



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

AVIS D'EFFICIENCE

XTANDI[®] (enzalutamide)

Laboratoire ASTELLAS PHARMA France

Date de validation par la CEESP : 9 juin 2015

Sommaire

Liste des abréviations	5
Liste des tableaux et des figures	6
1. Avis de la CEESP	7
1.1 Objectif et contexte de l'étude	7
1.2 Conformité de l'étude médico-économique aux recommandations méthodologiques de la HAS	7
1.2.1 Analyse coût-efficacité	7
1.2.2 Analyse d'impact budgétaire	8
1.3 Conclusion de la CEESP sur l'efficience	8
1.4 Données complémentaires	10
1.5 Conclusion de la CEESP sur le modèle d'impact budgétaire	10
2. Annexe 1 – Contexte de la demande	11
2.1 Objet de la demande	11
2.2 Produit et indication concernés par la demande	11
2.3 Historique d'autorisation de mise sur le marché	12
2.4 Historique du remboursement	12
2.5 Documents support de l'analyse critique	12
3. Annexe 2 - Analyse critique détaillée de l'étude médico-économique	14
3.1 Objectif de l'étude médico-économique proposée	14
3.1.1 Objectif tel que proposé par les auteurs	14
3.1.2 Analyse critique de l'objectif	14
3.2 Choix structurants concernant l'étude médico-économique	14
3.2.1 Les choix structurants tels que présentées par les auteurs	14
3.2.2 Analyse critique concernant les choix structurants	15
3.3 La modélisation	16
3.3.1 La modélisation telle que présentées par les auteurs	16
3.3.2 Analyse critique concernant la modélisation	24
3.4 Mesure et valorisation des états de santé	28
3.4.1 Evaluation des résultats de santé telle que présentée par les auteurs	28
3.4.2 Analyse critique de l'estimation des résultats de santé	32
3.5 Mesure et valorisation des coûts	33
3.5.1 Evaluation des coûts telle que présentée par les auteurs	33
3.5.2 Analyse critique de l'évaluation des coûts	37
3.6 Présentation des résultats et analyses de sensibilité	38
3.6.1 Présentation par les auteurs	38
3.6.2 Analyse critique de la présentation des résultats et de l'analyse de sensibilité	44
4. Annexe 3 - Analyse critique détaillée du modèle d'impact budgétaire	47
4.1 Objectif de l'analyse proposée	47
4.1.1 Objectif tels que proposé par les auteurs	47
4.1.2 Analyse critique de l'objectif	47
4.2 Choix structurants de l'analyse d'impact budgétaire	47
4.2.1 Les choix structurants tels que présentés par les auteurs	47
4.2.2 Analyse critique concernant les choix structurants	48
4.3 Mesure et valorisation des coûts	49

4.3.1	Evaluation des coûts telle que présentée par les auteurs.....	49
4.3.2	Analyse critique de l'évaluation des coûts	49
4.4	Résultats	50
4.4.1	Les résultats de l'analyse d'impact budgétaire tels que présentés par les auteurs	50
4.4.2	Analyse critique concernant les résultats de l'analyse d'impact budgétaire	50
4.5	Analyses de sensibilité	53
4.5.1	L'analyse de sensibilité du modèle telle que présentée par les auteurs	53
4.5.2	Analyse critique concernant l'analyse de sensibilité du modèle	53
5.	Annexe 4 – Synthèse de l'analyse critique.....	54
6.	Annexe 5 – Echange avec l'industriel.....	55
	Bibliographie	61

Liste des abréviations

ASA	Amélioration du service attendu
ASMR	Amélioration du service médical rendu
AMM	Autorisation de mise sur le marché
CCAM	Classification commune des actes médicaux
CEESP	Commission d'évaluation économique et de santé publique
CEPS	Comité économique des produits de santé
CPRCm	Cancer de la prostate métastatique résistant à la castration
CT	Commission de la transparence
EMA	European medicines agency
ENC-MCO	Echelle nationale des coûts à méthodologie commune pour les séjours hospitaliers en médecine, chirurgie, obstétrique et odontologie
EQ-5D	EuroQol five-dimensionnal
GHM	Groupe homogène de malades
HAS	Haute Autorité de santé
PMSI	Programme de médicalisation des systèmes d'information
PSA	Antigène spécifique prostatique
QALY	Quality Adjusted Life Year
RCP	Résumé des caractéristiques du produit
RDCR	Rapport différentiel coût-résultat
SMR	Service médical rendu

Liste des tableaux et des figures

Tableaux

Tableau 1 Principaux résultats d'efficacité des essais conduits sur l'enzalutamide et l'abiratéron dans l'indication revendiquée : patients peu ou pas symptomatiques et naïfs de chimiothérapie.....	19
Tableau 2 Principaux résultats d'efficacité des essais conduits sur les stratégies comparées dans le modèle dans l'indication : patients symptomatiques en échec de chimiothérapie	20
Tableau 3 : Distributions des traitements et leurs durées moyennes observées dans l'étude Kantar Health.....	20
Tableau 4 Résultats de la méta-analyse en réseau : enzalutamide versus abiratéron	22
Tableau 5 Durées de survenue des événements indésirables	29
Tableau 6 Source et méthode d'estimation des décrets d'utilité du modèle	31
Tableau 7 Résultats de l'analyse en termes de QALY gagné. Source : rapport technique de l'industriel.....	32
Tableau 8 Impact cumulé des événements indésirables (squelettiques et non squelettiques) sur les QALY par patient et sur l'horizon vie entière. Source : rapport technique de l'industriel	32
Tableau 9 Fréquence d'utilisation des soins de support. Source : rapport technique de l'industriel	35
Tableau 10 Suivi de chaque traitement.....	35
Tableau 11 Répartition des coûts cumulés sur 10 ans dans les deux bras selon le poste de consommation de soins considéré. Source : rapport technique de l'industriel	37
Tableau 12 Prix actualisé des spécialités dans le cadre des soins de support. Source : rapport technique de l'industriel.....	38
Tableau 13 Evolution des effectifs de patients sous hormonothérapie dans les deux scénarios : calcul réalisé par la HAS à partir des résultats du modèle « Effectifs par ligne de traitement » dans l'onglet résultat.....	52
Tableau 14 Evolution des effectifs de patients sous chimiothérapie dans les deux scénarios : calcul réalisé par la HAS à partir des résultats du modèle « Effectifs par ligne de traitement » dans l'onglet résultat.....	52
Tableau 15 Répartition hormonothérapie/chimiothérapie dans les deux scénarios : calcul réalisé par la HAS à partir des résultats du modèle « Effectifs par ligne de traitement » dans l'onglet résultat.....	52

Figures

Figure 1 Diagramme de Tornado (Source : rapport technique de l'industriel)	40
Figure 2 Courbe d'acceptabilité (Source : rapport technique de l'industriel)	41
Figure 3 Courbe d'acceptabilité (Source : réponse aux questions techniques fournie par l'industriel).....	42
Figure 4 Simulation réalisée par la HAS pour évaluer l'impact de l'absence de diminution du prix de l'abiratéron en juillet : résultats.....	51
Figure 5 Simulation réalisée par la HAS pour estimer l'impact d'une diminution identique du prix de l'enzalutamide à celle du prix de l'abiratéron en juillet : résultats.....	51

1. Avis de la CEESP

1.1 Objectif et contexte de l'étude

L'examen de l'évaluation économique relative à l'enzalutamide (Xtandi®) s'inscrit dans le cadre du décret n°2012-1116 du 2 octobre 2012.

L'enzalutamide est indiqué dans le traitement du cancer métastatique de la prostate résistant à la castration chez les hommes peu ou pas symptomatiques chez lesquels la chimiothérapie n'est pas encore cliniquement indiquée.

L'enzalutamide se présente sous forme de capsules molles dosées à 40 mg destinées à la voie orale. La posologie recommandée est de 4 capsules en une prise journalière. L'enzalutamide est un médicament à prescription initiale hospitalière et réservée à certains spécialistes.

Cette évaluation soutient une demande d'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services publics dans l'indication du produit.

Dans cette indication, l'industriel revendique un SMR important et une ASMR III.

Le chiffre d'affaires prévisionnel TTC la 2^{ème} année pleine de commercialisation de l'enzalutamide est attendu être supérieur à 20 millions d'euros TTC, toutes indications confondues.

1.2 Conformité de l'étude médico-économique aux recommandations méthodologiques de la HAS

1.2.1 Analyse coût-efficacité

La méthode sur laquelle repose l'évaluation économique portant sur l'enzalutamide (Xtandi®) dans le traitement du cancer de la prostate métastatique résistant à la castration (CPRCm) chez les hommes adultes asymptomatiques ou peu symptomatiques, après échec d'un traitement par suppression androgénique et pour lesquels la chimiothérapie n'est pas encore indiquée, n'est pas conforme aux recommandations méthodologiques de la HAS, en raison d'une réserve majeure qui invalide l'ensemble des résultats soumis à la CEESP.

Cette réserve porte sur l'estimation de la survie globale en faveur de l'enzalutamide par rapport à l'abiratéron qui résulte des choix des modèles paramétriques utilisés pour l'extrapolation des données de survie, et qui n'est pas démontrée par les données cliniques actuellement disponibles. La survie plus longue des patients de la cohorte enzalutamide se traduit dans le modèle par un nombre de QALY moyen plus important avec la stratégie enzalutamide par rapport à la stratégie abiratéron, certes minimisée par le fait que ce gain de survie a lieu dans l'état soins palliatifs qui est associé à une qualité de vie plus faible et un surcoût. L'industriel présente ce choix comme étant en défaveur de la stratégie enzalutamide, ce que la CEESP conteste puisque le gain en survie ne correspond pas à l'état des connaissances actuelles.

L'évaluation économique soulève également des réserves importantes par rapport aux recommandations méthodologiques de la HAS. Ces réserves portent sur :

- L'hétérogénéité des données utilisées pour le calcul des probabilités de transition : en effet, le paramètre servant au calcul des probabilités de transition entre deux états (en l'occurrence, la durée passée dans l'état initial) est estimé en utilisant un critère de changement d'état et une source de données qui diffèrent au sein du modèle, tant au sein d'une même stratégie qu'entre les deux stratégies comparées.

- Les résultats et les analyses de sensibilité qui sont insuffisamment interprétés par les auteurs.

L'ensemble des réserves est détaillé dans l'annexe de l'avis.

1.2.2 Analyse d'impact budgétaire

Des incertitudes demeurent sur les résultats de l'analyse d'impact budgétaire portant sur l'enzalutamide (Xtandi®) dans l'indication revendiquée, en raison du manque d'explicitation de certaines hypothèses posées, en particulier concernant le nombre de patients traités par hormonothérapie, toutes lignes de traitement confondues, dans les deux options comparées sur l'horizon temporel considéré.

1.3 Conclusion de la CEESP sur l'efficience

La CEESP relève les limites méthodologiques du modèle soumis par l'industriel. Ces limites découlent de la modélisation des données de survie à long terme, réalisée dans le cadre d'une comparaison « naïve » des bras enzalutamide et abiratéron des deux essais dans l'indication, et qui conduit à une surestimation de la survie globale de l'enzalutamide par rapport à l'abiratéron. Ce résultat ne correspond pas aux connaissances actuelles sur les deux produits. Cette surestimation de la survie en faveur de l'enzalutamide se traduit dans le modèle par un nombre de QALY moyen plus important associé à la stratégie enzalutamide par rapport à la stratégie abiratéron. L'impact de cette surestimation est certes minimisé par le fait que ce gain de survie a lieu dans l'état soins palliatifs, lequel est associé à la qualité de vie la plus faible du modèle et à un surcoût. L'industriel présente ce choix comme étant en défaveur de la stratégie enzalutamide, ce que la CEESP conteste. En effet, une comparaison indirecte issue d'une méta-analyse en réseau était disponible pour modéliser les données de survie des deux stratégies du modèle. C'est l'utilisation de cette comparaison indirecte qui représentait le choix le plus conservateur, c'est-à-dire le plus en défaveur de la stratégie enzalutamide.

Cette méta-analyse en réseau, réalisée à la demande du laboratoire par le York Health Economics Consortium¹, estime un hazard ratio (HR) en termes de survie globale de l'enzalutamide *versus* abiratéron en 1^{ère} ligne de traitement de 0,94 [ICr95% : 0,72 – 1,23], ne montrant donc pas de différence en termes de survie globale entre les deux traitements. L'argument de l'industriel pour ne pas retenir la comparaison indirecte repose sur la différence entre les groupes contrôles des deux essais dans la mesure où celui de l'essai sur l'abiratéron comprenait des corticoïdes. Au vu des données disponibles, un choix méthodologique devait effectivement être effectué, étant donné :

- les limites méthodologiques intrinsèques des comparaisons naïves ;
- l'incertitude quant à l'effet des corticoïdes sur les critères de jugement des essais, en particulier la survie globale.

Compte tenu du peu d'éléments documentant l'effet des corticoïdes sur la survie globale (argument reposant sur la seule comparaison naïve des courbes de survie des groupes contrôle des deux essais) et du fait que la comparaison naïve était un choix non-conservateur, la CEESP considère que les résultats reposant sur l'utilisation de la comparaison naïve des traitements ne sont pas valides et privilégie les résultats issus de la comparaison indirecte. Cependant, dans la mesure où les auteurs du modèle n'ont pas exploré de façon satisfaisante l'incertitude attachée au RDCR lorsque sont utilisés les résultats de la comparaison indirecte, la CEESP n'est pas en mesure de porter un avis sur l'efficience de l'enzalutamide. En effet, les auteurs ont fourni une analyse de sensibilité probabiliste sans préciser quels étaient les paramètres testés et les distributions retenues : les résultats sont donc difficile-

¹ York Health Economics Consortium. Systematic Literature Review, 2014

ment interprétables. Cette analyse montre que dans 50% des cas le RDCR serait inférieur à 45 000€/QALY et que dans 80% des cas le RDCR serait inférieur à 75 000€/QALY. Cependant, comme mentionné précédemment, le manque d'informations transmises ne permet pas de savoir si cette analyse explore :

- i) l'incertitude sur la survie globale (ce qui aurait nécessité de prendre en compte l'intervalle de crédibilité à 95% autour de l'estimation moyenne du hazard ratio) ;
- ii) l'incertitude sur les différences entre les durées de traitement en 1^{ère} ligne, lesquelles découlent des différences observées entre les deux stratégies sur les critères de survie sans progression radiologique et de délai avant instauration d'une chimiothérapie.

Les auteurs ont également fourni une analyse déterministe testant les bornes haute et basse de l'intervalle de crédibilité à 95% du hazard ratio (HR) de la survie globale, qui montrait que l'utilisation de la borne basse (en faveur de l'enzalutamide) n'avait pas d'impact important sur le résultat mais que l'utilisation de la borne haute (en faveur de l'abiratéronne) conduisait à une situation où l'abiratéronne était, cette fois, plus efficace et plus coûteux que l'enzalutamide.

L'ensemble de ces résultats montre qu'une incertitude très importante existe sur le résultat mais cette incertitude n'a pas pu être évaluée par la CEESP du fait de l'insuffisance des éléments transmis par l'industriel.

Par ailleurs, en ce qui concerne le calcul des probabilités de transition dans l'analyse de référence, celui-ci repose sur l'estimation de la durée passée dans l'état initial. Le choix d'avoir utilisé des données hétérogènes (au sein d'un même bras et entre les deux bras) pour estimer ce paramètre, tant pour le critère de changement d'état que pour la source de données mobilisée (essai ou enquête), est contesté par la CEESP compte tenu que des données méthodologiquement robustes étaient disponibles pour renseigner de façon homogène l'ensemble des paramètres nécessaires au calcul de ces probabilités. Cette hétérogénéité au sein du modèle est d'autant plus problématique que les auteurs n'ont pas effectué d'analyse de sensibilité en scénario permettant de tester l'impact de choix méthodologiques homogènes sur le RDCR (par exemple lorsque l'on privilégie systématiquement les résultats issus soit des comparaisons indirectes, soit des comparaisons naïves des essais, soit de l'enquête).

Enfin, si la CEESP estime que les données actuellement disponibles ne permettent pas de mettre en évidence l'existence d'un différentiel d'efficacité en termes de survie globale, elle relève toutefois des différences entre les deux stratégies sur les critères sur lesquels se fonde le calcul des probabilités de transition entre les deux premières lignes de traitement du modèle. En effet, au vu de la méta-analyse réalisée par le York Health Economics Consortium¹, les seules différences entre les deux traitements seraient une différence sur les critères de survie sans progression radiologique (HR =0,35 [ICr95% : 0,27 – 0,46]) et de délai avant instauration d'une chimiothérapie (HR=0,60 [ICr95% : 0,48 – 0,75]), en faveur de l'enzalutamide. Il aurait été possible d'utiliser ces résultats pour estimer les probabilités de transition entre les différents états du modèle, en particulier entre les deux premiers états. Ces résultats conduiraient à envisager l'éventualité d'un gain de qualité de vie grâce à la stratégie enzalutamide et un potentiel surcoût, en raison d'une augmentation de la durée de la 1^{ère} ligne de traitement. Les résultats d'une analyse de sensibilité réalisée par les auteurs du modèle illustrent ce potentiel surcoût : une augmentation de 10% de la durée de traitement de l'enzalutamide par rapport à l'abiratéronne entraîne une augmentation de 50% du RDCR.

En conclusion, la CEESP regrette que l'industriel n'ait pas privilégié, dans son modèle, les données à la fois robustes et conservatrices et qu'il n'ait pas mobilisé l'ensemble des moyens disponibles pour explorer de façon satisfaisante l'incertitude qui entoure la détermi-

nation d'un différentiel d'efficacité et de coûts de l'enzalutamide par rapport à son comparateur, l'abiratérone. Sur la base du dossier remis par l'industriel, l'efficience de l'enzalutamide n'est pas démontrée.

1.4 Données complémentaires

Aucune donnée complémentaire n'est attendue.

1.5 Conclusion de la CEESP sur le modèle d'impact budgétaire

Le modèle d'impact budgétaire compare les coûts induits par le scénario 1 « Options thérapeutiques avec enzalutamide disponible dans l'indication sollicitée » et le scénario 2 « Options thérapeutiques sans enzalutamide dans l'indication sollicitée ». L'industriel estime ainsi un impact budgétaire de ████████ € en 2015, ████████ € en 2016 et ████████ € en 2017, selon la perspective de l'Assurance Maladie. Le surcoût induit par le scénario 1 et la diminution de ce surcoût dans le temps s'expliquent d'après l'industriel, d'une part, par l'hypothèse qui est formulée par les auteurs d'une diminution du prix de l'abiratérone et d'un maintien du prix de l'enzalutamide et, d'autre part, par une augmentation plus rapide du nombre de patients traités par hormonothérapie si les deux spécialités étaient remboursées dans cette indication en raison de l'effet produit sur les prescriptions par une offre thérapeutique plus large.

Des incertitudes demeurent sur les résultats du modèle.

- D'une part, on constate que lorsqu'une baisse de prix identique est envisagée pour les deux spécialités, le scénario 1 induit un impact budgétaire négatif en 2017, c'est-à-dire réalise des économies pour l'Assurance maladie, qui n'est pas expliqué par les auteurs.
- D'autre part, le nombre de patients traités par hormonothérapie (abiratérone ou enzalutamide) dans l'ensemble des lignes de traitement est plus important dans le scénario 2 que dans le scénario 1 (cf. annexes). Il s'agit d'une hypothèse favorable à l'enzalutamide dans la mesure où elle conduit à diminuer l'impact budgétaire du produit sur l'horizon temporel considéré.

Comme mentionné au sujet de l'analyse d'efficience, les résultats de la méta-analyse suggèrent une durée de traitement plus longue avec l'enzalutamide qu'avec l'abiratérone. Or les analyses de sensibilité montrent l'importance du paramètre « durée de traitement en 1^{ère} ligne » sans toutefois tester l'hypothèse d'une durée de traitement plus longue de l'enzalutamide. Celle-ci pourrait conduire à une augmentation très importante de l'impact budgétaire associé au scénario 1. Il conviendrait bien sûr de mettre en perspective ce résultat avec les gains éventuels en termes de qualité de vie qui résulteraient de l'extension du délai avant l'instauration d'une chimiothérapie.

La CEESP reconnaît l'utilité de disposer d'un modèle d'impact budgétaire, elle relève toutefois les incertitudes qui demeurent sur les résultats de ce modèle à l'horizon 2017.

La CEESP tient à souligner que, compte tenu du caractère facultatif de la transmission d'une analyse d'impact budgétaire, la réserve majeure formulée concerne uniquement l'analyse d'efficience.

2. Annexe 1 – Contexte de la demande

2.1 Objet de la demande

L'évaluation économique de l'enzalutamide (Xtandi®) en 1^{ère} ligne de traitement est déposée auprès de la CEESP par le laboratoire Astellas Pharma France dans le cadre d'une inscription relative à une extension d'indication sur la liste des médicaments agréés aux assurés sociaux et sur la liste des médicaments agréés à l'usage des Collectivités et divers services publics.

La demande entre dans le cadre du décret du 2 octobre n°2012-116 :

- l'industriel revendique une ASMR III pour son indication ;
- le chiffre d'affaires annuel attendu a été estimé à [REDACTED] millions d'euros TTC après 2 années de commercialisation.

2.2 Produit et indication concernés par la demande

L'enzalutamide (Xtandi®) est un inhibiteur sélectif de la voie de signalisation des récepteurs aux androgènes. Il agit à 3 niveaux :

- en inhibant de façon compétitive la liaison des androgènes à leurs récepteurs ;
- en inhibant la translocation nucléaire des récepteurs activés ;
- en inhibant leur fixation à l'ADN même en cas de surexpression des récepteurs aux androgènes ou dans les cellules cancéreuses résistantes aux anti-androgènes.

L'étude économique porte sur l'indication suivante : « Traitement du cancer métastatique de la prostate résistant à la castration chez les hommes adultes asymptomatiques ou peu symptomatiques, après échec d'un traitement par suppression androgénique et pour lesquels la chimiothérapie n'est pas encore cliniquement indiquée ».

Le cancer de la prostate n'est curable qu'au stade localisé. Au stade localement avancé ou métastatique, le traitement initial repose le plus souvent sur la castration, soit chirurgicale par pulpectomie ou orchidectomie, soit médicamenteuse par agoniste ou antagoniste de l'hormone de libération de la lutéinostimuline (LHRH). Environ 80 % des malades répondent à la castration mais une résistance à la castration survient habituellement dans un délai de 18 à 24 mois après la mise en route de la suppression androgénique chez les patients métastatiques. La chimiothérapie par docétaxel, administrée lors de la survenue de la résistance à la castration a permis une amélioration de la survie lors d'une comparaison avec une autre chimiothérapie, la mitoxantrone. L'acétate d'abiratéron et l'enzalutamide ont obtenu une première AMM sur la base d'essais de phase III *versus* placebo après échec du docétaxel. Récemment, l'acétate d'abiratéron a obtenu une extension d'AMM ainsi qu'un SMR important et une ASMR IV, en situation de résistance à la castration mais avant utilisation du docétaxel. C'est dans cette même indication que se situe la présente demande. Les deux molécules, acétate d'abiratéron et enzalutamide, diffèrent par leur mode d'action. L'acétate d'abiratéron doit être administré en association à de faibles doses de corticostéroïde (prednisone) pour éviter la survenue d'un hyper-minéralocorticisme.

Deux autres médicaments ont été développés dans des indications proches. Le sipuleucel-T (Provenge®) est un vaccin thérapeutique indiqué pour le traitement du cancer de la prostate métastatique (non viscéral) asymptomatique ou peu symptomatique, et résistant au traitement hormonal. L'AMM européenne a été octroyée en juin 2013. Cependant, ce produit n'est pas disponible en France. Le dichlorure de radium-223 (Xofigo®) est indiqué dans le traitement du cancer de la prostate résistant à la castration (CPRC), avec métastases osseuses symptomatiques et sans métastases viscérales connues. Il a obtenu lors de son évaluation à la HAS, un SMR important et une ASMR IV dans la prise en charge.

On ne dispose actuellement pas d'étude comparant ces différentes molécules entre elles. Toutes ont été évaluées dans des essais *versus* placebo.

L'enzalutamide est administré par voie orale au cours ou à distance des repas. Le traitement est administré en une dose orale journalière de 160 mg (4 capsules de 40 mg). Il ne nécessite pas de corticothérapie associée, contrairement à l'abiratérone.

La laboratoire a estimé la population cible pour cette nouvelle indication à 7 200 patients. Il prévoit qu'à 5 ans, 3 175 patients seront traités dans le cadre de cette nouvelle indication, portant le nombre total de patients traités à 4 500 patients toutes indications confondues.

Le prix revendiqué est de [REDACTED] € PPTTC par boîte correspondant à un traitement d'un mois. La dépense moyenne par patient, estimée par l'industriel pour cette nouvelle indication s'élève à [REDACTED] € PPTTC.

2.3 Historique d'autorisation de mise sur le marché

L'enzalutamide (Xtandi®) a obtenu sa première Autorisation de mise sur le marché (AMM) en 2013 dans le « traitement du cancer métastatique de la prostate résistant à la castration chez les hommes adultes dont la maladie a progressé pendant ou après une chimiothérapie à base de docétaxel. »

L'industriel a sollicité une extension d'indication qui fait l'objet de ce dossier dans le « traitement du cancer métastatique de la prostate résistant à la castration chez les hommes adultes asymptomatiques ou peu symptomatiques, après échec d'un traitement par suppression androgénique et pour lesquels la chimiothérapie n'est pas encore cliniquement indiquée. » Une AMM a été octroyée par le Comité des médicaments à usage humain (CMUH) le 2 décembre 2014.

2.4 Historique du remboursement

L'enzalutamide (Xtandi®) a fait l'objet d'une évaluation par la Commission de Transparence (CT) le 20 novembre 2013 dans le cadre de sa première indication. La Commission a conclu à un Service médical rendu important (SMR) et à une Amélioration du service médical rendu (AMSR) modérée (niveau III).

2.5 Documents support de l'analyse critique

Cinq documents transmis lors du dépôt de dossier par l'industriel à la HAS ont fait l'objet d'une analyse critique :

- Un rapport de présentation ;
- Un rapport technique du modèle d'efficience ;
- Une version électronique du modèle d'efficience au format Excel accompagnée de son guide utilisateur ;
- Un rapport technique du modèle d'impact budgétaire ;
- Une version électronique du modèle d'impact budgétaire au format Excel accompagnée de son guide utilisateur.

Une liste de questions techniques a été adressée à l'industriel. Une réponse écrite a été fournie et l'analyse critique tient compte de cette réponse.

Des documents complémentaires ont également été fournis dans le dossier :

- Le dossier du CEPS ;
- Le dossier technique de la CT ;
- Les publications citées dans le rapport technique.

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

3. Annexe 2 - Analyse critique détaillée de l'étude médico-économique

3.1 Objectif de l'étude médico-économique proposée

3.1.1 Objectif tel que proposé par les auteurs

L'objectif de cette modélisation économique est d'évaluer le rapport différentiel coût-résultat (RDCR) en France de l'enzalutamide (Xtandi®) par rapport à l'acétate d'abiratéron (Zytiga®) dans le traitement du cancer métastatique de la prostate résistant à la castration chez les hommes peu ou pas symptomatiques et pour lesquels la chimiothérapie n'est pas encore cliniquement indiquée.

3.1.2 Analyse critique de l'objectif

L'approche choisie d'une analyse coût-résultat répond à l'objectif d'une évaluation de l'efficience. L'objectif défini par les auteurs est recevable.

3.2 Choix structurants concernant l'étude médico-économique

3.2.1 Les choix structurants tels que présentées par les auteurs

► L'analyse économique et le choix du critère de résultat

L'analyse mise en œuvre est de type coût-utilité prenant le QALY comme critère de résultat de santé.

L'étude est complétée par une analyse de type coût-efficacité avec comme critère de résultat de santé, l'année de vie gagnée.

► La perspective

Les auteurs indiquent que l'analyse est effectuée selon une perspective collective. Les coûts pris en compte incluent en effet les restes-à-charge pour les patients même si les dépassements d'honoraire ne sont pas pris en compte. Par ailleurs les auteurs précisent que les valeurs d'utilité sont issues d'enquêtes de révélation des préférences auprès de la population générale.

► L'horizon temporel et l'actualisation

L'horizon temporel a été choisi pour être cohérent avec l'espérance de vie d'un patient atteint d'un cancer métastatique de la prostate résistant à la castration. Un horizon temporel de 10 ans a été retenu compte tenu d'une durée médiane de survie rapportée par les auteurs être inférieure à 3 ans à ce stade de la maladie.

L'analyse de référence prévoit un taux d'actualisation à 4%. Il est appliqué pour les coûts et les résultats.

► La population d'analyse

La population d'analyse est celle des patients de l'essai clinique PREVAIL² de phase III conduit sur l'enzalutamide dans l'indication revendiquée, c'est-à-dire des patients asymptomatiques ou peu symptomatiques atteints d'un cancer de la prostate métastatique ayant progressé sous castration hormonale (suppression androgénique) et n'ayant pas reçu

². Beer TM, Armstrong AJ, Rathkopf DE, Loriot Y, Sternberg CN, Higano CS, Iversen P et al. ; PREVAIL Investigators. Enzalutamide in metastatic prostate cancer before chemotherapy. N Engl J Med. 2014 Jul 31;371(5):424-33

de chimiothérapie cytotoxique antérieure. Les critères d'inclusion et de de non-inclusion sont rapportés.

Les auteurs n'ont pas considéré de sous-populations.

► Les stratégies comparées

L'analyse compare le traitement par enzalutamide (Xtandi®) au traitement par acétate d'abiratéron (Zytiga®) en association à des corticostéroïdes qui est la seule stratégie disponible en France dans cette indication (avis CT du 12 juin 2013 avec SMR important et ASMR IV dans la prise en charge).

Les auteurs considèrent en effet que la surveillance active (clinique et/ou biologique) n'est plus envisagée à ce stade d'évolution de la maladie, justement en raison de la mise à disposition de traitements (l'acétate d'abiratéron et, potentiellement, l'enzalutamide) globalement bien tolérés et avec peu de contre-indications.

Inversement, les chimiothérapies (docétaxel, cabazitaxel ou chorhydrate de mitoxantrone) ne constituent pas, d'après les auteurs, des alternatives thérapeutiques envisageables car elles sont indiquées pour un stade d'évolution plus avancée de la maladie, quand les patients deviennent symptomatiques alors que l'indication revendiquée pour l'enzalutamide dans ce dossier concerne des patients peu ou pas symptomatiques et pour lesquels la chimiothérapie n'est pas encore cliniquement indiquée.

De même, l'indication du dichlorure de radium (Xofigo®) ne correspond pas à celle revendiquée ici car il est indiqué chez des patients présentant des métastases osseuses symptomatiques et en l'absence de métastases viscérales connues alors que la présence de métastases viscérales ne constitue pas une contre-indication à l'enzalutamide.

Enfin, les auteurs excluent le sipuleucel-T (Provenge®) qui a une indication similaire à celle de l'enzalutamide et de l'acétate d'abiratéron, mais qui n'est pas commercialisé en France.

Dans la suite du texte, la stratégie composée de l'acétate d'abiratéron en association à des corticostéroïdes sera simplement désignée sous le terme « abiratéron ».

3.2.2 Analyse critique concernant les choix structurants

► L'analyse économique et le choix du critère de résultat

L'analyse principale de type coût-utilité est conforme aux recommandations méthodologiques de la HAS.

► La perspective

Le choix de la perspective est considérée comme acceptable.

► L'horizon temporel et l'actualisation

Les auteurs n'ont pas fait de revue de littérature spécifique sur la survie des patients atteints d'un cancer de la prostate métastatique et différentes valeurs sont rapportées dans les documents transmis. Les données françaises citées dans l'avis de la HAS sur Xofigo® font état d'une médiane de survie située entre 16 et 18 mois pour les patients avec un CPRCm avec des métastases limitées et entre 9 et 12 mois dans le cas de métastases étendues³. Les données européennes citées par les auteurs font état d'une moyenne de survie des patients avec un CPRCm asymptomatiques comprise entre 9 et 27 mois⁴. Dans les essais cliniques conduits dans l'indication revendiquée sur l'enzalutamide (essai PREVAIL) et sur l'abiratéron (essai COU-AA-302), la médiane de survie des patients est comprise entre 30 et 35 mois, selon les groupes, donc toujours inférieure à 3 ans. Une durée de vie maximale

³ Salomon L, Azria D, Bastide C et col. Recommandations en onco-urologie 2010 : cancer de la prostate. Progrès en Urologie 2010 ; 20(suppl.4) :S217-S252.

⁴ Heidenreich A, Bastian PJ, Bellmunt J et al. Guidelines on prostate cancer 2013.

de 10 ans pour les patients du modèle apparaissant surestimée, une analyse complète avec un horizon temporel de 7 ans a été demandée à l'industriel lors de l'échange technique. Compte tenu d'une part, de l'impact faible sur le RDCR de cette réduction de l'horizon temporel et d'autre part, du fait que l'industriel n'ayant pas modifié la courbe paramétrique de survie de son analyse initiale, un pourcentage non négligeable de patients du bras enzalutamide du modèle étaient encore vivants à 7 ans (environ 4,5% de la cohorte), l'analyse de référence à 10 ans a été conservée dans la présentation des résultats afin que soit capté l'ensemble des effets de santé et de coûts sur le résultat.

Le taux d'actualisation est conforme aux recommandations de la HAS.

► La population d'analyse

Au vu des critères d'inclusion et de non-inclusion, la population de l'essai PREVAIL semble correspondre à la population des patients à traiter en France. La population d'analyse peut donc être considérée conforme aux recommandations méthodologiques de la HAS.

Les analyses en sous-groupes de l'essai PREVAIL effectuées sur les caractéristiques initiales des patients, sont concordantes avec les résultats de la population globale à l'exception de deux d'entre-elles pour lesquelles il pourrait ne pas y avoir de bénéfice du traitement, à savoir la présence de métastases viscérales et un taux de PSA inférieur au taux médian. Les auteurs n'ont pas discuté la pertinence éventuelle d'analyse en sous-groupe sur ces critères. Cependant, compte tenu du faible nombre de patients concernés dans l'essai, la possibilité d'une analyse en sous-groupe était limitée.

► Les stratégies comparées

Le choix des auteurs de ne retenir que l'abiratérone est justifié par rapport aux autres comparateurs actifs. Il aurait été intéressant du point de la décision publique toutefois de considérer également le comparateur « surveillance active » de façon à justifier que le prix de l'enzalutamide (et donc a fortiori celui de l'abiratérone) est cohérent avec le surcroît d'efficacité (gain de survie et de qualité de vie) que permet d'obtenir l'ajout d'une hormonothérapie en 1^{ère} ligne dans la prise en charge. Une demande avait été formulée en ce sens dans le cadre de l'échange technique que l'industriel a refusé de prendre en compte.

3.3 La modélisation

3.3.1 La modélisation telle que présentées par les auteurs

► La structure du modèle

Type de modèle

La modélisation proposée par les auteurs est un modèle de Markov à cinq états de santé.

Description des états de santé

Les différents états du modèle capturent l'évolution à long terme de la maladie et les événements qui y sont associés. Le schéma général du modèle est présenté en Figure 1. Le modèle de Markov comprend cinq états.

- Etat 1 : Maladie sans progression (État d'entrée dans le modèle)
- Etat 2 : Progression de la maladie et mise sous traitement de 2^{ème} ligne
- Etat 3 : Progression de la maladie et mise sous traitement de 3^{ème} ligne
- Etat 4 : Progression de la maladie et soins palliatifs
- Etat 5 : Décès

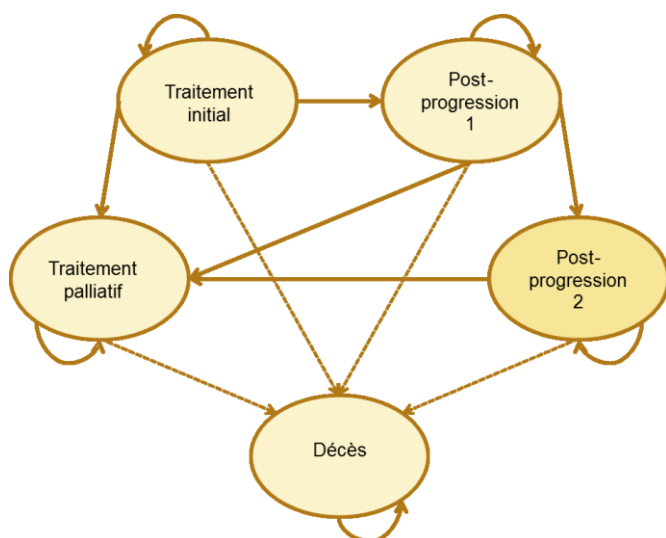
Tant que la maladie n'évolue pas, les patients restent dans l'état initial « maladie sans progression » et continuent à recevoir le traitement de 1^{ère} ligne (enzalutamide ou abiratérone).

Quand la maladie progresse, les patients passent dans l'état 2. Quel que soit le traitement de 1^{ère} ligne, le traitement de 2^{ème} ligne est une chimiothérapie qui peut être soit du docétaxel dans 91% des cas, soit du cabazitaxel dans 9% des cas. Pour respecter le délai de pause thérapeutique observé dans les études cliniques, le coût du traitement n'est pas immédiatement appliqué aux patients entrant dans cet état 2. Quand la maladie progresse à nouveau, les patients passent dans l'état 3. La 3^{ème} ligne de traitement est dans la moitié des cas le cabazitaxel et dans la moitié des cas l'hormonothérapie qui n'a pas été utilisée en 1^{ère} ligne, à savoir l'abiratéron pour le bras enzalutamide et l'enzalutamide pour le bras abiratéron. Un délai de pause thérapeutique est aussi observé. Enfin, les auteurs n'ont pas considéré de 4^{ème} ligne de traitement autre que les soins palliatifs, l'impact d'une 4^{ème} ligne de traitement ayant été jugé trop faible pour être intégrée au modèle (peu de patients concernés et avec une survie faible, la médiane étant estimée inférieure à 18 mois).

A chaque état 1, 2 et 3, le patient peut soit recevoir la ligne de traitement suivante (état 2 ou 3), soit recevoir des soins palliatifs (état 4), soit décéder (état 5).

Ce schéma de prise en charge se fonde sur les résultats d'une enquête observationnelle menée par le laboratoire auprès de 604 patients recrutés par 84 oncologues ou radio-oncologues en France en février 2014 (étude Kantar Health).

Figure 1. Schéma général du modèle de Markov



Source. Rapport technique de l'étude médico-économique fourni par l'industriel

Principales hypothèses simplificatrices sur les états de santé

Trois hypothèses sur les états de santé sont faites :

- Seules trois lignes de traitement, avant le passage en soins palliatifs, sont modélisées pour rendre compte du devenir du patient ;
- Le parcours de soins modélisé ne permet pas l'administration de l'enzalutamide ou de l'abiratéron en 2^{ème} ligne de traitement ;
- Le dichlorure de radium (Xofigo®) n'est pas envisagé dans la prise en charge modélisée ;
- L'état correspondant à la pause thérapeutique n'est pas modélisé.

Prise en compte de la dimension temporelle et durée des cycles

Le modèle simule l'évolution de l'état de santé sur un horizon temporel de 10 ans, tandis que les données de l'essai PREVAIL sont recueillies sur une durée de 4 ans. L'inclusion des patients dans l'essai PREVAIL a eu lieu entre septembre 2010 et septembre 2012. A la dernière date d'analyse, en juin 2014, 58,5% des patients du bras enzalutamide étaient encore

vivants. Il a donc été nécessaire d'extrapoler les données de survie globale par une modélisation paramétrique. Quatre distributions paramétriques de survie ont été testées (lois Exponentielle, Weibull, Log-Normale et Log-logistique).

Avant de procéder à l'extrapolation, les auteurs ont pondéré les résultats en attribuant des poids différents selon que les patients avaient reçu ou pas des traitements additionnels au cours de la phase ouverte de l'étude. Cette méthode permet de prendre en compte l'impact sur la survie de ces éventuels traitements additionnels (méthode dite Inverse Probability of Treatment Weighted, IPTW), la levée de l'aveugle ayant été décidée après l'analyse intermédiaire du 16 septembre 2013 avec la possibilité donnée aux patients du bras placebo de recevoir le traitement actif.

Les auteurs ont retenu la loi de Weibull pour l'analyse de référence au vu des résultats des trois méthodes de sélection de modèles utilisées : observation de l'adaptation de la courbe paramétrique à la courbe de Kaplan-Meier, comparaison des critères de sélection de modèle (AIC et BIC) et comparaison des données extrapolées à 5 ans et 10 ans avec les données épidémiologiques. Selon la loi de Weibull finalement retenue pour le bras enzalutamide⁵, les pourcentages de patients vivants étaient de 16,6% à 5 ans, 4,3% à 7 ans et 0,14% à 10 ans.

La durée des cycles est de 7 jours. L'industriel a justifié ce choix dans le cadre de l'échange technique en indiquant qu'il était justifié par la nature d'un certain nombre de coûts.

En dehors des probabilités de décès, les transitions ne sont pas dépendantes du temps, il n'y a pas d'effet mémoire.

► La population simulée

La population simulée est celle des patients de l'essai de phase III PREVAIL réalisé sur l'enzalutamide dans l'indication revendiquée. Dans cet essai, 175 patients ont été recrutés en France (17 centres) sur les 1 717 patients recrutés au total, soit 10,2%.

L'âge médian des patients inclus dans l'essai était de 71,5 ans. La majorité des patients étaient en bon état général (score ECOG⁶ 0 : 68,1% ; ECOG 1 : 32%). Environ deux tiers des patients (67%) étaient asymptomatiques. Vingt-six pour cent (26%) des patients avaient été diagnostiqués d'emblée au stade métastatique et la moitié des patients montraient un score de Gleason⁷ ≥ 8 à l'inclusion. Environ 83% des patients avaient des métastases osseuses. Environ 45% des patients présentaient des lésions des tissus mous mesurables à l'inclusion et 12% (204/1 717) des patients avaient des métastases viscérales (poumons et/ou foie).

► L'estimation des probabilités

Source des données d'efficacité

Aucune étude comparant directement l'enzalutamide et l'abiratérone n'a été réalisée. Les essais de phase III existant sur ces deux médicaments ont été conduits *versus* placebo ou placebo additionné de corticostéroïdes dans le cas de l'abiratérone.

Pour renseigner les paramètres d'efficacité de l'analyse de référence du modèle médico-économique, les auteurs ont utilisé trois types de sources de données : i) les résultats des essais de phase III réalisés sur l'enzalutamide et l'abiratérone, ii) les résultats d'une enquête sur les pratiques courantes en France et iii) l'avis d'experts.

⁵ Les estimations des moyennes des paramètres de cette loi étaient les suivantes : constante= 3,78 (erreur type=0,04), paramètre d'échelle=0,54 (erreur-type=0,03) et paramètre de forme=1,00 (erreur-type=0,00). Source : Dossier fourni par l'industriel, Extrapolation of time to event outcomes from PREVAIL study, Quintiles Consulting.

⁶ Le score de performance ECOG permet de quantifier l'état général du patient selon 5 grades allant de 0 (pleinement actif) à 4 (patient complètement handicapé).

⁷ La classification de Gleason est fondée sur le degré de différenciation de la tumeur, coté du grade 1 à 5. Le score de Gleason, coté de 2 à 10, est la somme des deux grades les plus fréquemment représentés dans la tumeur analysée.

Par ailleurs, une quatrième source de donnée a été utilisée mais uniquement en analyse de sensibilité : les résultats d'une comparaison indirecte issue d'une méta-analyse en réseau.

i) 1^{ère} source de données : les essais cliniques

Chacun de deux traitements comparés, l'enzalutamide et l'abiratérone, a fait l'objet de deux essais cliniques de phase III, l'un dans l'indication revendiquée, l'autre chez les patients en échec de chimiothérapie. L'enzalutamide a été évalué *versus* placebo dans l'essai PREVAIL dans l'indication revendiquée et dans l'essai AFFIRM⁸ chez les patients en échec de chimiothérapie. L'abiratérone a été évaluée *versus* placebo + prednisone ou prednisolone dans l'essai COU-AA-302^{9, 10} chez les patients naïfs de chimiothérapie et dans l'essai COU-AA-301¹¹ chez les patients en échec de chimiothérapie. Pour chaque indication, la méthodologie des deux essais était similaire (schéma expérimental, critères de jugement, analyse statistique, ...).

Dans l'indication revendiquée, les essais avaient pour co-critères de jugement principaux, la survie globale et la survie sans progression radiologique¹². Parmi les critères secondaires étaient évalués la survie avant élévation du taux de l'antigène spécifique prostatique (PSA), le délai avant instauration d'une chimiothérapie cytotoxique, le délai avant survenue d'un événement squelettique, la qualité de vie, la tolérance, etc. Les deux principales différences entre les essais étaient la prise de corticostéroïdes et la présence de métastases viscérales. Concernant le premier point, tous les patients de l'essai sur l'abiratérone recevaient des corticostéroïdes alors que ce traitement étant autorisé mais non systématique dans l'essai sur l'enzalutamide, seuls 27% des patients de cet essai avaient pris au moins une dose de corticostéroïdes. Concernant le second point, l'essai sur l'abiratérone n'autorisait pas l'inclusion de patients ayant des métastases viscérales contrairement à l'essai sur l'enzalutamide qui en comptait 12%. Ceci peut laisser supposer que les patients de l'essai sur l'abiratérone étaient moins atteints que ceux de l'essai sur l'enzalutamide. Pour les deux essais, PREVAIL et COU-AA-302, la levée de l'aveugle a été décidée à l'issue d'une des analyses intermédiaires prévues au protocole au vu des résultats sur la survie sans progression radiologique. Les essais se sont prolongés en ouvert avec la possibilité d'administrer le traitement actif aux patients du groupe placebo.

Les principaux résultats de ces études sont rapportés dans le Tableau 1.

Tableau 1 Principaux résultats d'efficacité des essais conduits sur l'enzalutamide et l'abiratérone dans l'indication revendiquée : patients peu ou pas symptomatiques et naïfs de chimiothérapie

Essai Stratégies comparées	Critères principaux (médiane en mois)	Critères secondaires (médiane en mois)
PREVAIL* enzalutamide vs placebo Analyse intermédiaire du 30 juin 2014	SG : 33,5 vs 31,0 (DS) SSPr : 19,7 vs 5,4 (DS)	- Délai avant instauration d'une chimiothérapie : 28,0 vs 10,8 (DS) - Délai jusqu'à progression du PSA: 11,2 vs 2,8 (DS)

⁸ Scher HI, Fizazi K, Saad F, Taplin ME, Sternberg CN, Miller K, de Wit R et al. ; AFFIRM Investigators. Increased survival with enzalutamide in prostate cancer after chemotherapy. N Engl J Med. 2012 Sep 27;367(13):1187-97

⁹ Rathkopf DE, Smith MR, de Bono JS, Logothetis CJ, Shore ND, de Souza P, Fizazi K et al. Updated interim efficacy analysis and long-term safety of Abiraterone acetate in metastatic castration-resistant prostate cancer patients without prior chemotherapy (COU-AA-302). European Urology 2014;66: 815-825

¹⁰ Ryan CJ, Smith MR, Fizazi K, Saad F, Mulders PF, Sternberg CN, Miller K, et al. ; COU-AA-302 Investigators. Abiraterone acetate plus prednisone versus placebo plus prednisone in chemotherapy-naïve men with metastatic castration-resistant prostate cancer (COU-AA-302): final overall survival analysis of a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 study. Lancet Oncol. 2015 Feb;16(2):152-60

¹¹ Fizazi K, Scher HI, Molina A, Logothetis CJ, Chi KN, Jones RJ, Staffurth JN et al. ; COU-AA-301 Investigators. Abiraterone acetate for treatment of metastatic castration-resistant prostate cancer: final overall survival analysis of the COU-AA-301 randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 study. Lancet Oncol. 2012 Oct;13(10):983-92

¹² La survie sans progression radiologique est définie comme le délai entre la randomisation et le premier signe objectif de progression radiologique ou le décès du patient survenant dans les 168 jours suivant l'arrêt du traitement.

COU-AA-302

abiratérone vs placebo

associés à prednisone ou prednisolone

SG : 35,3 vs 30,1 (DNS)

SSPr : 16,5 vs 8,2 (DS)

Analyse intermédiaire du 22 mai 2012⁹

- Délai avant instauration d'une chimiothérapie : 26,5 vs 16,8 (DS)

- Délai jusqu'à progression du PSA : 11,1 vs 5,6 (DS)

Abréviations : DS : différence statistiquement significative, DNS : différence non statistiquement significative

* Les données sont celles issues de l'analyse réalisée au 30 juin 2014 à partir desquelles a été construite la courbe de survie paramétrique utilisée dans le modèle [Source : dossier de l'industriel : Extrapolation of time to event outcomes from PREVAIL study, Quintiles Consulting, 8 oct 2014]

Dans l'indication des patients en échec de chimiothérapie, deux essais ont été conduits : l'essai AFFIRM comparant l'enzalutamide au placebo et l'essai COU-AA-301 comparant l'abiratérone avec prednisone ou prednisolone *versus* placebo avec prednisone ou prednisolone. Le critère de jugement principal de ces essais était la survie globale. Au vu des résultats de l'analyse intermédiaire, la levée de l'aveugle a été décidée pour les deux essais avant l'analyse finale initialement prévue au protocole. Les principaux résultats d'efficacité sont rapportés dans le Tableau 2.

Tableau 2 Principaux résultats d'efficacité des essais conduits sur les stratégies comparées dans le modèle dans l'indication : patients symptomatiques en échec de chimiothérapie

Essai Stratégies comparées	Critères principaux (médiane en mois)	Critères secondaires (médiane en mois)
AFFIRM enzalutamide vs placebo	SG : 18,4 vs 13,6 (DS)	- SSPr : 8,3 vs 2,9 (DS) - Délai jusqu'à progression du PSA : 8,3 vs 3,0, (DS)
COU-AA-301 abiratérone vs placebo associés à prednisone ou prednisolone	SG : 14,8 vs 10,9 (DS)	- SSPr : 5,6 vs 3,6 (DS) - Délai jusqu'à progression du PSA : 10,2 vs 6,0 (DS)

Notes : DS : différence statistiquement significative, DNS : différence non statistiquement significative

ii) *2^{ème} source de données : l'enquête Kantar Health sur les pratiques de prise en charge en France*

Le laboratoire a fait réaliser une enquête transversale des pratiques de prise en charge des patients atteints d'un CPRCm en France. Les documents transmis sur cette étude comprennent un diaporama des résultats et un compte-rendu de réunion à laquelle a participé un expert clinicien du centre Léon Bérard de Lyon, commentant ces résultats en vue de leur intégration dans le modèle. D'après ces informations, l'enquête a été menée en février 2014 en France auprès de 84 oncologues ou radio-oncologues ayant chacun inclus entre 8 et 11 patients atteints d'un CPRC à différents stades de la maladie. Au total 604 patients étaient inclus dans l'étude dont 223 en 1^{ère} ligne de traitement, 247 en 2^{ème} ligne et 134 en 3^{ème} ligne de traitement. Les auteurs ont observé les distributions des différents traitements prescrits pour chaque ligne, la durée moyenne de traitement et le délai de la pause thérapeutique entre deux traitements.

Au vu des résultats de l'étude, les auteurs ont adopté les distributions de traitement rapportées dans le Tableau 3 pour le modèle-économique.

Tableau 3 : Distributions des traitements et leurs durées moyennes observées dans l'étude Kantar Health

1 ^{ère} ligne (n=223) Durée de traitement	Pause thérapeutique	2 ^{ème} ligne (n=247) Durée de traitement	Pause thérapeutique	3 ^{ème} ligne (n=99)
Docétaxel : 60% (n=138)	135 jours	Abiratérone : 70% 274 jours	25 jours 68 jours	Cabazitaxel : 66% Enzalutamide : 21%

153 jours			1,5 jour	Docétaxel : 2%
			23 jours	Autres : 11%
	147 jours	Cabazitaxel : 30%	72 jours	Abiratérone : 82%
		146 jours	74 jours	Enzalutamide : 4%
			31 jours	
			136 jours (4,5 mois)	Cabazitaxel : 46%
			189 jours (6,3 mois)	Abiratérone : 29%
	21 jours (0,7 mois)	Docétaxel : 87%	189 jours (6,3 mois)	Enzalutamide : 17%
		137 jours (4,5 mois)	323 jours	Docétaxel : 4%
Abiratérone : 40% (n=83)	0 jour	Enzalutamide : 6%		inconnu
289 jours (9,6 mois)			72 jours	Abiratérone : 82%
	31 jours (1 mois)	Cabazitaxel : 7%	74 jours	Autres : 14%
		146 jours (4,9 mois)	31 jours	Enzalutamide : 4%

Notes : ce tableau est fourni à titre indicatif seulement et peut comporter des erreurs, les documents fournis sur l'étude ne permettant pas d'identifier les chiffres exacts, notamment concernant les nombres de patients

iii) l'avis d'expert

Les auteurs rapportent s'être appuyés sur l'avis de trois experts pour décider du critère de changement d'état et de certains choix de durée de traitement.

iv) Comparaison indirecte issue d'une méta-analyse en réseau

Les résultats d'une comparaison indirecte issue d'une méta-analyse en réseau sont disponibles mais les auteurs ont décidé de ne les utiliser qu'en analyse de sensibilité.

En effet, pour appuyer ses demandes de remboursement de l'enzalutamide auprès des autorités, le laboratoire a fait réaliser par le *York Health Economics Consortium* une revue de la littérature sur l'efficacité clinique, l'efficience et la tolérance de l'enzalutamide dans l'indication revendiquée¹³. Du fait de l'absence de données comparatives directes de l'enzalutamide *versus* des comparateurs actifs, le laboratoire a également fait réaliser une méta-analyse en réseau pour estimer l'efficacité relative de l'enzalutamide.

La population d'analyse de cette revue systématique était constituée des patients atteints d'un cancer prostatique métastatique résistant à la castration, peu ou pas symptomatiques et naïfs de chimiothérapie. Les études éligibles étaient les essais contrôlés randomisés, publiés en anglais, comparant l'enzalutamide, l'abiratérone, le docétaxel, le radium-223, le sipuleucel-T entre eux ou à un placebo. Les critères de jugement étaient la survie globale, la survie sans progression radiologique, le délai avant l'instauration d'une chimiothérapie et le délai avant la survenue d'un événement squelettique.

Au total, 10 études ont été sélectionnées dont une sur l'enzalutamide, l'essai PREVAIL.

Pour réaliser un réseau fermé, deux hypothèses ont été posées par les auteurs :

- les bras contrôle sont comparables, qu'il s'agisse d'un placebo, d'un placebo additionné de prednisone ou des meilleurs soins de support ;
- tous les corticostéroïdes ont un impact clinique négligeable sur les résultats cliniques explorés.

Il a également été fait l'hypothèse qu'il n'y avait pas de différence entre les études en termes de covariables d'interaction avec l'effet traitement, cette hypothèse d'échangeabilité des essais autorisant les comparaisons indirectes. Les auteurs ont vérifié l'absence d'hétérogénéité de l'effet traitement pour les trois paires de stratégies comparées directement ainsi que la cohérence des estimations issues de comparaisons directes et indirectes. Des modèles de méta-analyses bayésiennes à effets fixes et à effets aléatoires ont été appliqués aux don-

¹³ York Health Economics Consortium. Systematic Literature Review, 2014

nées en utilisant le logiciel WinBUGS. Les auteurs ont spécifié des distributions a priori non-informatives pour les hyper-paramètres des modèles, à savoir le risque de base dans chaque étude et la variance inter-études (pour le modèle à effets aléatoires). Plusieurs distributions a priori non-informatives ont été testées.

Les résultats, rapportés dans le Tableau 4, montrent l'absence de différence d'effet de l'enzalutamide par rapport à l'abiratéron sur la survie globale mais une supériorité de l'enzalutamide sur la survie sans progression radiologique et le délai avant initiation d'une chimiothérapie.

Tableau 4 Résultats de la méta-analyse en réseau : enzalutamide versus abiratéron

Critères	Résultats
Survie globale (SG)	HR=0,94 [ICr95% : 0,72 – 1,23]
Survie sans progression radiologique (SSPr)	HR=0,35 [ICr95% : 0,27 – 0,46]
Délai avant instauration d'une chimiothérapie	HR=0,60 [ICr95% : 0,48 – 0,75]
Délai avant initiation d'un événement squelettique	Non disponible

Notes. HR : Hazard Ratio, ICr95% : intervalle de crédibilité à 95%

Considérant que la différence des groupes placebo des essais sur l'abiratéron et sur l'enzalutamide était un obstacle majeur à la réalisation de la comparaison indirecte, le laboratoire n'a pas retenu le résultat de cette méta-analyse dans l'analyse de référence du modèle et a utilisé les courbes de survie des bras traitements actif des deux essais. Le résultat de la méta-analyse indirecte sur la survie globale a été utilisé en analyse de sensibilité en scénario.

Source des données de tolérance

Les données de tolérance sont issues des deux essais cliniques dans l'indication précédemment décrits : PREVAIL pour l'enzalutamide et COU-AA-302 pour l'abiratéron. Deux autres essais de phase III ont également été mobilisés : TAX327¹⁴ pour les événements indésirables du docétaxel et TROPIC¹⁵ pour ceux du cabazitaxel.

Probabilités de transition vers l'état décès

Dans chaque bras du modèle, la probabilité de décéder est la même quel que soit l'état dans lequel se trouve le patient. Les probabilités de décès sont déterminées à partir des distributions paramétriques de survie globale qui ont été adaptées aux données observées dans les bras traitements actifs de l'essai PREVAIL pour l'enzalutamide d'une part, et de l'essai COU-AA-302 pour l'abiratéron d'autre part. Une comparaison naïve des deux bras de traitement est donc faite, les auteurs n'ayant pas utilisé le résultat de la comparaison indirecte issue de la méta-analyse en réseau.

Probabilités de progression de la maladie avec initiation d'un nouveau traitement

Les probabilités de transition entre les états 1, 2 et 3 correspondant aux 1^{ère}, 2^{ème} et 3^{ème} lignes de traitement ne sont pas déterminées à partir des courbes de survie des essais sur le

¹⁴ Tannock IF, de Wit R, Berry WR, Horti J, Pluzanska A, Chi KN, Oudard S, Théodore C, James ND, Turesson I, Rosenthal MA, Eisenberger MA; TAX 327 Investigators. Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer. N Engl J Med. 2004 Oct 7;351(15):1502-12.

¹⁵ de Bono JS, Oudard S, Ozguroglu M, Hansen S, Machiels JP, Kocak I, Gravis G, Bodrogi I, Mackenzie MJ, Shen L, Roessner M, Gupta S, Sartor AO; TROPIC Investigators. Prednisone plus cabazitaxel or mitoxantrone for metastatic castration-resistant prostate cancer progressing after docetaxel treatment: a randomised open-label trial. Lancet. 2010 Oct 2;376(9747):1147-54.

critère de progression radiologique (co-critère principal de l'essai) ou d'élévation du taux de PSA.

Les auteurs ont fait l'hypothèse que le risque λ de progression de la maladie dans un état donné, était constant dans le temps. La probabilité de survie sans progression par cycle (1 semaine), $P(t)$, a donc été calculée à partir d'un modèle exponentiel : $P(t) = 1 - e^{-\lambda t}$.

Sachant que $\lambda = \frac{-\ln(0,5)}{m}$, la probabilité de survie sans progression est calculée directement à partir de la médiane, m : $P(t) = 1 - \exp\left[\frac{\ln(0,5)}{m} \frac{12}{52}\right]$ [1]

Considérant l'avis des experts selon lesquels le critère utilisé en pratique courante pour initier un changement de traitement n'est pas la progression radiologique, co-critère principal des essais cliniques, mais l'élévation du taux de PSA, les auteurs n'ont pas retenu le critère de progression radiologique comme critère de changement d'état du modèle.

Le critère de changement d'état utilisé a été, soit la durée de traitement, soit le délai avant élévation du taux de PSA, soit un mélange des deux. La médiane, m , de la formule [1] permettant de calculer la probabilité de transition, est, selon les cas :

- état 1 (enzalutamide) vers état 2 (chimiothérapie) : la moyenne entre deux médianes observées dans l'essai PREVAIL, la médiane de durée de traitement (16,6 mois) et la médiane du délai avant progression du PSA (11,2 mois), soit 14 mois.
- état 1 (abiratéron) vers état 2 (chimiothérapie) : la même durée médiane que celle calculée pour l'enzalutamide en 1^{ère} ligne a été utilisée, soit 14 mois.
- état 2 (chimiothérapie) vers état 3 (abiratéron ou enzalutamide) : la durée moyenne du traitement de chimiothérapie observée dans l'enquête, soit 4,5 mois.
- état 3 (enzalutamide) vers soins palliatifs : le délai médian avant progression du taux de PSA observé dans l'essai AFFIRM qui étudiait l'enzalutamide après chimiothérapie chez les patients symptomatiques, soit 8,3 mois.
- état 3 (abiratéron) vers soins palliatifs : la durée moyenne de traitement observée dans l'enquête pour l'abiratéron après échec de la chimiothérapie, soit 9,1 mois.

Le pourcentage de patients pris en charge en traitement palliatif après échec de la chimiothérapie est estimé selon dires d'experts à 35%.

Le pourcentage de patients pris en charge en soins palliatifs après échec du traitement de 1^{ère} ligne correspond au pourcentage de patients non distribués vers les autres états.

Probabilité de survenue des événements indésirables

Seuls les événements indésirables (EI) graves (grade 3 et 4) et fréquents (survenant chez plus de 2% des patients) ont été pris en compte. Le risque d'apparition des EI est supposé constant pendant toute la durée du traitement et la probabilité, P , d'avoir l'événement d'incidence i au cours d'un traitement de durée médiane, m , est : $P = i \times (1 - \exp\left[\frac{\ln(0,5)}{m} \frac{12}{52}\right])$

Parmi les événements indésirables, les auteurs ont distingué les événements squelettiques qui sont des complications des métastases osseuses : tassements vertébraux, fractures pathologiques et compressions médullaires. Ces complications sont souvent prises en charge par radiothérapie et chirurgie osseuse. Quatre événements squelettiques ont donc été modélisés : fractures pathologiques, compressions médullaires, radiothérapie et chirurgie osseuse.

Les auteurs font également l'hypothèse d'un risque d'apparition des événements squelettiques constant au cours du temps. La probabilité d'apparition est calculée à partir de la durée médiane de survenue d'un événement squelettique dans l'essai PREVAIL (31,1 mois), soit 0,5% par cycle. La répartition des quatre événements est celle observée dans l'étude

PREVAIL. Ces événements n'ayant pas été mesurés dans l'essai COU-AA-302 de l'abiratéron, les probabilités de survenue de ces quatre événements sont supposées les mêmes dans les deux bras.

3.3.2 Analyse critique concernant la modélisation

► La structure du modèle

Type de modèle

Le modèle de Markov semble justifié au regard de la situation clinique à modéliser : absence d'interaction entre individus, événements récurrents, peu d'états dans le modèle ($n=5$). Ce modèle est pertinent si le nombre d'états modélisés est suffisant pour rendre compte du devenir des patients. Les auteurs justifient leurs choix du nombre d'états et des séquences de traitement sur la base des résultats d'une enquête des pratiques de prise en charge en France réalisée à leur demande. Cependant, les éléments transmis par les auteurs ne permettent pas d'apprécier la représentativité de l'échantillon de médecins et des patients, ni la validité des résultats.

Par ailleurs, la justification du modèle au regard d'autres modèles utilisés dans la pathologie est quasiment inexistante. Les auteurs rapportent que d'autres types de modèle ont été utilisés en citant les références mais sans décrire ces modèles et sans discuter leur choix. Par exemple, il aurait été intéressant de discuter la pertinence éventuelle d'un modèle à simulation individuelle tel que celui étudié par le NICE en 2014 sur l'abiratéron dans la même indication.

Description des états de santé

Les états retenus dans le modèle de Markov sont justifiés par les auteurs. La structure retenue permet de modéliser de manière correcte les changements de traitements et la survenue d'événements indésirables.

Concernant les événements indésirables, dont les événements squelettiques retenus, leur choix est explicite et justifié.

Principales hypothèses simplificatrices sur les états de santé

Les hypothèses faites sur le nombre d'états de santé et de lignes de traitements sont clairement énoncées et justifiées. Les auteurs justifient de ne pas avoir pris en compte le dichlore de radium-223 (Xofigo®) dans la prise en charge modélisée compte-tenu de la difficulté à situer ce produit dans la séquence chronologique de traitements (cf avis de la CT sur Xofigo® du 2 avril 2014). En revanche, l'hypothèse implicite de la non prise en compte sur les effets de santé du délai d'administration entre deux traitements n'est pas discutée alors que le délai de pause thérapeutique rapporté dans les études est important (par exemple dans l'essai PREVAIL, le traitement par enzalutamide a une médiane de 17 mois et il est suivi de 11 mois de pause thérapeutique avant initiation d'une chimiothérapie). L'hypothèse d'un risque de progression de la maladie constant au sein de chaque état de santé n'est pas non plus discutée.

Il est noté que le modèle d'impact budgétaire prévoit la possibilité d'administrer une seconde hormonothérapie en 2^e ligne, à la suite d'une première hormonothérapie en 1^e ligne, ce que n'envisageait pas le modèle coût-résultat. Dans le cadre de l'échange technique, l'industriel a indiqué que les différences entre les deux études étaient justifiées par des objectifs distincts : *« Les approches d'impact budgétaire n'ont pas le même objectif que les études d'efficience. Ces dernières visent à modéliser une pratique correspondant à la généralisation de l'indication sollicitée. Les études d'impact budgétaire prennent en compte les évolutions entre la pratique actuelle et la pratique résultant de l'indication nouvelle obtenue par l'enzalutamide »*. Cet argument ne paraît pas recevable dans la mesure où il est souhaitable,

également dans le cadre d'une analyse coût-résultat, de comparer l'ensemble des stratégies correspondants à la pratique courante, et non de s'en tenir au périmètre stricte des indications des différentes spécialités. En l'occurrence, l'administration d'une seconde hormonothérapie est relativement peu fréquente d'après les estimations de l'industriel (elle passe de 12% à 9% des traitements administrés en 2^e ligne pour l'enzalutamide et de 8% à 4% pour l'abiratérone dans le scénario 1). Le principal argument justifiant de n'avoir pas pris en compte l'administration d'une seconde hormonothérapie dans l'analyse coût-résultat est l'absence de données d'efficacité spécifique pour cette séquence de traitement.

La durée des cycles

L'argument émis par l'industriel sur la durée des cycles du modèle de 7 jours est cohérent. Les doses de traitement recommandées dans la prise en charge de ces patients sont en effet soit journalières, soit hebdomadaires. En outre il n'y a pas de raison de penser que le choix d'une autre durée de cycle, compte tenu des données disponibles, aurait eu un impact sur le résultat.

► La population simulée

La population simulée est une cohorte fictive constituée de patients moyens de l'essai. Celle-ci paraît représentative des patients vus en pratique médicale dans l'indication. Il est cependant déploré que les caractéristiques des patients de l'essai n'aient pas été comparées à celles des patients de l'enquête *Kantar Health* afin d'évaluer la comparabilité des patients des deux sources principales de données du modèle.

► L'estimation des probabilités

Les sources ayant permis d'estimer les probabilités du modèle et la façon dont elles ont été estimées sont généralement claires et précisées par les auteurs. Cependant, le choix des sources de données utilisées pour renseigner les différentes probabilités de transition n'est pas justifié. L'enquête observationnelle est dans tous les cas privilégiée sauf pour le calcul des probabilités de décès. Or les éléments transmis sur cette enquête sont insuffisants pour que puisse être analysés sa qualité méthodologique et les résultats sur lesquels se fondent le modèle. En effet seul un diaporama de présentation de cette enquête a été fourni et non pas un rapport d'étude présentant la méthodologie et les résultats. La méthode n'est quasiment pas décrite, notamment celle garantissant la représentativité des centres. Les résultats ne sont pas clairement présentés (incohérence des chiffres d'une page à une autre, tableau sans titre, sans légende, ...) et ne permettent pas de vérifier la pertinence des données utilisées dans le modèle.

Par ailleurs, les probabilités de décès ont été calculées à partir d'une comparaison naïve des données de survie des bras enzalutamide et abiratérone de deux essais différents, ce qui est méthodologiquement non recommandé. Enfin, les informations transmises sur les trois experts interrogés et sur la méthode utilisée pour recueillir leur avis sont minimales (conflits d'intérêts non rapportés, questionnaire non rapporté, ...).

Au total, la qualité méthodologique des données d'efficacité du modèle est faible. De plus, il est à noter que les seules différences en termes d'efficacité entre les deux stratégies comparées dans l'analyse de référence proviennent des probabilités de décès en 1^{ère} ligne et des durées des traitements de l'abiratérone ou de l'enzalutamide en 3^{ème} ligne alors que l'estimation de ces paramètres pose question comme discuté dans les deux paragraphes qui suivent.

i) *Analyse critique sur le calcul des probabilités de décès en 1^{ère} ligne*

Pour calculer les probabilités de décès, les auteurs utilisent les résultats de survie globale des bras traitements actifs des deux essais de phase III réalisés dans l'indication sur l'enzalutamide et l'abiratérone. Les auteurs font donc une comparaison naïve des bras de traitement de deux essais différents. Les auteurs justifient de ne pas avoir eu recours aux

résultats de la méta-analyse en réseau réalisée par le *York Health Economics Consortium*, sur l'argument que le comparateur des deux essais n'était pas le même. Il s'agissait d'un placebo dans le 1^{er} cas et d'un placebo additionné de corticostéroïdes dans le 2nd cas. Cette différence du groupe contrôle est discutée par les auteurs de la méta-analyse qui ne la considèrent pas comme un obstacle à celle-ci. La distorsion d'avis entre l'équipe de York et les auteurs n'est pas justifiée par ces derniers sur la base de données cliniques pertinentes. En effet, leur argument repose sur la comparaison graphique des courbes de survie globale des bras placebo et placebo + prednisone des essais. Il semble méthodologiquement douteux de conclure à une différence d'effet sur la simple comparaison des résultats de groupes de patients issus de deux études différentes. Enfin, l'argumentation des auteurs est en contradiction avec celle fournie au NICE au sujet de la méta-analyse indirecte des essais COU-AA-301 et AFFIRM, réalisée par le même laboratoire, chez les patients en échec de chimiothérapie et alimentant les données du modèle économique de l'enzalutamide dans cette indication¹⁶. Il existait en effet la même différence entre les groupes contrôle des deux essais et le NICE a d'ailleurs jugé adéquate la méta-analyse réalisée dans ces conditions.

De plus, les données extrapolées à partir des courbes de survie construite pour chaque bras enzalutamide et abiratéronne en faisant une comparaison naïve, montrent une différence de survie globale nettement à l'avantage de l'enzalutamide alors que les données actuelles ne permettent pas de conclure à une supériorité de l'enzalutamide par rapport à l'abiratéronne (cf avis CT Xtandi 2015). En effet, dans le modèle, les pourcentages de patients décédés à 5 ans sont de 81% dans la cohorte enzalutamide *versus* 95% dans la cohorte abiratéronne et ces pourcentages sont à 6 ans respectivement de 91% *versus* 99% (source : rapport technique Astellas, figures 2 et 3). En ce sens, en plus d'être méthodologiquement plus correct, le choix d'utiliser les résultats de la méta-analyse qui concluait à l'absence de différence entre les deux stratégies était un choix conservateur, qui respectait l'état des connaissances actuelles sur l'efficacité relative de ces deux produits.

ii) Analyse critique du choix de la durée de traitement en 3^{ème} ligne

Il a été choisi de considérer la durée de traitement observée dans l'enquête pour l'abiratéronne (9,1 mois) et celle observée dans l'essai AFFIRM pour l'enzalutamide (8,3 mois¹⁷). Ce choix d'utiliser des sources hétérogènes n'est méthodologiquement pas argumenté par les auteurs. Ce choix n'est pas cohérent avec celui adopté en 1^{ère} ligne, où il a été considéré une durée de traitement identique pour les deux bras. Le choix d'une durée de traitement plus longue en 3^{ème} ligne pour l'abiratéronne, ne peut pas être considéré comme conservateur compte tenu que ce choix est a priori en faveur du bras enzalutamide, le passage en traitement palliatif étant alors retardé dans ce bras. De plus, ce choix est en contradiction avec les résultats des comparaisons indirectes disponibles, évaluant l'efficacité comparative de l'enzalutamide et de l'abiratéronne après échec de chimiothérapie, réalisée à partir des données des deux essais de phase III, AFFIRM et COU-AA-301¹⁸. Ces comparaisons indirectes, l'une réalisée par l'industriel (cf Avis du NICE 316) et l'autre publiée par Tan et al., ne mettent pas en évidence de différence en termes de survie globale mais montrent un délai avant élévation du PSA et dans certains cas, un délai de survie sans progression radiologique tous deux plus élevés avec l'enzalutamide que l'abiratéronne. Ce résultat va dans le sens d'une hypothèse de durée de traitement plus élevée avec l'enzalutamide qui n'est pas celle retenue par les auteurs. La possibilité de l'utilisation de telles données n'a pas été discutée par les auteurs. Enfin, les hypothèses faites par les auteurs sur les durées de traitement de l'abiratéronne et de l'enzalutamide en 3^{ème} ligne ne reposent pas sur des éléments de preuve solide puisqu'il n'existe aujourd'hui aucune étude sur l'efficacité de l'abiratéronne ou

¹⁶ NICE technology appraisal guidance 316. Hormone-relapsed prostate cancer previously treated with a docetaxel-containing regimen. Issued: July 2014. guidance.nice.org.uk/ta316

¹⁷ A noter que dans l'essai AFFIRM, cette durée était également celle du délai médian avant progression du PSA et de la médiane de survie sans progression radiologique.

¹⁸ Tan PS, Haaland B, Montero AJ, Kyriakopoulos CE, Lopes G. Hormonal Therapeutics Enzalutamide and Abiraterone Acetate in the Treatment of Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer (mCRPC) Post-docetaxel-an Indirect Comparison. *Clin Med Insights Oncol.* 2014 Mar 16;8:29-36

de l'enzalutamide post-chimiothérapie et après administration de ces mêmes traitements en 1^{ère} ligne, avant le recours à la chimiothérapie.

iii) *Analyse critique du calcul des probabilités de transition hors probabilités de décès*

Les auteurs ne discutent pas leur choix d'avoir considéré un risque de progression de la maladie constant au cours du temps.

Le calcul des probabilités de transition entre les états 1, 2 et 3, repose sur le temps médian passé dans l'état de santé avant progression de la maladie. Bien que les auteurs rapportent que le critère de changement d'état pertinent d'après les experts soit l'élévation du taux de PSA sérique (et non la progression radiologique), le critère utilisé par la suite n'est la plupart du temps pas le délai avant élévation du PSA mais la durée du traitement. Pour estimer cette durée, les auteurs privilégient les données de l'enquête *Kantar Health* sur les durées moyennes des traitements et lorsque cette donnée n'est pas disponible, ils utilisent les résultats des essais de phase III. On constate donc une hétérogénéité des estimations intra-bras et inter-bras du modèle, provenant à la fois du critère utilisé et des sources des données mobilisées à différentes étapes du modèle. La médiane du temps passé dans un état est en effet estimée selon les cas, soit par la durée moyenne de traitement dans l'enquête, soit par la durée médiane de traitement dans un essai, soit par une moyenne entre le délai avant élévation du taux de PSA et la durée de traitement dans l'essai. Il est à noter que dans le modèle économique de l'enzalutamide chez les patients en échec de chimiothérapie, évalué par le NICE en juillet 2014, le laboratoire n'utilise pas non plus le critère d'élévation de PSA comme critère de changement d'état en cas de progression de la maladie et ce, sur les mêmes arguments, mais utilise les données de survie avant l'arrêt du traitement dans les essais.

Le choix d'avoir utilisé les données de l'enquête dans l'analyse de référence est contestable compte tenu i) de l'absence de preuve sur la qualité méthodologique de cette enquête et ii) de la possibilité d'avoir recours aux données des essais et aux résultats des comparaisons indirectes faites à partir de ces essais et ce, pour tous les critères considérés, à savoir le délai avant instauration d'une chimiothérapie (28,0 mois dans PREVAIL et 26,5 mois dans COU-AA-302), la durée médiane de traitement (16,6 mois dans PREVAIL et 13,8 mois dans COU-AA-302), le délai médian avant élévation du PSA (11,2 mois dans PREVAIL et 11,1 mois dans COU-AA-302).

Enfin, les auteurs choisissent la même durée de traitement donc la même efficacité en termes de survie sans progression pour l'enzalutamide et l'abiratéron en 1^{ère} ligne en se fondant sur la durée médiane de traitement de l'enzalutamide dans l'essai (16,6 mois) alors que cette donnée est également disponible pour l'abiratéron (13,8 mois)

Dans l'enquête, un délai dit de pause thérapeutique était constaté, de durée variable en fonction des traitements considérés. Cette pause avait été estimée entre 21 et 31 jours, soit environ 1 mois, entre le traitement par abiratéron en 1^{ère} ligne et la chimiothérapie en 2^{ème} ligne. Les auteurs comparent ce délai observé dans l'enquête à la différence dans les essais entre la durée de traitement et le délai d'instauration d'une chimiothérapie qui est beaucoup plus important (de l'ordre de 1 an). Ce délai a été pris en compte dans les coûts (les auteurs calculent une probabilité de recevoir le traitement sur la base de la durée de la pause thérapeutique suivant la formule utilisée pour les probabilités de transition et cette probabilité définit le pourcentage de patients dans l'état concerné qui reçoit le traitement) mais pas sur les effets de santé, sans que ce choix soit discuté par les auteurs.

iv) *Analyse critique des probabilités de survenue d'un événement indésirable*

Le choix des événements indésirables modélisés et le calcul de leurs probabilités de survenue sont explicites. En l'absence de données disponibles dans l'essai COU-AA-302 sur la survenue d'événements squelettiques, les auteurs ont considéré qu'elle était identique dans

les deux bras. Ce choix peut être là aussi considéré comme conservateur et donc acceptable.

3.4 Mesure et valorisation des états de santé

3.4.1 Evaluation des résultats de santé telle que présentée par les auteurs

► Méthode et données

Comme indiqué ci-dessus, il existe cinq états dans le modèle :

- Etat 1 : Maladie sans progression (État d'entrée dans le modèle)
- Etat 2 : Progression de la maladie et mise sous traitement de 2^{ème} ligne
- Etat 3 : Progression de la maladie et mise sous traitement de 3^{ème} ligne
- Etat 4 : Progression de la maladie et soins palliatifs
- Etat 5 : Décès

Le score d'utilité correspondant à l'état 1 est estimé à partir des données recueillies via le questionnaire EQ-5D dans l'essai PREVAIL (0,84). Le questionnaire était rempli par le patient à J1 de la première semaine, puis lors de la 13^e semaine, puis toutes les 12 semaines. Dans le cadre de l'échange technique, l'industriel a précisé que le taux de retour, à l'inclusion, était de 97,3% dans le bras placebo et de 97,6% dans le bras enzalutamide. L'industriel indique qu'un modèle pour données répétées a été utilisé pour estimer les différences de qualité de vie entre les deux traitements. En revanche, l'industriel n'a pas fourni les taux de retour tout au long de l'essai, alors même que cela lui avait été demandé dans le cadre de l'échange technique.

Dans l'essai COU-AA-302, aucune donnée n'était recueillie au moyen de l'EQ-5D, seules des données recueillies au moyen du questionnaire spécifique FACT-P étaient disponibles. Celles-ci étaient également disponibles dans l'essai PREVAIL. Il existe une fonction de mapping pour transformer les données de qualité de vie issues de ce questionnaire en données d'utilité. Les auteurs du modèle ont choisi d'utiliser les données EQ-5D disponibles dans l'essai PREVAIL et d'émettre l'hypothèse que le score d'utilité était équivalent pour l'état 1, pour les deux bras du modèle plutôt que d'utiliser les données d'utilité distinctes dans les deux essais issues du questionnaire FACT-UP. Dans le cadre de l'échange technique, l'industriel a indiqué que ce choix reposait sur les recommandations de la HAS.

Les données sont présentées à la fois selon que l'on utilise les pondérations françaises ou anglaises. Les auteurs indiquent qu'ils ont privilégié les résultats obtenus avec les pondérations anglaises dans un souci de cohérence car les décrets d'utilité associés aux événements indésirables non squelettiques sont issus d'une revue de la littérature et ont été mesurés au moyen de pondérations anglaises.

- (i) Les scores d'utilités pour les états 2, 3 et 4, sont estimés à partir de données issues de la littérature. Ces données ont été identifiées au moyen de la revue de la littérature réalisée par la société *York Health Economics Consortium*¹³.
- Les scores d'utilité pour les états 2 et 3 sont respectivement 0,64 et 0,66. A l'issue de l'échange technique, il a été précisé que le score d'utilité de l'état 2 est issu d'une étude allemande de Wolff et al.¹⁹ réalisée auprès de 101 patients au moyen du questionnaire EQ-5D : 33 n'avaient pas eu de chimiothérapie (0,81, écart-type (ec) : 0,27), 37 avaient eu une chimiothérapie (0,66, ec : 0,30) et 31 étaient actuellement sous chimiothérapie (0,64, ec : 0,31). Le score d'utilité de l'état 3 est quant à lui issu de l'essai AFFIRM.

¹⁹ Wolff JM, Donatz V, Klier J, Erhardt W, Dass RN, Geiges G. Quality of life among German patients with metastatic castration-resistant prostate cancer. *Value Health*. 2012;15 (7):A431.

- Le score d'utilité pour l'état 4 « Progression de la maladie et soins palliatifs » est estimé à partir des données d'une étude suédoise (Sandblom et al., 2004²⁰) qui évaluait la qualité de vie des patients atteints d'un cancer de la prostate. Cette étude a été réalisée entre 1999 et 2001. Elle évaluait la qualité de vie de patients atteints de cancer de la prostate. Sur les 167 personnes décédées pendant la période de réalisation de l'étude, le cancer de la prostate était la cause du décès pour 66 d'entre eux. Le score d'utilité de ces personnes était de 0,5387 ($\pm 0,077$). Cette valeur est légèrement différente de celle utilisée dans le modèle. Dans l'étude il était plus bas que ceux des personnes décédées d'une autre cause (0,5647 $\pm 0,067$) et deux personnes étaient toujours vivants à la fin de l'étude (0,7707 $\pm 0,015$). La source des valeurs d'utilité de l'EQ-5 D n'est pas précisée dans l'étude : il n'est pas possible de déterminer si ces valeurs sont mesurées en population générale et si elles ont été mesurées dans la population suédoise.
- (ii) Les décréments d'utilité associés aux événements indésirables sur la qualité de vie

Les décréments d'utilité sont estimés au moyen des données présentées dans le Tableau 6. La revue de la littérature réalisée par la société *York Health Economics Consortium* n'a pas permis d'identifier de valeur de désutilité mesurée auprès de patients atteints de cancer de la prostate métastatique à l'exception de la désutilité associée à la fracture de la hanche – (Fassler 2011) qui est de – 0,03²¹. Cette valeur est plus faible que la valeur issue de l'essai PREVAIL, finalement retenue dans le modèle, concernant les fractures osseuses pathologiques en général (0,201). La méthodologie sur laquelle repose son estimation n'était toutefois pas documentée car il s'agit d'un article présenté uniquement dans le cadre d'une conférence, ce qui justifie le choix des auteurs de ne pas retenir cette valeur ci. Les études d'où sont issues les désutilités retenues dans le modèle n'ont donc pas été sélectionnées à l'issue d'une revue systématique de la littérature.

A l'issue de l'échange technique il est apparu que le décrement d'utilité est appliqué sur une durée moyenne par événement, puis il est intégré dans le modèle sous la forme d'une perte nette de QALY par événement. Les auteurs ont considéré que les durées des événements squelettiques étaient de 2 ans et cette durée est ajustée sur la durée effective de vie des patients. Les auteurs justifient le choix de cette durée en référence à une étude de Matza et al²². Les durées des autres événements sont issues d'un rapport intitulé NHS/NIHR HTA program Abiraterone acetate for the treatment of metastatic, castrate-resistant prostate cancer following previous cytotoxic chemotherapy (Produced by: Warwick Evidence. 12th December 2011) (Tableau 5).

Tableau 5 Durées de survenue des événements indésirables

Adverse event	Duration	Adverse event	Duration
Neuropathy	Several months	Arthralgia	7-14 days
Neutropenia	7-14 days	Asthenia	Several months
Febrile Neutropenia	7-14 days	Diarrhea	7-14 days
Thrombocytopenia	7-14 days	Dyspnea	7-14 days
Anemia	7-14 days	Fatigue	Several months
Edema	7-14 days	Nausea	7-14 days
Hypokalemia	7-14 days	Vomiting	7-14 days
Hypertension	7-14 days		

²⁰ Sandblom G, Carlsson P, Sennfalt K, Varenhorst E. A population-based study of pain and quality of life during the year before death in men with prostate cancer. *Br J Cancer* 2004 Mar 22;90(6):1163-8

²¹ Fassler P, Holmstrom S, Van Engen A. Utility weights for skeletal related events in castration resistant prostate cancer. *Value Health*. 2011;14 (7):A458.

²² Matza LS, Chung K, Van Brunt K, Brazier JE, Braun A, Currie B, Palsgrove A, Davies E, Body JJ. Health state utilities for skeletal-related events secondary to bone metastases. *Eur J Health Econ*. 2014;15(1):7-18

A l'issue de l'échange technique, l'industriel a reconnu que la méthode d'estimation de l'impact des événements indésirables et des événements squelettiques pouvait induire un risque de double compte dans la mesure où ces événements ont déjà eu un impact sur le niveau de qualité de vie estimé pour les quatre états à partir des essais cliniques.

Ce risque de double compte n'est toutefois pas en faveur de l'enzalutamide comme le montre les résultats d'une analyse complémentaire, réalisée, dans le cadre de l'échange technique : le RDCR est de 28 933 € par QALY sur 10 ans lorsque l'industriel prend en compte les décréments d'utilité, et il est de 25 227 € par QALY lorsque l'industriel ne prend pas en compte les décréments d'utilité.

Tableau 6 Source et méthode d'estimation des décrets d'utilité du modèle

Événements	Décrément d'utilité	Sources et méthode de l'étude	Durée	Sources et méthode de l'étude
Radiation	- 0,079 (France)	PREVAIL ²	24 mois	Matza et al. 2013 ²³ Etude réalisée auprès de 187 individus en population générale en Grande-Bretagne et au Canada au moyen du time-trade-off et d'une méthode de vignettes. La durée de 24 mois était l'horizon temporel sur lequel les arbitrages temporels étaient effectués pour révéler les préférences. Cette valeur était fondée sur l'espérance de vie moyenne des patients atteints de cancer de la prostate métastatique.
Chirurgie osseuse	- 0,079 (France)		24 mois	
Fracture pathologique	- 0,237 (France)		24 mois	
Compression médullaire	- 0,310 (France)		24 mois	
Anémie	- 0,119	Swinburn et al. 2010 ²⁴	0,3 mois	Hypothèse formulée par l'industriel concurrent pour le produit abiratéronne auprès du NICE en 3 ^{ème} ligne de traitement, sur avis d'experts ²⁵
Hypertension	- 0,153	Etude réalisée auprès de 100 individus en population générale en Grande-Bretagne au moyen du time-trade-off et d'une méthode de vignettes. Elle visait à évaluer la qualité de vie des patients atteints de cancer rénal et d'évaluer la désutilité associée à certains symptômes.		
Arthralgie	- 0,069	Doyle et al. 2008 ²⁶	0,3 mois	
Douleur de dos	- 0,069	Etude réalisée auprès de 101 individus en population générale en Grande-Bretagne au moyen du standard gamble et d'une méthode de vignettes. Elle visait à évaluer la qualité de vie des patients atteints d'un cancer du poumon métastatique et d'évaluer la désutilité associée à certains symptômes.	0,3 mois	
Douleur osseuse	- 0,069		0,3 mois	
Dyspnée	- 0,069	Le décrement d'utilité retenu pour les 4 événements ci-contre correspondait au symptôme « douleur » dans l'étude.	0,3 mois	
Asthénie et fatigue	- 0,131	Valeur moyenne des valeurs issues de trois études : Swinburn et al. 2010 ²⁴ , Lloyd et al. 2006 ²⁷ ; Nafees et al. 2008 ²⁸ .	3 mois	
Diarrhée	- 0,137	Les méthodes des deux dernières études sont similaires aux précédentes (étude réalisée auprès d'échantillon de la population générale en Grande-Bretagne, au moyen du standard gamble et d'une méthode de vignette).		
Neutropénie et leucopénie	- 0,090	Nafees et al. 2008 ²⁸ L'étude visait à évaluer la qualité de vie des patients atteints d'un cancer du poumon.	0,3 mois	
Neutropénie fébrile	- 0,120	Valeur moyenne des valeurs issues de deux études : Lloyd et al. 2006 ²⁷ ; Nafees et al. 2008 ²⁸ .	0,3 mois	
Thrombocytopénie	- 0,090	Supposé équivalent à Neutropénie	3 mois	

Adverse event	Duration	Adverse event	Duration
Neuropathy	Several months	Arthralgia	7-14 days
Neutropenia	7-14 days	Asthenia	Several months
Febrile Neutropenia	7-14 days	Diarrhea	7-14 days
Thrombocytopenia	7-14 days	Dyspnea	7-14 days
Anemia	7-14 days	Fatigue	Several months
Edema	7-14 days	Nausea	7-14 days
Hypokalemia	7-14 days	Vomiting	7-14 days
Hypertension	7-14 days		

²³ Matza LS, Chung K, Van Brunt K, Brazier JE, Braun A, Currie B, Palsgrove A, Davies E, Body JJ. Health state utilities for skeletal-related events secondary to bone metastases. Eur J Health Econ. 2014;15(1):7-18

²⁴ Swinburn P, Lloyd A, Nathan P, Choueiri TK, Cella D, Neary MP. Elicitation of health state utilities in metastatic renal cell carcinoma. Curr Med Res Opin. 2010 May;26(5):1091-6Curr Med Res Opin. 2010 May;26(5):1091-6

²⁵ NHS/NIHR HTA program Abiraterone acetate for the treatment of metastatic, castrate-resistant prostate cancer following previous cytotoxic chemotherapy. December 2011

²⁶ Doyle S, Lloyd A, Walker M. Health state utility scores in advanced non-small cell lung cancer. Lung Cancer. 2008 Dec;62(3):374-80

²⁷ Lloyd A, Nafees B, Narewska J, Dewilde S, Watkins J. Health state utilities for metastatic breast cancer. Br J Cancer. 2006 Sep 18;95(6):683-90.

²⁸ Nafees B, Stafford M, Gavriel S, Bhalla S, Watkins J. Health state utilities for non small cell lung cancer. Health Qual Life Outcomes. 2008 Oct 21;6:84.

► Résultats

Sur l'horizon temporel de 10 ans, la stratégie enzalutamide permettrait un gain de 0,27 QALY par patient par rapport à la stratégie abiratérone. Les auteurs n'expliquent ce résultat, en particulier ils ne discutent pas la supériorité de l'enzalutamide en termes de QALY gagnées dès la première année, et tout au long de l'horizon temporel. Ils se limitent à préciser que le faible différentiel de QALY entre les deux stratégies s'explique par « *une hypothèse méthodologique (...) consistant à considérer que les gains de survie obtenus se situent essentiellement au niveau de l'allongement de la durée en soins palliatifs* ». Ce faisant, les auteurs évoquent de façon implicite une meilleure efficacité de l'enzalutamide en termes de survie globale, certes limitée par le faible niveau de qualité de vie des patients qui survivent puisqu'ils sont placés dans l'état « soins palliatifs ».

Tableau 7 Résultats de l'analyse en termes de QALY gagné. Source : rapport technique de l'industriel

Année	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	TOTAL
Bras Enzalutamide	0,684	0,491	0,324	0,193	0,104	0,051	0,022	0,009	0,003	0,001	1,882
Bras Abiratérone	0,683	0,477	0,268	0,121	0,043	0,012	0,003	0,000	0,000	0,000	1,608

Les auteurs indiquent que l'impact des événements secondaires et des événements squelettiques sur la qualité de vie est extrêmement faible comme l'indique également le Tableau 8. Les auteurs précisent qu'étant donné que le taux d'incidence des événements squelettiques, considéré comme identique chez les patients traités par enzalutamide et ceux traités par abiratérone, l'écart observé entre les deux stratégies en termes de qualité de vie résulte d'une différence de durée de traitement.

Tableau 8 Impact cumulé des événements indésirables (squelettiques et non squelettiques) sur les QALY par patient et sur l'horizon vie entière. Source : rapport technique de l'industriel

	Effets secondaires	Évènements squelettiques
Bras Enzalutamide	-0,0065	-0,154
Bras Abiratérone	-0,0059	-0,111

3.4.2 Analyse critique de l'estimation des résultats de santé

► Méthode et données

- Scores d'utilité pour les états 1, 2, 3 et 4

Le choix d'utiliser les données de qualité de vie recueillies au moyen du questionnaire EQ-5D est conforme aux recommandations de la HAS. Toutefois, dans le cas de ce modèle il aurait été intéressant de tester, dans le cadre d'une analyse de sensibilité, l'utilisation des données recueillies au moyen du questionnaire FACT-P dans la mesure où celles-ci peuvent être transformées en score d'utilité au moyen d'une fonction de mapping et compte-tenu du fait que ces données sont disponibles à la fois dans les essais PREVAIL, AFFIRM, COU-AA-301 et COU-AA-302. Elles l'étaient également dans l'essai TAX327 (docétaxel). Ainsi elles permettent de disposer de scores d'utilité pour les états 1 et 3, propres à chaque stratégie enzalutamide et abiratérone. Les limites de cette analyse de sensibilité auraient bien sûr dues être discutées compte-tenu des réserves qui peuvent

être émises sur la fonction de mapping et qui sont discutées par le NICE au sujet du modèle soumis sur l'abiratéron en 1^{ère} ligne de traitement (Cf. NICE technology appraisal guidance 259²⁹).

Le fait que les auteurs privilégient les scores d'utilité mesurés à partir des pondérations anglaises à la fois pour l'état 1 et pour les décréments d'utilité liés aux événements squelettiques est considéré comme acceptable, d'une part car il s'agit d'un choix conservateur (les scores français sont plus bas pour l'état 1 que les scores anglais et les décréments d'utilités sont plus élevés) et d'autre part car le niveau d'utilité est le même pour l'état 1 dans les deux bras du modèle et la fréquence des événements squelettiques est identique.

- *Décréments d'utilité associés aux événements indésirables*

La valeur de 24 mois concernant la durée des événements squelettiques sur le fondement de l'étude de Matza et al.²³ est tout à fait discutable. Cette valeur est utilisée dans l'étude de Matza et al. comme l'horizon temporel sur lequel sont effectués les arbitrages temporels pour révéler les préférences des individus. Le choix de cet horizon temporel est effectué sur la base de l'espérance de vie moyenne des patients. Rien ne justifie d'utiliser cette valeur pour estimer la durée des événements squelettiques. On constate cependant que lorsque l'on modifie la durée de survenue de ces événements, le ratio coût/efficacité associé à l'enzalutamide diminue. De manière générale, au regard des informations rapportées dans le cadre l'échange technique il apparaît que la prise en compte des décréments d'utilité constituent un choix conservateur.

► Résultats

Les résultats de l'estimation des états de santé sont peu discutés par les auteurs. En particulier les auteurs ne discutent pas le différentiel de QALY qui apparaît dès les premières années entre la stratégie enzalutamide et abiratéron, en faveur de la première (0,684 *versus* 0,683 à l'issue de la 1^{ère} année ; 0,491 *versus* 0,477 à l'issue de la 2^{ème} année ; 0,324 *versus* 0,268 à l'issue de la 3^{ème} année). Il est vraisemblable que ces résultats s'expliquent par une survie globale plus longue de la cohorte enzalutamide et un moindre temps passé dans l'état « soins palliatifs » des patients du bras enzalutamide du fait de la plus longue durée de traitement de l'hormonothérapie de 3^{ème} ligne de ces patients (9,1 mois de traitement par abiratéron pour les patients du bras enzalutamide *versus* 8,3 mois de traitement par enzalutamide pour les patients du bras abirétéron).

3.5 Mesure et valorisation des coûts

3.5.1 Evaluation des coûts telle que présentée par les auteurs

► Coûts pris en compte

L'analyse intègre :

- les coûts des traitements dans les trois lignes de traitements (traitements principaux (enzalutamide, abiratéron, cabitaxel et docétaxel) et soins de support (bisphosphonates, corticoïdes, antihistaminiques H1 et H2, antiémétiques et facteurs de croissance G-CSF) ;
- les coûts des soins palliatifs
- les coûts d'administration des chimiothérapies (docétaxel et cabazitaxel) ;
- les coûts de suivi des patients ;
- les coûts de prise en charge des événements indésirables.

²⁹ National Institute of Health and Clinical Excellence. Prostate cancer (metastatic, castration resistant) - abiraterone (following cytotoxic therapy) (TA259). Accessed on 25 April 2014. Available at: <http://guidance.nice.org.uk/TA259>

► Mesure, valorisation et calcul des coûts

Mesure des coûts

Les coûts de traitement

Les coûts des traitements principaux pour la première ligne de traitement (enzalutamide et abiratéronne) sont évalués pour chaque semaine de traitement en fonction des doses journalières recommandées dans les RCP. Ces deux traitements sont présentés sous la forme de gélules (enzalutamide) et de capsules (abiratéronne) et sont administrés par le patient lui-même. Le traitement abiratéronne est toujours associé à une prescription de corticoïdes (prédnisolone). Le coût de ces corticoïdes est évalué à partir d'une dose quotidienne de deux comprimés de 5 mg et du prix unitaire de ces comprimés.

Le coût du cabazitaxel qui est prescrit en deuxième ligne dans 9% des cas, est estimé à partir du coût du flacon de 60 mg, de la dose moyenne recommandée dans le RCP et d'une surface corporelle moyenne de 1,73m². Les auteurs n'ont pas pris en compte les pertes de reliquats (quantité de produits restants dans le flacon inutilisé). Le coût d'administration du cabazitaxel est estimé à partir du GHM correspondant une séance de chimiothérapie pour tumeur (GHM 28Z07Z).

Dans le cadre de l'échange technique, l'industriel a confirmé que le GHM correspondant à une séance de chimiothérapie pour tumeur incluait le coût du docétaxel et le coût d'administration du traitement.

Les coûts des traitements principaux en troisième ligne sont identiques à ceux prescrits en première ligne puisqu'il s'agit soit d'une hormonothérapie par enzalutamide ou abiratéronne, soit du cabazitaxel, prescrits à des doses sont identiques. .

Les auteurs ont pris en compte l'impact de pauses thérapeutiques sur les coûts, c'est-à-dire le temps passé par le patient sans aucun des traitements principaux entre deux lignes de traitement. Cette pause thérapeutique est estimée à partir des données de l'étude observationnelle, elle est considérée comme identique quel que soit les traitements qui précèdent et ceux qui suivent et elle est :

- de 0,6 mois entre la 1^{ère} et la 2^{ème} ligne ;
- de 3 mois entre la 2^{ème} et la 3^{ème} ligne.

Les auteurs ont calculé les pourcentages de patients recevant le traitement dans l'état 2 et dans l'état 3 à partir de ces durées à partir de la même formule [1] que celle utilisée pour le calcul des probabilités de transition.

Les auteurs indiquent dans le modèle que la prise en compte de ces pauses thérapeutiques n'a d'impact que sur les coûts.

La méthode d'estimation des coûts des soins de support n'est pas précisée dans le rapport technique. L'échange technique a permis de préciser que les doses moyennes hebdomadaires retenues pour les soins de supports et les sources sont issues de recommandations scientifiques émises en Grande-Bretagne (British National Formulary 66). Dans le cadre de cet échange il précise que les G-CSF et les antihistaminique H1 sont uniquement utilisés avec les chimiothérapies et les corticoïdes ne sont pas utilisés avec l'enzalutamide. L'industriel indique enfin que les antihistaminiques H1 ont été adaptés à la situation française, sans préciser de quelle manière :

- G-CSF : 6 mg par cycle de chimiothérapie : 1 comprimé par cycle de trois semaines
- Bisphosphonates : 4mg 1 injection toutes les 3 semaines
- Corticoïdes : 5mg 2 fois par jour pendant la durée complète du traitement
- Antiémétique : 7,5mg toutes les 12 heures pendant 5 jours toutes les 3 semaines
- Antihistaminique H2 : 150mg deux fois par jour pendant 5 jours sur un cycle de chimiothérapie

- Antihistaminique H1 : 10mg par jour pendant 7 jours sur un cycle de chimiothérapie.

Dans le modèle, il apparaît que ces coûts sont estimés à partir du coût du produit sous sa forme générique, pour une dose moyenne hebdomadaire dont la source n'est pas précisée.

La fréquence d'utilisation des soins de support est estimée dans l'essai PREVAIL pour la stratégie enzalutamide et elle est considérée comme étant identique pour la stratégie abiratérone, à l'exception des corticoïdes qui sont prescrits systématiquement pour cette dernière stratégie. Il semble que la fréquence des prescriptions des soins de support à la chimiothérapie (2^{ème} ligne) repose sur des hypothèses formulées par les auteurs du rapport eux-mêmes.

Tableau 9 Fréquence d'utilisation des soins de support. Source : rapport technique de l'industriel

Traitement	Enzalutamide	Abiratérone	Docétaxel	Cabazitaxel
Antihistaminique H1	0 %	0 %	100 %	100 %
Antihistaminique H2	42 %	42 %	100 %	100 %
Antémétique	8 %	8 %	100 %	100 %
Corticoïdes	27 %	100 %	100 %	100 %
G-CSF	0 %	0 %	25 %	25 %
Bisphosphonates	35 %	35 %	47 %	47 %

Les coûts de suivi

Les auteurs du rapport indiquent que les coûts de suivi des traitements lorsque le patient reçoit de l'abiratérone, du cabazitaxel et du docétaxel sont estimés à partir de la fréquence des consultations et des examens biologiques observée dans l'étude observationnelle. Les coûts de suivi des traitements lorsque le patient reçoit de l'enzalutamide sont en revanche estimés à partir d'un avis d'expert. La fréquence des consultations et des examens biologiques n'est toutefois pas renseignée dans le diaporama qui est transmis par les auteurs pour présenter la méthode et les résultats de l'étude observationnelle. Les seules sources d'information sont celles incluses dans le modèle (Tableau 10).

Tableau 10 Suivi de chaque traitement

	Enzalutamide	Abiratérone	Docétaxel	Cabazitaxel
Première ligne				
Consultation ambulatoire	5	5		
Scintigraphie	1	0		
Scannographie	1	2		
Dosage PSA	4	7		
Bilan lipidique	2	3		
Ionogramme	6	10		
Hémogramme	6	9		
Bilan hépatique		1		
Deuxième ligne				
Consultation ambulatoire			3	4
Scintigraphie			0	
Scannographie			1	2
Dosage PSA			5	6
Bilan lipidique			1	1
Ionogramme			9	7

Hémogramme			10	8
Bilan hépatique				
Troisième ligne				
Consultation ambulatoire	3	5	3	4
Scintigraphie	0	0	0	
Scannographie	1	1	1	2
Dosage PSA	2	7	5	6
Bilan lipidique	1	3	1	1
Ionogramme	4	9	9	7
Hémogramme	4	9	10	8
Bilan hépatique		1		

Les coûts des événements indésirables

Les coûts des événements indésirables sont estimés :

- à partir de la fréquence des effets secondaires des traitements de grade 3 et 4 observés dans les essais cliniques (PREVAIL pour l'enzalutamide, COU-AA-302 pour l'abiratéron, TAX 327 pour le docétaxel, TROPIC pour le cabazitaxel) ;
- à partir de la fréquence des événements squelettiques observés dans l'essai PREVAIL (la fréquence de ces événements est supposée équivalente pour la stratégie enzalutamide et abiratéron).

Seuls les événements ayant entraîné une hospitalisation sont pris en compte. La proportion d'événements ayant donné lieu à une hospitalisation est estimée à partir de l'étude de Lorusso et al. (2014)³⁰ pour les événements squelettiques et à partir de l'avis du NICE sur le cabazitaxel (National Institute for Health and Clinical Excellence. Prostate cancer - cabazitaxel (TA255)) pour les événements non squelettiques.

Les coûts de ces hospitalisations sont estimés à partir des GHM associés au diagnostic principal lié à l'événement. Sur le fondement de l'avis de l'expert, les auteurs ont choisi de ne retenir que les GHM de sévérité Z, T et 1. Les ressources consommées en ambulatoire ne sont pas prises en compte dans l'analyse.

Valorisation des coûts

Les coûts de traitement sont valorisés à partir des tarifs des médicaments sur la base des données de l'Assurance maladie (PPTTC). Il est précisé dans le cadre de l'échange technique qu'une baisse du prix de l'abiratéron est programmée pour juillet 2015. Les coûts d'administration des chimiothérapies sont valorisés à partir de l'ENCC de 2012. Les coûts des séjours hospitaliers associés aux événements indésirables des traitements et aux événements squelettiques sont également valorisés à partir de l'ENCC, en respectant la part des séjours réalisés dans le secteur public et dans le secteur privé. Enfin les coûts des consultations (tarif conventionnel et majoration pour les enfants de plus de 16 ans) et les coûts des examens sont valorisés à partir des tarifs de l'assurance maladie (CCAM et NABM). Les dépassements d'honoraires ne sont pas pris en compte dans l'analyse.

Les auteurs indiquent avoir valorisé les coûts liés à la prise en charge à l'hôpital des événements squelettiques au moyen de la méthode de Joshi et al.³¹.

³⁰ Lorusso V, Duran I, Garzon-Rodriguez C, Lüftner D, Bahl A, Ashcroft J, Hechmati G, Wei R, Thomas E, Hoefeler H. Health resource utilisation associated with skeletal-related events in European patients with lung cancer: A subgroup analysis from a prospective multi-national study. *Mol Clin Oncol*. 2014 Sep;2(5):701-708.

³¹ Joshi AD, Carter JA, Botteman MF, Kaura S. Cost-effectiveness of zoledronic acid in the management of skeletal metastases in patients with lung cancer in France, Germany, Portugal, the Netherlands, and the United Kingdom. *Clin Ther*. 2011 Mar;33(3):291-304.

Calcul du coût

Les coûts des traitements sont calculés en multipliant les coûts valorisés pour chaque unité de ressource par le nombre d'unités de ressources consommées par semaine. Les coûts des événements indésirables sont calculés à partir des coûts valorisés pour chaque type d'événement multiplié par la probabilité de survenue de l'événement. Les coûts de suivi des traitements sont également mesurés en multipliant le coût valorisé de chaque unité de ressource par la quantité de ressources consommées par an.

► Résultats de l'analyse de coût

Les auteurs indiquent que la différence de coûts entre les deux stratégies comparées s'élève à [REDACTED] € sur un horizon temporel de 10 ans lorsque l'ensemble des conséquences des traitements est pris en compte : enzalutamide est plus coûteux à la fois en termes de traitements et en termes de soins de support mais également en termes de prise en charge des événements squelettiques et des événements indésirables.

Tableau 11 Répartition des coûts cumulés sur 10 ans dans les deux bras selon le poste de consommation de soins considéré. Source : rapport technique de l'industriel

	Traitement	Support	Suivi	SRE*	EI**	TOTAL
Bras Enzalutamide	[REDACTED]					
Bras Abiratérone						

*SRE = événements squelettiques
 **EI = événements indésirables non squelettiques

3.5.2 Analyse critique de l'évaluation des coûts

► Coûts pris en compte

Les coûts pris en compte sont complets.

► Mesure, la valorisation et le calcul des coûts

Mesure des coûts

La mesure des coûts est globalement conforme aux recommandations de la HAS. De manière générale, il manque beaucoup d'informations dans le rapport technique

Certains coûts ont été mesurés de façon partielle :

- les coûts en ambulatoires ne sont pas pris en compte pour évaluer les coûts associés aux événements indésirables alors que l'étude de Lorusso et al. (2014) fournissait des informations sur le nombre de consultations en ambulatoire liés aux événements squelettiques ;
- les dépassements d'honoraire n'ont pas été pris en compte.

Il est vraisemblable que ces éléments n'aient pas un fort impact sur les résultats étant donné qu'il n'existe pas d'importantes différences de suivi entre les interventions comparées.

Valorisation des coûts

Il est relevé que le tarif de plusieurs médicaments a baissé depuis le moment où la requête a été effectuée. C'est le cas en particulier pour l'enzalutamide qui est désormais de [REDACTED] € PPTTC plutôt que de [REDACTED] € par boîte de 112 gélules (date d'application 01/01/2015 et date JO

02/12/2014³²), c'est également le cas de l'abiratéron. Cette information a toutefois été contredite par l'industriel dans le cadre de l'échange technique. A la demande de la HAS, l'industriel a pris en compte la baisse des prix des spécialités dans le cadre des soins de support. Cette prise en compte a induit une augmentation du RDCR associé à l'enzalutamide qui s'élève à 29 214 € par QALY sur un horizon de 10 ans dans l'analyse de référence, contre 26088 € par QALY dans l'analyse soumise initialement par l'industriel.

Tableau 12 Prix actualisé des spécialités dans le cadre des soins de support. Source : rapport technique de l'industriel

	prix considéré dans le modèle	prix après le 1er janvier 2015
Antihistaminique H1	3,45	2,68
Antihistaminique H2	12,19	8,48
Antiémétique	3,68	2,91
Corticoïdes	3,22	2,45
G-CSF	982,2	979,36
Bisphosphonates	258,56	255,72

Les GHM associés aux événements indésirables non squelettiques ne sont pas explicitement indiqués, ni dans le rapport technique, ni dans le modèle, ce qui ne permet pas de procéder à la vérification des valeurs incluses dans le modèle.

► Résultats de l'analyse de coût

Les résultats de l'analyse de coût ne sont pas discutés par les auteurs. Les auteurs n'indiquent pas pour quelle raison la stratégie enzalutamide est plus coûteuse que la stratégie abiratéron. Il est vraisemblable que le différentiel de coût, pour les postes « traitement », « soins de support » et « suivi » s'explique par le fait que le patient reste plus longtemps sous la 3^{ème} ligne de traitement et plus longtemps en soins palliatifs du fait d'une plus longue survie. En revanche il apparaît dans le Tableau 11 que la stratégie enzalutamide génère davantage de coûts associés à la prise en charge des événements indésirables squelettiques. Or rappelons que la fréquence des événements squelettiques est identique dans les deux bras du modèle (elle est issue des données de l'essai PREVAIL). Ce résultat est donc difficilement explicable.

3.6 Présentation des résultats et analyses de sensibilité

3.6.1 Présentation par les auteurs

► Résultats de l'étude médico-économique

Le ratio différentiel coût-résultat (RDCR) de l'enzalutamide (Xtandi®) *versus* abiratéron (Zytiga®) est estimé à 26 088 € par QALY pour un patient moyen représentatif des patients inclus dans l'essai PREVAIL, sur un horizon temporel de 10 ans en prenant en compte une perspective collective et un taux d'actualisation à 4 %.

Le RDCR est de 12 969 € par année de vie gagnée.

► Prise en compte de l'incertitude et analyse de sensibilité

Des analyses de sensibilité déterministes, en scénario et probabiliste ont été réalisées afin de caractériser l'incertitude du modèle pour l'analyse de référence.

³² http://www.codage.ext.cnamts.fr/codif/bdm_it/fiche/index_fic_medisoc.php?p_code_cip=3400927432484&p_site=AMELI

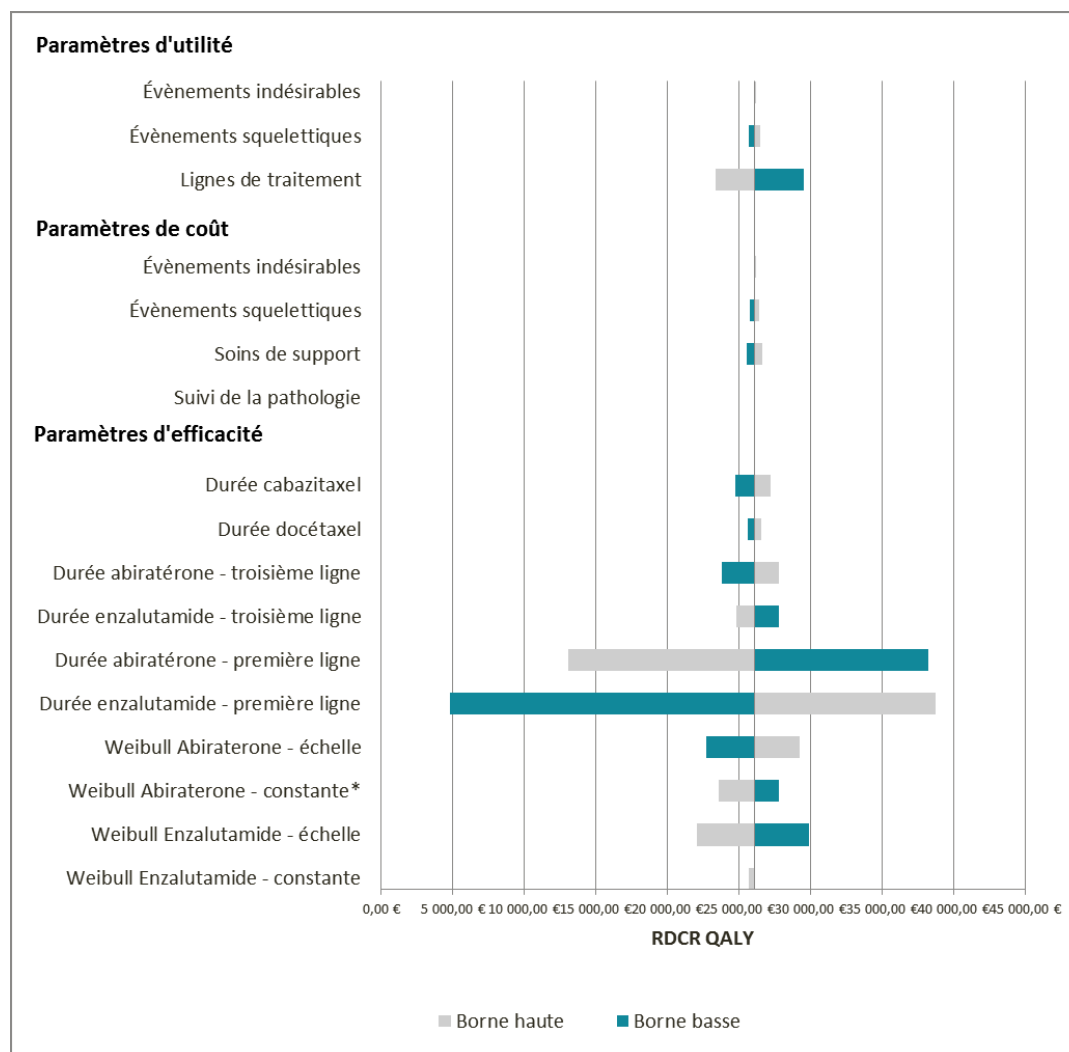
Analyse de sensibilité déterministe

L'analyse de sensibilité déterministe a porté sur les paramètres suivants :

- Constante du modèle de Weibull pour la survie globale avec enzalutamide (IC 95%³³) = [RDCR-1,8% ; RDCR]
- Paramètre d'échelle du modèle de Weibull pour la survie globale avec enzalutamide (IC 95%) = RDCR ± 14,7%
- Constante du modèle de Weibull pour la survie globale avec abiratérone (IC 95%) = [RDCR-9,2% ; RDCR+6,5%]
- Paramètre d'échelle du modèle de Weibull pour la survie globale avec abiratérone (IC 95%) = [RDCR-12,9% ; RDCR+12,0%]
- Durée du traitement par enzalutamide en 1^{ère} ligne (± 20%) = [RDCR-81,1% ; RDCR+47,9%]
- Durée du traitement par abiratérone en 1^{ère} ligne (± 20%) = [RDCR-49,8% ; RDCR+46,0%]
- Durée du traitement par enzalutamide en 3^{ème} ligne (± 20%) = [RDCR-5,2% ; RDCR+6,5%]
- Durée du traitement par abiratérone en 3^{ème} ligne (± 20%) = [RDCR-9,2% ; RDCR+6,5%]
- Durée du traitement par docétaxel (± 20%) = RDCR ± 1,8%
- Durée du traitement par cabazitaxel (± 20%) = [RDCR-5,3% ; RDCR+3,9%]
- Coût du suivi de la pathologie (± 25%) = RDCR ± 0%
- Coût des soins de support (± 25%) = RDCR ± 1,8%
- Coût des événements squelettiques (± 25%) = RDCR ± 1,5%
- Coût des événements indésirables (± 25%) = RDCR ± 0%
- Utilités relatives aux lignes de traitement (± 10%) = [RDCR-10,1% ; RDCR+12,9%]
- Désutilités des événements squelettiques (± 10%) = RDCR ± 1,8%
- Désutilités des événements indésirables (± 10%) = RDCR ± 0%

Les résultats ont été présentés dans un diagramme de Tornado (Figure 2).

³³ Les auteurs ont testé les bornes inférieures et supérieures des intervalles de confiance à 95% des moyennes de la constante et du paramètre de d'échelle de la loi de Weibull estimées lors de l'extrapolation des données de survie

Figure 1 Diagramme de Tornado (Source : rapport technique de l'industriel)

La même analyse de sensibilité a été faite sur le RDCR exprimé en année de vie gagnée. Les résultats sont similaires.

Les paramètres ayant le plus d'influence sur le RDCR sont :

- La durée du traitement par enzalutamide en 1^{ère} ligne avec une variation comprise entre 5 000 € par QALY et 38 590 € par QALY gagné, pour une variation de la durée de traitement de plus ou moins 20%, soit 11,2 mois et 16,8 mois ;
- La durée du traitement par abiratéron en 1^{ère} ligne avec une variation comprise entre 13 110 € par QALY et 38 110 € par QALY gagné, pour une variation de la durée de traitement de plus ou moins 20%, soit 11,2 mois et 16,8 mois.

Les autres paramètres dont les variations testées ont un impact de plus de 10% du RDCR sont :

- Les paramètres d'échelle des lois de Weibull utilisées pour modéliser la survie globale des patients sous enzalutamide ou abiratéron avec des variations comprises entre 22 200 et 29 900€ par QALY pour l'enzalutamide et entre 22 700 et 29 500€ par QALY pour l'abiratéron ;
- les utilités des lignes de traitements avec des variations comprises entre 23 400 et 29 500€ par QALY.

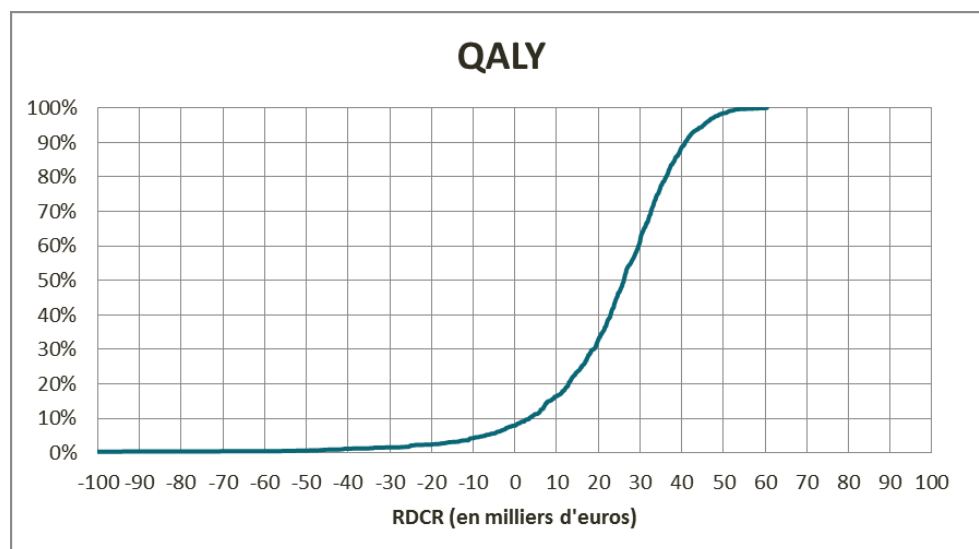
Analyse de sensibilité probabiliste

L'analyse de sensibilité probabiliste a été faite sur les mêmes paramètres que ceux testés en analyse de sensibilité déterministe et les lois spécifiées pour ces paramètres ont été dans tous les cas des distributions uniformes définies entre les bornes testées en analyse déterministe.

Dix mille simulations ont été réalisées afin de pouvoir évaluer l'incertitude du RDCR.

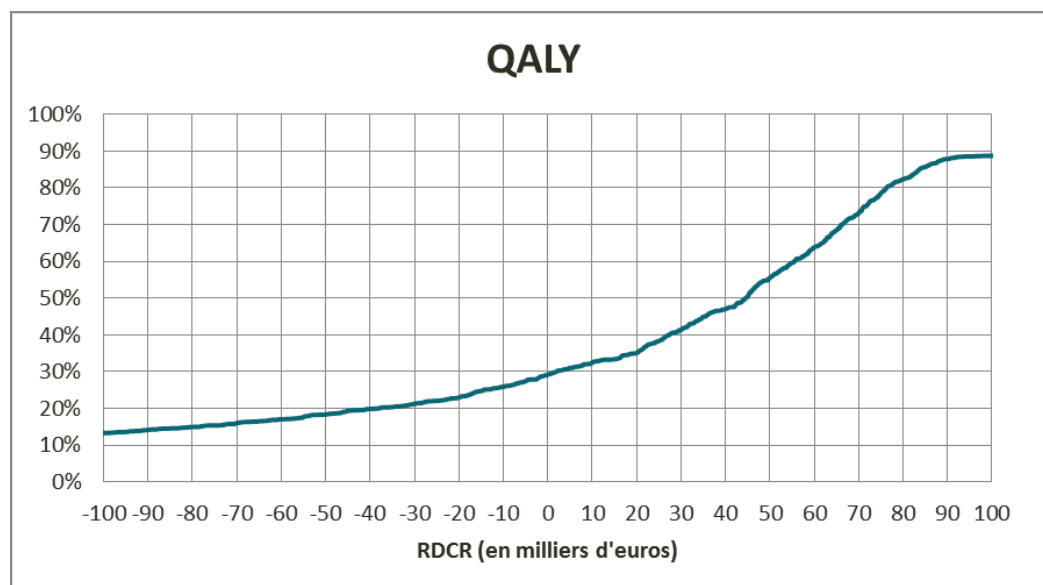
La courbe d'acceptabilité montre que le RDCR de l'enzalutamide a une probabilité de 60% d'être inférieur à 30 000 € par QALY gagné par rapport à l'abiratérone et de 80% d'être inférieur à environ 36 500 € par QALY gagné.

Figure 2 Courbe d'acceptabilité (Source : rapport technique de l'industriel)



En termes d'année de vie gagnée, la courbe d'acceptabilité montre que le RDCR de l'enzalutamide a une probabilité de 60% d'être inférieur à environ 15 000 € par année de vie gagnée gagnée par rapport à l'abiratérone. et de 80% d'être inférieur 20 000 € par année de vie gagnée.

En réponse à la demande de la HAS lors de l'échange technique, l'industriel a fourni les résultats d'une analyse probabiliste effectuée sur la base des résultats de survie globale issus de la méta-analyse en réseau. L'industriel n'a pas précisé quels étaient les paramètres testés et les distributions testées notamment en ce qui concerne le paramètre de survie globale, rendant difficilement utilisables les résultats de cette analyse. Comme le montre la figure 3, la courbe d'acceptabilité indique que le RDCR de l'enzalutamide a une probabilité de 60% d'être inférieur à 55 000 € par QALY gagné par rapport à l'abiratérone et de 80% d'être inférieur à environ 75 000 € par QALY gagné.

Figure 3 Courbe d'acceptabilité (Source : réponse aux questions techniques fournie par l'industriel)

Analyses de sensibilité en scénarios

Différentes analyses en scénarios ont été réalisées :

- une analyse testant l'impact d'une réduction de l'horizon temporel à 7 ans, à 5 ans et à 3 ans, avec la présentation des analyses de sensibilité pour un horizon temporel de 7 ans dans le cadre de l'échange technique ;
- une analyse testant l'impact de deux autres taux d'actualisation, à 2,5%, 3% et 6% ;
- trois analyses testant l'impact des méthodes d'estimation des paramètres de survie globale de l'enzalutamide et l'abiratérone en 1^{ère} ligne :
 - des analyses utilisant deux autres distributions paramétriques que la loi de Weibull de l'analyse de référence: les lois Gamma et Log-logistique dont les paramètres ont été estimés selon la même méthode que la loi de Weibull ;
 - une analyse utilisant le résultat de la comparaison indirecte abiratérone *versus* enzalutamide sur la survie globale, à savoir un HR de 1,07 [ICr95% : 0,52 – 2,41] ;
- une analyse testant les durées de traitement en 1^{ère} ligne ;
- des analyses testant d'autres critères de changement d'état entre les trois lignes de traitement (correspondant aux états 1, 2 et 3) que la durée de traitement, majoritairement utilisée dans l'analyse de référence. Ces critères sont ceux des essais cliniques et les valeurs retenues sont les médianes de survie pour ces critères dans les essais (sans utiliser les résultats de la comparaison indirecte) :
 - en 1^{ère} ligne : délai avant instauration d'une chimiothérapie (28 mois pour enzalutamide et 26,5 mois pour abiratérone *versus* 14 mois dans les deux bras de l'analyse de référence, délai jusqu'à progression radiologique (16,6 mois et 16,5 mois pour respectivement enzalutamide et abiratérone), délai avant élévation du PSA (11,2 mois et 12,8 mois pour respectivement enzalutamide et abiratérone)
 - en 2^{ème} ligne (docétaxel et cabazitaxel) : délai jusqu'à élévation du taux de PSA (6,4 mois *versus* 4,5 mois dans l'analyse de référence) et délai jusqu'à progression morphologique (8,8 mois) ;
 - en 3^{ème} ligne : délai jusqu'à élévation du taux de PSA (8,3 mois pour enzalutamide et 8,5 mois pour abiratérone *versus* respectivement 8,3 mois et 9,1 mois dans l'analyse de réf-

rence) et délai jusqu'à progression radiologique (8,3 mois pour enzalutamide et 5,6 mois pour abiratérone) ;

Dans chacune de ces analyses, la modification de critère de changement d'état n'affecte que la ligne de traitement considérée et un seul paramètre est modifié (par exemple, la probabilité de transition de l'état 1 à l'état 2), les autres probabilités de transition étant toujours calculées selon la méthode de l'analyse de référence.

Les auteurs ont fait une analyse en scénario dans laquelle ils ont considéré le même critère de changement d'état pour les trois lignes de traitement en utilisant les résultats des essais :

- le délai médian avant élévation du PSA ;
- le délai médian avant progression radiologique.
- une analyse testant l'impact du prix de l'enzalutamide.

Ces résultats montrent que le RDCR augmente sur des horizons temporels plus courts : le RDCR de l'enzalutamide par rapport à l'abiratérone est de 27 153 € par QALY à 7 ans, de 32 390 € par QALY à 5 ans et de 53 010 € par QALY à 1 an *versus* 26 800 € à 10 ans.

En utilisant une loi Gamma adaptées aux données de survie globale des essais PREVAIL et COU-AA-302, le RDCR varie peu par rapport à celui de l'analyse de référence. Il est de 27 682 € par QALY gagné *versus* 26 088 € par QALY, soit 6% d'augmentation.

En utilisant une loi Log-logistique, le RDCR est de 32 169 € par QALY gagné, soit une augmentation de 23% par rapport au RDCR obtenu dans l'analyse de référence.

En utilisant les résultats de la comparaison indirecte pour calculer les probabilités de décès, le RDCR est de 28 933 € par QALY gagné, soit une augmentation de 10,9% par rapport à celui de l'analyse de référence.

Compte tenu de l'impact de la durée des traitements de 1^{ère} ligne sur le RDCR, les auteurs ont choisi de tester un scénario avec une durée de traitement plus élevée pour l'enzalutamide que pour l'abiratérone : 17 mois *versus* 14 mois. Ils testent donc l'impact sur le RDCR d'une plus grande efficacité de l'enzalutamide sur la survie sans progression. Pour fixer ces valeurs de 17 mois et 14 mois, les auteurs ont considéré le différentiel des délais médians avant instauration d'une chimiothérapie rapportés dans les deux essais de phase III (28,0 mois *versus* 26,5 mois respectivement pour l'enzalutamide et l'abiratérone) et ont ajouté un différentiel de 3 mois à la durée de traitement de 14 mois calculée pour l'enzalutamide dans l'analyse de référence et appliquée également à l'abiratérone. Le RDCR ainsi obtenu est de 39 400 € par QALY gagné, soit une augmentation de 51% par rapport à l'analyse de référence.

En ce qui concerne les résultats obtenus en modifiant un critère de changement d'état pour une seule des trois lignes de traitement, on observe :

- en 1^{ère} ligne : une variation du RDCR qui augmente quand le critère retenu entraîne une augmentation du temps passé dans l'état initial (c'est le cas pour le délai avant instauration d'une chimiothérapie ou le RDCR est de 40 108 €, soit une augmentation de 54%) et au contraire diminue quand le critère retenu entraîne une diminution du temps passé dans l'état initial (avec le délai avant élévation du PSA, le RDCR est de 12 740€ par QALY gagné, soit une diminution de 52%).
- en 2^{ème} ligne : une augmentation modérée du RDCR (12% et 22%) quand on considère les critères alternatifs (respectivement élévation du PSA et progression morphologiques) ;
- en 3^{ème} ligne : une variation très faible (diminution de 2,6%) quand est pris en compte le délai avant élévation du PSA des essais (dans ce cas, les durées des deux traitements de 3^{ème} ligne sont quasiment identiques et proches de celles de l'analyse de référence) et une diminution du RDCR de 20,5% quand le critère de progression radiologique est retenu (ce cas correspond à une durée médiane de l'abiratérone en 3^{ème} ligne qui passe de 9,1 mois dans l'analyse de référence à 5,6 mois).

En ce qui concerne les résultats obtenus en modifiant le critère de changement d'état entre les trois lignes de traitements, on observe :

- une diminution de 37,9% du RDCR (16 200€ par QALY gagné) lorsque le critère de changement d'état est l'élévation du PSA ;
- une augmentation de 8,6% du RDCR (28 342 € par QALY gagné) lorsque le critère de changement d'état est la progression radiologique ou morphologique.

En ce qui concerne les résultats obtenus avec différents taux d'actualisation, l'impact sur le RDCR est faible (moins de 2,5%) quel que soit le taux testé.

Les auteurs ont également testé l'impact sur le RDCR de trois prix différents :

- un prix supérieur correspondant aux prix pratiqué en Allemagne (██████ € PPTTC vs ██████ €), soit un prix supérieur de 2,5% au prix actuel : le RDCR est de 30 702 € par QALY, soit une augmentation de 17,7% ;
- un prix inférieur de 5% au prix actuel : le RDCR est de 16 721 € par QALY, soit une diminution de 35,9% ;
- un prix inférieur de 12,7% appliqué à l'enzalutamide mais également à l'abiratérone tel que le prévoit les baisses de prix programmées pour l'abiratérone : le RDCR est de 24 015 € par QALY, gagné soit une diminution de 8,0% par rapport au RDCR de l'analyse de référence.

Analyse des limites et de la validité de l'étude

La validité interne et externe du modèle est insuffisamment discutée.

Dans la partie Discussion de leur rapport, les auteurs justifient plusieurs de leur choix en reprenant des arguments déjà avancés dans le reste de ce rapport, à savoir :

- le choix de ne pas avoir retenu dans l'analyse de référence les résultats de la comparaison indirecte sur l'argument du groupe contrôle différent ;
- le choix de n'avoir considéré que trois lignes de traitement ;
- le choix de ne pas avoir retenu les durées de traitement rapportées dans les essais car elles ne semblaient ne pas correspondre à la pratique courante d'après les experts interrogés ;
- le choix de faire une approximation de la durée de traitement de 1^{ère} ligne en faisant la moyenne de la durée de traitement et du délai jusqu'à augmentation du PSA, observés dans l'essai PREVAIL.

3.6.2 Analyse critique de la présentation des résultats et de l'analyse de sensibilité

► Résultats de l'étude médico-économique

L'estimation du ratio différentiel coût-résultat est exprimée en coût par QALY. Les résultats et les coûts sont actualisés. La présentation des principaux résultats de l'analyse de référence est claire, et elle est conforme aux recommandations de la HAS.

► Prise en compte de l'incertitude et analyse de sensibilité

Les résultats des analyses de sensibilité et des scénarios alternatifs sont clairement présentés d'un point de vue descriptif. En revanche, le choix des paramètres testés n'est jamais expliqué et aucune interprétation des résultats n'est proposée pour aider à la compréhension de la conclusion de l'évaluation économique.

Analyse de sensibilité déterministe

Les auteurs ne discutent pas le choix des paramètres testés. Les auteurs ne discutent pas la pertinence, notamment clinique, du choix des bornes.

Les paramètres générant la plus grande incertitude sur le résultat, étaient les durées de traitement en 1^{ère} et en 3^{ème} ligne de l'enzalutamide et de l'abiratérone. Dans l'analyse de référence, une des deux principales différences entre les deux bras en termes d'efficacité est la durée de traitement en 3^{ème} ligne plus longue avec l'abiratérone qu'avec l'enzalutamide (comme discuté au paragraphe 3.3.2). On observe dans l'analyse de sensibilité déterministe que ce paramètre a peu d'impact sur le RDCR. En revanche, l'hypothèse d'une durée de traitement identique en 1^{ère} ligne a un impact fort sur le RDCR : celui-ci varie entre -80% et + 50% quand les durées de traitement varient entre 11,2 mois et 16,8 mois. L'hypothèse la plus plausible, au vu des données des essais et des résultats de la comparaison indirecte, est une durée de traitement plus longue avec l'enzalutamide. Le résultat correspondant à cette situation dans l'analyse de sensibilité déterministe (durée de 16,8 mois pour l'enzalutamide et de 14 mois pour l'abiratérone) est une augmentation du RDCR de 50%. Ce même résultat est retrouvé dans l'analyse en scénario avec des durées de traitement de 17 mois pour l'enzalutamide et de 14 mois pour l'abiratérone.

Analyse de sensibilité probabiliste

A la critique formulée sur l'analyse déterministe s'ajoute celle sur le choix des distributions ; les auteurs ont systématiquement choisi une distribution uniforme entre les bornes testées dans l'analyse déterministe. Ce choix signifie de façon implicite que la vraie valeur du paramètre a une probabilité équivalente d'être dans n'importe quel intervalle entre ces deux bornes. Aucune discussion n'est fournie sur l'incertitude existante sur les paramètres et aucune hypothèse n'est faite sur la meilleure façon de rendre compte de cette incertitude dans le modèle via les lois de distributions choisies.

De plus, les auteurs n'ont pas tenu compte de la corrélation entre les paramètres de forme et d'échelle de la loi de Weibull dans la spécification des lois attribuées à ces paramètres dans l'analyse de sensibilité.

Analyse de sensibilité en scénario

Les auteurs font un grand nombre d'analyses testant différentes durées médianes pour le calcul des probabilités de transition entre les différentes lignes de traitement. Ils font notamment une analyse testant un autre critère que celui de la durée des traitements pour les trois lignes de traitement : le délai médian avant élévation du PSA (critère retenu par les experts cliniciens) et délai médian avant progression radiologique (co-critère principal des essais pour les traitements de 1^{ère} ligne). Cependant, malgré la demande formulée lors de l'échange technique, comme pour le calcul des probabilités de décès, les auteurs n'utilisent pas les résultats disponibles de la comparaison indirecte issue de la méta-analyse en réseau. Pour rappel (Cf Tableau 4), les résultats de la méta-analyse vont dans le sens d'une durée de traitement plus longue avec l'enzalutamide qu'avec l'abiratérone (HR de 0,35 [ICr95% : 0,27 – 0,46] en faveur de l'enzalutamide pour le délai avant progression radiologique et de 0,60 [ICr95% : 0,48 – 0,75] pour le délai avant instauration d'une chimiothérapie), sans montrer une différence en termes de survie globale.

Les scénarios ayant le plus d'impact sur le RDCR sont :

- ceux modifiant la durée de traitement de l'enzalutamide en 1^{ère} ligne : le RDCR augmente de 50% quand la durée de traitement avec enzalutamide est plus longue de 1,5 mois par rapport à celle avec abiratérone et diminue de 50% quand elle est plus courte de 1,5 mois.
- celui modifiant les durées de traitement des trois lignes en utilisant les délais médians avant élévation du PSA, diminuant ainsi le temps passé dans l'état initial et augmentant celui passé en chimiothérapie (diminution de 37,9% du RDCR) ;

- celui avec un horizon temporel de 3 ans, dont l'impact est de doubler la valeur du RDCR (53 010€ par QALY gagné). Avec un horizon temporel de 5 ans, son augmentation est de 14,0% et de 4,1% avec un horizon temporel de 7 ans.

- ceux diminuant le prix de l'enzalutamide de 5% (diminution de 36% du RDCR).

Concernant les scénarios visant à explorer l'incertitude structurelle du modèle liée aux méthodes d'estimation des probabilités de décès, les résultats sont les suivants :

- L'utilisation des résultats de survie globale de la comparaison indirecte s'accompagnait d'une augmentation de 10,9% du RDCR lorsque l'estimation moyenne du HR était utilisée (0,94). Le résultat était sensiblement le même lorsque la borne basse (donc en leur faveur) de l'intervalle de crédibilité à 95% du HR était testée (0,84). En revanche, l'utilisation de la borne haute de l'intervalle de crédibilité (1,4) conduisait à une situation où l'abiratérone était plus efficace et associé à un RDCR de 22 918 € par QALY gagné.

- L'utilisation de la loi gamma déterminée dans l'analyse d'extrapolation avait peu d'impact sur le RDCR. Ce résultat était attendu compte tenu que cette loi produisait sensiblement les mêmes résultats que la loi de Weibull. En revanche, le choix de tester la loi Log-Logistique n'est pas argumenté par les auteurs. Avec cette loi, les données extrapolées à 5 ans et 10 ans surestimaient les pourcentages de patients vivants à ces dates (respectivement 27% et 8%). Il n'est pas étonnant que le RDCR augmente dans ces conditions.

Analyse des limites et de la validité de l'étude

Le modèle repose tant dans sa structure (séquence de traitements notamment) que pour une partie des données d'efficacité l'alimentant, sur les résultats d'une enquête observationnelle dont la qualité méthodologique ne peut être appréciée compte tenu de l'insuffisance des éléments transmis.

L'argument des auteurs pour ne pas prendre en compte la comparaison indirecte issue de la méta-analyse en réseau n'est pas recevable. De plus, le choix de faire une comparaison « naïve » des bras enzalutamide et abiratérone des deux essais dans l'indication, conduit à une surestimation de la survie globale de l'enzalutamide par rapport à l'abiratérone alors que ce résultat ne correspond pas aux connaissances actuelles. Les auteurs parlent de « gains de survie » liés à l'utilisation de l'enzalutamide alors qu'il n'y a pas, à ce jour, de démonstration d'une amélioration de la survie globale avec l'enzalutamide par rapport à l'abiratérone.

Le choix des durées de traitement de l'enzalutamide et de l'abiratérone n'est ni rigoureux méthodologiquement, ni cohérent sur l'ensemble du modèle. Compte tenu que les durées de traitement en 1^{ère} ligne sont les paramètres ayant le plus d'impact sur le RDCR, la confiance dans le résultat de l'analyse est donc faible. Une variation de 1,5 mois de la durée de traitement de l'enzalutamide par rapport à l'abiratérone entraîne une variation de 50% du RDCR. Les analyses de sensibilité montrent de plus que le choix des auteurs de considérer une durée de traitement équivalente pour les deux stratégies dans l'analyse de référence n'est pas conservateur.

Enfin, les auteurs indiquent que leur choix relatif aux estimations des durées de traitement est conservateur car les gains de survie apportés par l'enzalutamide se traduisent dans le modèle uniquement par une augmentation du temps passé en soins palliatifs. Cet argument passe sous silence le fait que le choix méthodologique concernant la modélisation de la survie globale des deux bras, conduit à surestimer la survie de la cohorte enzalutamide comme mentionné ci-dessus. Cette surestimation est partiellement compensée par le fait que les patients bénéficiant de cette survie sont placés dans l'état soins palliatifs qui est effectivement le plus coûteux et associé à l'utilité la plus faible.

4. Annexe 3 - Analyse critique détaillée du modèle d'impact budgétaire

Si l'analyse d'impact budgétaire diffère d'une analyse coût-efficacité dans ses objectifs, de nombreux éléments sont communs aux deux analyses. Dans le cas présent, les stratégies comparées, les données sources d'efficacité, l'estimation des coûts par patient et la plupart des paramètres modélisés sont identiques. Ces éléments ont été discutés dans le cadre de l'analyse critique de l'analyse coût-efficacité ; les critiques formulées et leur impact potentiel sur les conclusions restent valables dans le cadre de l'analyse d'impact budgétaire. Seuls les éléments propres à l'analyse d'impact budgétaire sont présentés et discutés dans cette section.

4.1 Objectif de l'analyse proposée

4.1.1 Objectif tels que proposé par les auteurs

L'analyse d'impact budgétaire (AIB) a pour objectif d'évaluer l'incidence financière pour l'assurance maladie obligatoire de l'utilisation de l'enzalutamide (Xtandi®) dans le traitement du cancer métastatique de la prostate résistant à la castration chez les hommes peu ou pas symptomatiques et pour lesquels la chimiothérapie n'est pas encore cliniquement indiquée.

4.1.2 Analyse critique de l'objectif

L'approche choisie d'une analyse d'impact budgétaire répond à l'objectif d'une évaluation de l'impact financier. L'objectif défini par les auteurs est recevable.

4.2 Choix structurants de l'analyse d'impact budgétaire

4.2.1 Les choix structurants tels que présentés par les auteurs

► Perspective et horizon temporel

L'industriel a retenu la perspective Assurance Maladie dans l'analyse de référence. Elle inclut les coûts des traitements en PPTTC, les coûts d'administration, les coûts liés aux effets secondaires et les coûts de suivi. Une analyse avec perspective « CEPS » n'incluant que les coûts des traitements en PFHT a également été réalisée.

Le modèle permet de simuler l'impact budgétaire pour une durée allant de 3 à 5 ans. Aucune actualisation n'a été prise en compte sur cet horizon temporel.

► Population d'analyse

La population d'analyse ne correspond pas tout à fait à la population d'analyse retenue dans le modèle coût-résultat dans la mesure où le modèle d'impact budgétaire prend en compte l'administration de cabazitaxel et de docétaxel, en association au prednisone, en 1^{ère} ligne de traitement. L'industriel précise que les patients à qui ces traitements sont administrés en 1^{ère} ligne ne relèvent pas des mêmes indications que les patients traités par enzalutamide ou abiratéron en 1^{ère} ligne (traitement du cancer de la prostate métastatique résistant à la castration (CPRCm) chez les hommes adultes asymptomatiques ou peu symptomatiques, après échec d'un traitement par suppression androgénique et pour lesquels la chimiothérapie n'est pas encore indiquée).

Selon les estimations de l'industriel, la taille actuelle de la population correspondant à l'indication revendiquée dans le présent dossier est estimée à partir des données épidémiologiques renseignées dans les avis de la Commission de Transparence de Zytiga® et Xofigo®. Les auteurs du modèle prennent en compte une évolution de la taille de cette population sur l'horizon temporel de 5 ans (taux de croissance annuel de la population de patients métastatiques résistant à la castration de 1%) en s'appuyant sur :

- l'évolution de la taille de la population d'hommes de 60 ans et plus (données INSEE), soit un taux de croissance de 2,78% par an ;
- l'hypothèse d'une baisse de l'incidence des cancers de la prostate fondée sur l'étude de Binder-Foucard et al. 2013 ;
- l'hypothèse émise par le laboratoire, d'une évolution du pourcentage de patients asymptomatiques ou peu symptomatiques sur l'horizon temporel de l'étude, parmi l'ensemble des patients résistant à la castration : 79% en 2015, 80% en 2016, 81% en 2017, 82% en 2018, 83% en 2019.

La taille de la population d'analyse serait ainsi de 7 446 patient en 2015, 7 615 en 2016, 7 787 en 2017, 7 962 en 2018 et enfin 8 140 patients en 2019 à 5 ans.

► **Hypothèses retenues et état des connaissances en termes d'effets de santé.**

Les hypothèses retenues sont identiques à celles retenues dans l'analyse coût-résultat.

► **Scénarios comparés**

L'analyse porte sur la comparaison entre deux scénarios :

- scénario 1 : « Options thérapeutiques avec enzalutamide disponible dans l'indication sollicitée »
- scénario 2 : « Options thérapeutiques sans enzalutamide dans l'indication sollicitée »

A la différence du modèle coût-résultat, dans le modèle d'impact budgétaire les quatre traitements enzalutamide, abiraterone, cabazitaxel et docétaxel sont administrés en 1^{ère}, 2^{ème} ou 3^{ème} ligne de traitement. Les proportions de patients traités par l'un de ces 4 traitements en 1^{ère}, 2^{ème} et 3^{ème} ligne de traitement repose sur des projections de marché pour une période de 5 ans allant de 2015 à 2019 effectuées par le service Etude de marché d'ASTELLAS France à partir des données du GERS (juillet 2014). Un traitement par prédnisone (corticoïde) est associé à la fois à l'abiraterone, au cabazitaxel et au docétaxel. En revanche, le modèle d'impact budgétaire ne prévoit pas l'administration de dichlorure de radium (Xofigo®), l'industriel justifie ce choix par l'absence de données disponibles en raison d'une mise sur le marché récente.

Les projections sont détaillées par ligne de traitement dans le scénario 1. En revanche, la répartition entre les différentes lignes de traitement n'est pas précisée dans le scénario 2. Dans le cadre de l'échange technique l'industriel a justifié cette différence de niveau d'information en indiquant que les projections concernant le scénario 2 s'appuient sur des données de vente qui ne distinguent pas les différentes lignes de traitement.

L'industriel a considéré un taux de pénétration de 75% la première année. Il revendique une part de marché de 20% en 1^{ère} ligne en 2015, 30% en 2016 puis une stagnation à 39% entre 2017 et 2019 contre des parts allant de 44% à 35% entre 2015 et 2019 pour l'abiraterone.

4.2.2 Analyse critique concernant les choix structurants

► **Perspective et horizon temporel**

Le choix de la perspective Assurance Maladie retenue dans l'analyse de référence est considéré comme acceptable.

Le choix d'un horizon temporel fixé à 3 à 5 ans est conforme aux recommandations relatives aux analyses d'impact budgétaire.

► **Population d'analyse**

L'industriel ne précise pas dans le rapport technique pour quelle raison il a choisi d'inclure dans le modèle d'impact budgétaire les patients traités directement par cabazitaxel ou docétaxel en 1^{ère} ligne de traitement alors même que ces patients ne relèvent pas de la même indication que ceux

traités par hormonothérapie en 1^{ère} ligne. Dans le cadre de l'échange technique, les auteurs ont précisé que ce choix s'est imposé par l'incapacité de distinguer dans les données de ventes à quelle ligne de traitement correspond l'administration des différents produits dans les bases de données. En principe le traitement administré à ces patients ne devrait pas évoluer selon les deux scénarios envisagés, si bien que ce choix ne devrait pas avoir d'impact sur les résultats du modèle d'impact budgétaire. Ce point n'est toutefois pas discuté par les auteurs du modèle.

Concernant l'évolution de la population d'analyse, les hypothèses émises sur la base desquelles reposent les estimations sont documentées, à l'exception de l'hypothèse concernant l'évolution du pourcentage de patients asymptomatiques ou peu symptomatiques sur l'horizon temporel de l'étude. Dans la mesure où l'industriel émet l'hypothèse d'une augmentation de cette proportion dans le temps, on peut considérer qu'il s'agit d'une hypothèse conservatrice.

► **Scénarios comparés**

Les scénarios comparés sont pertinents.

Concernant les prévisions d'évolution de la répartition des différents traitements dans les lignes 1, 2 et 3 pour le scénario 1 et 2, il est difficile d'apprécier la validité des hypothèses émises par l'industriel dans la mesure où il n'a pas fourni les données de consommation des médicaments des années antérieures sur la base desquelles il estime des tendances.

4.3 Mesure et valorisation des coûts

4.3.1 Evaluation des coûts telle que présentée par les auteurs

Dans l'analyse d'impact budgétaire, les auteurs ont posé l'hypothèse d'une baisse du prix de l'abiratéron qui serait programmée pour juillet 2015 et d'un maintien du prix de l'enzalutamide. Ce paramètre pouvait être modifié dans le modèle. En particulier il était possible de simuler l'impact d'une diminution du prix de l'enzalutamide en parallèle de celle de l'abiratéron. Les autres coûts pris en compte dans le modèle d'impact budgétaire sont identiques à ceux pris en compte dans l'analyse coût-résultat à l'exception des soins de support qui ne sont pas pris en compte dans le modèle d'impact budgétaire.

4.3.2 Analyse critique de l'évaluation des coûts

Il est intéressant d'avoir pu simuler les baisses de prix de l'enzalutamide et de l'abiratéron. Pour les coûts identiques à ceux retenus dans l'analyse coût-résultat, les mêmes critiques s'appliquent. En particulier la différence de durée de traitement entre l'enzalutamide et l'abiratéron en 3^{ème} ligne de traitement est contestée dans la mesure où les deux durées sont estimées à partir de sources dont la méthodologie est hétérogène (Cf. supra). Ceci étant, cette différence de durée n'a pas beaucoup d'impact sur les résultats du modèle.

La raison pour laquelle les soins de support ne sont pas pris en compte dans le modèle d'impact budgétaire n'est pas précisée par l'industriel, ni dans le rapport technique, ni dans les réponses apportées dans le cadre de l'échange technique. Il est vraisemblable que la raison soit l'absence de différence de fréquence de ces soins de support pour les deux stratégies enzalutamide et abiratéron (hypothèse émise par l'industriel dans l'analyse coût-résultat) et donc l'absence d'impact de leur prise en compte sur les résultats du modèle d'impact budgétaire. On relève toutefois que les coûts des événements indésirables squelettiques étaient pris en compte dans le modèle d'impact budgétaire alors que leur fréquence est également considérée comme équivalente entre les deux stratégies enzalutamide et abiratéron.

4.4 Résultats

4.4.1 Les résultats de l'analyse d'impact budgétaire tels que présentés par les auteurs

Les auteurs ont présenté les résultats à 3 ans en fonction des deux perspectives sus-décrites. L'impact budgétaire a été estimé en calculant la différence entre le coût total avec remboursement de l'extension d'indication de l'enzalutamide et le coût total sans remboursement de l'extension d'indication.

Les résultats montrent que l'impact budgétaire associé à l'extension de l'indication revendiquée pour l'enzalutamide s'élève à [REDACTED] € en 2015, [REDACTED] € en 2016 et [REDACTED] € en 2017 selon la perspective Assurance Maladie contre respectivement [REDACTED] €, [REDACTED] 9 € et [REDACTED] € selon la perspective CEPS.

L'impact cumulé à 3 ans est estimé à [REDACTED] € représentant une hausse de 6,6% du budget de la prise en charge de cette pathologie sans extension d'indication de l'enzalutamide. Il a été estimé à [REDACTED] € à 5 ans (9,8%).

4.4.2 Analyse critique concernant les résultats de l'analyse d'impact budgétaire

Les résultats de l'impact budgétaire ne sont pas commentés par l'industriel et leur interprétation est difficile compte-tenu du manque d'information sur la répartition des patients traités en fonction de la ligne de traitement dans le scénario sans remboursement de l'extension d'indication. Dans le cadre de la phase contradictoire, l'industriel explique les résultats de la façon suivante. Selon lui le surcoût induit par le scénario 1 et la diminution de ce surcoût s'expliquent :

- d'une part, par l'hypothèse qui est formulée par les auteurs d'une diminution du prix de l'abiratéron et d'un maintien du prix de l'enzalutamide ;
- d'autre part, par une augmentation plus rapide du nombre de patients traités par hormonothérapie si les deux spécialités étaient remboursées dans cette indication en raison d'un effet d'offre.

Des incertitudes demeurent sur les résultats du modèle.

D'une part, on constate que lorsque l'on n'applique aucune baisse de prix sur les deux spécialités ou lorsque l'on applique une baisse de prix identique pour les deux spécialités, le scénario 1 induit un impact budgétaire négatif qui n'est pas expliqué par les auteurs (Figure 4 et Figure 5).

Figure 4 Simulation réalisée par la HAS pour évaluer l'impact de l'absence de diminution du prix de l'abiratéron en juillet : résultats

Avec remboursement de l'extension d'indication de Xtandi® en préchimiothérapie (année calendaire)			
	2015	2016	2017
Enzalutamide	119 883 200 €	173 455 165 €	218 875 577 €
Abiratéron/prednisone	210 519 325 €	198 128 038 €	189 173 204 €
Cabazitaxel/prednisone	41 661 466 €	40 831 574 €	42 959 771 €
Docétaxel/prednisone	19 343 823 €	19 857 905 €	20 183 430 €
Total S1	391 407 815 €	432 272 681 €	471 191 982 €
Enza+Abira (y compris coûts d'administr	330 402 526	371 583 203	408 048 781
Sans remboursement de l'extension d'indication de Xtandi® en préchimiothérapie (situation actuelle en année calendaire)			
	2 015	2 016	2 017
Enzalutamide	66 562 921 €	73 009 993 €	79 756 022 €
Abiratéron/prednisone	214 533 945 €	268 952 151 €	352 732 947 €
Cabazitaxel/prednisone	49 250 973 €	48 682 923 €	40 030 731 €
Docétaxel/prednisone	21 700 505 €	17 612 394 €	12 068 955 €
Total S2	352 048 345 €	408 257 461 €	484 588 654 €
Impact budgétaire (S1-S2)	39 359 470 €	24 015 220 €	-13 396 672 €

Figure 5 Simulation réalisée par la HAS pour estimer l'impact d'une diminution identique du prix de l'enzalutamide à celle du prix de l'abiratéron en juillet : résultats

Avec remboursement de l'extension d'indication de Xtandi® en préchimiothérapie (année calendaire)			
	2015	2016	2017
Enzalutamide	114 161 711 €	154 656 015 €	192 312 732 €
Abiratéron/prednisone	200 558 593 €	176 846 782 €	166 425 895 €
Cabazitaxel/prednisone	41 661 466 €	40 831 574 €	42 959 771 €
Docétaxel/prednisone	19 343 823 €	19 857 905 €	20 183 430 €
Total S1	375 725 593 €	392 192 276 €	421 881 828 €
Enza+Abira (y compris coûts d'administration)	314 720 304	331 502 797	358 738 627
Sans remboursement de l'extension d'indication de Xtandi® en préchimiothérapie (situation actuelle en année calendaire)			
	2 015	2 016	2 017
Enzalutamide	63 389 253 €	65 107 987 €	70 097 150 €
Abiratéron/prednisone	204 394 946 €	240 098 993 €	310 391 504 €
Cabazitaxel/prednisone	49 250 973 €	48 682 923 €	40 030 731 €
Docétaxel/prednisone	21 700 505 €	17 612 394 €	12 068 955 €
Total S2	338 735 677 €	371 502 297 €	432 588 339 €
Impact budgétaire (S1-S2)	36 989 916 €	20 689 978 €	-10 706 512 €

D'autre part, il apparaît que le nombre de patients traités par hormonothérapie sur les trois années n'est pas identique dans les scénarios 1 et 2. Comme l'indique le Tableau 13 on observe que le nombre de patients traités par hormonothérapie (abiratéron ou enzalutamide) serait plus important dans l'hypothèse d'une extension d'indication de l'enzalutamide (scénario 1) que le nombre de patients en recevant dans l'hypothèse d'un refus de l'extension de l'indication 2016 et 2017. Rapportée à l'effectif total de patients simulé sur les trois années, cela revient à considérer que la part des patients recevant une hormonothérapie resterait stable dans le scénario 1 (environ 54%), tandis qu'elle passerait de 49% à 70% sur trois ans dans le scénario 2 (Tableau 14). Il s'agit d'une hypothèse favorable à l'enzalutamide dans la mesure où elle conduit à diminuer l'impact budgétaire.

taire du produit sur l'horizon temporel considéré. Elle n'est justifiée par aucune donnée clinique et elle n'est pas discutée par les auteurs du modèle. De plus cette hypothèse est contre-intuitive étant donné l'argument soulevé par l'industriel dans le cadre de la phase contradictoire, d'une augmentation plus rapide du nombre de patients traités par hormonothérapie si les deux spécialités étaient remboursées dans cette indication en raison d'un effet d'offre.

Tableau 13 Evolution des effectifs de patients sous hormonothérapie dans les deux scénarios : calcul réalisé par la HAS à partir des résultats du modèle « Effectifs par ligne de traitement » dans l'onglet résultat

	Effectifs totaux	2015	2016	2017
Scénario 1 « remboursement de l'enzalutamide en 1 ^{ère} ligne »	Enzalutamide (ligne 1, 2 et 3)			
	Abiratéron (ligne 1, 2 et 3)			
	Hormonothérapie			
Scénario 2 « non remboursement »	Enzalutamide (ligne 1, 2 et 3)			
	Abiratéron (ligne 1, 2 et 3)			
	Hormonothérapie			

Tableau 14 Evolution des effectifs de patients sous chimiothérapie dans les deux scénarios : calcul réalisé par la HAS à partir des résultats du modèle « Effectifs par ligne de traitement » dans l'onglet résultat

	Effectifs totaux	2015	2016	2017
Scénario 1 « remboursement de l'enzalutamide en 1 ^{ère} ligne »	Docétaxel			
	Cabazitaxel			
	Chimiothérapie			
Scénario 2 « non remboursement »	Docétaxel			
	Cabazitaxel			
	Chimiothérapie			

Tableau 15 Répartition hormonothérapie/chimiothérapie dans les deux scénarios : calcul réalisé par la HAS à partir des résultats du modèle « Effectifs par ligne de traitement » dans l'onglet résultat

		2015	2016	2017
Scénario 1 « remboursement de l'enzalutamide en 1 ^{ère} ligne »	% hormonothérapie			
	% chimiothérapie			
Scénario 2 « non remboursement »	% hormonothérapie			
	% chimiothérapie			

4.5 Analyses de sensibilité

4.5.1 L'analyse de sensibilité du modèle telle que présentée par les auteurs

Les auteurs ont simulé des scénarios alternatifs à partir des estimations sur l'épidémiologie de la pathologie ainsi que sur la durée et le prix des traitements utilisés dans le modèle.

Hypothèses	Impact cumulé sur 3 ans	% d'augmentation du budget
Baisse de l'incidence de 1% des patients métastatiques résistant à la castration asymptomatiques ou peu symptomatiques	██████ €	-5%
Stabilité et non progression du pourcentage de patients résistant à la castration asymptomatiques ou peu symptomatiques au cours du temps sur la période 2015-2019 (valeur retenue 79%)	██████ €	-0,7%
Stabilité et non progression du pourcentage de patients passant en deuxième ou troisième ligne au cours du temps sur la période 2015-2019 (valeurs retenues 64% et 40%)	██████ €	+0,4%
Baisse simultanée de la durée de traitement par enzalutamide ou abiraterone en pré-chimiothérapie à 11,2 mois	██████ €	-83,0%
Suppression de l'augmentation de la durée de traitement appliquée dans le bras enzalutamide à partir de 2017	██████ €	-26,5%
Absence de prise en compte des effets secondaires des traitements et des examens de suivi	██████ €	+0,1%
Baisse de prix de l'enzalutamide fixée sur la base des baisses de prix négociées pour l'abiraterone aux mêmes dates	██████ €	-39,3%

Les résultats sont particulièrement sensibles à la durée de traitement de l'enzalutamide et de l'abiraterone en 1^{ère} ligne.

4.5.2 Analyse critique concernant l'analyse de sensibilité du modèle

Les analyses de sensibilité apportent une information très importante, à savoir l'impact de la durée de traitement en 1^{ère} ligne sur l'impact budgétaire. En cas de diminution simultanée de cette durée de traitement à 11,2 mois, l'impact budgétaire diminuerait de 83% sur les 3 ans. Les résultats de cette analyse de sensibilité montre l'importance de ce paramètre et nous invite à considérer qu'une durée d'administration plus longue de l'enzalutamide par rapport à celle de l'abiraterone, comme suggérée par les résultats de la méta-analyse en réseau (survie sans progression radiologique en faveur de l'enzalutamide : HR =0,35 [ICr95% : 0,27 – 0,46]) pourrait conduire à une augmentation très importante de l'impact budgétaire associé au scénario 1.

Il est dommage que le modèle d'impact budgétaire soumis par l'industriel n'explore pas cette hypothèse au moins dans les analyses de sensibilité. Le cas échéant, il conviendrait de mettre en perspective ce résultat avec les gains éventuels en termes de qualité de vie qui résultent de l'extension du délai avant l'instauration d'une chimiothérapie.

5. Annexe 4 – Synthèse de l'analyse critique

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 de synthèse de l'analyse critique de l'évaluation économique

Libellé de la réserve sur l'étude présentée	-	+	++
Choix structurants			
La structure du modèle repose sur les observations d'une enquête des pratiques en France dont les éléments transmis sont insuffisants pour apprécier la pertinence	-		
La structure du modèle n'est pas discutée au regard d'autres modèles existants dans la pathologie, voire dans l'indication	-		
L'horizon temporel de 10 ans paraît surestimé au vu des données disponibles sur la survie dans l'indication (médiane inférieure à 3 ans) mais l'impact d'un horizon temporel plus court (7 ans) est faible sur le résultat	-		
Absence du comparateur « surveillance active »	-		
Modélisation			
Non prise en compte du dichlorure de radium (Xofigo®) dans la prise en charge	-		
Non prise en compte du délai de pause thérapeutique sur les effets de santé	-		
Surestimation de la survie du bras enzalutamide par rapport au bras abiratérone résultant du choix d'utiliser la comparaison naïve des données de survie globale des deux bras. Conséquences de cette surestimation sur les résultats de l'évaluation en termes de nombre moyen de QALY et en termes de coûts. Absence d'explicitation et de discussions sur cette surestimation.			+
Hétérogénéité intra-bras et inter-bras des données utilisées pour le calcul des probabilités de transition (critères et sources de données).		+	
Justification des durées de traitement de 3 ^{ème} ligne non recevable	-		
Présentation des résultats et analyses de sensibilité			
Absence de justification des paramètres et hypothèses testés dans les analyses de sensibilité	-		
Absence d'interprétation des résultats des analyses de sensibilité, aidant à la compréhension des conclusions		+	
Validité interne et externe du modèle insuffisamment discutée	-		

6. Annexe 5 – Echange avec l'industriel

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

Choix structurants

1. Nous comprenons bien l'intérêt que représentent les données de l'enquête observationnelle qui permet d'étudier l'impact de l'instauration d'une première ligne de traitement par abiratérone, en amont de la chimiothérapie, sur la suite de la prise en charge des patients, par contraste avec les résultats des essais TROPIC, TAX327, COU-AA1 et AFFIRM. Toutefois étant donné les incertitudes sur les résultats de cette enquête, sur lesquels reposent presque l'intégralité des probabilités de transition du modèle, il nous paraît nécessaire de mener une analyse en parallèle, fondée sur les données des essais cliniques.
 - a. Si votre modèle le permet, nous souhaiterions en effet connaître les résultats de l'analyse lorsque les probabilités de transition, pour le passage de l'état 1 « traitement initial » à l'état 2 « post-progression 1 » et pour le passage de l'état 3 « post-progression 2 » à l'état 4 « traitement palliatif », sont calculées à partir des courbes de survie (critères principaux et critères secondaires) des essais de phases III (PREVAIL, AFFIRM, COU-AA-302 et COU-AA-301), grâce aux résultats des deux méta-analyses de comparaison indirecte disponibles chez les patients en 1^{ère} ligne (issue de la méta-analyse en réseau réalisée par le York consortium) et chez les patients en échec de chimiothérapie ; ce, en utilisant un critère unique de changement d'état en cas de progression de la maladie, à savoir la durée avant arrêt de traitement. Les probabilités de transition pour le passage de l'état 2 « post-progression 1 » à l'état 3 « post-progression 2 » pourraient quant à elles s'appuyer sur les données des essais TROPIC, TAX327.
 - b. Des analyses de sensibilité en scénario sont attendues en considérant d'autres critères de changement d'états disponibles dans les essais : délai avant l'élévation du taux PSA, survie sans progression radiologique.
 - c. Une analyse de sensibilité en scénario pourrait également être effectuée en considérant, comme critère de changement d'état pour le passage de l'état 1 « traitement initial » à l'état 2 « post-progression 1 », le critère de délai d'initiation d'une chimiothérapie cytotoxique, en prenant en compte les pauses thérapeutiques (ces pauses thérapeutiques pouvant être directement estimées à partir des données de l'essai).
2. Si la réalisation de cette analyse n'était pas possible, nous souhaiterions avoir les informations suivantes sur le modèle actuel et nous proposons des modifications moins structurales :
 - a. Pouvez-vous justifier pour quelle raison vous n'avez pas utilisé la durée médiane de traitement observée dans l'essai COU-AA-302 pour estimer la durée médiane de traitement dans l'état initial sous abiratérone ?
 - b. Concernant la probabilité de transition de l'abiratérone en 3^{ème} ligne, pouvez-vous justifier le fait d'avoir choisi la durée de traitement de l'enquête plutôt que celle de l'essai COU-AA-301 (alors que par ailleurs ce sont les données de l'essai AFFIRM qui sont utilisées pour la durée de traitement de l'enzalutamide en 3^{ème} ligne) et discuter de l'éventuel impact de ce choix sur le RDCR ?

- c. Pouvez-vous expliquer comment vous avez tenu compte dans le modèle du délai de pause thérapeutique (en dehors des coûts de traitement) ?
 - d. Pouvez-vous fournir l'ensemble des résultats lorsque l'on privilégie les données sur la survie globale fondées sur la comparaison indirecte issue de la méta-analyse en réseau, comme vous l'avez proposé dans l'analyse de scénario (c'est-à-dire avec les analyses de sensibilité déterministes et probabilistes) ? Pouvez-vous également prendre en compte les données des essais pour calculer les probabilités de transition (autre que la probabilité de décès) en utilisant un critère unique de changement d'état (délai avant arrêt du traitement, délai avant progression du taux de PSA, délai de survie sans progression radiologique).
 - e. Pouvez-vous fournir l'ensemble des résultats (c'est-à-dire avec les analyses de sensibilité déterministes et probabilistes) en considérant un horizon temporel de 7 ans en analyse de référence et non pas de 10 ans ?
3. Enfin, est-il possible, à partir de votre modèle, de comparer les stratégies enzalutamide et la stratégie « surveillance active clinique » en utilisant les résultats de la méta-analyse en réseau ? Il est proposé ici d'utiliser les résultats de cette méta-analyse plutôt que les résultats de l'essai PREVAIL pour garantir la comparabilité de ce RCDR avec le RCDR issu de la comparaison enzalutamide *versus* abiratéron. Pouvez-vous réaliser cette analyse et nous fournir les résultats ?
 4. D'une façon générale, il conviendrait de discuter les possibles diminutions d'efficacité des chimiothérapies et de l'abiratéron en 2^e et 3^e ligne, du fait de l'instauration d'une 1^e ligne de traitement en amont de celles-ci et les conséquences de ces diminutions à la fois en termes de coût et d'efficacité. Les données observées dans l'essai PREVAIL (y compris après la levée de l'aveugle) permettent-elles de renseigner ce dernier point ? Voire, il serait intéressant d'explorer ces incertitudes dans le cadre d'analyses en scénario.

Autres questions sur les choix structurants

5. Pouvez-vous davantage justifier le fait de ne pas avoir considéré la possibilité d'administrer l'enzalutamide ou l'abiratéron en 2^{ème} ligne de traitement (post-progression 1) ?
6. Pouvez-vous davantage justifier le choix de ne pas avoir considéré Xofigo® comme traitement possible dans la stratégie modélisée ? En effet il aurait été envisageable de comparer la stratégie « enzalutamide en première ligne » à la stratégie « surveillance active puis Xofigo®, en amont de l'initiation d'une chimiothérapie cytotoxique ».
7. Pouvez-vous justifier le choix d'un horizon temporel de 10 ans en présentant clairement les données épidémiologiques sur lesquelles se fondent ce choix. En effet, les valeurs et références sur la survie des patients à long terme dans l'indication diffèrent entre le rapport technique et le rapport sur la méthode d'extrapolation. Il est attendu que soient rapportés la méthodologie de recherche documentaire et l'ensemble des résultats.

Modélisation

8. Pouvez-vous discuter de l'intérêt de ce modèle par rapport aux autres modèles qui existent et ont été identifiés dans la littérature, notamment par rapport aux autres modèles d'efficience de l'abiratéron ou de l'enzalutamide évalués par le NICE ?
9. Pouvez-vous justifier le choix d'un cycle de 7 jours ?
10. Pouvez-vous fournir le rapport complet de l'étude observationnelle Kantar Health [26]

11. Pouvez-vous nous transmettre le rapport technique préparé par Quintiles et intitulé « Overall survival adjustment for post-study drug treatments in PREVAIL study, Quintiles, 30 sept 2014 » (2^{ème} référence du rapport technique sur l'extrapolation des données de survie) ?
12. Pouvez-vous fournir l'étude ayant permis de déterminer le modèle paramétrique utilisé pour modéliser les données de survie globale de l'abiratérone en 1^{ère} ligne, comme vous l'avez fait pour l'enzalutamide ?
13. Pouvez-vous expliquer la différence entre les pourcentages de patients décédés dans les cohortes « enzalutamide » et « abiratérone » sur les figures 2 et 3 du rapport technique. En effet, on observe que 95% des patients sont décédés à 5,5 ans dans la cohorte « abiratérone » *versus* 6,5 ans dans la cohorte « enzalutamide ». Comment justifiez-vous cette différence à l'avantage de l'enzalutamide alors que les résultats de la méta-analyse ne montrent pas de différence sur la survie globale.
14. Pouvez-vous expliciter les sources de données utilisées et le mode de calcul :
 - a. des probabilités de décès des patients en 2^{ème} ligne, 3^{ème} ligne et en soins palliatifs ;
 - b. de la probabilité de transition du traitement de 1^{ère} ligne vers les soins palliatifs ?

Données d'utilité intégrées dans le modèle

15. Quels étaient les taux de retours des questionnaires EQ-5D et FACT-P dans l'essai PREVAIL tout au long de l'essai (J1 de la première semaine, 13e semaine, puis toutes les 12 semaines) ?
16. Les scores d'utilités pour les états 2, 3 et 4 sont estimés à partir de données issues de la littérature. Ces données ont été identifiées au moyen d'une revue de la littérature réalisée par la société *York Health Economics Consortium*. Toutefois le rapport de cette revue de la littérature ne semble pas être inclus dans les annexes bibliographiques. Pouvez-vous nous fournir ce rapport ?
17. Comment avez-vous pris en compte la durée des événements indésirables squelettiques et non squelettiques dans le modèle, en particulier pour estimer la durée sur laquelle ces décréments d'utilité sont appliqués ? Ces événements s'étendent-ils sur plusieurs cycles ou bien avez-vous estimé une perte de QALY net par événement (comme pour les coûts) ?
18. La justification d'une durée de 24 mois pour les événements squelettiques à partir de l'étude de Matza et al. est assez obscure. Cette valeur est utilisée dans l'étude pour révéler les préférences sur l'état de santé au moyen du time-trade-off. Cette étude ne visait pas à estimer la durée des événements squelettiques et elle n'est discutée ni par les auteurs de cette étude, ni par les auteurs du modèle. Pouvez-vous nous expliquer pourquoi le choix de cette valeur est pertinent dans le contexte de votre étude ?
19. Pouvez-vous nous rapporter les sources exactes d'où sont issues les données sur la durée des événements indésirables non-squelettiques dans le rapport NICE ERG report ainsi que les numéros de page du rapport où celles-ci sont mentionnées ?
20. Pouvez-vous justifier le fait que l'application de décréments d'utilité sur les niveaux d'utilité pour chaque état ne génère pas un risque de double compte qui est induit par le fait d'appliquer des décréments d'utilité relatifs à chaque événement indésirable alors même que ces événements ont certainement déjà eu un impact sur le niveau de qualité de vie des 4 états ?
21. Dans le cadre d'une analyse en scénario, il serait intéressant d'utiliser les données de qualité de vie issues des essais AFFIRM, PREVAIL, COU-AA-301 et COU-AA-302, recueillies

au moyen de l'échelle FACT-P et transformées en score d'utilités au moyen de la fonction de mapping, pour estimer les niveaux d'utilités des états de santé distincts en fonction des stratégies enzalutamide ou abiratérone. Les limites de ces données-ci devraient toutefois être discutées.

Coûts intégrés dans le modèle

22. Pouvez-vous nous indiquer quels sont les codes des GHM pour les « séjours hospitaliers associés aux événements indésirables » p. 31 du rapport technique?
23. Nous avons observé que les prix TTC de plusieurs spécialités avaient changé depuis le 1^{er} janvier, est-il possible de prendre en compte ces évolutions de prix dans le modèle (Enzalutamide, Abiratérone, Antihistaminique H1, G-CSF)?
24. Pouvez-vous confirmer que vous n'avez pas pris en compte le prix de la spécialité TAXOTERE car il est considéré qu'il était déjà pris en compte dans le GHM (cellule G24- I24-K24) comme vous l'indiquez dans le rapport d'impact budgétaire et non dans le rapport technique du modèle coût/efficacité ?
25. Pouvez-vous nous préciser quelles étaient les doses moyennes retenues pour les soins de support et quelles étaient les sources sur la base desquelles ces doses moyennes étaient retenues ?

Résultats de l'analyse de coûts et de l'analyse des résultats de santé

26. Pouvez-vous rapporter le nombre d'événements indésirables moyen, squelettiques et non squelettiques (par type d'événements), par patient sur l'horizon vie entière ?
27. Pouvez-vous expliquer le différentiel de QALY qui apparaît dès les premières années entre la stratégie enzalutamide et abiratérone, en faveur de la première (0,684 *versus* 0,683 à l'issue de la 1^{ère} année ; 0,491 *versus* 0,477 à l'issue de la 2^{ème} année ; 0,324 *versus* 0,268 à l'issue de la 3^e année) ? Ce différentiel s'explique-t-il par le passage de certains patients, dès la première année, dans l'état « soins palliatifs » ? Afin de comprendre ce résultat, pouvez-vous rapporter l'utilité moyenne par patient dans chacun des états simulés dans le modèle pour chacune des deux stratégies, lorsque sont pris en compte les décrets d'utilités ?
28. Pouvez-vous expliquer le différentiel de coûts entre la stratégie enzalutamide et la stratégie abiratérone, et ce pour chaque poste de dépenses (tableau 16 p. 38 du rapport technique) ?
29. Nous observons qu'il existe une incohérence entre ce dernier tableau et le tableau (1 p. 16 dans le rapport du modèle d'impact budgétaire). D'une part le différentiel de coûts est plus important dans le modèle d'impact budgétaire (616€ pour enzalutamide contre 1290€ pour abiratérone) que dans le modèle coût/efficacité (1058€ pour enzalutamide contre 1014€ pour abiratérone). D'autre part, cette différence de coût est en sa faveur dans le modèle coût-efficacité. Cette incohérence est d'autant plus gênante que les auteurs ont utilisé deux sources différentes pour estimer ces coûts de suivi (données de l'étude observationnelle pour abiratérone et avis d'expert pour enzalutamide). En l'absence d'autres données permettant de justifier un tel écart et une telle contradiction, il conviendrait au minimum de tester un coût de suivi identique *a fortiori* dans le modèle d'impact budgétaire, mais également dans le modèle coût-efficacité.

Résultats et analyses de sensibilité

30. Pouvez-vous justifier le choix des paramètres pour lesquelles une analyse de sensibilité a été faite?
31. Pouvez-vous justifier le choix des bornes de l'analyse déterministe et le choix des distributions dans l'analyse probabiliste ?
32. Dans l'analyse de sensibilité probabiliste, concernant les distributions spécifiées pour les paramètres de forme et d'échelle de la loi de Weibull, pouvez-vous justifier de ne pas avoir tenu compte de la corrélation entre ces paramètres dans le choix des distributions ?
33. Pour l'analyse fondée sur l'utilisation du HR de la méta-analyse indirecte pour le calcul des probabilités de décès du bras abiratérone, pouvez-vous compléter les analyses de sensibilité déterministes et probabilistes en prenant en compte les bornes de l'intervalle de crédibilité à 95% de l'estimation du HR obtenue avec un modèle à effets fixes comme recommandé par les auteurs de la méta-analyse, soit $HR=1,06$ [ICr95% : 0,81 – 1,40], de sorte à explorer toute l'incertitude sur ce résultat. Si l'analyse de référence fondée sur ces données est possible (voir question 1) alors il conviendrait également de faire ces analyses de sensibilité.
34. Pouvez-vous tester l'impact du taux d'actualisation sur les coûts et les résultats, comme cela est indiqué dans le guide méthodologique de la HAS, par exemple en choisissant un taux de 2,5%, de 3% et de 6% ?

Validation

35. Pouvez-vous discuter de la validité interne et externe du modèle ?
36. Pouvez-vous fournir une description du panel d'experts interrogés spécifiquement dans le cadre du développement de ce modèle (nombre, mode d'exercice et déclaration de conflit d'intérêt notamment) ainsi qu'une description précise de la méthode de recueil de l'avis de ces experts (méthode de recueil et d'analyse de leurs réponses).

Vérification et erreurs

37. Le délai avant instauration d'une chimiothérapie dans l'essai COU-AA-302 est de 25,2 mois et non de 26,5 mois comme mentionné page 49 du rapport technique.
38. Contrairement à ce qui est mentionné dans le rapport technique, la durée médiane de traitement de l'abiratérone en 1^{ère} ligne dans l'essai COU-AA-302 est une donnée disponible, notamment dans le rapport d'évaluation du NICE « Abiraterone for treating metastatic hormone-relapsed prostate cancer not previously treated with chemotherapy », publié en Août 2014.

Modèle d'impact budgétaire

39. Pouvez-vous discuter le fait d'avoir pris en compte l'enzalutamide et l'abiratérone en deuxième ligne de traitement et l'évolution de leur part de marché entre 2015 et 2019, sachant que ce scénario n'est pas envisagé dans le modèle coût-efficacité ?
40. Pouvez-vous nous fournir les résultats du modèle lorsque l'on prend en compte les évolutions de prix des différentes spécialités qui ont déjà eu lieu depuis le 1^{er} janvier 2015, comme évoqué ci-dessus (question 23) ?

41. Pouvez-vous nous expliquer pour quelle raison vous envisagez une diminution des parts de marché des deux chimiothérapies entre 2015 et 2019 dans les deux scénarios ? De même pour quelle raison envisagez-vous une augmentation des parts de marché d'enzalutamide dans le scénario 1 « non reconnaissance de l'extension d'indication sollicitée par Xtandi » ? Est-ce que cette augmentation s'explique par des prescriptions d'enzalutamide en dehors de l'indication de remboursement ?
 42. Pourquoi ne pas avoir distingué les parts de marché par ligne de traitement dans le scénario sans remboursement de l'extension d'indication d'enzalutamide ?
-

A la suite du projet d'avis validé le 26 mai 2015, l'industriel a souhaité présenter ses commentaires lors d'une audition qui a eu lieu le 9 juin 2015.

Bibliographie

- Beer TM, Armstrong AJ, Rathkopf DE, Loriot Y, Sternberg CN, Higano CS, Iversen P et al. ; PREVAIL Investigators. Enzalutamide in metastatic prostate cancer before chemotherapy. *N Engl J Med*. 2014 Jul 31;371(5):424-33
- Rathkopf DE, Loriot Y, Sternberg CN, Higano CS, Iversen P et al. PREVAIL Investigators. Enzalutamide in metastatic prostate cancer before chemotherapy. *N Engl J Med*. 2014 Jul 31;371(5):424-33
- De Bono JS, Oudard S, Ozguroglu M, Hansen S, Machiels JP, Kocak I, Gravis G, Bodrogi I, Mackenzie MJ, Shen L, Roessner M, Gupta S, Sartor AO; TROPIC Investigators. Prednisone plus cabazitaxel or mitoxantrone for metastatic castration-resistant prostate cancer progressing after docetaxel treatment: a randomised open-label trial. *Lancet*. 2010 Oct 2;376(9747):1147-54.
- Doyle S, Lloyd A, Walker M. Health state utility scores in advanced non-small cell lung cancer. *Lung Cancer*. 2008 Dec;62(3):374-80
- Fassler P, Holmstrom S, Van Engen A. Utility weights for skeletal related events in castration resistant prostate cancer. *Value Health*. 2011;14 (7):A458.
- Fizazi K, Scher HI, Molina A, Logothetis CJ, Chi KN, Jones RJ, Staffurth JN et al. ; COU-AA-301 Investigators. Abiraterone acetate for treatment of metastatic castration-resistant prostate cancer: final overall survival analysis of the COU-AA-301 randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 study. *Lancet Oncol*. 2012 Oct;13(10):983-92
- HAS. Choix méthodologiques pour l'évaluation économique à la HAS. Saint-Denis la Plaine 2011: Disponible sur : http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2011-11/guide_methodo_vf.pdf
- Heidenreich A, Bastian PJ, Bellmunt J et al. Guidelines on prostate cancer 2013.
- Joshi AD, Carter JA, Botteman MF, Kaura S. Cost-effectiveness of zoledronic acid in the management of skeletal metastases in patients with lung cancer in France, Germany, Portugal, the Netherlands, and the United kingdom. *Clin Ther*. 2011 Mar;33(3):291-304.
- Lloyd A, Nafees B, Narewska J, Dewilde S, Watkins J. Health state utilities for metastatic breast cancer. *Br J Cancer*. 2006 Sep 18;95(6):683-90.
- Lorusso V, Duran I, Garzon-Rodriguez C, Lüftner D, Bahl A, Ashcroft J, Hechmati G, Wei R, Thomas E, Hoefeler H. Health resource utilisation associated with skeletal-related events in European patients with lung cancer: A subgroup analysis from a prospective multinational study. *Mol Clin Oncol*. 2014 Sep;2(5):701-708.
- Matza LS, Chung K, Van Brunt K, Brazier JE, Braun A, Currie B, Palsgrove A, Davies E, Body JJ. Health state utilities for skeletal-related events secondary to bone metastases. *Eur J Health Econ*. 2014;15(1):7-18
- Matza LS, Chung K, Van Brunt K, Brazier JE, Braun A, Currie B, Palsgrove A, Davies E, Body JJ. Health state utilities for skeletal-related events secondary to bone metastases. *Eur J Health Econ*. 2014;15(1):7-18
- Nafees B, Stafford M, Gavriel S, Bhalla S, Watkins J. Health state utilities for non small cell lung cancer. *Health Qual Life Outcomes*. 2008 Oct 21;6:84.
- NHS/NIHR HTA program Abiraterone acetate for the treatment of metastatic, castrate-resistant prostate cancer following previous cytotoxic chemotherapy. December 2011
- NICE technology appraisal guidance 316. Hormone-relapsed prostate cancer previously treated with a docetaxel-containing regimen. Issued: July 2014. guidance.nice.org.uk/ta316
- NICE. Prostate cancer (metastatic, castration resistant) - abiraterone (following cytotoxic therapy) (TA259). Accessed on 25 April 2014. Available at: <http://guidance.nice.org.uk/TA259>

Rathkopf DE, Smith MR, de Bono JS, Logothetis CJ, Shore ND, de Souza P, Fizazi K et al. Updated interim efficacy analysis and long-term safety of Abiraterone acetate in metastatic castration-resistant prostate cancer patients without prior chemotherapy (COU-AA-302). *European Urology* 2014;66: 815-825

Ryan CJ, Smith MR, Fizazi K, Saad F, Mulders PF, Sternberg CN, Miller K, et al. ; COU-AA-302 Investigators. Abiraterone acetate plus prednisone *versus* placebo plus prednisone in chemotherapy-naïve men with metastatic castration-resistant prostate cancer (COU-AA-302): final overall survival analysis of a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 study. *Lancet Oncol.* 2015 Feb;16(2):152-60

Salomon L, Azria D, Bastide C et col. Recommandations en onco-urologie 2010 : cancer de la prostate. *Progrès en Urologie* 2010 ;20(suppl.4) :S217-S252.

Sandblom G, Carlsson P, Sennfalt K, Varenhorst E. A population-based study of pain and quality of life during the year before death in men with prostate cancer. *Br J Cancer* 2004 Mar 22;90(6):1163-8

Scher HI, Fizazi K, Saad F, Taplin ME, Sternberg CN, Miller K, de Wit R et al. ; AFFIRM Investigators. Increased survival with enzalutamide in prostate cancer after chemotherapy. *N Engl J Med.* 2012 Sep 27;367(13):1187-97

¹Swinburn P, Lloyd A, Nathan P, Choueiri TK, Cella D, Neary MP. Elicitation of health state utilities in metastatic renal cell carcinoma. *Curr Med Res Opin.* 2010 May;26(5):1091-6

Tan PS, Haaland B, Montero AJ, Kyriakopoulos CE, Lopes G. Hormonal Therapeutics Enzalutamide and Abiraterone Acetate in the Treatment of Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer (mCRPC) Post-docetaxel-an Indirect Comparison. *Clin Med Insights Oncol.* 2014 Mar 16;8:29-36

Tannock IF, de Wit R, Berry WR, Horti J, Pluzanska A, Chi KN, Oudard S, Théodore C, James ND, Turesson I, Rosenthal MA, Eisenberger MA; TAX 327 Investigators. Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer. *N Engl J Med.* 2004 Oct 7;351(15):1502-12.

Wolff JM, Donatz V, Klier J, Erhardt W, Dass RN, Geiges G. Quality of life among German patients with metastatic castration-resistant prostate cancer. *Value Health.* 2012;15 (7):A431.

York Health Economics Consortium. Systematic Literature Review, 2014

~



Toutes les publications de la HAS sont téléchargeables sur
www.has-sante.fr