 %)                          |
| Patients traités ≤ 12 mois                                                          | 327 (60,2 %)                         | 101 (73,7 %)                                       | 415 (89,2 %)                          |
| Patients traités > 12 mois                                                          | 208 (38,3 %)                         | 32 (23,4 %)                                        | 50 (10,8 %)                           |
| Manquant                                                                            | 8                                    | 4                                                  | 8                                     |
| Nombre de lignes de chimiothérapie précédemment reçues au stade métastatique, n (%) |                                      |                                                    |                                       |
| 1                                                                                   | 10 (1,8 %)                           | 1 (0,7 %)                                          | 0 (0,0 %)                             |
| 2                                                                                   | 222 (40,9 %)                         | 47 (34,3 %)                                        | 375 (34,1 %)                          |
| 3                                                                                   | 189 (34,8 %)                         | 56 (40,9 %)                                        | 398 (36,2 %)                          |
| 4                                                                                   | 113 (20,8 %)                         | 32 (23,4 %)                                        | 231 (21,0 %)                          |
| 5                                                                                   | 6 (1,1 %)                            | 1 (0,7 %)                                          | 77 (7,0 %)                            |
| 6+                                                                                  | 2 (0,4 %)                            | 0                                                  | 18 (1,6 %)                            |

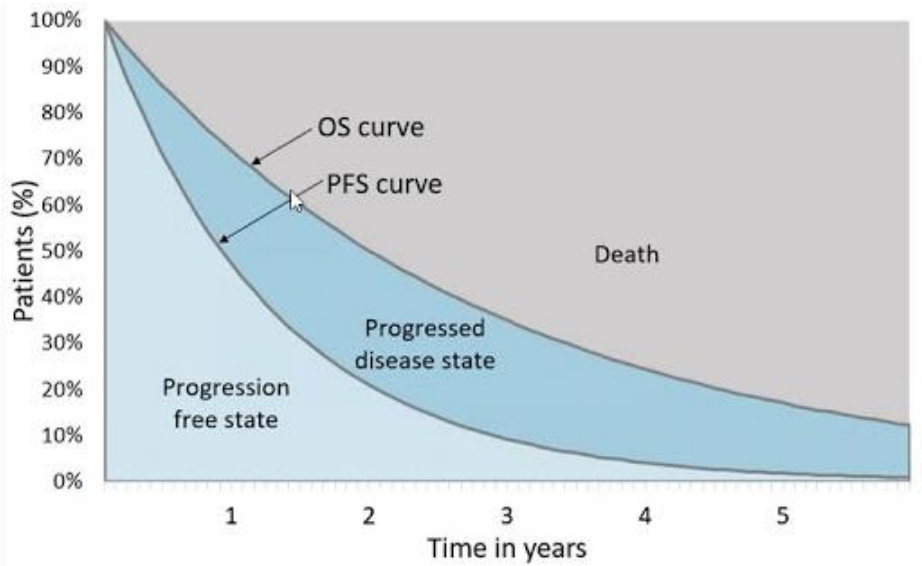
Tableau 21. Caractéristiques des patients issus de l'essai TROPiCS-02 (population ITT) et des patients de l'accès précoce – source : rapport technique de l'industriel après échange technique – février 2024

|                                                       | Essai TROPiCS-02 (ITT)<br>n = 543 | Patients inclus dans l'accès précoce<br>entre le 09/03/2023 et le 02/10/2023<br>n = 948 |
|-------------------------------------------------------|-----------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Sexe</b>                                           |                                   |                                                                                         |
| Homme                                                 | 5 (0,9 %)                         | 7 (0,7 %)                                                                               |
| Femme                                                 | 539 (99,1 %)                      | 941 (99,3 %)                                                                            |
| <b>Age à l'inclusion</b>                              |                                   |                                                                                         |
| < 50 ans                                              | 150 (27,6 %)                      | NR                                                                                      |
| 50 à 64 ans                                           | 253 (46,6 %)                      | NR                                                                                      |
| 65 ans et plus                                        | 140 (25,8 %)                      | NR                                                                                      |
| Moyenne (± ET)                                        | 56,4 (10,99)                      | 60,9 (± 11,2)                                                                           |
| Médiane                                               | 56                                | 61                                                                                      |
| Min - Max                                             | 27-86                             | 32-88                                                                                   |
| <b>Poids (kg)</b>                                     |                                   |                                                                                         |
| Moyenne (ET)                                          | 68,3 (± 15,6)                     | 64,8 (± 14,4)                                                                           |
| Médiane                                               | 66                                | 63                                                                                      |
| Min - Max                                             | 36-160                            | 35-129                                                                                  |
| <b>Score ECOG</b>                                     |                                   |                                                                                         |
| 0                                                     | 241 (44,4 %)                      | 259 (27,8 %)                                                                            |
| 1                                                     | 302 (55,6 %)                      | 567 (61,0 %)                                                                            |
| 2                                                     | 0                                 | 97 (10,4 %)                                                                             |
| 3                                                     | 0                                 | 6 (0,6 %)                                                                               |
| 4                                                     | 0                                 | 1 (0,1 %)                                                                               |
| Données manquantes                                    | 0                                 | 18                                                                                      |
| <b>Statut de mutation BRCA à l'inclusion, n (%)</b>   |                                   |                                                                                         |
| Positif                                               | 32 (5,9 %)                        | 35 (3,7 %)                                                                              |
| Maladie métastatique de novo, n (%)                   | 138 (25,4 %)                      | NR                                                                                      |
| Métastases viscérales, n (%)                          | 517 (95,2 %)                      | NR                                                                                      |
| Antécédent de traitement par hormonothérapie, n (%)   | 543 (100 %)                       | 948 (100% car critère d'éligibilité pour être inclus dans l'AP)                         |
| Antécédent de traitement par inhibiteur CDK4/6, n (%) | 543 (100 %)                       | 945 (99,7 %)a                                                                           |
| Patients traités ≤ 12 mois                            | 327 (60,2 %)                      | NR                                                                                      |
| Patients traités > 12 mois                            | 208 (38,3 %)                      | NR                                                                                      |
| Manquant                                              | 8                                 | NR                                                                                      |

|                                                                                     | Essai TROPiCS-02 (ITT)<br>n = 543 | Patients inclus dans l'accès précoce<br>entre le 09/03/2023 et le 02/10/2023<br>n = 948 |
|-------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------|
| Nombre de lignes de chimiothérapie précédemment reçues au stade métastatique, n (%) |                                   |                                                                                         |
| ≤ 2                                                                                 | 233 (42,9 %)b                     | 268 (28,2 %)                                                                            |
| 3                                                                                   | 189 (34,8 %)                      | 196 (20,7 %)                                                                            |
| 4                                                                                   | 113 (20,8 %)                      | 38 (4,0 %)                                                                              |
| 5                                                                                   | 6 (1,1 %)                         | 1 (0,1 %)                                                                               |
| 6+                                                                                  | 2 (0,4 %)                         | 445 (46,9 %)                                                                            |

### 4.2.2. Structure du modèle

Figure 6. Structure du modèle de cohorte de survie partitionnée à 3 états de santé – source : rapport technique de l'industriel après échange technique – février 2024



### 4.2.3. Prise en compte de la dimension temporelle

#### 4.2.3.1. Hypothèses liées aux effets traitement

Tableau 22. Données de SSP et de SG rapportées de l'essai TROPiCS-02 aux différents cut-off (janvier 2022, juillet 2022 et décembre 2022)

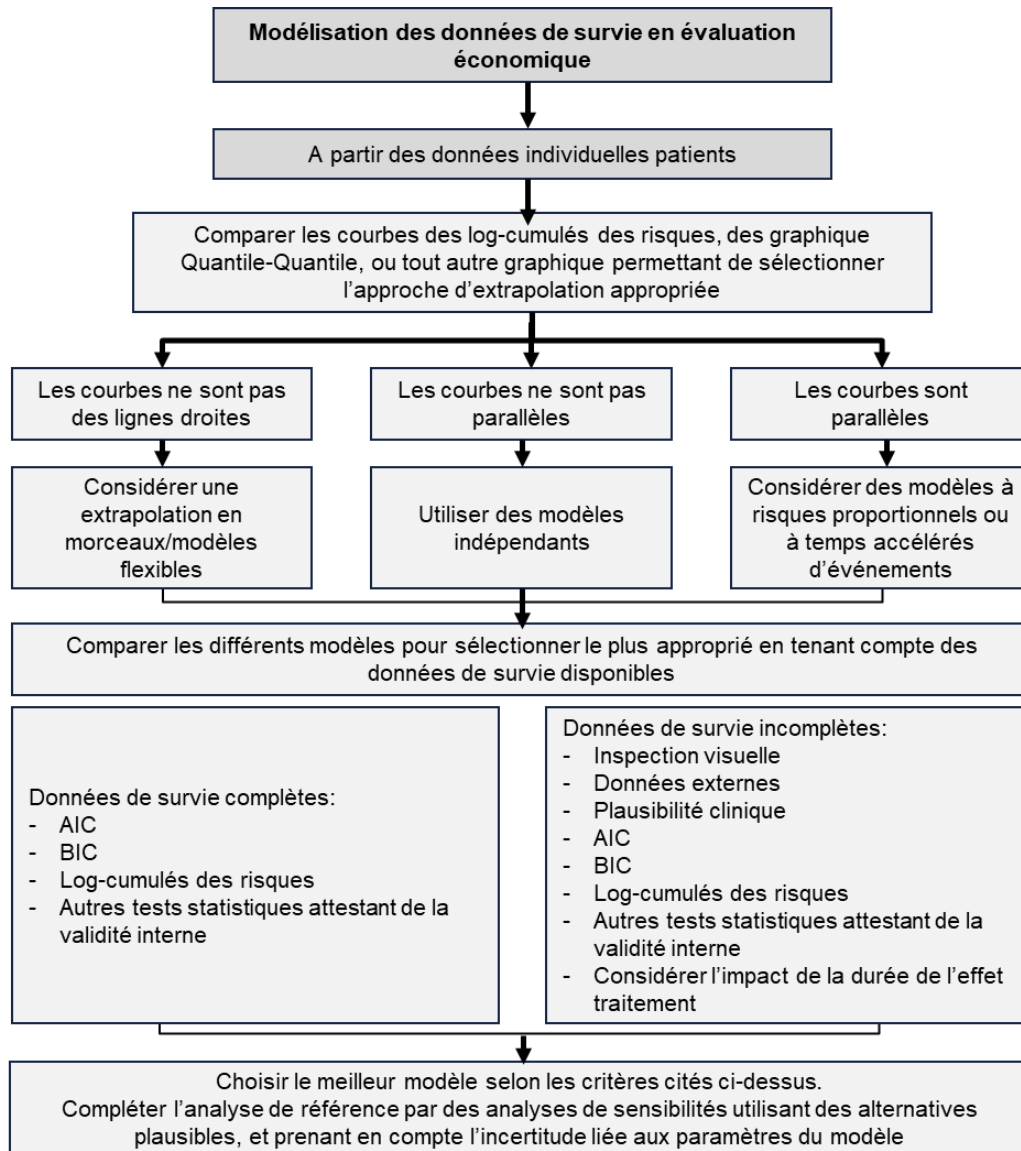
|                                                      | Survie sans progression        | Survie globale                 |
|------------------------------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|
| Cut-off de janvier 2022 (suivi médian de 10,2 mois)  |                                |                                |
| HR [IC95%], p-value                                  | 0,66 [0,53 ; 0,83], p = 0,0003 | 0,84 [0,67 ; 1,06], p = 0,1425 |
| Cut-off de juillet 2022 (suivi médian de 12,5 mois)  |                                |                                |
| HR [IC95%], p-value                                  | 0,65 [0,52 ; 0,81], p = 0,0001 | 0,79 [0,65 ; 0,96], p = 0,02   |
| Cut-off de décembre 2022 (suivi médian de 12,8 mois) |                                |                                |
| HR [IC95%], p-value                                  | 0,65 [0,53 ; 0,81], p = 0,0001 | 0,79 [0,65 ; 0,95], p = 0,0133 |

## 4.2.4. Intégration des données cliniques dans le modèle

### 4.2.4.1. Méthodes retenues pour documenter l'efficacité dans le modèle

#### 4.2.4.1.1. Méthode d'estimation de l'efficacité

Figure 7. Diagramme des différentes étapes à suivre dans le choix de l'approche d'extrapolation la plus appropriée, selon NICE DSU 14 – source : rapport technique de l'industriel après échange technique – février 2024



10

Figure 8. Tests de diagnostic de l'hypothèse des risques proportionnels (A- Résidus de Schönefeld ; B- Graphique des log-cumulés ; C- Graphique du log-HR au cours du log-temps – source : rapport technique de l'industriel après échange technique – février 2024

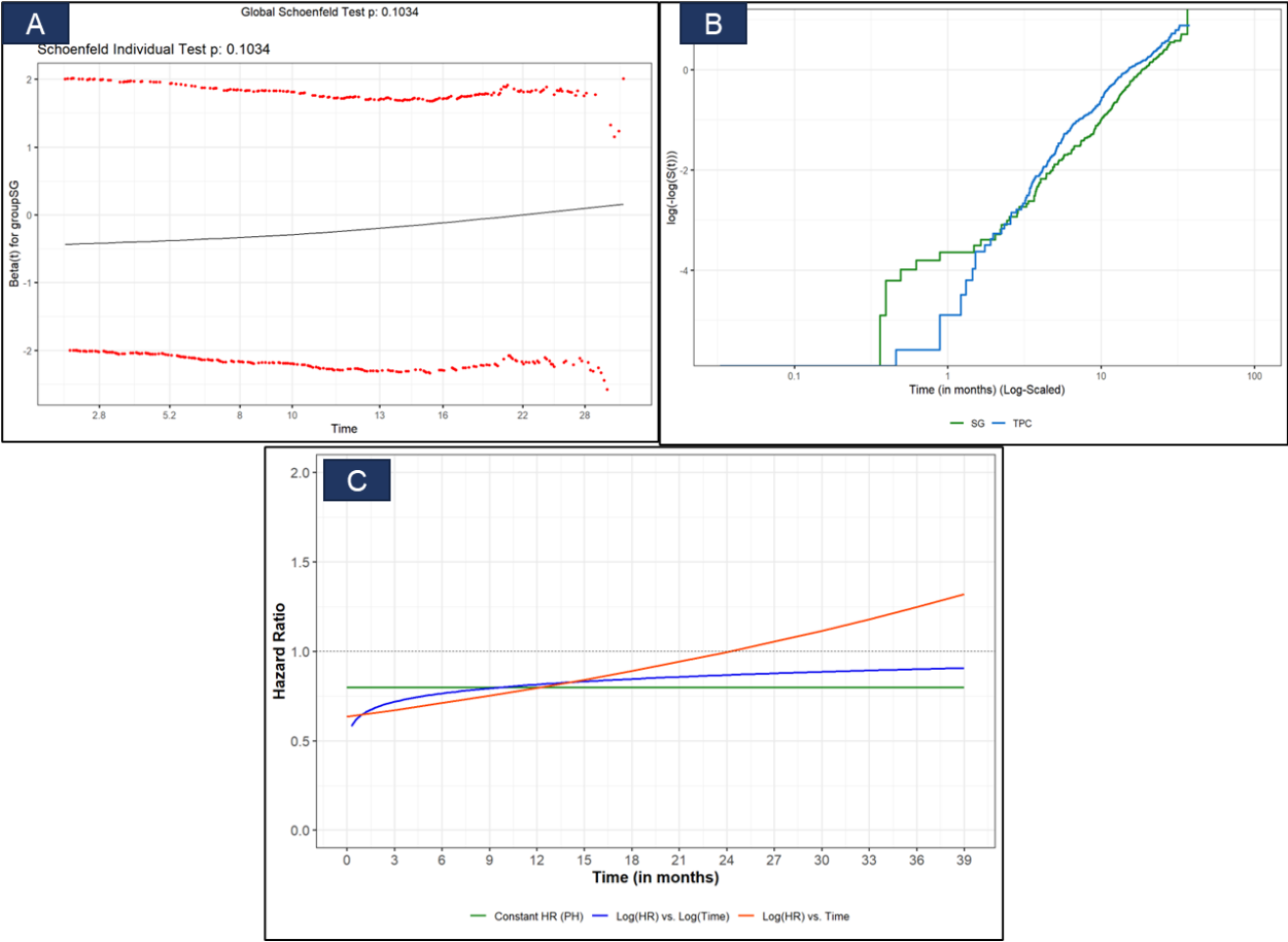


Figure 9. Graphique des Quantile-quantile – source : rapport technique de l'industriel après échange technique – février 2024

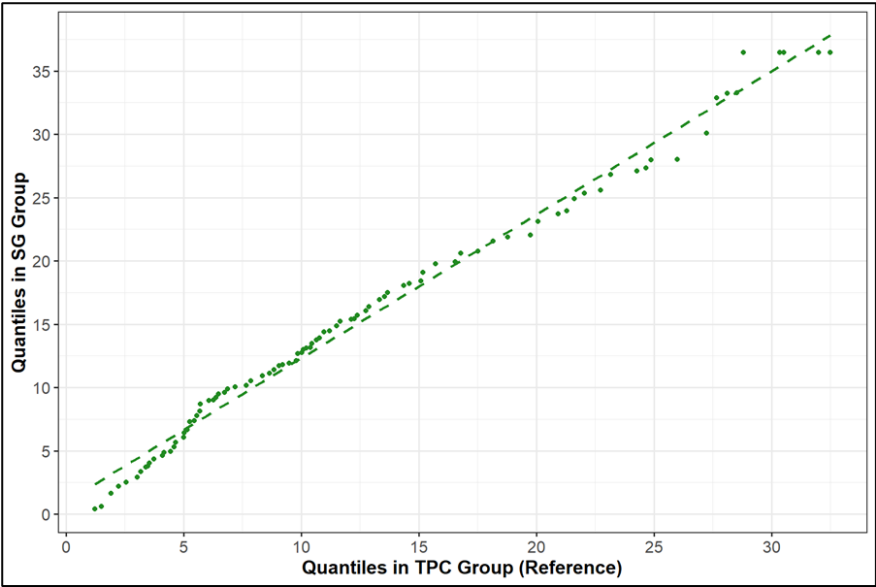


Tableau 23. Classification des lois de distribution dans le cadre d'une extrapolation dépendante – source : document de réponses aux questions de l'échange technique – février 2024

| Hypothèse validée               | Cox                                                                                                                                                                  | Risques proportionnels (PH)                          | Temps accéléré d'évènement (AFT)                                                                                             |
|---------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Méthode                         | Semi-paramétrique                                                                                                                                                    | Paramétrique                                         | Paramétrique                                                                                                                 |
| Hypothèse                       | Risques proportionnels (effet des covariables sur le risque de survie)                                                                                               |                                                      | Temps accéléré d'évènement (effet direct des covariables sur le temps de survie)                                             |
| Type de modélisation            | — Dépendante                                                                                                                                                         |                                                      |                                                                                                                              |
| Méthode de validation (17,21)   | — Test des résidus de Schönefeld<br>— Inspection visuelle des courbes de risques log-cumulés<br>— Inspection visuelle des courbes du log-HR en fonction du log-temps |                                                      | — Inspection visuelle des QQ-plots                                                                                           |
| Lois de distribution (17,21,22) | NA                                                                                                                                                                   | — Gompertz<br>— Exponentielle (PH)<br>— Weibull (PH) | — Log-logistique<br>— Log-normale<br>— Gamma<br>— Exponentielle (AFT)<br>— Weibull (AFT applicable uniquement si PH validée) |

Figure 10. Courbes de survie globale du bras TPC extrapolées – source : rapport technique de l'industriel après échange technique – février 2024

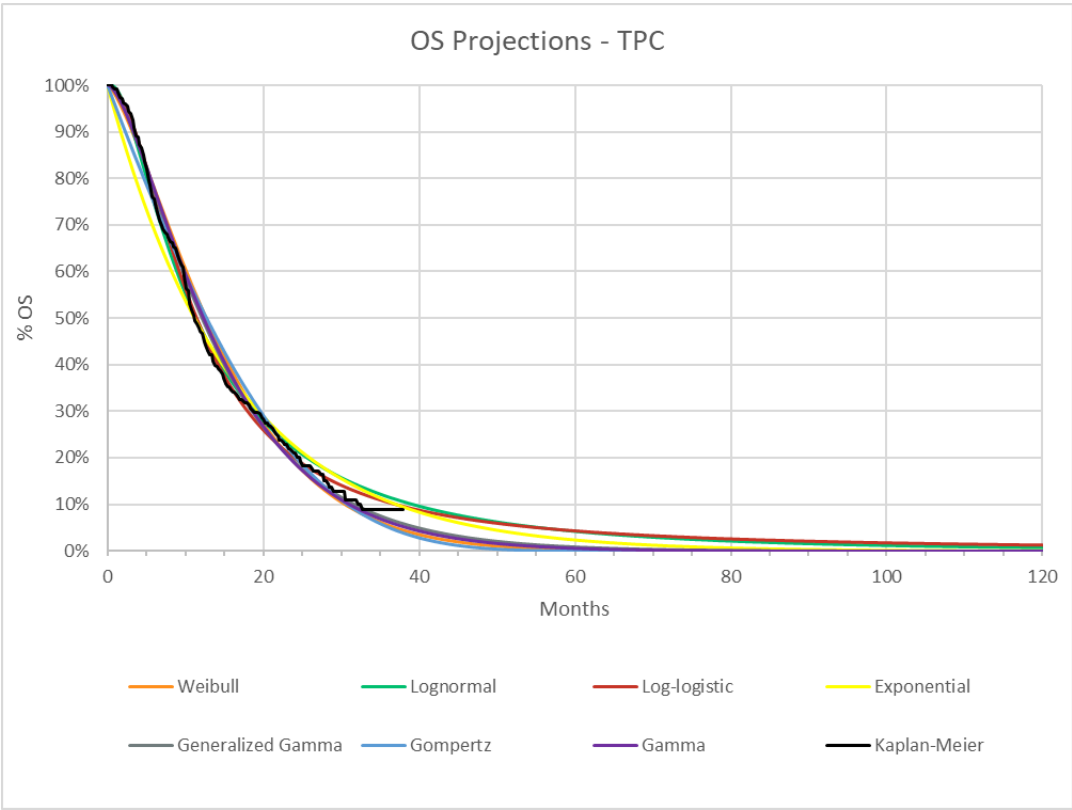


Figure 11. Courbes de survie globale du bras TRODELVY® extrapolées – source : rapport technique de l’industriel après échange technique – février 2024

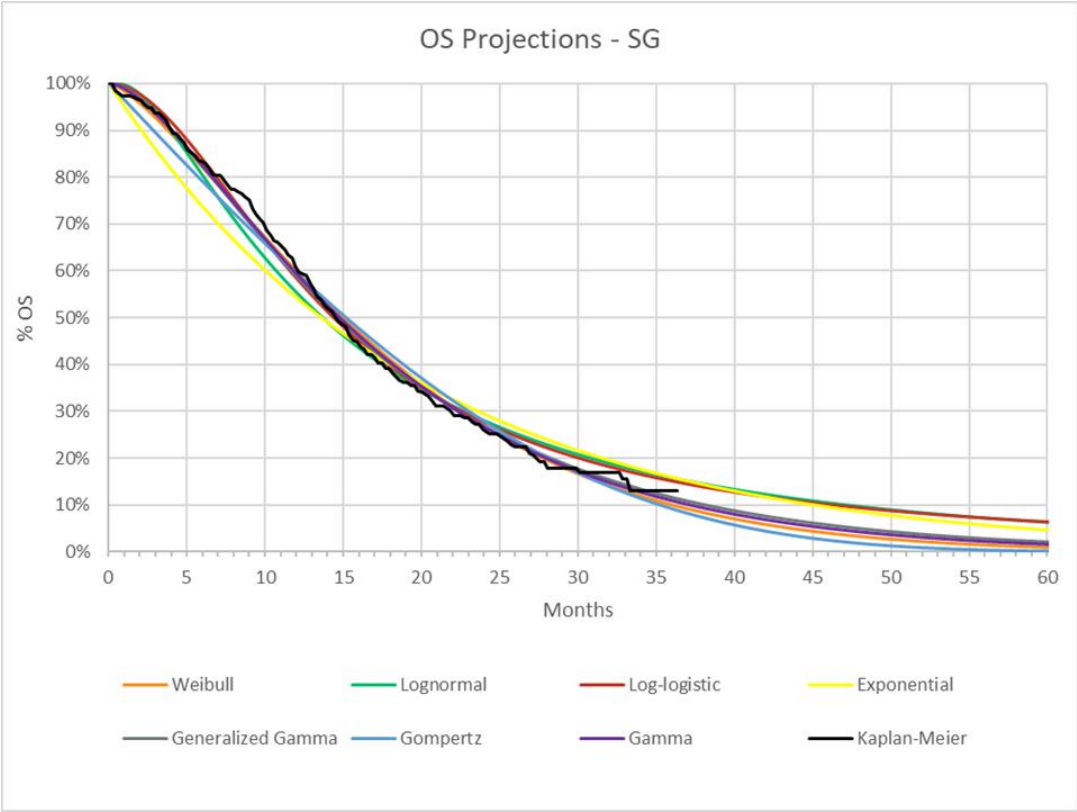


Tableau 24. Classement des critères AIC/BIC des projections obtenues pour la SG à partir des données de l'essai TROPiCS-02 - Bras TPC (cut-off de décembre 2022) – source : rapport technique de l’industriel après échange technique – février 2024

| Bras TPC                                   |       | Données KM | ESME (cohorte L3+) | Log-logis-tique | Log-normale |
|--------------------------------------------|-------|------------|--------------------|-----------------|-------------|
| Médiane SG (mois)                          |       | 11,15      | 11,3               | 11,4            | 11,4        |
| % de patients en vie à ces points de temps | 1 an  | 46,74 %    | 47,9 %             | 47,1 %          | 47,2 %      |
|                                            | 2 ans | 21,06 %    | 20,5 %             | 19,8 %          | 21,8 %      |
|                                            | 3 ans | 8,85 %     | ND                 | 10,4 %          | 11,6 %      |
|                                            | 4 ans | ND         | ND                 | 6,3 %           | 6,8 %       |
|                                            | 5 ans | ND         | ND                 | 4,3 %           | 4,3 %       |
|                                            | 8 ans | ND         | ND                 | 1,8 %           | 1,4 %       |
| AIC                                        |       | NA         | NA                 | 3344,8          | 3370,3      |
| Rang                                       |       | NA         | NA                 | 3               | 5           |
| BIC                                        |       | NA         | NA                 | 3357,7          | 3383,2      |
| Rang                                       |       | NA         | NA                 | 2               | 5           |

Tableau 25. Classement des critères AIC/BIC des projections obtenues pour la SG à partir des données de l'essai TROPiCS-02 – Bras TRODELVY® (cut-off décembre 2022) – source : rapport technique de l'industriel après échange technique – février 2024

| Bras TRODELVY®                             |       | Données KM | Log-logistique | Log-normale |
|--------------------------------------------|-------|------------|----------------|-------------|
| Médiane SG (mois)                          |       | 14,6       | 14,4           | 13,7        |
| % de patients en vie à ces points de temps | 1 an  | 59,8 %     | 57,6 %         | 54,7 %      |
|                                            | 2 ans | 25,7 %     | 27,3 %         | 27,7 %      |
|                                            | 3 ans | 13,1 %     | 15,1 %         | 15,7 %      |
|                                            | 4 ans | ND         | 9,4 %          | 9,6 %       |
|                                            | 5 ans | ND         | 6,4 %          | 6,3 %       |
|                                            | 8 ans | ND         | 2,7 %          | 2,2 %       |
| AIC                                        |       | NA         | 3344,8         | 3370,3      |
| Rang                                       |       | NA         | 3              | 5           |
| BIC                                        |       | NA         | 3357,7         | 3383,2      |
| Rang                                       |       | NA         | 2              | 5           |

Figure 12. Courbes de Kaplan-Meier de la SSP pour TRODELVY® et TPC (cut-off de décembre 2022) – source : rapport technique de l'industriel après échange technique – février 2024

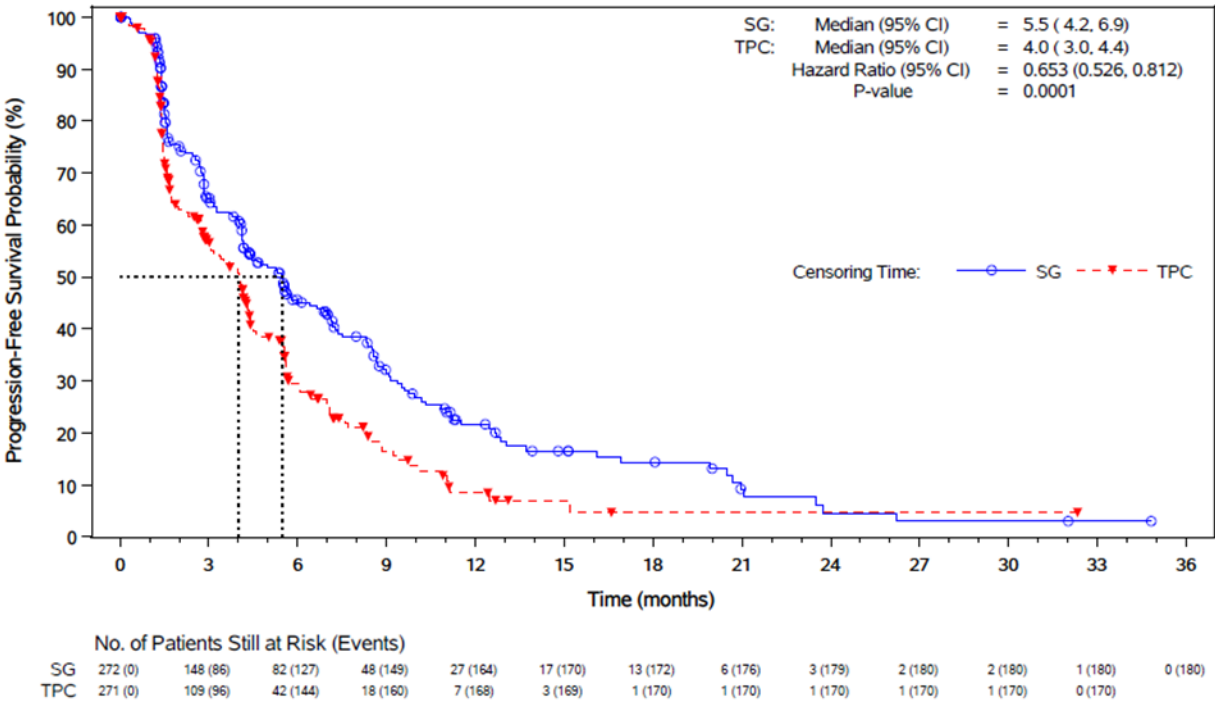


Figure 13. Courbes de Kaplan-Meier des durées de traitement pour TRODELVY® et TPC (cut-off de décembre 2022) – source : rapport technique de l'industriel après échange technique – février 2024

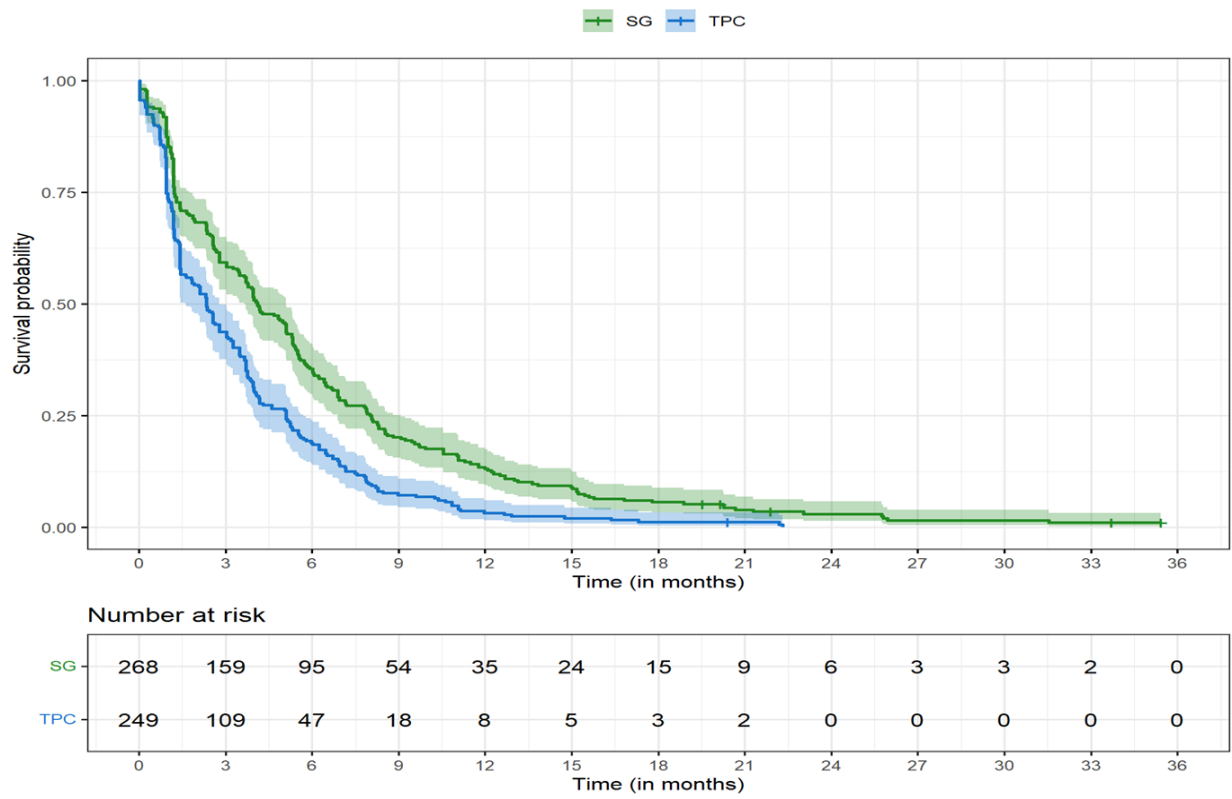


Tableau 26. Synthèse des choix d'extrapolation retenus – source : rapport technique de l'industriel après échange technique – février 2024

|                                                                               | Critère | Bras de traitement | Méthode d'extrapolation                                                                                                                                                                  | % patients à 2 ans | % patients à 5 ans                  | % patients à 8 ans |
|-------------------------------------------------------------------------------|---------|--------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------|-------------------------------------|--------------------|
| Analyse de référence                                                          | SG      | TPC                | Extrapolation dépendante via fonction log-logistique (AFT)                                                                                                                               | 19,8 %             | 4,3 %                               | 1,8 %              |
|                                                                               |         | TRODELVY®          |                                                                                                                                                                                          | 27,3 %             | 6,4 %                               | 2,7 %              |
|                                                                               | SSP     | TPC                | Aucune extrapolation, utilisation des courbes de KM                                                                                                                                      | 4,7 %              | Au suivi maximum de l'essai : 4,7 % | 0,0 %              |
|                                                                               |         | TRODELVY®          |                                                                                                                                                                                          | 4,6 %              | Au suivi maximum de l'essai : 3,1 % | 0,0 %              |
|                                                                               | DdT     | TPC                | Utilisation des courbes de KM                                                                                                                                                            | 0,0 %              | Au suivi maximum de l'essai : 0,0 % | 0,0 %              |
|                                                                               |         | TRODELVY®          |                                                                                                                                                                                          | 3,0 %              | Au suivi maximum de l'essai : 1,2 % | 0,0 %              |
| Analyse de sensibilité 12 – Extrapolation dépendante                          | SSP     | TPC                | Extrapolation dépendante via la fonction log-normale (AFT)                                                                                                                               | 3,1 %              | 0,3 %                               | 0,1 %              |
|                                                                               |         | TRODELVY®          |                                                                                                                                                                                          | 7,2 %              | 1,3 %                               | 0,5 %              |
| Analyse de sensibilité 13 – Extrapolation dépendante                          | SSP     | TPC                | Extrapolation dépendante via la fonction Weibull (modèle paramétrique)                                                                                                                   | 0,4 %              | 0,0 %                               | 0,0 %              |
|                                                                               |         | TRODELVY®          |                                                                                                                                                                                          | 3,4 %              | 0,0 %                               | 0,0 %              |
| Analyse de sensibilité 9 – Extrapolation indépendante                         | SG      | TPC                | Extrapolation indépendante via fonction log-logistique pour les deux bras                                                                                                                | 19,5 %             | 4,1 %                               | 1,7 %              |
|                                                                               |         | TRODELVY®          |                                                                                                                                                                                          | 27,6 %             | 6,6 %                               | 2,9 %              |
| Analyse de sensibilité 10 – Effet traitement nul après la durée de traitement | SG      | TPC                | Probabilité de décès similaire pour les 2 bras, à partir de la fin du traitement (35,4 mois)                                                                                             | 19,7 %             | 4,3 %                               | 1,8 %              |
|                                                                               |         | TRODELVY®          |                                                                                                                                                                                          | 27,3 %             | 4,3 %                               | 1,8 %              |
| Analyse de sensibilité 11 – Décroissance de l'effet traitement                | SG      | TPC                | Décroissance linéaire de l'effet traitement à partir de la fin du traitement (35,4 mois), pour que la probabilité de décès pour les 2 bras soit identique à la fin de l'horizon temporel | 19,7 %             | 4,3 %                               | 1,8 %              |
|                                                                               |         | TRODELVY®          |                                                                                                                                                                                          | 27,3 %             | 6,4 %                               | 1,8 %              |

|                                            |     |                 |                                                            |        |                                     |       |
|--------------------------------------------|-----|-----------------|------------------------------------------------------------|--------|-------------------------------------|-------|
| Analyse de sensibilité 8 – éribuline seule | SG  | TPC (éribuline) | Extrapolation dépendante via fonction log-logistique (AFT) | 21,7 % | 4,7 %                               | 2,0 % |
|                                            |     | TRODELVY®       |                                                            | 27,3 % | 6,4 %                               | 2,7 % |
|                                            | SSP | TPC (éribuline) | Aucune extrapolation, utilisation des courbes de KM        | 0,0 %  | Au suivi maximum de l'essai : 0,0 % | 0,0 % |
|                                            |     | TRODELVY®       |                                                            | 4,6 %  | Au suivi maximum de l'essai : 3,1 % | 0,0 % |
|                                            | DdT | TPC (éribuline) | Utilisation des courbes de KM                              | 0,0 %  | Au suivi maximum de l'essai : 0,0 % | 0,0 % |
|                                            |     | TRODELVY®       |                                                            | 3,0 %  | Au suivi maximum de l'essai : 1,2 % | 0,0 % |

## 4.2.5. Estimation des probabilités d'occurrence associées aux événements intercurrents

### 4.2.5.1. Événements indésirables

Tableau 27. Événements indésirables intégrés dans le modèle – source : rapport technique de l'industriel après échange technique – février 2024

|                                                                                            | TRODELVY®<br>N = 268           |        |                          | TPC<br>N = 249                 |        |                          |
|--------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------|--------|--------------------------|--------------------------------|--------|--------------------------|
| Evènements indésirables                                                                    | % patients ayant présenté l'EI | % d'EI | Durée moyenne (en jours) | % patients ayant présenté l'EI | % d'EI | Durée moyenne (en jours) |
| Événements indésirables de grade 3+ survenus à une fréquence ≥ 5 % dans l'essai TROPiCS-02 |                                |        |                          |                                |        |                          |
| Neutropénie                                                                                | 52,2 %                         | 86 %   | 9                        | 39,0 %                         | 63 %   | 9                        |
| Leucopénie                                                                                 | 8,6 %                          | 13 %   | 8                        | 6,0 %                          | 8 %    | 8                        |
| Diarrhée                                                                                   | 10,1 %                         | 12 %   | 8                        | 1,2 %                          | 1 %    | 3                        |
| Anémie                                                                                     | 7,5 %                          | 12 %   | 8                        | 3,2 %                          | 4 %    | 8                        |
| Neutropénie fébrile                                                                        | 6,0 %                          | 6 %    | 7                        | 4,4 %                          | 5 %    | 5                        |
| Fatigue                                                                                    | 6,0 %                          | 7 %    | 9                        | 3,6 %                          | 4 %    | 12                       |
| Lymphopénie                                                                                | 3,7 %                          | 5,6 %  | 21                       | 3,6 %                          | 4,8 %  | 22                       |
| Dyspnée                                                                                    | 1,9 %                          | 1,9 %  | 10                       | 4,4 %                          | 4,8 %  | 10                       |
| Douleur abdominale                                                                         | 3,7 %                          | 4,5 %  | 7                        | 0,8 %                          | 0,8 %  | 6                        |
| Augmentation ALAT                                                                          | 1,1 %                          | 1,1 %  | 6                        | 3,2 %                          | 3,6 %  | 13                       |
| Augmentation ASAT                                                                          | 1,5 %                          | 1,5 %  | 6                        | 3,2 %                          | 4,0 %  | 21                       |
| Thrombocyto-pénie                                                                          | 0,4 %                          | 0,4 %  | Manquant                 | 3,6 %                          | 6,4 %  | 6                        |
| Diarrhée de grade 2                                                                        |                                |        |                          |                                |        |                          |
|                                                                                            | 27,6 %                         | 46,6 % | 17                       | 7,2 %                          | 7,6 %  | 10                       |

## 4.2.6. Synthèse des hypothèses et choix méthodologiques concernant la modélisation

Tableau 28. Synthèse des hypothèses et des choix de modélisation – source : rapport technique de l'industriel après échange technique – février 2024

| Libellé                                   | Hypothèses                                                                      | Justification/référence                                                                                                                        | Analyse de sensibilité                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
|-------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Gestion de la dimension temporelle</b> |                                                                                 |                                                                                                                                                |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| Horizon temporel                          | 8 ans                                                                           | Survie des patients dans l'indication, autres évaluations économiques dans l'indication, avis d'experts                                        | Horizons temporels de 5 ans et de 10 ans                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| Durée des cycles                          | 1 semaine                                                                       | RCP des traitements                                                                                                                            | Non                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| Extrapolation de l'effet traitement       | Extrapolation de l'effet traitement pour la SG                                  | Maturité des données cliniques                                                                                                                 | <ul style="list-style-type: none"> <li>– Application d'une décroissance de l'effet traitement sur la SG à partir de la fin de la durée de traitement dans l'essai clinique ;</li> <li>– Application d'un effet traitement nul sur la SG à partir de la fin de la durée de traitement dans l'essai clinique</li> </ul> |
| Extrapolation de l'utilité                | Score d'utilité constant dans le temps                                          | Données issues de l'essai clinique                                                                                                             | Non                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| <b>Intégration des données cliniques</b>  |                                                                                 |                                                                                                                                                |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| Intégration des données de SG             | Extrapolation dépendante par modèle AFT des données de SG de l'essai TROPiCS-02 | Approche recommandée au vu de la maturité des données et du nombre de patients encore en vie à la fin du suivi de l'essai clinique (10 à 15 %) | Approche d'extrapolation alternative (extrapolation indépendante)                                                                                                                                                                                                                                                     |
| Intégration des données de SSP            | Utilisation directe des courbes de SSP de l'essai clinique sans extrapolation   | Approche recommandée puisqu'à la fin du suivi de l'essai, moins de 5 % des patients sont en SSP                                                | <p>Approche alternative avec extrapolation dépendante par modèle AFT entre les bras TPC et TRODELVY®</p> <p>Approche alternative avec extrapolation dépendante par modèle paramétrique entre les bras TPC et TRODELVY®</p>                                                                                            |
| Intégration des données de DdT            | Utilisation directe des courbes de DdT de l'essai clinique sans extrapolation   | Approche recommandée puisqu'à la fin du suivi de l'essai, tous les patients ont arrêté leur traitement                                         | Non                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |

### 4.3. Identification, mesure et valorisation des utilités (méthode)

Tableau 29. Désutilités liées aux événements indésirables utilisées dans l'analyse en scénario – source : rapport technique de l'industriel après échange technique – février 2024

| Els                 | Désutilité | Durée (semaines) | Source                                                                  |
|---------------------|------------|------------------|-------------------------------------------------------------------------|
| Neutropénie         | -0,124     | 1                | NICE TA423 (14)                                                         |
| Diarrhée            | -0,103     | 1                | Lloyd et al. 2006 (13)                                                  |
| Leucopénie          | -0,003     | 1                | NICE TA423 (14)                                                         |
| Anémie              | -0,01      | 1                | NICE TA423 (14)                                                         |
| Neutropénie fébrile | -0,15      | 1                | Lloyd et al. 2006 (13)                                                  |
| Fatigue             | -0,115     | 1                | Lloyd et al. 2006 (13)                                                  |
| Lymphopénie         | -0,090     | 3                | Bullement et al. 2019 (22), d'après l'avis économique de KEYTRUDA® (23) |
| Dyspnée             | -0,027     | 1                | NICE TA423 (14)                                                         |
| Douleur abdominale  | -0,081     | 1                | Hypothèse d'égalité à la moyenne des désutilités des autres EI          |
| Augmentation ALAT   | -0,081     | 1                | Hypothèse d'égalité à la moyenne des désutilités des autres EI          |
| Augmentation ASAT   | -0,081     | 1                | Hypothèse d'égalité à la moyenne des désutilités des autres EI          |
| Thrombocytopénie    | -0,108     | 1                | Tolley et al. 2013 (24), d'après l'avis économique de KEYTRUDA® (23)    |

Tableau 30. Modèles d'utilité univariés – source : rapport technique de l'industriel après échange technique – février 2024

| Variable                                                           | Coefficient | Ecart-type (ET) | p-value |
|--------------------------------------------------------------------|-------------|-----------------|---------|
| Score EQ-5D-5L à l'inclusion                                       | 0,631       | 0,037           | < 0,001 |
| Effet traitement (TRODELVY® versus Bras TPC)                       | 0,018       | 0,013           | 0,185   |
| Statut de la progression (SSP versus SPP)                          | -0,031      | 0,006           | < 0,001 |
| Survenue d'un événement indésirable de grade 3+ (oui versus non) * | -0,044      | 0,008           | < 0,001 |

Tableau 31. Modèle multivarié à deux variables : score EQ-5D-5L à l'inclusion et statut de la progression – source : rapport technique de l'industriel après échange technique – février 2024

| Variable prédictive                       | Coefficient | Ecart-type (ET) | p-value |
|-------------------------------------------|-------------|-----------------|---------|
| Intercept                                 | 0,891       | 0,005           | < 0,001 |
| Score EQ-5D-5L à l'inclusion              | 0,632       | 0,037           | < 0,001 |
| Statut de la progression (SSP versus SPP) | -0,031      | 0,006           | < 0,001 |

Tableau 32. Modèle multivarié à trois variables : scores EQ-5D-5L à l'inclusion, statut de la progression et survenue des événements indésirables – source : rapport technique de l'industriel après échange technique – février 2024

| Variable prédictive                                              | Coefficient | ET     | p-value |
|------------------------------------------------------------------|-------------|--------|---------|
| Intercept                                                        | 0,8974      | 0,0055 | < 0,001 |
| Score EQ-5D-5L à l'inclusion                                     | 0,6295      | 0,0369 | < 0,001 |
| Statut de la progression (SSP versus SPP)                        | -0,0315     | 0,0056 | < 0,001 |
| Survenue d'un événement indésirable de grade 3+ (oui versus non) | -0,0442     | 0,0075 | < 0,001 |

Tableau 33. Modèle multivarié à trois variables : scores EQ-5D-5L à l'inclusion, statut de la progression et effet traitement – source : rapport technique de l'industriel après échange technique – février 2024

| Variable prédictive                       | Coefficient | ET     | p-value |
|-------------------------------------------|-------------|--------|---------|
| Intercept                                 | 0,8854      | 0,0080 | < 0,001 |
| Score EQ-5D-5L à l'inclusion              | 0,6311      | 0,0372 | < 0,001 |
| Statut de la progression (SSP versus SPP) | -0,0305     | 0,0056 | < 0,001 |
| Effet traitement (TRODELVY® versus TPC)   | 0,0096      | 0,0105 | 0,362   |

Tableau 34. Synthèse des données d'utilité intégrées dans le modèle, en analyse de référence – source : rapport technique de l'industriel après échange technique – février 2024

| État ou événement                         | Valeur d'utilité (ou désutilité) | Ecart-type | Référence                                                                                            |
|-------------------------------------------|----------------------------------|------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Score d'utilité pré-progression (sans EI) | 0,7383                           | 0,005      | Essai TROPiCS-02 (questionnaire EQ-5D-5L) converti en EQ-5D-3L via le mapping de van Hout et al (25) |
| Score d'utilité post-progression          | 0,6867                           | 0,010      |                                                                                                      |
| Désutilités liées aux EI                  |                                  |            |                                                                                                      |
| Neutropénie                               | -0,0566                          | NR         | Essai TROPiCS-02 (questionnaire EQ-5D-5L) converti en EQ-5D-3L via le mapping de van Hout et al (25) |
| Diarrhée                                  | -0,0566                          | NR         |                                                                                                      |
| Leucopénie                                | -0,0566                          | NR         |                                                                                                      |
| Anémie                                    | -0,0566                          | NR         |                                                                                                      |
| Neutropénie fébrile                       | -0,0566                          | NR         |                                                                                                      |
| Fatigue                                   | -0,0566                          | NR         |                                                                                                      |
| Lymphopénie                               | -0,0566                          | NR         |                                                                                                      |
| Dyspnée                                   | -0,0566                          | NR         |                                                                                                      |
| Douleurs abdominales                      | -0,0566                          | NR         |                                                                                                      |
| Augmentation ALAT                         | -0,0566                          | NR         |                                                                                                      |
| Augmentation ASAT                         | -0,0566                          | NR         |                                                                                                      |
| Thrombocytopénie                          | -0,0566                          | NR         |                                                                                                      |

Tableau 35. Synthèse des données d'utilité intégrées dans le modèle, en analyse de sensibilité – source : rapport technique de l'industriel après échange technique – février 2024

| Analyse de sensibilité                                                                                        | État ou événement                         | Valeur d'utilité (ou désutilité) | Ecart-type | Référence                                                                                            |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------|----------------------------------|------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Scores d'utilité estimés directement via le questionnaire EQ-5D-5L                                            | Score d'utilité pré-progression (sans EI) | 0,8975                           | 0,003      | Essai TROPiCS-02                                                                                     |
|                                                                                                               | Score d'utilité post-progression          | 0,8660                           | 0,007      |                                                                                                      |
| Scores d'utilité estimés via le questionnaire EORTC QLQ-C30 convertis en EQ-5D-3L via le mapping de Longworth | Score d'utilité pré-progression (sans EI) | 0,7257                           | 0,005      | Essai TROPiCS-02 (questionnaire EORTC QLQ-C30) converti en EQ-5D-3L via le mapping de Longworth (26) |
|                                                                                                               | Score d'utilité post-progression          | 0,6789                           | 0,010      |                                                                                                      |

Tableau 36. Hypothèses et analyses de sensibilité spécifiques à l'évaluation de la qualité de vie – source : rapport technique de l'industriel après échange technique – février 2024

| Libellé                                                                   | Hypothèse                                                                                                                                                                       | Justification/référence                                                                                                                                                                                    | Analyses de sensibilité                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
|---------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Scores d'utilité associés aux états du modèle                             | Application d'une utilité spécifique à chaque état de santé à partir de l'essai TROPiCS-02 : questionnaire EQ-5D-5L converti en EQ-5D-3L via le mapping de van Hout et al (127) | Données issues de l'essai TROPiCS-02                                                                                                                                                                       | Utilisation des scores d'utilité directement estimés à partir du questionnaire EQ-5D-5L<br><br>Utilisation des scores d'utilité estimés à partir du questionnaire EORTC QLQ-C30 et convertis en EQ-5D-3L via le mapping de Longworth (128)<br><br>Variation fixée aux bornes hautes et basses de l'IC95% des scores d'utilité en analyse de sensibilité déterministe. |
| Désutilité associée aux événements indésirables (EI) et aux complications | Désutilités identiques pour chaque EI et issues de l'essai TROPiCS-02                                                                                                           | Données issues de l'essai TROPiCS-02, calculées sur les patients de la population simulée, et permet d'utiliser une source de données homogène pour les données de qualité de vie intégrées dans le modèle | Analyse de sensibilité testant l'utilisation de désutilités issues de la littérature<br><br>Analyse de sensibilité testant l'exclusion des désutilités liées aux EI<br><br>Variation fixée à +/- 10 % de la désutilité associé aux EI en analyse de sensibilité déterministe                                                                                          |

4.4. Identification, mesure et valorisation des coûts (méthode)

Tableau 37. Indice annuel des Prix à la Consommation - Base 2015 - Ensemble des ménages - France - Services de santé – source : rapport technique de l'industriel après échange technique – février 2024

| Année  | 2012  | 2013  | 2014  | 2015   | 2016   | 2017   | 2018   | 2019   | 2020   | 2021   | 2022   |
|--------|-------|-------|-------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|
| Valeur | 98,48 | 99,26 | 99,55 | 100,00 | 100,23 | 101,49 | 102,45 | 102,39 | 102,75 | 102,21 | 102,12 |

Tableau 38. Synthèse de l'expression des différents postes de coûts intégrés dans le modèle – source : rapport technique de l'industriel après échange technique – février 2024

|                                             | Nature du coût                          |
|---------------------------------------------|-----------------------------------------|
| Coûts de transport                          | Coût unitaire                           |
| Coûts d'acquisition des stratégies évaluées | Coût par cycle de traitement (21 jours) |
| Coûts d'administration                      | Coût unitaire                           |
| Coûts de suivi de la pathologie             | Coût par cycle du modèle (7 jours)      |
| Coûts des événements indésirables           | Coût unitaire                           |
| Coûts de traitement des lignes ultérieures  | Coût total pondéré                      |
| Coûts de fin de vie                         | Coût unitaire                           |

Tableau 39. Valorisation des coûts de transport – source : rapport technique de l'industriel après échange technique – février 2024

|           | Nombre de transports effectués en 2017 | Montant remboursé en 2017 (€) | Coût moyen d'un trajet simple en 2017 (€) | Coût actualisé en € 2022 | Coût incluant la franchise (2 € par trajet) | Coût de transport aller-retour en € 2022) |
|-----------|----------------------------------------|-------------------------------|-------------------------------------------|--------------------------|---------------------------------------------|-------------------------------------------|
| Transport | 87 000 000                             | 5 000 000 000 €               | 57,47 €                                   | 57,83 €                  | 59,83 €                                     | 119,66 €                                  |

Tableau 40. Posologies et durées de traitement considérées dans le modèle – source : rapport technique de l'industriel après échange technique – février 2024

| Traitement   | Posologie considérée dans le modèle                                              | Durée de traitement                                                                         | Source                                                            |
|--------------|----------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------|
| TRODELVY®    | 10 mg/kg aux jours 1 et 8 d'un cycle de 21 jours                                 | Modélisée via la courbe de Kaplan-Meier de la DdT telle qu'observée dans l'essai TROPiCS-02 | RCP TRODELVY® (27)<br>CSR TROPiCS-02 (28)                         |
| Éribuline    | 1,23 mg/m2 aux jours 1 et 8 d'un cycle de 21 jours                               |                                                                                             | RCP HALAVEN® (29)<br>CSR TROPiCS-02 (28)                          |
| Capécitabine | 1 250 mg/m2 2 fois par jour pendant les 14 premiers jours d'un cycle de 21 jours |                                                                                             | RCP Capécitabine ACCORD 150 et 500 mg (30)<br>CSR TROPiCS-02 (28) |
| Gemcitabine  | 1 000 mg/m2 aux jours 1, 8 et 15 d'un cycle de 28 jours                          |                                                                                             | RCP Gemcitabine ACCORD 100 mg/mL (31)<br>CSR TROPiCS-02 (28)      |
| Vinorelbine  | 25 mg/m2 au jour 1 d'un cycle de 7 jours                                         |                                                                                             | RCP Vinorelbine ACCORD 10 mg/mL (32)<br>CSR TROPiCS-02 (28)       |

Tableau 41. Intensité de dose relative pour TRODELVY® et pour les traitements du bras comparateur – source : rapport technique de l'industriel après échange technique – février 2024

| Traitement   | Moyenne d'intensité de dose relative |
|--------------|--------------------------------------|
| TRODELVY®    | 91,94 %                              |
| Éribuline    | 89,82 %                              |
| Capécitabine | 85,86 %                              |
| Gemcitabine  | 83,78 %                              |
| Vinorelbine  | 90,03 %                              |

Source : Gilead. CSR 2 de l'étude IMMU-132-09 (TROPiCS-02). Tableau 28 pages 140-143.

Tableau 42. Prix unitaire de TRODELVY – source : rapport technique de l'industriel après échange technique – février 2024

| Ressource | Dose unitaire et taille conditionnement | PPTTC unitaire (€) | PPTTC unitaire + honoraires de dispensation et/ou marge de rétrocession (€) |
|-----------|-----------------------------------------|--------------------|-----------------------------------------------------------------------------|
| TRODELVY® | 200 mg (B/1 flacon)                     |                    |                                                                             |

Tableau 43. Prix unitaires des traitements comparateurs – source : rapport technique de l'industriel après échange technique – février 2024

| Ressource            | Dose unitaire et taille conditionnement | PPTTC unitaire (€) | PPTTC unitaire + honoraires de dispensation et/ou marge de rétrocession (€) |
|----------------------|-----------------------------------------|--------------------|-----------------------------------------------------------------------------|
| HALAVEN® (éribuline) | 0,44 mg/mL (B/1 flacon de 2 mL)         | 308,75 €           | 308,75 €                                                                    |
| Capécitabine         | 500 mg (B/120 comprimés)                | 145,37 €           | 150,47 €                                                                    |
| Gemcitabine          | 10, 40 ou 100 mg/mL (B/1 ou 5 flacons)  | Intra-GHS          | Intra-GHS                                                                   |
| Vinorelbine          | 10 mg/mL (B/1 flacon de 1 ou 5 mL)      | Intra-GHS          | Intra-GHS                                                                   |

Tableau 44. Coût moyen d'acquisition des chimiothérapies du bras comparateur – source : rapport technique de l'industriel après échange technique – février 2024

| Chimiothérapie | Coût par cycle de traitement (€, y compris honoraires de dispensation et marge de rétrocession) | Distribution (1) | Total pondéré par cycle de traitement (€) |
|----------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------|-------------------------------------------|
| Éribuline      | 1 340,47 €                                                                                      | 48,0 %           | 653,80 €                                  |
| Capécitabine   | 128,12 €                                                                                        | 8,1 %            |                                           |
| Gemcitabine    | Intra-GHS                                                                                       | 20,7 %           |                                           |
| Vinorelbine    | Intra-GHS                                                                                       | 23,2 %           |                                           |

Source : 1. Gilead. CSR 1 de l'étude IMMU-132-09 (TROPiCS-02). Tableau 12 page 89.

Tableau 45. Coût d'une administration intraveineuse – source : rapport technique de l'industriel après échange technique – février 2024

|                                                        | GHS             | Nombre de séances | Répartition (%) | Durée de séance | Coût journalier complet hors structure ou tarif (€) | Coût actualisé 2022 (€) | Coût total (€) | Source         |
|--------------------------------------------------------|-----------------|-------------------|-----------------|-----------------|-----------------------------------------------------|-------------------------|----------------|----------------|
| <b>MCO public (ex-DG)</b>                              | 28Z07Z          | 2 383 269         |                 | 0,0             | 447,67 €                                            | 447,67 €                | 447,67 €       | Tarif GHS 2023 |
| <b>MCO privé (ex-OQN)</b>                              | 28Z07Z          | 838 400           |                 | 0,0             | 338,20 €                                            | 338,20 €                | 338,20 €       | Tarif GHS 2023 |
| <b>Total MCO (pondéré public / privé)</b>              |                 |                   | 95 %            |                 |                                                     |                         | 419,18 €       |                |
| <b>Total MCO (pondéré public / privé) + transports</b> |                 |                   | 95 %            |                 |                                                     |                         | 538,84 €       |                |
| <b>HAD public</b>                                      | MPP 05 – MPA 00 | 15 108            |                 | 3,1             | 212,79 €                                            | 212,23 €                | 863,60 €       | ENC HAD 2020   |
| <b>HAD PSPH</b>                                        | MPP 05 – MPA 00 | 28 450            |                 | 2,2             | 212,79 €                                            | 212,23 €                | 548,75 €       | ENC HAD 2020   |
| <b>HAD privé</b>                                       | MPP 05 – MPA 00 | 4 757             |                 | 4,4             | 212,79 €                                            | 212,23 €                | 1 321,02 €     | ENC HAD 2020   |
| <b>Total HAD (pondéré public / PSPH / privé)</b>       |                 |                   | 5 %             |                 |                                                     |                         | 723,24 €       |                |

Tableau 46. Ressources consommées par les patients pour la prise en charge et le suivi d'un cancer du sein RH+/HER2- métastatique – source : rapport technique de l'industriel après échange technique – février 2024

| Ressource                                                                                            | Pourcentage de patients ayant recours à la ressource | Fréquence d'utilisation de la ressource                    |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------|
| <b>Consultations médicales</b>                                                                       |                                                      |                                                            |
| Oncologue                                                                                            | 100 %                                                | 4 à 6 fois par an (soit une moyenne de 5 fois par an)      |
| <b>Actes techniques</b>                                                                              |                                                      |                                                            |
| Scanner mammaire                                                                                     | 100 %                                                | 4 à 6 fois par an (soit une moyenne de 5 fois par an)      |
| Tomographie à émission de positions (TEP)                                                            | 100 %                                                | 4 à 6 fois par an (soit une moyenne de 5 fois par an)      |
| <b>Actes biologiques</b>                                                                             |                                                      |                                                            |
| Hémogramme                                                                                           | 100 %                                                | 1 fois toutes les 3 semaines (soit environ 17 fois par an) |
| Albuminémie                                                                                          | 100 %                                                |                                                            |
| Calcémie                                                                                             | 100 %                                                |                                                            |
| Phosphorémie                                                                                         | 100 %                                                |                                                            |
| Magnésémie                                                                                           | 100 %                                                |                                                            |
| Uricémie                                                                                             | 100 %                                                |                                                            |
| Ionogramme (Na, K, Cl, CO2, pro-<br>tides)                                                           | 100 %                                                |                                                            |
| Bilan de la fonction réale (créatini-<br>némie, clairance de la créatinine)                          | 100 %                                                |                                                            |
| Bilan de la fonction hépatique<br>(transaminases, phosphatases al-<br>calines, gamma-GT, bilirubine) | 100 %                                                |                                                            |
| Glycémie                                                                                             | 100 %                                                |                                                            |
| Protéine C réactive (CRP)                                                                            | 100 %                                                |                                                            |
| Hémoglobine                                                                                          | 100 %                                                |                                                            |
| Lactate déshydrogénase (LDH)                                                                         | 100 %                                                |                                                            |

Tableau 47. Valorisation des consultations médicales – source : rapport technique de l'industriel après échange technique – février 2024

| Spécialité | Nombre total de consultations et d'actes réalisés - 2021 | Honoraires totaux incluant dépassements – 2021 (€) | Coût unitaire par consultation – 2021 (€) | Coût actualisé 2022 (€) |
|------------|----------------------------------------------------------|----------------------------------------------------|-------------------------------------------|-------------------------|
| Oncologue  | 535 982                                                  | 46 642 212,55 €                                    | 87,02 €                                   | 86,90 €                 |

Source : Assurance maladie, honoraires et activité des médecins libéraux par région – 2016 à 2021.

Tableau 48. Valorisation des actes techniques – source : rapport technique de l’industriel après échange technique – février 2024

| Acte             | Code CCAM | Libellé                                                                                        | Tarif de l'examen (€) | Coefficient radiologue | Forfait technique (€) | Coût unitaire (€) |
|------------------|-----------|------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|------------------------|-----------------------|-------------------|
| Scanner mammaire | QEQH002   | Scanographie du sein, avec injection intraveineuse de produit de contraste                     | 25,27 €               | 15,80 %                | 76,88 €               | 106,14 €          |
| TEP              | ZZQL016   | Tomoscintigraphie du corps entier par émission de positons, avec tépographe [caméra TEP] dédié | 89,54 €               | N/A                    | 850,00 €              | 939,54 €          |

Source : CCAM version 72.

Tableau 49. Valorisation des actes biologiques – source : rapport technique de l'industriel après échange technique – février 2024

| Acte                                  | Code NABM | Cotation B | Tarif de l'acte (€) | Base facturée – 2022 (€) | Montant remboursé – 2022 (€) | Pourcentage de frais de dépassement (€) | Coût unitaire total (€) |
|---------------------------------------|-----------|------------|---------------------|--------------------------|------------------------------|-----------------------------------------|-------------------------|
| Forfait additionnel                   | N/A       | N/A        | N/A                 | N/A                      | N/A                          | N/A                                     | 9,72 €                  |
| Hémogramme                            | 1104      | 20         | 5,40 €              | 387 559 153 €            | 300 267 990 €                | 22,5 %                                  | 6,62 €                  |
| Albuminémie                           | 1806      | 6          | 1,62 €              | 17 643 389 €             | 14 896 756 €                 | 15,6 %                                  | 1,87 €                  |
| Calcémie                              | 578       | 6          | 1,62 €              | 28 345 140 €             | 22 904 280 €                 | 19,2 %                                  | 1,93 €                  |
| Phosphorémie                          | 563       | 6          | 1,62 €              | 10 049 512 €             | 8 447 872 €                  | 15,9 %                                  | 1,88 €                  |
| Magnésémie                            | 584       | 6          | 1,62 €              | 4 010 914 €              | 3 385 501 €                  | 15,6 %                                  | 1,87 €                  |
| Uricémie                              | 532       | 6          | 1,62 €              | 21 421 314 €             | 16 237 223 €                 | 24,2 %                                  | 2,01 €                  |
| Ionogramme (Na, K, Cl, CO2, protides) | 1610      | 20         | 5,40 €              | 33 214 561 €             | 29 402 451 €                 | 11,5 %                                  | 6,02 €                  |
| Créatininémie                         | 592       | 6          | 1,62 €              | 97 578 454 €             | 77 316 930 €                 | 20,8 %                                  | 1,96 €                  |
| Clairance de la créatinine            | 407       | 30         | 8,10 €              | 610 538 €                | 507 953 €                    | 16,8 %                                  | 9,46 €                  |
| Transaminases (ALAT, ASAT, TGP, TGO)  | 522       | 9          | 2,43 €              | 106 365 043 €            | 81 853 729 €                 | 23,0 %                                  | 2,99 €                  |
| Phosphatases alcalines                | 514       | 5          | 1,35 €              | 31 707 246 €             | 25 241 299 €                 | 20,4 %                                  | 1,63 €                  |
| Gamma-GT                              | 519       | 5          | 1,35 €              | 49 972 598 €             | 38 468 986 €                 | 23,0 %                                  | 1,66 €                  |
| Bilirubine                            | 1601      | 6          | 1,62 €              | 24 323 770 €             | 20 097 774 €                 | 17,4 %                                  | 1,90 €                  |
| Glycémie                              | 552       | 5          | 1,35 €              | 53 171 487 €             | 39 825 981 €                 | 25,1 %                                  | 1,69 €                  |
| CRP                                   | 1804      | 8          | 2,16 €              | 79 568 542 €             | 61 130 903 €                 | 23,2 %                                  | 2,66 €                  |
| Hémoglobine                           | 1118      | 20         | 5,40 €              | 16 747 €                 | 14 742 €                     | 12,0 %                                  | 6,05 €                  |
| LDH                                   | 521       | 6          | 1,62 €              | 6 758 342 €              | 5 968 984 €                  | 11,7 %                                  | 1,81 €                  |
| TOTAL                                 |           |            |                     |                          |                              |                                         | 63,72 €                 |

Sources : TNB, Biol'AM 2022.

Tableau 50. Synthèse des coûts de suivi des patients – source : rapport technique de l'industriel après échange technique – février 2024

| Ressource               | Coût unitaire (€) | Fréquence d'utilisation                           | Coût par cycle du modèle (€) |
|-------------------------|-------------------|---------------------------------------------------|------------------------------|
| Consultation oncologue  | 86,9 €            | 5 fois par an                                     | 8,33 €                       |
| <b>Actes techniques</b> |                   |                                                   |                              |
| Scanner mammaire        | 106,14 €          | 5 fois par an                                     | 10,17 €                      |
| TEP                     | 939,54 €          | 5 fois par an                                     | 90,03 €                      |
| Actes biologiques       | 63,72 €           | Toutes les 3 semaines soit environ 17 fois par an | 21,24 €                      |
| <b>Total</b>            |                   |                                                   | 129,77 €                     |

Tableau 51. Probabilité de développer un EI – source : rapport technique de l'industriel après échange technique – février 2024

|                                                                                                    | <b>TRODELVY®<br/>N = 268</b>   |        |                          | <b>TPC<br/>N = 249</b>         |        |                          |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------|--------|--------------------------|--------------------------------|--------|--------------------------|
| Evènements indésirables                                                                            | % patients ayant présenté l'EI | % d'EI | Durée moyenne (en jours) | % patients ayant présenté l'EI | % d'EI | Durée moyenne (en jours) |
| <b>Evénements indésirables de grade 3+ survenues à une fréquence ≥ 5 % dans l'essai TROPiCS-02</b> |                                |        |                          |                                |        |                          |
| Neutropénie                                                                                        | 52,2 %                         | 86,2 % | 9                        | 39,0 %                         | 62,7 % | 9                        |
| Leucopénie                                                                                         | 8,6 %                          | 12,7 % | 8                        | 6,0 %                          | 7,6 %  | 8                        |
| Diarrhée                                                                                           | 10,1 %                         | 12,3 % | 8                        | 1,2 %                          | 1,2 %  | 3                        |
| Anémie                                                                                             | 7,5 %                          | 12,3 % | 8                        | 3,2 %                          | 4,0 %  | 8                        |
| Neutropénie fébrile                                                                                | 6,0 %                          | 6,3 %  | 7                        | 4,4 %                          | 4,8 %  | 5                        |
| Fatigue                                                                                            | 6,0 %                          | 6,7 %  | 9                        | 3,6 %                          | 3,6 %  | 12                       |
| Lymphopénie                                                                                        | 3,7 %                          | 5,6 %  | 21                       | 3,6 %                          | 4,8 %  | 22                       |
| Dyspnée                                                                                            | 1,9 %                          | 1,9 %  | 10                       | 4,4 %                          | 4,8 %  | 10                       |
| Douleur abdominale                                                                                 | 3,7 %                          | 4,5 %  | 7                        | 0,8 %                          | 0,8 %  | 6                        |
| Augmentation ALAT                                                                                  | 1,1 %                          | 1,1 %  | 6                        | 3,2 %                          | 3,6 %  | 13                       |
| Augmentation ASAT                                                                                  | 1,5 %                          | 1,5 %  | 6                        | 3,2 %                          | 4,0 %  | 21                       |
| Thrombocytopénie                                                                                   | 0,4 %                          | 0,4 %  | Manquant                 | 3,6 %                          | 6,4 %  | 6                        |
| <b>Diarrhée de grade 2</b>                                                                         |                                |        |                          |                                |        |                          |
|                                                                                                    | 27,6 %                         | 46,6 % | 17                       | 7,2 %                          | 7,6 %  | 10                       |

Source : Gilead. Annexe de l'étude IMMU-132-09 (TROPiCS-02). Tableau 15.3.2.6.1, Annexe du CSR 2 de l'étude IMMU-132-09 (TROPiCS-02) - Adhoc 200126. Tables 2.5, 2.6 et 2.7.

Tableau 52. Valorisation des événements indésirables de grade  $\geq 3$  survenant chez au moins 3 % des patients dans un des deux bras de traitement – source : rapport technique de l'industriel après échange technique – février 2024

| El                  | Code CIM-10 | Libellé                                                                  | Coût moyen pondéré public / privé (€) | Coût moyen pondéré public / privé + transport (€) | Source         |
|---------------------|-------------|--------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------|---------------------------------------------------|----------------|
| Neutropénie         | D70         | Agranulocytose                                                           | 3 397,75 €                            | 3 517,41 €                                        | Tarif GHS 2023 |
| Leucopénie          | D70         | Agranulocytose                                                           | 3 397,75 €                            | 3 517,41 €                                        | Tarif GHS 2023 |
| Diarrhée            | A099        | Gastroentérites et colites d'origine non précisée                        | 1 664,65 €                            | 1 784,31 €                                        | Tarif GHS 2023 |
| Anémie              | D649        | Anémie, sans précision                                                   | 1 842,35 €                            | 1 962,00 €                                        | Tarif GHS 2023 |
| Neutropénie fébrile | D70         | Agranulocytose                                                           | 3 397,75 €                            | 3 517,41 €                                        | Tarif GHS 2023 |
| Fatigue             | R53+2       | Fatigue [asthénie]                                                       | 1 196,25 €                            | 1 315,91 €                                        | Tarif GHS 2023 |
| Lymphopénie         | D728        | Autres anomalies précisées des leucocytes                                | 2 176,61 €                            | 2 296,27 €                                        | Tarif GHS 2023 |
| Dyspnée             | R060        | Dyspnée                                                                  | 876,30 €                              | 995,96 €                                          | Tarif GHS 2023 |
| Douleur abdominale  | R104        | Douleurs abdominales, autres et non précisées                            | 626,14 €                              | 745,80 €                                          | Tarif GHS 2023 |
| Augmentation ALAT   | R740        | Augmentation des taux de transaminase et d'acide lactique déshydrogénase | 1 244,10 €                            | 1 363,76 €                                        | Tarif GHS 2023 |
| Augmentation ASAT   | R740        | Augmentation des taux de transaminase et d'acide lactique déshydrogénase | 1 244,10 €                            | 1 363,76 €                                        | Tarif GHS 2023 |
| Thrombocytopénie    | D696        | Thrombopénie, sans précision                                             | 2 147,23 €                            | 2 266,89 €                                        | Tarif GHS 2023 |

Tableau 53. Proportion pondérée de patients traités avant et après exclusion de deux protocoles – source : rapport technique de l'industriel après échange technique – février 2024

| Traitements / protocoles                        | Proportion avant exclusion |          | Proportion après exclusion |          |
|-------------------------------------------------|----------------------------|----------|----------------------------|----------|
|                                                 | Bras TRODELVY®             | Bras TPC | Bras TRODELVY®             | Bras TPC |
| Capécitabine                                    | 6,95 %                     | 4,45 %   | 7,19 %                     | 4,67 %   |
| Carboplatine                                    | 6,18 %                     | 7,69 %   | 6,42 %                     | 7,91 %   |
| Carboplatine + gemcitabine                      | 6,95 %                     | 6,07 %   | 7,19 %                     | 6,29 %   |
| Cyclophosphamide                                | 5,02 %                     | 6,88 %   | 5,26 %                     | 7,10 %   |
| Doxorubicine                                    | 17,37 %                    | 16,19 %  | 17,61 %                    | 16,41 %  |
| Éribuline                                       | 28,96 %                    | 8,10 %   | 29,20 %                    | 8,32 %   |
| Gemcitabine                                     | 14,29 %                    | 8,91 %   | 14,53 %                    | 9,13 %   |
| Paclitaxel                                      | 10,81 %                    | 10,12 %  | 11,05 %                    | 10,34 %  |
| TRODELVY®                                       | 0,39 %                     | 6,88 %   | 0,63 %                     | 7,10 %   |
| Vinorelbine                                     | 13,13 %                    | 16,19 %  | 13,37 %                    | 16,41 %  |
| Abémaciclib                                     | 1,16 %                     | 2,43 %   | 1,40 %                     | 2,65 %   |
| Alpelisib + fulvestrant                         | 3,47 %                     | 2,02 %   | Exclu                      | Exclu    |
| Cyclophosphamide + doxorubicine                 | 0,39 %                     | 2,02 %   | 0,63 %                     | 2,24 %   |
| Cyclophosphamide + épirubicine                  | 1,93 %                     | 3,24 %   | 2,17 %                     | 3,46 %   |
| Cyclophosphamide + fluorouracile + méthotrexate | 2,32 %                     | 2,02 %   | 2,56 %                     | 2,24 %   |
| Docétaxel                                       | 2,32 %                     | 2,43 %   | 2,56 %                     | 2,65 %   |
| Étoposide                                       | 1,54 %                     | 4,45 %   | 1,78 %                     | 4,67 %   |
| Évérolimus + exemestane                         | 2,70 %                     | 4,05 %   | 2,94 %                     | 4,27 %   |
| Pembrolizumab                                   | 0,77 %                     | 2,02 %   | Exclu                      | Exclu    |
| Trastuzumab dérux-técan                         | 1,16 %                     | 3,24 %   | 1,40 %                     | 3,46 %   |

Sources : Fichier Excel de la répartition des thérapies ultérieures, issu de l'annexe du CSR 2 de l'étude IMMU-132-09 (TROPICS-02). Tableau 15.4.1.

Tableau 54. Prix unitaires des traitements des lignes ultérieures – source : rapport technique de l'industriel après échange technique – février 2024

| Ressource                         | Dose unitaire et taille conditionnement      | PPTTC unitaire (€) | PPTTC unitaire + honoraires de dispensation et/ou marge de rétrocession (€) |
|-----------------------------------|----------------------------------------------|--------------------|-----------------------------------------------------------------------------|
| Capécitabine                      | 500 mg (B/120 comprimés)                     | 145,37 €           | 150,47 €                                                                    |
| Carboplatine                      | 10 mg/mL (B/1 flacon de 5, 15, 45 ou 60 mL)  | Intra-GHS          | Intra-GHS                                                                   |
| Gemcitabine                       | 10, 40 ou 100 mg/mL (B/1 ou 5 flacons)       | Intra-GHS          | Intra-GHS                                                                   |
| Cyclophosphamide                  | 500, 1 000 ou 2 000 mg (B/1 flacon)          | Intra-GHS          | Intra-GHS                                                                   |
| Doxorubicine                      | 2 mg/mL (B/1 flacon de 5, 25, 50 ou 100 mL)  | Intra-GHS          | Intra-GHS                                                                   |
| HALAVEN® (éribuline)              | 0,44 mg/mL (B/1 flacon de 2 mL)              | 308,75 €           | 308,75 €                                                                    |
| Paclitaxel                        | 6 mg/mL (B/1 flacon de 5, 16,7, 25 ou 50 mL) | Intra-GHS          | Intra-GHS                                                                   |
| Vinorelbine                       | 10 mg/mL (B/1 flacon de 1 ou 5 mL)           | Intra-GHS          | Intra-GHS                                                                   |
| Docétaxel                         | 20 mg/mL (B/1 flacon de 1, 4 ou 8 mL)        | Intra-GHS          | Intra-GHS                                                                   |
| Étoposide                         | 20 mg/mL (B/1 flacon de 5, 10, 25 ou 50 mL)  | Intra-GHS          | Intra-GHS                                                                   |
| Épirubicine                       | 2 mg/mL (B/1 flacon de 5, 10, 25 ou 100 mL)  | Intra-GHS          | Intra-GHS                                                                   |
| Fluorouracile                     | 50 mg/mL (B/1 flacon de 5, 10, 20 ou 100 mL) | Intra-GHS          | Intra-GHS                                                                   |
| Méthotrexate                      | 25, 50 ou 100 mg/mL (B/1 flacon)             | Intra-GHS          | Intra-GHS                                                                   |
| VERZENIOS® (abémaciclib)          | 150 mg (B/56 comprimés)                      | 2 590,43 €         | 2 595,53 €                                                                  |
| TRODELVY®                         | 200 mg (B/1 flacon)                          | ██████             | ██████                                                                      |
| ENHERTU® (trastuzumab déruxtécan) | 100 mg (B/1 flacon)                          | 1 600,00 €         | 1 600,00 €                                                                  |
| Évérolimus                        | 10 mg (B/30 comprimés)                       | 1 226,20 €         | 1 231,30 €                                                                  |
| Exémestane                        | 25 mg (B/30 comprimés)                       | 45,85 €            | 47,41 €                                                                     |

Sources : BdM-IT, Arrêté du 31 mars 2022 portant approbation de la Convention nationale organisant les rapports entre les pharmaciens titulaires d'officine et l'assurance maladie (pour les honoraires de dispensation).

Tableau 55. Détail du calcul des coûts des traitements ultérieurs – source : rapport technique de l'industriel après échange technique – février 2024

| Protocole                       | Traitements           | Dose (mg) | Posologie journalière (CSR, RCP) | Unité | Nb de jours / cycle | Jours d'administration du cycle | Durée du cycle (jours) | Nb de jours d'administration totaux / cycle | Prix TTC par UCD (€) | Coût du traitement / cycle (€) | Coût total du protocole par cycle (€) | Coût cycle + administration (€) | Coût total / semaine (€) |
|---------------------------------|-----------------------|-----------|----------------------------------|-------|---------------------|---------------------------------|------------------------|---------------------------------------------|----------------------|--------------------------------|---------------------------------------|---------------------------------|--------------------------|
| Capécitabine                    | Capécitabine          | 500       | 2500                             | mg/m2 | 14                  | 1_14                            | 21                     | 14                                          | 1,25 €               | 149,22 €                       | 149,22 €                              | 149,22 €                        | 49,74 €                  |
| Carboplatine                    | Carboplatine          | 600       | 400                              | mg/m2 | 1                   | 1                               | 21                     | 1                                           | - €                  | - €                            | - €                                   | 548,06 €                        | 182,69 €                 |
| Carboplatine + gemcitabine      | Carboplatine          | 600       | 400                              | mg/m2 | 1                   | 1                               | 21                     | 2                                           | - €                  | - €                            | - €                                   | 1 096,12 €                      | 365,37 €                 |
|                                 | Gemcitabine           | 2000      | 1000                             | mg/m2 | 2                   | 1,8                             |                        |                                             | - €                  | - €                            |                                       |                                 |                          |
| Cyclophosphamide                | Cyclophosphamide      | 2000      | 1200                             | mg/m2 | 1                   | 1                               | 21                     | 1                                           | - €                  | - €                            | - €                                   | 548,06 €                        | 182,69 €                 |
| Doxorubicine                    | Doxorubicine          | 200       | 75                               | mg/m2 | 1                   | 1                               | 21                     | 1                                           | - €                  | - €                            | - €                                   | 548,06 €                        | 182,69 €                 |
| Éribuline                       | HALAVEN               | 0,88      | 1,23                             | mg/m2 | 2                   | 1,8                             | 21                     | 2                                           | 308,75 €             | 1 467,26 €                     | 1 467,26 €                            | 2 563,38 €                      | 854,46 €                 |
| Gemcitabine                     | Gemcitabine           | 2000      | 1000                             | mg/m2 | 3                   | 1,8,15                          | 28                     | 3                                           | - €                  | - €                            | - €                                   | 1 644,18 €                      | 411,04 €                 |
| Paclitaxel                      | Paclitaxel            | 300       | 175                              | mg/m2 | 1                   | 1                               | 21                     | 1                                           | - €                  | - €                            | - €                                   | 548,06 €                        | 182,69 €                 |
| TRODELVY                        | Sacituzumab govitécan | 200       | 10                               | mg/kg | 2                   | 1,8                             | 21                     | 2                                           | ██████               | ██████ €                       | ██████                                | ██████                          | ██████ €                 |
| Vinorelbine                     | Vinorelbine           | 50        | 25                               | mg/m2 | 1                   | 1                               | 7                      | 1                                           | - €                  | - €                            | - €                                   | 548,06 €                        | 548,06 €                 |
| Abémaciclib                     | VERZENIOS             | 150       | 300                              | mg    | 28                  | 1_28                            | 28                     | 28                                          | 46,35 €              | 2 595,53 €                     | 2 595,53 €                            | 2 595,53 €                      | 648,88 €                 |
| Cyclophosphamide + doxorubicine | Cyclophosphamide      | 2000      | 1200                             | mg/m2 | 1                   | 1                               | 21                     | 1                                           | - €                  | - €                            | - €                                   | 548,06 €                        | 182,69 €                 |
|                                 | Doxorubicine          | 200       | 45                               | mg/m2 | 1                   | 1                               |                        |                                             | - €                  | - €                            |                                       |                                 |                          |

|                                                        |                  |      |      |       |    |      |    |    |            |            |            |            |            |
|--------------------------------------------------------|------------------|------|------|-------|----|------|----|----|------------|------------|------------|------------|------------|
| <b>Cyclophosphamide + épirubicine</b>                  | Cyclophosphamide | 2000 | 1200 | mg/m2 | 1  | 1    | 21 | 1  | - €        | - €        | - €        | 548,06 €   | 182,69 €   |
|                                                        | Epirubicine      | 200  | 120  | mg/m2 | 1  | 1    |    |    | - €        | - €        |            |            |            |
| <b>Cyclophosphamide + fluorouracile + méthotrexate</b> | Cyclophosphamide | 2000 | 1200 | mg/m2 | 1  | 1    | 21 | 6  | - €        | - €        | - €        | 3 288,35 € | 1 096,12 € |
|                                                        | Fluorouracile    | 5000 | 450  | mg/m2 | 5  | 1_5  |    |    | - €        | - €        |            |            |            |
|                                                        | Méthotrexate     | 500  | 35   | mg/m2 | 2  | 1,8  |    |    | - €        | - €        |            |            |            |
| <b>Docétaxel</b>                                       | Docétaxel        | 160  | 100  | mg/m2 | 1  | 1    | 21 | 1  | - €        | - €        | - €        | 548,06 €   | 182,69 €   |
| <b>Etoposide</b>                                       | Etoposide        | 1000 | 75   | mg/m2 | 5  | 1_5  | 21 | 5  | - €        | - €        | - €        | 2 740,29 € | 913,43 €   |
| <b>Évérolimus + exemestane</b>                         | Évérolimus       | 10   | 10   | mg    | 30 | 1_30 | 30 | 30 | 41,04 €    | 1 231,30 € | 1 278,17 € | 1 278,17 € | 298,24 €   |
|                                                        | Exemestane       | 25   | 25   | mg    | 30 | 1_30 |    |    | 1,56 €     | 46,87 €    |            |            |            |
| <b>Trastuzumab déruxécane</b>                          | ENHERTU          | 100  | 5,4  | mg/kg | 1  | 1    | 21 | 1  | 1 600,00 € | 5 901,12 € | 5 901,12 € | 6 449,18 € | 2 149,73 € |

Tableau 56. Coûts des traitements des lignes ultérieures - bras TRODELVY® – source : rapport technique de l'industriel après échange technique – février 2024

| Traitements / protocoles                         | Coût total par semaine (€) | Durée moyenne de traitement (en semaines) (1) | Coût total (€) en considérant la durée moyenne de traitement | Distribution | Total pondéré (€) |
|--------------------------------------------------|----------------------------|-----------------------------------------------|--------------------------------------------------------------|--------------|-------------------|
| Capécitabine                                     | 49,74 €                    | 35,5                                          | 1 765,72 €                                                   | 7,19 %       | 11 477,36 €       |
| Carboplatine                                     | 182,69 €                   | 9,3                                           | 1 698,98 €                                                   | 6,42 %       |                   |
| Carboplatine + gemcitabine                       | 365,37 €                   | 15,3                                          | 5 590,20 €                                                   | 7,19 %       |                   |
| Cyclophos-phamide                                | 182,69 €                   | 8,0                                           | 1 461,49 €                                                   | 5,26 %       |                   |
| Doxorubicine                                     | 182,69 €                   | 20,9                                          | 3 818,14 €                                                   | 17,61 %      |                   |
| Éribuline                                        | 854,46 €                   | 23,7                                          | 20 250,71 €                                                  | 29,20 %      |                   |
| Gemcitabine                                      | 411,04 €                   | 18,8                                          | 7 727,63 €                                                   | 14,53 %      |                   |
| Paclitaxel                                       | 182,69 €                   | 18,5                                          | 3 379,70 €                                                   | 11,05 %      |                   |
| TRODELVY®                                        | ██████ €                   | ████                                          | ████████                                                     | ████         |                   |
| Vinorelbine                                      | 548,06 €                   | 11,2                                          | 6 138,26 €                                                   | 13,37 %      |                   |
| Abémaciclib                                      | 648,88 €                   | 13,3                                          | 8 630,14 €                                                   | 1,40 %       |                   |
| Cyclophos-phamide + doxorubicine                 | 182,69 €                   | 12,1                                          | 2 210,50 €                                                   | 0,63 %       |                   |
| Cyclophos-phamide + épirubicine                  | 182,69 €                   | 14,8                                          | 2 703,76 €                                                   | 2,17 %       |                   |
| Cyclophos-phamide + fluorouracile + méthotrexate | 1 096,12 €                 | 6,5                                           | 7 124,76 €                                                   | 2,56 %       |                   |
| Docétaxel                                        | 182,69 €                   | 14,4                                          | 2 630,68 €                                                   | 2,56 %       |                   |
| Étoposide                                        | 913,43 €                   | 7,2                                           | 6 576,70 €                                                   | 1,78 %       |                   |
| Évérolimus + exémetane                           | 298,24 €                   | 18,1                                          | 5 398,14 €                                                   | 2,94 %       |                   |
| Trastuzumab déruxécane                           | 2 149,73 €                 | 24,2                                          | 52 023,37 €                                                  | 1,40 %       |                   |

Tableau 57. Coûts des traitements des lignes ultérieures - bras TPC – source : rapport technique de l'industriel après échange technique – février 2024

| Traitements / protocoles                         | Coût total par semaine (€) | Durée moyenne de traitement (en semaines) (1) | Coût total (€) en considérant la durée moyenne de traitement | Distri-bution | Total pondéré (€) |
|--------------------------------------------------|----------------------------|-----------------------------------------------|--------------------------------------------------------------|---------------|-------------------|
| Capécitabine                                     | 49,74 €                    | 40,6                                          | 2 019,39 €                                                   | 4,67 %        | 18 123,09 €       |
| Carboplatine                                     | 182,69 €                   | 13,5                                          | 2 466,26 €                                                   | 7,91 %        |                   |
| Carboplatine + gemcitabine                       | 365,37 €                   | 25,0                                          | 9 134,31 €                                                   | 6,29 %        |                   |
| Cyclophos-phamide                                | 182,69 €                   | 20,9                                          | 3 818,14 €                                                   | 7,10 %        |                   |
| Doxorubicine                                     | 182,69 €                   | 17,0                                          | 3 105,67 €                                                   | 16,41 %       |                   |
| Éribuline                                        | 854,46 €                   | 23,0                                          | 19 652,59 €                                                  | 8,32 %        |                   |
| Gemcitabine                                      | 411,04 €                   | 22,0                                          | 9 042,97 €                                                   | 9,13 %        |                   |
| Paclitaxel                                       | 182,69 €                   | 23,4                                          | 4 274,86 €                                                   | 10,34 %       |                   |
| TRODELVY®                                        | ██████ €                   | ██████                                        | ██████                                                       | ██████        |                   |
| Vinorelbine                                      | 548,06 €                   | 15,9                                          | 8 714,13 €                                                   | 16,41 %       |                   |
| Abémaciclib                                      | 648,88 €                   | 45,3                                          | 29 394,38 €                                                  | 2,65 %        |                   |
| Cyclophos-phamide + doxorubicine                 | 182,69 €                   | 26,0                                          | 4 749,84 €                                                   | 2,24 %        |                   |
| Cyclophos-phamide + épirubicine                  | 182,69 €                   | 27,7                                          | 5 060,41 €                                                   | 3,46 %        |                   |
| Cyclophos-phamide + fluorouracile + méthotrexate | 1 096,12 €                 | 40,0                                          | 43 844,70 €                                                  | 2,24 %        |                   |
| Docétaxel                                        | 182,69 €                   | 26,6                                          | 4 859,45 €                                                   | 2,65 %        |                   |
| Étoposide                                        | 913,43 €                   | 15,6                                          | 14 249,53 €                                                  | 4,67 %        |                   |
| Évérolimus + exémes-tane                         | 298,24 €                   | 25,7                                          | 7 664,76 €                                                   | 4,27 %        |                   |
| Trastuzumab dérux-té-can                         | 2 149,73 €                 | 34,6                                          | 74 380,53 €                                                  | 3,46 %        |                   |

Tableau 58. Valorisation des coûts de décès en milieu hospitalier (MCO et SSR) – source : rapport technique de l'industriel après échange technique – février 2024

|                                                  | GHS / GME | Nombre de séjours 2022 | Répartition (%) | Tarif GHS 2023 / GME 2021 (€) | Coût actualisé en € 2022 (si tarif GME 2021) | Coût de transport (€) | Coût total incluant les coûts de transport (€) | Source         |
|--------------------------------------------------|-----------|------------------------|-----------------|-------------------------------|----------------------------------------------|-----------------------|------------------------------------------------|----------------|
| <b>MCO public (ex-DG)</b>                        | 23Z02Z    | 66 747                 | 77 %            | 5 957,02 €                    | 5 957,02 €                                   | 59,83 €               | 6 016,85 €                                     | Tarif GHS 2023 |
|                                                  | 23Z02T    | 6 898                  |                 | 629,13 €                      | 629,13 €                                     | 59,83 €               | 688,96 €                                       | Tarif GHS 2023 |
| <b>MCO privé (ex-OQN)</b>                        | 23Z02Z    | 20 789                 | 23 %            | 4 267,86 €                    | 4 267,86 €                                   | 59,83 €               | 4 327,69 €                                     | Tarif GHS 2023 |
|                                                  | 23Z02T    | 1 671                  |                 | 473,95 €                      | 473,95 €                                     | 59,83 €               | 533,78 €                                       | Tarif GHS 2023 |
| <b>Total MCO (pondéré public / privé)</b>        |           | 96 105                 |                 |                               |                                              |                       | 5 173,71 €                                     |                |
| <b>SSR public et DAF</b>                         | 2303A1    | 66 523                 | 75 %            | 10 297,59 €                   | 10 288,61 €                                  | 59,83 €               | 10 348,44 €                                    | Tarif GME 2021 |
|                                                  | 2303B1    | 1 157                  |                 | 8 975,80 €                    | 8 967,97 €                                   | 59,83 €               | 9 027,80 €                                     | Tarif GME 2021 |
|                                                  | 2303C1    | 1 906                  |                 | 9 120,33 €                    | 9 112,37 €                                   | 59,83 €               | 9 172,20 €                                     | Tarif GME 2021 |
| <b>SSR privé</b>                                 | 2303A1    | 19 173                 | 25 %            | 7 701,97 €                    | 7 695,25 €                                   | 59,83 €               | 7 755,08 €                                     | Tarif GME 2021 |
|                                                  | 2303B1    | 1 717                  |                 | 10 546,80 €                   | 10 537,60 €                                  | 59,83 €               | 10 597,42 €                                    | Tarif GME 2021 |
|                                                  | 2303C1    | 2 233                  |                 | 11 255,20 €                   | 11 245,38 €                                  | 59,83 €               | 11 305,21 €                                    | Tarif GME 2021 |
| <b>Total SSR (pondéré public et DAF / privé)</b> |           | 92 709                 |                 |                               |                                              |                       | 9 799,10 €                                     |                |

Tableau 59. Valorisation des coûts de décès en HAD – source : rapport technique de l’industriel après échange technique – février 2024

|                                           | Nombre<br>de sé-<br>jours<br>2022 | Pondé-<br>ration<br>MPP x<br>MPA | IK<br>moyen<br>2022 | Pondé-<br>ration<br>IK | Durée<br>moyenne<br>de séjour<br>2022 | Indice de pondéra-<br>tion total |      | GHT    | Tarif GHT<br>2023 (€) | Nombre<br>de jours | Coût selon<br>le nombre<br>de jours (€) | Coût total<br>(€) | Source         |
|-------------------------------------------|-----------------------------------|----------------------------------|---------------------|------------------------|---------------------------------------|----------------------------------|------|--------|-----------------------|--------------------|-----------------------------------------|-------------------|----------------|
| HAD<br>public                             | 7 464                             | 2,066                            | 40                  | 1,85                   | 22,07                                 | J1 – J4                          | 3,82 | GHT 17 | 373,18 €              | 4                  | 1 492,72 €                              | 6 243,15 €        | Tarif GHT 2023 |
|                                           |                                   |                                  |                     |                        |                                       | J5 – J9                          | 2,91 | GHT 12 | 276,85 €              | 5                  | 1 384,25 €                              |                   | Tarif GHT 2023 |
|                                           |                                   |                                  |                     |                        |                                       | J10 – J30                        | 2,59 | GHT 11 | 257,55 €              | 13,07              | 3 366,18 €                              |                   | Tarif GHT 2023 |
| HAD<br>PSPH                               | 5 420                             | 2,066                            | 30                  | 1,91                   | 27,39                                 | J1 – J4                          | 3,95 | GHT 17 | 373,18 €              | 4                  | 1 492,72 €                              | 7 709,51 €        | Tarif GHT 2023 |
|                                           |                                   |                                  |                     |                        |                                       | J5 – J9                          | 3,00 | GHT 13 | 296,09 €              | 5                  | 1 480,45 €                              |                   | Tarif GHT 2023 |
|                                           |                                   |                                  |                     |                        |                                       | J10 – J30                        | 2,67 | GHT 11 | 257,55 €              | 18,39              | 4 736,34 €                              |                   | Tarif GHT 2023 |
| HAD<br>privé                              | 16 286                            | 2,066                            | 30                  | 1,91                   | 25,74                                 | J1 – J4                          | 3,95 | GHT 17 | 371,45 €              | 4                  | 1 485,80 €                              | 7 248,58 €        | Tarif GHT 2023 |
|                                           |                                   |                                  |                     |                        |                                       | J5 – J9                          | 3,00 | GHT 13 | 294,63 €              | 5                  | 1 473,15 €                              |                   | Tarif GHT 2023 |
|                                           |                                   |                                  |                     |                        |                                       | J10 – J30                        | 2,67 | GHT 11 | 256,25 €              | 16,74              | 4 289,63 €                              |                   | Tarif GHT 2023 |
| Total HAD (pondéré public / PSPH / privé) |                                   |                                  |                     |                        |                                       |                                  |      |        |                       |                    |                                         | 7 076,95 €        |                |

Tableau 60. Synthèse de la valorisation des coûts liés à la fin de vie – source : rapport technique de l’industriel après échange technique – février 2024

|                                     | Coût (€)   | Répartition1 | Coût total pondéré (€) |
|-------------------------------------|------------|--------------|------------------------|
| MCO (pondéré public / privé)        | 5 173,71 € | 58,90 %      | 4 177,26 €             |
| SSR (pondéré public et DAF / privé) | 9 799,10 € | 8,20 %       |                        |
| HAD (pondéré public / PSPH / privé) | 7 076,95 € | 4,50 %       |                        |
| EHPAD                               | 28,00 €    | 11,10 %      |                        |
| Autres                              | 28,00 €    | 17,30 %      |                        |

Sources : 1. Santé Publique France. Recours aux soins palliatifs hospitaliers des personnes décédées en 2013 en France selon leurs caractéristiques et pathologies.

**Tableau 61. Liste des traitements de prémédication considérés dans l'analyse en scénario et posologies – source : rapport technique de l'industriel après échange technique – février 2024**

| Traite-<br>ment                        | Catégorie                                                                 | Posologie<br>(source)                                                                                                        | Durée de traitement<br>(source)                                                                                                                                                | Fréquence rapportée dans<br>TROPICS-02 (1) |          |
|----------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------|----------|
|                                        |                                                                           |                                                                                                                              |                                                                                                                                                                                | Bras<br>TRODELVY®                          | Bras TPC |
| <b>NIVESTIM<br/>(filgras-<br/>tim)</b> | G-CSF (prévention ou traitement des neutropénies)                         | 0,5 millions d'unités (MU) / kg / jour à débiter au plus tôt 24h après la fin de la chimiothérapie (RCP NIVESTIM)            | 14 jours au maximum (RCP NIVESTIM)                                                                                                                                             | 31,6 %                                     | 18,8 %   |
| <b>Lopéra-<br/>mide</b>                | Antidiarrhéique (traitement des diarrhées)                                | 2 gélules suivies d'une gélule après chaque selle molle suivante, sans dépasser 8 gélules par jour (RCP Lopéramide BIOGARAN) | 17 jours dans le bras TRODELVY et 10 jours dans le bras TPC (Adhoc 200126 - Table 2.7 du CSR2 de l'essai TROPICS-02 rapportant la durée moyenne des EI de grade 2 de diarrhée) | 25,7 %                                     | 3,7 %    |
| <b>Hydrocor-<br/>tisonne</b>           | Corticoïde (prévention des réactions liées à la perfusion)                | 50 mg par voie orale ou par voie intraveineuse avant l'injection (protocole de l'essai TROPICS-02)                           | Nombre de jour d'injection de TRODELVY ou des chimiothérapies du bras TPC (protocole de l'essai TROPICS-02)                                                                    | 9,6 %                                      | 1,8 %    |
| <b>Paracéta-<br/>mol</b>               | Antipyrétique (prévention des réactions liées à la perfusion)             | 3 000 mg par jour le jour de l'injection (hypothèse)                                                                         | Nombre de jour d'injection de TRODELVY ou des chimiothérapies du bras TPC (hypothèse)                                                                                          | 71,3 %                                     | 33,6 %   |
| <b>Lorata-<br/>dine</b>                | Antihistaminique (prévention des réactions liées à la perfusion)          | 1 comprimé par jour le jour de l'injection (hypothèse)                                                                       | Nombre de jour d'injection de TRODELVY ou des chimiothérapies du bras TPC (hypothèse)                                                                                          | 7,4 %                                      | 6,3 %    |
| <b>Dexamé-<br/>thasone</b>             | Corticoïde (prévention des nausées et vomissements chimio-induits)        | 10 mg par voie intraveineuse le jour de l'injection (protocole de l'essai TROPICS-02)                                        | Nombre de jour d'injection de TRODELVY ou des chimiothérapies du bras TPC (protocole de l'essai TROPICS-02)                                                                    | 38,6 %                                     | 17,3 %   |
| <b>Ondan-<br/>sétron</b>               | Antagoniste 5-HT3 (prévention des nausées et vomissements chimio-induits) | 8 mg toutes les 12h (RCP Ondansétron ARROW)                                                                                  | En moyenne 2 à 3 jours (RCP Ondansétron ARROW)                                                                                                                                 | 48,9 %                                     | 34,7 %   |

Sources : (1). GILEAD. CSR 2 de l'étude IMMU-132-09 (TROPICS-02). Tableau 15.1.5.3.2 pages 310-393.

Tableau 62. Prix unitaires des traitements de prémédication – source : rapport technique de l'industriel après échange technique – février 2024

| Traitement                   | Dose unitaire et taille conditionnement          | PPTTC unitaire (€) | PPTTC unitaire + honoraires de dispensation et/ou marge de rétrocession (€) |
|------------------------------|--------------------------------------------------|--------------------|-----------------------------------------------------------------------------|
| <b>NIVESTIM (filgrastim)</b> | 48 MU/0,5 mL (B/1 seringue préremplie de 0,5 mL) | 97,89 €            | 102,99 €                                                                    |
| <b>Lopéramide</b>            | 2 mg (B/20 gélules)                              | 2,08 €             | 3,61 €                                                                      |
| <b>Hydrocortisone</b>        | 10 mg (B/25 comprimés)                           | 2,40 €             | 3,93 €                                                                      |
| <b>Paracétamol</b>           | 1 000 mg (B/8 comprimés)                         | 1,16 €             | 2,69 €                                                                      |
| <b>Loratadine</b>            | 10 mg (B/15 comprimés)                           | 2,37 €             | 3,90 €                                                                      |
| <b>Dexaméthasone</b>         | 4 mg/mL (B/5 ampoules de 1 mL)                   | 26,90 €            | 28,43 €                                                                     |
| <b>Ondansétron</b>           | 8 mg (B/4 comprimés)                             | 9,32 €             | 10,85 €                                                                     |

Sources : BdM-IT, Arrêté du 31 mars 2022 portant approbation de la Convention nationale organisant les rapports entre les pharmaciens titulaires d'officine et l'assurance maladie (pour les honoraires de dispensation).

Tableau 63. Détail du calcul des coûts des traitements de prémédication - bras TRODELVY® – source : rapport technique de l'industriel après échange technique – février 2024

| Traitement                   | Dose par UCD (MU ou mg) | Posologie journalière (CSR, RCP) | Unité | Nb de jours d'administration / cycle (1) | Durée du cycle (jours) | Taille de conditionnement | Prix TTC par UCD + honoraires de dispensation (€) | Dose par cycle (MU ou mg) | Nombre d'UCD par cycle | Coût du traitement / cycle (€) | Coût du traitement / semaine (€) |
|------------------------------|-------------------------|----------------------------------|-------|------------------------------------------|------------------------|---------------------------|---------------------------------------------------|---------------------------|------------------------|--------------------------------|----------------------------------|
| <b>NIVESTIM (filgrastim)</b> | 48                      | 0,5                              | MU/kg | 14                                       | 21                     | 1                         | 102,99 €                                          | 478,1                     | 9,96                   | 1 025,82 €                     | 341,94 €                         |
| <b>Lopéramide</b>            | 2                       | 8                                | mg    | 17                                       | 21                     | 20                        | 0,18 €                                            | 136                       | 68                     | 12,27 €                        | 4,09 €                           |
| <b>Hydrocortisone</b>        | 10                      | 50                               | mg    | 2                                        | 21                     | 25                        | 0,16 €                                            | 100                       | 10                     | 1,57 €                         | 0,52 €                           |
| <b>Paracétamol</b>           | 1 000                   | 3 000                            | mg    | 2                                        | 21                     | 8                         | 0,34 €                                            | 6 000                     | 6                      | 2,02 €                         | 0,67 €                           |
| <b>Loratadine</b>            | 10                      | 10                               | mg    | 2                                        | 21                     | 15                        | 0,26 €                                            | 20                        | 2                      | 0,52 €                         | 0,17 €                           |
| <b>Dexaméthasone</b>         | 4                       | 10                               | mg    | 2                                        | 21                     | 5                         | 5,69 €                                            | 20                        | 5                      | 28,43 €                        | 9,48 €                           |
| <b>Ondansétron</b>           | 8                       | 16                               | mg    | 6                                        | 21                     | 4                         | 2,71 €                                            | 96                        | 12                     | 32,55 €                        | 10,85 €                          |

Sources : (1). Uniquement pour le lopéramide : GILEAD. CSR 2 de l'essai IMMU-132-09 (TROPiCS-02). Adhoc 200126 – Table 2.7.

Tableau 64. Détail du calcul des coûts des traitements de prémédication - bras TPC – source : rapport technique de l'industriel après échange technique – février 2024

| Traitement            | Chimio-thérapie du bras TPC | Dose par UCD (MU ou mg) | Posologie journalière (CSR, RCP) | Unité | Nb de jours d'administration / cycle (1) | Durée du cycle (jours) | Taille de conditionnement | Prix TTC par UCD + honoraires de dispensation (€) | Dose par cycle (MU ou mg) | Nombre d'UCD par cycle | Coût du traitement / cycle (€) | Coût du traitement / semaine (€) | Répartition des chimiothérapies du bras TPC | Coût / semaine pondéré (€) |
|-----------------------|-----------------------------|-------------------------|----------------------------------|-------|------------------------------------------|------------------------|---------------------------|---------------------------------------------------|---------------------------|------------------------|--------------------------------|----------------------------------|---------------------------------------------|----------------------------|
| NIVESTIM (filgrastim) | Capécitabine                | 48                      | 0,5                              | MU/kg | 14                                       | 21                     | 1                         | 102,99 €                                          | 478,1                     | 9,96                   | 8 698,65 *                     | 2 899,55                         | 8,1 %                                       | 597,62 €                   |
|                       | Eribuline                   | 48                      | 0,5                              | MU/kg | 14                                       | 21                     | 1                         | 102,99 €                                          | 478,1                     | 9,96                   | 1 025,82                       | 341,94                           | 48,0 %                                      |                            |
|                       | Gemcitabine                 | 48                      | 0,5                              | MU/kg | 21                                       | 28                     | 1                         | 102,99 €                                          | 717,15                    | 14,94                  | 1 538,73                       | 384,68                           | 20,7 %                                      |                            |
|                       | Vinorelbine                 | 48                      | 0,5                              | MU/kg | 7                                        | 7                      | 1                         | 102,99 €                                          | 239,05                    | 4,98                   | 512,91                         | 512,91                           | 23,2 %                                      |                            |
| Lopéramide            | Capécitabine                | 2                       | 8                                | mg    | 10                                       | 21                     | 20                        | 0,18 €                                            | 80                        | 40                     | 7,22                           | 2,41                             | 8,1 %                                       | 2,90 €                     |
|                       | Eribuline                   | 2                       | 8                                | mg    | 10                                       | 21                     | 20                        | 0,18 €                                            | 80                        | 40                     | 7,22                           | 2,41                             | 48,0 %                                      |                            |
|                       | Gemcitabine                 | 2                       | 8                                | mg    | 10                                       | 28                     | 20                        | 0,18 €                                            | 80                        | 40                     | 7,22                           | 1,81                             | 20,7 %                                      |                            |
|                       | Vinorelbine                 | 2                       | 8                                | mg    | 7                                        | 7                      | 20                        | 0,18 €                                            | 56                        | 28                     | 5,05                           | 5,05                             | 23,2 %                                      |                            |
| Hydro-cortisone       | Capécitabine                | 10                      | 50                               | mg    | 0                                        | 21                     | 25                        | 0,16 €                                            | 0                         | 0                      | -                              | -                                | 8,1 %                                       | 0,56 €                     |
|                       | Eribuline                   | 10                      | 50                               | mg    | 2                                        | 21                     | 25                        | 0,16 €                                            | 100                       | 10                     | 1,57                           | 0,52                             | 48,0 %                                      |                            |
|                       | Gemcitabine                 | 10                      | 50                               | mg    | 3                                        | 28                     | 25                        | 0,16 €                                            | 150                       | 15                     | 2,36                           | 0,59                             | 20,7 %                                      |                            |
|                       | Vinorelbine                 | 10                      | 50                               | mg    | 1                                        | 7                      | 25                        | 0,16 €                                            | 50                        | 5                      | 0,79                           | 0,79                             | 23,2 %                                      |                            |
| Paracétamol           | Capécitabine                | 1 000                   | 3 000                            | mg    | 0                                        | 21                     | 8                         | 0,34 €                                            | 0                         | 0                      | -                              | -                                | 8,1 %                                       | 0,71 €                     |
|                       | Eribuline                   | 1 000                   | 3 000                            | mg    | 2                                        | 21                     | 8                         | 0,34 €                                            | 6 000                     | 6                      | 2,02                           | 0,67                             | 48,0 %                                      |                            |
|                       | Gemcitabine                 | 1 000                   | 3 000                            | mg    | 3                                        | 28                     | 8                         | 0,34 €                                            | 9 000                     | 9                      | 3,03                           | 0,76                             | 20,7 %                                      |                            |
|                       | Vinorelbine                 | 1 000                   | 3 000                            | mg    | 1                                        | 7                      | 8                         | 0,34 €                                            | 3 000                     | 3                      | 1,01                           | 1,01                             | 23,2 %                                      |                            |
| Loratadine            | Capécitabine                | 10                      | 10                               | mg    | 0                                        | 21                     | 15                        | 0,26 €                                            | 0                         | 0                      | -                              | -                                | 8,1 %                                       | 0,18 €                     |
|                       | Eribuline                   | 10                      | 10                               | mg    | 2                                        | 21                     | 15                        | 0,26 €                                            | 20                        | 2                      | 0,52                           | 0,17                             | 48,0 %                                      |                            |

| Traitement    | Chimio-thérapie du bras TPC | Dose par UCD (MU ou mg) | Posologie journalière (CSR, RCP) | Unité | Nb de jours d'administration / cycle (1) | Durée du cycle (jours) | Taille de conditionnement | Prix TTC par UCD + honoraires de dispensation (€) | Dose par cycle (MU ou mg) | Nombre d'UCD par cycle | Coût du traitement / cycle (€) | Coût du traitement / semaine (€) | Répartition des chimiothérapies du bras TPC | Coût / semaine pondéré (€) |
|---------------|-----------------------------|-------------------------|----------------------------------|-------|------------------------------------------|------------------------|---------------------------|---------------------------------------------------|---------------------------|------------------------|--------------------------------|----------------------------------|---------------------------------------------|----------------------------|
|               | Gemcitabine                 | 10                      | 10                               | mg    | 3                                        | 28                     | 15                        | 0,26 €                                            | 30                        | 3                      | 0,78                           | 0,20                             | 20,7 %                                      |                            |
|               | Vinorelbine                 | 10                      | 10                               | mg    | 1                                        | 7                      | 15                        | 0,26 €                                            | 10                        | 1                      | 0,26                           | 0,26                             | 23,2 %                                      |                            |
| Dexaméthasone | Capécitabine                | 4                       | 10                               | mg    | 0                                        | 21                     | 5                         | 5,69 €                                            | 0                         | 0                      | -                              | -                                | 8,1 %                                       | 10,05 €                    |
|               | Eribuline                   | 4                       | 10                               | mg    | 2                                        | 21                     | 5                         | 5,69 €                                            | 20                        | 5                      | 28,43                          | 9,48                             | 48,0 %                                      |                            |
|               | Gemcitabine                 | 4                       | 10                               | mg    | 3                                        | 28                     | 5                         | 5,69 €                                            | 30                        | 7,5                    | 42,65                          | 10,66                            | 20,7 %                                      |                            |
|               | Vinorelbine                 | 4                       | 10                               | mg    | 1                                        | 7                      | 5                         | 5,69 €                                            | 10                        | 2,5                    | 14,22                          | 14,22                            | 23,2 %                                      |                            |
| Ondansétron   | Capécitabine                | 8                       | 16                               | mg    | 0                                        | 21                     | 4                         | 2,71 €                                            | 0                         | 0                      | -                              | -                                | 8,1 %                                       | 11,51 €                    |
|               | Eribuline                   | 8                       | 16                               | mg    | 6                                        | 21                     | 4                         | 2,71 €                                            | 96                        | 12                     | 32,55                          | 10,85                            | 48,0 %                                      |                            |
|               | Gemcitabine                 | 8                       | 16                               | mg    | 9                                        | 28                     | 4                         | 2,71 €                                            | 144                       | 18                     | 48,83                          | 12,21                            | 20,7 %                                      |                            |
|               | Vinorelbine                 | 8                       | 16                               | mg    | 3                                        | 7                      | 4                         | 2,71 €                                            | 48                        | 6                      | 16,28                          | 16,28                            | 23,2 %                                      |                            |

\*Ce coût comprend le coût d'administration d'un traitement intraveineux compte-tenu de la forme pharmaceutique de la capécitabine (voie orale).

Sources : (1). Uniquement pour le lopéramide : GILEAD. CSR 2 de l'essai IMMU-132-09 (TROPiCS-02). Adhoc 200126 – Table 2.7.

Tableau 65. Coûts par semaine des traitements de prémédication dans le bras TRODELVY® et dans le bras TPC – source : rapport technique de l'industriel après échange technique – février 2024

| Traitement                    | Bras TRODELVY® |                           |                                          | Bras TPC     |                           |                                          |
|-------------------------------|----------------|---------------------------|------------------------------------------|--------------|---------------------------|------------------------------------------|
|                               | Distribution   | Coût par se-<br>maine (€) | Coût total<br>pondéré par<br>semaine (€) | Distribution | Coût par se-<br>maine (€) | Coût total<br>pondéré par<br>semaine (€) |
| <b>NIVESTIM (fil-grastim)</b> | 31,6 %         | 341,94 €                  | 118,61 €                                 | 18,8 %       | 597,62 €                  | 118,45 €                                 |
| <b>Lopéramide</b>             | 25,7 %         | 4,09 €                    |                                          | 3,7 %        | 2,90 €                    |                                          |
| <b>Hydrocortisone</b>         | 9,6 %          | 0,52 €                    |                                          | 1,8 %        | 0,56 €                    |                                          |
| <b>Paracétamol</b>            | 71,3 %         | 0,67 €                    |                                          | 33,6 %       | 0,71 €                    |                                          |
| <b>Loratadine</b>             | 7,4 %          | 0,17 €                    |                                          | 6,3 %        | 0,18 €                    |                                          |
| <b>Dexaméthasone</b>          | 38,6 %         | 9,48 €                    |                                          | 17,3 %       | 10,05 €                   |                                          |
| <b>Ondansétron</b>            | 48,9 %         | 10,85 €                   |                                          | 34,7 %       | 11,51 €                   |                                          |

**Tableau 66. Ressources consommées, coûts unitaires et coûts par cycle – source : rapport technique de l'industriel après échange technique – février 2024**

| Ressource                                                    | Volume / fréquence                                                                                                                                                                                                                                                                                       | Coût unitaire / par cycle                                                                                            | Sources                                                                                                                         |
|--------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Coûts de transport</b>                                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                                                                                                                      |                                                                                                                                 |
| Transport (aller-retour)                                     | 1 par administration intraveineuse en hôpital de jour                                                                                                                                                                                                                                                    | 119,66 € (coût unitaire)                                                                                             | Référence : Rapport de la Cour des Comptes de 2019 sur les transports programmés dans les secteurs sanitaires et médico-sociaux |
| <b>Coût d'acquisition</b>                                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                                                                                                                      |                                                                                                                                 |
| TRODELVY®                                                    | 10 mg/kg à J1 et J8, cycle de 21 jours                                                                                                                                                                                                                                                                   | ██████████ (coût d'acquisition par cycle de traitement)                                                              | Volume / fréquence : RCP<br>Valorisation : ██████████<br>██████████<br>██████████                                               |
| TPC (éribuline, capecitabine, gemcitabine, vinorelbine)      | Éribuline : 1,23 mg/m <sup>2</sup> à J1 et J8, cycle de 21 jours ;<br>Capécitabine : 1 250 mg/m <sup>2</sup> 2 fois par jour de J1 à J14, cycle de 21 jours ;<br>Gemcitabine : 1 000 mg/m <sup>2</sup> à J1, J8 et J5, cycle de 28 jours ;<br>Vinorelbine : 25 mg/m <sup>2</sup> à J1, cycle de 7 jours. | 653,80 € (coût d'acquisition par cycle de traitement pondéré par la répartition des chimiothérapies dans TROPiCS-02) | Volume / fréquence : RCP des chimiothérapies, CSR de l'étude TROPiCS-02<br>Valorisation : BdM-IT                                |
| <b>Coût d'administration</b>                                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                                                                                                                      |                                                                                                                                 |
| Hospitalisation de jour                                      | A chaque administration intraveineuse (95 % des administrations)                                                                                                                                                                                                                                         | 538,84 € (coût unitaire incluant coût de transport)                                                                  | Valorisation : ENCC MCO 2019 (GHM 28Z07Z)                                                                                       |
| Hospitalisation à domicile                                   | A chaque administration intraveineuse (5 % des administrations)                                                                                                                                                                                                                                          | 723,24 € (coût unitaire)                                                                                             | Valorisation : ENCC HAD 2020 (MPP 05 – Chimiothérapie anticancéreuse et MPA 00 – Pas de mode de prise en charge associé)        |
| Total (pondéré hôpital de jour / hospitalisation à domicile) | A chaque administration intraveineuse                                                                                                                                                                                                                                                                    | 548,06 € (coût unitaire incluant coût de transport pour l'hospitalisation de jour)                                   | Moyenne pondérée des coûts en hôpital de jour et en hospitalisation à domicile, répartition d'après avis d'experts              |
| <b>Coûts de suivi</b>                                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                                                                                                                      |                                                                                                                                 |
| Consultation spécialiste (oncologie médicale)                | 5 par an                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | 8,3 € / cycle du modèle                                                                                              | Volume : avis expert<br>Valorisation : Ameli (honoraires et activité des médecins libéraux – 2016 à 2021)                       |
| Scanner mammaire                                             | 5 par an                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | 10,17 € / cycle du modèle                                                                                            | Volume : avis expert<br>Valorisation : CCAM                                                                                     |
| TEP-scan                                                     | 5 par an                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | 90,03 € / cycle du modèle                                                                                            | Volume : avis expert<br>Valorisation : CCAM                                                                                     |

| Ressource         | Volume / fréquence                             | Coût unitaire / par cycle | Sources                                                                                                           |
|-------------------|------------------------------------------------|---------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Actes biologiques | 1 toutes les 3 semaines soit 17,40 fois par an | 21,24 € / cycle du modèle | Volume : avis experts<br>Valorisation : NABM pour les cotations, tarifs conventionnels pour les valeurs des B, TB |

#### Coûts liés aux événements indésirables

|                     |                                                         |                                                            |                                                                                                                                                                                      |
|---------------------|---------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Neutropénie         | 52,2 % dans le bras TRODELVY et 39,0 % dans le bras TPC | 3 517,41 € (coût unitaire incluant les coûts de transport) | Fréquence : Essai TROPiCS-02<br>Valorisation : Tarif GHS 2023 (GHM 16M09T, 16M091, 16M092, 16M093 et 16M094)                                                                         |
| Leucopénie          | 8,6 % dans le bras TRODELVY et 6,0 % dans le bras TPC   | 3 517,41 € (coût unitaire incluant les coûts de transport) | Fréquence : Essai TROPiCS-02<br>Valorisation : Tarif GHS 2023 (GHM 16M09T, 16M091, 16M092, 16M093 et 16M094)                                                                         |
| Diarrhée            | 10,1 % dans le bras TRODELVY et 1,2 % dans le bras TPC  | 1 784,31 € (coût unitaire incluant les coûts de transport) | Fréquence : Essai TROPiCS-02<br>Valorisation : Tarif GHS 2023 (GHM 06M03T, 06M031, 06M032, 06M033, 06K04J, 06M034, 06K02Z et 06K05J)                                                 |
| Anémie              | 7,5 % dans le bras TRODELVY et 3,2 % dans le bras TPC   | 1 962,00 € (coût unitaire incluant les coûts de transport) | Fréquence : Essai TROPiCS-02<br>Valorisation : Tarif GHS 2023 (GHM 16M11T, 16M111, 16M112, 16M113 et 16M114)                                                                         |
| Neutropénie fébrile | 6,0 % dans le bras TRODELVY et 4,4 % dans le bras TPC   | 3 517,41 € (coût unitaire incluant les coûts de transport) | Fréquence : Essai TROPiCS-02<br>Valorisation : Tarif GHS 2023 (GHM 16M09T, 16M091, 16M092, 16M093 et 16M094)                                                                         |
| Fatigue             | 6,0 % dans le bras TRODELVY et 3,6 % dans le bras TPC   | 1 315,91 € (coût unitaire incluant les coûts de transport) | Fréquence : Essai TROPiCS-02<br>Valorisation : Tarif GHS 2023 (GHM 23M20T, 23M20Z et 23K02Z)                                                                                         |
| Lymphopénie         | 3,7 % dans le bras TRODELVY et 3,6 % dans le bras TPC   | 2 296,27 € (coût unitaire incluant les coûts de transport) | Fréquence : Essai TROPiCS-02<br>Valorisation : Tarif GHS 2023 (GHM 16M09T, 16M091, 16M092, 16M093 et 16M094)                                                                         |
| Dyspnée             | 1,9 % dans le bras TRODELVY et 4,4 % dans le bras TPC   | 995,96 € (coût unitaire incluant les coûts de transport)   | Fréquence : Essai TROPiCS-02<br>Valorisation : Tarif GHS 2023 (GHM 04M111, 04M112, 04M24E, 04K02J et 04M113)                                                                         |
| Douleur abdominale  | 3,7 % dans le bras TRODELVY et 0,8 % dans le bras TPC   | 745,80 € (coût unitaire incluant les coûts de transport)   | Fréquence : Essai TROPiCS-02<br>Valorisation : Tarif GHS 2023 (GHM 06M12T, 06K04J, 06M121, 06K02Z, 06M122, 06M123, 06K05J, 06K06J, 06C151, 06M124, 06C091, 06K03J, 06C152 et 06C041) |

| Ressource         | Volume / fréquence                                    | Coût unitaire / par cycle                                  | Sources                                                                                                      |
|-------------------|-------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Augmentation ALAT | 1,1 % dans le bras TRODELVY et 3,2 % dans le bras TPC | 1 363,76 € (coût unitaire incluant les coûts de transport) | Fréquence : Essai TROPiCS-02<br>Valorisation : Tarif GHS 2023 (GHM 23M20T, 23M20Z et 23K03J)                 |
| Augmentation ASAT | 1,5 % dans le bras TRODELVY et 3,2 % dans le bras TPC | 1 363,76 € (coût unitaire incluant les coûts de transport) | Fréquence : Essai TROPiCS-02<br>Valorisation : Tarif GHS 2023 (GHM 23M20T, 23M20Z et 23K03J)                 |
| Thrombocytopénie  | 0,4 % dans le bras TRODELVY et 3,6 % dans le bras TPC | 2 266,89 € (coût unitaire incluant les coûts de transport) | Fréquence : Essai TROPiCS-02<br>Valorisation : Tarif GHS 2023 (GHM 16M131, 16M13T, 16M13Z, 16M133 et 16M134) |

#### Coût des traitements des lignes ultérieures (incluant les coûts d'acquisition et d'administration)

|                |                                                                               |                                  |                                                       |
|----------------|-------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------|-------------------------------------------------------|
| Bras TRODELVY® | Répartition et durées des traitements ultérieurs issues de l'essai TROPiCS-02 | 11 477,36 € (coût total pondéré) | Fréquence : Essai TROPiCS-02<br>Valorisation : BdM-IT |
| Bras TPC       | Répartition et durées des traitements ultérieurs issues de l'essai TROPiCS-02 | 18 123,09 € (coût total pondéré) | Fréquence : Essai TROPiCS-02<br>Valorisation : BdM-IT |

#### Coûts de fin de vie

|                                   |                                                                        |                            |                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
|-----------------------------------|------------------------------------------------------------------------|----------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Hospitalisation (MCO)             | Au cycle précédent le décès<br>58,90 % du recours aux soins palliatifs | 5 173,71 € (coût unitaire) | Valorisation : Tarifs GHS 2023 (GHM 23Z02Z et 23Z02T)<br><br>Répartition : Étude de Santé Publique France sur le recours aux soins palliatifs des personnes décédées en 2013 en France selon leurs caractéristiques et pathologies                                                         |
| Soins de suite et de réadaptation | Au cycle précédent le décès<br>8,20 % du recours aux soins palliatifs  | 9 799,10 € (coût unitaire) | Valorisation : Tarifs GME 2021 (GME 2303A1, 2303B1 et 2303C1)<br><br>Répartition : Étude de Santé Publique France sur le recours aux soins palliatifs des personnes décédées en 2013 en France selon leurs caractéristiques et pathologies                                                 |
| Hospitalisation à domicile        | Au cycle précédent le décès<br>4,50 % du recours aux soins palliatifs  | 7 076,95 € (coût unitaire) | Valorisation : Tarifs GHT 2023 (MPP 04 – Soins palliatifs et MPA 00 – Pas de mode de prise en charge associé)<br><br>Répartition : Étude de Santé Publique France sur le recours aux soins palliatifs des personnes décédées en 2013 en France selon leurs caractéristiques et pathologies |

| Ressource       | Volume / fréquence                                                     | Coût unitaire / par cycle  | Sources                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
|-----------------|------------------------------------------------------------------------|----------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| EHPAD et autres | Au cycle précédent le décès<br>28,40 % du recours aux soins palliatifs | 28 € (coût unitaire)       | Référence : Rapport du Conseil National de l'Ordre des Médecins de 2013 (Constats et Certificats de décès à domicile ou sur site privé ou public : aspects éthiques et déontologiques)<br><br>Répartition : Étude de Santé Publique France sur le recours aux soins palliatifs des personnes décédées en 2013 en France selon leurs caractéristiques et pathologies |
| Total pondéré   | Au cycle avant le décès                                                | 4 177,26 € (coût unitaire) | Moyenne pondérée des coûts, répartition d'après un rapport de Santé Publique France sur le recours aux soins palliatifs hospitaliers des personnes décédées en 2013 en France                                                                                                                                                                                       |

**Coût des traitements de prémédication (incluant les coûts d'acquisition et d'administration) – uniquement en analyse de sensibilité**

|                |                                                                                                           |                                   |                                                       |
|----------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------|-------------------------------------------------------|
| Bras TRODELVY® | Répartition et durées des traitements ultérieurs issues de l'essai TROPiCS-02 et des RCPs des spécialités | 118,61 € (coût / semaine pondéré) | Fréquence : Essai TROPiCS-02<br>Valorisation : BdM-IT |
| Bras TPC       | Répartition et durées des traitements ultérieurs issues de l'essai TROPiCS-02 et des RCPs des spécialités | 118,45 € (coût / semaine pondéré) | Fréquence : Essai TROPiCS-02<br>Valorisation : BdM-IT |

**Tableau 67. Hypothèses et analyses de sensibilité spécifiques à l'évaluation des coûts – source : rapport technique de l'industriel après échange technique – février 2024**

| Libellé                                                             | Hypothèse(s) et choix méthodologique(s)                                                                                                       | Justification / référence                                                                                                                     | Analyses de sensibilité                                                                                         |
|---------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Coûts d'acquisition (stratégies évaluées et traitements ultérieurs) | Coûts d'acquisition des stratégies évaluées et des traitements des lignes ultérieures                                                         | Calcul des coûts basé sur les posologies des RCP et de l'essai TROPiCS-02                                                                     | Variation de +/-10 %                                                                                            |
|                                                                     | Coût des traitements des lignes ultérieures                                                                                                   | Calcul des coûts basé sur les posologies des RCP et de l'essai TROPiCS-02                                                                     | Coût des traitements des lignes ultérieures identiques entre les 2 bras (utilisation du coût du bras TRODELVY®) |
|                                                                     | Les traitements intraveineux inscrits sur les listes Collectivités et Rétrocession sont supposés être utilisés à l'hôpital au travers des GHM | /                                                                                                                                             | NON                                                                                                             |
|                                                                     | Les traitements oraux inscrits sur les listes Assurés sociaux et Collectivités sont supposés être utilisés en ville                           | /                                                                                                                                             | NON                                                                                                             |
|                                                                     | Optimisation des flacons avec 6,2 % de perte de reliquats                                                                                     | Publication rapportant en moyenne une perte de 6,2 % des reliquats de médicaments anticancéreux onéreux (33)                                  | Application d'une perte de 100 % reliquats<br>Optimisation des flacons de 100 %                                 |
| Coûts d'administration                                              | Coûts d'administration des traitements intraveineux                                                                                           | Calcul des coûts basé sur les coûts de production pour l'administration intraveineuse de chimiothérapies en séances pour affections tumorales | Variation de +/-10 %                                                                                            |
| Coûts de suivi                                                      | Indépendants du traitement reçu et identiques avant et après progression                                                                      | Avis d'expert                                                                                                                                 | Doublement des fréquences                                                                                       |
| Coûts des EI                                                        | Les EI de grade $\geq 3$ sont associés à une prise en charge hospitalière                                                                     | Données de l'essai TROPiCS-02                                                                                                                 | Exclusion des EI                                                                                                |
| Coûts de transport                                                  | Sur toutes les hospitalisations (sauf la HAD)                                                                                                 | /                                                                                                                                             | NON                                                                                                             |
| Coûts de fin de vie                                                 | Coûts des soins palliatifs toutes pathologies confondues en MCO, SSR, HAD, EHPAD et autre                                                     | Absence de données spécifiques à l'indication                                                                                                 | Variation de +/-10 %                                                                                            |
| Coûts des traitements de prémédication                              | Non pris en compte en analyse de référence                                                                                                    | Les traitements sont administrés conjointement aux traitements évalués et sont tous inclus en intra-GHS                                       | Prise en compte des traitements de prémédication sous l'hypothèse d'une délivrance en ville                     |

## 4.5. Validation du modèle

### 4.5.1. Validation interne

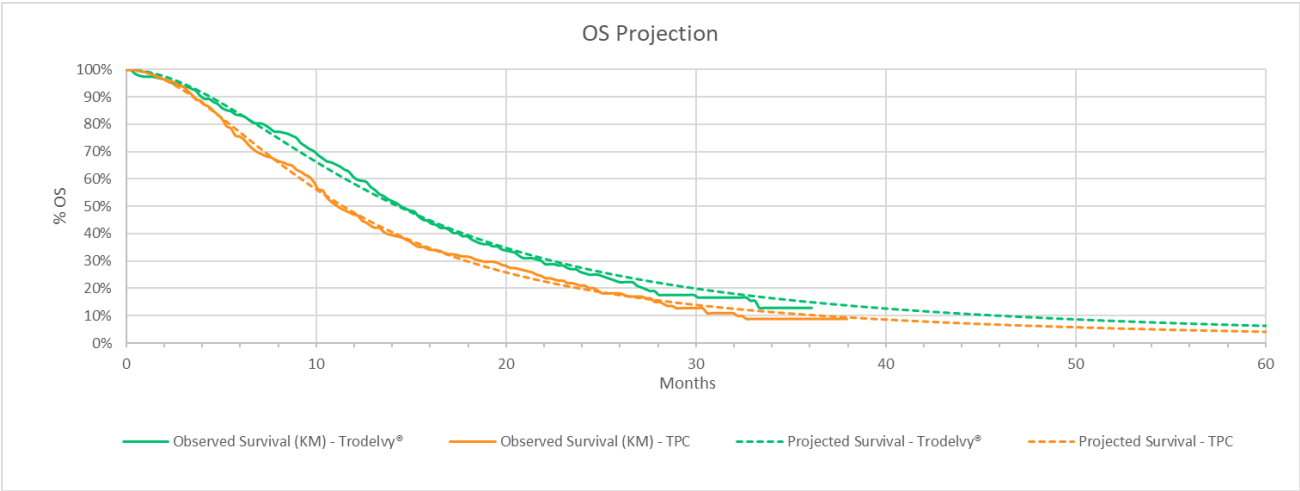
Tableau 68. Validation interne des données de survie du modèle - bras TPC (cut-off de décembre 2022) – source : rapport technique de l'industriel après échange technique – février 2024

|                   | SG                    |                                                      |
|-------------------|-----------------------|------------------------------------------------------|
|                   | Données KM TROPiCS-02 | Extrapolation jointe avec la fonction log-logistique |
| Médiane SG (mois) | 11,15                 | 11,38                                                |
| 1 an              | 46,74 %               | 47,06 %                                              |
| 2 ans             | 21,06 %               | 19,75 %                                              |
| 3 ans             | 8,85 %                | 10,36 %                                              |
| 4 ans             | ND                    | 6,32 %                                               |
| 5 ans             | ND                    | 4,26 %                                               |
| 8 ans             | ND                    | 1,80 %                                               |

Tableau 69. Validation interne des données de survie du modèle - bras TRODELVY® (cut-off de décembre 2022) – source : rapport technique de l'industriel après échange technique – février 2024

|                   | SG                    |                                                      |
|-------------------|-----------------------|------------------------------------------------------|
|                   | Données KM TROPiCS-02 | Extrapolation jointe avec la fonction log-logistique |
| Médiane SG (mois) | 14,60                 | 14,37                                                |
| 1 an              | 59,77 %               | 57,62 %                                              |
| 2 ans             | 25,67 %               | 27,34 %                                              |
| 3 ans             | 13,02 %               | 15,02 %                                              |
| 4 ans             | ND                    | 9,36 %                                               |
| 5 ans             | ND                    | 6,37 %                                               |
| 8 ans             | ND                    | 2,73 %                                               |

Figure 14. Courbes de survie globale extrapolées vs observées dans l'essai TROPiCS-02 pour les deux bras de traitement – Analyse de référence – source : rapport technique de l'industriel après échange technique – février 2024

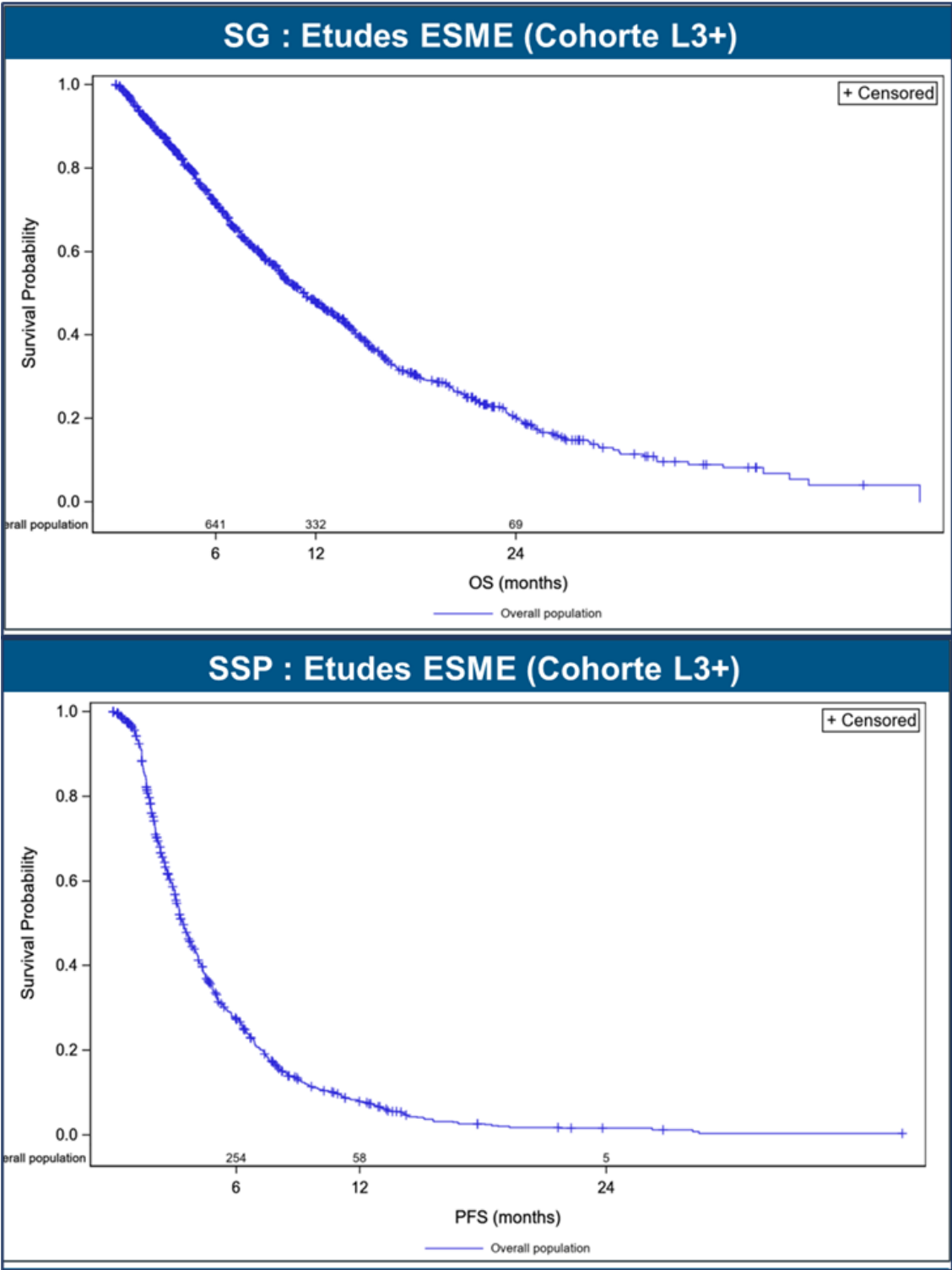


### 4.5.2. Validation externe

Tableau 70. Validation externe des données de survie du modèle, comparativement à celles de l'étude ESME – bras TPC – source : rapport technique de l'industriel après échange technique – février 2024

|                   | SG           |                                                      | SSP          |                       |
|-------------------|--------------|------------------------------------------------------|--------------|-----------------------|
|                   | Données ESME | Extrapolation jointe avec la fonction log-logistique | Données ESME | Données KM TROPiCS-02 |
| Médiane SG (mois) | 11,3         | 11,4                                                 | 3,4          | 4,0                   |
| 1 an              | 47,9 %       | 47,1 %                                               | 8,0 %        | 8,44 %                |
| 2 ans             | 20,5 %       | 19,8 %                                               | 1,7 %        | 4,69 %                |

Figure 15. Survie globale et survie sans progression observées (courbes de Kaplan-Meier) dans l'étude ESME sur la population cible de TRODELVY® – source : rapport technique de l'industriel après échange technique – février 2024



### 4.5.3. Validation croisée

Tableau 71. Validation croisée avec l'évaluation économique de TRODELVY® en cours au CADTH – source : rapport technique de l'industriel après échange technique – février 2024

| Choix structu-rants et de modé-lisation | Evaluation CADTH                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | Analyse de référence TRODELVY®                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
|-----------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Type d'analyse                          | Analyse coût-utilité et coût-efficacité                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | Analyse coût-utilité et coût-efficacité                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| Type de modèle                          | Modèle de survie partitionnée                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | Modèle de survie partitionnée                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| Perspective                             | Système de santé public Canadien                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | Système de santé français                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| Horizon temporel                        | 10 ans                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | 8 ans                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| Population(s) simu-lée(s)               | Caractéristiques des patients de l'essai TRO-PiCS-02, représentant les patients traités en pra-tique courante Canadienne                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | Population ITT de l'essai TROPiCS-02                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| Comparateurs                            | Traitement au choix de l'investigateur (TPC), composé de 4 chimiothérapies (éribuline, capéci-tabine, gemcitabine, vinorelbine)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | Traitement au choix de l'investigateur (TPC), composé de 4 chimiothérapies (éri-buline, capécitabine, gemcitabine, vinorel-bine)                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| Extrapolation à long terme              | Extrapolation des courbes de Kaplan-Meier de SSP, SG et TTD : <ul style="list-style-type: none"> <li>– SSP : extrapolation par fonction log-normale, appliquée à partir de 14,4 mois (KM + fonction log-normale pour les bras TRODELVY et TPC) ;</li> <li>– SG : extrapolation par fonction log-logistique, appliquée à partir de 14,4 mois (KM + fonction log-logistique pour les bras TRODELVY et TPC) ;</li> <li>– TTD : extrapolation par fonction exponentielle, appliquée à partir de 14,4 mois (KM + fonction exponentielle pour les bras TRODELVY et TPC).</li> </ul> | Extrapolation uniquement des courbes de Kaplan-Meier de SG (pas d'extrapolation de la SSP et de la TTD) : <ul style="list-style-type: none"> <li>– SG : extrapolation dépendante par mo-dèle AFT via la fonction log-logistique, appliquée dès t0 pour les bras TRODELVY et TPC (non-vérification de l'hypothèse des risques proportionnels mais vérification de l'hypothèse de temps accéléré d'évènements).</li> </ul> |
| Arrêt de traitement                     | TTD                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | TTD                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| Utilités                                | Calculées sur la population ITT de l'essai TRO-PiCS-02 via les résultats du questionnaire EQ-5D-5L                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | Calculées sur la population ITT de l'essai TROPiCS-02 via les résultats du question-naire EQ-5D-5L, convertis via le mapping de van Hout et al. en EQ-5D-3L                                                                                                                                                                                                                                                              |
| Événements indési-rables                | Prise en compte de la désutilité liée aux EI sous la forme de décréments d'utilité issus de la litté-rature publiée au Canada et spécifique du can-cer du sein métastatique. Si aucune donnée n'était disponible pour un événement indésirable, la désutilité a été considérée comme équivalente à la plus grande désutilité identifiée dans la litté-rature pour les autres événements indésirables.                                                                                                                                                                         | Prise en compte de la désutilité liée aux EI sous la forme d'un décrécent d'utilité, identique pour tous les EI, et issu du de l'essai TROPiCS-02.                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| Ligne de traitement ultérieure          | Prise en compte uniquement dans les coûts, ré-partition et durée des traitements ultérieurs dé-terminées à partir des données de l'essai TROPiCS-02.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | Prise en compte uniquement dans les coûts, répartition et durée des traitements ultérieurs déterminées à partir des don-nées de l'essai TROPiCS-02.                                                                                                                                                                                                                                                                      |

## Résultats

RDCR = 275 657 \$/AVG and 341 152 \$/QALY versus TPC

Coûts incrémentaux = 101 369 \$ (TRODELVY = 156 342 \$, TPC = 54 974 \$)

AVGs incrémentaux = 0,37 (TRODELVY = 1,89, TPC = 1,52)

QALY incrémentaux = 0,30 (TRODELVY = 1,51, TPC = 1,22)

RDCR = 169 985 €/AVG et 237 255 €/QALY versus TPC

Coûts incrémentaux = 51 565 € (TRODELVY = 93 608 €, TPC = 42 042 €)

AVGs incrémentaux = 0,30 (TRODELVY = 1,72, TPC = 1,42)

QALY incrémentaux = 0,22 (TRODELVY = 1,22, TPC = 1,00)

## 4.6. Analyse de l'incertitude

### 4.6.1. Analyses de sensibilité sur les choix structurants de l'évaluation et sur les choix de modélisation

Tableau 72. Analyses de sensibilité en scénario sur les choix structurants et les choix de modélisation – source : rapport technique de l'industriel après échange technique – février 2024

| Analyse principale                                                                      | N° | Analyse de sensibilité                                                                                        | Source/justification de l'option alternative testée                                                                |
|-----------------------------------------------------------------------------------------|----|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Choix structurants                                                                      |    |                                                                                                               |                                                                                                                    |
| Actualisation 2,5%                                                                      | 1  | 0 %                                                                                                           | Guide méthodologique HAS                                                                                           |
|                                                                                         | 2  | 4 %                                                                                                           |                                                                                                                    |
| Horizon temporel à durée déterminée, fixée à 8 ans                                      | 3  | Horizon temporel de 5 ans                                                                                     | Tester l'impact de l'horizon temporel sur les résultats du modèle                                                  |
|                                                                                         | 4  | 10 ans                                                                                                        |                                                                                                                    |
| Population simulée                                                                      |    |                                                                                                               |                                                                                                                    |
| Âge moyen (56 ans)                                                                      | 5  | 59 ans et 65 kg                                                                                               | Patients français de l'essai TRO-PiCS-02                                                                           |
| Poids des patients (68 kg)                                                              |    | 61 ans et 65 kg                                                                                               | Patients inclus dans l'accès précoce                                                                               |
| Compareurs                                                                              |    |                                                                                                               |                                                                                                                    |
| Répartition des chimiothérapies du bras TPC telles qu'observée dans l'essai clinique    | 7  | Répartition de l'étude ESME                                                                                   | Tester l'impact sur les résultats du modèle en termes de coûts                                                     |
|                                                                                         | 8  | Eribuline seule                                                                                               | Tester l'impact sur les résultats du modèle (demande de la HAS lors de l'échange technique) – analyse exploratoire |
| Simulation de l'efficacité                                                              |    |                                                                                                               |                                                                                                                    |
| Extrapolation des données de SG (extrapolation dépendante avec fonction log-logistique) | 9  | Extrapolation indépendante avec fonction log-logistique                                                       | Tester l'impact de l'approche d'extrapolation sur les résultats du modèle                                          |
| Maintien de l'effet traitement sur la SG tout au long de l'horizon temporel             | 10 | Décroissance de l'effet traitement à partir de la fin du traitement de l'essai clinique                       | Tester l'impact sur les résultats du modèle                                                                        |
|                                                                                         | 11 | Effet traitement nul à partir de la fin du traitement de l'essai clinique                                     | Tester l'impact sur les résultats du modèle                                                                        |
| Intégration directe des courbes de KM de SSP sans extrapolation                         | 12 | Extrapolation des courbes de SSP selon une approche dépendante avec la fonction log-normale (modèle AFT)      | Tester l'impact d'une extrapolation de la SSP sur les résultats                                                    |
|                                                                                         | 13 | Extrapolation des courbes de SSP selon une approche dépendante avec la fonction Weibull (modèle paramétrique) | Tester l'impact d'une extrapolation de la SSP sur les résultats                                                    |
| Variables d'utilité                                                                     |    |                                                                                                               |                                                                                                                    |
| Utilités directement mesurées dans l'essai (EQ-5D-                                      | 14 | Utilisation des scores d'utilité issus directement du questionnaire EQ-5D-5L                                  | Tester l'impact sur les résultats du modèle                                                                        |

| Analyse principale                                                          | N° | Analyse de sensibilité                                                                                                     | Source/justification de l'option alternative testée                                                                 |
|-----------------------------------------------------------------------------|----|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 5L) mappées en EQ-5D-3L<br><br>Utilité SSP (0,7297)<br>Utilité SPP (0,6792) | 15 | Utilisation des scores d'utilité issus du questionnaire EORTC QLQ-C30 et convertis en EQ-5D-3L via le mapping de Longworth |                                                                                                                     |
| Application de désutilités liées aux EI issues de l'essai TROPiCs-02        | 16 | Exclusion des désutilités                                                                                                  | Tester l'impact sur les résultats du modèle                                                                         |
|                                                                             | 17 | Application des désutilités issues de la littérature                                                                       |                                                                                                                     |
| Variables de coût                                                           |    |                                                                                                                            |                                                                                                                     |
| Coûts de suivi                                                              | 18 | Doubler les fréquences                                                                                                     | Tester l'incertitude autour de ce choix                                                                             |
| Coûts des EI                                                                | 19 | Exclusion des coûts des EI                                                                                                 | Tester l'incertitude autour de ce choix                                                                             |
| Coûts des traitements des lignes ultérieures                                | 20 | Coût identique entre les 2 bras de traitement (utilisation du coût pour le bras TRODELVY®)                                 | Tester l'impact sur les résultats du modèle en termes de coûts                                                      |
| Coûts des traitements de prémédication non pris en compte                   | 21 | Prise en compte des coûts des traitements de prémédication                                                                 | Tester l'impact sur les résultats du modèle                                                                         |
| Optimisation des flacons avec 6,2 % de perte de reliquats                   | 22 | Perte de 100 % des reliquats                                                                                               | Tester l'incertitude autour de ce choix, l'hypothèse d'une optimisation des flacons étant celle retenue par le CEPS |
|                                                                             | 23 | Optimisation des flacons à 100 %                                                                                           | Tester l'incertitude autour de ce choix, l'hypothèse d'une optimisation des flacons étant celle retenue par le CEPS |
| Coûts d'acquisition de TRODELVY®                                            | 24 | Prix inférieur -10 %                                                                                                       | Guide méthodologique HAS                                                                                            |
|                                                                             | 25 | Prix inférieur -15 %                                                                                                       |                                                                                                                     |
|                                                                             | 26 | Prix inférieur -20 %                                                                                                       |                                                                                                                     |
|                                                                             | 27 | Indemnité de l'accès précoce                                                                                               | Tester l'impact sur les résultats du modèle                                                                         |

## 4.6.2. Analyses de sensibilité pour tester l'impact de la variabilité des paramètres du modèle

Tableau 73. Paramètres considérés dans les analyses de sensibilité déterministes et probabilistes – source : rapport technique de l'industriel après échange technique – février 2024

| Paramètres                                                      | Valeur de référence | Analyses déterministes                                      |             |             | Analyse probabiliste     |
|-----------------------------------------------------------------|---------------------|-------------------------------------------------------------|-------------|-------------|--------------------------|
|                                                                 |                     | Variation                                                   | Borne basse | Borne haute | Distribution, paramètres |
| Caractéristiques patients                                       |                     |                                                             |             |             |                          |
| Poids des patients                                              | 68,3                | IC95%                                                       | 66,9        | 69,6        | Normale                  |
| Surface corporelle des patients                                 | 1,7 m2              | IC95%                                                       | 1,68        | 1,72        | Normale                  |
| Données d'efficacité                                            |                     |                                                             |             |             |                          |
| Efficacy: OS best fit parametric parameter 1                    | 2,438               | IC95% bilatéral selon une distribution normale du paramètre |             |             | Normale                  |
| Efficacy: OS best fit parametric parameter 2                    | 0,631               | IC95% bilatéral selon une distribution normale du paramètre |             |             | Normale                  |
| Efficacy: OS best fit parametric parameter 3                    | 0,226               | IC95% bilatéral selon une distribution normale du paramètre |             |             | Normale                  |
| Durée de traitement                                             |                     |                                                             |             |             |                          |
| DdT – bras TRODELVY®                                            | Multiple            | IC95% bilatéral de la courbe KM                             |             |             | NA                       |
| DdT – bras TPC                                                  | Multiple            | IC95% bilatéral de la courbe KM                             |             |             | NA                       |
| Utilités                                                        |                     |                                                             |             |             |                          |
| Utilité dans l'état pré-progression                             | 0,7297              | IC95%                                                       | 0,723       | 0,754       | Bêta                     |
| Utilité dans l'état post-progression                            | 0,6792              | IC95%                                                       | 0,667       | 0,706       | Bêta                     |
| Désutilités* liées aux Els pour TRODELVY®                       | -0,003              | +/-10 %                                                     |             |             | Normale                  |
| Désutilités* liées aux Els pour TPC                             | -0,001              | +/-10 %                                                     |             |             | Normale                  |
| Données de coûts                                                |                     |                                                             |             |             |                          |
| Coût hebdomadaire d'acquisition de TRODELVY®                    | ██████████          | +/- 10 %                                                    |             |             | Gamma                    |
| Coût hebdomadaire d'acquisition des chimiothérapoes du bras TPC | 217,93 €            |                                                             |             |             | Gamma                    |
| Intensité de dose relative de TRODELVY®                         | 0,9194              |                                                             |             |             | NA                       |
| Intensité de dose relative des chimiothérapoes du bras TPC      | Multiple            |                                                             |             |             | NA                       |

| Paramètres                                                 | Valeur de référence | Analyses déterministes |             |             | Analyse probabiliste     |
|------------------------------------------------------------|---------------------|------------------------|-------------|-------------|--------------------------|
|                                                            |                     | Variation              | Borne basse | Borne haute | Distribution, paramètres |
| Coût d'administration                                      | 548,06 €            |                        |             |             | Gamma                    |
| Coûts agrégés des traitements post-progression - TRODELVY® | 11 477,36 €         |                        |             |             | Gamma                    |
| Coûts agrégés des traitements post-progression - TPC       | 18 123,09 €         |                        |             |             |                          |
| Coût de suivi par semaine                                  | 129,77 €            |                        |             |             | Gamma                    |
| Coût moyen pondéré des Els pour TRODELVY®                  | 4 474,88 €          |                        |             |             | Gamma                    |
| Coût moyen pondéré des Els pour TPC                        | 3 201,56 €          |                        |             |             | Gamma                    |
| Coût de fin de vie                                         | 4 177,26 €          |                        |             |             | Gamma                    |

\*La désutilité rapportée correspond à la somme pondérée de la désutilité associée à chaque EI (-0,0566) par leur fréquence et leur durée.

NA : Non applicable (les paramètres ne sont pas inclus dans les analyses de sensibilité probabilistes).

## 4.7. Résultats de l'analyse de référence

### 4.7.1. Résultats désagrégés

Tableau 74. Résultats des critères principaux de santé décomposés par états de santé – analyse de référence – source : rapport technique de l'industriel après échange technique – février 2024

|                                                 | TRODELVY® | TPC    |
|-------------------------------------------------|-----------|--------|
| QALY                                            |           |        |
| Survie sans progression                         | 0,515     | 0,368  |
| Survie post-progression                         | 0,704     | 0,633  |
| Perte d'utilité due aux évènements indésirables | -0,003    | -0,001 |
| Total                                           | 1,216     | 0,999  |
| QALY incrémental (TRODELVY® versus TPC)         | 0,217     |        |
| Années de vie                                   |           |        |
| Survie sans progression                         | 0,697     | 0,498  |
| Survie post-progression                         | 1,026     | 0,922  |
| Total                                           | 1,723     | 1,419  |
| AVG incrémentales (TRODELVY® versus TPC)        | 0,303     |        |

Tableau 75. Coûts actualisés par poste pour chaque intervention comparée, sur la durée totale de la simulation – source : rapport technique de l’industriel après échange technique – février 2024

| Poste de coût                             | TRODELVY® | TPC      | Coût incrémental |
|-------------------------------------------|-----------|----------|------------------|
| Coût d’acquisition                        | ██████    | ██████   | ██████ €         |
| Coût d’administration                     | ██████    | ██████   | ██████           |
| Coût des lignes ultérieures de traitement | 8 910 €   | 15 122 € | - 6 212 €        |
| Coût de suivi de la maladie               | 15 622 €  | 13 631 € | 1 991 €          |
| Survie sans progression                   | 4 720 €   | 3 372 €  | 1 348 €          |
| Survie post-progression                   | 6 946 €   | 6 241 €  | 706 €            |
| Soins palliatif                           | 3 956 €   | 4 019 €  | - 63 €           |
| Coût des événements indésirables          | 4 475 €   | 3 202 €  | 1 273 €          |
| COUT TOTAL                                | 93 608 €  | 42 042 € | 51 565 €         |

4.7.2. Résultats de l’analyse coût-résultat

Tableau 76. Résultats actualisés de l’analyse coût-résultat – analyse principale – source : rapport technique de l’industriel après échange technique – février 2024

| Interventions         | Coûts totaux | AVs  | QALYs | RDCR Coût/AVG | RDCR Coût/QALY |
|-----------------------|--------------|------|-------|---------------|----------------|
| Sacituzumab govitecan | 93 608 €     | 1,72 | 1,22  | 169 985 €     | 237 255 €      |
| TPC                   | 42 042 €     | 1,42 | 1,00  |               |                |

### 4.7.3. Exploration de l'incertitude autour de l'analyse de référence

#### 4.7.3.1. Incertitude associée aux choix structurants et hypothèses de modélisation

Tableau 77. Synthèse des analyses en scénario sur les choix structurants et hypothèses de modélisation – source : rapport technique de l'industriel après échange technique – février 2024

| Numéro d'analyse | Analyse en scénario                                             | Interventions | Coûts totaux | AV   | QALY | Δ Coûts  | Δ AV | Δ QALY | RDCR QALY | RDCR / AVG | Δ RDCR / AVG analyse de référence | Δ RDCR / QALY analyse de référence |
|------------------|-----------------------------------------------------------------|---------------|--------------|------|------|----------|------|--------|-----------|------------|-----------------------------------|------------------------------------|
|                  | Analyse de référence                                            | TPC           | 42 042 €     | 1,42 | 1,00 |          |      |        |           |            |                                   |                                    |
|                  |                                                                 | TRODELVY®     | 93 608 €     | 1,72 | 1,22 | 51 565 € | 0,30 | 0,22   | 237 255 € | 169 985 €  |                                   |                                    |
| 1                | Actualisation 0%                                                | TPC           | 42 439 €     | 1,46 | 1,02 |          |      |        |           |            |                                   |                                    |
|                  |                                                                 | TRODELVY®     | 94 421 €     | 1,78 | 1,25 | 51 982 € | 0,32 | 0,23   | 227 600 € | 162 800 €  | -4,2 %                            | -4,1 %                             |
| 2                | Actualisation 4,5%                                              | TPC           | 41 751 €     | 1,39 | 0,98 |          |      |        |           |            |                                   |                                    |
|                  |                                                                 | TRODELVY®     | 93 005 €     | 1,68 | 1,19 | 51 254 € | 0,29 | 0,21   | 244 808 € | 175 619 €  | 3,3 %                             | 3,2 %                              |
| 3                | Horizon temporel 5 ans                                          | TPC           | 41 461 €     | 1,35 | 0,95 |          |      |        |           |            |                                   |                                    |
|                  |                                                                 | TRODELVY®     | 92 734 €     | 1,61 | 1,14 | 51 274 € | 0,27 | 0,19   | 266 838 € | 192 272 €  | 13,1 %                            | 12,5 %                             |
| 4                | Horizon temporel 10 ans                                         | TPC           | 42 224 €     | 1,44 | 1,02 |          |      |        |           |            |                                   |                                    |
|                  |                                                                 | TRODELVY®     | 93 884 €     | 1,76 | 1,24 | 51 659 € | 0,32 | 0,23   | 228 781 € | 163 647 €  | -3,7 %                            | -3,6 %                             |
| 5                | Caractéristiques population française TROPICS-02 (âge et poids) | TPC           | 42 042 €     | 1,42 | 1,00 |          |      |        |           |            |                                   |                                    |
|                  |                                                                 | TRODELVY®     | 90 991 €     | 1,72 | 1,22 | 48 949 € | 0,30 | 0,22   | 225 217 € | 161 360 €  | -5,1 %                            | -5,1 %                             |
| 6                | Caractéristiques population accès précoce (âge et poids)        | TPC           | 42 042 €     | 1,42 | 1,00 |          |      |        |           |            |                                   |                                    |
|                  |                                                                 | TRODELVY®     | 90 833 €     | 1,72 | 1,22 | 48 790 € | 0,30 | 0,22   | 224 487 € | 160 837 €  | -5,4 %                            | -5,4 %                             |
| 7                |                                                                 | TPC           | 39 984 €     | 1,42 | 1,00 |          |      |        |           |            |                                   |                                    |

|    |                                                                |           |          |      |      |          |      |      |           |           |        |         |
|----|----------------------------------------------------------------|-----------|----------|------|------|----------|------|------|-----------|-----------|--------|---------|
|    | Répartition TPC<br>ESME                                        | TRODELVY® | 93 608 € | 1,72 | 1,22 | 53 623 € | 0,30 | 0,22 | 246 724 € | 176 769 € | 4,0 %  | 4,0 %   |
| 8  | Eribuline seule                                                | TPC       | 49 520 € | 1,50 | 1,05 |          |      |      |           |           |        |         |
|    |                                                                | TRODELVY® | 93 849 € | 1,72 | 1,21 | 44 329 € | 0,21 | 0,16 | 280 846 € | 206 896 € | 21,7 % | 18,4 %  |
| 9  | Extrapolation OS in-<br>dépendante                             | TPC       | 42 010 € | 1,41 | 0,99 |          |      |      |           |           |        |         |
|    |                                                                | TRODELVY® | 93 663 € | 1,73 | 1,22 | 51 653 € | 0,33 | 0,23 | 222 426 € | 158 918 € | -6,5 % | -6,3 %  |
| 10 | Décroissance effet<br>traitement                               | TPC       | 42 042 € | 1,42 | 1,00 |          |      |      |           |           |        |         |
|    |                                                                | TRODELVY® | 93 638 € | 1,72 | 1,22 | 51 586 € | 0,30 | 0,22 | 238 677 € | 171 045 € | 0,6 %  | 0,6 %   |
| 11 | Effet traitement nul                                           | TPC       | 42 042 € | 1,42 | 1,00 |          |      |      |           |           |        |         |
|    |                                                                | TRODELVY® | 92 996 € | 1,63 | 1,15 | 50 953 € | 0,21 | 0,15 | 338 034 € | 246 918 € | 45,3 % | 42,5 %  |
| 12 | Extrapolation SSP dé-<br>pendante et log-nor-<br>male          | TPC       | 39 496 € | 1,42 | 1,00 |          |      |      |           |           |        |         |
|    |                                                                | TRODELVY® | 92 145 € | 1,72 | 1,22 | 52 649 € | 0,30 | 0,22 | 242 585 € | 173 558 € | 2,1 %  | 2,2 %   |
| 13 | Extrapolation dépen-<br>dante SSP et Weibull                   | TPC       | 40 415 € | 1,42 | 1,00 |          |      |      |           |           |        |         |
|    |                                                                | TRODELVY® | 92 352 € | 1,72 | 1,21 | 51 937 € | 0,30 | 0,22 | 237 675 € | 171 210 € | 0,7 %  | 0,2 %   |
| 14 | Utilités estimée via<br>EQ-5D-5L                               | TPC       | 42 042 € | 1,42 | 1,24 |          |      |      |           |           |        |         |
|    |                                                                | TRODELVY® | 93 608 € | 1,72 | 1,51 | 51 565 € | 0,30 | 0,27 | 192 413 € | 169 985 € | 0,0 %  | -18,9 % |
| 15 | Utilités estimées via<br>EORTC QLQ-C30                         | TPC       | 42 042 € | 1,42 | 0,99 |          |      |      |           |           |        |         |
|    |                                                                | TRODELVY® | 93 608 € | 1,72 | 1,20 | 51 565 € | 0,30 | 0,21 | 240 500 € | 169 985 € | 0,0 %  | 1,4 %   |
| 16 | Absence d'impact sur<br>l'utilité des EI                       | TPC       | 42 042 € | 1,42 | 0,99 |          |      |      |           |           |        |         |
|    |                                                                | TRODELVY® | 93 608 € | 1,72 | 1,21 | 51 565 € | 0,30 | 0,22 | 238 619 € | 169 985 € | 0,0 %  | 0,6 %   |
| 17 | Application des désu-<br>tilités issues de la litté-<br>rature | TPC       | 42 042 € | 1,42 | 1,00 |          |      |      |           |           |        |         |
|    |                                                                | TRODELVY® | 93 608 € | 1,72 | 1,21 | 51 565 € | 0,30 | 0,22 | 238 552 € | 169 985 € | 0,0 %  | 0,5 %   |
| 18 |                                                                | TPC       | 45 414 € | 1,42 | 1,00 |          |      |      |           |           |        |         |

|    |                                                            |           |           |      |      |          |      |      |           |           |        |        |
|----|------------------------------------------------------------|-----------|-----------|------|------|----------|------|------|-----------|-----------|--------|--------|
|    | Fréquence des coûts de suivi                               | TRODELVY® | 98 328 €  | 1,72 | 1,22 | 52 914 € | 0,30 | 0,22 | 243 460 € | 174 430 € | 2,6 %  | 2,6 %  |
| 19 | Exclusion des coûts des EI                                 | TPC       | 38 841 €  | 1,42 | 1,00 |          |      |      |           |           |        |        |
|    |                                                            | TRODELVY® | 89 133 €  | 1,72 | 1,22 | 50 292 € | 0,30 | 0,22 | 231 397 € | 165 787 € | -2,5 % | -2,5 % |
| 20 | Coûts des traitements de lignes ultérieures identiques     | TPC       | 36 497 €  | 1,42 | 1,00 |          |      |      |           |           |        |        |
|    |                                                            | TRODELVY® | 93 608 €  | 1,72 | 1,22 | 57 111 € | 0,30 | 0,22 | 262 770 € | 188 265 € | 10,8 % | 10,8 % |
| 21 | Prise en compte des coûts des traitements de prémédication | TPC       | 44 015 €  | 1,42 | 1,00 |          |      |      |           |           |        |        |
|    |                                                            | TRODELVY® | 96 826 €  | 1,72 | 1,22 | 52 810 € | 0,30 | 0,22 | 242 982 € | 174 088 € | 2,4 %  | 2,4 %  |
| 22 | Perte de 100 % des reliquats                               | TPC       | 42 952 €  | 1,42 | 1,00 |          |      |      |           |           |        |        |
|    |                                                            | TRODELVY® | 101 697 € | 1,72 | 1,22 | 58 745 € | 0,30 | 0,22 | 270 287 € | 193 651 € | 13,9 % | 13,9 % |
| 23 | Optimisation de 100 % des flacons                          | TPC       | 41 982 €  | 1,42 | 1,00 |          |      |      |           |           |        |        |
|    |                                                            | TRODELVY® | 93 073 €  | 1,72 | 1,22 | 51 091 € | 0,30 | 0,22 | 235 072 € | 168 420 € | -0,9 % | -0,9 % |
| 27 | Indemnité accès précoce TRODELVY®                          | TPC       | 42 042 €  | 1,42 | 1,00 |          |      |      |           |           |        |        |
|    |                                                            | TRODELVY® | 100 569 € | 1,72 | 1,22 | 58 527 € | 0,30 | 0,22 | 269 284 € | 192 932 € | 13,5 % | 13,5 % |
|    | Variation entre 10 % et 20 %                               |           |           |      |      |          |      |      |           |           |        |        |
|    | Variation > 20 %                                           |           |           |      |      |          |      |      |           |           |        |        |

AV : Années de vie gagnées, QALY : Année de vie gagnée ajustée sur la qualité de vie

#### 4.7.3.2. Incertitude relative aux données entrées dans le modèle

##### Analyses de sensibilité déterministes

Tableau 78. Résultats de l'analyse de sensibilité déterministe sur les variables du modèle (en €/QALY) – source : rapport technique de l'industriel après échange technique – février 2024

| Analyse principale – RDCR 237 255 € /QALY                                                                        |                     |                                       | RDCR associé à l'analyse |             | % variation du RDCR |         |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------|---------------------------------------|--------------------------|-------------|---------------------|---------|
|                                                                                                                  | Valeur de référence | Variation                             | Borne basse              | Borne haute | Min                 | Max     |
| Durée de traitement (DdT) – TRODELVY®                                                                            | Multiple            | IC95%                                 | 163 980 €                | 323 733 €   | -30,88 %            | 36,45 % |
| Coût hebdomadaire d'acquisition – TRODELVY®                                                                      | ██████ €            | ██████                                | 212 093 €                | 262 418 €   | -10,61 %            | 10,61 % |
| Intensité de dose relative – TRODELVY®                                                                           | 0,9194              | ██████                                | 212 339 €                | 259 098 €   | -10,50 %            | 9,21 %  |
| Durée de traitement (DdT) – TPC                                                                                  | Multiple            | IC95%                                 | 248 750 €                | 223 669 €   | 4,84 %              | -5,73 % |
| Coût des lignes de traitement ultérieures - TPC                                                                  | 18 123 €            | +/- 10 %                              | 244 213 €                | 230 298 €   | 2,93 %              | -2,93 % |
| Efficacité : paramètre d'échelle de la fonction d'extrapolation de la SG (distribution log-logistique)           | 2,438               | Borne basse IC95% – borne haute IC95% | 231 914 €                | 242 896 €   | -2,25 %             | 2,38 %  |
| Poids (kg)                                                                                                       | 68,3                | 66,99 – 69,61                         | 232 478 €                | 242 033 €   | -2,01 %             | 2,01 %  |
| Coût hebdomadaire d'administration - TRODELVY®                                                                   | 365 €               | +/- 10 %                              | 232 695 €                | 241 816 €   | -1,92 %             | 1,92 %  |
| Coût des lignes de traitement ultérieures – TRODELVY®                                                            | 11 477 €            | +/- 10 %                              | 233 156 €                | 241 355 €   | -1,73 %             | 1,73 %  |
| Utilité de l'état pré-progression                                                                                | 0,738               | 0,723 – 0,754                         | 240 714 €                | 233 895 €   | 1,46 %              | -1,42 % |
| Efficacité : covariable d'effet traitement de la fonction d'extrapolation de la SG (distribution log-logistique) | 0,226               | Borne basse IC95% – borne haute IC95% | 234 085 €                | 240 511 €   | -1,34 %             | 1,37 %  |
| Coût hebdomadaire d'administration - TPC                                                                         | 388 €               | +/- 10 %                              | 240 226 €                | 234 285 €   | 1,25 %              | -1,25 % |
| Utilité de l'état post-progression                                                                               | 0,687               | 0,667 – 0,706                         | 239 506 €                | 235 046 €   | 0,95 %              | -0,93 % |
| Coût hebdomadaire de suivi de la pathologie (SSP) – TRODELVY®                                                    | 130 €               | +/- 10 %                              | 235 084 €                | 239 427 €   | -0,92 %             | 0,92 %  |
| Variation >5%                                                                                                    |                     |                                       |                          |             |                     |         |

QALY : Année de vie gagnée ajustée sur la qualité de vie.

Figure 16. Diagramme de tornado TRODELVY® versus TPC – analyse de référence (en €/QALY) – source : rapport technique de l’industriel après échange technique – février 2024

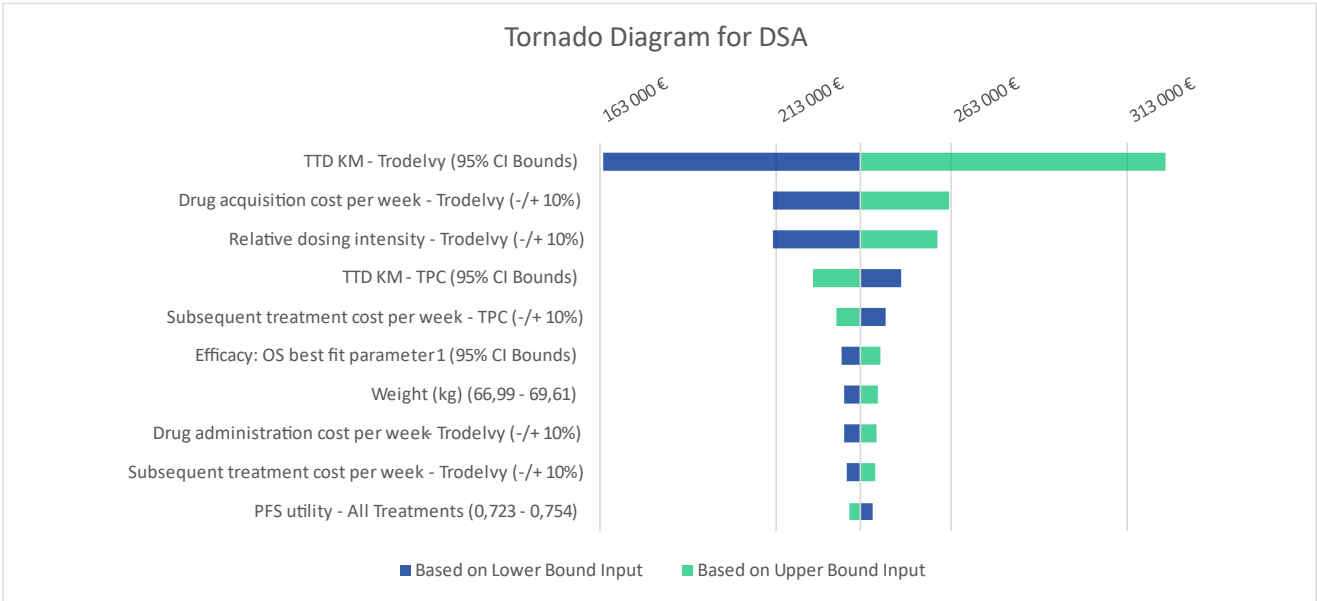
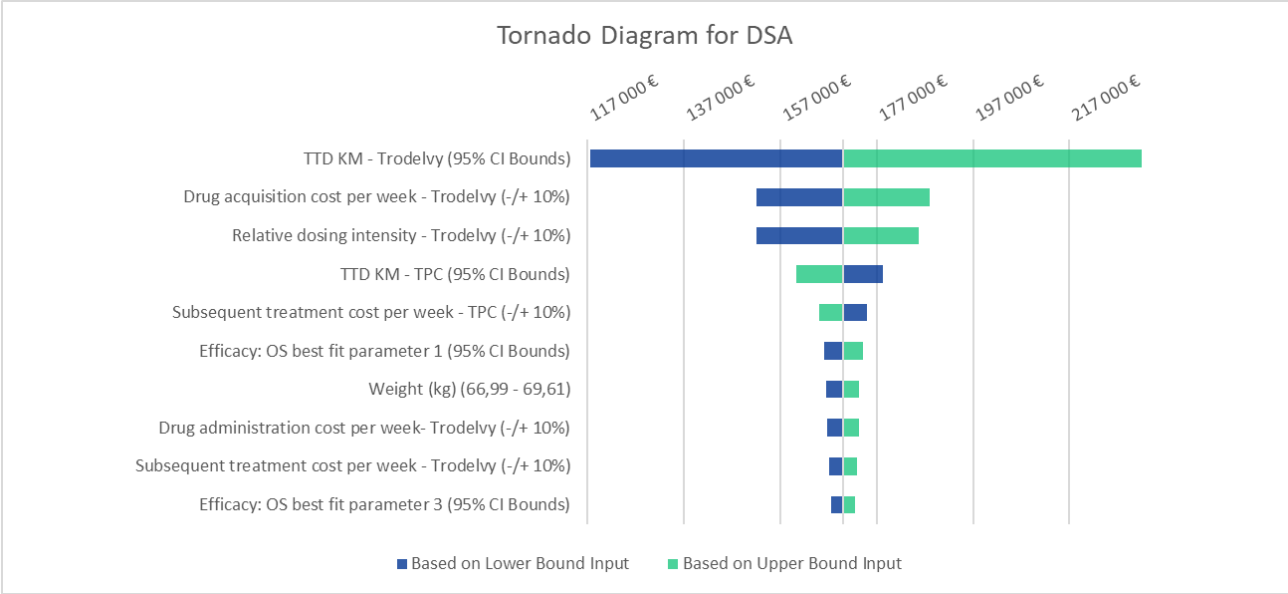


Tableau 79. Résultats de l'analyse de sensibilité déterministe sur les variables du modèle (en €/AVG) – source : rapport technique de l'industriel après échange technique – février 2024

| Analyse principale – RDCR 169 985 € /AVG                                                                         |                     |                                       | RDCR associé à l'analyse |             | % variation du RDCR |         |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------|---------------------------------------|--------------------------|-------------|---------------------|---------|
|                                                                                                                  | Valeur de référence | Variation                             | Borne basse              | Borne haute | Min                 | Max     |
| Durée de traitement (DdT) – TRODELVY®                                                                            | Multiple            | IC95%                                 | 117 486 €                | 231 943 €   | -30,88 %            | 36,45 % |
| Coût hebdomadaire d'acquisition – TRODELVY®                                                                      | ██████              | ██████                                | 151 957 €                | 188 012 €   | -10,61 %            | 10,61 % |
| Intensité de dose relative – TRODELVY®                                                                           | 0,9194              | ██████                                | 152 133 €                | 185 634 €   | -10,50 %            | 9,21 %  |
| Durée de traitement (DdT) – TPC                                                                                  | Multiple            | IC95%                                 | 178 221 €                | 160 251 €   | 4,84 %              | -5,73 % |
| Coût des lignes de traitement ultérieures - TPC                                                                  | 18 123 €            | +/- 10 %                              | 174 970 €                | 165 000 €   | 2,93 %              | -2,93 % |
| Efficacité : paramètre d'échelle de la fonction d'extrapolation de la SG (distribution log-logistique)           | 2,438               | Borne basse IC95% – borne haute IC95% | 165 985 €                | 174 217 €   | -2,25 %             | 2,38 %  |
| Poids (kg)                                                                                                       | 68,3                | 66,99 – 69,61                         | 166 562 €                | 173 408 €   | -2,01 %             | 2,01 %  |
| Coût hebdomadaire d'administration - TRODELVY®                                                                   | 365 €               | +/- 10 %                              | 166 717 €                | 173 252 €   | -1,92 %             | 1,92 %  |
| Coût des lignes de traitement ultérieures – TRODELVY®                                                            | 11 477 €            | +/- 10 %                              | 167 048 €                | 172 922 €   | -1,73 %             | 1,73 %  |
| Efficacité : covariable d'effet traitement de la fonction d'extrapolation de la SG (distribution log-logistique) | 0,226               | Borne basse IC95% – borne haute IC95% | 167 610 €                | 172 426 €   | -1,40               | 1,44 %  |
| Variation >5%                                                                                                    |                     |                                       |                          |             |                     |         |

Figure 17. Diagramme de tornado TRODELVY® versus TPC – analyse de référence (en €/AVG) – source : rapport technique de l'industriel après échange technique – février 2024



# Analyse de sensibilité probabiliste

Tableau 80. Valeurs de la PSA (en €/AVG) – source : rapport technique de l’industriel après échange technique – février 2024

|                                       | Coûts (€) |          |             | AVGs      |       |             | RDCR      |
|---------------------------------------|-----------|----------|-------------|-----------|-------|-------------|-----------|
|                                       | TRODELVY® | TPC      | Incrémental | TRODELVY® | TPC   | Incrémental |           |
| Référence                             | 93 608 €  | 42 042 € | 53 092 €    | 1,72      | 1,42  | 0,30        | 169 985 € |
| Moyenne                               | 99 614 €  | 43 062 € | 56 552 €    | 1,73      | 1,42  | 0,31        | 184 694 € |
| Variation avec l'analyse de référence | 6,4 %     | 2,4 %    | 9,7 %       | 0,3 %     | 0,1 % | 0,9 %       | 8,7 %     |
| IC95% borne basse                     | 75 461 €  | 35 428 € | 31 824 €    | 1,57      | 1,27  | 0,47        | /         |
| IC95% borne haute                     | 129 925 € | 52 180 € | 88 387 €    | 1,91      | 1,58  | 0,33        | /         |
| Écart-type                            | /         | /        | 14 129 €    | /         | /     | 0,11        | /         |
| Coefficient de variation              | /         | /        | 25,0 %      | /         | /     | 37,1 %      | /         |

Figure 18. Nuage de points des 1 000 simulations de l’analyse de sensibilité probabiliste - analyse de référence (en €/QALY) – source : rapport technique de l’industriel après échange technique – février 2024

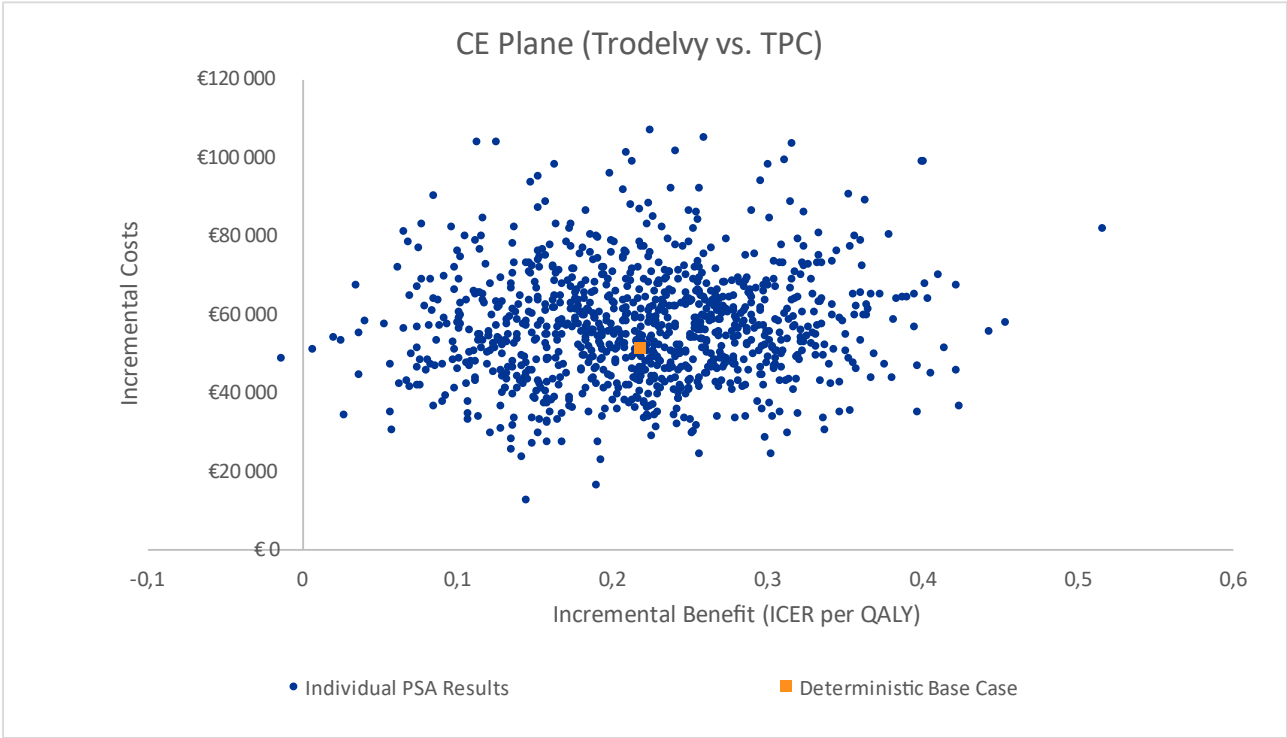


Figure 19. Courbe d'acceptabilité TRODELVY® versus TPC - analyse de référence (en €/QALY) – source : rapport technique de l'industriel après échange technique – février 2024

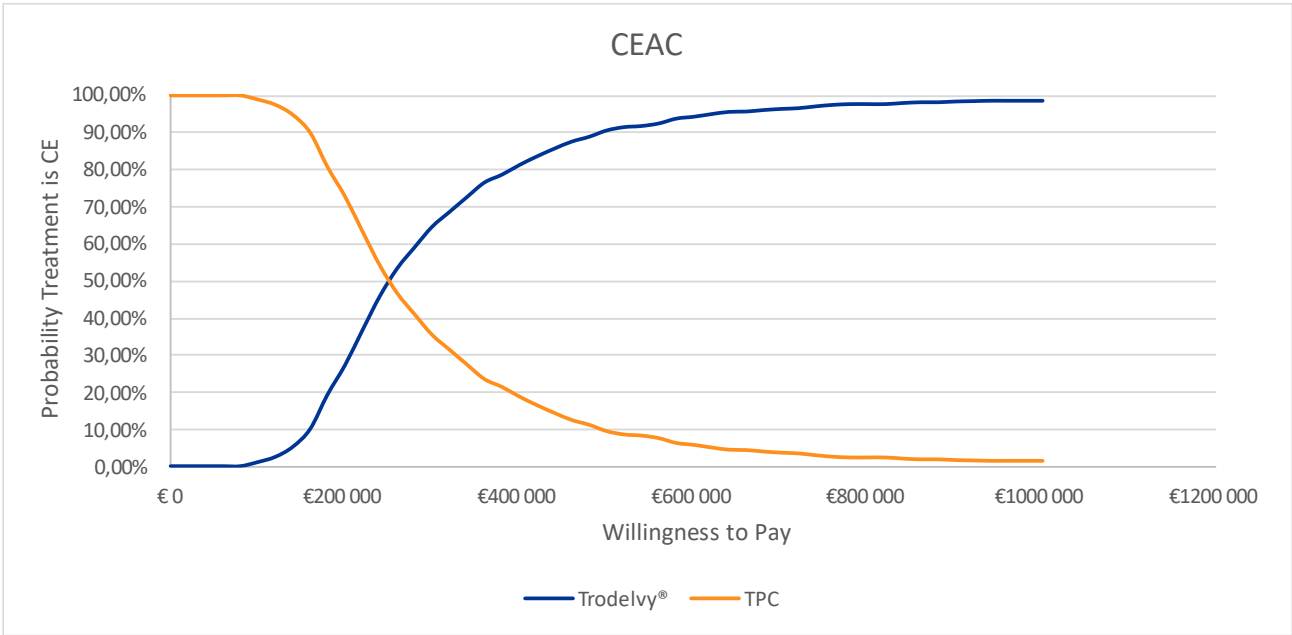
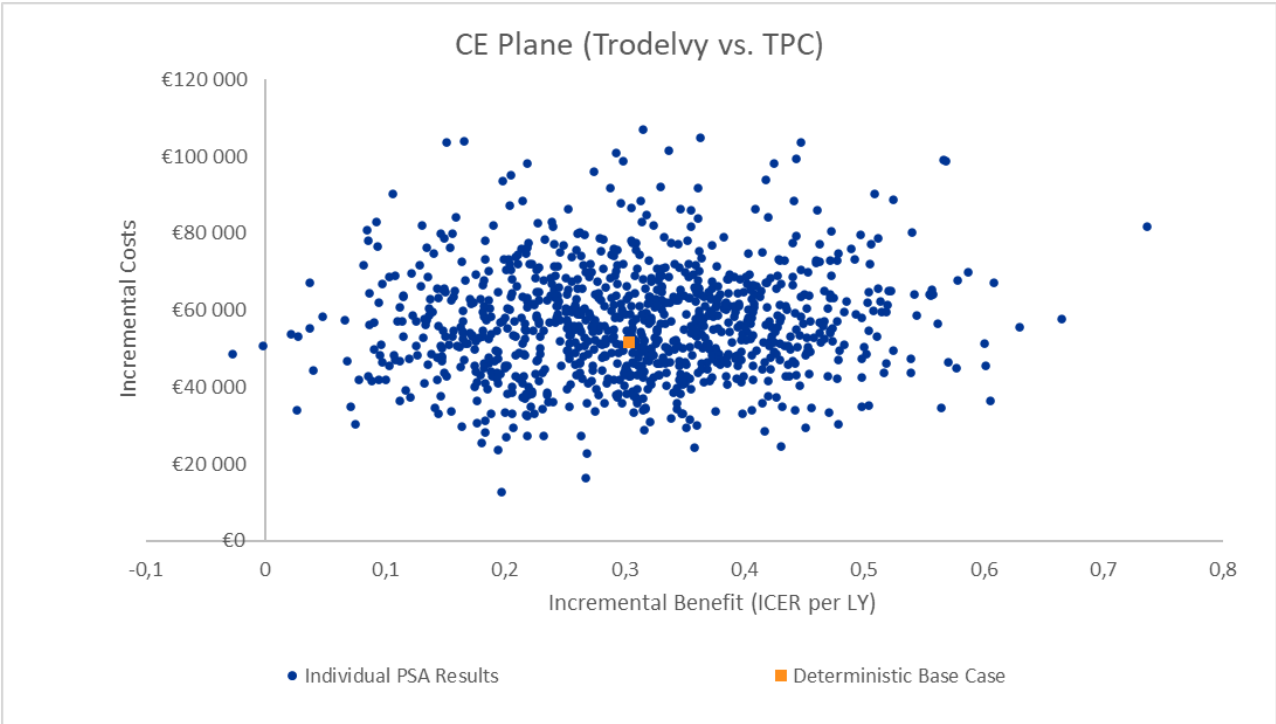


Figure 20. Nuage de points des 1 000 simulations de l'analyse de sensibilité probabiliste - analyse de référence (en €/AVG) – source : rapport technique de l'industriel après échange technique – février 2024



## 4.8. Résultats des analyses en scénario sur le prix

### 4.8.1. Variation du prix de █ %

Tableau 81. Résultats actualisés de l'analyse coût-résultat - analyse en scénario avec prix de TRODELVY® █ %  
– source : rapport technique de l'industriel après échange technique – février 2024

| Interventions | Coûts totaux | AVs  | QALYs | RDCR      | RDCR      |
|---------------|--------------|------|-------|-----------|-----------|
|               |              |      |       | Coût/AVG  | Coût/QALY |
| TPC           | 42 042 €     | 1,42 | 1,00  | 151 957 € | 212 093 € |
| TRODELVY®     | 88 139 €     | 1,72 | 1,22  |           |           |

Figure 21. Diagramme de tornado TRODELVY® versus TPC - analyse en scénario avec prix de TRODELVY® -10 %  
– source : rapport technique de l'industriel après échange technique – février 2024

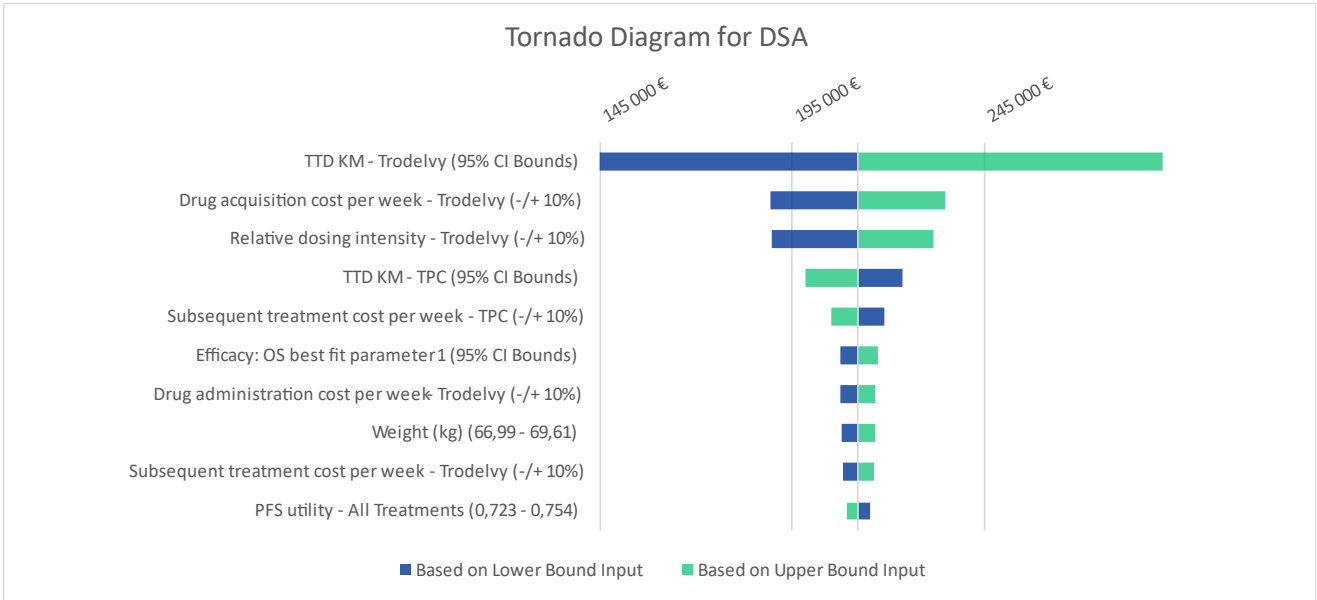


Figure 22. Nuage de points des 1 000 simulations de l'analyse de sensibilité probabiliste - analyse en scénario avec prix de TRODELVY® ■■■ % – source : rapport technique de l'industriel après échange technique – février 2024

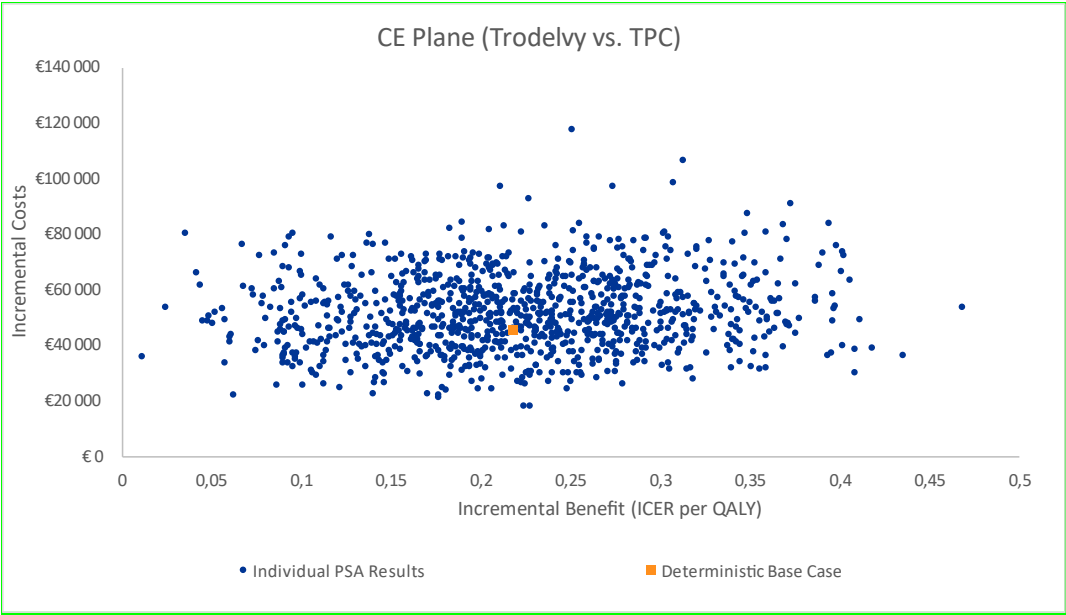
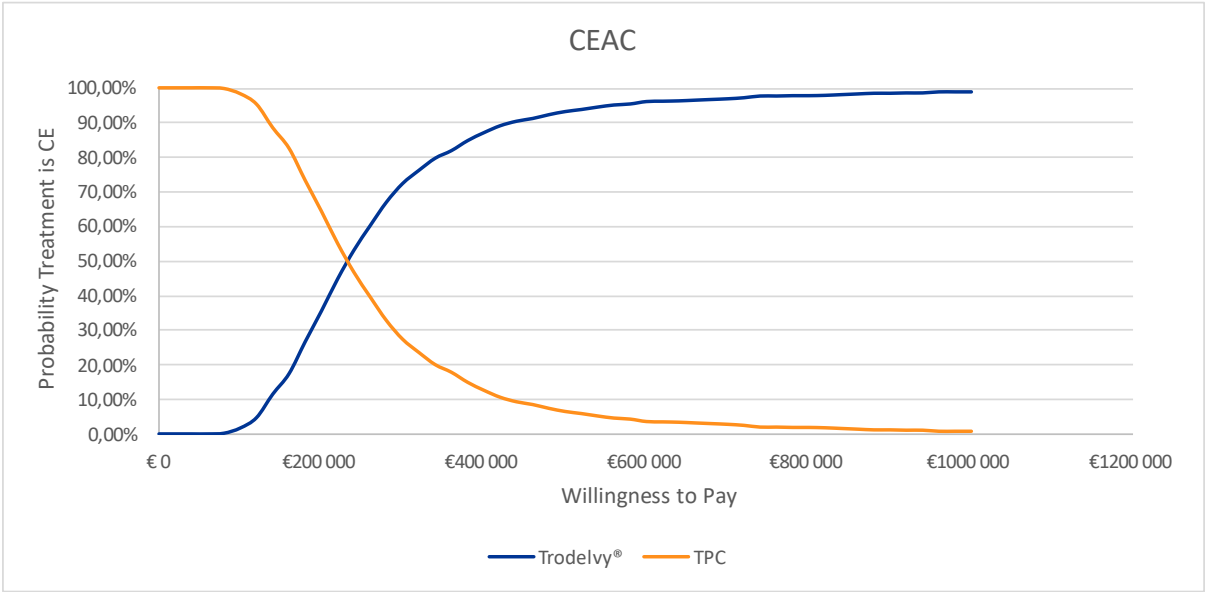


Figure 23. Courbe d'acceptabilité TRODELVY® versus TPC - analyse en scénario avec prix de TRODELVY® ■■■ % – source : rapport technique de l'industriel après échange technique – février 2024



#### 4.8.2. Variation du prix de ■■■ %

Tableau 82. Résultats actualisés de l'analyse coût-résultat -analyse en scénario avec prix de TRODELVY® ■■■ % – source : rapport technique de l'industriel après échange technique – février 2024

| Interventions | Coûts totaux | AVs  | QALYs | RDCR      |           |
|---------------|--------------|------|-------|-----------|-----------|
|               |              |      |       | Coût/AVG  | Coût/QALY |
| TPC           | 42 042 €     | 1,42 | 1,00  | 134 118 € | 187 195 € |
| TRODELVY®     | 82 727 €     | 1,72 | 1,22  |           |           |

Figure 24. Diagramme de tornado TRODELVY® versus TPC – analyse en scénario avec prix de TRODELVY® ■■■ % – source : rapport technique de l'industriel après échange technique – février 2024

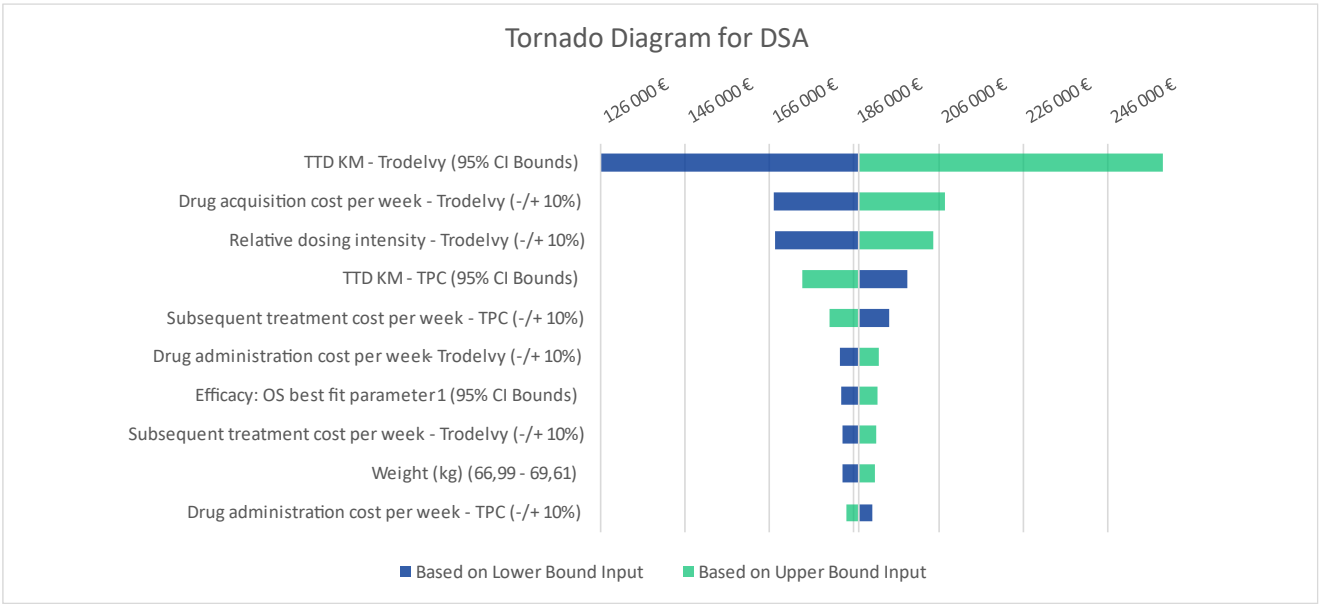


Figure 25. Nuage de points des 1 000 simulations de l'analyse de sensibilité probabiliste – analyse en scénario avec prix de TRODELVY® ■■■ % – source : rapport technique de l'industriel après échange technique – février 2024

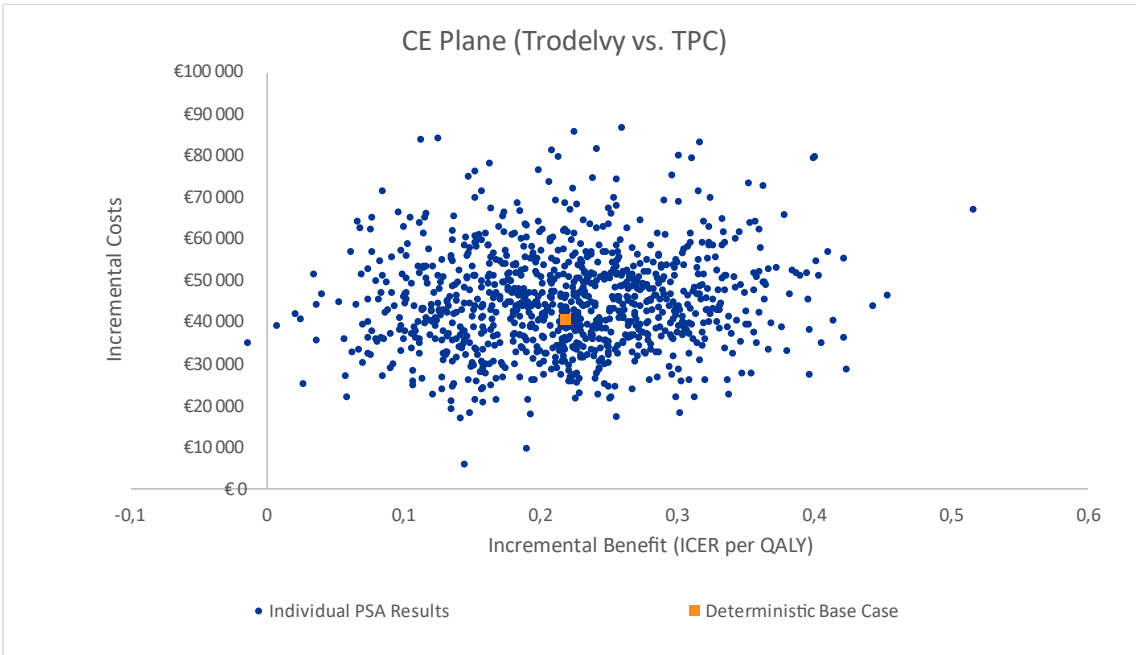
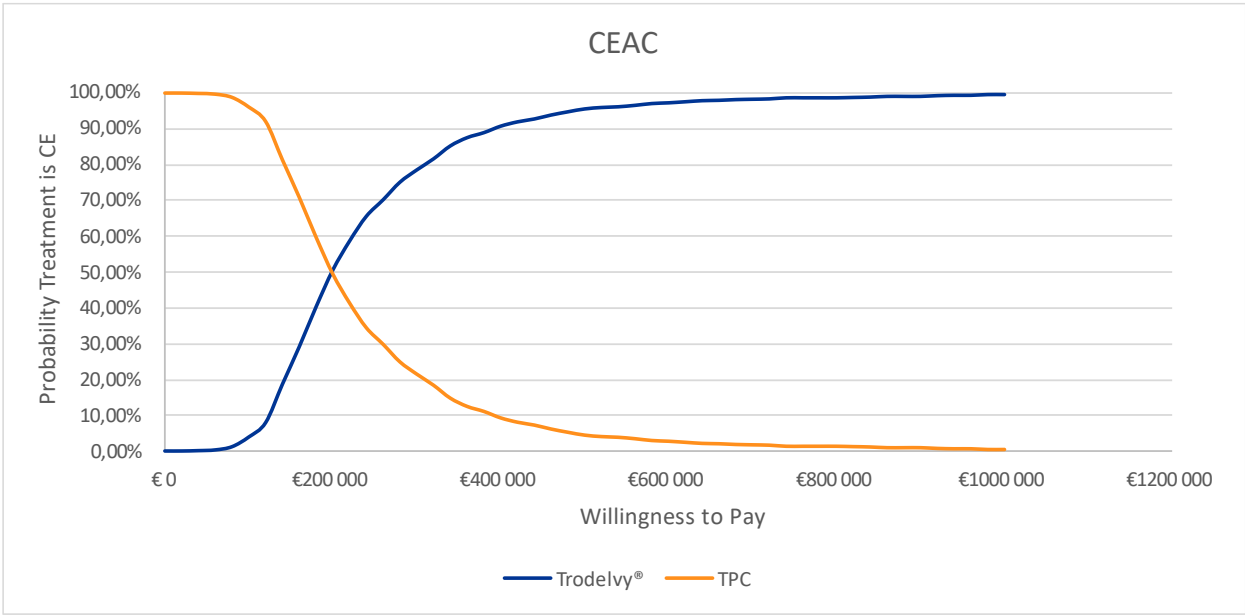


Figure 26. Courbe d'acceptabilité TRODELVY® versus TPC – analyse en scénario avec prix de TRODELVY ■ %  
– source : rapport technique de l'industriel après échange technique – février 2024



4.8.3. Variation du prix de ■ %

Tableau 83. Résultats actualisés de l'analyse coût-résultat - analyse en scénario avec prix de TRODELVY® ■ %  
– source : rapport technique de l'industriel après échange technique – février 2024

| Interventions | Coûts totaux | AVs  | QALYs | RDCR      | RDCR      |
|---------------|--------------|------|-------|-----------|-----------|
|               |              |      |       | Coût/AVG  | Coût/QALY |
| TPC           | 42 042 €     | 1,42 | 1,00  | 106 888 € | 149 188 € |
| TRODELVY®     | 74 467 €     | 1,72 | 1,22  |           |           |

Figure 27. Diagramme de tornado TRODELVY® versus TPC – analyse en scénario avec prix de TRODELVY® ■ %  
% – source : rapport technique de l'industriel après échange technique – février 2024

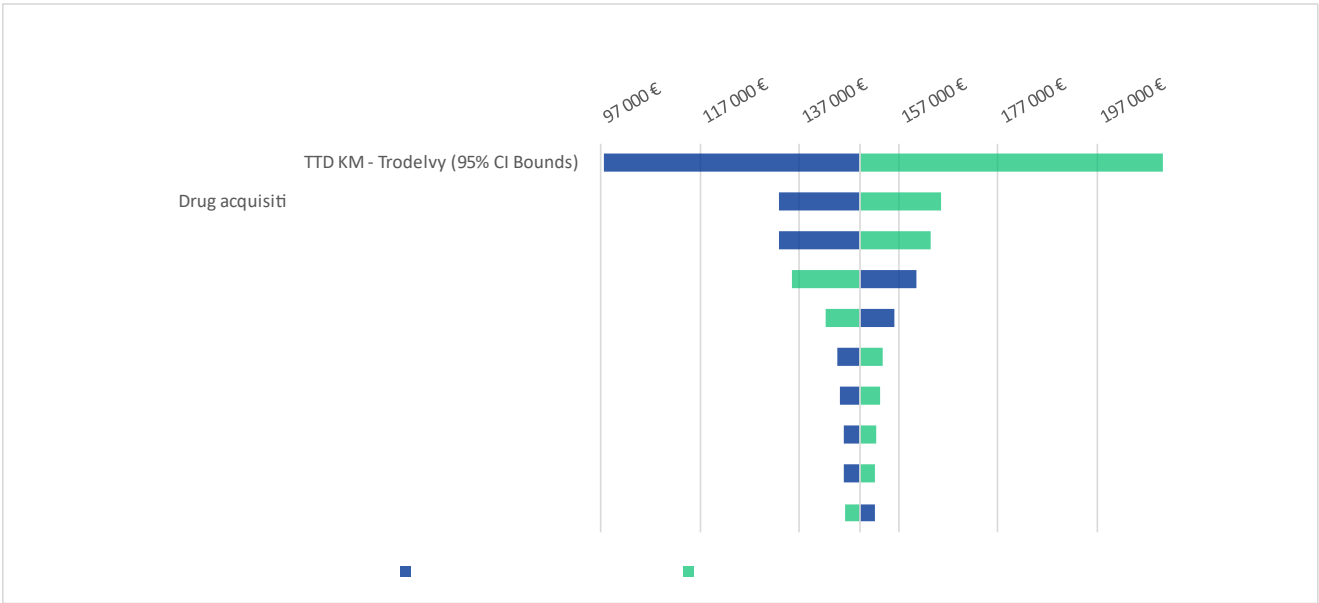


Figure 28. Nuage de points des 1 000 simulations de l'analyse de sensibilité probabiliste – analyse en scénario avec prix de TRODELVY® ■■■% – source : rapport technique de l'industriel après échange technique – février 2024

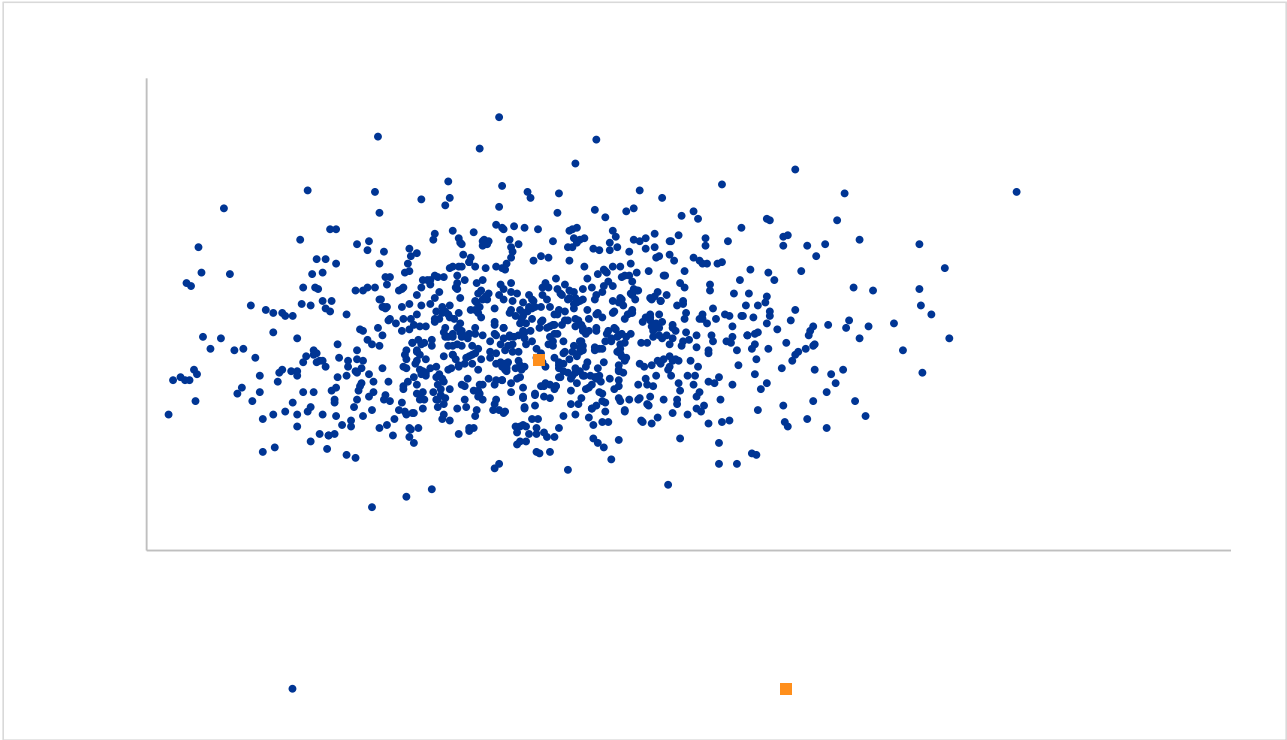
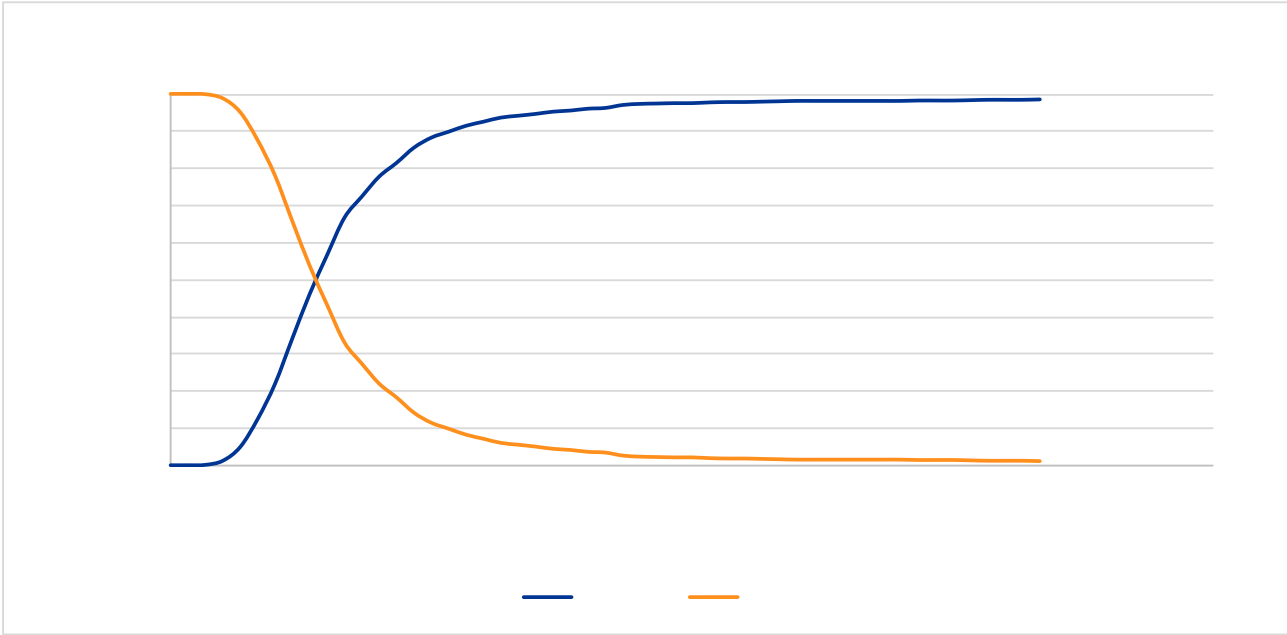
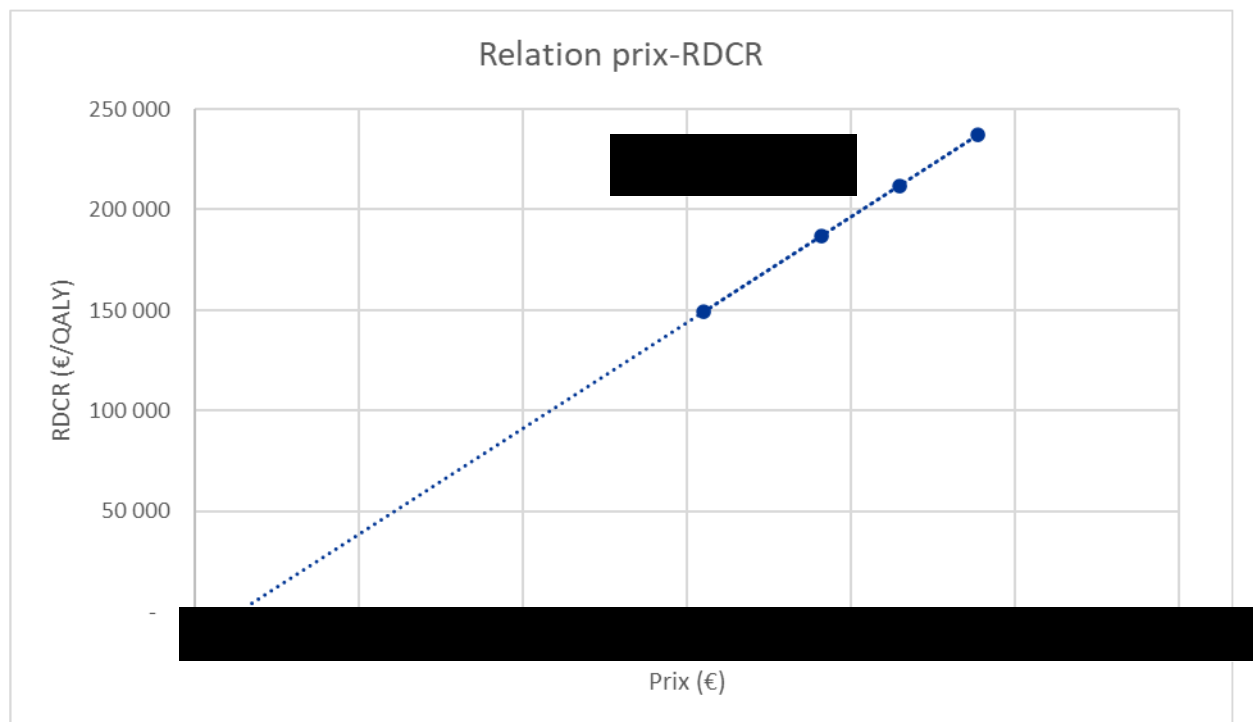


Figure 29. Courbe d'acceptabilité TRODELVY® versus TPC – analyse en scénario avec prix de TRODELVY® ■■■% – source : rapport technique de l'industriel après échange technique – février 2024



#### 4.8.4. Relation entre le RDCR et le prix de TRODELVY

Figure 30. Relation entre le RDCR et le prix de TRODELVY® – source : rapport technique de l'industriel après échange technique – février 2024

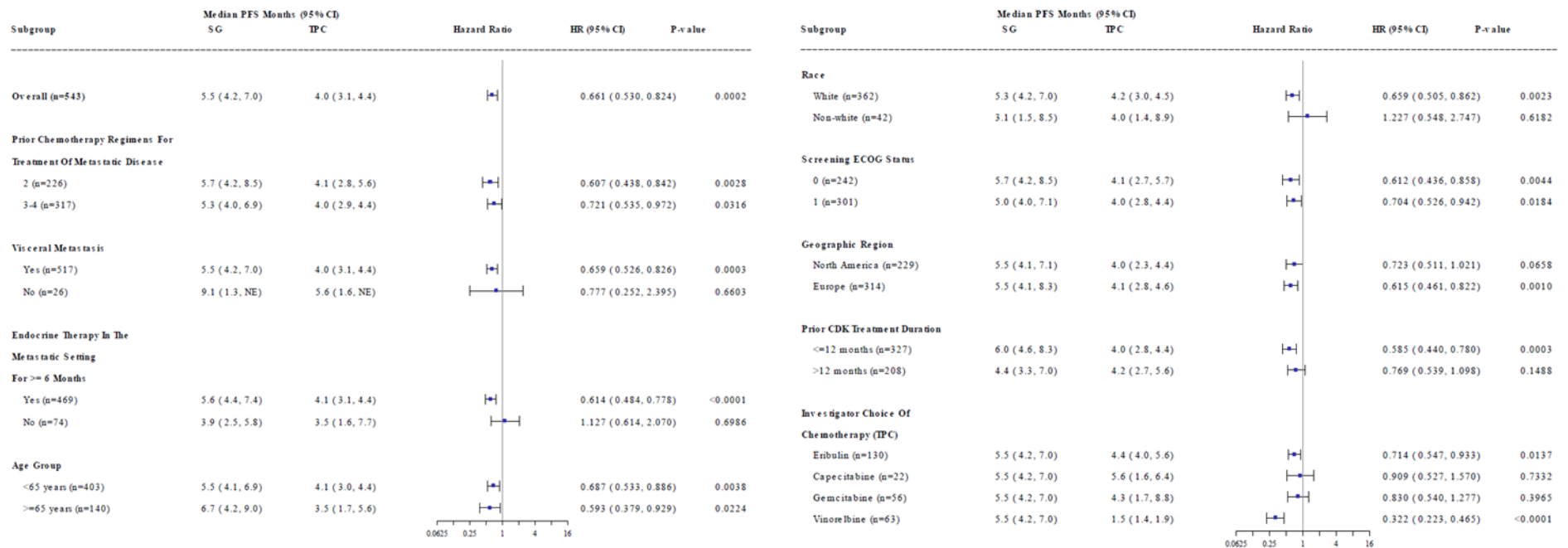


## 4.9. Analyses exploratoires

### 4.9.1. Analyses exploratoires en sous-groupes, tests statistiques d'interaction et analyses de sensibilité sur la survie sans progression

Figure 31. Forest-plot pour les analyses en sous-groupe sur le critère principal de survie sans progression en population ITT à l'extracution de base du 03/01/2022 – Etude IMMU-132-09 (TROPICS-02)

Figure 7. IMMU-132-09: Forest Plot of Progression-Free Survival per Blinded Independent Central Review for Selected Subgroups (ITT Population)



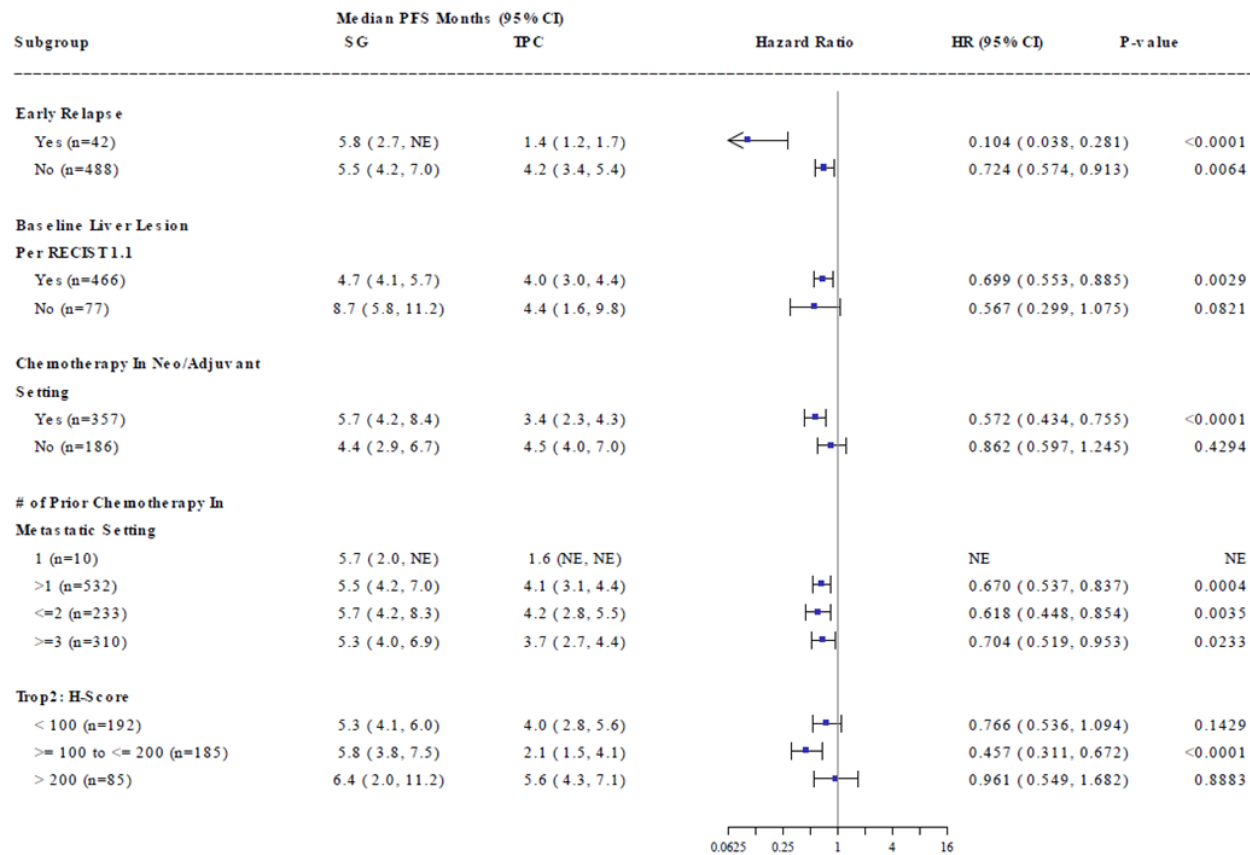


Figure 32. Tests d'interaction des analyses en sous-groupes sur le critère principal de survie sans progression en population ITT à l'extraction de base du 03/01/2022 - Etude IMMU-132-09 (TROPiCS-02)

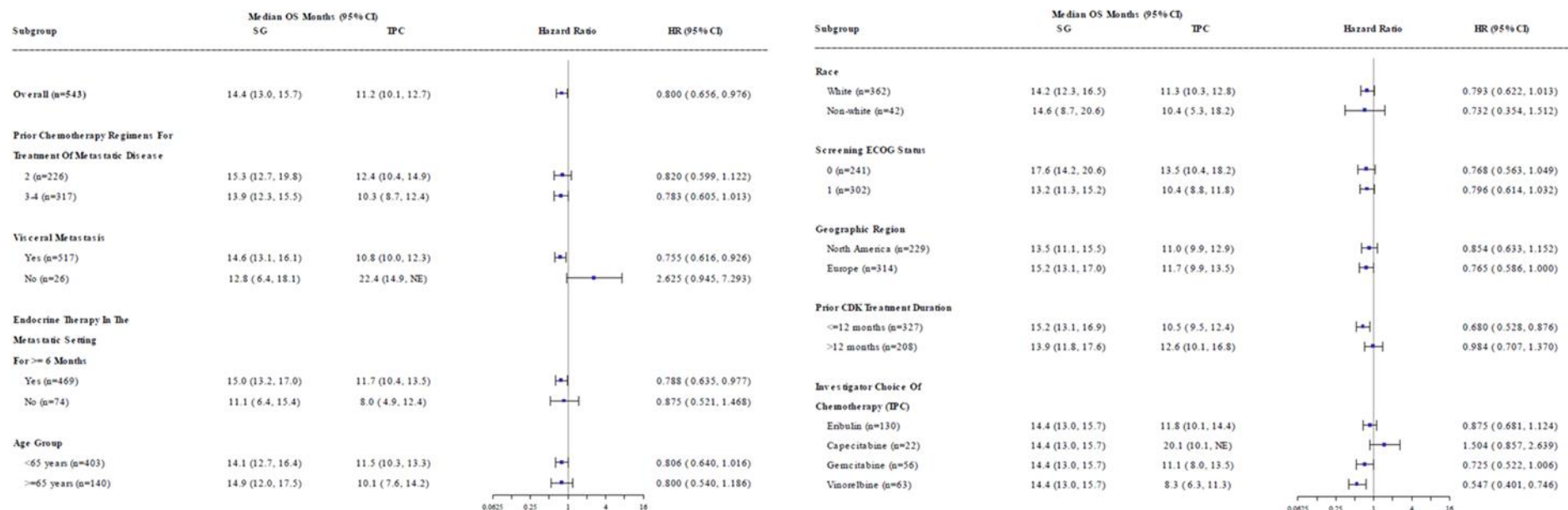
|                                                                                                                      | Interaction P-value |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------|
| Stratification factor of prior chemotherapy regimens for treatment of metastatic disease (2 vs 3-4)                  | 0.5179              |
| Stratification factor of visceral metastasis (Yes vs No)                                                             | 0.9483              |
| Stratification factor of endocrine therapy in the metastatic setting for >=6 months (Yes vs No)                      | 0.0625              |
| Age group (<65 years vs >=65 years)                                                                                  | 0.3833              |
| Race (White vs Non-white)                                                                                            | 0.2215              |
| Screening ECOG Status (0 vs 1)                                                                                       | 0.5913              |
| Geographic Region (North America vs Europe)                                                                          | 0.5514              |
| Prior CDK treatment duration (<=12 months vs >12 months)                                                             | 0.2609              |
| Investigators' Choice of Chemotherapy (Eribulin vs Capecitabine vs Gemcitabine vs Vinorelbine)                       | 0.0003              |
| Early relapse (Yes vs No)                                                                                            | <0.0001             |
| Baseline documented Target or Non-target liver lesions per RECIST1.1 per Local Investigator Review (LIR) (Yes vs No) | 0.6631              |
| Chemotherapy in neo/adjuvant setting (Yes vs No)                                                                     | 0.0886              |
| # of prior chemotherapy in metastatic setting (1 vs >1)                                                              | 0.2302              |
| # of prior chemotherapy in metastatic setting (<=2 vs >=3)                                                           | 0.6419              |

Source : Gilead. Annexe de l'étude IMMU-132-09 (TROPiCS-02). Adhoc 200126 – Tableau 3.1

## 4.9.2. Analyses exploratoires en sous-groupes, tests statistiques d'interaction et analyses de sensibilité sur la survie globale

Figure 33. Forest-plot pour les analyses en sous-groupes sur le critère secondaire hiérarchisé de survie globale en population ITT à l'extraction de base du 01/07/2022 – Etude IMMU-132-09 (TROPiCS-02)

Figure 7. IMMU-132-09: Forest Plot of Overall Survival for Selected Subgroups (ITT Population)



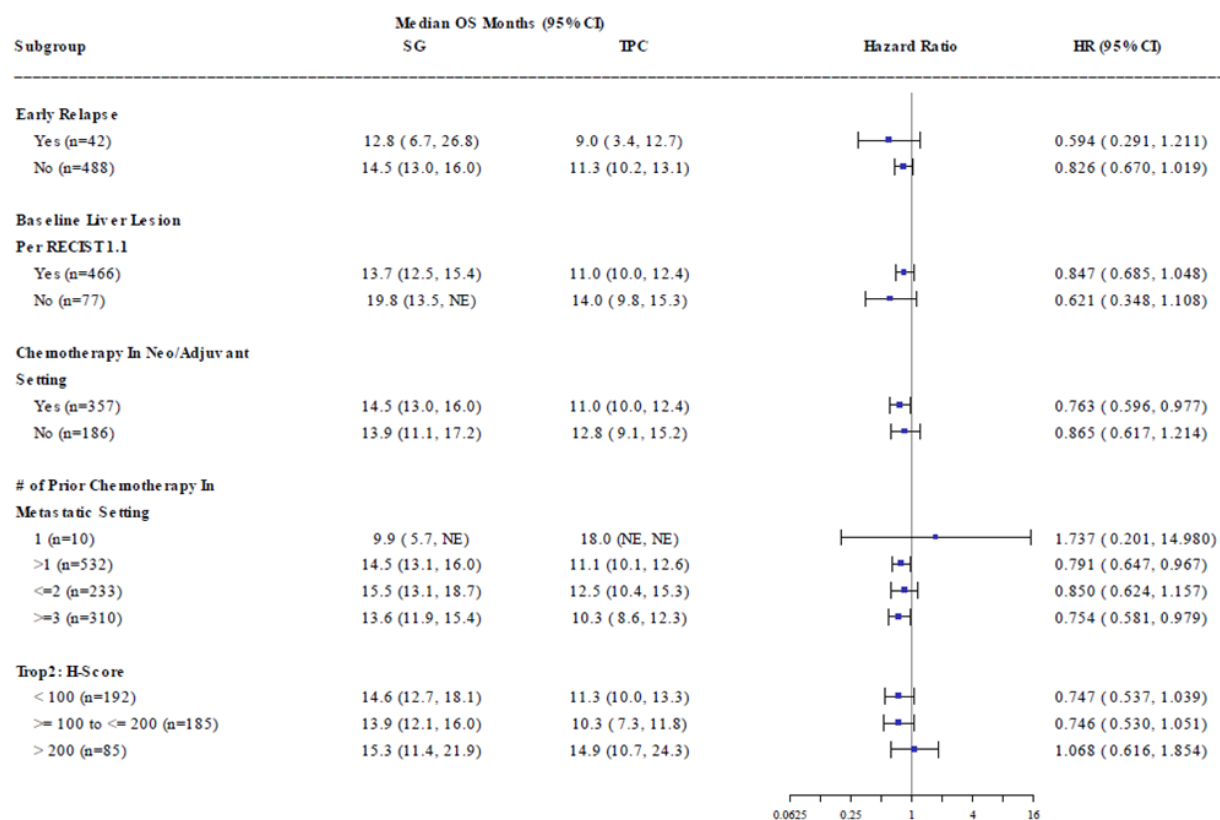


Figure 34. Tests statistiques d'interaction pour les analyses en sous-groupes sur le critère secondaire hiérarchisé de survie globale en population ITT à l'extraction de base du 01/07/2022 - Etude IMMU-132-09 (TROPiCS-02)

|                                                                                                                      | Interaction P-value |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------|
| Stratification factor of prior chemotherapy regimens for treatment of metastatic disease (2 vs 3-4)                  | 0.7865              |
| Stratification factor of visceral metastasis (Yes vs No)                                                             | 0.0262              |
| Stratification factor of endocrine therapy in the metastatic setting for >=6 months (Yes vs No)                      | 0.7074              |
| Age group (<65 years vs >=65 years)                                                                                  | 0.9276              |
| Race (White vs Non-white)                                                                                            | 0.7089              |
| Screening ECOG Status (0 vs 1)                                                                                       | 0.9022              |
| Geographic Region (North America vs Europe)                                                                          | 0.5703              |
| Prior CDK treatment duration (<=12 months vs >12 months)                                                             | 0.0675              |
| Investigators' Choice of Chemotherapy (Eribulin vs Capecitabine vs Gemcitabine vs Vinorelbine)                       | 0.0103              |
| Early relapse (Yes vs No)                                                                                            | 0.2404              |
| Baseline documented Target or Non-target liver lesions per RECIST1.1 per Local Investigator Review (LIR) (Yes vs No) | 0.3038              |
| Chemotherapy in neo/adjuvant setting (Yes vs No)                                                                     | 0.5891              |
| # of prior chemotherapy in metastatic setting (1 vs >1)                                                              | 0.3987              |
| # of prior chemotherapy in metastatic setting (<=2 vs >=3)                                                           | 0.5510              |
| Trop2 (<100 vs >=100 to <=200 vs >200)                                                                               | 0.4443              |

Source : Gilead. Annexe de l'étude IMMU-132-09 (TROPiCS-02). Adhoc 200126 - Tableau 3.2

## 5. Complément D. Analyse et résultats de l'analyse d'impact budgétaire

### 5.1. Présentation et analyse de la méthodologie

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

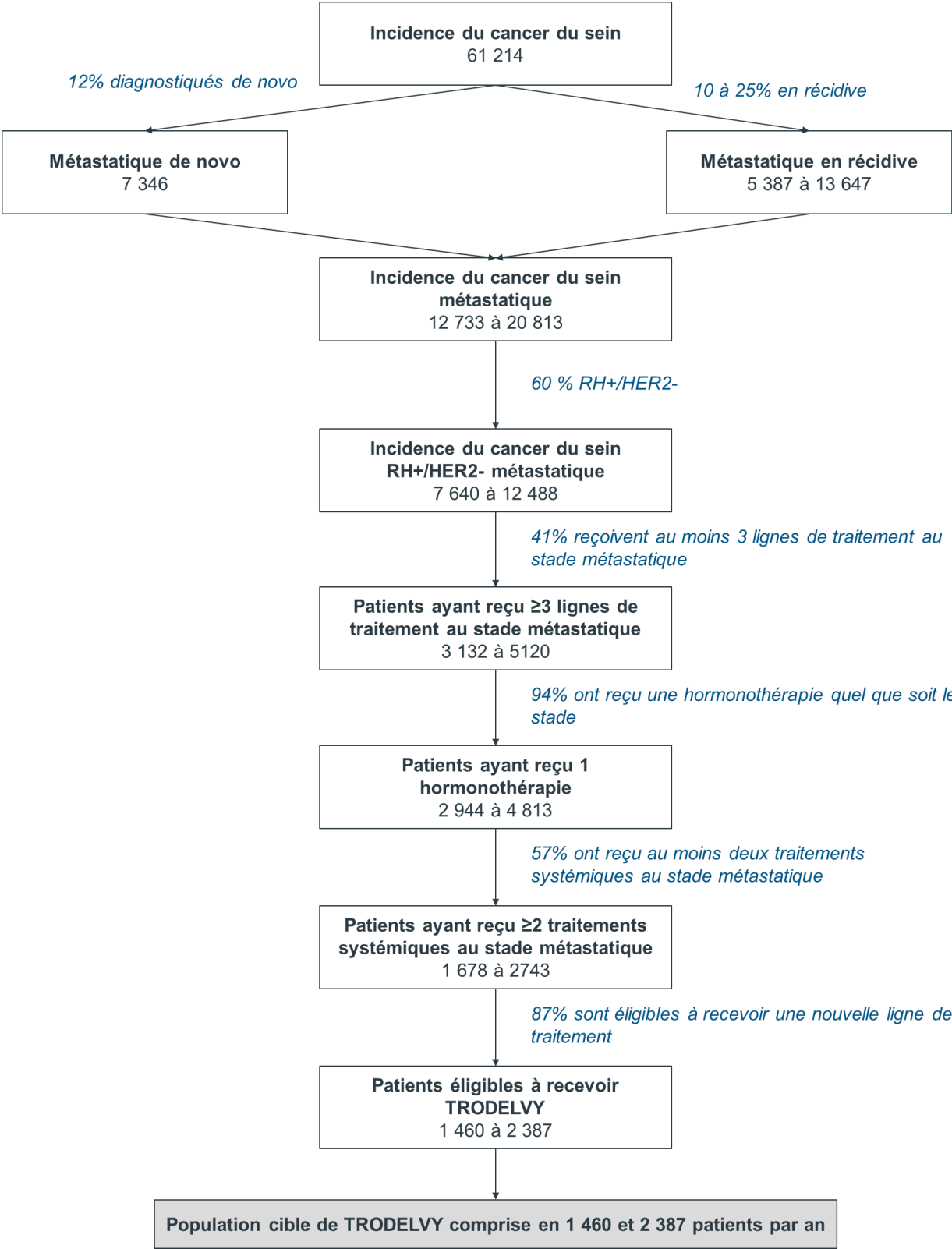
##### Population d'analyse et population cible

La population concernée par cette analyse d'impact budgétaire correspond à la population de l'extension d'indication de TRODELVY pour laquelle une demande de remboursement a été formulée auprès de la Commission de la Transparence (CT) de la HAS.

Il s'agit des patients adultes atteints de cancer du sein avec récepteurs hormonaux positifs (RH+) et HER2-négatif non résécable ou métastatique ayant déjà reçu une hormonothérapie, et au moins deux traitements systémiques additionnels au stade avancé de la maladie.

La population cible de TRODELVY a été estimée à partir de l'avis de la CT du 20 décembre 2023 dans l'indication considérée.

Figure 35. Population cible de TRODELVY dans l'indication de son AMM - source : rapport technique de l'industriel après échange technique - février 2024



En conclusion, la population cible de TRODELVY (sacituzumab govitecan) serait en moyenne de 1924 patients par an.

## Population rejointe

Tableau 84. Population rejointe incidente de TRODELVY chaque année sur l'horizon temporel - source : rapport technique de l'industriel après échange technique - février 2024

| Projection de la population                   | Année 1 | Année 2 | Année 3 | Source                                                                                                |
|-----------------------------------------------|---------|---------|---------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Taux de croissance de la population française | 0,7 %   |         |         | Données de l'Assurance Maladie                                                                        |
| Evolution de la population cible              | 1924    | 1937    | 1951    | Avis de la CT pour TRODELVY dans le cancer du sein RH+/HER2-<br>Rapport ESME (cohorte L3+)<br>Calculs |

### 5.1.2. Options comparées

#### Données en vie réelle

Tableau 85. Répartition des traitements utilisés au sein de la population cible en France selon l'étude ESME – source : rapport technique de l'industriel après échange technique – février 2024

| Chimiothérapies administrées dans l'étude ESME | Cohorte L3+<br>n = 1 099 |
|------------------------------------------------|--------------------------|
| Eribuline                                      | 35 %                     |
| Capécitabine                                   | 20 %                     |
| Cyclophosphamide                               | 14 %                     |
| Paclitaxel                                     | 12 %                     |
| Vinorelbine                                    | 10 %                     |
| Epirubicine                                    | 8 %                      |
| Doxorubicine                                   | 7 %                      |
| Gemcitabine                                    | 5 %                      |
| Fluorouracile                                  | 5 %                      |
| Docétaxel                                      | 1 %                      |

#### Comparateurs inclus dans le modèle

Le comparateur inclus dans le modèle est le bras mixte de chimiothérapies, identique au bras comparateur de l'essai TROPiCS-02.

Tableau 86. Répartition des traitements de l'essai TROPiCS-02 - source : rapport technique de l'industriel après échange technique - février 2024

| Chimiothérapies administrées dans l'essai TROPiCS-02 | Données TROPiCS-02 |
|------------------------------------------------------|--------------------|
| Capécitabine                                         | 8 %                |

|             |       |
|-------------|-------|
| Éribuline   | 48 %  |
| Gemcitabine | 21 %  |
| Vinorelbine | 23 %  |
| Total       | 100 % |

### 5.1.3. Estimation des parts de marché

Tableau 87. Distribution des parts de marché dans le scénario "sans TRODELVY" - source : rapport technique de l'industriel après échange technique - février 2024

| Scénario sans le produit évalué | Année 1 | Année 2 | Année 3 | Justification de la distribution des parts de marché                                              |
|---------------------------------|---------|---------|---------|---------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Parts de marché TPC (%)         | 100 %   | 100 %   | 100 %   | Recommandations de prise en charge<br>Rapport ESME (cohorte L3+)<br>Données de l'essai TROPiCS-02 |
| Part de marché de TRODELVY (%)  | 0 %     | 0 %     | 0 %     |                                                                                                   |
| Total                           | 100 %   | 100 %   | 100 %   |                                                                                                   |

Tableau 88. Distribution des parts de marché dans le scénario "avec TRODELVY" - source : rapport technique de l'industriel après échange technique - février 2024

| Scénario avec le produit évalué | Année 1 | Année 2 | Année 3 | Justification de la distribution des parts de marché |
|---------------------------------|---------|---------|---------|------------------------------------------------------|
| Parts de marché TPC (%)         | ■       | ■       | ■       | Parts de marché issues des projections de GILEAD     |
| Part de marché de TRODELVY (%)  | ■       | ■       | ■       |                                                      |
| Total                           | 100 %   | 100 %   | 100 %   |                                                      |

### 5.1.4. Mesure et valorisation des coûts

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

Pour rappel, les coûts intégrés dans l'AIB correspondent aux :

- coûts d'acquisition
- coûts d'administration
- coûts de suivi de la pathologie
- coûts de prise en charge des événements indésirables
- coûts des traitements ultérieurs
- coûts de transport
- coûts de fin de vie

La perspective de l'analyse d'impact budgétaire est la perspective Assurance maladie. Seule les coûts pris en charge par l'Assurance maladie seront donc inclus dans cette analyse.

Tableau 89. Coûts d'acquisition des différents traitements de comparaison - source : rapport technique de l'industriel après échange technique – février 2024

| Ressource           | Dose unitaire et taille conditionnement | PPTC unitaire (€) | PPTC unitaire + honoraires de dispensation et/ou marge de rétrocession - franchise médicale (€) |
|---------------------|-----------------------------------------|-------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------|
| TRODELVY            | 200 mg (B/1 flacon)                     | ██████ €          | ██████ €                                                                                        |
| HALAVEN (éribuline) | 0,44 mg/mL (B/1 flacon de 2 mL)         | 308,75 €          | 308,75 €                                                                                        |
| Capécitabine        | 500 mg (B/120 comprimés)                | 145,37 €          | 149,97 €                                                                                        |
| Gemcitabine         | 10, 40 ou 100 mg/mL (B/1 ou 5 flacons)  | Intra-GHS         | Intra-GHS                                                                                       |
| Vinorelbine         | 10 mg/mL (B/1 flacon de 1 ou 5 mL)      | Intra-GHS         | Intra-GHS                                                                                       |

Tableau 90. Ressources consommées par les patients pour la prise en charge et le suivi du cancer du sein RH+HER2-métastatique - source : rapport technique de l'industriel après échange technique – février 2024

| Ressource                                 | Pourcentage de patients ayant recours à la ressource | Fréquence d'utilisation de la ressource                    |
|-------------------------------------------|------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------|
| <b>Consultations médicales</b>            |                                                      |                                                            |
| Oncologue                                 | 100 %                                                | 4 à 6 fois par an (soit une moyenne de 5 fois par an)      |
| <b>Actes techniques</b>                   |                                                      |                                                            |
| Scanner mammaire                          | 100 %                                                | 4 à 6 fois par an (soit une moyenne de 5 fois par an)      |
| Tomographie à émission de positions (TEP) | 100 %                                                | 4 à 6 fois par an (soit une moyenne de 5 fois par an)      |
| <b>Actes biologiques</b>                  |                                                      |                                                            |
| Hémogramme                                | 100 %                                                | 1 fois toutes les 3 semaines (soit environ 17 fois par an) |
| Albuminémie                               | 100 %                                                |                                                            |
| Calcémie                                  | 100 %                                                |                                                            |
| Phosphorémie                              | 100 %                                                |                                                            |
| Magnésémie                                | 100 %                                                |                                                            |
| Uricémie                                  | 100 %                                                |                                                            |
| Ionogramme (Na, K, Cl, CO2, protéides)    | 100 %                                                |                                                            |

|                                                                                              |       |
|----------------------------------------------------------------------------------------------|-------|
| Bilan de la fonction rénale (créatininémie, clairance de la créatinine)                      | 100 % |
| Bilan de la fonction hépatique (transaminases, phosphatases alcalines, gamma-GT, bilirubine) | 100 % |
| Glycémie                                                                                     | 100 % |
| Protéine C réactive (CRP)                                                                    | 100 % |
| Hémoglobine                                                                                  | 100 % |
| Lactate déshydrogénase (LDH)                                                                 | 100 % |

## 5.2. Présentation des résultats et exploration de l'incertitude

### 5.2.1. Résultats de l'analyse d'impact budgétaire

#### Populations rejointes simulées dans le modèle

Tableau 91. Effectifs des populations - source : rapport technique de l'industriel après échange technique - février 2024

| Populations d'intérêt  | Produit  | Année 1 | Année 2 | Année 3 | Cumul |
|------------------------|----------|---------|---------|---------|-------|
| Population cible       |          | 1 924   | 1 937   | 1 951   | 5 812 |
| Scénario SANS TRODELVY |          |         |         |         |       |
| Population rejointe    | TPC      | 1 924   | 1 937   | 1 951   | 5 812 |
| Scénario AVEC TRODELVY |          |         |         |         |       |
| Population rejointe    | TPC      | ■       | ■       | ■       | ■     |
|                        | TRODELVY | ■       | ■       | ■       | ■     |

#### Coûts totaux et désagrégés par poste

Tableau 92. Coûts (en €) décomposés par postes de coûts et par traitement dans le scénario sans TRODELVY – source : rapport technique de l'industriel après échange technique – février 2024

|                                           | Année 1                                                     | Année 2      | Année 3      | Cumul         |
|-------------------------------------------|-------------------------------------------------------------|--------------|--------------|---------------|
| Prise en charge actuelle (sans TRODELVY®) |                                                             |              |              |               |
| Bras TRODELVY® : coût total               | Les coûts sont nuls pour le bras TRODELVY® dans ce scénario |              |              |               |
| Bras TPC : coût total                     | 50 686 036 €                                                | 62 092 522 € | 64 631 863 € | 177 410 421 € |
| Acquisition                               | 7 012 672 €                                                 | 7 228 458 €  | 7 279 057 €  | 21 520 187 €  |
| Administration                            | 12 612 835 €                                                | 13 000 944 € | 13 091 950 € | 38 705 729 €  |
| Evènements indésirables                   | 5 994 744 €                                                 | 6 036 707 €  | 6 078 964 €  | 18 110 414 €  |
| Suivi                                     | 11 673 793 €                                                | 17 406 709 € | 18 668 898 € | 47 749 400 €  |
| Traitements ultérieurs                    | 9 078 388 €                                                 | 10 845 061 € | 11 154 548 € | 31 077 996 €  |
| Soins de fin de vie                       | 4 313 605 €                                                 | 7 574 644 €  | 8 358 445 €  | 20 246 694 €  |

Tableau 93. Coûts (en €) décomposés par postes de coûts et par traitement dans le scénario avec TRODELVY – source : rapport technique de l'industriel après échange technique – février 2024

|                                                | Année 1       | Année 2       | Année 3       | Cumul         |
|------------------------------------------------|---------------|---------------|---------------|---------------|
| <b>Prise en charge future (avec TRODELVY®)</b> |               |               |               |               |
| <b>Coût total de la prise en charge future</b> | 112 457 991 € | 122 457 998 € | 120 773 959 € | 335 819 678 € |
| <b>Bras TRODELVY® : coût total</b>             | 82 784 720 €  | 83 103 005 €  | 76 955 797 €  | 259 555 367 € |
| Acquisition                                    | ████████      | ████████      | ████████      | ████████      |
| Administration                                 | ████████      | ████████      | ████████      | ████████      |
| Evènements indésirables                        | 5 037 632 €   | 4 227 413 €   | 3 831 305 €   | 13 096 350 €  |
| Suivi                                          | 7 004 276 €   | 10 005 358 €  | 9 941 535 €   | 26 951 169 €  |
| Traitements ultérieurs                         | 4 960 961 €   | 5 931 602 €   | 5 591 143 €   | 16 483 707 €  |
| Soins de fin de vie                            | 2 060 380 €   | 3 861 114 €   | 4 054 745 €   | 9 976 239 €   |
| <b>Bras TPC : Coût total</b>                   | 22 245 212 €  | 32 791 560 €  | 37 939 384 €  | 96 134 581 €  |
| Acquisition                                    | 2 805 069 €   | 3 597 559 €   | 3 995 088 €   | 10 397 716 €  |
| Administration                                 | 5 045 134 €   | 6 470 490 €   | 7 185 477 €   | 18 701 101 €  |
| Evènements indésirables                        | 2 397 897 €   | 3 018 353 €   | 3 343 430 €   | 8 759 681 €   |
| Suivi                                          | 4 669 517 €   | 8 138 235 €   | 9 812 305 €   | 22 620 056 €  |
| Traitements ultérieurs                         | 5 602 153 €   | 8 102 685 €   | 9 278 229 €   | 22 983 067 €  |
| Soins de fin de vie                            | 1 725 442 €   | 3 464 238 €   | 4 324 855 €   | 9 514 535 €   |

## Impact budgétaire

Tableau 94. Résultats de l'impact budgétaire de l'analyse de référence – source : rapport technique de l'industriel après échange technique – février 2024

| Années                                            | Année 1     | Année 2     | Année 3     | Cumul       |
|---------------------------------------------------|-------------|-------------|-------------|-------------|
| <b>IB total</b>                                   | ████████    | ████████    | ████████    | ████████    |
| <b>IB lié aux coûts d'acquisition</b>             | ████████    | ████████    | ████████    | ████████    |
| <b>IB lié aux coûts d'administration</b>          | 2 302 380 € | 2 620 306 € | 2 386 103 € | 7 308 790 € |
| <b>IB lié aux coûts d'évènements indésirables</b> | 1 440 786 € | 1 209 060 € | 1 095 771 € | 3 745 617 € |
| <b>IB lié aux coûts de suivi</b>                  | 0 €         | 736 883 €   | 1 084 942 € | 1 821 825 € |
| <b>IB lié aux coûts de traitements ultérieurs</b> | 1 484 727 € | 3 189 227 € | 3 714 824 € | 8 388 778 € |
| <b>IB lié aux coûts de soins de fin de vie</b>    | -527 783 €  | -249 292 €  | 21 155 €    | -755 921 €  |

## 5.2.2. Analyses de sensibilité de l'impact budgétaire

### Analyses en scénario

Tableau 95. Analyses en scénario de l'impact budgétaire - source : rapport technique de l'industriel après échange technique - février 2024

| Paramètres                                                                                       | Valeur de référence                                                                        | Valeur en scénario                                                                         | Coût de la pratique courante à 3 ans | Coût de la pratique future à 3 ans | Impact budgétaire à 3 ans | % variation par rapport à l'analyse de référence |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------|------------------------------------|---------------------------|--------------------------------------------------|
| Scénario 1 : Population cible – borne basse                                                      | 1 924 patients                                                                             | 1 460 patients                                                                             |                                      |                                    |                           | - 24 %                                           |
| Scénario 2 : Population cible – borne haute                                                      |                                                                                            | 2 387 patients                                                                             |                                      |                                    |                           | +24 %                                            |
| Scénario 3 : Horizon temporel                                                                    | 3 ans                                                                                      | 5 ans                                                                                      |                                      |                                    |                           | +52 %                                            |
| Scénario 4 : Comparateurs - Répartition des chimiothérapies du bras TPC issue de la cohorte ESME | Eribuline : 48,0 %<br>Capécitabine : 8,1 %<br>Gemcitabine : 20,7 %<br>Vinorelbine : 23,2 % | Eribuline : 50,0 %<br>Capécitabine : 29,0 %<br>Gemcitabine : 7,0 %<br>Vinorelbine : 14,0 % |                                      |                                    |                           | +3 %                                             |
| Scénario 5 : Diminution des parts de marché (- 10 %)                                             | Année 1 : %<br>Année 2 : %<br>Année 3 : %                                                  | Année 1 : %<br>Année 2 : %<br>Année 3 : %                                                  |                                      |                                    |                           | - 9 %                                            |
| Scénario 6 : Augmentation des parts de marché (+ 10 %)                                           |                                                                                            | Année 1 : %<br>Année 2 : %<br>Année 3 : %                                                  |                                      |                                    |                           | +9 %                                             |
| Scénario 7 : Augmentation des parts de marché                                                    |                                                                                            | Année 1 : %<br>Année 2 : %<br>Année 3 : %                                                  |                                      |                                    |                           | +52 %                                            |
| Scénario 6 : Diminution                                                                          | €                                                                                          | €                                                                                          |                                      |                                    | €                         | - 15 %                                           |

|                                                                      |                                                                                                                |                                                                                                                 |  |  |  |         |
|----------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|--|--|---------|
| du coût d'acquisition de TRODELVY®                                   |                                                                                                                |                                                                                                                 |  |  |  |         |
| Scénario 7 : Diminution du coût d'acquisition de TRODELVY®           |                                                                                                                |                                                                                                                 |  |  |  | - 24 %  |
| Scénario 8 : Diminution du coût d'acquisition de TRODELVY®           |                                                                                                                |                                                                                                                 |  |  |  | - 38 %  |
| Scénario 9 : Coûts d'acquisition – 100 % de perte des reliquats      | 6,2 % de perte de reliquats                                                                                    | 100 % de perte des reliquats                                                                                    |  |  |  | +12 %   |
| Scénario 10 : Coûts d'acquisition – Optimisation des flacons         |                                                                                                                | Optimisation des flacons                                                                                        |  |  |  | - 0,8 % |
| Scénario 11 : Coûts de suivi – doublement de la fréquence du suivi   | Consultation chez l'oncologue, scanner mammaire et TEP : 5 fois par an<br>Actes biologiques : 17,4 fois par an | Consultation chez l'oncologue, scanner mammaire et TEP : 10 fois par an<br>Actes biologiques : 34,8 fois par an |  |  |  | +1 %    |
| Scénario 12 : Exclusion du coût des EI                               | Intégration du coût des EI                                                                                     | Exclusion du coût des EI                                                                                        |  |  |  | - 3 %   |
| Scénario 13 : Intégration des coûts des traitements de prémédication | Exclusion du coût des traitements de prémédication                                                             | Inclusion du coût des traitements de prémédication                                                              |  |  |  | - 0,4 % |

Analyses déterministes

Figure 36. Diagramme de Tornado de l'analyse de référence – source : rapport technique de l’industriel après échange technique – février 2024

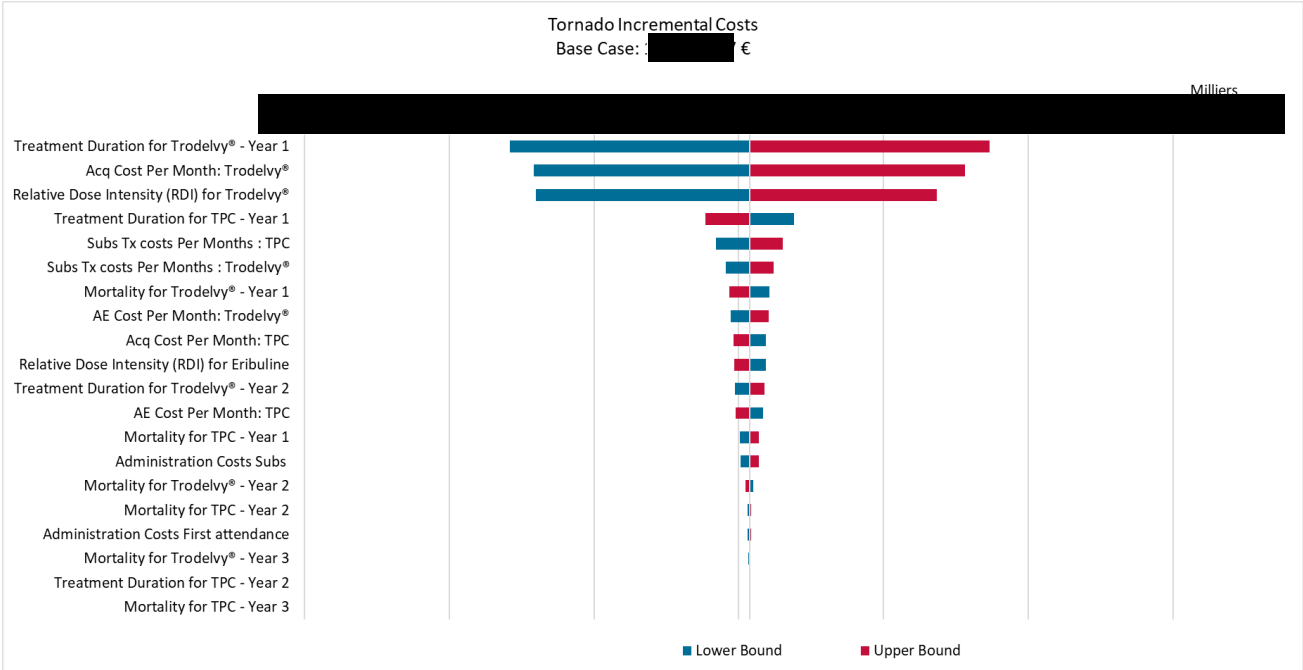


Tableau 96. Résultats de l'analyse de sensibilité déterministe – source : rapport technique de l'industriel après échange technique - février 2024

| Paramètre                                                          | Valeur de référence | Borne basse  | Incrément de coût          | Différence avec la valeur de référence | Borne haute  | Incrément de cout          | Différence avec la valeur de référence |
|--------------------------------------------------------------------|---------------------|--------------|----------------------------|----------------------------------------|--------------|----------------------------|----------------------------------------|
| IB analyse de référence                                            | ██████████ €        |              |                            |                                        |              |                            |                                        |
| Durée de traitement de TRODELVY® en année 1                        | 5,32                | 4,79         | ██████████<br>██████████   | - 10 %                                 | 5,85         | ██████████<br>██████████   | +10 %                                  |
| Coût d'acquisition mensuel de TRODELVY®                            | █ ██████<br>█       | ██████████   | ██████████<br>██████████   | - 9 %                                  | ██████████ € | ██████████<br>█ €          | +9 %                                   |
| Intensité de dose relative de TRODELVY®                            | 0,92                | 0,83         | ██████████<br>██████████   | - 9 %                                  | 1,00         | ██████████<br>██████████   | +8 %                                   |
| Durée de traitement du bras TPC en année 1                         | 3,85                | 3,46         | ██████████<br>██████████   | +2 %                                   | 4,23         | ██████████<br>█ €          | - 2 %                                  |
| Coût de traitement mensuel des lignes ultérieures – bras TPC       | █ ██████<br>€       | ██████████ € | ██████████<br>█ €          | - 1 %                                  | ██████████ € | ██████████<br>█ €          | +1 %                                   |
| Coût de traitement mensuel des lignes ultérieures – bras TRODELVY® | ██████████          | ██████████   | ██████████<br>██████████   | - 1 %                                  | ██████████ € | ██████████<br>█ €          | +1 %                                   |
| Coût mensuel des EI – bras TRODELVY®                               | ██████████<br>█     | ██████████ € | ██████████<br>█ €          | - 1 %                                  | ██████████ € | ██████████<br>█ €          | +1 %                                   |
| Coût d'acquisition mensuel du bras TPC                             | ██████████ €        | ██████████ € | ██████████<br>██████████ € | +1 %                                   | ██████████ € | ██████████<br>██████████ € | - 1 %                                  |
| Intensité de dose relative de l'éribuline                          | 0,90                | 0,81         | ██████████<br>██████████ € | +1 %                                   | 0,99         | ██████████<br>█ €          | - 1 %                                  |
| Taux de mortalité en année 1 – bras TRODELVY®                      | 0,41                | 0,37         | ██████████<br>██████████ € | +1 %                                   | 0,45         | ██████████<br>█ €          | - 1 %                                  |

-

# Table des annexes

---

|           |                                     |     |
|-----------|-------------------------------------|-----|
| Annexe 1. | Documents supports                  | 130 |
| Annexe 2. | Échange technique avec l'industriel | 131 |

## 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 :

- le rapport de présentation en vue d'une soumission à la CEESP (version actualisée du 21/02/2024) ;
- le rapport technique « TRODELVY\_Rapport\_technique\_modele\_efficiency\_ET » (version actualisée du 21/02/2024) ;
- la version électronique du modèle économique « TRODELVY\_Modele\_EFFECTIVITE\_ET » au format Excel (version actualisée du 21/02/2024) ;
- le rapport technique « TRODELVY\_rapport\_technique\_AIB\_ET » (version actualisée du 21/02/2024) ;
- la version électronique du modèle économique « TRODELVY\_Modele\_EFFECTIVITE\_ET » (version actualisée du 21/02/2024) ;
- les réponses aux questions techniques adressées le 06 février 2024.

Des documents complémentaires ont également été fournis dans le dossier :

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

## Annexe 2. Échange technique avec l'industriel

La liste de questions techniques ci-dessous a été adressée à l'industriel. L'industriel a adressé des réponses écrites à la HAS.

---

### Avertissements

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

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

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

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

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

Tout dossier incomplet entraînera sa suspension.

---

### Analyse d'efficacité

---

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

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

---

### GENERALITES

1. Pouvez-vous fournir les annexes C et D du rapport: « Technical Report: A Systematic Literature Review of Economic Evaluations of Patients with HR+/HER2- Metastatic Breast Cancer who have Received at least One Prior Therapy »?
  2. Pouvez-vous nous faire parvenir tous les supports partagés à l'occasion des échanges avec les experts sollicités et nous indiquer les libellés des questions posées ?
  3. **Dans le rapport technique, pouvez-vous compléter les figures présentant des courbes de Kaplan Meier des nombres de patients à risque aux différentes dates de point ?**
-

## CHOIX STRUCTURANTS DE L'EVALUATION

### Objectif

4. Dans l'objectif de disposer d'une analyse de l'efficacité du sacituzumab govitecan pouvant être interprétée, pouvez-vous assurer la cohérence entre l'objectif formulé et l'analyse de l'efficacité réalisée ?

*Explication : Le libellé de l'objectif actuel ne semble pas compatible avec l'analyse développée compte tenu des données cliniques et économiques intégrées. L'analyse actuelle repose principalement sur les données de l'essai TROPiCS-02 ayant inclus spécifiquement des patients adultes atteints de cancer du sein RH+/HER2- localement avancé ou métastatique ayant progressé après traitement par inhibiteur de CDK 4/6, hormonothérapie, taxane quel que soit le stade, et au moins 2 mais pas plus de 4 chimiothérapies au stade métastatique.*

### Population d'analyse

En raison d'un pronostic vital et d'une prise en charge différenciés selon le statut HER2 des patients de l'indication, des analyses en sous-populations spécifiques du statut HER2 (négatif ou faible) des patients sont/seraient attendues.

5. Concernant la réalisation d'analyses en sous-populations :
  - a. Pouvez-vous discuter de la faisabilité d'analyses en sous-populations spécifiques du statut HER2 (négatif ou faible) des patients ?
  - b. A minima, dans le cas où de telles analyses ne pourraient être réalisées, pouvez-vous discuter de l'impact sur les résultats de l'hétérogénéité de la population d'analyse en fonction du statut HER2 (négatif ou faible) ainsi que des limites d'une analyse réalisée sur la population totale (patients HER2 négatif et faible indifférenciés) ?

### Comparateurs

6. Concernant l'approche retenue modélisant un bras composite issu de l'essai clinique TROPiCS-02 :
  - a. Pouvez-vous réaliser une analyse de sensibilité permettant de considérer de manière distincte l'eribuline des autres chimiothérapies ?
  - b. Pouvez-vous présenter les seuils de significativité des tests d'interaction des analyses en sous-groupe définis à priori, sauf erreur de notre part ces seuils ne sont pas disponibles dans le plan d'analyse statistique partagé « GILEAD. Statistical Analysis Plan (SAP) - TROPiCS-02. 2022 » ?

*Explication : La pertinence de modéliser un comparateur composite est notamment conditionnée à la démonstration d'une efficacité homogène entre les différents traitements le composant (cf. compte rendu de rencontre pré-dépôt « RPD écrite\_GILEAD\_TRODELVY\_11052023 »). En l'occurrence, un faisceau d'éléments semble en faveur d'une hétérogénéité de l'effet des traitements composant le bras comparateur.*

- la supériorité de l'eribuline par rapport au TCM (26% vinorelbine, 18% gemcitabine, 18% capecitabine) sur la survie globale a été démontrée dans le cadre de l'essai clinique EMBRACE 305 ;

- les analyses en sous-groupes réalisées (TROPICS-02), bien qu'exploratoires, semblent corroborer l'hétérogénéité de l'effet des mono-chimiothérapies sur la survie sans progression et la survie globale (cf. figure 39 et figure 42 du rapport technique de l'analyse de l'efficience) ;
  - les tests d'interaction (cf. figure 41 et figure 43 du rapport technique de l'analyse de l'efficience) spécifiques des analyses en sous-groupes définis en fonction de la nature de la mono-chimiothérapie semblent être significatifs. Les p-value sur la PFS et sur l'OS sont respectivement de 0,0003 et de 0,0103.
- c. Pouvez-vous discuter le choix de réestimer sur une base de 100 la répartition des chimiothérapies observées au sein de l'étude ESME à partir des données brutes et non de données également réestimées sur une base de 100 (cf. tableau 30 du rapport technique de l'analyse de l'efficience) ?
7. Concernant l'exclusion de ENHERTU (comparateur cliniquement pertinent pour une sous-population de l'indication) des comparateurs de l'analyse de l'efficience :
- a. Pouvez-vous nous fournir la référence 17 du rapport « AG\_Gilead\_mBC ITC Feasibility Assessment\_Report\_2023-03-31 » ?
  - b. Pouvez-vous présenter les effectifs après ajustement des pseudo populations (cf. question 7-a) ?

*Explication : L'étude de faisabilité d'une comparaison indirecte ajustée à la population (PAIC) conclut qu'une PAIC est impossible en raison des effectifs des pseudo-populations trop limités après ajustement. Argument retranscrit dans le rapport technique de l'efficience mais non présenté.*

## Horizon temporel

8. Pouvez-vous réaliser une analyse de sensibilité considérant un horizon temporel de 5 ans ?

---

## CHOIX DE MODELISATION

### Population simulée

9. Concernant les données de l'accès précoce (accordé le 23/02/2023) du sacituzumab govitecan :
- a. Pouvez-vous présenter ces données, notamment si disponibles, les caractéristiques démographiques et cliniques des patients, les données relatives à leur survie et à leur durée de traitement ?
  - b. Pouvez-vous discuter davantage l'analyse de la transposabilité de la population simulée à la population française susceptible d'être traitée par sacituzumab govitecan, en comparant les caractéristiques de la population simulée aux patients bénéficiant d'un traitement par sacituzumab govitecan dans le cadre de l'accès précoce ?
10. Du fait des critères d'inclusion dans l'essai, les résultats ne portent pas sur les patients ayant un état de santé dégradé (ECOG > 1). Selon l'étude ESME, environ 30% des patients auraient un score ECOG > 1 en pratique courante. Pouvez-vous discuter de l'éligibilité de ces patients

à une prise en charge par TRODELVY ? Pouvez-vous discuter l'impact attendu sur les résultats d'efficacité et sur les résultats d'efficacité de l'inclusion de ces patients ?

## Choix et structure du modèle

11. Concernant la perte des reliquats :

- a. **Pouvez-vous discuter de la transposabilité d'une « optimisation des flacons » en pratique courante ? Un arbitrage entre la plausibilité de cette hypothèse et son impact sur les résultats est attendu.**
- b. Les données collectées dans le cadre de l'accès précoce de TRODELVY permettent-elles d'estimer une intensité de dose relative (RDI) ? Si disponible, pouvez-vous réaliser une analyse en scénario considérant la RDI observée dans le cadre de l'accès précoce ?

12. Dans le rapport technique de l'analyse de l'efficacité (page 108), il est indiqué que les événements indésirables (EIs) sélectionnés en analyse référence sont identifiés à partir du critère suivant « EIs de grade  $\geq 3$  avec une fréquence  $\geq 5\%$  » :

- a. Pouvez-vous argumenter la méthode de sélection des EIs considérés en analyse de référence, en particulier le choix du seuil d'incidence considéré ?
- b. Pouvez-vous considérer en analyse de référence les EIs de grade  $\geq 3$  avec une fréquence  $\geq 1\%$  ?

*Explication : Le profil de tolérance de TRODELVY est marqué par un surcroît de toxicité notamment en qui concerne l'incidence des événements indésirables de grades  $\geq 3$ .*

## Gestion de la dimension temporelle

13. Il est mentionné dans le rapport technique que TRODELVY présente une posologie de 10mg/kg aux jours 1 et 8 d'un cycle de 21 jours. Au-delà de la justification méthodologique présentée dans le rapport, pouvez-vous argumenter davantage le choix des cycles par rapport à la posologie et à la prise du traitement étudié ? Pouvez-vous discuter de l'impact de durées de cycles alternatives ?

14. Pouvez-vous compléter les analyses de sensibilité proposées, relatives à l'exploration de l'incertitude inhérente à la persistance de l'effet traitement dans le temps ? Des analyses de scénarios correspondant aux hypothèses explicites suivantes sont attendues :

- a. Effet traitement relatif nul après la durée de traitement ;
- b. Effet traitement relatif décroissant dans le temps.

## Extrapolation des données cliniques

15. Concernant l'extrapolation des données d'efficacité (survie globale) au-delà de la période de suivi :

- a. Pouvez-vous préciser la source de la figure 14 du rapport technique de l'analyse de l'efficacité ?
- b. Pouvez-vous fournir les références utilisées ?

*Explication : la référence 119 du rapport technique de l'analyse de l'efficacité est un corpus de liens redirigeant vers les recommandations du NICE.*

- 16. Pouvez-vous justifier et documenter, méthodologiquement et cliniquement, l'utilisation spécifique du modèle de type AFT (modèle à temps accéléré d'événement) dans les extrapolations des données de survie :**
- a. La justification de ce choix en termes de modèle approprié aux données par rapport à d'autres types de modèle alternatifs, en termes de validité interne (ex. inspection visuelle, plausibilité clinique) et externe, est attendue ?**
  - b. Pouvez-vous considérer d'autres modèles d'extrapolation alternatifs au modèle AFT (le cas échéant dans des analyses de sensibilité en scénario si le modèle AFT s'avère robuste et retenu dans l'analyse de référence ou inversement) ?**
- 17. Concernant la modélisation de la survie sans progression, en complément de l'analyse de sensibilité en scénario proposée, pouvez-vous explorer l'impact de considérer des méthodes d'extrapolation alternatives de la SSP (modélisation dépendante des survies sans progression ; sélection des distributions...) ?**

---

## **IDENTIFICATION, MESURE ET VALORISATION DES UTILITES**

- 18. Concernant la collecte des questionnaires de qualité de vie lors de l'essai clinique TROPiCS-02 :**
- a. Pouvez-vous discuter des éventuels biais liés au recueil du questionnaire EQ-5D-5L dans un essai randomisé en ouvert ainsi que du potentiel impact de ces biais sur les résultats de l'analyse ? Le cas échéant, pouvez-vous discuter des résultats présentés en figure « Plot Utility Over Time » de l'annexe « 3.3\_Utility\_Analyses\_FRA.html » ?**
  - b. Concernant les données manquantes :**
    - i. Pouvez-vous décrire les données manquantes relatives aux différentes valeurs du questionnaires EQ-5D-5L correspondant aux visites de l'essai clinique TROPiCS-02 ?**
    - ii. Une méthode de gestion des données manquantes a-t-elle été considérée ?**
    - iii. Si oui, pouvez-vous discuter de la pertinence d'utiliser des méthodes alternatives permettant de pallier les données manquantes ? Si non, pouvez-vous discuter de la pertinence d'utiliser une méthode permettant de pallier les données manquantes ?**
    - iv. Pouvez-vous discuter de l'impact des données manquantes sur l'estimation des résultats du modèle (si pertinent via des analyses de sensibilité en scénario) ?**
- 19. Concernant la méthode d'estimation des scores d'utilités via un modèle mixte à mesure répétées (MMMR) :**
- a. Pouvez-vous justifier cliniquement la sélection des covariables sélectionnées dans le modèle statistique permettant d'estimer les scores d'utilité ? En particulier, il est attendu une documentation clinique justifiant le bien-fondé de**

**l'ajustement du score d'utilité aux scores EQ-5D-5L à l'inclusion, et à « la prise en compte des patients sujets à un événement indésirable de grade 3+ au moment de la complétion du questionnaire ».**

*Explication : En ce qui concerne la sélection des covariables, une justification clinique préalable aux arguments de significativité statistique est attendue. L'intégration des covariables de manière générale (y compris les covariables variant dans le temps à l'exception du facteur traitement) est déconseillée en l'absence d'une argumentation clinique et d'une spécification économétrique adéquate.*

- b. Il est attendu que la spécification du MMMR la plus cliniquement pertinente, et la plus économétriquement robuste, soit documentée et sélectionnée dans l'analyse de référence. Les résultats des autres spécifications doivent être retenus dans les analyses de sensibilité en scénario. Il est attendu que les annexes relatives aux détails techniques ne se limitent pas uniquement à des données brutes présentées sous forme de tableaux ou graphiques mais proposent une interprétation détaillée des spécifications et des résultats des modèles.**

*Explication : le choix du modèle approprié en analyse de référence doit notamment reposer sur les éléments suivants : la pertinence clinique, la significativité des variables et leur plausibilité clinique ainsi que les indicateurs relatifs à la qualité d'ajustement des régressions.*

- c. Pouvez-vous fournir un tableau renseignant l'évolution des mesures des scores d'utilité au cours du temps (par bras de traitement et agrégées) ?**
- d. Pouvez-vous fournir les scores d'utilité obtenus par état de santé (survie sans progression [SSP] et survie post-progression [SPP]) et par bras de traitement ?**

**20. Pouvez-vous fournir une analyse de sensibilité en scénario intégrant les données d'utilité estimées via le mapping de van Hout et al. (conversion des données EQ-5D-5L en données EQ-5D-3L, valorisées selon la matrice de pondération des préférences FR) ?**

**21. Pouvez-vous faire un mapping des utilités obtenues via le questionnaire EORTC QLQ-C30 en EQ-5D-3L et le présenter en analyse de sensibilité ?**

**22. Concernant la modélisation de désutilités associées aux événements indésirables (EIs) :**

- a. La désutilité associée aux EIs est une désutilité moyenne et non spécifique à chaque EI estimée à partir de l'essai TROPiCS-02. Cette méthode est valide uniquement si la collecte des questionnaires de qualité de vie a bien été réalisée au moment de la survenue des EIs retenus.**
- i. Pouvez-vous apporter des éléments de discussion sur ce point ?**
- ii. Pouvez-vous discuter que la fréquence des EIs pris en compte ne soit pas favorable au produit au regard de la désutilité associée ?**

---

## **IDENTIFICATION, MESURE ET VALORISATION DES COUTS**

**De manière générale pour le modèle coût-efficacité (CEM) ET le modèle d'impact budgétaire (BIM), il est attendu que l'intégration des coûts dans le modèle en permet l'identification et l'évaluation (notamment en termes de composition et de fréquence).**

Il est attendu que les fichiers sources utilisés dans la valorisation des coûts pouvant être intégrés dans le modèle y soient intégrés (à titre d'exemple, les feuilles utilisées de l'ENCC), privilégiant l'utilisation de renvois et limitant les cellules renseignées de manière brutes.

En l'occurrence les fichiers et données intermédiaires permettant d'estimer les coûts dans le contexte français peuvent être partagés.

23. **A titre d'exemple**, pouvez-vous réviser l'intégration des données de coûts des cellules :

**a. Dans le fichier EXCEL du CEM :**

- i. E37 : X37 – feuille « Subs Tx » ?
- ii. E59 – feuille « Disease management » ?

**b. Dans le fichier EXCEL de l'AIB :**

- i. F118 : F119 – feuille « Treatment Costs » ? Le contenu des tableaux 18, 19 et 20 du rapport de l'analyse d'impact budgétaire doit figurer dans le fichier EXCEL de l'AIB, ainsi que les sources de données mobilisées.

24. Pouvez-vous vérifier l'exactitude des coûts renseignés dans les tableaux du rapport technique de l'analyse de l'efficacité avec ceux intégrés entre le modèle « TRODELVY\_MODELE\_EFFICIENCE\_ITT » ?

*Explication : Des différences ont été identifiées entre le rapport technique et les coûts intégrés dans le fichier Excel « TRODELVY\_MODELE\_EFFICIENCE\_ITT Excel » (feuille « Subs Tx », cellules E15 : X16).*

**25. Concernant la modélisation des traitements post-progression :**

- a. Pouvez-vous discuter de la transposabilité de la répartition des traitements post-progression observée dans l'essai à la pratique courante attendue ?
- b. Pouvez-vous justifier le seuil considéré pour la modélisation des traitements ultérieurs reçus (fréquence  $\geq 2$  % dans un des deux bras de traitement) ? Quelle proportion de patients ayant reçu un traitement post-progression cela représente-t-il ? Pouvez-vous discuter de l'impact attendu de la prise en compte d'une fréquence  $\geq 1$  % sur les résultats ?
- c. **Pouvez-vous expliquer le recours à un traitement par trastuzumab en post-progression ?**

*Explication : Compte-tenu de l'indication du trastuzumab en 2e ligne de traitement chez les patients HER2-faible, il n'est pas attendu en pratique courante que le trastuzumab soit donné en post-progression dans l'indication de l'analyse.*

- d. Concernant la feuille « Subs Tx » :
  - i. Pouvez-vous indiquer le tableau (CSR de l'essai clinique TROPiCS-02) présentant la répartition des traitements utilisés en post-progression ainsi que leur durée (AB15 ; AB27)
- e. Pouvez-vous réaliser une analyse de sensibilité en scénario considérant un coût de traitement des lignes ultérieures identique pour chaque bras de traitement ?

**26. Pouvez-vous justifier le choix de ne pas avoir modélisé les traitements en prémédication ?**

*Explication : La feuille « Treatment Costs » présente des coûts de traitements utilisés dans le cadre de prémédication ou concomitamment aux traitements évalués. Leur prise en compte semble être associée à une augmentation du RDCR de +8%*

---

## VALIDATION

27. Pouvez-vous actualiser le paragraphe 5.8 du rapport technique de l'analyse de l'efficacité et réaliser un exercice de validation croisée à l'aide des évaluations économiques soumises auprès d'autres agences évaluant des technologies de santé (notamment l'évaluation en cours réalisée par le CADTH).

**Pouvez-vous commenter les différences observées**, notamment en termes de modélisation, d'approche d'extrapolation, de RDCR (€/QALY ; €/AVG) estimés, de prise en compte des coûts de traitements concomitants ?

---

## ANALYSES DE SENSIBILITE

28. Pouvez-vous présenter une exploration de l'incertitude relative à l'évaluation de l'efficacité en termes de coût par année de vie gagnée du sacituzumab govitecan dans l'indication (analyses de sensibilité déterministes sur les paramètres et probabilistes) ?

29. Pouvez-vous intégrer le paramètre « durée de traitement » dans les analyses de sensibilité déterministes (variabilité des bornes des paramètres) et probabilistes ?

30. Compte tenu de la disponibilité du sacituzumab govitecan dans le cadre du dispositif d'accès précoce :

- a. Pouvez-vous réaliser une analyse en scénario considérant les caractéristiques des patients traités par l'accès précoce dans une analyse de sensibilité en scénario ?
- b. Pouvez-vous réaliser une analyse en scénario en modélisant l'indemnité d'accès précoce, soit un prix de 1 075 € HT par flacon de 200 mg ?

31. Pouvez-vous présenter le lien entre le prix revendiqué de sacituzumab govitecan et le RDCR de l'analyse de référence, sous la forme d'un graphique (prix en abscisse et RDCR en ordonnée), complété d'une équation ?

---

## Analyses d'impact budgétaire

---

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

## CHOIX STRUCTURANTS DE L'EVALUATION

### Horizon temporel

32. Il est mentionné (sans argumentation) dans le rapport technique (page 14) qu'un horizon temporel de 3 ans est choisi conformément au guide méthodologique de la HAS. Pouvez-vous davantage justifier l'horizon temporel retenu dans l'analyse de référence ?

---

## Population cible

33. Pouvez-vous considérer en analyse de référence l'estimation de la population cible intégrant les données de l'avis de la Commission de la Transparence ?

## Parts de marché

34. ENHERTU (trastuzumab déruxtécane) est disponible pour la population de patients RH+/HER2-faible (avis de CT du 24/05/2023) et constitue ainsi un comparateur cliniquement pertinent du sacituzumab govitecan pour une partie de la population simulée en 3e ligne et plus. Pouvez-vous discuter du positionnement attendu du sacituzumab govitecan par rapport au trastuzumab déruxtécane dans l'indication évaluée et son impact sur les parts de marché attendu ?

35. Pouvez-vous réaliser des analyses de sensibilité en scénario sur les parts de marché considérant différentes hypothèses de pénétration du sacituzumab govitecan sur le marché ?

*Explication : Les analyses de sensibilité actuelles sur les parts de marché sont fondées sur des bornes arbitraires (+/- 10%).*

## Intégration des données cliniques

36. Pouvez-vous présenter dans un tableau récapitulatif les données cliniques issues du modèle d'efficience mobilisées dans l'analyse d'impact budgétaire ?

# Table des illustrations et des tableaux

---

## Table des figures

|                                                                                                                                                                                                                                                                     |     |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| Figure 1. Diagramme en tornade analyse de référence (€/QALY) - source : rapport technique de l'industriel après échange technique - février 2024                                                                                                                    | 30  |
| Figure 2 : Estimation de la population cible – source : avis de CT de TRODELVY - décembre 2023                                                                                                                                                                      | 32  |
| Figure 3. Structure du modèle d'analyse d'impact budgétaire – source : rapport technique de l'industriel après échange technique - février 2024                                                                                                                     | 34  |
| Figure 4. Diagramme en tornade – source : rapport technique de l'industriel après échange technique – février 2024                                                                                                                                                  | 38  |
| Figure 5. Survie globale et survie sans progression du bras TPC de l'essai TROPiCS-02 (extraction de base du 01/12/2022) comparées à celles de l'étude ESME (cohorte L3+) – source : rapport technique de l'industriel après échange technique – février 2024       | 41  |
| Figure 6. Structure du modèle de cohorte de survie partitionnée à 3 états de santé – source : rapport technique de l'industriel après échange technique – février 2024                                                                                              | 47  |
| Figure 7. Diagramme des différentes étapes à suivre dans le choix de l'approche d'extrapolation la plus appropriée, selon NICE DSU 14 – source : rapport technique de l'industriel après échange technique – février 2024                                           | 48  |
| Figure 8. Tests de diagnostic de l'hypothèse des risques proportionnels (A- Résidus de Schönefeld ; B- Graphique des log-cumulés ; C- Graphique du log-HR au cours du log-temps – source : rapport technique de l'industriel après échange technique – février 2024 | 49  |
| Figure 9. Graphique des Quantile-quantile – source : rapport technique de l'industriel après échange technique – février 2024                                                                                                                                       | 49  |
| Figure 10. Courbes de survie globale du bras TPC extrapolées – source : rapport technique de l'industriel après échange technique – février 2024                                                                                                                    | 50  |
| Figure 11. Courbes de survie globale du bras TRODELVY® extrapolées – source : rapport technique de l'industriel après échange technique – février 2024                                                                                                              | 51  |
| Figure 12. Courbes de Kaplan-Meier de la SSP pour TRODELVY® et TPC (cut-off de décembre 2022) – source : rapport technique de l'industriel après échange technique – février 2024                                                                                   | 52  |
| Figure 13. Courbes de Kaplan-Meier des durées de traitement pour TRODELVY® et TPC (cut-off de décembre 2022) – source : rapport technique de l'industriel après échange technique – février 2024                                                                    | 53  |
| Figure 14. Courbes de survie globale extrapolées vs observées dans l'essai TROPiCS-02 pour les deux bras de traitement – Analyse de référence – source : rapport technique de l'industriel après échange technique – février 2024                                   | 89  |
| Figure 15. Survie globale et survie sans progression observées (courbes de Kaplan-Meier) dans l'étude ESME sur la population cible de TRODELVY® – source : rapport technique de l'industriel après échange technique – février 2024                                 | 90  |
| Figure 16. Diagramme de tornado TRODELVY® versus TPC – analyse de référence (en €/QALY) – source : rapport technique de l'industriel après échange technique – février 2024                                                                                         | 102 |

|                                                                                                                                                                                                                                  |     |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| Figure 17. Diagramme de tornado TRODELVY® versus TPC – analyse de référence (en €/AVG) – source : rapport technique de l'industriel après échange technique – février 2024                                                       | 103 |
| Figure 18. Nuage de points des 1 000 simulations de l'analyse de sensibilité probabiliste - analyse de référence (en €/QALY) – source : rapport technique de l'industriel après échange technique – février 2024                 | 104 |
| Figure 19. Courbe d'acceptabilité TRODELVY® versus TPC - analyse de référence (en €/QALY) – source : rapport technique de l'industriel après échange technique – février 2024                                                    | 105 |
| Figure 20. Nuage de points des 1 000 simulations de l'analyse de sensibilité probabiliste - analyse de référence (en €/AVG) – source : rapport technique de l'industriel après échange technique – février 2024                  | 105 |
| Figure 21. Diagramme de tornado TRODELVY® versus TPC - analyse en scénario avec prix de TRODELVY® -10 % – source : rapport technique de l'industriel après échange technique – février 2024                                      | 106 |
| Figure 22. Nuage de points des 1 000 simulations de l'analyse de sensibilité probabiliste - analyse en scénario avec prix de TRODELVY® -10 % – source : rapport technique de l'industriel après échange technique – février 2024 | 107 |
| Figure 23. Courbe d'acceptabilité TRODELVY® versus TPC - analyse en scénario avec prix de TRODELVY® -10 % – source : rapport technique de l'industriel après échange technique – février 2024                                    | 107 |
| Figure 24. Diagramme de tornado TRODELVY® versus TPC – analyse en scénario avec prix de TRODELVY® -20 % – source : rapport technique de l'industriel après échange technique – février 2024                                      | 108 |
| Figure 25. Nuage de points des 1 000 simulations de l'analyse de sensibilité probabiliste – analyse en scénario avec prix de TRODELVY® -20 % – source : rapport technique de l'industriel après échange technique – février 2024 | 108 |
| Figure 26. Courbe d'acceptabilité TRODELVY® versus TPC – analyse en scénario avec prix de TRODELVY® -20 % – source : rapport technique de l'industriel après échange technique – février 2024                                    | 109 |
| Figure 27. Diagramme de tornado TRODELVY® versus TPC – analyse en scénario avec prix de TRODELVY® -35 % – source : rapport technique de l'industriel après échange technique – février 2024                                      | 109 |
| Figure 28. Nuage de points des 1 000 simulations de l'analyse de sensibilité probabiliste – analyse en scénario avec prix de TRODELVY® -35 % – source : rapport technique de l'industriel après échange technique – février 2024 | 110 |
| Figure 29. Courbe d'acceptabilité TRODELVY® versus TPC – analyse en scénario avec prix de TRODELVY® -35 % – source : rapport technique de l'industriel après échange technique – février 2024                                    | 110 |
| Figure 30. Relation entre le RDCR et le prix de TRODELVY® – source : rapport technique de l'industriel après échange technique – février 2024                                                                                    | 111 |
| Figure 31. Forest-plot pour les analyses en sous-groupe sur le critère principal de survie sans progression en population ITT à l'extrauction de base du 03/01/2022 – Etude IMMU-132-09 (TROPiCS-02)                             | 112 |

|                                                                                                                                                                                                                               |     |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| Figure 32. Tests d'interaction des analyses en sous-groupes sur le critère principal de survie sans progression en population ITT à l'extraction de base du 03/01/2022 - Etude IMMU-132-09 (TROPiCS-02)                       | 114 |
| Figure 33. Forest-plot pour les analyses en sous-groupes sur le critère secondaire hiérarchisé de survie globale en population ITT à l'extraction de base du 01/07/2022 – Etude IMMU-132-09 (TROPiCS-02)                      | 115 |
| Figure 34. Tests statistiques d'interaction pour les analyses en sous-groupes sur le critère secondaire hiérarchisé de survie globale en population ITT à l'extraction de base du 01/07/2022 - Etude IMMU-132-09 (TROPiCS-02) | 117 |
| Figure 35. Population cible de TRODELVY dans l'indication de son AMM - source : rapport technique de l'industriel après échange technique - février 2024                                                                      | 119 |
| Figure 36. Diagramme de Tornado de l'analyse de référence – source : rapport technique de l'industriel après échange technique – février 2024                                                                                 | 127 |

## Table des tableaux

|                                                                                                                                                                                                                                                                                   |    |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Tableau 1. Synthèse des réserves sur l'étude d'efficience                                                                                                                                                                                                                         | 8  |
| Tableau 2. Synthèse des réserves sur l'étude d'impact budgétaire                                                                                                                                                                                                                  | 9  |
| Tableau 3. Contexte administratif*                                                                                                                                                                                                                                                | 10 |
| Tableau 4. Contexte clinique                                                                                                                                                                                                                                                      | 11 |
| Tableau 5. Programme d'étude de TRODELVY dans d'autres indication - source : rapport technique de l'industriel après échange technique - février 2024                                                                                                                             | 12 |
| Tableau 6. Traitement à l'étude – chimiothérapie au choix de l'investigateur (TPC), n (%) – source : rapport technique de l'industriel après échange technique - février 2024                                                                                                     | 17 |
| Tableau 7. Résultats de l'analyse de sensibilité déterministe sur les paramètres du modèle (€/QALY) - source : rapport technique de l'industriel après échange technique - février 2024                                                                                           | 30 |
| Tableau 8. Projections des données d'incidence de la population cible en France – source : rapport technique de l'industriel après échange technique – février 2024                                                                                                               | 33 |
| Tableau 9. Distribution des parts de marché SANS l'introduction de sacituzumab govitecan – source : rapport technique de l'industriel après échange technique – février 2024                                                                                                      | 35 |
| Tableau 10. Distribution des parts de marché AVEC l'introduction de sacituzumab govitecan – source : rapport technique de l'industriel après échange technique – février 2024                                                                                                     | 35 |
| Tableau 11. Effectifs des populations dans les scénarios avec et sans TRODELVY®                                                                                                                                                                                                   | 38 |
| Tableau 12. Impact budgétaire (IB) relatif à l'introduction de TRODELVY®, par postes de coût, par année et en cumulé – source : rapport technique de l'industriel après échange technique – février 2024                                                                          | 39 |
| Tableau 13. Répartition des traitements utilisés au sein de la population cible en France selon l'étude ESME – source : rapport technique de l'industriel après échange technique – février 2024                                                                                  | 40 |
| Tableau 14. Répartition des chimiothérapies du bras TPC de l'étude TROPiCS-02 comparativement à l'étude ESME (cohorte L3+) – source : rapport technique de l'industriel après échange technique – février 2024                                                                    | 40 |
| Tableau 15. Survie globale et survie sans progression observées dans l'étude ESME (cohorte L3+) comparativement à celles du bras TPC de l'essai TROPiCS-02 (extraction de base du 01/12/2022) – source : rapport technique de l'industriel après échange technique – février 2024 | 41 |
| Tableau 16. Design et principaux critères d'inclusion des essais TROPiCS-02 et DESTINY-Breast-04 – source : rapport technique de l'industriel après échange technique – février 2024                                                                                              | 42 |
| Tableau 17. Caractéristiques de la population se chevauchant entre les essais TROPiCS-02 de TRODELVY® et DB-04 de ENHERTU® – source : rapport technique de l'industriel après échange technique – février 2024                                                                    | 42 |
| Tableau 18. Caractéristiques des patients du groupe RH+/HER2-faible inclus dans les essais TROPiCS-02 et DESTINY-Breast-04 – source : rapport technique de l'industriel après échange technique – février 2024                                                                    | 43 |
| Tableau 19. Comparateurs retenus dans l'analyse – source : rapport technique de l'industriel après échange technique – février 2024                                                                                                                                               | 44 |

|                                                                                                                                                                                                                                                         |    |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Tableau 20. Caractéristiques des patients issus de l'essai TROPiCS-02 (population ITT et population de patients français) et de l'étude ESME – source : rapport technique de l'industriel après échange technique – février 2024                        | 44 |
| Tableau 21. Caractéristiques des patients issus de l'essai TROPiCS-02 (population ITT) et des patients de l'accès précoce – source : rapport technique de l'industriel après échange technique – février 2024                                           | 46 |
| Tableau 22. Données de SSP et de SG rapportées de l'essai TROPiCS-02 aux différents cut-off (janvier 2022, juillet 2022 et décembre 2022)                                                                                                               | 47 |
| Tableau 23. Classification des lois de distribution dans le cadre d'une extrapolation dépendante – source : document de réponses aux questions de l'échange technique – février 2024                                                                    | 50 |
| Tableau 24. Classement des critères AIC/BIC des projections obtenues pour la SG à partir des données de l'essai TROPiCS-02 - Bras TPC (cut-off de décembre 2022) – source : rapport technique de l'industriel après échange technique – février 2024    | 51 |
| Tableau 25. Classement des critères AIC/BIC des projections obtenues pour la SG à partir des données de l'essai TROPiCS-02 – Bras TRODELVY® (cut-off décembre 2022) – source : rapport technique de l'industriel après échange technique – février 2024 | 52 |
| Tableau 26. Synthèse des choix d'extrapolation retenus – source : rapport technique de l'industriel après échange technique – février 2024                                                                                                              | 54 |
| Tableau 27. Événements indésirables intégrés dans le modèle – source : rapport technique de l'industriel après échange technique – février 2024                                                                                                         | 55 |
| Tableau 28. Synthèse des hypothèses et des choix de modélisation – source : rapport technique de l'industriel après échange technique – février 2024                                                                                                    | 56 |
| Tableau 29. Désutilités liées aux événements indésirables utilisées dans l'analyse en scénario – source : rapport technique de l'industriel après échange technique – février 2024                                                                      | 57 |
| Tableau 30. Modèles d'utilité univariés – source : rapport technique de l'industriel après échange technique – février 2024                                                                                                                             | 57 |
| Tableau 31. Modèle multivarié à deux variables : score EQ-5D-5L à l'inclusion et statut de la progression – source : rapport technique de l'industriel après échange technique – février 2024                                                           | 57 |
| Tableau 32. Modèle multivarié à trois variables : scores EQ-5D-5L à l'inclusion, statut de la progression et survenue des événements indésirables – source : rapport technique de l'industriel après échange technique – février 2024                   | 58 |
| Tableau 33. Modèle multivarié à trois variables : scores EQ-5D-5L à l'inclusion, statut de la progression et effet traitement – source : rapport technique de l'industriel après échange technique – février 2024                                       | 58 |
| Tableau 34. Synthèse des données d'utilité intégrées dans le modèle, en analyse de référence – source : rapport technique de l'industriel après échange technique – février 2024                                                                        | 58 |
| Tableau 35. Synthèse des données d'utilité intégrées dans le modèle, en analyse de sensibilité – source : rapport technique de l'industriel après échange technique – février 2024                                                                      | 59 |
| Tableau 36. Hypothèses et analyses de sensibilité spécifiques à l'évaluation de la qualité de vie – source : rapport technique de l'industriel après échange technique – février 2024                                                                   | 59 |

|                                                                                                                                                                                                                                         |    |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Tableau 37. Indice annuel des Prix à la Consommation - Base 2015 - Ensemble des ménages - France - Services de santé – source : rapport technique de l'industriel après échange technique – février 2024                                | 59 |
| Tableau 38. Synthèse de l'expression des différents postes de coûts intégrés dans le modèle – source : rapport technique de l'industriel après échange technique – février 2024                                                         | 60 |
| Tableau 39. Valorisation des coûts de transport – source : rapport technique de l'industriel après échange technique – février 2024                                                                                                     | 60 |
| Tableau 40. Posologies et durées de traitement considérées dans le modèle – source : rapport technique de l'industriel après échange technique – février 2024                                                                           | 60 |
| Tableau 41. Intensité de dose relative pour TRODELVY® et pour les traitements du bras comparateur – source : rapport technique de l'industriel après échange technique – février 2024                                                   | 61 |
| Tableau 42. Prix unitaire de TRODELVY – source : rapport technique de l'industriel après échange technique – février 2024                                                                                                               | 61 |
| Tableau 43. Prix unitaires des traitements comparateurs – source : rapport technique de l'industriel après échange technique – février 2024                                                                                             | 61 |
| Tableau 44. Coût moyen d'acquisition des chimiothérapies du bras comparateur – source : rapport technique de l'industriel après échange technique – février 2024                                                                        | 61 |
| Tableau 45. Coût d'une administration intraveineuse – source : rapport technique de l'industriel après échange technique – février 2024                                                                                                 | 62 |
| Tableau 46. Ressources consommées par les patients pour la prise en charge et le suivi d'un cancer du sein RH+/HER2- métastatique – source : rapport technique de l'industriel après échange technique – février 2024                   | 63 |
| Tableau 47. Valorisation des consultations médicales – source : rapport technique de l'industriel après échange technique – février 2024                                                                                                | 63 |
| Tableau 48. Valorisation des actes techniques – source : rapport technique de l'industriel après échange technique – février 2024                                                                                                       | 64 |
| Tableau 49. Valorisation des actes biologiques – source : rapport technique de l'industriel après échange technique – février 2024                                                                                                      | 65 |
| Tableau 50. Synthèse des coûts de suivi des patients – source : rapport technique de l'industriel après échange technique – février 2024                                                                                                | 66 |
| Tableau 51. Probabilité de développer un EI – source : rapport technique de l'industriel après échange technique – février 2024                                                                                                         | 66 |
| Tableau 52. Valorisation des événements indésirables de grade $\geq 3$ survenant chez au moins 3 % des patients dans un des deux bras de traitement – source : rapport technique de l'industriel après échange technique – février 2024 | 67 |
| Tableau 53. Proportion pondérée de patients traités avant et après exclusion de deux protocoles – source : rapport technique de l'industriel après échange technique – février 2024                                                     | 68 |
| Tableau 54. Prix unitaires des traitements des lignes ultérieures – source : rapport technique de l'industriel après échange technique – février 2024                                                                                   | 69 |
| Tableau 55. Détail du calcul des coûts des traitements ultérieurs – source : rapport technique de l'industriel après échange technique – février 2024                                                                                   | 70 |

|                                                                                                                                                                                                         |    |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Tableau 56. Coûts des traitements des lignes ultérieures - bras TRODELVY® – source : rapport technique de l'industriel après échange technique – février 2024                                           | 72 |
| Tableau 57. Coûts des traitements des lignes ultérieures - bras TPC – source : rapport technique de l'industriel après échange technique – février 2024                                                 | 73 |
| Tableau 58. Valorisation des coûts de décès en milieu hospitalier (MCO et SSR) – source : rapport technique de l'industriel après échange technique – février 2024                                      | 74 |
| Tableau 59. Valorisation des coûts de décès en HAD – source : rapport technique de l'industriel après échange technique – février 2024                                                                  | 75 |
| Tableau 60. Synthèse de la valorisation des coûts liés à la fin de vie – source : rapport technique de l'industriel après échange technique – février 2024                                              | 76 |
| Tableau 61. Liste des traitements de prémédication considérés dans l'analyse en scénario et posologies – source : rapport technique de l'industriel après échange technique – février 2024              | 77 |
| Tableau 62. Prix unitaires des traitements de prémédication – source : rapport technique de l'industriel après échange technique – février 2024                                                         | 78 |
| Tableau 63. Détail du calcul des coûts des traitements de prémédication - bras TRODELVY® – source : rapport technique de l'industriel après échange technique – février 2024                            | 79 |
| Tableau 64. Détail du calcul des coûts des traitements de prémédication - bras TPC – source : rapport technique de l'industriel après échange technique – février 2024                                  | 80 |
| Tableau 65. Coûts par semaine des traitements de prémédication dans le bras TRODELVY® et dans le bras TPC – source : rapport technique de l'industriel après échange technique – février 2024           | 82 |
| Tableau 66. Ressources consommés, coûts unitaires et coûts par cycle – source : rapport technique de l'industriel après échange technique – février 2024                                                | 83 |
| Tableau 67. Hypothèses et analyses de sensibilité spécifiques à l'évaluation des coûts – source : rapport technique de l'industriel après échange technique – février 2024                              | 87 |
| Tableau 68. Validation interne des données de survie du modèle - bras TPC (cut-off de décembre 2022) – source : rapport technique de l'industriel après échange technique – février 2024                | 88 |
| Tableau 69. Validation interne des données de survie du modèle - bras TRODELVY® (cut-off de décembre 2022) – source : rapport technique de l'industriel après échange technique – février 2024          | 88 |
| Tableau 70. Validation externe des données de survie du modèle, comparativement à celles de l'étude ESME – bras TPC – source : rapport technique de l'industriel après échange technique – février 2024 | 89 |
| Tableau 71. Validation croisée avec l'évaluation économique de TRODELVY® en cours au CADTH – source : rapport technique de l'industriel après échange technique – février 2024                          | 91 |
| Tableau 72. Analyses de sensibilité en scénario sur les choix structurants et les choix de modélisation – source : rapport technique de l'industriel après échange technique – février 2024             | 93 |
| Tableau 73. Paramètres considérés dans les analyses de sensibilité déterministes et probabilistes – source : rapport technique de l'industriel après échange technique – février 2024                   | 95 |
| Tableau 74. Résultats des critères principaux de santé décomposés par états de santé – analyse de référence – source : rapport technique de l'industriel après échange technique – février 2024         | 96 |

|                                                                                                                                                                                                                    |     |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| Tableau 75. Coûts actualisés par poste pour chaque intervention comparée, sur la durée totale de la simulation – source : rapport technique de l'industriel après échange technique – février 2024                 | 97  |
| Tableau 76. Résultats actualisés de l'analyse coût-résultat – analyse principale – source : rapport technique de l'industriel après échange technique – février 2024                                               | 97  |
| Tableau 77. Synthèse des analyses en scénario sur les choix structurants et hypothèses de modélisation – source : rapport technique de l'industriel après échange technique – février 2024                         | 98  |
| Tableau 78. Résultats de l'analyse de sensibilité déterministe sur les variables du modèle (en €/QALY) – source : rapport technique de l'industriel après échange technique – février 2024                         | 101 |
| Tableau 79. Résultats de l'analyse de sensibilité déterministe sur les variables du modèle (en €/AVG) – source : rapport technique de l'industriel après échange technique – février 2024                          | 103 |
| Tableau 80. Valeurs de la PSA (en €/AVG) – source : rapport technique de l'industriel après échange technique – février 2024                                                                                       | 104 |
| Tableau 81. Résultats actualisés de l'analyse coût-résultat - analyse en scénario avec prix de TRODELVY® -10 % – source : rapport technique de l'industriel après échange technique – février 2024                 | 106 |
| Tableau 82. Résultats actualisés de l'analyse coût-résultat -analyse en scénario avec prix de TRODELVY® -20 % – source : rapport technique de l'industriel après échange technique – février 2024                  | 107 |
| Tableau 83. Résultats actualisés de l'analyse coût-résultat - analyse en scénario avec prix de TRODELVY® -35 % – source : rapport technique de l'industriel après échange technique – février 2024                 | 109 |
| Tableau 84. Population rejointe incidente de TRODELVY chaque année sur l'horizon temporel - source : rapport technique de l'industriel après échange technique - février 2024                                      | 120 |
| Tableau 85. Répartition des traitements utilisés au sein de la population cible en France selon l'étude ESME – source : rapport technique de l'industriel après échange technique – février 2024                   | 120 |
| Tableau 86. Répartition des traitements de l'essai TROPICS-02 - source : rapport technique de l'industriel après échange technique - février 2024                                                                  | 120 |
| Tableau 87. Distribution des parts de marché dans le scénario "sans TRODELVY" - source : rapport technique de l'industriel après échange technique - février 2024                                                  | 121 |
| Tableau 88. Distribution des parts de marché dans le scénario "avec TRODELVY" - source : rapport technique de l'industriel après échange technique - février 2024                                                  | 121 |
| Tableau 89. Coûts d'acquisition des différents traitements de comparaison - source : rapport technique de l'industriel après échange technique – février 2024                                                      | 122 |
| Tableau 90. Ressources consommées par les patients pour la prise en charge et le suivi du cancer du sein RH+HER2- métastatique - source : rapport technique de l'industriel après échange technique – février 2024 | 122 |
| Tableau 91. Effectifs des populations - source : rapport technique de l'industriel après échange technique - février 2024                                                                                          | 123 |

Tableau 92. Coûts (en €) décomposés par postes de coûts et par traitement dans le scénario sans TRODELVY – source : rapport technique de l'industriel après échange technique – février 2024 123

Tableau 93. Coûts (en €) décomposés par postes de coûts et par traitement dans le scénario avec TRODELVY – source : rapport technique de l'industriel après échange technique – février 2024 124

Tableau 94. Résultats de l'impact budgétaire de l'analyse de référence – source : rapport technique de l'industriel après échange technique – février 2024 124

Tableau 95. Analyses en scénario de l'impact budgétaire - source : rapport technique de l'industriel après échange technique - février 2024 125

Tableau 96. Résultats de l'analyse de sensibilité déterministe – source : rapport technique de l'industriel après échange technique - février 2024 128

# Références bibliographiques

---

1. Rapport ESME. Analysis Research Project CSM 2022-04 Part 1 (L3+ cohort). Version 1.1 Mai 2023. 2023.
2. Nombre, incidence et caractéristiques des nouvelles exonérations pour l'ALD « Tumeur maligne » par localisation - 2010 à 2022 | L'Assurance Maladie [Internet]. 2023 [cité 28 mars 2024]. Disponible sur: <https://www.assurance-maladie.ameli.fr/etudes-et-donnees/incidence-nouvelles-exonerations-ald-tumeur-maligne>
3. Gautier Defossez et al. Estimations nationales de l'incidence et de la mortalité par cancer en France métropolitaine entre 1990 et 2018 - Tumeurs solides : Étude à partir des registres des cancers du réseau Francim [Internet]. [cité 28 mars 2024]. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/import/estimations-nationales-de-l-incidence-et-de-la-mortalite-par-cancer-en-france-metropolitaine-entre-1990-et-2018-tumeurs-solides-etude-a-partir>
4. CT-18871\_PIQRAY\_PIC\_INS\_AvisDef\_CT18871.pdf [Internet]. [cité 28 mars 2024]. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-18871\\_PIQRAY\\_PIC\\_INS\\_AvisDef\\_CT18871.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-18871_PIQRAY_PIC_INS_AvisDef_CT18871.pdf)
5. Cancer Genome Atlas Network. Comprehensive molecular portraits of human breast tumours. *Nature*. 4 oct 2012;490(7418):61-70.
6. Campbell RA, Bhat-Nakshatri P, Patel NM, Constantinidou D, Ali S, Nakshatri H. Phosphatidylinositol 3-kinase/AKT-mediated activation of estrogen receptor alpha: a new model for anti-estrogen resistance. *J Biol Chem*. 30 mars 2001;276(13):9817-24.
7. Mosele F, Stefanovska B, Lusque A, Tran Dien A, Garberis I, Droin N, et al. Outcome and molecular landscape of patients with PIK3CA-mutated metastatic breast cancer. *Ann Oncol*. mars 2020;31(3):377-86.
8. Sobhani N, Roviello G, Corona SP, Scaltriti M, Ianza A, Bortul M, et al. The prognostic value of PI3K mutational status in breast cancer: A meta-analysis. *J Cell Biochem*. juin 2018;119(6):4287-92.
9. CT-18871\_PIQRAY\_PIC\_INS\_AvisDef\_CT18871.pdf [Internet]. [cité 28 mars 2024]. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-18871\\_PIQRAY\\_PIC\\_INS\\_AvisDef\\_CT18871.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-18871_PIQRAY_PIC_INS_AvisDef_CT18871.pdf)
10. Gradishar WJ, Anderson BO, Abraham J, Aft R, Agnese D, Allison KH, et al. Breast Cancer, Version 3.2020, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw*. avr 2020;18(4):452-78.
11. Cardoso F, Paluch-Shimon S, Senkus E, Curigliano G, Aapro MS, André F, et al. 5th ESO-ESMO international consensus guidelines for advanced breast cancer (ABC 5). *Ann Oncol*. déc 2020;31(12):1623-49.
12. Latimer NR. Survival Analysis for Economic Evaluations Alongside Clinical Trials—Extrapolation with Patient-Level Data: Inconsistencies, Limitations, and a Practical Guide. *Med Decis Making*. août 2013;33(6):743-54.
13. Lloyd A, Nafees B, Narewska J, Dewilde S, Watkins J. Health state utilities for metastatic breast cancer. *Br J Cancer*. 18 sept 2006;95(6):683-90.
14. National Institute for Health and Care Excellence. Technology appraisal guidance: Eribulin for treating locally advanced or metastatic breast cancer after 2 or more chemotherapy regimens [TA423] [Internet]. 2016. Disponible sur: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta423>
15. van Hout B, Janssen MF, Feng YS, Kohlmann T, Busschbach J, Golicki D, et al. Interim scoring for the EQ-5D-5L: mapping the EQ-5D-5L to EQ-5D-3L value sets. *Value Health*. 2012;15(5):708-15.
16. Longworth L, Yang Y, Young T, Mulhern B, Hernández Alava M, Mukuria C, et al. Use of generic and condition-specific measures of health-related quality of life in NICE decision-making: a systematic review, statistical modelling and survey. *Health Technol Assess*. févr 2014;18(9):1-224.
17. Andrade LF, Ludwig K, Goni JMR, Oppe M, de Povourville G. A French Value Set for the EQ-5D-5L. *Pharmacoeconomics*. 1 avr 2020;38(4):413-25.
18. Rugo HS, Bardia A, Marmé F, Cortes J, Schmid P, Loirat D, et al. Sacituzumab Govitecan in Hormone Receptor-Positive/Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Negative Metastatic Breast Cancer. *J Clin Oncol*. 10 oct 2022;40(29):3365-76.
19. Schmid P, Cortés J, Marmé F, Rugo HS, Tolane SM, Oliveira M, et al. 214MO Sacituzumab govitecan (SG) efficacy in hormone receptor-positive/human epidermal growth factor receptor 2-negative (HR+/HER2-) metastatic breast cancer (MBC) by HER2 immunohistochemistry (IHC) status in the phase III TROPICS-02 study. *Annals of Oncology*. 1 sept 2022;33:S635-6.
20. Modi S, Jacot W, Yamashita T, Sohn J, Vidal M, Tokunaga E, et al. Trastuzumab deruxtecan (T-DXd) versus treatment of physician's choice (TPC) in patients (pts) with HER2-low unresectable and/or metastatic breast cancer (mBC): Results of DESTINY-Breast04, a randomized, phase 3 study. *JCO*. 10 juin 2022;40(17\_suppl):LBA3-LBA3.

21. Modi S, Jacot W, Yamashita T, Sohn J, Vidal M, Tokunaga E, et al. Trastuzumab Deruxtecan in Previously Treated HER2-Low Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med*. 7 juill 2022;387(1):9-20.
22. Bullement A, Nathan P, Willis A, Amin A, Lilley C, Stapelkamp C, et al. Cost Effectiveness of Avelumab for Metastatic Merkel Cell Carcinoma. *Pharmacoecon Open*. 24 janv 2019;3(3):377-90.
23. HAS. Avis économique de KEYTRUDA. 15 mars 2022;
24. Tolley K, Goad C, Yi Y, Maroudas P, Haiderali A, Thompson G. Utility elicitation study in the UK general public for late-stage chronic lymphocytic leukaemia. *Eur J Health Econ*. oct 2013;14(5):749-59.
25. Hout B van, Janssen MF, Feng YS, Kohlmann T, Busschbach J, Golicki D, et al. Interim Scoring for the EQ-5D-5L: Mapping the EQ-5D-5L to EQ-5D-3L Value Sets. *Value in Health*. 1 juill 2012;15(5):708-15.
26. Longworth L, Yang Y, Young T, Mulhern B, Hernández Alava M, Mukuria C, et al. Use of generic and condition-specific measures of health-related quality of life in NICE decision-making: a systematic review, statistical modelling and survey. *Health Technol Assess*. févr 2014;18(9):1-224.
27. EMA. Résumé des Caractéristiques du Produit - TRODELVY [Internet]. 2023. Disponible sur: [https://www.ema.europa.eu/fr/documents/product-information/trodelvy-epar-product-information\\_fr.pdf](https://www.ema.europa.eu/fr/documents/product-information/trodelvy-epar-product-information_fr.pdf)
28. GILEAD. Clinical Study Report 1 (IA1) - TROPiCS-02.
29. EMA. Résumé des Caractéristiques du Produit - HALAVEN [Internet]. 2022. Disponible sur: [https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2023/20230203158325/anx\\_158325\\_fr.pdf](https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2023/20230203158325/anx_158325_fr.pdf)
30. EMA. Résumé des Caractéristiques du Produit - Capécitabine ACCORD [Internet]. 2021. Disponible sur: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/capecitabine-accord-epar-product-information\\_fr.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/capecitabine-accord-epar-product-information_fr.pdf)
31. ANSM. Résumé des Caractéristiques du Produit - Gemcitabine ACCORD 100 mg/mL [Internet]. 2022. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=65432869&typedoc=R>
32. ANSM. Résumé des Caractéristiques du Produit - Vinorelbine ACCORD 10 mg/mL [Internet]. 2023. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=63457489&typedoc=R>
33. Cornic L. Evaluation de l'impact économique de la perte de reliquat des médicaments en onéreux en oncologie [Internet]. 2016. Disponible sur: <https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01758832/document>

# Abréviations et acronymes

| Abréviations |                                                         |
|--------------|---------------------------------------------------------|
| AFT          | Temps accélérés d'événements                            |
| AIB          | Analyse d'Impact Budgétaire                             |
| AIC          | Critère d'information d'Akaike                          |
| AMM          | Autorisation de mise sur le marché                      |
| AMO          | Assurance maladie obligatoire                           |
| AP           | Accès précoce                                           |
| ATU          | Autorisation Temporaire d'Utilisation                   |
| ASMR         | Amélioration du service médical rendu                   |
| ATIH         | Agence Technique de l'information sur l'hospitalisation |
| AVG          | Année de Vie Gagnée                                     |
| BIC          | Critère d'information bayésien                          |
| CA           | Chiffre d'Affaires                                      |
| CBNPC        | Cancer Bronchique Non à Petites Cellules                |
| CCAM         | Classification commune des actes médicaux               |
| CEESP        | Commission d'Evaluation Economique et de Santé Publique |
| CEPS         | Comité Economique des Produits de Santé                 |
| CHMP         | Comité des médicaments à usage humain                   |
| CIM          | Classification Internationale des Maladies              |
| CSR          | Rapport d'étude clinique (Clinical study report)        |
| CT           | Commission de la Transparence                           |
| DdT          | Durée de traitement                                     |
| DMS          | Durée Moyenne de Séjour                                 |
| DSA          | Analyse de sensibilité déterministe                     |
| ECOG         | Eastern Cooperative Oncology Group performance status   |
| EI           | Effets Indésirables                                     |
| ET           | Ecart Type                                              |
| GHM          | Groupe Homogène de Malades                              |
| GHS          | Groupe Homogène de Séjours                              |
| GHT          | Groupe Homogène de Tarifs                               |
| GME          | Groupe Médico-Economique                                |
| HAD          | Hospitalisation à Domicile                              |
| HAS          | Haute Autorité de Santé                                 |

|              |                                                                                   |
|--------------|-----------------------------------------------------------------------------------|
| <b>HER-2</b> | Human Epidermal Growth Factor Receptor-2                                          |
| <b>HT</b>    | Hors taxes                                                                        |
| <b>IB</b>    | Impact Budgétaire                                                                 |
| <b>INCa</b>  | Institut National du Cancer                                                       |
| <b>INSEE</b> | Institut National de la Statistique et des Etudes Economiques                     |
| <b>IPC</b>   | Indice des Prix à la Consommation                                                 |
| <b>ITT</b>   | Intention de traiter (Intent To Treat)                                            |
| <b>MCO</b>   | Médecine Chirurgie Obstétrique                                                    |
| <b>MPA</b>   | Mode de Prise en Charge Associé                                                   |
| <b>MPP</b>   | Mode de Prise en Charge Principal                                                 |
| <b>NABM</b>  | Nomenclature des actes de biologie médicale                                       |
| <b>PAIC</b>  | Comparaison indirecte ajustée à la population                                     |
| <b>PPTTC</b> | Prix Publics Toute Taxe Comprise                                                  |
| <b>PSA</b>   | Analyse de sensibilité probabiliste                                               |
| <b>PSPH</b>  | Participant au service public hospitalier                                         |
| <b>QALY</b>  | Années de vie gagnées ajustées sur la qualité de vie (Quality-Adjusted Life Year) |
| <b>RCP</b>   | Résumé des Caractéristiques Produit                                               |
| <b>RDCR</b>  | Ratio Différentiel Coût Résultat                                                  |
| <b>RH+</b>   | Récepteurs Hormonaux positifs                                                     |
| <b>SG</b>    | Survie globale                                                                    |
| <b>SMR</b>   | Service Médical Rendu                                                             |
| <b>SSP</b>   | Survie Sans Progression                                                           |
| <b>SSR</b>   | Soins de Suite et de Réadaptation                                                 |
| <b>TEP</b>   | Tomographie à émission de positons                                                |
| <b>TNB</b>   | Table Nationale de Biologie                                                       |
| <b>TPC</b>   | Treatment of physician's choice                                                   |
| <b>TTC</b>   | Toutes taxes comprises                                                            |
| <b>UCD</b>   | Unités Communes de Dispensation                                                   |
| <b>SEM</b>   | Service évaluation des médicaments                                                |

---

Retrouvez tous nos travaux sur  
[www.has-sante.fr](http://www.has-sante.fr)

---

