



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

AVIS D'EFFICIENCE

ZYTIGA[®] (acétate d'abiratéron)

Traitement du cancer métastatique de la prostate hormono-sensible (mHSPC) à haut risque nouvellement diagnostiqué chez les hommes adultes

JANSSEN-CILAG

Date de validation par la CEESP : 10 juillet 2018

Le présent avis est publié sous réserve des droits de propriété intellectuelle

Sommaire

1.	Avis de la CEESP	8
1.1	Sur le contexte.....	8
1.2	Sur l'analyse de l'efficience	8
1.2.1	En ce qui concerne la conformité méthodologique.....	8
1.2.2	En ce qui concerne l'efficience	9
1.3	Sur l'analyse d'impact budgétaire	9
1.3.1	En ce qui concerne la conformité méthodologique.....	9
1.3.2	En ce qui concerne l'impact budgétaire.....	9
1.4	Conclusion de la commission.....	10
1.5	Données complémentaires attendues.....	10
2.	Synthèse des réserves émises par la CEESP	11
3.	Annexe 1 – Contexte de la demande	12
3.1	Objet de la demande	12
3.2	Produit et indication concernés par la demande.....	12
3.2.1	Indication	12
3.2.2	Stratégie thérapeutique	13
3.2.3	Place dans la stratégie thérapeutique	14
3.2.4	Essais cliniques de phase III en cours	14
3.3	Historique d'autorisation de mise sur le marché	15
3.4	Historique du remboursement	15
3.5	Population cible	16
4.	Annexe 2 : Synthèse de l'analyse critique	17
5.	Annexe 3 : Synthèse des résultats et des principales sources d'incertitude.....	26
6.	Annexe 4 - Analyse critique du modèle d'impact budgétaire	28
6.1	Méthode.....	28
6.2	Résultats.....	31
7.	Annexe 5 - Analyse critique détaillée de l'étude d'efficience	33
7.1	Documents support de l'analyse critique	33
7.2	Objectif de l'étude médico-économique proposée.....	33
7.3	Choix structurants concernant l'étude médico-économique	33
7.3.1	L'analyse économique et le choix du critère de résultat.....	33
7.3.2	La perspective	34
7.3.3	L'horizon temporel et l'actualisation	34
7.3.4	La population d'analyse	34
7.3.5	Les stratégies comparées	35
7.4	La modélisation	37
7.4.1	La population simulée.....	37
7.4.2	La structure du modèle.....	39
7.4.3	Prise en compte de la dimension temporelle.....	41
7.4.4	Estimation de la répartition de la cohorte dans les différents états du modèle	43
7.4.5	Estimation des probabilités de survenue d'événements intercurrent	58
7.4.6	Processus de validation.....	60
7.5	Mesure et valorisation des états de santé.....	62
7.5.1	Méthode et données.....	62
7.5.2	Résultats de santé.....	64

7.6	Mesure et valorisation des coûts.....	65
7.6.1	Coûts pris en compte.....	65
7.6.2	Mesure, valorisation et calcul des coûts.....	65
7.6.3	Résultats de l'analyse de coût.....	80
7.7	Résultats et analyses de sensibilité	81
7.7.1	Résultats de l'étude d'efficience	81
7.7.2	Analyse de l'incertitude.....	81
7.8	Discussion et conclusion	91
7.8.1	Discussion par l'industriel des résultats.....	91
7.8.2	Analyse et conclusion de la HAS.....	92
8.	Annexe 6 - Analyse critique détaillée du modèle d'impact budgétaire	94
8.1	Objectif de l'analyse proposée	94
8.2	Choix structurants de l'analyse d'impact budgétaire.....	94
8.2.1	Perspective et horizon temporel	94
8.2.2	Population cible	95
8.2.3	Scénarios comparés.....	98
8.2.3.1.	Identification des interventions substituables.....	98
8.2.3.1.	Définition des scénarios à comparer	100
8.2.4	Méthode et hypothèses	103
8.3	Mesure et valorisation des coûts.....	106
8.4	Résultats de l'analyse d'impact budgétaire.....	108
8.4.1	Populations rejointes simulées par le modèle	108
8.4.2	Coût total et coût désagrégué par poste avec et sans ZYTIGA®	109
8.4.3	Impact budgétaire	111
8.5	Analyses de sensibilité du modèle d'impact budgétaire	113
9.	Annexe 7 – Echange avec l'industriel	118

Liste des tableaux

Tableau 1 : Synthèse des réserves de l'analyse d'efficacité	11
Tableau 2 : Synthèse des réserves de l'analyse d'impact budgétaire	11
Tableau 3. Essais clinique en cours évaluant l'utilisation de l'acétate d'abiratéron (consultation du site clinicaltrials.gov à la date du 19 juin 2018)	14
Tableau 4 : Population rejointe	31
Tableau 5 : Résultats de l'analyse d'impact budgétaire	32
Tableau 6 : Sélection des traitements par suppression androgénique (ADT)	36
Tableau 7. Caractéristiques de la population cible de ZYTIGA® et des patients français de l'enquête KANTAR HEALTH (Source : rapport technique, décembre 2017)	38
Tableau 8. Comparaisons entre l'étude LATITUDE et l'enquête observationnelle française sur les scores ECOG, enquête KANTAR HEALTH (Source : rapport technique, décembre 2017)	38
Tableau 9. Présentation de l'essai LATITUDE	43
Tableau 10. Ajustement et extrapolation de la survie globale et la survie sans progression du bras ADT seule	48
Tableau 11. Caractéristiques des essais cliniques intégrés dans la méta-analyse en réseau	52
Tableau 12. Résultats de la méta-analyse sur la survie globale (Source : annexe du rapport technique, décembre 2017)	53
Tableau 13. Résultats de la méta-analyse sur la survie sans progression (Source : annexe du rapport technique, décembre 2017)	54
Tableau 14. RR de SG et SSP issus de la MAR et retenus dans l'analyse de référence (Source : rapport technique, décembre 2017)	54
Tableau 15 : Estimation des fréquences des événements indésirables modélisés (Source : rapport technique, mai 2018)	58
Tableau 16 : Estimation des fréquences des événements osseux modélisés (Source : rapport technique, mai 2018)	59
Tableau 17. Comparaison des SG observées dans les essais et modélisées (Source : réponses aux questions techniques, mai 2018)	61
Tableau 18. Comparaison des SSP observées dans les essais et modélisées (Source : réponses aux questions techniques, mai 2018)	61
Tableau 19 : Nombres de patients et de données EQ-5D disponibles pour chacun des paramètres d'utilité de la modélisation (Source : réponses de l'industriel à l'échange technique, mai 2018)	62
Tableau 20 : Synthèse des données de qualité de vie utilisées pour la modélisation (Source : rapport technique, mai 2018)	63
Tableau 21. Résultats de santé actualisés du modèle pour l'analyse de référence (Source : rapport technique, mai 2018)	65
Tableau 22 : Posologies, durée de traitements et coûts d'acquisition des traitements pré-progression (Source : rapport technique, mai 2018)	66
Tableau 23 : Distribution des traitements post-progression (Source : rapport technique, mai 2018)	68
Tableau 24 : Durées des lignes de traitement au stade mCRPC (état « Post-progression » du modèle) (Source : rapport technique, mai 2018)	69
Tableau 25 : Posologies, durée de traitements et coûts d'acquisition des traitements post-progression (Source : rapport technique, mai 2018)	70
Tableau 26 : Coûts de suivi des patients dans l'état « Pré-progression » (Source : rapport technique, mai 2018)	72
Tableau 27 : Coûts de suivi des patients dans l'état « Post-progression » (Source : rapport technique, mai 2018)	75
Tableau 28 : Coûts de gestion des EI de grades 3/4 modélisés (Source : rapport technique, mai 2018)	76

Tableau 29. Coûts des séjours et séances associés à la prise en charge des événements osseux (Source : rapport technique, mai 2018).	77
Tableau 30. Coûts de prise en charge des événements osseux (Source : rapport technique, mai 2018).	78
Tableau 31. Calcul des coûts de soins de fin de vie Source : rapport technique, mai 2018).	78
Tableau 32 : Résultats du modèle par poste de coûts (actualisés) pour l'analyse de référence (Source : rapport technique, mai 2018).	80
Tableau 33. Résultats de l'analyse de référence sur un horizon temporel de 10 ans (Source : rapport technique suite à l'échange technique, mai 2018)	81
Tableau 34. Exploration de l'incertitude du RDCR de AA+ADT versus docétaxel+ADT sur les choix structurants (Source : rapport technique suite à l'échange technique, mai 2018)	82
Tableau 35. Exploration de l'incertitude sur l'estimation des courbes de survie	83
Tableau 36. Exploration de l'incertitude liée aux populations et essais inclus dans la méta-analyse pour estimer les HR de survie globale	84
Tableau 37. Exploration de l'incertitude liée aux populations et essais inclus dans la méta-analyse pour estimer les HR de survie sans progression	85
Tableau 38. Analyse en scénario testant l'hypothèse du prix de l'acétate d'abiratéron retenue dans l'analyse de référence	87
Tableau 39. Analyses de sensibilité déterministes dans l'analyse de référence (Source : rapport technique suite à l'échange technique, mai 2018).	88
Tableau 40 : Produits considérés dans la prise en charge de l'indication étudiée (Source : rapport technique, mai 2018).	99
Tableau 41 : Distribution des traitements ADT et coût moyen d'acquisition de l'ADT aux stades mHSPC HR NDx et mCRPC (Source : rapport technique, mai 2018).	99
Tableau 42 : Parts de marché des comparateurs au stade mHSPC en l'absence de ZYTIGA® (au stade mHSPC HR NDx) (Source : rapport technique, mai 2018).	100
Tableau 43 : Parts de marché des traitements au stade mCRPC (scénario « sans » ZYTIGA® au stade mHSPC HR NDx) (Source : rapport technique, mai 2018).	100
Tableau 44. Projections de parts de marché de ZYTIGA® chez les patients mHSPC HR NDx (Source : rapport technique, mai 2018).	101
Tableau 45. Hypothèses de prises de parts de marché par ZYTIGA® sur ses comparateurs au stade mHSPC HR NDx (Source : rapport technique, mai 2018).	101
Tableau 46. Parts de marché des traitements chez les patients mHSPC HR NDx (Source : rapport technique, mai 2018).	101
Tableau 47. Parts de marché des traitements des patients mCRPC, diagnostiqués au stade mHSPC HR NDx (Source : modèle d'impact budgétaire, mai 2018).	102
Tableau 48 : Durées moyennes de traitements appliquées dans le modèle (Source : rapport technique, mai 2018).	104
Tableau 49 : Durées médianes de SG et SSP des traitements appliquées dans le modèle (Source : rapport technique, mai 2018).	105
Tableau 50 : Fréquence des événements indésirables de grade 3/4 (Source : rapport technique, mai 2018).	106
Tableau 51. Fréquences des événements osseux appliquées aux patients mCRPC (non progressseurs d'un stade mHSPC HR NDx) par bras de traitement (Source : rapport technique, mai 2018).	107
Tableau 52 : Populations annuelles rejointes pour chaque stade, traitement et scénario de l'AIB (Source : rapport technique, mai 2018).	108
Tableau 53 : Résultats annuels par poste de coûts, pour le scénario « sans » ZYTIGA® chez les patients mHSPC HR NDx (Source : rapport technique, mai 2018).	109
Tableau 54 : Résultats annuels par poste de coûts, pour le scénario « avec » ZYTIGA® chez les patients mHSPC HR NDx (Source : rapport technique, mai 2018).	110
Tableau 55 : Résultats de l'analyse d'impact budgétaire de l'introduction de ZYTIGA® chez les patients mHSPC HR NDx (Source : rapport technique, mai 2018).	111

Tableau 56. Parts de marché des traitements des patients mCRPC, diagnostiqués au stade mHSPC HR NDx (Source : mise à jour du modèle d'impact budgétaire, juin 2018).	114
Tableau 57 : Populations annuelles rejointes pour chaque stade, traitement et scénario de l'AIB (Source : mise à jour du modèle d'impact budgétaire, juin 2018).	114
Tableau 58 : Résultats annuels par poste de coûts, pour le scénario « avec » ZYTIGA® chez les patients mHSPC HR NDx (Source : mise à jour du modèle d'impact budgétaire, juin 2018).	116
Tableau 59 : Résultats de l'analyse d'impact budgétaire de l'introduction de ZYTIGA® chez les patients mHSPC HR NDx (Source : mise à jour du modèle d'impact budgétaire, juin 2018).	117

Liste des figures

Figure 1. Evolution du cancer de la prostate et stades de diagnostic	13
Figure 2. Structure du modèle (Source : rapport technique, décembre 2017)	40
Figure 3. Courbe d'arrêt de traitement ajustée et extrapolée pour AA+ADT (Source : réponses aux questions techniques, mai 2018)	40
Figure 4 : Courbe de Kaplan-Meier pour la survie sans progression de l'essai LATITUDE (Source : rapport technique – décembre 2017).	45
Figure 5. Courbe de Kaplan-Meier pour la survie globale de l'essai LATITUDE (Source : rapport technique – décembre 2017).	45
Figure 6. Ajustement et extrapolation de la survie globale du bras ADT seule à partir des données individuelles de l'essai LATITUDE (Source : rapport technique suite à l'échange technique, mai 2018)	46
Figure 7. Ajustement et extrapolation de la survie sans progression radiologique du bras ADT seule à partir des données individuelles de l'essai LATITUDE (Source : rapport technique suite à l'échange technique, mai 2018)	47
Figure 8. Courbes des log-cumulative hazard (Source : rapport technique, décembre 2017)	49
Figure 9. Evolution dans le temps du HR de SG des patients sous AA+ADT versus ADT seule (Source : rapport technique suite à l'échange technique, mai 2018).	49
Figure 10. Evolution dans le temps du HR de SSP des patients sous AA+ADT versus ADT seule (Source : rapport technique suite à l'échange technique, mai 2018).	50
Figure 11. Flow chart présentant les résultats de sélection de la littérature (Source : rapport technique, décembre 2017)	51
Figure 12. Réseau de la méta-analyse mise en œuvre pour l'analyse de la survie globale – Analyse de référence et analyse de sensibilité (Source : rapport technique, annexe, décembre 2017)	53
Figure 13. Courbes de SSP radiologique et de SG extrapolés pour chacun des 3 comparateurs (Source : rapport technique, décembre 2017)	54
Figure 14. Frontière d'efficience de l'analyse de référence en coût/QALY.	81
Figure 15. Relation entre le prix de l'acétate d'abiratéron et le RDCR versus docétaxel+ADT (Source : rapport technique, mai 2018).	87
Figure 16. Diagramme de Tornado représentant les variables ayant le plus d'influence sur le RDCR (Source : rapport technique suite à l'échange technique, mai 2018).	89
Figure 17. Nuage de points sur le plan coût-efficacité de AA+ADT versus docétaxel+ADT (Source : rapport technique, mai 2018).	90
Figure 18. Courbe d'acceptabilité multi-options (Source : rapport technique, mai 2018).	90
Figure 19 : Calcul de la population cible (Source : à partir du rapport technique, mai 2018).	97
Figure 20 : Calcul des parts de marché au stade mHSPC HR NDx (Source : rapport technique, mai 2018).	Erreur ! Signet non défini.
Figure 21. Structure du modèle pour les scénarios « sans » (A) et « avec » (B) ZYTIGA® au stade mHSPC HR NDx (Source : rapport technique, mai 2018).	104
Figure 22 : Résultats de l'analyse de sensibilité déterministe (Source : rapport technique, mai 2018).	113

1. Avis de la CEESP

1.1 Sur le contexte

L'évaluation, présentée par le laboratoire JANSSEN-CILAG, soutient une demande d'extension d'indication de ZYTIGA® (acétate d'abiratéronne) 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.

La demande de remboursement concerne les hommes adultes atteints d'un cancer métastatique de la prostate hormono-sensible (mHSPC) à haut risque nouvellement diagnostiqué, en association avec la prednisone ou la prednisolone et un traitement par suppression androgénique (ADT).

L'acétate d'abiratéronne est inscrit, depuis 2011, dans deux indications au stade mCRPC (cancer métastatique de la prostate résistant à la castration, stade ultérieur à la présente demande d'extension d'indication), en association avec la prednisone ou la prednisolone, pour le traitement :

- des 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 ;
- des hommes adultes dont la maladie a progressé pendant ou après une chimiothérapie à base de docétaxel.

L'industriel revendique une amélioration du service médical rendu modérée (ASMR III).

Le chiffre d'affaires annuel prévisionnel a été estimé à [REDACTED] d'euros TTC toutes indications confondues après deux années de commercialisation.

Dans le cadre de ce dossier, les contributions de l'association « Association Nationale des Malades du Cancer de la Prostate » portant sur l'évaluation de Zytiga® a été transmise à la HAS.

1.2 Sur l'analyse de l'efficience

L'évaluation déposée par l'industriel a pour objectif d'analyser l'efficience de l'acétate d'abiratéronne dans le traitement des patients atteints d'un cancer métastatique de la prostate hormono-sensible (mHSPC) à haut risque nouvellement diagnostiqué (1ère ligne de traitement). L'acétate d'abiratéronne est positionné dans cette indication comme un nouveau traitement de référence par rapport au docétaxel associé à la suppression androgénique (utilisé hors AMM) ou la suppression androgénique seule, qui sont les traitements utilisés en pratique courante actuellement.

1.2.1 En ce qui concerne la conformité méthodologique

La méthode sur laquelle repose l'analyse coût-résultat de l'acétate d'abiratéronne est acceptable, bien qu'elle soulève deux réserves importantes portant sur :

- L'hypothèse de proportionnalité des risques pour le bras docétaxel+ADT vs ADT seule qui n'est pas assurée, la démonstration faite par les auteurs étant insuffisante. L'impact de cette hypothèse sur les résultats ne peut pas être mesuré.
- La méta-analyse, qui permet d'intégrer la stratégie thérapeutique docétaxel+ADT dans l'analyse de l'efficience : les biais des études ne sont pas discutés, les données sources de la méta-analyse proviennent d'analyses exploratoires et l'hypothèse de transitivité n'est pas garantie ; les potentiels facteurs modifiant l'effet traitement n'étant pas pris en compte (âge, état général, traitements post-progression).

L'ensemble des réserves est repris dans l'annexe 5 et présenté dans le tableau de synthèse des réserves (page 11).

1.2.2 En ce qui concerne l'efficience

Selon les hypothèses et choix méthodologiques retenus par l'industriel, le traitement par acétate d'abiratéronne+ADT dans le traitement du cancer métastatique de la prostate hormono-sensible (mHSPC) à haut risque nouvellement diagnostiqué est associé à un RDCR de 291 162 €/QALY versus docétaxel+ADT sur un horizon temporel de 10 ans, au prix actuel de l'acétate d'abiratéronne de 3 072,41€ TTC par boîte de 120 comprimés.

L'analyse de sensibilité probabiliste montre que l'association acétate d'abiratéronne+ADT ne permet jamais de maximiser le bénéfice net pour une disposition à payer inférieure à 160 000 €/QALY et il faut accepter une disposition à payer de 400 000 €/QALY (+33%) pour obtenir une probabilité de 80% qu'elle soit efficiente.

La forte incertitude s'explique principalement par l'absence de démonstration d'un gain de survie globale de l'acétate d'abiratéronne+ADT comparativement au docétaxel + ADT.

Par ailleurs, les analyses réalisées sur les différentes hypothèses ou valeurs du modèle montrent que la frontière d'efficience n'est jamais modifiée : l'association docétaxel+ADT et la monothérapie par ADT sont également situées sur la frontière d'efficience. En revanche, le RDCR de l'association docétaxel+ADT est de 34 316€/QALY versus ADT seule, soit presque 10 fois moins que le RDCR de l'acétate d'abiratéronne+ADT versus docétaxel+ADT.

Le ratio élevé de l'acétate d'abiratéronne+ADT par rapport au docétaxel+ADT est principalement lié au coût élevé de l'acétate d'abiratéronne qui représente 67% du coût total de la stratégie. Même en diminuant le prix de l'acétate d'abiratéronne de 50%, le RDCR reste à 133 163€/QALY.

Enfin, la CEESP note que l'évaluation déposée permet de renseigner l'efficience de l'acétate d'abiratéronne uniquement dans l'indication au stade métastatique hormono-sensible. Elle ne permet pas d'évaluer l'efficience des séquences de traitements ; l'introduction de l'acétate d'abiratéronne au stade mHSPC étant susceptible de modifier les traitements délivrés au stade ultérieur de la prise en charge (stade mCRPC).

1.3 Sur l'analyse d'impact budgétaire

1.3.1 En ce qui concerne la conformité méthodologique

La méthode sur laquelle repose l'analyse d'impact budgétaire de l'acétate d'abiratéronne est acceptable avec deux réserves mineures.

L'ensemble des réserves est repris dans l'annexe 6 et présenté dans le tableau de synthèse des réserves (page 11).

1.3.2 En ce qui concerne l'impact budgétaire

L'impact budgétaire de l'acétate d'abiratéronne a été étudié dans trois populations prenant en compte l'ensemble de ses indications :

- Chez les patients traités au stade hormono-sensible (mHSPC). L'introduction de l'acétate d'abiratéronne correspond à l'extension d'indication faisant l'objet de la présente évaluation.
- Chez les patients progressant d'un stade mHSPC et traités au stade ultérieur (résistant à la castration - mCRPC). L'introduction de l'acétate d'abiratéronne modifie la répartition des traitements ultérieurs reçus.
- Chez les patients traités au stade mCRPC (non progressateurs d'un stade mHSPC). Ces patients représentent 70% de la population cible de l'acétate d'abiratéronne (6 900 patients annuels).

L'impact budgétaire total associé à l'introduction de l'acétate d'abiratéronne au stade mHSPC dans l'ensemble de ces trois populations est estimé à ████████ € sur cinq ans (██████ de la dépense prévisionnelle).

- Au stade mHSPC uniquement, l'impact budgétaire est estimé à [REDACTED] € (la dépense prévisionnelle passerait de [REDACTED] € à [REDACTED] € soit [REDACTED] %) en cas d'introduction de l'acétate d'abiratéronne. Le surcoût provient principalement du coût d'acquisition de l'acétate d'abiratéronne, son prix est le principal facteur susceptible de modifier l'impact budgétaire : pour une variation de prix de $\pm 20\%$, l'impact budgétaire varie de [REDACTED] € (20%).
- Chez les patients au stade mCRPC progressant d'un stade mHSPC, des économies de [REDACTED] € sont estimées du fait d'une moindre progression et un moindre recours à un traitement ultérieur par acétate d'abiratéronne.
- Chez les patients traités au stade mCRPC et non progressateurs du stade mHSPC, l'introduction de l'acétate d'abiratéronne au stade hormono-sensible (mHSPC) n'a pas d'impact sur les prévisions de prescriptions et sur la dépense prévisionnelle ([REDACTED] sur 5 ans, [REDACTED] % de la dépense totale estimée pour l'ensemble des indications).

Ces résultats se fondent sur des projections de parts de marché et en particulier de séquences de traitements entre les stades mHSPC et mCRPC, qui devront être confirmées en pratique courante.

1.4 Conclusion de la commission

Compte tenu de ce qui précède, la commission de l'évaluation économique et de santé publique est d'avis que :

- Sous les hypothèses et les choix méthodologiques de l'industriel, le ratio différentiel coût-résultat de l'acétate d'abiratéronne+ADT est de 291 162 €/QALY versus docétaxel+ADT. Pour une disposition à payer inférieure à 160 000 €/QALY, l'acétate d'abiratéronne+ADT n'est jamais une stratégie efficiente.
- En l'état actuel des connaissances, il n'est pas possible de conclure de façon fiable sur un gain de survie globale de l'acétate d'abiratéronne+ADT comparativement au docétaxel+ADT.
- Même en diminuant le prix de l'acétate d'abiratéronne de 50%, le RDCR reste à 133 163€/QALY (soit près de 4 fois le RDCR du docétaxel+ADT versus ADT seule).
- Au prix actuel de l'acétate d'abiratéronne, l'impact budgétaire d'une mise à disposition au stade mHSPC est estimé à [REDACTED] € sur cinq ans pour traiter environ [REDACTED] nouveaux patients.

Au vu de ces éléments, l'association acétate d'abiratéronne+ADT ne peut être considérée comme efficiente et une baisse significative du prix public actuel est nécessaire.

1.5 Données complémentaires attendues

Il est attendu des données de survie globale matures, et comparatives au traitement par docétaxel+ADT en particulier. Ces données devraient prendre en compte les séquences de traitements ultérieures reçues afin de pouvoir déterminer l'efficience de l'acétate d'abiratéronne dans l'ensemble de la prise en charge du cancer de la prostate métastatique (influence d'une prise en charge au stade mHSPC ou mCRPC).

2. Synthèse des réserves émises par la CEESP

Les points de critique identifiés dans l'analyse détaillée sont hiérarchisés selon trois niveaux¹.

- Réserve mineure (-) : élément non conforme aux recommandations en vigueur, mais qui est justifié ou dont l'impact attendu sur les conclusions est négligeable.
- Réserve importante (+) : élément non conforme aux recommandations en vigueur, avec un impact attendu important sur les conclusions (en particulier en termes d'incertitude).
- Réserve majeure (++) : élément non conforme aux recommandations en vigueur qui invalide tout ou partie de l'étude économique.

Tableau 1 : Synthèse des réserves de l'analyse d'efficience

Libellé de la réserve	-	+	++
Modélisation			
L'hypothèse de proportionnalité des risques pour le bras docétaxel+ADT vs ADT seule n'est pas assurée ; la démonstration faite par les auteurs n'est suffisante. L'impact de cette hypothèse sur les résultats ne peut pas être mesuré.		+	
Méta-analyse : - Les biais des études ne sont pas discutés - Les données sources de la méta-analyse proviennent d'analyses exploratoires (GETUG-AFU-15) - L'hypothèse de transitivité de la méta-analyse n'est pas garantie ; les facteurs modifiant l'effet traitement ne sont pas discutés et ne sont pas pris en compte (âge, état général, traitements post-progression)		+	
Méthode d'estimation et de prise en compte dans le modèle des EI : - Méthode mise en œuvre pour estimer les fréquences de survenue des événements indésirables sous docétaxel+ADT (plusieurs sources, nombreuses hypothèses) - Méthode d'application des EI différente en pré-progression et en post-progression	-		
Méthode d'estimation et de prise en compte dans le modèle des événements osseux : - Choix peu discutés pour la sélection et l'estimation des fréquences - Utilité appliquée à 1 seul événement	-		
Mesure et valorisation des coûts			
Prise en compte des traitements post-progression : - Répartition des traitements post-progression incertaine, provenant d'avis d'experts - Rien ne garantit que la répartition appliquée corresponde à celle observée dans les essais. Possible écart entre les données de SG et les coûts post-progression modélisés - Non prise en compte de séquences de traitement permettant d'évaluer l'impact d'un traitement par acétate d'abiratéronne+ADT en 1^{ère} ligne versus en 2^{ème} ligne	-		

Tableau 2 : Synthèse des réserves de l'analyse d'impact budgétaire

Libellé de la réserve	-	+	++
Choix d'intégration des données cliniques différents de l'analyse de l'efficience (sources, méthode d'estimation/extrapolation) non discutés	-		
Absence d'analyse de sensibilité sur les distributions de parts de marché	-		

¹ Cette classification indique l'impact des éléments de méthodologie sur la robustesse des conclusions de l'analyse économique, indépendamment des raisons pour lesquelles un élément est jugé non conforme aux recommandations en vigueur (choix méthodologique non pertinent, manque de justification, non disponibilité des données, etc.).

3. Annexe 1 – Contexte de la demande

3.1 Objet de la demande

L'évaluation, présentée par le laboratoire Janssen-Cilag, s'inscrit dans le contexte d'une demande d'extension d'indication de ZYTIGA® (acétate d'abiratéronne) sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services publiques.

La demande de remboursement concerne les hommes adultes atteints d'un cancer métastatique de la prostate hormono-sensible (mHSPC) à haut risque nouvellement diagnostiqué, en association avec la prednisone ou la prednisolone et un traitement par suppression androgénique (ADT).

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

- l'industriel revendique un SMR important et une amélioration du service médical rendu modérée (ASMR III).
- le chiffre d'affaires annuel prévisionnel a été estimé à environ [REDACTED] d'euros TTC après deux années de commercialisation dans l'ensemble des indications de ZYTIGA®.

3.2 Produit et indication concernés par la demande

ZYTIGA® (acétate d'abiratéronne) est la prodrogue de l'abiratéronne, inhibiteur puissant, sélectif, spécifique et irréversible de l'enzyme 17 α -hydroxylase/C17,20-lyase (cytochrome CYP17). Cette enzyme est physiologiquement présente au niveau des testicules et des glandes surrénales, et est nécessaire à la biosynthèse des androgènes et en particulier à la synthèse de la testostérone qui est impliquée dans le développement, la croissance et la progression du cancer de la prostate. L'acétate d'abiratéronne, en inhibant cette enzyme, bloque la production de testostérone, et permet ainsi le blocage complémentaire à celui de la suppression androgénique conventionnelle (ADT).

3.2.1 Indication

L'indication concernée par la présente demande d'inscription au remboursement est la suivante : ZYTIGA® (acétate d'abiratéronne) est indiqué en association avec la prednisone ou la prednisolone dans le traitement du cancer métastatique de la prostate hormono-sensible (mHSPC) à haut risque nouvellement diagnostiqué chez les hommes adultes, en association avec un traitement par suppression androgénique (ADT).

Le cancer de la prostate, glande de l'appareil reproducteur de l'homme, est le cancer le plus fréquent chez l'homme, devant les cancers du poumon et du côlon-rectum. Il représente 16% des cancers incidents en France, avec 53 913 patients incidents estimés en 2011. Il survient majoritairement chez des hommes âgés de plus de 65 ans et exceptionnellement avant 40 ans.

La mortalité du cancer de la prostate se situe au troisième rang des décès par cancer chez l'homme bien que son incidence et sa mortalité connaissent une diminution depuis quelques années (8 893 décès estimés en 2011). Il représente 10% de l'ensemble des décès masculins par cancer.

L'adénocarcinome est la forme prédominante dans le cancer de la prostate mais il existe également 2 autres types histologiques rares : les carcinomes neuroendocrines et les sarcomes.

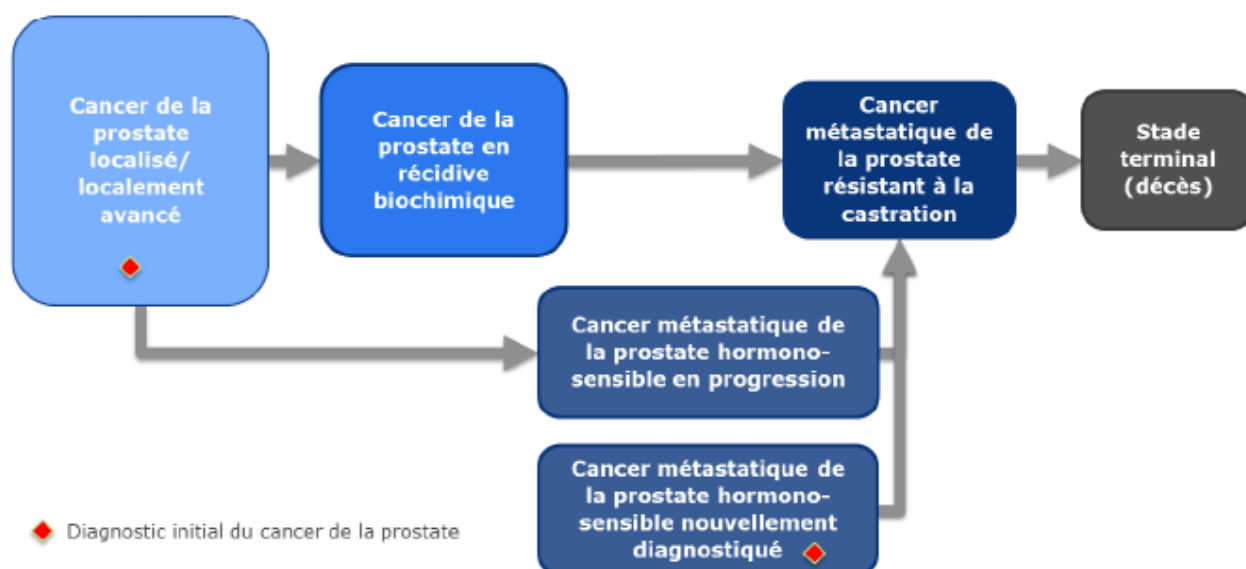
Le cancer de la prostate peut être diagnostiqué à différents stades de la maladie (localisé, localement avancé, avec extension ganglionnaire ou métastatique) ce qui impactera le pronostic ainsi que la stratégie thérapeutique.

Les cancers diagnostiqués d'emblée au stade métastatique représente environ 10 % des cancers de la prostate et sont généralement agressifs, de mauvais pronostic de par leur caractère agressif

et leur symptomatologie sévère (notamment liée aux métastases osseuses). Ils sont responsables de 50% de la mortalité par ce cancer et le taux de survie à 5 ans chez ces patients métastatiques est de 28%.

Pour la majorité des patients, le décès survient dans les 3 à 6 ans en fonction de l'agressivité de la pathologie et de ses facteurs pronostiques, tels que le taux de PSA, le score histopronostique de Gleason² (degré de différenciation de la tumeur), le volume tumoral, et la présence de métastases osseuses ou viscérales.

Figure 1. Evolution du cancer de la prostate et stades de diagnostic



3.2.2 Stratégie thérapeutique

La prise en charge des patients ayant un cancer de la prostate métastatique hormono-sensible (mHSPC) nouvellement diagnostiqué repose en 1ère ligne sur une castration chimique immédiate par suppression androgénique (ADT) constituée d'une hormonothérapie à base d'agonistes de la LH-RH (luteinising hormone releasing hormone) +/- associés à un anti-androgène de 1ère génération ou à base d'un antagoniste de la LH-RH visant à inhiber la testostérone responsable de la croissance des cellules cancéreuses. A ce stade l'objectif du traitement est de retarder la progression tumorale et de limiter les complications graves.

Toutefois, si le cancer de la prostate est sensible à l'hormonothérapie conventionnelle, les inhibiteurs de la testostérone actuellement disponibles n'éliminent pas complètement toutes les cellules cancéreuses et une production résiduelle d'hormone est maintenue.

L'association du docétaxel (hors-AMM) au ADT est recommandée et utilisée en pratique clinique en première ligne uniquement pour les patients atteints d'un cancer de la prostate nouvellement diagnostiqué au stade métastatique, hormono-naïfs et physiquement aptes à supporter un traitement par chimiothérapie qui peut être responsable d'événements indésirables sévères (exemples : neutropénie fébrile et infections).

Les obstacles de cette association sont l'âge avancé, le mauvais état de santé, les maladies concomitantes et le choix des patients.

² Le score de Gleason est le facteur pronostique du cancer de la prostate qui permet de décrire l'agressivité du cancer. Il est fondé sur 3 règles : au sein d'une même prostate il peut exister plusieurs zones tumorales ; ces zones tumorales peuvent être de grade différent ; plus l'architecture de la glande est détruite plus le pronostic est mauvais.

3.2.3 Place dans la stratégie thérapeutique

Selon l'industriel, ZYTIGA® se place comme un traitement de première intention chez les patients atteints d'un cancer métastatique de la prostate hormono-sensible à haut risque nouvellement diagnostiqué.

La mise à jour des recommandations de ESMO (*European Society for Medical Oncology*) et EAU (*European Association of Urology*)³ précise, avec le niveau de recommandation le plus élevé ([I, A] pour l'ESMO et *strong* pour l'EAU), que l'acétate d'abiratéronne en association avec prednisone ou prednisolone et ADT est un traitement de première intention.

3.2.4 Essais cliniques de phase III en cours

La base de données clinicaltrials.gov indique qu'il existe actuellement (à la date du 19 juin 2018) 16 essais cliniques de phase 3 en cours évaluant l'utilisation de l'acétate d'abiratéronne. Le cancer de la prostate métastatique résistant à la castration (mCRPC) est l'indication de ces essais dans la majorité des cas (12/16). Deux essais en cours portent sur le cancer de la prostate métastatique hormono-sensible (mHSPC) et un essai collecte des données de sécurité à long terme de cette molécule dans le cancer du sein métastatique et dans le mCRPC.

Tableau 3. Essais clinique en cours évaluant l'utilisation de l'acétate d'abiratéronne (consultation du site clinicaltrials.gov à la date du 19 juin 2018)

Titre de l'essai	indications	date de début
Extension of SoluMatrix™ Abiraterone Acetate in Patients Who Completed Study Number CHL-AA-201	mCRPC	mars 2012
A Study That Provides Long-term Safety Follow-up and Examines Long-term Exposure to Abiraterone Acetate	mCRPC Cancer du sein métastatique	septembre 2016
A Study of Abiraterone Acetate Plus Low-Dose Prednisone Plus Androgen Deprivation Therapy (ADT) Versus ADT Alone in Newly Diagnosed Participants With High-Risk, Metastatic Hormone-Naïve Prostate Cancer (mHNPC)	mHSPC	février 2013
An Efficacy and Safety Study of Apalutamide (JNJ-56021927) in Combination With Abiraterone Acetate and Prednisone Versus Abiraterone Acetate and Prednisone in Participants With Chemotherapy-naïve Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer (mCRPC)	mCRPC	novembre 2014
Study of Olaparib (Lynparza™) Versus Enzalutamide or Abiraterone Acetate in Men With Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer (PROfound Study)	mCRPC	février 2017
Ipatasertib Plus Abiraterone Plus Prednisone/Prednisolone, Relative to Placebo Plus Abiraterone Plus Prednisone/Prednisolone in Adult Male Patients With Metastatic Castrate-Resistant Prostate Cancer	mCRPC	juin 2017
Study of Abiraterone Acetate Plus Prednisone in Patients With Chemo-naïve Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer	mCRPC	mars 2012
A Phase III of ADT + Docetaxel +/- Local RT +/- Abiraterone Acetate in Metastatic Hormone-naïve Prostate Cancer.	mHSPC	novembre 2016

³ <http://www.esmo.org/Guidelines/Genitourinary-Cancers/Cancer-of-the-Prostate/eUpdate-Treatment-Recommendation>

Enzalutamide With or Without Abiraterone and Prednisone in Treating Patients With Castration-Resistant Prostate Cancer	mCRPC	janvier 2014
A Study of Abiraterone Acetate Plus Prednisone in Patients With Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer Who Have Failed Docetaxel-Based Chemotherapy	mCRPC	août 2012
Discovery Stage Clinical Study About Oncology Drugs and Single Nucleotide Polymorphisms	cancer de la prostate	mars 2017
A Study of Rucaparib Versus Physician's Choice of Therapy in Patients With Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer and Homologous Recombination Gene Deficiency	mCRPC	janvier 2017
Radium-223 Dichloride and Abiraterone Acetate Compared to Placebo and Abiraterone Acetate for Men With Cancer of the Prostate When Medical or Surgical Castration Does Not Work and When the Cancer Has Spread to the Bone, Has Not Been Treated With Chemotherapy and is Causing no or Only Mild Symptoms	mCRPC	mars 2014
A Study of Androgen Annihilation in High-Risk Biochemically Relapsed Prostate Cancer	récidive d'adénocarcinome prostatique	mars 2017
Optimal Sequencing of Treatment Options for Poor Risk mCRPC Previously Treated With Docetaxel	mCRPC	mai 2017
Systemic Therapy in Advancing or Metastatic Prostate Cancer: Evaluation of Drug Efficacy	adénocarcinome prostatique avancé ou métastatique	juin 2005

3.3 Historique d'autorisation de mise sur le marché

Avant l'obtention de son AMM, ZYTIGA® (acétate d'abiratéronne) a fait l'objet en France dès décembre 2010, d'une Autorisation Temporaire d'Utilisation (ATU) nominative, puis le 12 juillet 2011 d'une ATU de cohorte (primo-indication).

ZYTIGA® 250 mg, comprimé a reçu l'AMM initiale le 5 septembre 2011 *en post-chimiothérapie dans le cancer de la prostate métastatique résistant à la castration* (étude clinique COU-AA-301). Le 18 décembre 2012 ZYTIGA® a fait l'objet d'une extension d'indication *en pré-chimiothérapie dans le cancer de la prostate métastatique résistant à la castration* (étude clinique COU-AA-302)

L'AMM du nouveau dosage de ZYTIGA® à 500 mg (comprimés pelliculés) a été octroyé le 9 novembre 2016 pour les 2 indications.

Suite à l'obtention d'un avis favorable du CHMP le 12 octobre 2017, ZYTIGA® a obtenu une AMM par procédure centralisée en extension d'indication le 15 novembre 2017 pour son utilisation « *en association avec la prednisone ou la prednisolone dans le traitement du cancer métastatique de la prostate hormono-sensible (mHSPC) à haut risque nouvellement diagnostiqué chez les hommes adultes, en association avec un traitement par suppression androgénique (ADT).* »

3.4 Historique du remboursement

ZYTIGA® (acétate d'abiratéronne) est un médicament inscrit, depuis 2011, 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 deux indications au stade mCRPC (Cancer métastatique

de la prostate résistant à la castration, en association avec la prednisone ou la prednisolone, pour le traitement) :

- des 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 (voir rubrique 5.1 du RCP) ;
- des hommes adultes dont la maladie a progressé pendant ou après une chimiothérapie à base de docétaxel.

3.5 Population cible

La population d'analyse est définie par l'industriel comme celle correspondant à l'ensemble du libellé de l'indication de l'AMM et du périmètre de la demande de remboursement (ASMR III sollicitée) qui concerne la population des patients atteints d'un cancer métastatique de la prostate hormono-sensible à haut risque nouvellement diagnostiqué (mHSPC HR NDx).

Sur la base des résultats d'une enquête récente KANTAR HEALTH et d'une étude fournie pour l'OPEPS (Office Parlementaire d'Evaluation des Politiques de Santé), les cancers de la prostate diagnostiqués d'emblée métastatique représenteraient 5 300 patients (10% des cancers de la prostate). Les facteurs de haut risque étant présents chez 54% de ces patients, l'industriel estime la population cible incidente à 2 900 patients⁴ (soit 26% de la population cible de l'ensemble des indications de ZYTIGA® qui est estimée au maximum à 11300 patients).

Il est à noter que dans l'étude pivot ayant conduit à l'AMM de ZYTIGA®, les patients à haut risque de progression étaient définis comme remplissant deux critères parmi les trois suivants : un score de Gleason ≥ 8 , et/ou 3 métastases osseuses et/ou présence de métastases viscérales.

⁴ Dans son avis du 16 mai 2018 la Commission de la Transparence a estimé la population cible de ZYTIGA® à 2 500 patients.

4. Annexe 2 : Synthèse de l'analyse critique

Contexte : demande d'extension d'indication de ZYTIGA® (acétate d'abiratéronne) pour l'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, avec une revendication d'ASMR modérée (ASMR III).

Evaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEESP	Réserves CEESP
Objectif		
L'objectif de cette évaluation médico-économique est d'évaluer le rapport coût-efficacité et coût-utilité de ZYTIGA® (acétate d'abiratéronne) en association avec la prednisone ou la prednisolone dans le traitement du cancer métastatique de la prostate hormono-sensible (mHSPC) à haut risque nouvellement diagnostiqué chez les hommes adultes, en association avec un traitement par suppression androgénique (ADT).	Conforme	Pas de réserve
Choix structurants		
Type d'analyse : ACU et ACE	Conforme	Pas de réserve
Perspective : Tous financeurs des soins	Acceptable	Pas de réserve
Horizon temporel : 10 ans Des analyses de sensibilité avec des HT de 5 et 15 ans sont présentés	Conforme	Pas de réserve
Actualisation : taux annuel de 4 % appliqué aux coûts et aux résultats	Conforme	Pas de réserve
Population d'analyse : Patients adultes atteints d'un cancer métastatique de la prostate hormono-sensible (mHSPC) à haut risque nouvellement diagnostiqué en association avec un traitement par suppression androgénique (ADT) et en association avec la prednisone ou la prednisolone » (mHSPC HR NDx).	Conforme à la population pour laquelle une ASMR III est revendiquée.	Pas de réserve

Evaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEESP	Réserves CEESP
Options comparées Intervention : ZYTIGA® acétate d'abiratéronne (AA)+ADT Comparateur : - la suppression androgénique (ADT – <i>Androgen Deprivation Therapy</i>) seule - l'hormono-chimiothérapie (docétaxel+ADT) L'association du docétaxel+ADT n'a pas d'AMM mais est une option utilisée en pratique pour les patients atteints d'un cancer de la prostate hormono-naïfs au stade métastatique, dont l'état de santé est compatible avec l'usage de docétaxel. Des traitements post-progression sont pris en compte (ligne mCRPC) : ZYTIGA®, XTANDI®, JEVTANA® et docétaxel.	Conforme Les traitements pris en compte sont tous cliniquement pertinents. Des traitements sont pris en compte dans l'état post progression mCRPC (cancer de la prostate métastatique résistant à la castration). Seuls les coûts de ces traitements post-progression sont pris en compte, aucun impact sur l'efficacité n'est intégré. Ce choix est acceptable puisque l'efficacité des traitements en post-progression est supposée être captée dans les données de survie globale observées dans les essais cliniques.	Pas de réserve
Modélisation		
Population simulée : patients inclus dans l'essai LATITUDE sur laquelle repose l'octroi de la nouvelle AMM de ZYTIGA®. D'après l'enquête menée par KANTAR HEALTH, la population de l'étude LATITUDE est représentative de la population française concernée.	Considérant les résultats de l'enquête menée par KANTAR HEALTH sur les patients français atteints d'un cancer de la prostate hormono-sensible à haut risque nouvellement diagnostiqué et les discussions apportées par les auteurs de cette enquête,, la population simulée dans la modélisation économique peut être considérée comme représentative de la population française concernée.	Pas de réserve
Modèle : modèle de cohorte de survie partitionnée	Modèle cohérent en oncologie.	Pas de réserve
Etats du modèle : 3 états de santé - Survie sans progression (stade mHSPC HR NDx) - Survie post progression (stade mCRPC) - Décès.	Etats cohérents en oncologie.	Pas de réserve
Etats intercurrents modélisés	Modélisation des effets indésirables acceptable. Modélisation des arrêts de traitement acceptable. Une analyse de sensibilité testant la possibilité d'un arrêt du traitement avant la progression de la maladie, en ajustant et extrapolant par une fonction de Weibull les arrêts de traitement observés dans l'essai LATITUDE pour le bras AA+ADT a été réalisée (faible impact sur le RDCR)	Pas de réserve
- Effets indésirables : EI de grades 3 et 4 survenus chez au moins 2% des patients dans un des bras de l'essai LATITUDE ou du bras docétaxel+ADT de l'essai CHAARTED (seul bras de l'étude ayant fait l'objet d'une déclaration systématique des EI) ont été retenus - Arrêt de traitement : arrêts de traitement pour cause de progression de la maladie, - Instauration d'un traitement post-progression : Ces traitements reçus en post-progression sont pris en compte dans les coûts mais n'ont aucun impact sur la survie globale des patients.		

Evaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEESP	Réserves CEESP
Gestion de la dimension temporelle : - Durée de simulation : 10 ans - Durée des cycles : 1 semaine	Conforme	Pas de réserve
Hypothèses nécessaires à l'extrapolation des données SSP et SG. L'extrapolation de la SG et de la SSP des patients traités par ADT seule a été déterminée selon une approche de « <i>Best-fit</i> » basée sur les critères d'ajustement des fonctions de survie par rapport aux résultats d'essais et sur la crédibilité des résultats d'extrapolation en termes de SSP et de SG médianes et telles que la SSP soit inférieure à la SG pour tous les patients		
Méthodes d'estimation des courbes de survie La proportion de patients dans chacun des trois états modélisés, à chaque instant de la simulation, est estimée à partir : - des aires sous les courbes de SSP et de SG issus de l'essai clinique LATITUDE pour le bras ADT seule : - La proportion de patients en vie et n'ayant pas progressé est estimée à partir de l'aire sous la courbe de survie sans progression (SSP). La loi de Weibull a été retenue pour ajuster et extrapoler la courbe de <u>survie sans progression radiologique</u> du bras ADT seule. - La proportion de patients décédés est estimée à partir de l'aire sous la courbe de survie globale (1 – SG). La loi de Weibull a été retenue pour ajuster et extrapoler la courbe de <u>survie globale</u> du bras ADT seule. - La proportion de patients en vie mais ayant progressé est estimée à partir de la différence entre l'aire sous la courbe de survie globale et l'aire sous la courbe de survie sans progression (SG – SSP) ; - de l'application de HRs, issus d'une MAR, aux courbes de SSP et SG du bras ADT seule pour le bras AA+ADT ; - de l'application de HRs, issus d'une MAR, aux courbes de SSP et SG du bras ADT seule pour le bras docétaxel+ADT.	L'ajustement et l'extrapolation des courbes de SSP et SG du bras ADT seule par une loi de Weibull est conforme.	Pas de réserve

Evaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEESP	Réserves CEESP
Hypothèse de proportionnalité des risques L'hypothèse de proportionnalité des risques est considérée comme vérifiée pour : • AA+ADT versus ADT seule (vérification à partir des graphiques log cumulatif de la survie global et sans progression, de l'évolution des HR dans le temps) • docétaxel+ADT versus ADT seule (vérification à partir d'une publication)	La question de la proportionnalité des risques d'AA+ADT versus ADT seule est analysée et discutée de façon appropriée par les auteurs. De plus, les analyses de sensibilité réalisées permettent de conforter les choix réalisés, qui sont conservateurs, pour estimer les courbes de survie de AA+ADT. Concernant l'hypothèse de proportionnalité des risques pour docétaxel+ADT versus ADT seule, la démonstration des auteurs est insuffisante (Courbes de Kaplan Meier pas sur le bon critère et pas dans la population haut volume). Une discussion plus poussée sur la proportionnalité des risques de docétaxel+ADT versus ADT seule à partir des courbes disponibles dans les essais cliniques correspondants auraient pu être menée. Dans les essais, seules les courbes de SG sont disponibles : – Dans GETUG-AFU-15 : les courbes de Kaplan Meier d'OS, chez les hauts volumes, se croisent jusqu'à une durée de suivi de 3 ans – Dans CHHARTED : les courbes de Kaplan Meier d'OS chez les hauts volumes, ne se croisent pas sur la durée de l'essai. Bien que la proportionnalité des risques ne soit pas totalement assurée entre docétaxel+ADT versus ADT seule, une autre méthode était difficilement applicable (du fait de l'absence des courbes de SSP dans publications).	Réserve importante La proportionnalité des risques pour le bras docétaxel+ADT vs ADT seule n'est pas assurée L'impact de cette hypothèse sur les résultats ne peut pas être mesuré

Evaluation déposée par l'industriel

Analyse critique SEESP

Réserves
CEESP

Résultats de la MAR

	ZYTIGA+ADT vs ADT seule	docétaxel+ADT vs ADT seule
Survie globale	0,6210 [0,5090 – 0,7550]	0,6750 [0,5580 – 0,8150]
Survie sans progression	0,4660 [0,3940 – 0,5490]	0,6110 [0,4430 – 0,8390]

Stratégie de recherche et critères de sélection des études conforme. Les définitions des sous-populations dans les différents essais sont clairement mentionnées.

Cependant, les risques de biais des études sélectionnées ne sont pas mentionnés. De plus, les données sources ayant servi à conduire la méta-analyse sont sources de biais car reposent sur des analyses exploratoires des essais.

Par ailleurs, les caractéristiques des patients des sous-groupes d'intérêt (haut volume de novo métastatique) ne sont pas suffisamment présentées alors que certains critères pourraient être des facteurs modifiant l'effet traitement : âge, état général, score de Gleason, traitements post-progression.

Les résultats en SG et SSP dans chaque sous-groupe étaient nécessaires pour juger de l'impact que peuvent avoir ces facteurs sur l'effet traitement.

Dans ces conditions, la vérification de l'hypothèse de transitivité n'est pas garantie. Cette vérification nécessaire pour garantir une méta-analyse de bonne qualité aurait dû être davantage discutée par les auteurs.

Réserve importante

Absence de présentation des biais des études.

MAR reposant sur des analyses exploratoires des essais.

L'hypothèse de transitivité de la MAR n'est pas garantie (facteurs modifiant l'effet traitement non discutés et non pris en compte)

Evaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEESP	Réserves CEESP
Méthode pour estimer les proportions sur les événements intercurrents <u>Événements indésirables liés au traitement</u> (état « pré-progression ») <u>Source</u> : fréquences cumulées des EI de grade 3/4 survenus chez plus de 2% des patients de l'essai LATITUDE pour ADT seule et AA+ADT. Pour docétaxel+ADT, sélection des EI de grade 3/4 survenus chez plus de 2% des patients de l'essai CHAARTED puis application d'un risque relatif de survenue d'EI par rapport au bras ADT seule (pour tenir compte de possible récurrence en l'absence de données rapportées dans les études) calculé à partir des essais GETUG-AFU 15 (préférentiellement car population plus homogène) et STAMPEDE (lorsque données non disponibles), en l'absence de report systématique des EI sous ADT seule dans l'essai CHAARTED. <u>Événements indésirables liés aux traitements ultérieurs</u> (état « post-progression ») En l'absence de données spécifiques, les fréquences observées dans le bras ADT seule de l'essai LATITUDE ont été utilisées pour l'ensemble des traitements. Seul l'impact des EI sur les coûts a été modélisé dans cet état de santé. <u>Événements osseux</u> Ces événements étant considérés comme un facteur de progression, ils ne sont appliqués que dans l'état de santé « post-progression ». Pour les bras ADT seule et AA+ADT, les fréquences sont issues de l'essai LATITUDE. Pour le bras docétaxel+ADT un risque relatif d'événement osseux (quel qu'il soit) versus ADT seule a été calculé à partir de l'essai STAMPEDE (HR=0,60) et appliqué à la fréquence de survenue du bras ADT seule de l'essai LATITUDE. <u>Arrêt de traitement</u> Aucun arrêt de traitement n'est modélisé en analyse de référence. En analyse de sensibilité : application des arrêts pour AA+ADT observés dans l'essai LATITUDE.	<u>Événements indésirables liés au traitement</u> Hétérogénéité des sources utilisées pour l'estimation des probabilités de survenue d'EI sous docétaxel+ADT, associée à des hypothèses en l'absence de données observées. En l'absence de données disponibles permettant de modéliser la récurrence des EI sous docétaxel+ADT, le choix conservateur aurait été de ne pas appliquer de récurrence mais d'utiliser les données directement disponibles, ce qui aurait impliqué moins d'hypothèse et d'hétérogénéité dans la modélisation. Le niveau d'incertitude semble toutefois modérée (+0,79% d'augmentation du RDCR dans l'analyse de sensibilité sans récurrence des EI sous docétaxel+ADT). Concernant la représentativité, si les EI de grade 3/4 modélisés représentent 82% et 67% des EI observés dans l'essai LATITUDE pour AA+ADT et ADT seule respectivement, pour l'ensemble des EI (tous grades confondus) la modélisation est très partielle (13% et 10% pour AA+ADT et ADT seule respectivement). Pour le bras docétaxel+ADT l'information n'a pas été fournie, ce qui est d'autant plus problématique compte tenu des limites exposées ci-dessus. <u>Événements osseux</u> Aucun élément n'a été fourni concernant la sélection des événements osseux modélisés. Pour le bras docétaxel+ADT, le choix de l'essai STAMPEDE comparativement aux autres sources de données disponibles n'est pas discuté.	Réserve mineure (modélisation des EI pour docétaxel+ADT)
Validation <u>Validation interne</u> Les tests suivants ont été réalisés : tests fonctionnels, tests de valeurs extrêmes, vérification des formules de calculs et des programmes de macro. <u>Validation externe</u> Les données de survie sans progression et de survie globale modélisées sont comparées à celles observées dans les essais cliniques à différents temps d'observation.	La comparaison des données de survie globale et sans progression modélisées par rapport à celles observées dans les essais cliniques montre une bonne adéquation du modèle, et ce jusqu'à 3 ans. Une surestimation de la proportion des patients encore en vie sur un horizon de 3 ans est cependant notée pour AA+ADT par rapport à ce qui est observée dans l'essai LATITUDE.	

Evaluation déposée par l'industriel

Analyse critique SEESP

Réserves CEESP

Identification, mesure et valorisation des résultats de santé

Sources données : essai LATITUDE (ADT seul et AA+ADT), étude de vignettes menée par l'industriel au Royaume-Uni (N=200) pour docétaxel+ADT.

Méthode :

1/ EQ-5D-5L (collecte aux 3 premiers cycles, tous les mois jusqu'à 13 cycles, tous les 2 mois jusqu'à l'arrêt du traitement puis tous les 4 mois jusqu'à 1 an ou sortie de l'étude), valorisation par les préférences françaises (mapping Van Hout et al.) + modèle multivarié à effets mixtes.

2/ Utilités dépendantes du traitement : état « pré-progression »

- sous ADT seule et AA+ADT, estimation de la valeur d'utilité liée à l'état de santé + pondération par la désutilité (valeur commune) liée aux EI de grades 3/4 selon leur fréquence pour chaque traitement (au 1^{er} cycle). Source (LATITUDE)
- sous docétaxel+ADT, désutilité liée au traitement par docétaxel (+EI) issue de l'étude de vignettes, appliquée à l'utilité sous ADT seule (LATITUDE).

3/ Utilités indépendantes du traitement : état « post-progression »

- estimation de la valeur d'utilité liée à l'état de santé. Source (LATITUDE) + hypothèse d'équivalence pour docétaxel+ADT.
- Désutilité liée à la survenue d'un événement osseux pondérée de la fréquence de survenue (radiothérapie osseuse) pour chaque traitement. Source (LATITUDE) + hypothèse d'équivalence pour docétaxel+ADT.

Transposabilité des valeurs pour docétaxel+ADT (étude de vignettes UK) : bras ADT seule en « pré-progression »

- 0,705 (prise en compte des EI) dans LATITUDE
- 0,71 dans l'étude de vignettes (incluant les EI dans la description des vignettes).

Application du décrement d'utilité au 1^{er} cycle du model, sans distinction du type d'EI (application de la fréquence totale des EI de grade 3/4 - non présentée) : hypothèse simplificatrice mais conservateur

→ analyse en scénario (application de désutilités issues de la littérature spécifiques aux types d'EI modélisés) : baisse du RDCR de -4,45%.

Modélisation de la radiothérapie osseuse comme unique événement osseux impliquant une perte d'utilité discutable : arguments de l'industriel

- éviter un éventuel double compte de perte d'utilité → rien ne garantit que la survenue de multiples événements osseux n'engendre pas une perte d'utilité plus grande.
- événement osseux le plus fréquent → pour ADT seule mais pas pour AA+ADT (compression médullaire).

Choix insuffisamment justifié et en faveur du produit évalué.

Absence de prise en compte d'une perte d'utilité en cas d'arrêt de traitement par AA avant la progression (3,5% dans l'essai LATITUDE versus 1,8% pour ADT seule) en analyse de référence, testé en analyse de sensibilité (RDCR -4,4%).

Réserve mineure
(modélisation des
EO : fréquence,
QoL)

Etat de santé/événement	Valeur d'utilité
Pré-progression – ADT seule	0,751
Pré-progression – AA+ADT	0,803
EI grade 3/4 - ADT seule et AA+ADT (+ pondération par la fréquence liée à chaque traitement)	-0,062
Pré-progression – docétaxel+ADT – comprenant la survenue des EI	0,725
Survenue d'un événement osseux (radiothérapie osseuse) lors de la progression (+ pondération par la fréquence liée au traitement) – tous traitements confondus	-0,141
Post-progression – tous traitements confondus	0,630

Evaluation déposée par l'industriel

Analyse critique SEESP

Réserves
CEESP

Identification, mesure et valorisation des coûts (Euros 2017)

Coûts hebdomadaires	ADT seule	docétaxel+ADT	AA+ADT	Sources
Acquisition	28,71€	Intra-GHS + 1,27€ (prednisone 10mg) + 28,71€	716,90€ + 0,64€ (prednisone 5mg) + 28,71€	PPTTC RCP, avis d'experts, essais cliniques
Administration	0,37€	149,51€+0,37€	0,37€	ENC, Assurance Maladie
Transport (AR)	7,70€	18,36€+7,70€	7,70€	Open Damiir, Cour des Comptes
Soins en Pré-progression	22,84€	16,57€	17,26€	avis d'experts, essais cliniques, tarifs
EI (au 1^{er} cycle)	445,33€	1 61,50€	672,97€	ENC
Traitements ultérieurs	735,81€	1 040,36€	763,70€	PPTTC RCP, avis d'experts, hypothèses
Soins en post-progression (selon les traitements ultérieurs)	51,45€	51,28€	51,35€	avis d'experts, essais cliniques, tarifs
Evènements osseux	27,44€	16,47€	28,18€	Littérature, ENC
Fin de vie (lors du décès)	6 544€			ENC

Questionnaires et mode de recueil d'avis d'experts fournis.

Introduction des traitements ultérieurs reposant sur de nombreuses hypothèses (répartition, durée, EI), avec un impact important sur les coûts post-progression (y compris le suivi) et favorable au produit (RDCR+14% sans prise en compte de ces traitements).

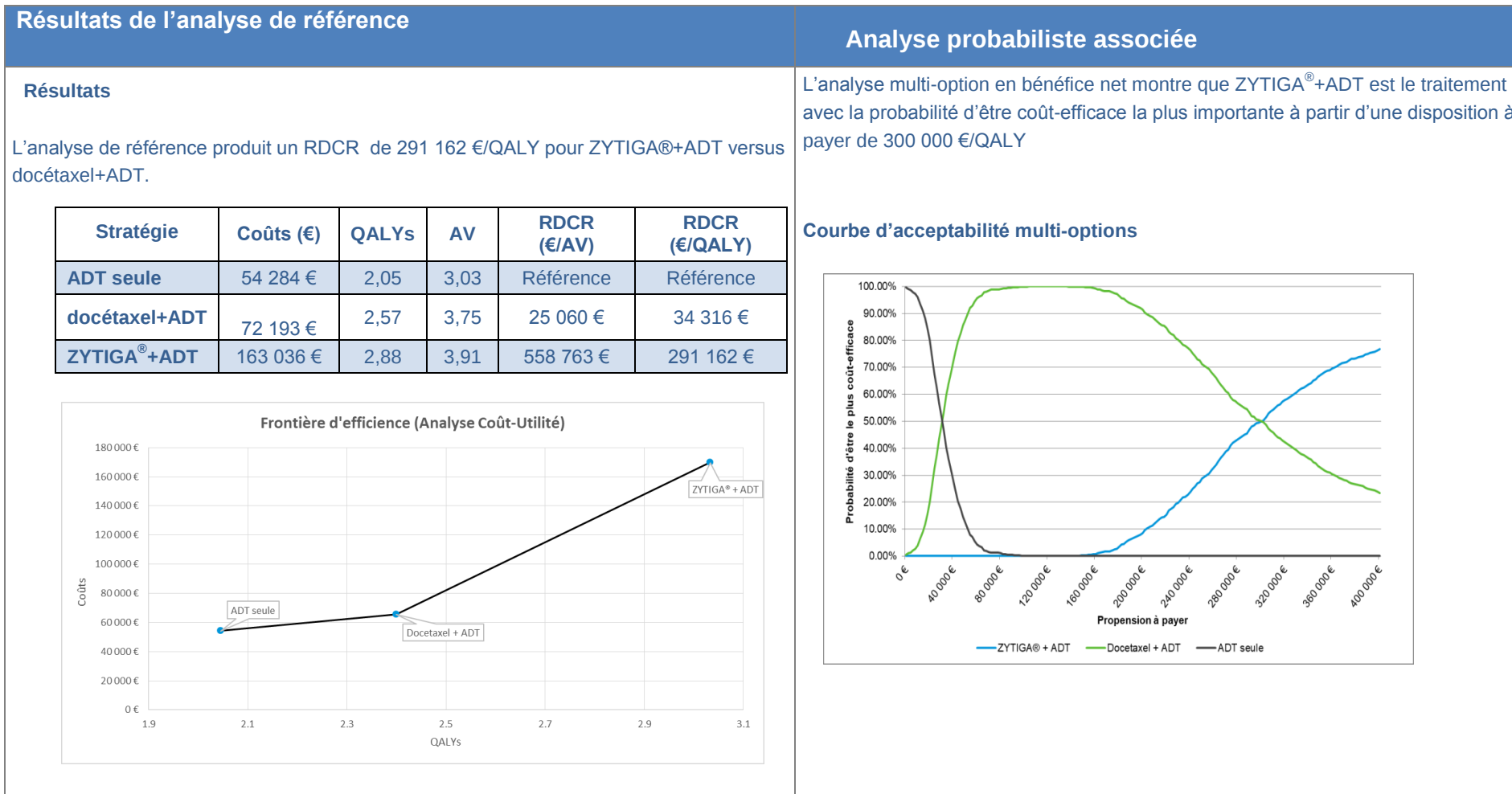
De façon générale, application des coûts post-progression peu détaillée.

Réserve mineure (modélisation des traitements post-progression)

Evaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEESP	Réserves CEESP
Analyse de l'incertitude		
Choix structurants : actualisation (0%, 2.5%, 6%), horizon temporel (5 ans, 15 ans).	Les analyses de sensibilité réalisées permettent d'explorer l'incertitude.	Pas de réserve
Analyses en scénarios :		
- Hypothèses de modélisation : modèles paramétriques d'ajustement des données de survie, populations sélectionnées dans la méta-analyse, arrêt de traitement, traitements post-progression, survenue des événements indésirables ; - hypothèses sur les utilités : méthode d'estimation, source de données ; - hypothèses sur les coûts : prix d'acquisition.		
Analyse déterministe sur les paramètres : bornes des HR de AA+ADT et docétaxel+ADT pour la SSP et la SG, utilité, coûts.		
Analyse probabiliste (distribution utilisée) :		
- Les données cliniques sur la survie globale, la survie sans progression : une loi Cholesky est appliquée pour les courbes de survie d'ADT seule et une loi lognormale est appliquée pour les hazards ratio.		
- Les utilités : une loi gamma est appliquée.		
- Les coûts d'acquisition et d'administration, de transport, de suivi, de fin de vie, des effets indésirables, des traitements post-progression : une loi gamma est appliquée.		
- L'âge : loi normale		

5. Annexe 3 : Synthèse des résultats et des principales sources d'incertitude

Les résultats présentés dans le tableau ci-dessous sont à interpréter dans le cadre strict des choix méthodologiques présentés en annexe 2 et 6.



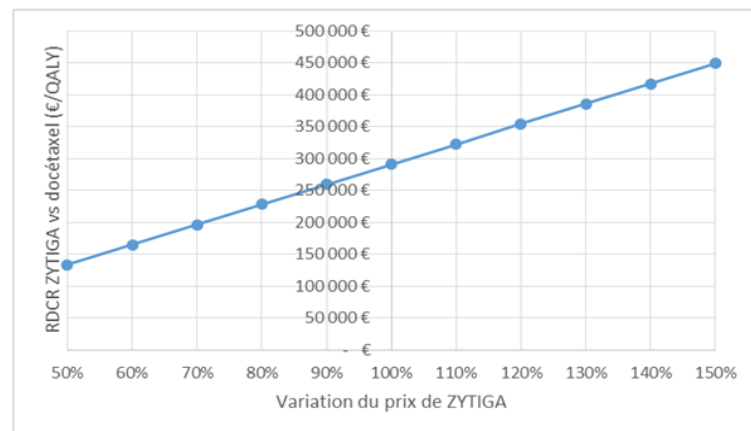
Analyses de sensibilité sur les paramètres

Paramètres influençant le plus le RDCR



Impact d'une variation de prix de ZYTIGA®

Prix ZYTIGA® +/- 20% → RDCR +/- 21.71%



Analyse de sensibilité en scénario

Analyses ayant le plus d'impact

SCENARIO	RDCR (€/QUALY)	Variation
Analyse de référence	291 162 €	
Horizon temporel de 5 ans	356 026 €	+22,23%
Ajustement et extrapolation de SG (Gamma) et SPP (Weibull) pour AA+ADT	210 055 €	-27,86%
Ajustement et extrapolation de SSP (Gamma G) et SG (Gompertz) pour le bras ADT seule	325 544 €	11,81%
Méta-analyse : Population restreinte aux haut volume/haut risque dans LATITUDE pour estimer le HR de SG	226 295 €	-22,28%
Méta-analyse : Population restreinte aux haut volume/haut risque dans LATITUDE pour estimer le HR de SG et ajout de l'essai STAMPEDE	247 664 €	-14,94%
Méta-analyse : population totale ITT dans tous les essais du réseau pour la SG (LATITUDE, GETUG-AFU-15 et CHAARTED)	193 650 €	-33,49%
Méta-analyse : population totale ITT dans tous les essais du réseau pour la SG (LATITUDE, GETUG-AFU-15 et CHAARTED) et ajout de l'essai STAMPEDE	190 534 €	-34,56%
Non prise en compte des traitements post-progression	331 088 €	+13,71%

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

6.1 Méthode

Evaluation déposée	Analyse critique	Réserves proposées
Objectif		
L'analyse d'impact budgétaire (AIB) a pour objectif d'évaluer l'impact budgétaire de ZYTIGA® sur les dépenses de santé à 5 ans (d'octobre 2018 à 2022) en France, dans la population de l'extension d'indication : - en association avec la prednisone ou la prédnisolone dans le traitement du cancer métastatique de la prostate hormono-sensible (mHSPC) à haut risque, nouvellement diagnostiqué chez les hommes adultes, en association un traitement par suppression androgénique (ADT) ; et dans les indications déjà prises en charge de ZYTIGA® et dont les libellés sont : - cancer métastatique de la prostate résistant à la castration, en association avec la prednisone ou la prednisolone, pour le traitement des 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 - cancer métastatique de la prostate résistant à la castration, en association avec la prednisone ou la prednisolone, pour le traitement des hommes adultes dont la maladie a progressé pendant ou après une chimiothérapie à base de docétaxel.	L'objectif de l'analyse d'impact budgétaire est conforme avec l'évaluation de l'extension d'indication de ZYTIGA®. Tel que définit, l'objectif de l'AIB permet également d'estimer l'impact financier d'une introduction plus précoce de ZYTIGA® sur les patients traités dans des lignes ultérieures dans les indications déjà prises en charge.	Pas de réserve
Choix structurants		
Perspective : Assurance Maladie Obligatoire	Conforme	Pas de réserve
Horizon temporel : 5 ans	Conforme	
Taux d'actualisation : pas d'actualisation.	Conforme	
Population d'analyse :		
Cas incidents de de la prostate : 53 913 (INCa 2011) Patients mHSPC : 2 900 patients annuels Patients mCRPC : 6 900 patients annuels ➔ Population cible toutes indications confondues : 9 800 patients annuels	Le calcul de la population est clair et justifié, les sources sont présentées. L'hypothèse implicite d'une incidence annuelle stable aurait mérité d'être discutée.	Pas de réserve

Evaluation déposée	Analyse critique	Réserves proposées			
Scénarios d'interventions comparés					
Deux scénarios sont comparés : - Absence de ZYTIGA® au stade mHSPC (présent au stade mCRPC) - Présence de ZYTIGA® aux stades mHSPC et mCRPC Les traitements inclus au stade mHSPC sont ADT seule, docé-taxel+ADT et, selon le scénario, ZYTIGA® +ADT. Au stade mCRPC, les traitements considérés, quel que soit le scéna-rio, sont : docétaxel+ADT, ZYTIGA®+ADT, XTANDI®+ADT et JEVTA-NA®+ADT.		Pas de réserve			
Parts de marché					
Sources : étude KANTAR HEALTH, étude de marché AXESS RESEARCH France, étude IMS Quintiles		Pas de réserve			
► Stade mHSPC					
	20182019202020212022				
Scénario sans ZYTIGA®					
ADT seule					
docétaxel+ADT					
Scénario avec ZYTIGA®					
ZYTIGA®+ADT					
ADT seule					
docétaxel+ADT					
► Stade mCRPC					
	20182019202020212022				
Scénario sans ZYTIGA® au stade mHSPC					
ZYTIGA®+ADT					
docétaxel+ADT					
XTANDI®+ADT					
JEVTANA®+ADT					
Scénario avec ZYTIGA® au stade mHSPC					
ZYTIGA®+ADT					
docétaxel+ADT					
XTANDI®+ADT					
JEVTANA®+ADT					
Les scénarios et traitements inclus correspondent aux recommandations de prise en charge et aux traitements utilisés en pratique. Ces choix sont cohérents avec les alternatives identifiées dans l'analyse de l'efficience. Les sources mobilisées sont fournies.					
Les sources ont été fournies et clairement détaillées. Suite à l'échange technique, l'industriel a modifié les parts de marché afin de tenir compte d'un possible retraitement par ZYTIGA®+ADT pour les pa-tients progressant du stade mHSPC vers le stade mCRPC. Si la mé-thode et les hypothèses de calcul étaient clairement décrites pour la répartition initiale, ces informations auraient méritées d'être précisées suite aux modifications apportées.					

Intégration des données cliniques

	SG	SSP	Référence
mHSPC			
ZYTIGA®+ADT	51,7 mois	33,0 mois	SG : LATITUDE, ITT (extrapolée) SSP : LATITUDE, ITT
ADT seule	32,3 mois	14,8 mois	SG : CHAARTED, HV SSP : LATITUDE, ITT
docétaxel+ADT	49,2 mois	24,3 mois	SG : CHAARTED, HV SSP : GETUG-AFU 15 (RR de SSP radiologique HV appliquée à la SSP radiologique médiane avec ADT seule de LATITUDE)
mCRPC			
ZYTIGA®+ADT	34,7 mois	-	COU-AA-302
docétaxel+ADT	18,9 mois	-	Tannock et al. 2004
XTANDI®+ADT	32,4 mois	-	Beer et al. 2014
JEVTANA®+ADT	15,1 mois	-	TROPIC (de Bono et al. 2010)

Les durées de SSP et SG introduites dans le modèle d'impact budgétaire sont issues d'hypothèses différentes des celles considérées pour l'analyse de l'efficience sans que ces choix soient discutés.

Réserve mineure

Coûts

- Coûts d'acquisition des traitements (stade mHSPC et mCRPC)
- Coûts d'administration des traitements
- Coûts des traitements associés
- Coûts de prise en charge des EI
- Coûts de transport
- Coûts de suivi

Les postes de coûts pris en compte sont en lien avec l'analyse de l'efficience et adaptés selon la perspective de l'AIB.

Pas de réserve

Analyses de sensibilité

Analyse déterministes

- Coût d'acquisition des traitements
- Coût d'administration
- Durée de traitement au stade mHSPC
- Survie par traitement aux stades mCRPC et mHSPC
- Surface corporelle moyenne
- Taux d'événements indésirables

Aucune analyse sur les parts de marché n'a été conduite alors qu'il s'agit d'un paramètre central de l'AIB et particulièrement incertain compte tenu qu'il s'agit de projections fondées sur des hypothèses.

Réserve mineure

Une variation arbitraire de plus ou moins 20% est appliquée aux paramètres.

6.2 Résultats

Tableau 4 : Population rejointe

		2018	2019	2020	2021	2022	TOTAL
mHSPC HR NDx							
Scénario “sans” ZYTIGA® +ADT							
Population rejointe	ADT seule						
	docétaxel+ADT						
Scénario “avec” ZYTIGA® +ADT							
Population rejointe	ZYTIGA® +ADT						
	ADT seule						
	docétaxel+ADT						
mCRPC							
Scénario “sans” ZYTIGA® +ADT							
Population rejointe	ZYTIGA® +ADT						
	docétaxel+ADT						
	XTANDI® +ADT						
	JEVTANA® +ADT						
Scénario “avec” ZYTIGA® +ADT							
Population rejointe	ZYTIGA® +ADT						
	docétaxel+ADT						
	XTANDI® +ADT						
	JEVTANA® +ADT						

Tableau 5 : Résultats de l'analyse d'impact budgétaire

	2018	2019	2020	2021	2022	TOTAL
mHSPC HR NDx						
Acquisition traitements						
ZYTIGA®						
Autres						
Administration traitements						
Événements Indésirables						
Suivi						
TOTAL						
mCRPC						
Acquisition traitements						
ZYTIGA®						
Autres						
Administration traitements						
Événements Indésirables						
Suivi						
TOTAL						
Ensemble des indications						
Impact budgétaire						

7. Annexe 5 - Analyse critique détaillée de l'étude d'efficience

7.1 Documents support de l'analyse critique

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

- Rapport de présentation en vue d'une soumission à la CEESP (dépôt le 22 décembre 2017) ;
- Rapport technique de l'analyse de l'efficience de ZYTIGA® (version 12/2017, actualisée en mai 2018) ;

Version électronique du modèle économique au format Excel (version du 22/12/2017, actualisée en mai 2018)

- Réponses aux questions techniques adressées le 22/05/2018.

Des documents complémentaires ont également été fournis dans le dossier :

- Rapport soumis à la Commission de la transparence ;
- Bibliographies du rapport de présentation et du rapport technique
- Rapports annexés :

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

7.2 Objectif de l'étude médico-économique proposée

L'objectif de l'étude médico-économique déposée par l'industriel est de documenter l'efficience de l'acétate d'abiratéronne en association avec la prednisone ou la prednisolone dans le traitement du cancer métastatique de la prostate hormono-sensible (mHSPC) à haut risque nouvellement diagnostiqué chez les hommes adultes, en association avec un traitement par suppression androgénique (ADT).

Analyse HAS

L'évaluation proposée par l'industriel permet de renseigner le RDCR de l'acétate d'abiratéronne par rapport aux options thérapeutiques existantes, notamment l'association hors-AMM du docétaxel en association avec un traitement par suppression androgénique (ADT).

L'objectif est cohérent avec l'indication de demande de remboursement.

7.3 Choix structurants concernant l'étude médico-économique

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

L'analyse de référence repose sur une analyse coût-utilité fondée sur la durée de vie ajustée sur la qualité (QALY).

Une analyse complémentaire de type coût-efficacité, reposant sur un critère de résultat en années de vie gagnées, a été réalisée.

Analyse de la HAS

Le choix d'une analyse principale de type coût-utilité complétée par une analyse coût-efficacité prenant l'année de vie gagnée comme critère de résultat est conforme aux recommandations méthodologiques de la HAS.

7.3.2 La perspective

La perspective retenue est qualifiée de collective, considérant que la valorisation des coûts repose sur l'identification de l'ensemble des ressources consommées par la production des interventions étudiées, quel qu'en soit le financeur.

Les conséquences de la maladie pour l'entourage du patient ne sont pas intégrées en raison de l'absence de données.

Analyse de la HAS

La perspective retenue par l'industriel est conforme aux recommandations méthodologiques de la HAS.

7.3.3 L'horizon temporel et l'actualisation

Le modèle repose sur un horizon temporel à durée déterminée de 10 ans (cf. durée de simulation). Cet horizon temporel permet de capter l'ensemble des résultats (épuisement de la cohorte) : la survie à 10 ans chez les patients diagnostiqués au stade métastatique est inférieure à 7%.

Des analyses en scénario présentant des horizons temporels de 5 et 15 ans ont été réalisées.

Les coûts et les résultats sont actualisés au taux de 4%.

Analyse de la HAS

Le choix d'un horizon temporel à durée déterminée de 10 ans est cohérent avec les données épidémiologiques dans cette indication, moins de 7% de patients diagnostiqués au stade métastatique seraient encore en vie à 10 ans.

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

7.3.4 La population d'analyse

La population d'analyse est définie sur la population de l'extension d'indication revendiquée, soit les hommes adultes atteints d'un cancer métastatique de la prostate hormono-sensible (mHSPC) à haut risque nouvellement diagnostiqué.

Aucune sous-population d'analyse n'est définie.

Analyse de la HAS

La population d'analyse sur laquelle repose l'analyse de référence présentée par l'industriel est conforme à l'indication pour laquelle une ASMR III est revendiquée.

7.3.5 Les stratégies comparées

Les trois stratégies suivantes sont comparées :

- Acétate d'abiratéronne + prednisone / prednisolone + suppression androgénique (ADT) ;
- Hormono-chimiothérapie : docétaxel + suppression androgénique (ADT) ;
- Suppression androgénique (ADT) seule.

La composition des traitements par ADT retenus dans l'analyse est présentée dans le Tableau 6.

Certains traitements par ADT ne sont pas pris en compte dans l'analyse, notamment les traitements anti-androgéniques, car ils sont très peu utilisés en pratique (13% d'après une analyse du SNIIRAM le plus souvent pour une durée d'1 mois).

Les comparateurs retenus dans l'analyse sont les traitements qui bénéficient à ce jour d'une recommandation de prescription chez les patients mHSPC et ceux qui sont utilisés en pratique clinique courante. L'hormono-chimiothérapie docétaxel+ADT est une association hors-AMM qui peut être une option pour les patients atteints d'un cancer de la prostate métastatique hormono-sensible, dont l'état de santé est compatible avec l'usage du docétaxel. L'utilisation de l'hormono-chimiothérapie à base de docétaxel est par ailleurs recommandée par l'AFU (recommandations de 2014-2016).

Le bénéfice de l'ajout d'emblée d'une chimiothérapie à base de docétaxel en complément d'une hormonothérapie a été évalué dans 3 essais : l'essai CHAARTED, l'essai français GETUG-AFU-15, l'essai STAMPEDE.

Des traitements post-progression sont pris en compte (lignes mCRPC) : ZYTIGA®, XTANDI®, JEVTANA® et docétaxel. Ces traitements post-progression sont intégrés dans le modèle comme des séquences de traitement, en appliquant une répartition en fonction du traitement qui a été pris au stade mHSPC. Seul l'impact sur les coûts est pris en compte pour ces traitements dans le stade mCRPC ; aucun impact sur l'efficacité n'est pris en compte.

Tableau 6 : Sélection des traitements par suppression androgénique (ADT)

Traitement		Statut	Taux d'utilisation en pratique courante		Inclusion
			Stade mHSPC	Stade mCRPC	
Traitements à base d'agonistes de la LH-RH	ZOLADEX® 10,8 mg (goséréline)	AMM (1999)	■	■	Oui
	ENANTONE® LP 11,25 mg (leuproréline)	AMM (2007)	■	■	Oui
	ENANTONE® LP 30 mg (leuproréline)	AMM (2008)	■	■	Oui
	DECAPEPTYL® LP 11,25 mg (triptoréline)	AMM (2006)	■	■	Oui
	DECAPEPTYL® LP 3 mg (triptoréline)		■	■	Oui
	DECAPEPTYL® LP 22,5 mg (triptoréline)	AMM (2010)	■	■	Oui
	GONAPEPTYL® 3,75 mg (triptoréline)	AMM (2001)	■	■	Oui
	FIRMAGON® 80 mg (dégarelix)	AMM (2009)	■	■	Oui
	ELIGARD® (triptoréline)		Non indiqué dans l'indication mHSCP		Non
	SALVACYL® (leuproréline)				Non
Traitements anti-androgéniques	ANDROCUR® (acétate de cyprotérone)		Très peu prescrit		Non
	FLUTAMIDE®				
	CASODEX® (bicalutamide)				
	ANANDRON® (nilutamide)				

Analyse de la HAS

Les traitements pris en compte sont tous cliniquement pertinents.

L'hormono-chimiothérapie docétaxel+ADT est une association hors-AMM mais qui est utilisée en pratique, qui a montré son efficacité par rapport à l'ADT seule dans 3 essais cliniques et qui est par ailleurs recommandée par l'AFU, ce qui légitime sa prise en compte.

Parmi les traitements de suppression androgénique, la castration chirurgicale n'est pas prise en compte, alors qu'elle a concerné 12% des patients dans l'essai LATITUDE. Il est attendu que l'impact de la non prise en compte de la castration chirurgicale ait un impact mineur sur les résultats.

Des traitements sont pris en compte dans l'état post-progression mCRPC (cancer de la prostate métastatique résistant à la castration). Seuls les coûts de ces traitements post-progression sont pris en compte, aucun impact sur l'efficacité n'est intégré. Ce choix est acceptable puisque l'efficacité des traitements en post-progression est supposée être captée dans les données de survie globale observées dans les essais cliniques.

7.4 La modélisation

7.4.1 La population simulée

La population simulée correspond à la population incluse dans l'essai clinique LATITUDE à savoir les patients adultes de plus de 18 ans atteints d'un cancer de la prostate métastatique hormono-sensible nouvellement diagnostiqué (moins de 3 mois), à haut risque.

Le haut risque de progression dans l'essai LATITUDE est défini par la présence d'au moins 2 des 3 facteurs de risques suivants :

- un score de Gleason ≥ 8 ;
- et/ou la présence d'au moins 3 métastases osseuses ;
- et/ou présence de métastases viscérales.

L'âge médian était de 67 ans. La totalité des patients était nouvellement diagnostiqué au stade métastatique (stade IV) et la durée médiane entre le diagnostic et la 1^{ère} dose de traitement était de 1,8 mois. La localisation des métastases était principalement située au niveau des os (97%) et des ganglions lymphatiques (48%). Plus de 95% des patients étaient à haut risque avec un score de Gleason ≥ 8 et la présence d'au moins 3 métastases osseuses. 79 patients étaient hormono-naïfs et 1 120 patients avaient reçu une hormonothérapie depuis moins de 3 mois avant la randomisation et étaient toujours répondeurs à ce traitement.

14 patients français ont été inclus dans l'essai LATITUDE. 62,3% ont été inclus dans des centres européens.

D'après l'enquête menée par KANTAR HEALTH, la population de l'étude LATITUDE est représentative de la population française concernée. Cette enquête observationnelle rétrospective avait pour objectif de décrire les caractéristiques et le profil clinique des patients français atteints d'un cancer de la prostate métastatique hormono-sensible et plus spécifiquement ceux nouvellement diagnostiqués à haut risque.

Les patients sont comparables en termes d'âge et de score de Gleason. En revanche, des différences significatives sont notées sur le nombre de lésions osseuses (Cf. Tableau 7).

Tableau 7. Caractéristiques de la population cible de ZYTIGA® et des patients français de l'enquête KANTAR HEALTH (Source : rapport technique, décembre 2017)

% (n)	LATITUDE 100% (n=1199)	KANTAR HEALTH Haut risque 100% (n=274)
<i>Age (années)</i>		
Moyenne (ET)	67,1 (8,6)	67,3 (9,6)
Médiane [min – max]	67 [33 – 92]	67 [41 – 89]
< 65	38 (454)	40 (109)
65 – 69	21 (246)	19 (51)
70 – 74	21 (256)	16 (43)
≥ 75	20 (243)	26 (71)
<i>Score de Gleason, n (%)</i>		
≤6	0 (5)	0 (0)
=7	2 (24)	4 (11)
≥8	98 (1170)	96 (263)
<i>Extension de la maladie, n (%)</i>		
Métastases osseuses	97 (1165)	98 (290)
Métastases viscérales	19 (228)	23 (64)
<i>Nombre de lésions osseuses lors de la sélection, n (%)</i>		
0	1 (13)	2 (5)
1 – 2	1 (15)	1 (3)
3 – 10	34 (410)	80 (219)
11 – 20	17 (206)	15 (41)
≥ 20	46 (555)	2 (6)

Une différence significative est également notée sur le score ECOG : les patients inclus dans l'essai LATITUDE présente un meilleur état général que les patients français de l'enquête observationnelle.

Tableau 8. Comparaisons entre l'étude LATITUDE et l'enquête observationnelle française sur les scores ECOG, enquête KANTAR HEALTH (Source : rapport technique, décembre 2017)

Distribution du score ECOG au diagnostic	LATITUDE N=1199	Enquête KANTAR HEALTH Patients d'emblée métastatique à haut risque (ECOG 0-2) N=274	p-value
0	55% (657)	19% (51)	<0,00001
1	42% (500)	54% (149)	
2	3% (42)	27% (74)	

Les auteurs de l'étude KANTAR HEALTH estiment que ces différences de répartition dans les scores ECOG s'expliquent probablement par la conjonction de deux effets opposés :

- d'une part, la tendance des expérimentateurs à privilégier l'inclusion dans les études cliniques de patients en bon état général ;
- d'autre part, le fait que le renseignement de l'ECOG a été effectué de manière rétrospective dans l'enquête observationnelle et qu'il peut être influencé par l'état général actuel du patient, notamment s'il s'est fortement détérioré depuis le diagnostic.

Par ailleurs les auteurs ajoutent que les conditions même des évaluations effectuées dans le cadre d'une étude clinique et en pratique courante sont très différentes, notamment s'il existe une relecture centralisée, et peuvent conduire à des écarts dans la manière dont sont documentés certaines variables. L'exemple type est ici le comptage des lésions métastatiques osseuses au diagnostic dont la distribution des nombres montre qu'il a été fait de manière exhaustive dans LATITUDE et de façon moins systématique dans l'enquête observationnelle, le dénombrement précis des lésions osseuses n'ayant pas d'impact sur les décisions thérapeutiques prises en vie réelle.

Analyse de la HAS

Il est probable que la population simulée, correspondant aux patients inclus dans l'essai LATITUDE, soit dans un meilleur état de santé que les patients français en vie réelle, d'après l'étude de KANTAR HEALTH et les différences observées dans la répartition des patients selon le score ECOG. Cependant, il est possible que la gravité de l'état de santé des patients français dans l'étude observationnelle soit surestimée compte tenu du caractère rétrospectif de l'enquête.

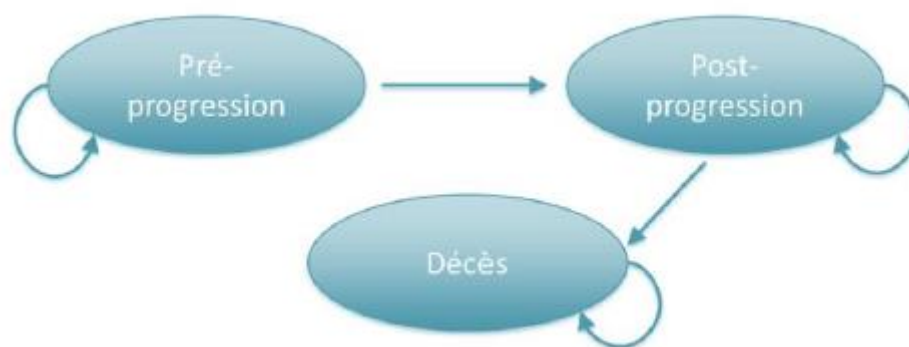
Considérant les résultats de l'enquête menée par KANTAR HEALTH sur les patients français atteints d'un cancer de la prostate métastatique nouvellement diagnostiqué à haut risque et les discussions apportées par les auteurs de cette enquête, la population simulée dans la modélisation économique peut être considérée comme représentative de la population française concernée.

7.4.2 La structure du modèle

► Type de modèle et états modélisés

Le modèle développé pour l'évaluation économique est un modèle de cohorte de survie partitionnée (également appelé « aire sous la courbe »), incluant trois états de santé :

- « Survie sans progression », ou « pré-progression » : stade mHSPC de la maladie.
- « Survie post-progression » ou « post-progression » : stade mCRPC de la maladie (cancer de la prostate métastatique résistant à la castration).
- « Décès ».

Figure 2. Structure du modèle (Source : rapport technique, décembre 2017)

La progression est définie par la progression radiologique. Il s'agit du critère de progression retenu dans l'essai LATITUDE.

► Événements intercurrents du modèle

Événements indésirables.

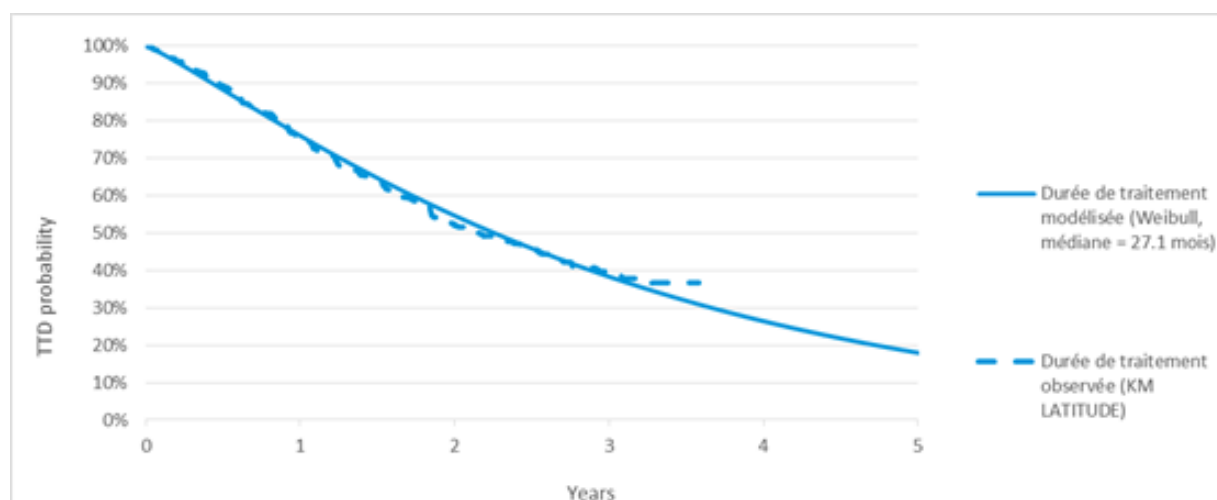
Les événements indésirables (EI) et les événements osseux sont intégrés indépendamment et ont un impact sur les coûts et les utilités. Seuls les événements de grade 3 et 4 sont pris en compte.

Arrêts de traitement

Les arrêts de traitement modélisés correspondent aux arrêts pour cause de progression de la maladie et passage au stade de cancer métastatique résistant à la castration.

En analyse de référence, aucun arrêt de traitement n'est pris en compte dans le cas d'une apparition d'une toxicité inacceptable, d'une maladie intercurrente empêchant la poursuite du traitement ou en cas d'événements indésirables observés dans l'essai et entraînant l'arrêt du traitement.

En analyse de sensibilité, les auteurs prennent en compte la possibilité d'un arrêt du traitement avant la progression de la maladie, en ajustant et extrapolant par une fonction de Weibull les arrêts de traitement observés dans l'essai LATITUDE pour le bras AA+ADT. Cette hypothèse s'applique uniquement au bras AA+ADT puisque les ADT ne sont jamais interrompus et le docétaxel a une durée de traitement fixe.

Figure 3. Courbe d'arrêt de traitement ajustée et extrapolée pour AA+ADT (Source : réponses aux questions techniques, mai 2018)

Instauration d'un traitement post-progression

Après la progression, la modélisation prévoit l'instauration d'un traitement actif de deuxième ligne dans le cadre du stade de cancer métastatique résistant à la castration. Ces traitements reçus en post-progression sont pris en compte dans les coûts mais n'ont aucun impact sur la survie globale des patients.

Analyse de la HAS

Le choix du modèle et des états le composant est adapté à la pathologie.

Concernant les arrêts de traitement, les auteurs considèrent en analyse de référence l'absence d'arrêt de traitement en dehors de la progression de la maladie et le passage dans l'état de santé mCRPC. Pourtant dans l'essai LATITUDE il y a davantage d'arrêt de traitement suite à un événement indésirable lié au traitement dans le bras AA+ADT que dans le bras ADT seule (3,5% versus 1,8%).

Les auteurs ont pris en compte cette possibilité d'arrêt de traitement avant la progression de la maladie avec une durée médiane de traitement modélisée de 27,1 mois versus 33 mois en analyse de référence (durée médiane de survie sans progression radiologique). L'impact sur les résultats de cette hypothèse est faible notamment sur le nombre de QALY perdu du fait de l'absence d'effet de traitement. L'impact sur le RDCR (diminution de 4%) provient quasi uniquement de la diminution du coût total du fait de la réduction des coûts d'acquisition et d'administration de l'acétate d'abiratéronne.

7.4.3 Prise en compte de la dimension temporelle

Durée de simulation

Une durée de simulation de 10 ans a été retenue dans l'analyse de référence.

A 10 ans, la probabilité d'être encore en vie est modélisée à 4,56% dans le bras AA+ADT, à 3,49% dans le bras docétaxel+ADT et à 0,69% dans le bras ADT seule.

Durée des cycles du modèle

La durée d'un cycle dans le modèle est d'une semaine.

Extrapolation des données observées dans l'essai LATITUDE

L'horizon temporel nécessite une extrapolation des données au-delà de la durée de suivi de l'essai LATITUDE (durée médian de suivi de 30,4 mois). A la fin de la durée de suivi de l'essai :

- Environ 62% des patients dans le bras acétate d'abiratéronne+ADT et environ 44% des patients sous ADT seule étaient encore en vie ;
- Environ 45% des patients sous acétate d'abiratéronne+ADT et 11% des patients sous ADT seule n'avaient pas progressé.

Les auteurs se basent sur les travaux de Latimer et al, du NICE (DSU 14) et des avis d'experts pour choisir la méthode d'extrapolation la plus adaptée pour la survie globale et la survie sans progression radiologique.

Les courbes de survie globale et de survie sans progression radiologique du bras ADT seule de l'essai LATITUDE sont prises comme référence et sont extrapolées sur l'horizon temporel en ajustant les données individuelles par des modèles paramétriques (approche du best fit) : les distributions exponentielle, de weibull, gompertz, log-logistique, log-normale et gamma généralisée sont testées.

L'ajustement des lois paramétriques est testée visuellement et à partir des critères AIC et BIC (valeurs les plus basses), mais aussi à partir des connaissances existantes sur les données de survie, ainsi qu'à partir d'avis d'experts.

La qualité de l'ajustement est également vérifiée en comparant les données observées dans le bras ADT de l'essai LATITUDE et les estimations obtenues par les différents modèles paramétriques testés.

Un modèle en morceau a été testé en analyse de sensibilité : ce modèle prend en compte les données de Kaplan Meier du bras ADT seule jusqu'à la fin de la durée de suivi de l'essai LATITUDE (3,38 ans pour la SSP radiologique et 3,53 ans pour la SG) puis est extrapolé par une fonction paramétrique au-delà de la durée de suivi de l'essai.

Les courbes de survie globale et de survie sans progression radiologique des deux bras acétate d'abiratéronne+ADT et docétaxel+ADT sont obtenues en appliquant un hazard ratio (HR) sur les courbes de survie du bras ADT seule. Ces HR sont estimés dans le cadre d'une méta-analyse en réseau.

Analyse de la HAS

La durée de simulation

La durée de la simulation de 10 ans est cohérente avec l'évolution de la pathologie et l'horizon temporel choisi en analyse de référence.

La durée des cycles

Les durées de cycles sont adaptées à la pathologie et aux stratégies de prises en charge.

Les méthodes d'extrapolation

La méthode mise en œuvre pour extrapoler les données est clairement présentée et est conforme.

Un modèle en morceau (données de KM de SSP et SG du bras ADT seule sur la durée de suivi de l'essai puis extrapolation par une fonction paramétrique au-delà) a été testé en analyse de sensibilité. Cette analyse permet de valider la qualité de l'ajustement réalisé sur les données de Kaplan Meier disponibles sur la durée de suivi de l'essai.

7.4.4 Estimation de la répartition de la cohorte dans les différents états du modèle

La proportion de patients dans chacun des trois états modélisés, à chaque instant de la simulation, est estimée à partir :

- des aires sous les courbes de SSP et de SG issus de l'essai clinique LATITUDE pour le bras ADT seule :
 - La proportion de patients en vie et n'ayant pas progressé est estimée à partir de l'aire sous la courbe de survie sans progression (SSP) ;
 - La proportion de patients en vie mais ayant progressé est estimée à partir de la différence entre l'aire sous la courbe de survie globale et l'aire sous la courbe de survie sans progression (SG – SSP) ;
 - La proportion de patients décédés est estimée à partir de l'aire sous la courbe de survie globale (1 – SG).
- de l'application de HRs, issues d'une MAR, aux courbes de SSP et SG du bras ADT seule pour le bras acétate d'abiratéronne+ADT ;
- de l'application de HRs, issues d'une MAR, aux courbes de SSP et SG du bras ADT seule pour le bras docétaxel+ADT.

► Estimation des courbes de survie du bras ADT seule

Source de données

La source utilisée pour estimer les données de survie du bras de traitement ADT seule est l'essai pivot de phase III LATITUDE. Les principales caractéristiques et principaux résultats de l'essai LATITUDE sont présentés dans le tableau ci-dessous.

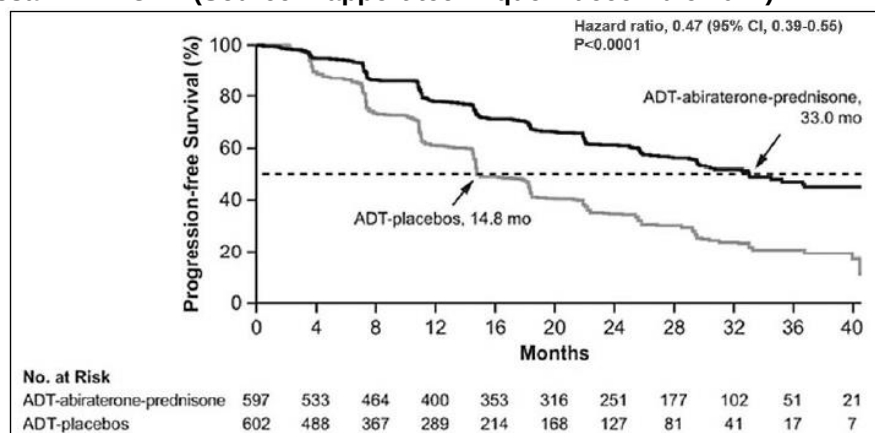
Tableau 9. Présentation de l'essai LATITUDE

Méthodologie	
Population d'étude	Patients adultes atteints d'un cancer métastatique nouvellement diagnostiqué (diagnostic datant de moins de 3 mois précédant la randomisation) à haut risque (avec au moins 2 des 3 facteurs pronostiques à haut risque : score de Gleason ≥ 8 , présence de ≥ 3 lésions osseuses, présence de métastase viscérale)
Schéma expérimental	Essai randomisé, contrôlé, multicentrique, international en double aveugle : acétate d'abiratéronne avec la prednisone (5 mg) associé à un traitement de suppression androgénique (ADT) vs un traitement de suppression androgénique seul. Au vu des résultats intermédiaires, le comité indépendant d'évaluation a recommandé la levée de l'aveugle pour permettre au groupe ADT seule de recevoir l'acétate d'abiratéronne.
Critère de jugement principal	- Survie sans progression radiologique (SSP) : progression de la maladie constatée sur les scintigraphies osseuses selon les critères PCWG2 modifié ou par une progression de la maladie dans les tissus mous selon les critères RECIST version 1.1. - Survie globale (SG)
Critères de jugement secondaires	- le délai jusqu'à initiation d'une chimiothérapie - le délai jusqu'à initiation d'un traitement ultérieur - le délai jusqu'à progression de la douleur - le délai jusqu'à la survenue d'un événement osseux - le délai de progression du PSA
Méthodes d'analyse statistique principale	Test du logrank stratifié et non stratifié Estimation du rapport de risque instantané (HR) stratifié et non stratifié Construction des courbes de survie par la méthode de Kaplan-Meier. Critères de stratification à la randomisation : présence de métastases viscérales (oui vs non), état de performance PC ECOG (score 0 ou 1 vs 2)

Résultats			
Analyse finale correspondant à l'extraction de la base du 31/10/2016 –			
Caractéristiques des patients		Groupe AA-P+ADT (n=597)	Groupe ADT seule (n=602)
	Age moyen (années)		
		67,3 ans	66,8 ans
	Poids moyen (kg)		
		75,54	76,38
	Score PS ECOG, n(%)		
	0	326 (54,6)	331 (55,0)
	1	245 (41,0)	255 (42,4)
	2	26 (4,4)	16 (2,7)
	PSA (ng/mL)	N = 595	N = 600
	Moyenne	263,24	201,67
	Score de Gleason, n(%)		
	≤7	13 (2,2)	16 (2,7)
	8	267 (44,7)	281 (46,7)
	9	280 (46,9)	264 (43,9)
	10	37 (6,2)	41 (6,8)
	Extension de la maladie n(%)	N=596	N=600
	Os	580 (97,3)	585 (97,5)
	Viscéral	18 (3)	13(2,2)
	Nombre de lésions osseuses lors de la sélection (IWRS), n(%)		
	0	6 (1,0)	7 (1,2)
	1 – 2	5 (0,8)	10 (1,7)
	3 – 10	202 (33,8)	208 (34,6)
	11 – 20	109 (18,3)	97 (16,1)
	≥ 20	275 (46,1)	280 (46,5)
	Patients à haut risque (IWRS), n(%)	N = 597 (100,0)	N = 601 (99,8)
	Score de Gleason ≥ 8 + ≥ 3 lésions osseuses	573 (96,0)	569 (94,7)
	Score de Gleason ≥ 8 + lésion viscérale mesurable	82 (13,7)	87 (14,5)
	≥ 3 lésions osseuses + lésion viscérale mesurable	84 (14,1)	85 (14,1)
	Score de Gleason ≥ 8 + ≥ 3 lésions osseuses + lésion viscérale mesurable	71 (11,9)	70 (11,6)
Exposition au traitement		Groupe AA-P+ADT (n=597)	Groupe ADT seule (n=602)
	Durée de traitement médian [IC95%] (mois)	23,98 [0,1 – 43,0]	14,29 [0,7 – 42,6]

Résultat sur la SSP
Analyse finale

Figure 4 : Courbe de Kaplan-Meier pour la survie sans progression de l'essai LATITUDE (Source : rapport technique – décembre 2017).

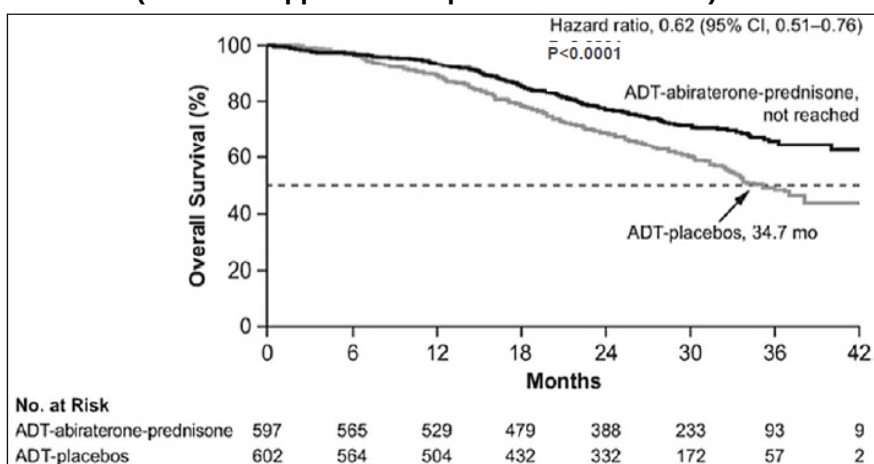


Légende : groupe ADT = placebo, groupe AA-P+ADT = abiraterone. Source : d'après CSR LATITUDE, figure 2 p 61.

	Groupe AA-P+ADT (n=597)	Groupe ADT seule (n=602)
Progression radiologique (%)	239 (40%)	354 (58,8%)
HR de SSP [IC95%]	0,466 [0,394, 0,526]	
Médiane de SSP [IC95%]	33,02 [29,57 ; NE]	14,78 [14,69 ; 18,27]

Résultat sur la SG
1^{ère} analyse inter-
médiaire

Figure 5. Courbe de Kaplan-Meier pour la survie globale de l'essai LATITUDE (Source : rapport technique – décembre 2017).



Légende : Overall Survival : survie globale, groupe ADT : placebo, groupe AA-P+ADT : abiraterone.

Source : d'après CSR LATITUDE, figure 5 p 66.

	Groupe AA-P+ADT (n=597)	Groupe ADT seule (n=602)
Patients décédés (%)	169 (28,3%)	237 (39,4%)
HR de SG [IC95%]	0,621 [0,509, 0,756]	
Médiane de SG [IC95%]	NE [NE ; NE]	34,73 [33,05 ; NE]

Données introduites dans le modèle

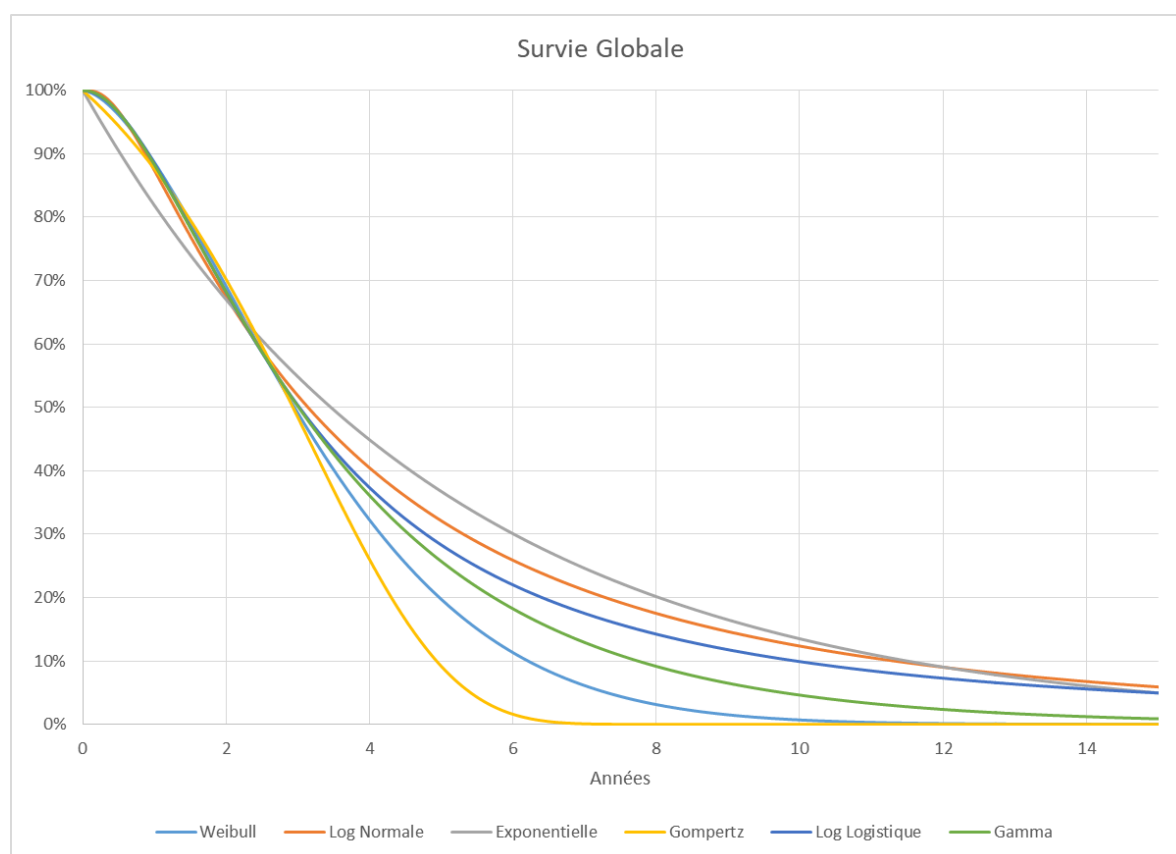
La sélection des fonctions paramétriques pour ajuster et extrapoler les données issues de l'essai LATITUDE pour le bras ADT seule repose sur les recommandations en vigueur (Latimer, DSU NICE), soit les critères statistiques d'adéquation AIC et BIC, confirmés par l'étude visuelle des courbes de survie, la plausibilité clinique des résultats et la cohérence entre la SSP et la SG (SSP<SG).

Parmi les 6 fonctions paramétriques d'ajustement testées (Weibull, log-normale, log-logistique, exponentielle, gamma généralisée, Gompertz) :

- la loi de Weibull a été retenue pour ajuster et extrapoler la courbe de survie globale du bras ADT seule.

La fonction Gamma a été testée en analyse de sensibilité mais n'a pas été considérée comme cliniquement pertinente car amenant à des taux de survie trop élevés.

Figure 6. Ajustement et extrapolation de la survie globale du bras ADT seule à partir des données individuelles de l'essai LATITUDE (Source : rapport technique suite à l'échange technique, mai 2018)



- la loi de Weibull a été retenue pour ajuster et extrapoler la courbe de survie sans progression radiologique du bras ADT seule. La fonction Gompertz a été testée en analyse de sensibilité.

Figure 7. Ajustement et extrapolation de la survie sans progression radiologique du bras ADT seule à partir des données individuelles de l'essai LATITUDE (Source : rapport technique suite à l'échange technique, mai 2018)

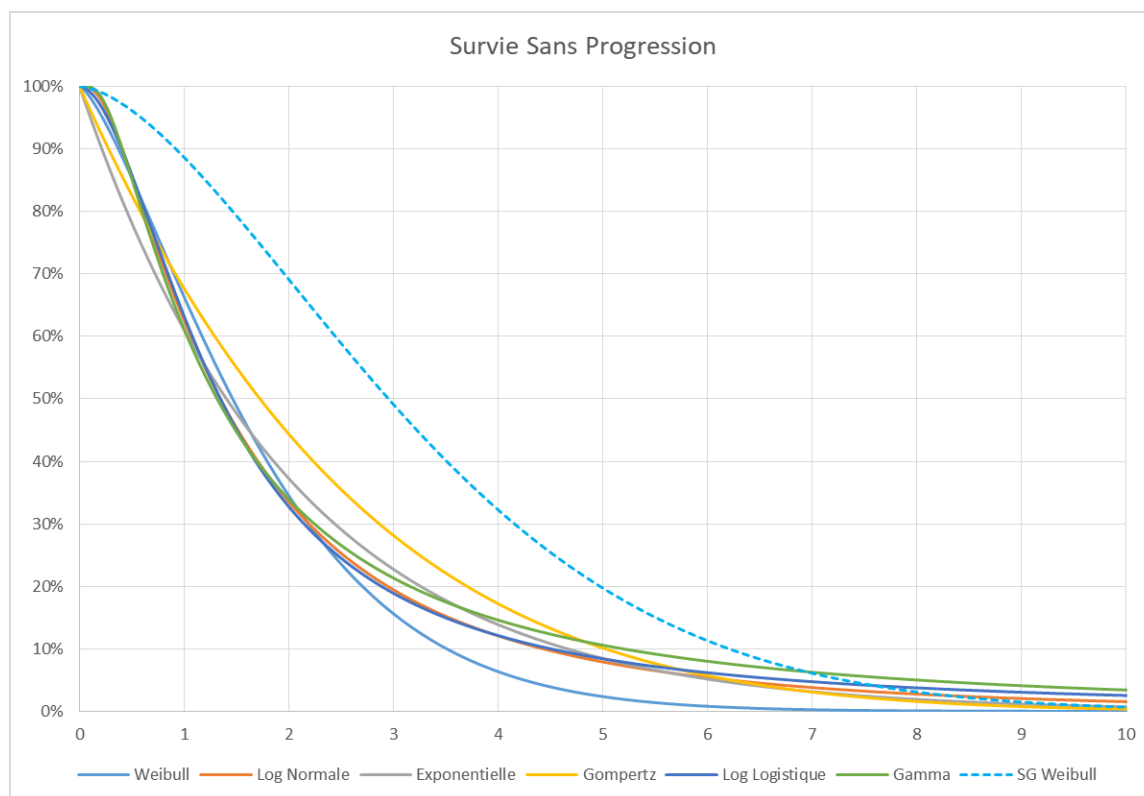


Tableau 10. Ajustement et extrapolation de la survie globale et la survie sans progression du bras ADT seule

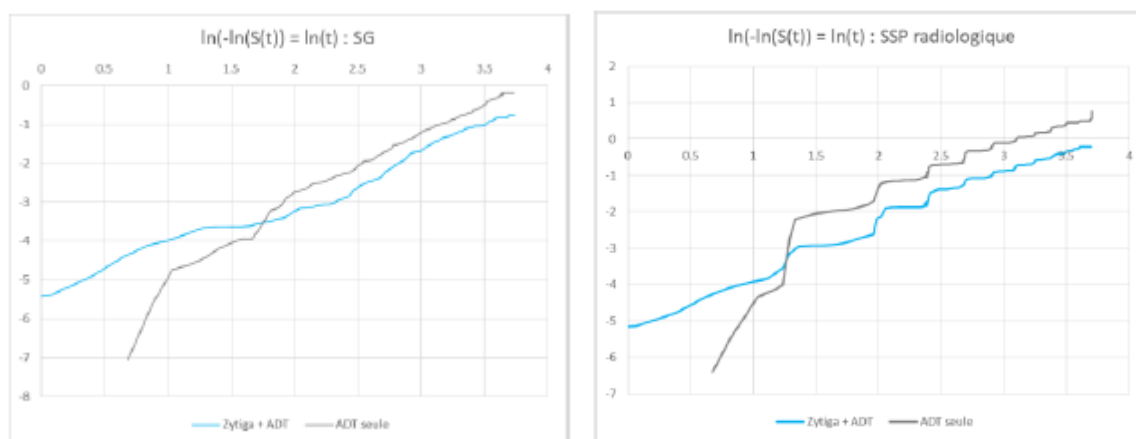
	Argumentaire	Conclusion
Survie globale	Inspection visuelle Toutes les fonctions d'extrapolation sont cohérentes avec la courbe de KM de l'essai LATITUDE. Critères AIC/BIC - Weibull (1^{er} rang AIC et 1^{er} rang BIC) - Log-logistique (2nd rang AIC et 2nd rang BIC) - Gamma G (3^e rang AIC et 4^e rang BIC) Validité clinique /externe <u>Survie médiane dans LATITUDE : 34,7 mois</u> - Loi Weibull : 36 mois, 2% vivants à 10 ans - Loi log-logistique : 37,6 mois, 12% de vivants à 10 ans - Loi Gamma G : 36 mois, 4,6% de vivants à 10 ans	Analyse de référence Les lois de Weibull, log-logistique et Gamma G ajustent le mieux les données de survie globale. D'après avis d'experts, les lois log-logistique et Gamma G surestiment la survie globale à long terme. Le modèle de Weibull est retenu. Analyses de sensibilité La loi Gamma G est testée en analyse de sensibilité.
Survie sans progression radiologique	Critères AIC/BIC - Log-logistique (1^{er} rang AIC et 1^{er} rang BIC) - Gamma G (2nd rang AIC et 4^e rang BIC) - Weibull (3^e rang AIC et 2nd rang BIC) - Log-normale (4^e rang AIC et 3^e rang BIC) - Gompertz (5^e rang AIC et 6^e rang BIC) Inspection visuelle / cohérence clinique Seules les lois de Weibull et de Gompertz sont situées en dessous de la courbe de survie globale. Validité clinique /externe <u>Survie médiane dans LATITUDE : 14,8 mois</u> - Loi log-logistique : 16,3 mois - Loi Gamma G : 15,9 mois - Loi Weibull : 17,7 mois - Loi Gompertz : 20,7 mois	Analyse de référence Seules les lois de Weibull et de Gompertz respectent la cohérence de la fonction de SSP avec la fonction de SG. La loi de Weibull présente les meilleurs critères d'ajustement La loi de Weibull est retenue en analyse de référence. Analyses de sensibilité La loi de Gompertz est testée en analyse de sensibilité.

► Estimation des courbes de survie des bras comparateurs (acétate d'abiratéronne+ADT et docétaxel+ADT)

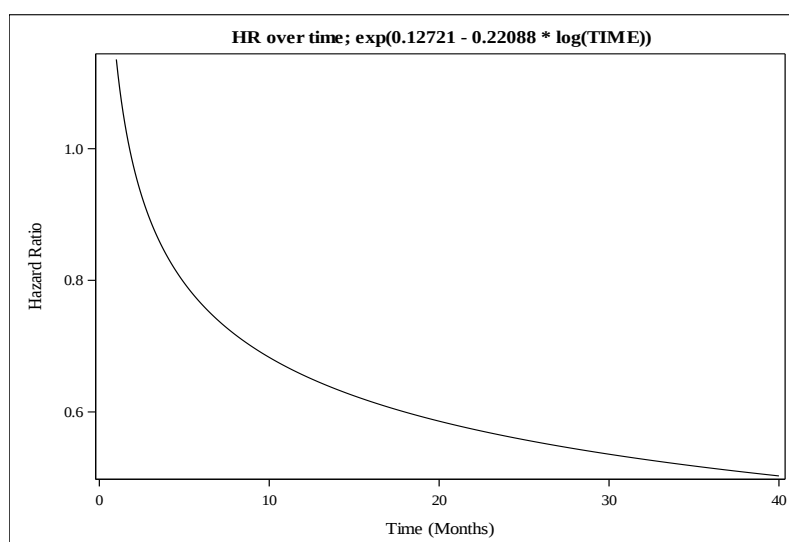
Les proportions de patients dans chacun des trois états modélisés dans les bras AA+ADT et docétaxel+ADT sont estimées par l'application de HR aux courbes de SSP et de SG du bras ADT seule. L'application de HR par la méthode de Cox suppose que les risques soient proportionnels dans le temps.

Hypothèse de proportionnalité des risques AA+ADT versus ADT seule

D'après les auteurs, l'hypothèse de proportionnalité des risques relatifs du bras AA+ADT versus ADT seule, au cours du temps peut être considérée comme vérifiée. Pourtant les courbes du logarithme de risque cumulé de la SSP et d'OS se croisent. Les auteurs indiquent que les croisements des courbes surviennent environ 4 mois après l'initiation du traitement pour la survie sans progression et environ 6 mois pour la survie globale, à des moments où moins de 5% d'événements sont rapportés.

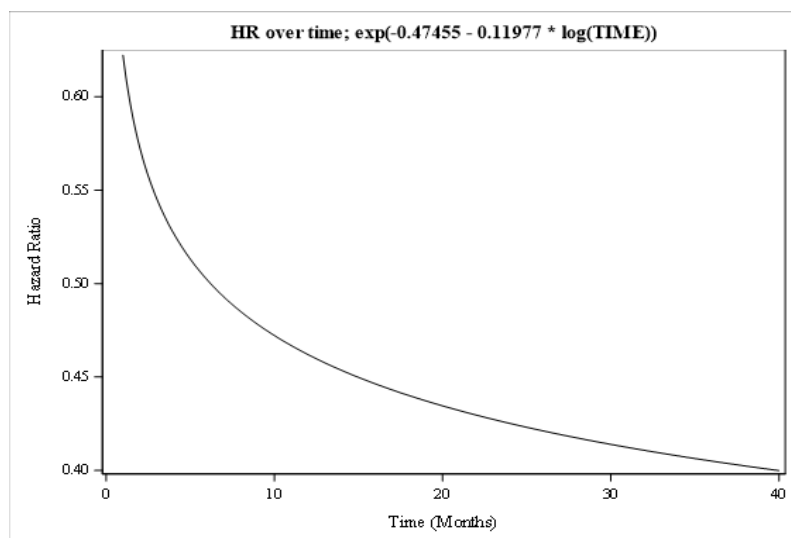
Figure 8. Courbes des log-cumulative hazard (Source : rapport technique, décembre 2017)

Pour appuyer la validité de l'hypothèse de proportionnalité des risques d'AA+ADT versus ADT seule, les auteurs fournissent également les évolutions dans les temps des HR de SG et SSP.

Figure 9. Evolution dans le temps du HR de SG des patients sous AA+ADT versus ADT seule (Source : rapport technique suite à l'échange technique, mai 2018).

Avant 4 mois, le graphique suggère un risque de décès moins élevé dans le groupe ADT seule par rapport au groupe AA+ADT. Le HR entre 0 et 4 mois est de 1,808 avec un intervalle de confiance à 95% égal à [0.799 ; 4.091].

Figure 10. Evolution dans le temps du HR de SSP des patients sous AA+ADT versus ADT seule (Source : rapport technique suite à l'échange technique, mai 2018).



L'évolution dans le temps du HR de SSP indique un risque de décès toujours moindre dans le groupe AA+ADT par rapport au groupe ADT seule, ce qui indique que le croisement des courbes de SSP survient très tôt après le début de recueil des progressions radiologique, d'où l'absence de HR supérieure à 1 sur le graphique. Par ailleurs, les HR entre 0 et 4 mois ou entre 0 et 6 mois sont toujours significativement en faveur de AA+ADT.

Hypothèse de proportionnalité des risques docétaxel+ADT versus ADT seule

Pour valider l'hypothèse des risques proportionnels de docétaxel+ADT versus ADT seule, les auteurs s'appuient sur la publication de Gravis et al (2016) sur l'essai GETUG-AFU-15 : les courbes de Kaplan Meier de survie sans progression biologique ne se croisent pas.

Par ailleurs, les publications portant sur les essais comparant docétaxel+ADT versus ADT seule présentent les résultats en HR et ne mentionnent pas que l'hypothèse des risques proportionnels n'est pas vérifiée.

Méta-analyse en réseau : source de données

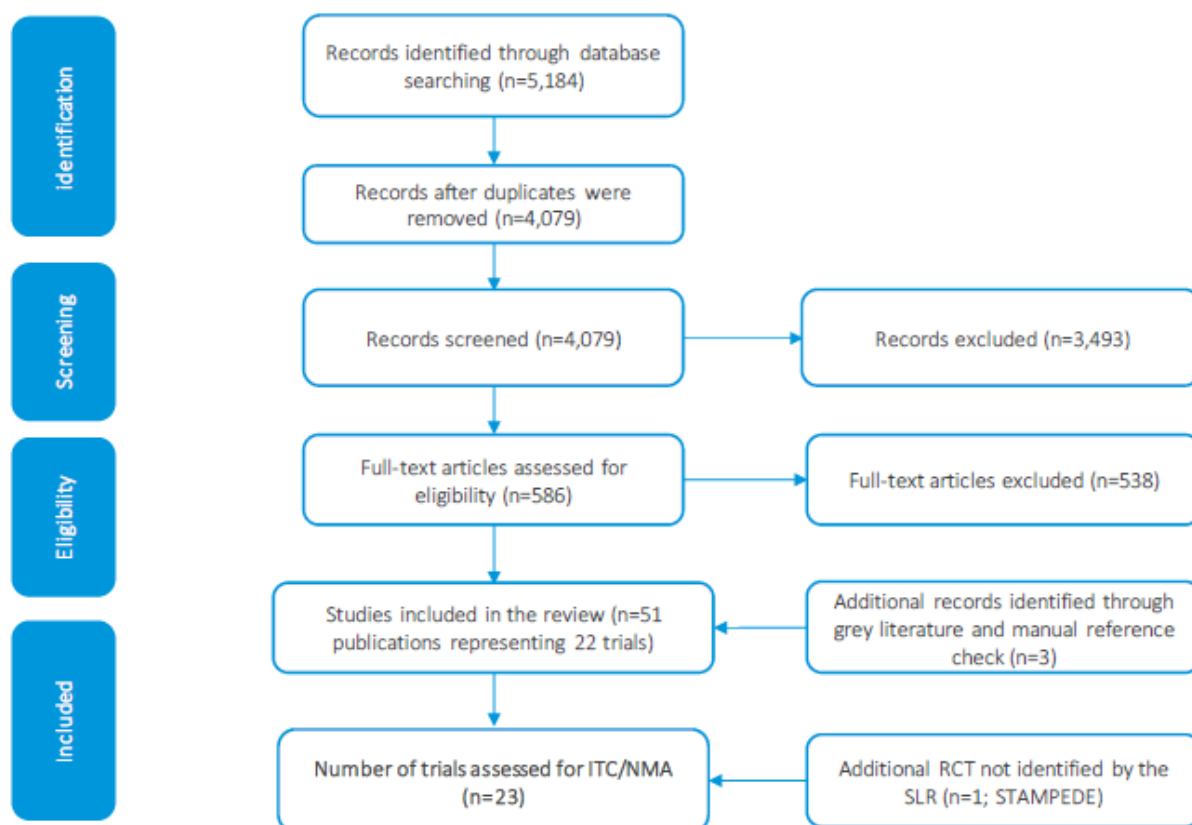
Une revue systématique de la littérature a été conduite pour identifier les essais cliniques randomisés concernant les deux autres stratégies considérées dans le modèle : acétate d'abiratéron+ADT et docétaxel+ADT. Une méta-analyse en réseau a ensuite été réalisée pour estimer les effets traitements relatifs des stratégies par rapport à la stratégie de référence du modèle (ADT seule).

La recherche documentaire portait sur tous les comparateurs envisageables de l'acétate d'abiratéron (ADT docétaxel, enzalutamide). Les bases Medline, Embase, Cochrane Library ont été exploitées.

Seuls les essais contrôlés randomisés ayant un bras ADT seule comparé à une autre modalité de traitement ont été retenus.

51 publications ont été identifiées et présélectionnées, soit 23 essais cliniques randomisés, comme le montre le flow chart ci-dessous.

Figure 11. Flow chart présentant les résultats de sélection de la littérature (Source : rapport technique, décembre 2017)



Sur ces 23 études, seuls 3 essais permettaient de contribuer au réseau car avaient un bras ADT seule versus une autre modalité de traitement, reportaient des critères d'évaluation commun et portaient sur une population identique (population à haut risque / haut volume). Il s'agit des essais LATITUDE, CHAARTED et GETUG-AFU-15. L'essai STAMPEDE a été inclus en analyse de sensibilité ; cette essai ne rapportant pas de résultats spécifiques distincts pour les patients à haut risque / haut volume.

Il est fait l'hypothèse que les patients des bras ADT seule des différents essais sont identiques.

Aucune variable pouvant modifier l'effet traitement n'a clairement pu être identifiée. Cependant, certaines variables pourraient avoir une interaction avec l'effet traitement, comme le statut de performance ECOG, le score de Gleason ou les traitements administrés en post-progression ; mais l'impact de ces variables n'a pas pu être clairement mis en évidence.

Concernant les populations retenues, il a été fait le choix de ne pas distinguer le caractère de novo métastatique et récidivants, notamment en raison du faible nombre de patients récidivants.

Tableau 11. Caractéristiques des essais cliniques intégrés dans la méta-analyse en réseau

	LATITUDE	GETUG-AFU-15	CHAARTED	STAMPEDE (Analyse de sensibilité)
Population	Patients métastatiques hormono-sensibles nouvellement diagnostiqués à haut risque	Patients métastatiques	Patients métastatiques bas / haut risque	Patients métastatiques ou avec envahissement ganglionnaire ou localement avancé à haut risque de métastase
Définition du haut risque (HR) / haut volume (HV)	Définition du haut risque : au moins 2 des facteurs : - Score de Gleason ≥ 8 - ≥ 3 lésions osseuses - Au moins une métastase viscérale	Définition du haut volume : présence de métastases viscérales et/ou de ≥ 4 métastases osseuses dont au moins 1 située sous les corps vertébraux et le pelvis	Définition du haut volume : présence de métastases viscérales ou ≥ 3 lésions osseuses dont au moins 1 située sous les corps vertébraux et le pelvis	
Caractéristiques des patients	78% des patients du bras ADT sont à haut volume	41% des patients du bras ADT sont à haut volume et nouvellement diagnostiqués	53% des patients du bras ADT sont à haut volume et nouvellement diagnostiqués	
Traitements évalués	- acétate d'abiratéronne+ADT - ADT seule	- docétaxel (73mg/m ² toutes les 3 semaines pour un maximum de 9 cycles)+ADT - ADT seule	- docétaxel (73mg/m ² toutes les 3 semaines pour un maximum de 6 cycles)+ADT - ADT seule	- acétate d'abiratéronne+ADT - docétaxel (73mg/m ² toutes les 3 semaines pour un maximum de 6 cycles)+ADT - ADT seule (hormonothérapie deûs au moins 2 ans) - docétaxel+acide zolédronique+ADT - Aaide zoledroniqu+ADT
Critères de résultats (en gras, critères retenus pour la MAR)	- Survie globale - SSP radiologique (basée sur les critères PCWG2 et RECIST)	- Survie globale - SSP clinique / radiologique (nouvelles lésions osseuses ou progression RECIST) - SSP biochimique - SSP mCRPC	- Survie globale - SSP mCRPC (biochimique / symptomatique / radiologique) - SSP clinique (symptomatique / radiologique)	- Survie globale Survie sans échec (PSA / progression locale, ganglions lymphatique ou métastases à distance / décès)
Sous-groupes (en gras, sous-groupe retenu pour la MAR en analyse de référence)	Population ITT : patients diagnostiqués métastatiques d'emblée à haut risque - Sous-groupe de patients HV uniquement	Population ITT : HV et bas volume, patients de novo métastatiques et patients ayant reçu des traitements locaux - Sous-groupe de patients HV (patients de novo métastatiques et traités localement) - Sous-groupe de patients HV, diagnostiqués métastatiques d'emblée	Population ITT : HV et bas volume, patients de novo métastatiques et patients ayant reçu des traitements locaux - Sous-groupe de patients HV (patients de novo métastatiques et traités localement) - Sous-groupe de patients HV, diagnostiqués métastatiques d'emblée	Population ITT : patients M1, avec envahissement ganglionnaire, localement avancés à haut risque de métastase - Sous-groupe de M uniquement

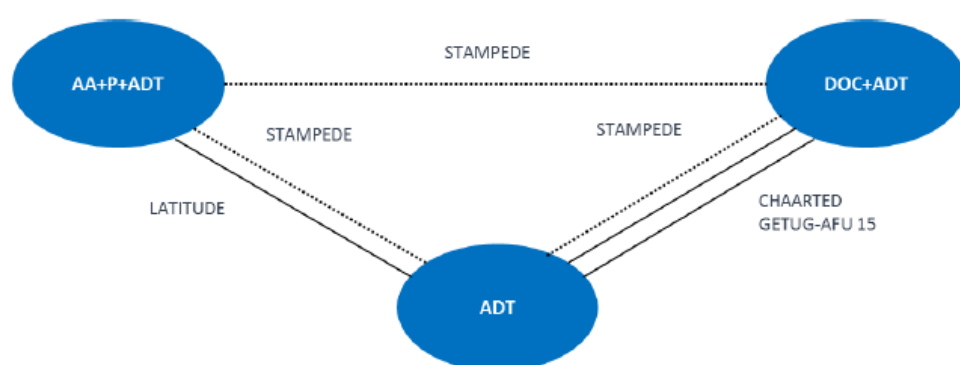
Méta-analyse en réseau : analyse mise en œuvre pour la survie globale

La méthode mise en œuvre pour estimer les HR de survie globale de l'AA+ADT versus ADT seule et docétaxel+ADT versus ADT seule a consisté en deux étapes :

- Méta-analyse classique de comparaisons directes pour estimer le HR de survie globale de docétaxel+ADT versus ADT seule à partir des essais GETUG-AFU-15 et CHAARTED ;
- Méthode bayésienne à effets fixes pour estimer, par comparaison indirecte, le HR de l'AA+ADT versus docétaxel+ADT.

Le réseau mis en œuvre pour l'analyse de la survie globale est présenté ci-dessous. Les lignes continues représentent le réseau de l'analyse de référence. Les lignes pointillées représentent le réseau testé en analyse de sensibilité avec l'ajout de l'essai STAMPEDE.

Figure 12. Réseau de la méta-analyse mise en œuvre pour l'analyse de la survie globale – Analyse de référence et analyse de sensibilité (Source : rapport technique, annexe, décembre 2017)



*Continuous lines in this network represent the trials contributing to the primary analyses and is meant to depict the greatest number of trials that can be included in the analyses. One trial—STAMPEDE—was not considered in the base-case ITC due to differences in patient population. Dotted lines represent the trials contributing to the sensitivity analyses.

Tableau 12. Résultats de la méta-analyse sur la survie globale (Source : annexe du rapport technique, décembre 2017)

	Bras de traitement	HR dans les essais [95% IC] p-value	Méthode bayésienne à effets fixes	
			HR vs ADT [95% IC] Prob HR<1	AA+ADT vs docétaxel+ADT [95% IC] Prob HR<1
LATITUDE (Haut risque, ITT)	AA+ADT vs ADT	0,621 [0,509 – 0,756], <0.0001	0,621 [0,509 – 0,756], 100%	0,92 [0,701 – 1.211], 72,7%
CHAARTED (haut volume)	docétaxel+ADT vs ADT	0,63 [0,5 – 0,79], <0,001	0,675 [0,558 – 0,815], 100%	
GETUG-AFU-15 (haut volume)	docétaxel+ADT vs ADT	0,78 [0,56 – 1,09], 0.14		

Méta-analyse en réseau : analyse mise en œuvre pour la survie sans progression

En l'absence de comparaison directe, une méthode bayésienne à effets fixes pour estimer, par comparaison indirecte, le HR de l'AA+ADT versus docétaxel+ADT a été mise en œuvre à partir des essais LATITUDE et GETUG-AFU-15.

Le réseau mis en œuvre pour l'analyse de la survie sans progression est plus restreint compte tenu des limites à prendre en compte sur la définition retenue de la survie sans progression. La définition de la survie sans progression retenue est celle de l'essai LATITUDE à savoir la SSP ra-

diologique. L'essai CHAARTED n'a pas été intégré dans l'analyse de référence car la progression était définie par la progression clinique de la pathologie.

Le réseau mis en œuvre pour l'analyse de la survie sans progression ne prend en compte que deux essais dans l'analyse de référence : LATITUDE et GETUG-AFU-15. Les essais CHAARTED et STAMPEDE sont ajoutés en analyse de sensibilité.

Tableau 13. Résultats de la méta-analyse sur la survie sans progression (Source : annexe du rapport technique, décembre 2017)

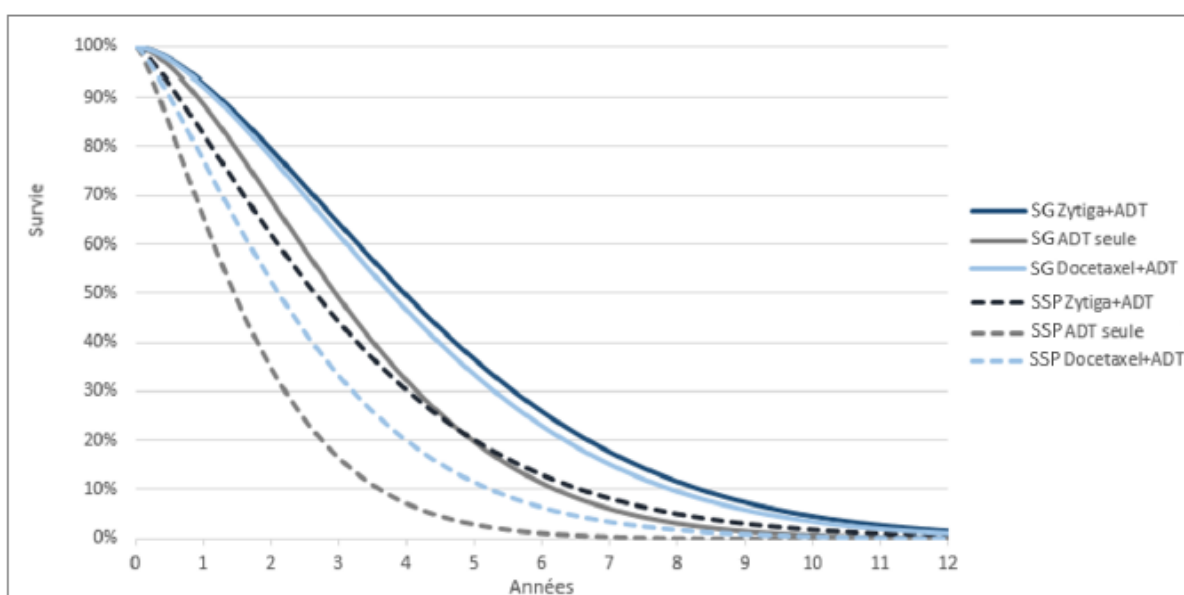
	Bras de traitement	HR dans les essais [95% IC] p-value	Méthode bayésienne à effets fixes	
			HR vs ADT [95% IC] Prob HR<1	AA+ADT vs docétaxel+ADT [95% IC] Prob HR<1
LATITUDE (Haut risque, ITT)	AA+ADT vs ADT	0,466 [0,394 – 0,55], <0.0001	0,466 [0,394 – 0,55], 100%	0,764 [0,534 – 1.095], 92.9%
GETUG-AFU-15 (haut volume)	docétaxel+ADT vs ADT	0,61 [0,44 – 0.83], 0.002	0,611 [0,443 – 0.839], 99.9%	

Données introduites dans le modèle

Tableau 14. RR de SG et SSP issus de la MAR et retenus dans l'analyse de référence (Source : rapport technique, décembre 2017)

	ZYTIGA+ADT vs ADT seule	docétaxel+ADT vs ADT seule
Survie globale	0,6210 [0,5090 – 0,7550]	0,6750 [0,5580 – 0,8150]
Survie sans progression	0,4660 [0,3940 – 0,5490]	0,6110 [0,4430 – 0,8390]

Figure 13. Courbes de SSP radiologique et de SG extrapolés pour chacun des 3 comparateurs (Source : rapport technique, décembre 2017)



Analyse de la HAS

Ajustement et extrapolation des courbes de survie du bras ADT seule

Les courbes de Kaplan Meier de SSP et SG du bras ADT seule de l'essai LATITUDE sont ajustées et extrapolées par une fonction paramétrique de Weibull.

D'une part, différentes analyses démontrent la qualité de l'ajustement des courbes de Kaplan Meier de SSP et SG

- La fonction de Weibull permet d'obtenir des valeurs proches des données observées dans le bras ADT seule de LATITUDE sur la durée de suivi de l'essai.
- Une analyse de sensibilité en scénario testant l'utilisation des courbes de Kaplan Meier du bras ADT seule jusqu'à la fin de la durée de l'essai puis une extrapolation par une fonction de Weibull au-delà montre des résultats très proches de ceux de l'analyse de référence avec un ajustement par une fonction de Weibull sur tout l'horizon temporel (diminution du RDCR de AA+ADT versus docétaxel+ADT de 2,4%).

D'autre part, différentes analyses de sensibilité démontrent la qualité de l'ajustement sur tout l'horizon temporel (prenant en compte l'extrapolation au-delà de la durée de suivi de l'essai) :

- La fonction de Gompertz est testée en analyse de sensibilité pour l'ajustement et l'extrapolation de la SSP : le RDCR augmente de 0,8%.
- La fonction Gamma G est testée en analyse de sensibilité pour l'ajustement et l'extrapolation de la SG : le RDCR augmente de 11%. Cependant, ce scénario n'est pas jugé cliniquement pertinent car la fonction Gamma G simule des taux de survie trop élevés.
- Un scénario testant à la fois la fonction de Gompertz pour la SSP et la fonction Gamma G pour la SG : le RDCR augmente de 2,4%.

Estimation des courbes de survie des bras comparateurs

Les auteurs appliquent des HR issus d'une méta-analyse sur des données agrégées (HR issus de modèles de Cox) aux courbes de survie d'ADT seule pour estimer les courbes de survie de AA+ADT et de docétaxel+ADT. Cette méthode implique de vérifier l'hypothèse de proportionnalité des risques de AA+ADT versus ADT seule et de docétaxel+ADT versus ADT seule.

Hypothèse de proportionnalité des risques

La question de la proportionnalité des risques d'AA+ADT versus ADT seule est analysée et discutée de façon appropriée par les auteurs. Les courbes des logarithmes cumulatifs de la survie indiquent un croisement des courbes d'AA+ADT et d'ADT seule, à la fois pour la SG et la SSP ; cependant ce croisement survient tôt après l'instauration du traitement dans un contexte où encore très peu d'événements sont survenus. Par ailleurs, le HR de SG de AA+ADT versus ADT seule sur la période 0-4 mois après l'initiation du traitement n'est pas significatif (HR=1,808, IC95% = [0.799 ; 4.091]). Au-delà de cette période, les courbes sont parallèles. Concernant la SSP, le HR de AA+ADT versus ADT seule est toujours significativement inférieur à 1, même au début de l'horizon temporel, ce qui soulève une incohérence : au moins la borne haute de l'intervalle de confiance du HR sur la période 0-6 mois devrait être supérieure à 1. Ce point n'est pas abordé par les auteurs.

Des analyses de sensibilité permettent de tester une autre méthode d'estimation des courbes de survie d'AA+ADT à partir des données observées dans l'essai LATITUDE :

- Ajustement et extrapolation de la SSP et de la SG de AA+ADT à partir des données de l'essai LATITUDE (fonction Weibull pour la SSP et Gamma pour la SG) : le RDCR diminue de 28%.
- Prise en compte des données de Kaplan Meier pour le bras ADT seule et AA+ADT de l'essai LATITUDE avec extrapolation par des fonctions paramétriques (ADT seule : Weibull pour la SSP et la SG ; AA+ADT : Weibull pour la SSP et Gamma G pour la SG) : le RDCR diminue de 8%.

Ces analyses de sensibilité permettent de conforter les choix réalisés, qui sont conservateurs, pour estimer les courbes de survie de AA+ADT.

Concernant la proportionnalité des risques de docétaxel+ADT versus ADT seule, les auteurs se basent uniquement sur la publication de Gravis et al (2016) de l'essai GETUG-AFU-15. Ils s'appuient sur les courbes de Kaplan Meier de SSP biologique sur la population totale pour valider l'hypothèse des risques proportionnels. La démonstration proposée par les auteurs n'est pas suffisante d'autant plus que les courbes de KM utilisées ne portent ni sur le bon critère (SSP biologique vs. SSP radiologique), ni sur la bonne population (population totale vs. haut volume/haut risque) (Figure 4 de la publication de Gravis 2016).

Une discussion plus poussée sur la proportionnalité des risques de docétaxel+ADT versus ADT seule à partir des courbes disponibles dans les essais cliniques correspondants auraient pu être menée. Dans les essais GETUG-AFU-15 et CHAARTED, seules les courbes de Kaplan Meier de SG sont disponibles. Dans l'essai CHAARTED, les courbes de Kaplan Meier d'OS chez les hauts volumes, ne se croisent pas sur la durée de l'essai. En revanche, dans l'essai GETUG-AFU-15, les courbes de Kaplan Meier d'OS, chez les hauts volumes, se croisent jusqu'à une durée de suivi de 3 ans. La numérisation de ces courbes auraient permis d'analyser plus en détail l'évolution dans le temps des HR.

Bien que la proportionnalité des risques ne soit pas totalement assurée entre docétaxel+ADT versus ADT seule, le fait que les courbes de SSP radiologique ne soient pas disponibles dans les publications rend difficile l'utilisation d'une autre méthode homogène entre les critères (tel que temps accéléré, polynôme fractionnaire).

L'utilisation de la méthode des HR avec l'hypothèse de proportionnalité des risques peut être considérée comme acceptable.

- Méta-analyse en réseau

La méthode mise en œuvre pour réaliser la méta-analyse est détaillée par les auteurs :

- La stratégie de recherche documentaire et les critères de sélection des études utilisées comme données sources du modèles sont présentés par les auteurs. Les rapports de la revue de la littérature et de la méta-analyse en réseau sont fournis. En revanche, les risques de biais pour chacune des études ne sont pas mentionnés.
- Les données sources ayant servi à conduire la méta-analyse sont rapportées, notamment les définitions des sous-populations dans les différents essais sont

précisées et celles se rapprochant le plus de la population d'analyse de l'évaluation économique sont identifiées (haut volume, de novo métastatique).

Cependant, il est à noter que les données sources ayant servi à conduire la méta-analyse sont sources de biais car reposent sur des analyses exploratoires des essais :

- Dans l'essai GETUG-AFU-15, les sous-groupes haut/bas volume et le caractère de novo métastatique ont été définis à postériori dans le cadre d'une analyse post-hoc ;
- Dans l'essai CHAARTED, le volume métastatique (haut versus bas) constituait un critère de stratification à la randomisation. En revanche, le critère de novo de la maladie métastatique a été analysé de manière rétrospective (à noter que la répartition du critère de novo était similaire entre les deux groupes de traitement)

Par ailleurs, les caractéristiques des patients des sous-groupes d'intérêt (haut volume de novo métastatique) ne sont pas suffisamment présentées alors que certains critères pourraient être des facteurs modifiant l'effet traitement.

En effet, l'âge semble être un facteur impactant l'effet traitement : dans une méta-analyse réalisée par Wallis et al (2017) sur une population plus large que celle des hauts volumes de novo métastatique, l'effet bénéfique de AA+ADT est plus élevé chez les patients jeunes. Les auteurs ne présentent pas la répartition par âge dans les sous-populations d'intérêt des essais pris en compte dans la méta-analyse : il n'est ainsi pas possible de savoir si les essais ont la même répartition d'âge ; dans le cas contraire, un ajustement sur l'âge serait nécessaire.

D'autres facteurs modifiant l'effet traitement peuvent exister :

- l'état général de santé des patients (l'état de santé est meilleur dans l'essai GETUG-AFU-15 que dans CHAARTED)
- le score de Gleason (score plus élevé dans CHAARTED et STAMPEDE)
- les traitements post-progression administrés : la répartition des traitements post progression est différente entre les essais cliniques et entre les bras comparés. Ainsi, l'impact sur l'estimation de la survie globale est potentiellement différent dans chaque bras de traitement et selon les essais.

Les résultats en SG et SSP dans chaque sous-groupe étaient nécessaires pour juger de l'impact que peuvent avoir ces facteurs sur l'effet traitement.

Dans ces conditions, la vérification de l'hypothèse de transitivité n'est pas garantie. Cette vérification nécessaire pour garantir une méta-analyse de bonne qualité aurait dû être davantage discutée par les auteurs.

Enfin, le choix du traitement comparateur (ADT seule) pour réaliser la méta-analyse n'est pas discuté par les auteurs et un choix alternatif n'est pas testé. Sachant que les HRs de SG et de SSP de AA+ADT versus docétaxel+ADT ne sont significativement pas différents, une analyse prenant un autre comparateur pourrait amener à des résultats différents. Cependant, les analyses de sensibilité testant les bornes hautes de AA+ADT ou les bornes basses de docétaxel+ADT versus ADT seule permettent de tester l'impact d'une absence de différence significative entre les deux traitements.

7.4.5 Estimation des probabilités de survenue d'événements intercurrent

► Estimation des fréquences d'événements indésirables

Etat de santé « pré-progression »

Les EI liés aux traitements comparés sont retenus et modélisés en termes de coûts et de qualité de vie.

Les EI sont sélectionnés à partir des critères suivants :

- EI de grades 3/4 ;
- Survenus chez au moins 2% des patients sous traitement.

Pour les bras ADT seule et AA+ADT, les fréquences cumulées (tenant compte des possibles récurrences) observées dans l'essai LATITUDE sont utilisées.

Pour le bras docétaxel+ADT :

- Les EI observés dans l'essai CHAARTED sont sélectionnés pour être modélisés (EI de grades 3/4 survenant chez au moins 2% des patients). L'industriel indique retenir cet essai dans une perspective conservatrice car le profil de tolérance du docétaxel observé y est meilleur que dans l'essai GETUG-AFU 15.
- En l'absence de données de fréquences cumulées rapportées pour le bras docétaxel+ADT dans l'essai CHAARTED, des risques relatifs de survenue des EI de docétaxel+ADT versus ADT seule sont calculés. Cette méthode repose sur l'hypothèse que les risques relatifs sur les fréquences d'EI ne prenant pas en compte les récurrences sont transposables aux fréquences cumulées d'EI. La source préférentiellement mobilisée pour le calcul des risques relatif est l'essai GETUG-AFU 15. L'essai CHAARTED n'a pas été retenu car les EI survenus sous ADT seul n'ont pas été rapportés systématiquement. Pour les neutropénies, douleurs osseuses, douleurs au dos et douleurs aux extrémités, les fréquences n'étaient pas rapportées pour le bras ADT de l'essai GETUG-AFU 15, ce sont les données de l'essai STAMPEDE qui ont été utilisées pour calculer le risque relatif de survenue d'EI. Pour les hypertensions, hypokaliémie, hyperglycémie et la réaction allergique aucune donnée n'étant disponible pour docétaxel+ADT, l'industriel a fait l'hypothèse d'une fréquence cumulée équivalente à celle d'ADT seule.
- Ces risques relatifs sont appliqués aux fréquences observées sous ADT seule dans l'essai LATITUDE. Pour la neutropénie fébrile – considérée comme une toxicité majeure pour le docétaxel – aucune fréquence n'étant rapportée pour le bras ADT seule dans l'essai LATITUDE, le risque relatif pour le docétaxel+ADT est calculé et appliqué à la fréquence observée pour AA+ADT dans l'essai LATITUDE.

Tableau 15 : Estimation des fréquences des événements indésirables modélisés (Source : rapport technique, mai 2018)

EI modélisés	Fréquence cumulée AA+ADT (LATITUDE)	Fréquence cumulée ADT seule (LATITUDE)	Fréquence cumulée estimée docétaxel+ADT	Source/hypothèse de calcul pour docétaxel+ADT
Hypertension	19,6%	11,6%	11,6%	Hypothèse d'équivalence à ADT seule (absence de données)
Hypokaliémie	9,3%	1,2%	1,2%	
Hyperglycémie	5,2%	2,8%	2,8%	
Elévation ALAT	4,6%	1,0%	3,0%	GETUG-AFU 15
Elévation ASAT	2,8%	1,1%	3,2%	
Douleur osseuse	1,9%	2,6%	2,6%	STAMPEDE
Douleur au dos	1,4%	2,6%	2,6%	
Douleur aux extrémités	0,6%	1,6%	1,6%	
Anémie	1,8%	4,3%	8,5%	GETUG-AFU 15
Fatigue	0,9%	1,7%	10,9%	

Réaction allergique	0,1%	0	0,0%	Hypothèse d'équivalence à ADT seule (absence de données)
Neutropénie	0,3%	0,6%	19,3%	STAMPEDE
Neutropénie fébrile	0,1%	0	4,7%	GETUG-AFU 15, calcul vs le bras AA+ADT

Etat de santé « post-progression »

Les EI liés aux traitements ultérieurs sont modélisés en termes de coûts uniquement. L'hypothèse est faite que la qualité de vie liée aux traitements post-progression - y compris en termes d'EI – est capturée dans la valeur d'utilité liée à l'état de santé « post-progression ».

En l'absence de données de tolérance spécifiques des traitements post-progression (stade mCRPC) les fréquences cumulées d'EI observées dans le bras ADT seule de l'essai LATITUDE sont appliquées.

► Estimation des fréquences d'événements osseux

Les événements osseux sont modélisés uniquement dans l'état de santé « post-progression ».

Les événements modélisés sont :

- Les fractures pathologiques ;
- Les compressions médullaires ;
- La radiothérapie osseuse ;
- La chirurgie osseuse.

Pour les bras ADT seule et AA+ADT, les fréquences cumulées sont issues de l'essai LATITUDE.

Pour le bras docétaxel+ADT, un risque relatif de survenue d'événement osseux (quel qu'il soit) versus ADT seule a été calculé à partir des données cliniques de l'essai STAMPEDE puis appliqué à la fréquence de survenue du bras ADT seule de l'essai LATITUDE. Ce risque relatif est estimé à 0,60 IC95% [0,48-0,74] $p < 0.0001$.

Tableau 16 : Estimation des fréquences des événements osseux modélisés (Source : rapport technique, mai 2018)

Événement	AA+ADT	ADT seule	docétaxel+ADT
Fracture pathologique	7%	5%	3%
Compression médullaire	16%	16%	9,6%
Radiothérapie osseuse	11,2%	16,8%	10,1%
Chirurgie osseuse	0,8%	1,0%	0,6%

► Estimation des arrêts de traitement

Dans le cadre de l'analyse de référence, aucun n'arrêt de traitement autre que la progression de la maladie n'est modélisé.

Des arrêts de traitements pour AA+ADT sont modélisés dans le cadre d'une analyse de sensibilité. La durée de traitement par AA+ADT alors appliquée est issue des arrêts de traitement de l'essai LATITUDE, extrapolées par une fonction Weibull. Des arrêts de traitement sont appliqués uniquement au bras AA+ADT puisque les ADT ne sont jamais interrompus et le docétaxel a une durée de traitement fixe.

Analyse HAS

Événements indésirables

Le choix de retenir l'essai CHAARTED pour la sélection des EI modélisés pour docétaxel+ADT est présenté comme conservateur par l'industriel. Le profil de tolérance y est jugé plus favorable que dans l'essai GETUG-AFU 15 : le nombre de décès liés à la tolérance est inférieur dans l'essai CHAARTED, et la durée d'administration du docétaxel y était inférieure : 6 cycles versus 9 cycles dans l'essai GETUG-AFU 15. Or l'essai GETUG-AFU 15 est utilisé pour l'estimation des risques relatifs d'EI de docétaxel+ADT versus ADT seule. L'industriel justifie que seul 48% des patients dans l'essai GETUG-AFU 15 ont reçu 9 cycles de docétaxel alors que 86% des patients dans l'essai CHAARTED ont reçu 6 cycles. Ces données ne sont néanmoins pas directement comparables, l'information sur le pourcentage de patients ayant reçu 6 cycles de docétaxel dans l'essai GETUG-AFU 15 n'étant pas présentée.

Au final, l'estimation des fréquences de survenues des EI pour le bras docétaxel+ADT fait appel à des sources hétérogènes, de nombreuses hypothèses et des choix discutables considérés par l'industriel comme conservateurs. En l'absence de données disponibles permettant de modéliser la récurrence des EI sous docétaxel+ADT le choix conservateur aurait été de ne pas appliquer de récurrence mais les données directement disponibles, ce qui aurait impliqué moins d'hypothèses et d'hétérogénéité dans la modélisation. Les choix retenus par l'industriel introduisent de l'incertitude à l'évaluation sans que le caractère conservateur de ces choix soit avéré. Le niveau d'incertitude semble toutefois modérée (+0,79% d'augmentation du RDCR dans l'analyse de sensibilité sans récurrence des EI sous docétaxel+ADT).

En termes de représentativité, si les EI de grade 3/4 modélisés représentent 82% et 67% des EI observés dans l'essai LATITUDE pour AA+ADT et ADT seule respectivement, pour l'ensemble des EI (tous grades confondus) la modélisation est très partielle (13% et 10% pour AA+ADT et ADT seule respectivement). Pour le bras docétaxel+ADT l'information n'étant pas disponible, elle n'a pas pu être fournie, ce qui est d'autant plus problématique compte tenu des limites exposées ci-dessus.

Événements osseux

Aucun élément n'a été fourni concernant la sélection des événements osseux modélisés.

Pour le bras docétaxel+ADT, le choix de l'essai STAMPEDE comparativement aux autres sources de données disponibles n'est pas discuté.

7.4.6 Processus de validation

Validation interne du modèle

Les tests suivants ont été réalisés : tests fonctionnels, tests de valeurs extrêmes, vérification des formules de calculs et des programmes de macro.

Validation externe des courbes de survie modélisées

Les données de survie sans progression et de survie globale modélisées sont comparées à celles observées dans les essais cliniques à différents temps d'observation.

Tableau 17. Comparaison des SG observées dans les essais et modélisées (Source : réponses aux questions techniques, mai 2018)

Mois	% de patients encore en vie					
	6	12	24	36	48	60
ADT seule (durée médiane, en mois)						
Modélisée (35,6)	0,96	0,89	0,69	0,49	0,32	0,20
LATITUDE (34,7)	0,96	0,89	0,69	0,49	-	-
GETUG-AFU-15 (35,1)	0,96	0,86	0,67	0,48	0,35	0,25
CHAARTED (34,4)	0,96	0,88	0,66	0,46	0,32	0,15
AA+ADT (durée médiane, en mois)						
Modélisée (47,6)	0,98	0,93	0,80	0,64	0,49	0,36
LATITUDE (>42, non atteinte)	0,94	0,78	0,61	0,47	-	-
docétaxel+ADT (durée médiane, en mois)						
Modélisée (45,3)	0,97	0,92	0,78	0,62	0,47	0,33
GETUG-AFU-15 (39,8)	0,97	0,90	0,64	0,51	0,43	0,34
CHAARTED (51,2)	0,98	0,92	0,80	0,64	0,54	0,37

Tableau 18. Comparaison des SSP observées dans les essais et modélisées (Source : réponses aux questions techniques, mai 2018)

	% de patients n'ayant pas encore progressé (état SSP radiologique)					
Mois	6	12	24	36	48	60
ADT seule (durée médiane, en mois)						
Modélisée (17,7)	0,85	0,66	0,35	0,16	0,06	0,02
LATITUDE (14,8)	0,86	0,61	0,34	0,21	-	-
GETUG-AFU-15 (9,7)	Non disponible (médiane : 9,7 mois)					
AA+ADT (durée médiane, en mois)						
Modélisée (30,8)	0,93	0,83	0,61	0,42	0,28	0,17
LATITUDE (33)	0,94	0,78	0,61	0,47	-	-
docétaxel+ADT (durée médiane, en mois)						
Modélisée (25,3)	0,91	0,78	0,52	0,32	0,19	0,10
GETUG-AFU-15 (15,9)	Non disponible (médiane : 15,9 mois)					

Analyse HAS

La comparaison des données de survie globale et sans progression modélisées par rapport à celles observées dans les essais cliniques montre une bonne adéquation du modèle, et ce jusqu'à 3 ans.

Une surestimation de la proportion des patients encore en vie sur un horizon de 3 ans est cependant notée pour AA+ADT par rapport à ce qui est observée dans l'essai LATITUDE.

7.5 Mesure et valorisation des états de santé

7.5.1 Méthode et données

ADT seule et AA+ADT

Les données des questionnaires EQ-5D-5L recueillies dans le cadre de l'essai LATITUDE sont utilisées. Les questionnaires étaient administrés à chacun des trois premiers cycles, puis tous les mois jusqu'au 13^{ème} cycle, tous les 2 mois jusqu'à l'arrêt du traitement et tous les 4 mois pendant un an ou jusqu'à la sortie de l'essai.

Les résultats de ces questionnaires ont été transformés afin d'être valorisés par les préférences de la population française à partir de l'algorithme de mapping développé par Van Hout et al. Un modèle multivarié à effets mixtes a été utilisé afin d'identifier les valeurs d'utilité introduites dans le modèle, à savoir :

- Patients dans l'état « pré-progression » traités par ADT seule : 0,751
- Incrément lié au traitement par AA (en plus d'ADT seule) dans l'état « pré-progression » : +0,052
- Décrément lié à la survenue d'un EI de grade 3/4 (quel que soit le traitement reçu) : -0,062
Ce décrément est ensuite pondéré de la fréquence de survenue des EI de grades 3/4 modélisés pour ADT seule et AA+ADT respectivement.
- Décrément lié à la survenue d'un événement osseux (quel que soit le traitement) : -0,141
Conformément à la modélisation des événements osseux, le décrément n'est appliqué que dans l'état « post-progression ». Le décrément concerne uniquement les patients recevant une radiothérapie osseuse. L'industriel justifie ce choix, d'un part pour éviter le double compte chez les patients présentant plusieurs événements osseux, et d'autre part car il s'agit de l'événement osseux le plus fréquent.
- Patients progressant vers l'état « post-progression » (quel que soit le traitement) : 0,630

Le Tableau 19 ci-dessous présente les effectifs à partir desquels ont été calculés les scores d'utilité issus de l'essai LATITUDE.

Tableau 19 : Nombres de patients et de données EQ-5D disponibles pour chacun des paramètres d'utilité de la modélisation (Source : réponses de l'industriel à l'échange technique, mai 2018)

Covariable		N patients	N mesures
EI (à tout moment du suivi)	Non	611	13 389
	Oui	578	5 426
Progression radiologique	Non	714	16 799
	Oui	475	2 016
Evènement osseux (à tout moment du suivi)	Non	1 042	18 301
	Oui	147	514
Traitement	Traité	683	17 681
	Traitement interrompu	506	1 134

docétaxel+ADT

Le score d'utilité des patients traités par docétaxel+ADT est issu d'une étude de vignettes menée par l'industriel au Royaume-Uni auprès de 200 participants issus de la population générale. Les données utilisées dans le modèle issues de cette étude sont :

- Une désutilité de 0,08 pour les patients en cours de traitement par docétaxel+ADT comparativement à ADT seule ;

- Une désutilité résiduelle de 0,03 pour les patients ayant reçu 6 cycles de docétaxel+ADT mais n'ayant pas encore progressés, comparativement aux patients traités par ADT seule.

Le décrétement d'utilité total pour les patients traités par docétaxel+ADT comparativement à ADT seule est obtenu en pondérant ces deux valeurs par la durée moyenne de survie sans progression sous docétaxel+ADT, soit un décrétement de -0,026 comparativement à ADT seule.

La désutilité liée à la survenue des EI sous docétaxel+ADT est considérée comme captée par le décrétement d'utilité ainsi calculé.

La désutilité liée à la survenue d'un événement osseux est modélisée de la même façon que pour le traitement par ADT seule et AA+ADT: décrétement issu de la transformation et valorisation par les préférences françaises des données de l'essai LATITUDE, appliqué uniquement dans l'état « post-progression » pour les patients recevant une radiothérapie osseuse.

La valeur d'utilité associée à l'état « post-progression » pour les patients progressant après un traitement par docétaxel+ADT est considérée comme étant identique de celle pour ADT seule et AA+ADT: 0,630 (données de l'essai LATITUDE valorisées par les préférences françaises).

Tableau 20 : Synthèse des données de qualité de vie utilisées pour la modélisation (Source : rapport technique, mai 2018)

Etat de santé/événement	Valeur d'utilité	Source
Pré-progression – traitement par ADT seule	0,751	EQ-5D-5L essai LATITUDE
Pré-progression – traitement par AA+ADT	0,803 (0,751+0,052)	Algorithme de mapping - Van Hout et al. (valorisation par les préférences françaises) Modèle multivarié à effets mixtes
Pré-progression – traitement par docétaxel+ADT – comprenant la survenue des EI	0,725 (0,751-0,026)	Etude de vignettes menée par l'industriel au Royaume-Uni (N= 200)
Survenue d'un EI de grade 3/4 - ADT seule et AA+ADT (+ pondération par la fréquence de survenue liée à chaque traitement)	-0,062	EQ-5D-5L essai LATITUDE Algorithme de mapping - Van Hout et al. (valorisation par les préférences françaises) Modèle multivarié à effets mixtes
Survenue d'un événement osseux (radiothérapie osseuse) lors de la progression (+ pondération par la fréquence de survenue liée au traitement) – tous traitements confondus	-0,141	EQ-5D-5L essai LATITUDE Algorithme de mapping - Van Hout et al. (valorisation par les préférences françaises)
Post-progression – tous traitements confondus	0,630	Modèle multivarié à effets mixtes Hypothèse d'équivalence pour docétaxel+ADT

Analyse HAS

La transposabilité des valeurs d'utilité pour docétaxel+ADT issues de l'étude de vignettes au Royaume-Uni a été confortée par la comparaison des valeurs d'utilité pour le bras ADT seule entre les deux sources utilisées : 0,705 en dans l'état « pré-progression » avec prise en compte des EI (pondérés de leur fréquence de survenue) à partir des données de l'essai LATITUDE versus 0,71 pour le traitement par ADT seule dans l'étude de vignettes (incluant les EI dans la description des vignettes).

L'application du décrement d'utilité au premier cycle de modélisation, sans distinction du type d'EI mais en appliquant la fréquence totale de survenue des EI de grade 3/4 (qui n'est pas précisée dans le rapport technique et dont la valeur diffère des données présentées) est une hypothèse simplificatrice insuffisamment discutée.

Concernant la méthode et la source de données utilisées pour valoriser les EI, elles semblent conservatrices au regard des résultats de l'analyse en scénario testant une méthode d'application de désutilités issues de la littérature spécifiques aux types d'EI modélisés (baisse du RDCR de -4,45%).

Le choix de ne modéliser que la radiothérapie osseuse comme unique événement osseux impliquant une perte d'utilité est discutable. Le premier argument avancé par l'industriel est d'éviter un éventuel double compte d'une perte d'utilité, or rien ne garantit que la survenue de multiples événements osseux n'engendre pas bel et bien une perte d'utilité plus grande. Le second argument est qu'il s'agit de l'événement osseux modélisé le plus fréquent. C'est le cas pour le traitement par ADT seule mais pas par AA+ADT (la compression médullaire étant l'événement le plus fréquent sous AA+ADT cf. Tableau 16). Il s'agit donc d'un choix insuffisamment justifié et en faveur du produit évalué.

L'absence de prise en compte d'une éventuelle perte d'utilité en cas d'arrêt de traitement par AA avant la progression (3,5% dans l'essai LATITUDE versus 1,8% pour ADT seule) est testée dans le cadre d'une analyse en scénario (prise en compte des arrêts de traitements sous AA, en termes d'utilité et de coûts) : le RDCR baisse de -4,4% par rapport à l'analyse de référence.

7.5.2 Résultats de santé

Selon les sorties du modèle déposé par l'industriel :

- Les patients traités par AA+ADT bénéficient du nombre d'AVG et de QALY le plus élevé par rapport aux patients traités par ses comparateurs : 3,91 AVG et 2,88 QALY.
- Les patients traités par docétaxel+ADT sont relativement proches en termes de gain de santé : 3,75 AVG et 2,57 QALY, soit un différentiel de 0,16 AVG (environ 2 mois) et 0,31 QALY comparativement à AA+ADT.
- Les gains de santé pour les patients traités par AA+ADT surviennent en majorité lors de la survie pré-progression (3,03 AVG). Cela se traduit, en plus de la durée plus longue passée dans cet état de santé, par des gains de qualité de vie plus importants que pour les comparateurs compte tenu des bénéfices de ce traitement sur la qualité de vie (valeur plus importante associée à l'état de santé « survie sans progression » pour AA+ADT y compris après prise en compte de l'impact des EI au 1^{er} cycle de modélisation).
- Pour les patients traités par AA+ADT, la durée de survie post-progression est inférieure à celle de ses comparateurs (1,13 AVG versus 1,42 AVG et 1,37 AVG pour docétaxel+ADT et ADT seule respectivement). Compte tenu de la qualité de vie dégradée dans cet état de santé – correspondant à un stade plus avancé de la maladie (mCRPC) – l'impact en termes de QALY

de cette différence de survie post-progression est faible : -0,15 QALY pour AA+ADT versus ADT seule et -0,18 QALY pour AA+ADT versus docétaxel+ADT.

Tableau 21. Résultats de santé actualisés du modèle pour l'analyse de référence (Source : rapport technique, mai 2018).

Résultats	ZYTIGA®+ADT	ADT seule	Docétaxel+ADT
Survie totale (Années)	3,91	3,03	3,75
Survie sans progression (mHSPC HR NDx)	2,78	1,66	2,32
Survie post-progression (mCRPC)	1,13	1,37	1,42
Survie ajustée par la qualité de vie totale (QALY)	2,88	2,05	2,57
QALY sans progression	2,18	1,20	1,68
QALY post progression	0,70	0,85	0,88

7.6 Mesure et valorisation des coûts

7.6.1 Coûts pris en compte

Les coûts directs (médicaux et non médicaux) sont pris en compte dans le modèle. Tous les coûts appliqués dans le modèle ont été actualisés en € 2017 selon l'indice des prix à la consommation (IPC) pour les biens et services de santé.

Les postes de coûts pris en compte sont les suivants :

- Coûts d'acquisition des traitements en pré-progression (traitements actifs et concomitants) ;
- Coûts des traitements post-progression (acquisition et administration) ;
- Coûts d'administration des traitements ;
- Coûts de suivi de la pathologie et des traitements (consultations médicales, examens biologiques et d'imagerie) ;
- Coûts de prise en charge des événements indésirables (EI) ;
- Coûts de prise en charge des événements osseux ;
- Coûts de transport ;
- Coûts des soins de fin de vie.

7.6.2 Mesure, valorisation et calcul des coûts

Coûts d'acquisition des traitements pré-progression

Les coûts d'acquisition des traitements sont calculés à partir :

- Des prix publics toutes taxes comprises (PPTTC) des traitements collectés sur le site du ministère des Solidarités et de la Santé (medicaments.gouv.fr) qui inclut l'honoraire de dispensation pour les médicaments délivrés en ville (1,02 € par boîte) ;
- De la durée de traitement ;
- De la fréquence d'administration ;
- De la dose administrée telle que décrite dans les Résumés des Caractéristiques Produit (RCP) et rapportée à un cycle (une semaine) ;
- De la surface corporelle moyenne des patients pour les traitements dont la posologie en dépend (docétaxel). La surface corporelle moyenne considérée est de 1,88m², conformément aux patients inclus dans l'essai LATITUDE ;
- D'une hypothèse d'absence de partage de reliquat.

Concernant le traitement par ADT, le coût d'acquisition des traitements analogues de la LH-RH et traitements anti-androgéniques indiqués dans l'indication « cancer de la prostate métastatique » considérée se fonde sur la répartition définie par les 13 experts interrogés par l'industriel.

Tableau 22 : Posologies, durée de traitements et coûts d'acquisition des traitements pré-progression (Source : rapport technique, mai 2018).

Traitement		Posologie	Durée de traitement	Source	Conditionnement	PPTC	Coût hebdomadaire
ZYTIGA®		1000 mg/jour (4 comprimés de 250 mg)	Jusqu'à progression	LATITUDE	1 boîte de 120 comprimés	3 072,41€	716,90€
docétaxel		75mg/m ² IV toutes les trois semaines	Six cycles de 21 jours ou jusqu'à progression	CHAARTED STAMPEDE	Intra-GHS		
Prednisone 5 mg		5 ou 10 mg/jour (1 ou 2 cp de 5 mg)	Pendant la durée du traitement par ZYTIGA® (5mg) et docétaxel (10mg)	LATITUDE CHAARTED	1 boîte de 30	2,73€	1,27€
ADT (répartition)	ZOLADEX® 10,8 mg (3,8%)	1 fois tous les 3 mois	Jusqu'au décès	RCP, avis d'expert	1 boîte de 1	331,38€	28,71€
	ENANTONE® LP 11,25 mg (20,3%)	1 fois tous les 3 mois				331,38€	
	ENANTONE® LP 30 mg (10,1%)	1 fois tous les 6 mois				653,59€	
	DECAPEPTYL® LP 11,25 mg (12,2%)	1 fois tous les 3 mois				331,38€	
	DECAPEPTYL® LP 3 mg (12,2%)	1 fois par mois				114,81€	
	DECAPEPTYL® LP 22,5 mg (12,2%)	1 fois tous les 6 mois				646,81€	
	GONAPEPTYL® 3,75 mg (3,8%)	1 fois par mois				114,81€	
	FIRMAGON® 80 mg (25,3%)	1 fois par mois				147,26€	

Coûts d'acquisition des traitements post-progression

Les traitements administrés au stade mCRPC (après la progression au stade mHSPC correspondant à l'indication évaluée) sont les traitements indiqués et utilisés en pratique d'après les données de l'industriel : ZYTIGA® (acétate d'abiratéron), XTANDI® (enzalutamide), JEVTANA® (cabazitaxel) et le docétaxel, associés à un traitement par ADT.

Comme pour les traitements pré-progression, la surface corporelle moyenne des patients considérée pour les traitements dont la posologie en dépend (docétaxel et cabazitaxel) est de 1,88m² (patients inclus dans l'essai LATITUDE). L'hypothèse d'absence de partage de reliquat est également appliquée.

L'AA, le docétaxel et le cabazitaxel sont associés à une prescription concomitante de 10mg/jour de prednisone. Pour le cabazitaxel il est fait l'hypothèse que 100% des patients reçoivent concomitamment 6mg de NEULASTA®, le moins coûteux, compte tenu des conditions d'administration, des facteurs de croissance hématopoïétiques (G-CSF) en prévention de la neutropénie.

La répartition des séquences de traitements a été déterminée à partir de l'interrogation de 13 experts par l'industriel (Tableau 23), tout comme la définition des traitements compris dans ADT (

Tableau 25).

Tableau 23 : Distribution des traitements post-progression (Source : rapport technique, mai 2018).

Traitement reçu dans l'état « Pré-progression » (stade mHSPC HR NDx)	Traitement reçu dans l'état « Post-progression » (stade mCRPC)	Proportion de patients recevant le traitement dans l'état « Post-progression » (stade mCRPC)		
		1 ^{ère} ligne mCRPC	2 ^{ème} ligne mCRPC	3 ^{ème} ligne mCRPC
ADT seule	ZYTIGA® +ADT	■	■	■
	XTANDI® +ADT	■	■	■
	docétaxel+ADT	■	■	■
	JEVTANA® +ADT	■	■	■
ZYTIGA® +ADT	ZYTIGA® +ADT	■	■	■
	XTANDI® +ADT	■	■	■
	docétaxel+ADT	■	■	■
	JEVTANA® + ADT	■	■	■
docétaxel+ADT	ZYTIGA® +ADT	■	■	■
	XTANDI® +ADT	■	■	■
	docétaxel+ADT	■	■	■
	JEVTANA® + ADT	■	■	■

Il est fait l'hypothèse qu'au-delà de 3 lignes de traitement en post-progression, les patients sont traités par ADT seule.

La durée des traitements est dérivée des observations du registre international du cancer de la prostate (NCT02236637) selon des hypothèses de correspondances issues de l'avis de deux experts interrogés par l'industriel.

Tableau 24 : Durées des lignes de traitement au stade mCRPC (état « Post-progression » du modèle)
(Source : rapport technique, mai 2018).

Ligne de traitement dans le registre international du cancer de la prostate	Durée médiane (IC95%)	Ligne mCRPC (état « Post-progression du modèle) correspondante dans le modèle
1^{ère} ligne mCRPC, chimionœifs	10,0 mois [8,8 ; 11,5]	- 1 ^{ère} ligne mCRPC après traitement au stade mHSPC HR NDx par : ○ ADT seule ○ ZYTIGA®+ADT
2^{ème} ligne mCRPC post-chimiothérapie	8,3 mois [5,8 ; 10,2]	- 1 ^{ère} ligne mCRPC après traitement par docétaxel+ADT au stade mHSPC HR NDx - 2 ^{ème} lignes mCRPC après traitement au stade mHSPC par : ○ ADT seule ○ ZYTIGA®+ADT
Toutes lignes mCRPC post-chimiothérapie	6,6 mois [5,3 ; 8,6]	- 2 ^{ème} ligne mCRPC après traitement docétaxel+ADT au stade mHSPC - 3 ^{ème} lignes mCRPC après traitement au stade mHSPC par : ○ ADT seule ○ ZYTIGA®+ADT ○ docétaxel+ADT

Tableau 25 : Posologies, durée de traitements et coûts d'acquisition des traitements post-progression (Source : rapport technique, mai 2018).

Traitement		Posologie	Durée de traitement	Conditionnement	PPTTC	Coût hebdomadaire
ZYTIGA®		1000 mg/jour (4 comprimés de 250 mg)	Cf Tableau 24	1 boîte de 120 comprimés	3 072,41€	716,90€
XTANDI®		160 mg/jour (4 comprimés de 40 mg)		1 boîte de 112 capsules molles	2 961,12€	740,28€
JEVTANA®		25 mg/m ² IV toutes les 3 semaines		1 flacon	4186,10€	1 395,37€
docétaxel		75mg/m ² IV toutes les trois semaines		Intra-GHS		
Prednisone 5 mg		10 mg/jour (1 ou 2 cp de 5 mg)	Pendant la durée du traitement par ZYTIGA®, docétaxel et JEVTANA®	1 boîte de 30	2,73€	1,27€
G-CSF		6mg/cure de JEVTANA®	Pendant la durée du traitement par XTANDI®	1 seringue	980,10€	326,70€
ADT (répartition)	ZOLADEX® 10,8 mg (5,2%)	1 fois tous les 3 mois	Jusqu'au décès	1 boîte de 1	331,38€	30,25€
	ENANTONE® LP 11,25 mg (10,4%)	1 fois tous les 3 mois			331,38€	
	ENANTONE® LP 30 mg (10,4%)	1 fois tous les 6 mois			653,59€	
	DECAPEPTYL® LP 11,25 mg (10,0%)	1 fois tous les 3 mois			331,38€	
	DECAPEPTYL® LP 3 mg (10,0%)	1 fois par mois			114,81€	
	DECAPEPTYL® LP 22,5 mg (10,0%)	1 fois tous les 6 mois			646,81€	
	GONAPEPTYL® 3,75 mg (5,2%)	1 fois par mois			114,81€	
	FIRMAGON® 80 mg (39,0%)	1 fois par mois			147,26€	

Coûts d'administration

Les coûts d'administration des traitements intraveineux (docétaxel et cabazitaxel) ont été estimés en considérant un coût d'administration à l'hôpital. Le GHM identifié est le 28Z07Z « Chimiothérapie pour tumeur, en séance », valorisé à partir de l'ENC 2015 (incluant les coûts de structure, actualisés en euros 2017, après suppression des coûts des molécules facturables en sus, selon la pondération des séjours publics/privés) à 448,54€.

Les traitements administrés par voie sous-cutanée (ADT seule) sont considérés comme étant administrés par une infirmière. L'acte de soin infirmier est valorisé selon les tarifs de l'assurance maladie à 2,65€.

Un coût de transport aller-retour a été considéré pour chaque administration.

Coûts de transport

Le coût moyen de transport est calculé à partir des données de remboursement de l'assurance maladie (Open Damir : 55,61€ par trajet) et du rapport de la Cour des comptes sur les comptes de santé de 2012 pour estimer la part des patients bénéficiant d'un transport remboursé (36%). Pour les patients utilisant leur moyen de transport personnel (64%), le coût est estimé à partir du barème kilométrique 2015 des impôts (0,493€/Km pour un véhicule de 4CV parcourant moins de 5 000km) et la distance moyenne parcourue d'après les données de remboursement de l'assurance maladie (24Km).

Le coût de transport aller-retour est donc estimé à 55,08€.

Ce coût de transport est appliqué lors de l'administration des traitements administrés par voie IV (docétaxel+ADT et cabazitaxel+ADT) ainsi que pour la prise en charge des EI et des événements osseux.

Coûts de suivi

► *Etat de santé « pré-progression »*

La définition du suivi dans l'état « pré-progression » est issu du suivi défini dans le protocole de l'essai PEACE1/GETUG-AFU 21 et d'une adaptation via le recueil de l'avis de 13 experts.

L'essai PEACE1/GETUG-AFU 21, actuellement en cours, est un essai de phase III randomisé dont l'objectif est d'évaluer l'association d'ADT+/-radiothérapie+/-acétate d'abiratéron (et prednisone) chez des patients atteints d'un cancer de la prostate métastatique hormono-naïf.

Les patients inclus sont des adultes atteints d'adénocarcinomes de la prostate, présentant des métastases, un ECOG 0 ou 1 et un maximum de 3 mois d'hormonothérapie avant randomisation. La radiothérapie pour métastases osseuses est autorisée mais doit être terminée au moment de la randomisation. Il s'agit de patients métastatiques, sensibles à la castration.

Les examens et actes du suivi des patients sont réalisés à l'initiation du traitement puis tous les mois pendant trois mois (à l'exception des mesures d'ASAT, d'ALAT et de bilirubine qui sont réalisées toutes les deux semaines) puis à 6 mois et tous les 6 mois.

L'interrogation des experts ayant mis en évidence une variabilité des pratiques il a été fait l'hypothèse d'un suivi identique entre les différents traitements.

Conformément au RCP, le traitement par AA+ADT est associé à une surveillance hebdomadaire des transaminases dans les premiers mois de traitement.

Les coûts de consultation tiennent compte des dépassements d'honoraires moyens. Ils ont été estimés à partir des données publiées par l'assurance maladie sur les honoraires totaux des professionnels de santé pour l'année 2013 et des hypothèses et données suivantes :

- Les dépassements moyens de consultation ont été estimés à 34 € chez un oncologue et 46€ chez un urologue.

- D'après une étude menée par KANTAR HEALTH, il est considéré que 42% des consultations oncologiques et 55% des consultations urologiques de suivi donnent lieu à des dépassements.
- 41% des patients sont pris en charge par un oncologue et 59%, par un urologue (Etude KANTAR HEALTH)
- En l'absence de données spécifiques, il est considéré que les consultations de cardiologie et radiologie donnent lieu à un dépassement moyen identique à celui des oncologues et urologues (cardiologie : 21,82 €, radiologie : 25,69 €).

Les examens d'imagerie sont valorisés à partir des tarifs de la Classification Commune des Actes Médicaux (CCAM) et les examens biologiques sont valorisés à partir des cotations de la nomenclature des actes de biologie médicale (NABM, B=0,27€ + forfait prélèvement TB=2,52 € ajouté systématiquement).

Le Tableau 26 ci-dessous détaille les actes/examens, leur fréquence et coûts à l'initiation du traitement, les 6 premiers mois de traitement et au-delà.

Tableau 26 : Coûts de suivi des patients dans l'état « Pré-progression » (Source : rapport technique, mai 2018).

Acte/Examen	Part des patients/Fréquence	Coût	Source
Initiation			
Consultation oncologue	41% 1 fois	42,66 €	CS + MCS + Dépassement
Consultation urologue	59% 1 fois	53,74 €	CS + MCS + Dépassement
Consultation cardiologie	25% 1 fois	50,40 €	CS + MCS + Dépassement
Consultation radiologie	25% 1 fois	54,38 €	CS + MCS + Dépassement
Scanner/IRM thorax abdomen pelvis	100%	75,81 €	CCAM ZZQH033
Scintigraphie osseuse	100%	180,44 €	CCAM ZZQL014
Bilan hémato	100%	7,29 €	NABM 1104
Temps de prothrombine	100%	5,40 €	NABM 0126/0127
Temps de céphaline + Activateur	100%	5,40 €	NABM 1127
Albumine	100%	1,62 €	NABM 1806
PAL	100%	1,62 €	NABM 0514
Transaminases	100%	2,70 €	NABM 0522
Bilirubine	100%	2,16 €	NABM 1601
Gamma GT	100%	1,62 €	NABM 0514
Amylase	0%	1,62 €	NABM 0519
Calcium	100%	1,62 €	NABM 0578
Ionogramme Complet	100%	6,21 €	NABM 1610
Créatinine	75%	1,62 €	NABM : 0592

Acte/Examen	Part des patients/Fréquence	Coût	Source
Urée et créatinine	25%	1,89 €	NABM 0593
Glycémie	100%	1,35 €	NABM 0552
LDH	100%	1,89 €	NABM 0521
Magnésium	100%	1,62 €	NABM 0584
Phosphore	100%	1,62 €	NABM 0563
Ac Urique	100%	1,62 €	NABM 0532
Bilan lipidique	100%	5,67 €	NABM 0996
PSA	100%	10,80 €	NABM 7318
Testostérone	50%	13,77 €	NABM 0357
Forfait prélèvement	100%	2,52 €	TB
Coût initiation	402,95 €		Calcul
Six Premiers Mois de Traitement			
Consultation oncologue	41% 1 fois	42,66 €	CS + MCS + Dépassement
Consultation urologue	59% 1 fois	53,74 €	CS + MCS + Dépassement
Consultation cardiologue	0% 1 fois	50,40 €	CS + MCS + Dépassement
Consultation radiologue	0% 1 fois	54,38 €	CS + MCS + Dépassement
Nombre de visites/suivis	3		Questionnaires
Scanner/IRM thorax abdomen pelvis	25%	75,81 €	CCAM ZZQH033
Scintigraphie osseuse	25%	180,44 €	CCAM ZZQL014
Bilan hémato	100%	7,29 €	NABM 1104
Albumine	100%	1,62 €	NABM 1806
PAL	100%	1,62 €	NABM 0514
Transaminases	100% (ZYTIGA® : 300%)	2,70 €	NABM 0522
Bilirubine	100% (ZYTIGA® : 300%)	2,16 €	NABM 1601
Gamma GT	100%	1,62 €	NABM 0514
Amylase	25%	1,62 €	NABM 0519
Calcium	100%	1,62 €	NABM 0578
Ionogramme Complet	50%	6,21 €	NABM 1610
Créatinine	50%	1,62 €	NABM : 0592
Urée et créatinine	50%	1,89 €	NABM 0593
Glycémie	100%	1,35 €	NABM 0552
LDH	100%	1,89 €	NABM 0521
Bilan lipidique	100%	5,67 €	NABM 0996

Acte/Examen	Part des patients/Fréquence	Coût	Source
PSA	100%	10,80 €	NABM 7318
Testostérone	75%	13,77 €	NABM 0357
Forfait prélèvement	100%	2,52 €	TB
Coût 6 premiers mois	507,93 € (ZYTIGA® : 524,13 €)		Calcul
Suivi au-delà			
Consultation oncologue	41% 1 fois	42,66 €	CS + MCS + Dépassement
Consultation urologue	59% 1 fois	53,74 €	CS + MCS + Dépassement
Consultation cardiologue	0% 1 fois	50,40 €	CS + MCS + Dépassement
Consultation radiologue	0% 1 fois	54,38 €	CS + MCS + Dépassement
Scanner/IRM thorax abdomen pelvis	25% 1 fois	75,81 €	CCAM ZZQH033
Fréquence annuelle	4		Questionnaires
Scintigraphie osseuse	25%	180,44 €	CCAM ZZQL014
Bilan hémato	100%	7,29 €	NABM 1104
Albumine	100%	1,62 €	NABM 1806
PAL	100%	1,62 €	NABM 0514
Transaminases	100%	2,70 €	NABM 0522
Bilirubine NABM 1601	100%	2,16 €	NABM 1601
Gamma GT	100%	1,62 €	NABM 0514
Amylase	25%	1,62 €	NABM 0519
Calcium	100%	1,62 €	NABM 0578
Ionogramme Complet	100%	6,21 €	NABM 1610
Créatinine	50%	1,62 €	NABM : 0592
biracUrée et créatinine	50%	1,89 €	NABM 0593
Glycémie	100%	1,35 €	NABM 0552
LDH	100%	1,89 €	NABM 0521
Bilan lipidique	100%	5,67 €	NABM 0996
PSA	100%	10,80 €	NABM 7318
Testostérone	25%	13,77 €	NABM 0357
Forfait prélèvement	100%	2,52 €	TB
Coût annuel suivi au-delà de 6 mois	662,12 €		Calcul

► *Etat de santé « post-progression »*

La définition du suivi dans l'état « post-progression » est issu des recommandations de la société européenne d'urologie de 2015 et de l'avis de 3 experts.

La méthode de valorisation est identique à celles des coûts de suivi dans l'état « pré-progression ».

Ce coût dépend des traitements administrés en post-progression (Tableau 23).

Tableau 27 : Coûts de suivi des patients dans l'état « Post-progression » (Source : rapport technique, mai 2018).

	Coût unitaire	Patients « Post-progression » (stade mCRPC)		
		JEVTANA® et docétaxel+ADT	XTANDI®+ADT	ZYTIGA®+ADT
Consultation spécialiste	49,20€	1 par mois	1 par mois	1 par mois
ALAT/ASAT	2,70€	0	0	2 par mois
Créatininémie	1,62€	1,33 par mois	1 par mois	1 par mois
Numération	7,29€	1,33 par mois	1 par mois	1 par mois
PSA	10,80€	1 par mois	1 par mois	1 par mois
Phosphatase alcaline	1,62€	1 par mois	1 par mois	1 par mois
Protection osseuse (XGEVA®)	281,27€	53% des patients	53% des patients	53% des patients
Coût mensuel		222,54€	219,60€	225,00€

Coûts des effets indésirables

Le coût de prise en charge des effets indésirables est calculé à partir de l'ENC 2015 à partir des GHM de sévérité Z, T et 1 associés au diagnostic principal lié à l'évènement. Tous les diagnostics principaux (DP) identifiés ont été considérés. Seuls les GHM représentant au moins 2% des séjours associés aux DP ont été retenus. Les coûts complets des séjours (et les coûts de structure) ont été pondérés par la part relative de chaque séjour dans l'ensemble des séjours associés aux EI.

Tableau 28 : Coûts de gestion des EI de grades 3/4 modélisés (Source : rapport technique, mai 2018).

Événement	Codes CIM-10 associés		GHM associés			Coût moyen (€2015)	Coût moyen actualisé
			Code	%	Coût complet + structure		
Hypokaliémie	E8760 E8768 E878	Hypokaliémie inférieure à 2,5 mmol par litre Hypokaliémies, autres et sans précision Autres déséquilibres hydro-électrolytiques, non classés ailleurs [Hypokaliémie iatrogène]	10M16T 10M16I	73% 27%	815€ 1 671€	1 046,35€	1 066,55€
Hyperglycémie	R739	Hyperglycémie, sans précision	10M14Z 10M14T	74% 26%	1817 € 922 €	1 581,96€	1 612,50€
Elévation transaminases	R740	Augmentation des taux de transaminase et d'acide lactique déshydrogénase	23M20T 23M20Z	51% 49%	805 € 2617 €	1 682,93€	1 725,61€
Douleurs osseuses	R522 M89[0-9] R529 M796	Autres douleurs chroniques Autres maladies osseuses Douleur, sans précision Douleur au niveau d'un membre	08M36Z 08M36T 08M34T 08M34I 08M19T	51% 25% 13% 5% 6%	1879 € 757 € 495 € 1880 € 837 €	1 419,73€	1 447,13€
Douleur au dos	M546[0-9] M548[0-9] M5499 M543[0-9] M545[0-9] M545[0-9]	Rachialgies dorsales Autres dorsalgies Dorsalgie, sans précision - Localisation vertébrale non précisée Sciatique Lombalgie basse Cervicalgie	08M29T 08M29I 08M28T 08M28I 08C27I	53% 21% 14% 9% 3%	786 € 1879 € 801 € 2117 € 4280 €	1 242,33€	1 266,31€
Réaction allergique	T887 T784 Y579	Effet indésirable d'un médicament, sans précision Allergie, sans précision Effets indésirables d'une substance et médicament, sans précision au cours de son usage thérapeutique	21M05T 21M04T 21M04I 21M05I	63% 21% 14% 2%	896 € 607 € 963 € 2188 €	870,46€	887,26€
Anémie	D59[0-2,4,8,9] D64[1-3,8,9]	Anémie hémolytique acquise Autres anémies	16M11T 16M11I 16M10I 16M10T	69% 28% 2% 1%	1070 € 2201 € 3080 € 1079 €	1 423,06€	1 450,53€
Fatigue	R53+2	Fatigue [asthénie]	23M20T 23M20Z	51% 49%	805 € 2617 €	1 696,95€	1 729,70€
Hypertension	I10 I15[1,2,8-9]	Hypertension essentielle Hypertension secondaire	05M15T 05M15I 05K10I	66% 32% 2%	763 € 942 € 2091 €	1 164,55€	1 187,03€
Neutropénie y compris fébrile	D70	Agranulocytose	16M09I 16M09T	55% 45%	1612 € 862 €	1 273,48€	1 298,06€
Douleur aux extrémités	M796 M796[0,3,4,7]	Douleur au niveau d'un membre Douleur au niveau d'un membre	08M36Z 08M36T	68% 32%	2204 € 757 €	1 606,96€	1 637,98€

Un coût de transport a été appliqué à chaque occurrence d'événement indésirable de grade 3/4.

Coûts de prise en charge des événements osseux

Les ressources consommées dans la prise en charge des événements osseux ont été identifiées à partir des résultats de la publication de Lorusso et al. qui détaille les ressources consommées pour la prise en charge des événements osseux dans le cancer du poumon. En l'absence de résultats spécifiques à l'indication, l'industriel a retenu cette étude car elle détaille les coûts associés aux différents postes et le recours réel à ces postes dans le contexte de la prise en charge de cancers disséminant fréquemment dans les os. L'étude se fondant sur l'imputation des consommations de ressources spécifiquement liées aux événements osseux par les investigateurs, aussi il est considéré qu'il n'est pas attendu de différence majeure dans la prise en charge spécifique à ces événements entre les deux indications.

Les coûts ont été valorisés à partir des consommations de ressources (consultations de spécialistes et hospitalisations) en appliquant les tarifs et coûts français.

La valorisation des consultations de spécialistes suite la même méthode que décrite précédemment.

Les coûts des hospitalisations sont obtenus à partir de l'ENC 2015. Les coûts des GHM retenus sont pondérés par le nombre de séjours (Tableau 29).

Tableau 29. Coûts des séjours et séances associés à la prise en charge des événements osseux (Source : rapport technique, mai 2018).

Source : Rapport technique, mai 2010).

GHS	Part des séjours	Coût ENCC actualisé	Coût Moyen
08C51X : Interventions majeures sur le rachis pour fractures. cyphoses et scolioses.			
08C511	46,6%	9 977 €	13 171 €
08C512	38,5%	13 500 €	
08C513	10,6%	17 656 €	
08C514	4,2%	34 592 €	
08M25X : Fractures pathologiques et autres tumeurs malignes de l'appareil musculo-squelettique et du tissu conjonctif.			
08M251	20%	2 763 €	4 815 €
08M252	28,3%	4 756 €	
08M253	29,1%	6 715 €	
08M254	6,5%	12 532 €	
08M25T	16,1%	920 €	
28Z20/1Z : Préparations à une irradiation externe avec/sans dosimétrie tridimensionnelle sans HDV			
28Z20Z	98%	1 038 €	1 028 €
28Z21Z	2%	555 €	
28Z23/4Z : Techniques complexes d'irradiation externe avec/sans repositionnement, en séances			
28Z23Z	72%	191 €	167 €
28Z24Z	28%	106 €	
08C21X : Autres interventions portant sur l'appareil musculo-squelettique et le tissu conjonctif			
08C211	65%	2 694 €	3 229 €
08C212	6,5%	6 454 €	
08C213	3,1%	10 856 €	
08C214	1,2%	23 144 €	
08C21J	24,2%	1 836 €	

Pour rappel, les événements osseux étant considérés comme un facteur de progression, ils sont appliqués uniquement dans l'état « Post-progression » et un coût de transport est ajouté à chaque hospitalisation.

Tableau 30. Coûts de prise en charge des événements osseux (Source : rapport technique, mai 2018).

	CS spécialiste		Hospitalisations			Coût par événement
	Part des patients (%)	N CS	Part des patients (%)	N séjour (séances)	Coût séjour (séance) + transport	
Compression médullaire	40,2%	2,3	79,7%	1	13 171 €	10 551 €
Fracture pathologie	52,6%	2,3	44,5%	1	4 8145 €	2 212 €
Radiothérapie osseuse	80,0%	5,5	100,0%	1 (+7,4)	1 028 € (167 €)	2 519 €
Chirurgie osseuse	38,4%	1,2	100,0%	1	3 229 €	3 256 €

Coût de soins de fin de vie

Suite à l'échange technique, des coûts de soins de fin de vie ont été intégrés. Ces coûts sont calculés à partir de l'ENC 2015 pour les GHM de soins palliatifs (23Z02T et 23Z02Z). Les coûts complets des séjours et les coûts de structure ont été pondérés par la part de chaque séjour dans l'ensemble des séjours de soins palliatifs (observés dans le PMSI 2016).

Ces coûts sont appliqués en une seule fois par patient au moment décès.

Tableau 31. Calcul des coûts de soins de fin de vie Source : rapport technique, mai 2018).

GHS	Nombre de séjours	Coût hors structure	Coût de structure	Coût total
23Z02T Soins Palliatifs, avec ou sans acte, très courte durée	5 409	926 €	44 €	970 €
23Z02Z Soins Palliatifs, avec ou sans acte	90 929	6 421 €	455 €	6 876 €
Coût pondéré de soins de fin de vie	6 544 €			

Analyse HAS

Les questionnaires ayant servi de support à l'interrogation et au recueil des avis d'experts ont été fournis et les modalités d'agréations des avis ont été précisées.

L'hypothèse de retraitement par AA+ADT au stade mCRPC (post-progression) après un premier traitement par AA+ADT au stade mHSPC (pré-progression) aurait méritée d'être d'avantage discutée. Plus généralement la modélisation des lignes de traitement ultérieure qui se traduit principalement en termes de coûts est une limite de la modélisation. Cette méthode :

- Repose sur des hypothèses sur la répartition des traitements ultérieurs ainsi que sur leur durée ;
- Favorise le traitement par AA+ADT : les patients passent moins de temps dans l'état post-progression et sont moins susceptibles d'être retraités par AA+ADT, ils supportent des coûts moins importants. Le scénario sans prise en compte de ces traitements post-progression montre une hausse du RDCR de 13,71% ;
- Est limitée du fait de la prise en compte, en termes d'efficacité, des répartitions des traitements ultérieurs dans les données de SG issues des essais cliniques qui peuvent différer de la pratique clinique attendue et des hypothèses de répartition des traitements post-progressions introduites dans la modélisation. En particulier, eut égard i) à la pratique aux dates de conduite des essais et de ses évolutions (mise à disposition de nouveaux traitements), et ii) aux traitements délivrés en aveugle dans le cadre des essais, il est probable que des différences existent entre la prise en compte des lignes des traitements au stade mCRPC entre les données d'efficacité et les données de coûts.

De ce fait, le modèle proposé ne permet pas de prendre en compte un éventuel coût d'opportunité d'un traitement plus précoce par AA+ADT en termes de gains de santé (par rapport à un traitement ultérieur par AA+ADT). Un traitement plus précoce par AA+ADT permet des gains de santé au stade mHSPC (et implique de coûts qui sont modélisés) mais pourrait se traduire également par un moindre recours à ce traitement dans les lignes ultérieures (au stade mCRPC). Ce moindre recours est principalement modélisé en termes d'évolution des coûts de traitements ultérieurs, sans que l'impact sur les gains de santé (survie et qualité de vie potentiellement modifiés du fait du moindre recours à ce traitement) soit complètement pris en compte. Cela revient à ne considérer que très partiellement l'efficience des traitements disponibles au stade mCRPC dans l'évaluation de l'opportunité de délivrer un nouveau traitement au stade mHSPC.

L'application des coûts de gestion des EI en post-progression (concomitante à l'application des coûts liés aux événements osseux) ne se fait pas en fonction des traitements reçus dans cet état de santé. L'intégration de ces coûts dans le modèle s'effectue à chaque cycle contrairement à ce qui est implémenté dans l'état pré-progression. La méthode, le rationnel et les choix effectués ne sont pas présentés.

7.6.3 Résultats de l'analyse de coût

En considérant le périmètre de coûts défini dans l'analyse de référence et l'horizon temporel du modèle, les coûts associés au traitement d'un patient au stade mHSPC par ADT seule s'élèvent en moyenne à 54 284 €.

Les patients traités par docétaxel+ADT sont associée à un coût de 72 193€. Cela représente un surcoût de 17 909€ par rapport au traitement par ADT seule. Ce surcoût est principalement dû aux coûts d'administration du docétaxel (par voie IV), des coûts de gestion des EI, et des coûts d'acquisition (y compris pour les traitements ultérieurs) liés à la durée prolongée de survie pré - et surtout - post-progression.

Les patients traités par AA+ADT au stade mHSPC sont associée à un coût de 163 036€. Cela représente un surcoût de 108 752 € par rapport au traitement par ADT seule et de 90 843€ comparativement à docétaxel+ADT. Ce surcoût est principalement constitué du coût d'acquisition de l'AA qui représente 67% du coût total de traitement. L'autre poste principal de surcoûts est lié à la gestion de la survenue plus importante des événements osseux (dans l'état post-progression). Comparativement au traitement par docétaxel+ADT, les postes d'économies qui viennent diminuer le montant total du surcoût lié au traitement par AA+ADT sont : les coûts d'administration, les coûts de gestion des EI et les coûts des traitements ultérieurs (y compris lié au moindre recours au traitement par AA+ADT à ce stade de la maladie) du fait d'une plus faible durée passée dans l'état post-progression.

Tableau 32 : Résultats du modèle par poste de coûts (actualisés) pour l'analyse de référence (Source : rapport technique, mai 2018).

Coûts	ZYTIGA®+ADT	ADT seule	docétaxel+ADT
Coût total	163 036 €	54 284 €	72 193 €
Coût total sans progression (mHSPC HR NDx)	113 744 €	5 599 €	10 906 €
Acquisition des traitements	109 510 €	2 485 €	3 479 €
Administration des traitements	1 169 €	698 €	4 282 €
Suivi	2 392 €	1 970 €	2 084 €
Événements Indésirables	672 €	445 €	1 061 €
Coût total post-progression (mCRPC)	43 959 €	42 955 €	55 864 €
Acquisition, administration traitements et suivi	38 000 €	39 340 €	52 743 €
Événements Indésirables	5 959 €	3 616 €	3 121 €
Coût de soins de fin de vie	5 333 €	5 730 €	5 423 €

7.7 Résultats et analyses de sensibilité

7.7.1 Résultats de l'étude d'efficacité

L'analyse de référence a été réalisée sur un horizon temporel de 10 ans, selon une perspective collective et pour un prix revendiqué de l'acétate d'abiratéron de 3 072,41 € TTC par boîte de 120 comprimés, soit un mois de traitement (prix facial actuel dans les indications déjà remboursées de ZYTIGA®).

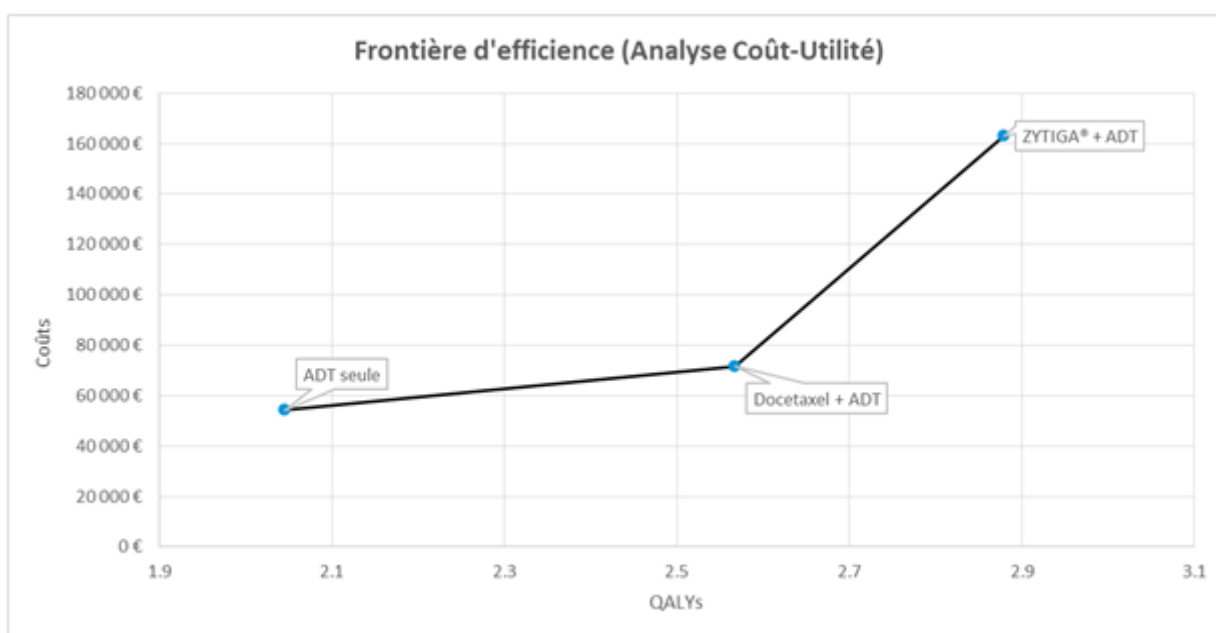
Les trois traitements considérés comme des traitements pertinents dans l'indication évaluée sont sur la frontière d'efficacité. Le traitement le moins coûteux et le moins efficace est ADT seule, suivi par docétaxel+ADT puis par AA+ADT. AA+ADT est ainsi le traitement le plus coûteux et le plus efficace.

Le RDCR de AA+ADT *versus* docétaxel+ADT est estimé à 291 162 €/QALY et à 558 763 € par année de vie gagnée.

Tableau 33. Résultats de l'analyse de référence sur un horizon temporel de 10 ans (Source : rapport technique suite à l'échange technique, mai 2018)

Stratégie	Coûts (€)	QALYs	AV	RDCR (€/AV)	RDCR (€/QALY)
ADT seule	54 284 €	2,05	3,03	Référence	Référence
docétaxel+ADT	72 193 €	2,57	3,75	25 060 €	34 316 €
ZYTIGA®+ADT	163 036 €	2,88	3,91	558 763 €	291 162 €

Figure 14. Frontière d'efficacité de l'analyse de référence en coût/QALY.



7.7.2 Analyse de l'incertitude

Des analyses de sensibilité déterministes et probabilistes, ont été réalisées afin de caractériser l'incertitude du modèle pour l'analyse de référence. Aucune analyse de sensibilité en scénario ne modifie la frontière d'efficacité : AA+ADT reste toujours plus coûteuse et efficace que docé-

taxel+ADT et ADT seule est toujours moins couteuse et moins efficace que les deux autres traitements.

a) Incertitude liée aux choix structurants de l'évaluation (analyse de référence)

Horizon temporel / Durée de simulation

Par rapport à la durée de simulation de 10 ans retenue en analyse de référence, le RDCR estimé de AA+ADT sur un horizon temporel de 15 ans, est de 285 580 €/QALY versus docétaxel+ADT, diminuant ainsi le RDCR de presque 2%. L'impact d'un horizon temporel plus long est faible étant donné le faible pourcentage de patients encore en vie au-delà de 10 ans.

En revanche, si l'on considère un horizon temporel plus court de 5 ans, le RDCR de AA+ADT versus docétaxel+ADT est de 356 026€/QALY, augmentant ainsi le RDCR de l'analyse de référence de 22%. L'impact d'un horizon temporel court est fort ; indiquant que l'ensemble des bénéfices de AA+ADT n'est pas capté par un horizon temporel court, contrairement aux coûts d'acquisition du traitement qui surviennent principalement avant progression de la maladie.

Taux d'actualisation

Pour des taux d'actualisation sur les coûts et les résultats de 0%, 2,5% et 6%, les RDCR de AA+ADT versus docétaxel+ADT sont respectivement de 276 715 €/QALY (-4.96%), 285 762€/QALY (-1,85%) et de 298 328 € €/QALY (+2.46%).

Etant donné l'horizon temporel court de l'analyse de référence, le choix du taux d'actualisation a peu d'impact sur les résultats.

Tableau 34. Exploration de l'incertitude du RDCR de AA+ADT versus docétaxel+ADT sur les choix structurants (Source : rapport technique suit à l'échange technique, mai 2018)

Scénario (<i>analyse de référence</i>)	RDCR €/QALY
	(% de variation par rapport au RDCR de référence)
RDCR de l'analyse de référence AA+ADT vs docétaxel+ADT	291 162€ / QALY
Taux d'actualisation de 0% (4%)	276 715 €/QALY (-4.96%)
Taux d'actualisation de 2,5% (4%)	285 762 €/QALY (-1.85%)
Taux d'actualisation de 6% (4%)	298 328 €/QALY (+2.46%)
Horizon temporel de 5 ans (10 ans)	356 026 €/QALY (+22.28%)
Horizon temporel de 15 ans (10 ans)	285 580 €/QALY (-1.92%)

b) Incertitude liée aux hypothèses retenues dans le modèle

Population simulée

L'âge moyen de la population simulée dans l'analyse de référence correspond à celui des patients inclus dans l'essai LATITUDE (âge moyen de 67 ans).

La modification de l'âge moyen de la population simulée n'a aucun impact sur les résultats.

Hypothèses de modélisation

▲ Ajustement et extrapolation des courbes de survie d'ADT seule et d'AA+ADT

Dans l'analyse de référence, les courbes de survie globale et sans progression d'ADT seule sont ajustées et extrapolées par une loi paramétrique de Weibull sur tout l'horizon temporel. D'autres fonctions paramétriques ont été testées en analyse de sensibilité ainsi que les courbes de Kaplan

Meier observées sur la durée de l'essai LATITUDE puis extrapolées par des fonctions paramétriques.

Concernant l'estimation des courbes de survie d'AA+ADT en analyse de référence, des hazards ratio provenant de la méta-analyse sont appliqués. En analyse de sensibilité, les auteurs testent une autre méthode d'estimation des courbes d'AA+ADT à partir des données observées dans l'essai LATITUDE.

Les lois testées en analyse de sensibilité ont été choisies en fonction de la plausibilité clinique de l'extrapolation et la cohérence entre l'extrapolation de la survie globale et de la survie sans progression.

Dans ces scénarios, l'estimation des courbes de survie d'AA+ADT et docétaxel+ADT n'est pas modifiée et provient de la méta-analyse.

L'impact sur les résultats d'une modification des estimations des courbes de survie d'ADT seule est modéré. Concernant l'estimation des courbes de survie d'AA+ADT par les données observées dans l'essai LATITUDE, l'impact sur les résultats est plus important. Cependant, les choix fait par les auteurs en analyse de référence sont conservateurs.

Tableau 35. Exploration de l'incertitude sur l'estimation des courbes de survie

Scénario			RDCR €/QALY (% de variation)
Analyse de référence	RDCR de l'analyse de référence AA+ADT vs docétaxel+ADT		291 162€ / QALY
	Estimation des courbes d'ADT seule	Estimation des courbes d'AA+ADT	
	SG : loi Weibull sur tout l'HT SSP : loi Weibull sur tout l'HT	SG : H SG : HR de la méta-analyse SSP : HR de la méta-analyse	
Scénarios	17	SG : Kaplan Meier + loi Weibull SSP : Kaplan Meier + loi Weibull	284 219 €/QALY (-2,4%)
	13	SG : loi Gamma G sur tout l'HT SSP : loi Weibull sur tout l'HT	323 343 €/QALY (+11,05%)
		SG : loi Weibull sur tout l'HT SSP : loi Gompertz sur tout l'HT	293 357 €/QALY (+0,8%)
		SG : loi Gamma sur tout l'HT SSP : loi Gompertz sur tout l'HT	298 100 €/QALY (2,38%)
	4	SG : loi Weibull sur tout l'HT SSP : loi Weibull sur tout l'HT	210 055€/QALY (-28%)
	18	SG : Kaplan Meier + loi Weibull SSP : Kaplan Meier + loi Weibull	267 110€/QALY (-8,3%)

▲ Modification de la population d'intérêt dans la méta-analyse

En analyse de référence, les populations d'intérêt des différents essais inclus dans la méta-analyse ont été définies et sélectionnées de façon à être le plus proche possible de la définition de la population simulée dans la modélisation économique, à savoir la population ITT de l'essai LATITUDE (patients mHSPC à haut risque nouvellement diagnostiqué). Dans les essais participant aux réseaux de la MAR, les populations des essais à haut volume et de novo métastatique ont été sélectionnées.

En analyse de référence, les auteurs testent l'impact sur les résultats de l'utilisation de populations d'intérêt plus larges ou de l'ajout de l'essai STAMPEDE qui ne distinguait pas les résultats pour les patients métastatique à haut volume.

Toutes les analyses de sensibilité modifiant les populations d'intérêt pour estimer les HR de SG ont un impact important sur les résultats :

- le RDCR diminue de 22% lorsque la population de l'essai LATITUDE est restreinte aux patients à haut risque ou haut volume ;
- le RDCR diminue de 33% lorsque les populations des essais CHAARTED et GETUG-AFU-15 sont agrandies aux populations ITT ;
- le RDCR diminue de 3% lorsque l'essai STAMPEDE est ajouté au réseau.

Les populations d'intérêt prises en compte dans le réseau amènent à modifier l'estimation du hazard ratio de SG en faveur de AA+ADT, d'où une diminution du RDCR. Cependant, les choix faits en analyse de référence sont cohérents avec la définition de la population simulée.

Tableau 36. Exploration de l'incertitude liée aux populations et essais inclus dans la méta-analyse pour estimer les HR de survie globale

	Scénario	HR AA+ADT vs docétaxel+ADT	RDCR €/QALY (% de variation)
Analyse de référence	RDCR de l'analyse de référence AA+ADT vs docétaxel+ADT	0,92	291 162€ / QALY
	Populations incluses dans la MA pour le réseau de la SG : LATITUDE : ITT CHAARTED : HV GETUG-AFU-15 : HV	[0,692 ; 1,22]	
Scénarios sur la SG	5a LATITUDE : HV et HR CHAARTED : HV GETUG-AFU-15 : HV	0,846 [0,637 ; 1,127]	226 295 €/QALY (-22,28%)
	5b LATITUDE : HV et HR CHAARTED : HV GETUG-AFU-15 : HV STAMPEDE : patients métastatiques	0,875 [0,688 ; 1,115]	247 664 €/QALY (-14,94%)
	5c LATITUDE : ITT CHAARTED : HV GETUG-AFU-15 : HV STAMPEDE : patients métastatiques	0,913 [0,721 ; 1,160]	283 256 €/QALY (-2,72%)
	5d LATITUDE : ITT CHAARTED : ITT GETUG-AFU-15 : ITT	0,791 [0,613 ; 1,020]	193 650 €/QALY (-33,49%)
	5e LATITUDE : ITT CHAARTED : ITT GETUG-AFU-15 : ITT STAMPEDE : patients métastatiques	0,784 [0,632 ; 0,974]	190 534€/QALY (-34,56%)
	19 LATITUDE : ITT CHAARTED : HV de novo métastatique GETUG-AFU-15 : HV de novo métastatique	0,92 [0,692 ; 1,227]	291 162€/QALY (0%)

L'impact sur les résultats d'une modification des populations d'intérêt pour l'estimation des HR de SSP ou de l'ajout des essais CHAARTED et STAMPEDE est moins important : le RDCR diminue au maximum de 5% lorsque la population de l'essai LATITUDE est restreinte aux patients à haut risque ou haut volume.

Tableau 37. Exploration de l'incertitude liée aux populations et essais inclus dans la méta-analyse pour estimer les HR de survie sans progression

	Scénario	HR estimé AA+ADT vs docétaxel+ADT	RDCR €/QALY (% de variation)
Analyse de référence	RDCR de l'analyse de référence AA+ADT vs docétaxel+ADT	0,764 [0,534 ; 1,095]	291 162€ / QALY
	Populations incluses dans la MA pour le réseau de la SSP : LATITUDE : ITT GETUG-AFU-15 : HV de novo métastatique		
Scénarios sur la SSP	6a LATITUDE : HV et HR GETUG-AFU-15 : HV de novo métastatique	0,706 [0,490 ; 1,021]	276390 €/QALY (-5,07%)
	6b LATITUDE : ITT GETUG-AFU-15 : ITT	0,676 [0,510 ; 0,898]	279 340 €/QALY (-4,06%)
	6c LATITUDE : ITT GETUG-AFU-15 : ITT STAMPEDE: patients métastatiques CHAARTED: ITT	0,719 [0,576 ; 0,899]	280 067 €/QALY (-3,81%)
	6d LATITUDE : HV et HR GETUG-AFU-15 : HV de novo métastatique CHAARTED: HV de novo métastatique	0,774 [0,596 ; 1,006]	294 707 €/QALY (+1,22%)

Un scénario optimiste est proposé par les auteurs en posant les choix suivants qui améliorent la survie sous AA+ADT :

- ajustement et extrapolation des courbes de SG et SSP d'ADT seule par une loi de Weibull sur tout l'horizon temporel ;
- ajustement et extrapolation des courbes de survie (loi Gamma G pour la SG et Weibull pour la SSP) d'AA+ADT sur tout l'horizon temporel ;
- estimation des HR du docétaxel+ADT à partir de la méta-analyse en sélectionnant les populations et essais suivants :
 - o pour la SG : populations ITT pour les essais LATITUDE, CHAARTED et GETUG-AFU-15 et patients métastatiques de l'essai STAMPEDE ;
 - o pour la SSP : population haut volume / haut risque des essais LATITUDE, GETUG-AFU-15 et CHAARTED.

Dans ce scénario optimiste, AA+ADT est toujours plus coûteux et plus efficace que docétaxel+ADT. Le RDCR diminue de 43% (164 874€/QALY) par rapport à celui de l'analyse de référence.

▲ Hypothèse sur les arrêts de traitement avant progression de la maladie

En analyse de référence, aucun arrêt de traitement n'est pris en compte dans le cas d'une apparition d'une toxicité inacceptable, d'une maladie intercurrente empêchant la poursuite du traitement ou en cas d'événements indésirables observés dans l'essai et entraînant l'arrêt du traitement. Le traitement est arrêté uniquement suite à la progression de la maladie.

En analyse de sensibilité, les auteurs prennent en compte la possibilité d'un arrêt du traitement avant la progression de la maladie, en ajustant et extrapolant par une fonction de Weibull les arrêts de traitement observés dans l'essai LATITUDE pour le bras AA+ADT. Cette hypothèse s'applique uniquement au bras AA+ADT puisque les ADT ne sont jamais interrompus et le docétaxel a une durée de traitement fixe.

Cette hypothèse a un impact faible sur les résultats : le RDCR diminue de 4,44% (278 233€/QALY, scénario 12).

▲ Hypothèse sur les traitements pris après progression de la maladie

En analyse de référence, les traitements administrés après progression (stade mCRPC) sont les traitements indiqués et utilisés en pratique d'après les données de l'industriel : ZYTIGA® (acétate d'abiratéronne), XTANDI® (enzalutamide), JEVTANA® (cabazitaxel) et le docétaxel, associés à un traitement par ADT. La répartition des séquences de traitements a été déterminée à partir de l'interrogation de 13 experts par l'industriel (Cf. section sur les coûts). Un retraitement est possible même après la progression de la maladie.

Les traitements pris après progression ne sont pris en compte qu'en termes de coûts.

En analyse de sensibilité, les auteurs testent :

- L'absence de retraitement par la même stratégie en post-progression : le RDCR diminue de 2,36% (284 303€/QALY, scénario 10) ;
- La non prise en compte des traitements en post-progression : le RDCR augmente de 13,71% (331 088€/QALY, scénario 9). La prise en compte des traitements post-progression favorise AA+ADT car les patients sous AA+ADT passe moins de temps dans l'état post-progression que les autres et sont par conséquent moins impactés par les coûts de traitement en post-progression. Par ailleurs la répartition des traitements post-progression conduit à prendre des traitements moins coûteux en post progression pour les patients sous AA+ADT en pré-progression.

▲ Hypothèse sur la prise en compte des EI pour le bras docétaxel+ADT

En analyse de référence, les auteurs appliquent un risque relatif d'événements indésirables par rapport au bras ADT seule afin d'estimer les fréquences de survenue d'EI dans le bras docétaxel+ADT, prenant en compte les récurrences possibles.

En analyse de sensibilité, les fréquences de survenue des EI de grade 3/4 pour le bras docétaxel+ADT proviennent de l'essai CHAARTED. Ce changement de méthode d'estimation des EI pour le bras docétaxel+ADT n'a pas d'impact sur les résultats (scénario 14).

▲ Hypothèse sur la prise en compte des coûts des EI en pré-progression

En analyse de sensibilité, les auteurs testent l'absence de prise en compte des coûts liés à la prise en charge des EI. L'impact sur le RDCR est très faible avec une augmentation de 0,37%.

Hypothèses sur les utilités

▲ Modification de la méthode de prise en compte des désutilités liées aux EI

En analyse de référence, les désutilités liées aux EI sont prises en compte selon la fréquence de survenue des événements. En analyse de sensibilité, les auteurs modifient la méthode de prise en compte des désutilités liées aux EI : modification de la méthode d'estimation des utilités par traitement, méthode prenant en compte les désutilités liées aux EI

Ce scénario conduit à diminuer le RDCR de 8,53% (266 313€/QALY, scénario 7).

▲ Source des données d'utilité retenues

En analyse de sensibilité, les auteurs considèrent des décréments d'utilité liés aux EI et aux événements osseux issus de la littérature. Ce scénario conduit à diminuer le RDCR de 4,28% (278 713€/QALY, scénario 21).

Hypothèse sur les coûts

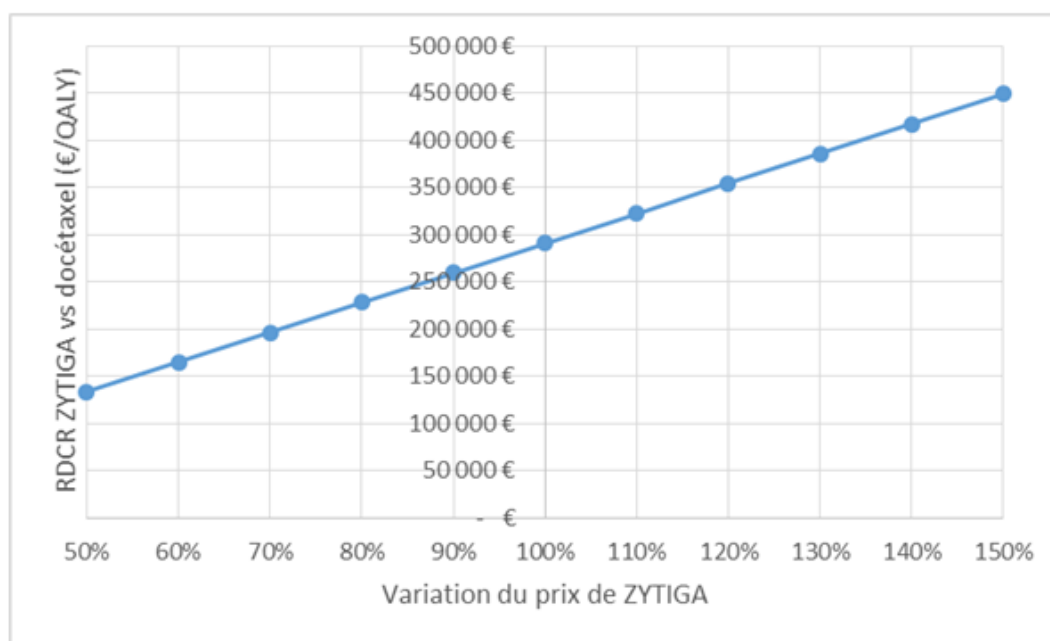
▲ Hypothèses sur les prix d'acquisition

En analyse de référence, les auteurs ont retenu le prix actuel pour l'acétate d'abiratéronne 3 072,41€ TTC pour une boîte de 120 comprimés de 250mg, soit un mois de traitement. Pour des diminutions de 20% et 50% du prix de cession de l'acétate d'abiratéronne, les variations du RDCR sont respectivement de -21,71% (227 963€/QALY) et 54% (133 163€/QALY).

Tableau 38. Analyse en scénario testant l'hypothèse du prix de l'acétate d'abiratéron retenue dans l'analyse de référence

Scénario (<i>Analyse de référence</i>)	RDCR €, (% de variation)
RDCR de l'analyse de référence	291 162€ / QALY
Coût d'acquisition de l'acétate d'abiratéron diminué de -20%	227 963€/QALY (-21,71%)
Coût d'acquisition de l'acétate d'abiratéron diminué de -50%	133 163 €/QALY (-54%)

Les auteurs notent que le prix de l'acétate d'abiratéron et le RDCR versus docétaxel+ADT sont reliés linéairement (cf. figure ci-après).

Figure 15. Relation entre le prix de l'acétate d'abiratéron et le RDCR versus docétaxel+ADT (Source : rapport technique, mai 2018).

c) Incertitude liée aux données entrées dans le modèle

L'impact de l'incertitude paramétrique inhérente à l'estimation des variables d'efficacité, de coût unitaire et de score d'utilité, est exploré par des analyses de sensibilité déterministes et probabilistes.

Analyses de sensibilité déterministes

Le tableau ci-dessous reprend les bornes hautes et basses des variables testées dans l'analyse de référence qui ont le plus d'impact sur le RDCR. Les auteurs spécifient que le choix des bornes supérieures et inférieures testées est justifié par la disponibilité d'indicateurs statistiques de variation du paramètre (intervalles de confiance à 95%, écart-type, quartiles), ou à défaut par une variation arbitraire de plus ou moins 20%. Les bornes hautes et basses proviennent de la méta-analyse pour les données cliniques, des données de l'essai LATITUDE pour les données d'utilité ou qui correspondent à des variations de +/-20% pour les données de coûts.

Les paramètres qui ont le plus d'influence sur le RDCR par rapport à docétaxel+ADT sont :

- L'efficacité du docétaxel+ADT :
 - La prise en compte de la borne basse de l'IC95% du HR de SG amène à une augmentation du RDCR de 339% (1 279 089€/QALY). Cette analyse amène à ce que le Docétaxel+ADT soit plus efficace que AA+ADT versus ADT seule (HR de 0,558

versus 0,621 pour AA+ADT). Dans ce cas, docétaxel+ADT est dominant en termes de coût par année de vie gagnée.

- La prise en compte de la borne haute de l'IC95% du HR de SG amène à une diminution du RDCR de 38% (181 112€/QALY). Cette analyse amène à amplifier le bénéfice en termes de survie globale d'AA+ADT versus ADT seule par rapport à celui de docétaxel+ADT.
- L'impact des variations du HR de SSP est moindre : augmentation de 29% du RDCR avec la borne basse de l'IC95% du HR de SSP.
- L'efficacité d'AA+ADT :
 - La prise en compte de la borne haute de l'IC95% du HR de SG amène à une augmentation du RDCR de 292% (1 142 548€/QALY). Cette analyse amène à ce que AA+ADT soit moins efficace que docétaxel+ADT versus ADT seule (HR de 0,755 versus 0,675 pour docétaxel+ADT). Dans ce cas, docétaxel+ADT est dominant en termes de coût par année de vie gagnée.
 - La prise en compte de la borne basse de l'IC95% du HR de SG amène à une diminution du RDCR de 40% (173 473€/QALY). Cette analyse amène à amplifier le bénéfice en termes de survie globale d'AA+ADT versus ADT seule par rapport à celui de docétaxel+ADT.
 - L'impact des variations du HR de SSP est moindre : augmentation de 12% du RDCR avec la borne haute de l'IC95% du HR de SSP.
- Le coût d'acquisition et d'administration de ZYTIGA® ;
- L'effet de ZYTIGA® sur la qualité de vie ;

Tableau 39. Analyses de sensibilité déterministes dans l'analyse de référence (Source : rapport technique suite à l'échange technique, mai 2018).

Paramètres	Valeurs de référence	Variation		RDCR (€/QALY) associé		Pourcentage de variation du RDCR	
		bas	haut	valeur basse	valeur haute	min	max
Référence				291 162			
HR SG docétaxel	0,675	0,558	0,815	1 279 089	181 112	339,30%	-37,80%
HR SG ZYTIGA®	0,621	0,509	0,755	173 473	1 142 548	-40,40%	292,40%
Coûts acquisition et administration ZYTIGA® (€)	37440	29952	44928	229 632	352 693	-21,10%	21,10%
HR SSP docétaxel	0,611	0,443	0,839	376 215	276 963	29,20%	-4,90%
Effet de ZYTIGA® sur la qualité de vie	0,052	0,032	0,06	350 727	272 961	20,50%	-6,30%
Coûts acquisition et administration mCRPC post docétaxel (€)	54099	43279	64918	322 564	259 761	10,80%	-10,80%
HR SSP ZYTIGA®	0,466	0,394	0,549	267 783	326 565	-8,00%	12,20%
Utilité mHSPC	0,751	0,686	0,817	321 751	265 794	10,50%	-8,70%
Coûts acquisition et administration mCRPC post ZYTIGA® (€)	39712	31770	47655	268 709	313 616	-7,70%	7,70%

Figure 16. Diagramme de Tornado représentant les variables ayant le plus d'influence sur le RDCR (Source : rapport technique suite à l'échange technique, mai 2018).



Analyses de sensibilité probabilistes

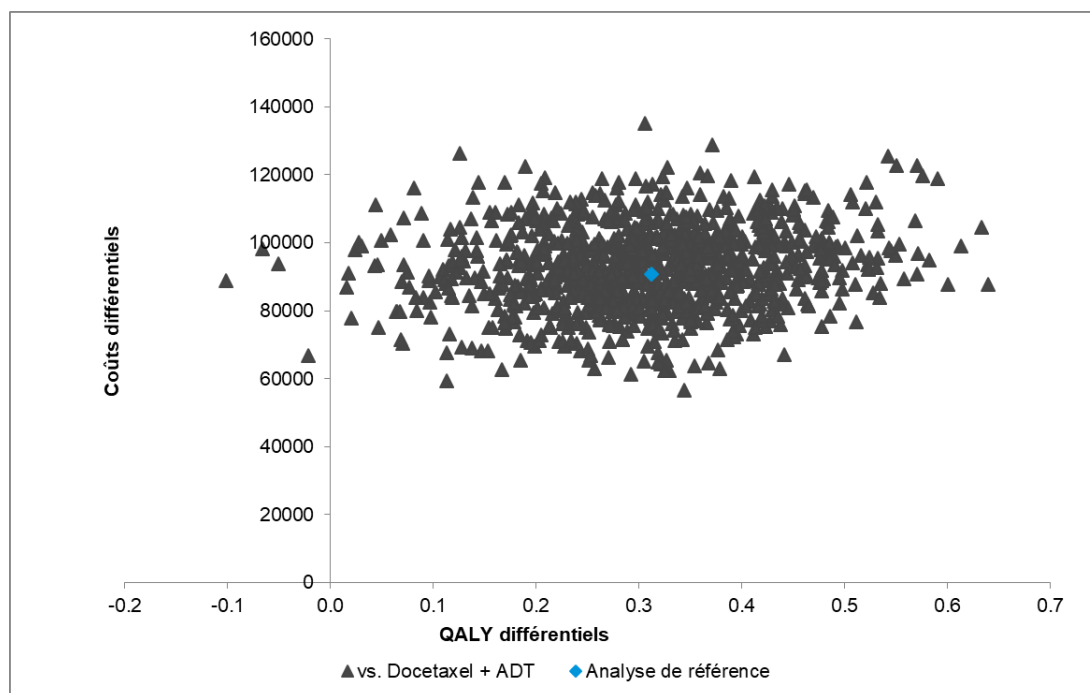
L'analyse de sensibilité probabiliste a été réalisée sur 1000 simulations.

Les différentes variables intégrées dans l'analyse de sensibilité probabiliste sont :

- Les données cliniques sur la survie globale, la survie sans progression : une loi Cholesky est appliquée pour les courbes de survie d'ADT seule et une loi lognormale est appliquée pour les hazards ratio.
- Les utilités : une loi gamma est appliquée.
- Les coûts d'acquisition et d'administration, de transport, de suivi, de fin de vie, des effets indésirables, des traitements post-progression : une loi gamma est appliquée.
- L'âge : loi normale

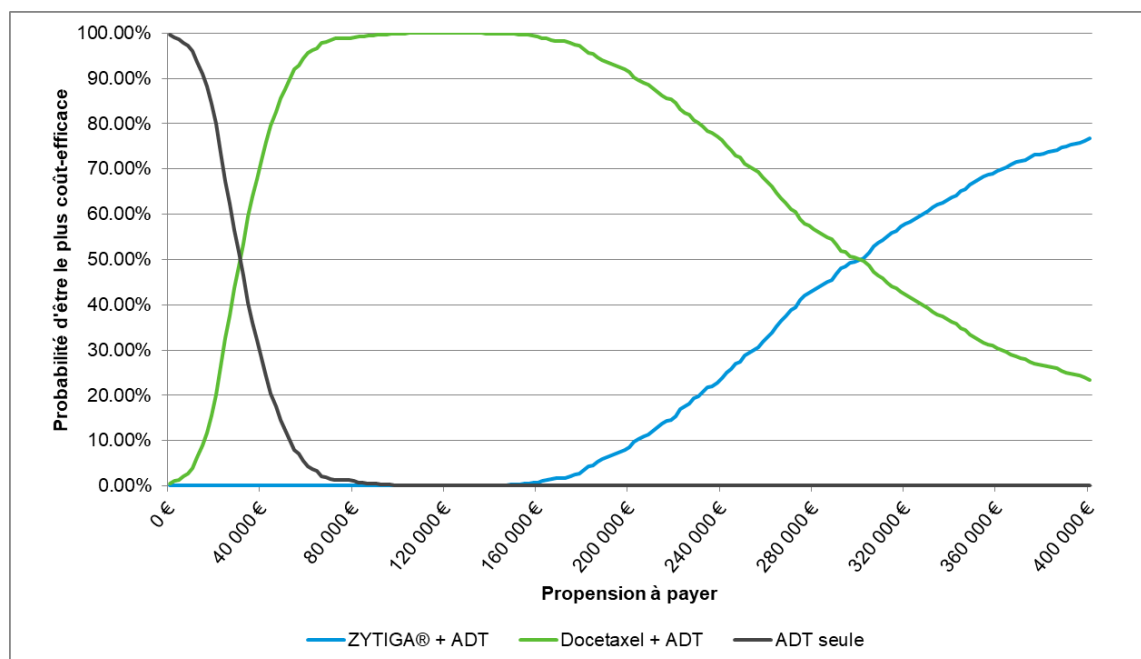
Le RDCR moyen est estimé à 301 794 €/QALY versus docétaxel+ADT, résultat proche de celui de l'analyse de référence (RDCR médian : 296 292€/QALY).

Figure 17. Nuage de points sur le plan coût-efficacité de AA+ADT versus docétaxel+ADT (Source : rapport technique, mai 2018).



L'analyse multi-option en bénéfice net montre que ZYTIGA®+ADT est le traitement avec la probabilité d'être coût-efficace la plus importante (50%) à partir d'une disposition à payer de 300 000 €/QALY.

Figure 18. Courbe d'acceptabilité multi-options (Source : rapport technique, mai 2018).



7.8 Discussion et conclusion

7.8.1 Discussion par l'industriel des résultats

Sous les hypothèses et les choix méthodologiques retenus, les résultats de l'analyse médico-économique de ZYTIGA®+ADT dans l'indication mHSCP HR NDx, sur un horizon temporel de 10 ans et avec un taux d'actualisation de 4% par an montrent que le traitement par ZYTIGA®+ADT est sur la frontière d'efficience et qu'il s'agit du traitement le plus coûteux et le plus efficace avec un RDCR de 291 162 €/QALY par rapport au comparateur docétaxel+ADT.

Le surcoût engendré (plus important pendant la survie sans progression) est de 108 752 € par rapport à ADT seule et de 90 843 € par rapport à docétaxel+ADT avec un coût moyen par patient de 163 036 €. Il est principalement constitué du coût d'acquisition de ZYTIGA® qui représente 67% du coût total de traitement et des coûts liés à la gestion de la survenue plus importante des événements osseux.

D'autre part ZYTIGA® serait plus efficace en générant davantage de survie et de survie ajustée par la qualité de vie par rapport à docétaxel+ADT (+ 0,16 AVG et + 0,31QALY) et ADT seul (+0,88 AVG et +0,83 QALY), notamment en survie sans progression.

Les résultats des analyses de sensibilité probabilistes confirment ce RDCR et montrent que la variabilité globale du modèle est centrée sur un RDCR proche de celui de l'analyse de référence. En effet pour une prédisposition à payer de 300 000€/QALY, ZYTIGA®+ADT a la probabilité la plus forte (50%) de devenir le traitement le plus efficient.

Au regard des analyses de sensibilité déterministes, les paramètres considérés comme ayant un impact important sont l'efficacité de docétaxel+ADT et de ZYTIGA®+ADT déterminée dans les méta-analyses en réseau, notamment les hazards ratio sur la survie globale.

Les autres paramètres ayant le plus d'influence sur le résultat sont le coût d'acquisition de ZYTIGA® et l'effet de ZYTIGA®+ADT sur la qualité de vie des patients. Le coût lié aux lignes de traitements post-progression et l'utilité liée à l'état « Pré-progression » (stade mHSPC HR NDx) ont un impact plus modéré.

Les analyses en scénario confirment également la robustesse du résultat et montrent que les hypothèses choisies pour l'analyse de référence sont conservatrices puisque presque tous les scénarios sont associés à un RDCR inférieur à celui de l'analyse de référence. Ceci est notamment vérifié pour les scénarios testant les méthodes d'extrapolation des SG et SSP radiologique de ZYTIGA®+ADT et les populations sélectionnées dans les comparaisons indirectes.

La réalisation d'un scénario optimiste conclut que ZYTIGA®+ADT est toujours plus coûteux et plus efficace que docétaxel+ADT malgré une diminution du RDCR de 43% (164 874€/QALY) par rapport à celui de l'analyse de référence, ce qui confirme le caractère conservateur de l'analyse.

L'industriel précise également que d'autres choix conservateurs ont été retenus notamment en ce qui concerne les coûts des lignes de traitements post-progression en incluant une possibilité de retraitement par ZYTIGA®+ADT au stade mCRPC (post-progression) après un premier traitement par ZYTIGA®+ADT au stade mHSPC (pré-progression) mais également en appliquant des désutilités liées à l'occurrence des EI pour ZYTIGA®+ADT et ADT seule.

7.8.2 Analyse et conclusion de la HAS

Les résultats présentés par l'industriel sont clairs et conforme aux recommandations. De plus, les analyses de sensibilité sont complètes et permettent de quantifier le degré d'incertitude des résultats sur l'efficience de l'acétate d'abiratéronne dans le traitement du cancer métastatique de la prostate hormono-sensible (mHSPC) à haut risque nouvellement diagnostiqué.

Quelles que soient les analyses réalisées, la frontière d'efficience n'est jamais modifiée : le docétaxel+ADT est toujours plus coûteux et plus efficace que l'ADT seule et ZYTIGA®+ADT est toujours plus coûteux et toujours au moins aussi efficace que docétaxel+ADT.

Dans l'analyse de référence, pour un horizon temporel de 10 ans, le RDCR de ZYTIGA®+ADT versus Docétaxel+ADT est estimé à 291 162 €/QALY et à 558 763 € par année de vie gagnée. Le RDCR de docétaxel+ADT versus ADT seule est de 34 316€/QALY, ce qui implique que la collectivité accepte dans un premier temps de financer le surcoût de docétaxel+ADT par rapport à ADT seule pour un QALY supplémentaire dans cette indication (usage actuel hors AMM). Dans un second temps, le surcoût pour un QALY supplémentaire de ZYTIGA®+ADT par rapport à docétaxel+ADT auquel il faudrait consentir est 10 fois supérieur à celui pour docétaxel+ADT par rapport à ADT seule.

A partir d'une disposition à payer de 300 000€/QALY, ZYTIGA®+ADT devient la stratégie qui maximise le bénéfice net avec une probabilité de 50%. Pour atteindre une probabilité de maximiser le bénéfice net de 80%, la collectivité doit consentir à une disposition à payer de plus de 400 000€/QALY pour ZYTIGA®+ADT.

Pour des dispositions à payer comprises entre 80 000€/QALY et 160 000€/QALY, le docétaxel+ADT est la stratégie qui maximise le bénéfice net dans 100% des cas.

Un tel niveau de RDCR de ZYTIGA® versus docétaxel s'explique par :

- Le coût élevé du traitement par ZYTIGA® : le prix du traitement ZYTIGA®+ADT en pré-progression représente 67% du coût total de la stratégie sur tout l'horizon temporel, alors que cette part n'est que de 4,6% pour la stratégie docétaxel+ADT et de 4,8% pour la stratégie ADT seule.

Même en diminuant le prix de ZYTIGA® de 50%, le RDCR reste à 133 163€/QALY (soit près de 4 fois le ratio du docétaxel+ADT versus ADT seule).

- L'efficacité de ZYTIGA®+ADT relativement proche de celle de docétaxel+ADT : d'après les données disponibles (comparaison indirecte de deux essais cliniques), il peut être mis en évidence un effet bénéfique de ZYTIGA®+ADT sur la survie sans progression par rapport au docétaxel+ADT. En effet, dans le modèle, les patients sous ZYTIGA®+ADT passent davantage de temps dans l'état sans progression que ceux sous docétaxel+ADT (2,18 années ajustées sur la qualité de vie versus 1,68) et les résultats des analyses de sensibilité montrent une faible incertitude sur les données d'efficacité en termes de survie sans progression.

En revanche pour la survie globale, il n'est pas possible de mettre en évidence de façon robuste une efficacité supérieure de ZYTIGA®+ADT par rapport à docétaxel+ADT. D'une part, le différentiel de survie globale entre ZYTIGA®+ADT et docétaxel+ADT est très faible (2,88 années ajustées sur la qualité de vie versus 2,57) et d'autre part ce faible différentiel n'est pas garanti. En effet, l'incertitude sur les données de survie globale est importante : en prenant la borne haute du hazard ratio de survie globale de ZYTIGA®+ADT versus ADT seule, l'efficacité de ZYTIGA®+ADT sur ce critère s'avère moins bonne que celle de docétaxel+ADT. En termes de résultats d'efficience :

- le RDCR de plus d'1 million d'€/QALY devient ininterprétable du fait d'une efficacité sur la survie globale de ZYTIGA®+ADT pouvant être considérée comme équivalente à celle de docétaxel+ADT ;

- la stratégie ZYTIGA®+ADT est dominé par docétaxel+ADT en termes de coût par année de vie gagnée (non ajustée sur la qualité de vie).

L'incertitude sur les données de survie globale est forte en raison de l'immaturation des données (médiane de survie non atteinte dans l'essai LATITUDE sur ZYTIGA®) mais aussi de la difficulté d'estimer et de confirmer la transposabilité de l'efficacité des traitements en post-progression dans les essais cliniques, notamment en raison de l'aveugle sur le traitement pris au stade mHSPC mais aussi du moins bon recueil des données en post-progression. Les traitements en post-progression diffèrent d'un essai à un autre et ne reflètent pas avec certitude la pratique clinique en vie réelle. Pour rendre compte de l'efficacité en pré-progression et en post-progression et ainsi avoir une estimation de la survie globale plus robuste, la modélisation de séquences de traitement serait nécessaire. Cependant, les données cliniques actuellement disponibles ne permettent pas de renseigner une telle modélisation.

L'essai STAMPEDE est le seul essai à considérer les trois bas de traitements ADT seule, ZYTIGA®+ADT et docétaxel+ADT sans que le traitement au stade mHSPC ne soit administré en aveugle. Cet essai permet ainsi d'estimer l'efficacité de différentes séquences de traitements. Cependant, cet essai est réalisé uniquement chez des patients anglais se rapprochant ainsi de la pratique clinique observée en Grande-Bretagne. Les résultats de cet essai chez les patients métastatiques ont été inclus dans le réseau de la méta-analyse en analyse de sensibilité et ne montrent pas un impact important sur les résultats d'efficience.

Les résultats de l'essai STAMPEDE seraient intéressant à prendre en compte en termes de séquences de traitements ; cependant, les résultats sur le sous-groupe de patients à haut volume, se rapprochant le plus de la population concernée par la présente indication, ne sont pas publiés. Il subsisterait néanmoins une incertitude sur la transposabilité de ces données à la pratique clinique actuelle en France.

8. Annexe 6 - 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 données sources d'efficacité et de tolérance ainsi que les ressources prises en compte (valorisation différente car changement de perspective) 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.

8.1 Objectif de l'analyse proposée

Dans le cadre de la demande d'extension d'indication dans le traitement du cancer métastatique de la prostate hormono-sensible (mHSPC) à haut risque, nouvellement diagnostiqué chez les hommes adultes en association avec la prednisone ou la prédnisolone et avec un traitement par suppression androgénique (ADT), l'analyse d'impact budgétaire (AIB) a pour objectif d'évaluer l'impact budgétaire de ZYTIGA® sur les dépenses de santé à 5 ans (d'octobre 2018 à 2022) en France, dans la population de l'extension d'indication et dans les indications déjà prises en charge de ZYTIGA® et dont les libellés sont :

- *le traitement du cancer métastatique de la prostate résistant à la castration (mCRPC) 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 traitement du mCRPC chez les hommes adultes dont la maladie a progressé pendant ou après une chimiothérapie à base de docétaxel.*

Analyse HAS

L'objectif tel que proposé par les auteurs est conforme à la conduite d'une AIB.

L'objectif est plus large que le strict périmètre de l'extension d'indication, ce qui est susceptible de rendre l'AIB présentée plus informative. La prise en compte de l'ensemble des stades d'évolution de la maladie pour lesquels le traitement par AA+ADT est indiqué et d'autant plus pertinente que le traitement à un stade plus avancé (extension d'indication au stade mHSCP) aura vraisemblablement un impact sur les traitements administrés aux stades ultérieurs (mCRPC) et de fait, également sur l'impact financier de la prise en charge globale.

8.2 Choix structurants de l'analyse d'impact budgétaire

8.2.1 Perspective et horizon temporel

La perspective adoptée est celle de l'Assurance Maladie Obligatoire (AMO).

Il est précisé que les patients atteints de cancer de la prostate étant pris en charge à 100% au titre de l'Affection de Longue Durée (ALD) 30, l'impact budgétaire selon la perspective de l'AMO est attendu être proche de celui estimé selon une perspective collective (qui est la perspective retenue dans l'étude de l'efficience), le reste à charge des patients étant estimé faible dans ce cas de figure.

L'horizon temporel retenu est de 5 ans et est supposé permettre de tenir compte de l'impact de l'arrivée de ZYTIGA® chez les patients mHSPC ainsi que sur l'évolution du marché dans l'indication des patients mCRPC non retraités par ZYTIGA®.

Il est précisé que l'horizon temporel choisi est cohérent avec la date de prochaine réinscription de ZYTIGA® dont le dépôt est prévu en janvier 2022..

Analyse HAS

La perspective est conforme.

Le choix d'un horizon temporel à 5 ans est acceptable.

8.2.2 Population cible

La population cible de ZYTIGA® correspond à la population cible de l'ensemble de ses indications, à savoir :

- Patients mHSPC HR NDx (demande d'extension d'indication) ;
- Patients mCRPC (indications dans lesquelles ZYTIGA® est déjà pris en charge).

► Population cible de l'indication évaluée (patients mHSPC HR NDx)

Incidence

Les dernières données publiées de l'INCa indiquent qu'en France, l'incidence réelle du cancer de la prostate en 2011 a été de **53 913 nouveaux cas**.

Patients au stade métastatique et hormono-sensibles

Une enquête réalisée par KANTAR HEALTH en 2016 a été mobilisée. Elle a porté sur l'interrogation de 98 praticiens prescripteurs (55% oncologues, 45% urologues) qui ont été interrogés sur la prise en charge de leurs patients diagnostiqués d'un cancer de la prostate métastatique hormono-sensible (récidive, stade localisé ou localement avancé ou encore d'un diagnostic d'emblée métastatique). 984 patients ont été considérés dans cette enquête.

Il a été observé que 18% des patients incidents atteints d'un cancer de la prostate étaient à un stade métastatique et hormono-sensibles, quel que soit le stade de diagnostic initial du cancer, soit environ 9 700 patients.

Patients diagnostiqués d'emblée au stade métastatique, hormono-sensibles

Parmi ces 9 700 patients, 55% ont été diagnostiqués d'emblée au stade métastatique hormono-sensible, soit environ 5 300 patients incidents (étude KANTAR HEALTH).

Ces données ont été confirmées par une étude fournie pour l'Office Parlementaire d'Evaluation des Politiques de Santé (OPEPS) sur le cancer de la prostate, estimant la part des stades métastatiques au diagnostic à 10%.

Patients diagnostiqués d'emblée au stade métastatique hormono-sensible à haut risque

Les facteurs de haut risque, tels que décrits dans l'essai LATITUDE, sont présents chez 54% des patients atteints d'un cancer de la prostate diagnostiqué d'emblée au stade métastatique hormono-sensible, soit chez environ 2 900 patients incidents (étude KANTAR HEALTH).

A partir de ces données, la population cible incidente de ZYTIGA® a été estimée à 2 882 patients dans l'indication mHSPC HR NDx⁵.

⁵ Dans son avis du 16 mai 2018 la Commission de la Transparence a estimé la population cible de ZYTIGA® à 2 500 patients.

► Population cible des indications déjà évaluées (patients mCRPC)

D'après les données déjà mobilisées :

- l'incidence du cancer de la prostate, a été estimée à 53 913 nouveaux cas (INCa 2011) ;
- la part des stades au diagnostic est estimée à (OPEPS) ;
 - 84% pour les stades localisés (n=45 287) ;
 - 3% pour les stades localement avancés (n=1 617) ;
 - 10% pour les stades métastatiques (n=5 392).

Patients au stade localisé au diagnostic évoluant vers un stade métastatique

Chez les 84% de patients diagnostiqués au stade localisé (environ 45 300 patients), d'après une publication de Avancès C. de 2008, le taux de progression vers un stade métastatique à cinq ans est de 5% en cas de stade localisé à la prostate (stade clinique T1 de la classification TNM), et il est compris entre 22 et 32% en cas d'atteinte capsulaire (stade clinique T2).

D'après la répartition des stades cliniques au diagnostic, T1 (27%) et T2 (58%), rapportés dans l'étude de l'OPEPS, le pourcentage de progression du stade localisé au stade métastatique serait alors d'environ 20%.

Soit un nombre de patients atteints d'un cancer de la prostate diagnostiqué au stade localisé et progressant vers un stade métastatique estimé à environ 9 058 patients.

Patients au stade localement avancé au diagnostic évoluant vers un stade métastatique

Les 3% de patients diagnostiqués au stade localement avancé (environ 1 600 patients) ont un taux de progression vers un stade métastatique de l'ordre de 40% à cinq ans selon Souilé et al. 2010.

Le nombre de patients atteints d'un cancer de la prostate diagnostiqués au stade localement avancé et progressant au stade métastatique est ainsi estimé à environ 646 patients.

Au total, le nombre de patients évoluant au stade métastatique est estimé à 15 096 patients par an (5 392 + 9 058 + 646).

Patients métastatiques non mHSPC HR NDx

Le nombre de patients au stade métastatique étant estimé à 15 096 patients par an, et le nombre de patients mHSPC HR NDx à 2 882 patients, cela revient à 12 214 (= 15 096 – 2 882) patients métastatiques non mHSPC HR NDx.

Patients métastatiques résistants à la castration

Les patients atteints d'un cancer métastatique de la prostate sont estimés être traités à 96% par hormonothérapie conventionnelle. Parmi ceux-ci, 48% deviennent résistants à la castration (avis CT JEVTANA®), soit environ 5 600 patients métastatiques résistants à la castration.

Patients mCRPC asymptomatiques ou peu symptomatiques, après échec d'un traitement par suppression androgénique et pour lesquels la chimiothérapie n'est pas encore cliniquement indiquée

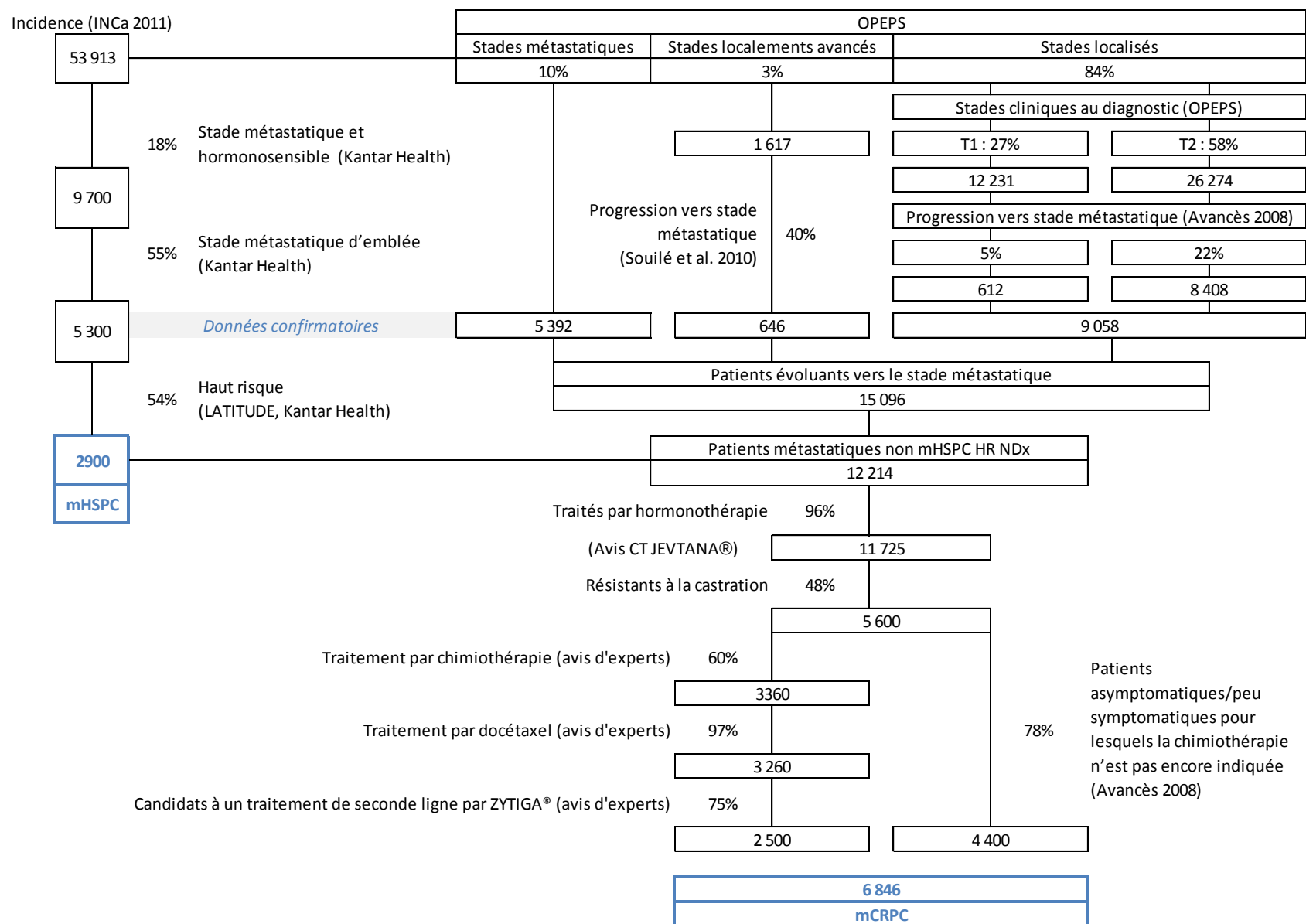
Parmi les patients atteints de cancer métastatique de la prostate résistants à la castration et naïfs de chimiothérapie, 78% des patients sont asymptomatiques ou peu symptomatiques (Avancès C. 2008), soit environ 4 400 patients.

Patients mCRPC dont la maladie a progressé pendant ou après une chimiothérapie à base de docétaxel

D'après avis d'experts, parmi les patients résistants à la castration, 60% des patients sont susceptibles de recevoir une chimiothérapie. Ces patients seraient traités à 97% par docétaxel en première ligne de chimiothérapie. Parmi ces patients, environ 75% seraient candidats à un traitement de seconde ligne par ZYTIGA®, soit environ 2 500 patients.

Au total, il est estimé que la population cible de ZYTIGA® chez les patients mCRPC non mHSCP de novo métastatiques, à haut risque de progression est de 6 846 patients.

Figure 19 : Calcul de la population cible (Source : à partir du rapport technique, mai 2018).



8.2.3 Scénarios comparés

L'analyse d'impact budgétaire compare deux scénarios : un ou ZYTIGA® est disponible dans l'indication mHSPC, et l'autre sans ZYTIGA® disponible.

Dans ces deux scénarios ZYTIGA® reste disponible au stade mCRPC (indications déjà inscrites au remboursement). Afin d'assurer la cohérence avec le modèle d'efficience, et pour tenir compte des intentions de prescriptions, le modèle d'impact budgétaire tiens compte de possibles retraitements par AA+ADT au stade mCRPC. Dans le modèle d'impact budgétaire, le retraitement est directement pris en compte dans le calcul des parts de marché.

8.2.3.1. Identification des interventions substituables

Le choix des interventions substituables à inclure dans l'analyse d'impact budgétaire repose sur :

- L'analyse des recommandations et des autorisations de mise sur le marché (AMM) ;
- L'analyse de la pratique actuelle française (études KANTAR HEALTH, AXESS RESEARCH, IMS Quintiles fournies par l'industriel) ;
- L'analyse des traitements susceptibles d'arriver sur le marché très prochainement.

Analyse des recommandations et des AMM

Les traitements retenus chez les patients mHSPC HR NDx sont les traitements qui bénéficient à ce jour d'une recommandation de prescription chez ces patients et qui sont utilisés en pratique clinique courante.

Pour les patients atteints d'un cancer métastatique de la prostate nouvellement diagnostiqué, il est recommandé en première ligne une castration chimique immédiate par suppression androgénique (ADT) constitué d'une hormonothérapie à base d'agonistes de la LH-RH (+/- associés à un anti-androgène de 1ère génération) ou à base d'un antagoniste de la LH-RH (*luteinising hormone releasing hormone*).

Au vu des résultats des essais CHAARTED, STAMPEDE et GETUG-AFU 15, la mise à jour des recommandations 2016-2018 de l'AFU (Association Française d'Urologie) a recommandé l'« hormono-chimiothérapie de première ligne pour le traitement des cancers de la prostate métastatiques hormono- et chimio-naïfs (...) en cas de cancers d'emblée métastatiques chez les patients dont l'état de santé est compatible avec l'usage de docétaxel » en dehors de son AMM. Elles précisent que « Le choix d'une hormono-chimiothérapie de première ligne, discuté de façon collégiale en RCP, doit résulter d'une décision partagée avec le patient et de l'évaluation de la balance risque/bénéfice » (niveau 1, grade A).

Analyse de la pratique actuelle en France

Dans le cadre de l'étude menée par KANTAR HEALTH France, fondée sur le recueil et l'analyse de cas patients mHSPC HR NDx entre novembre et décembre 2016 et leur prise en charge en France, il a été constaté que deux interventions étaient pratiquées en France :

- ADT seule
- docétaxel+ADT

Analyse des traitements susceptibles d'arriver sur le marché prochainement

L'industriel précise que plusieurs nouveaux traitements sont en cours d'essai cliniques chez les patients mHSPC. Cependant, l'accès en France de ses produits est attendu entre 2021 et 2022, soit la fin de l'horizon temporel de l'AIB présentée.

Les traitements retenus pour l'analyse, chez les patients mHSPC HR NDx, sont donc la suppression androgénique (ADT – Androgen Deprivation Therapy) seule et l'hormono-chimiothérapie (docétaxel+ADT), en plus de l'introduction ou non du traitement par AA+ADT.

Tableau 40 : Produits considérés dans la prise en charge de l'indication étudiée (Source : rapport technique, mai 2018).

Traitement considéré	Indications	Mode d'action	Posologie	Degré de substitution à ZYTIGA®
docétaxel+ADT	mCRPC (Pas d'indication dans le mHSPC)	Antinéoplasique	75 mg/m ² toutes les 3 semaines, 6 cures	Substituable
ADT seule	Cancer de la prostate métastatique	Agonistes et antagonistes de la LH-RH	Formes mensuelles, trimestrielles, semestrielles	Substituable
		Anti-androgènes	Journalières	

Afin de déterminer la composition des traitements par ADT, la distribution des traitements analogues de la LH-RH (formes mensuelles et trimestrielles) porteurs de l'indication « Cancer de la prostate métastatique » (leuproréline, goséréline, triptoréline) ainsi que des traitements anti-androgéniques (ciproterone, flutamide, nilutamide, bicalutamide) a été déterminée à parti d'avis d'experts (récolté via l'envoi de questionnaires à 13 praticiens).

D'après l'avis des experts interrogés, les traitements anti-androgéniques (CA-SODEX®/Bicalutamide, ANDROCUR®, FLUTAMIDE®) ne sont pas pris en compte dans le modèle. De plus, d'après les résultats de l'étude de Scailteux *et al.* qui décrit le traitement ADT prescrit chez 35 118 patients incidents entre 2010 et 2013 en France à partir d'une analyse du SNIIRAM, seuls 13% des patients reçoivent un traitement anti-androgénique, le plus souvent pour une durée d'un mois, à l'initiation de l'agoniste. De même, les traitements ELIGARD® (Triptoréline) et SALVACYL® (Leuproréline) n'étant pas indiqués dans l'indication mHSCP, ils ne seront pas pris compte dans le modèle. Ainsi, la répartition des traitements pour le bras ADT seule utilisée dans le modèle est présentée dans le Tableau 41 ci-dessous.

Tableau 41 : Distribution des traitements ADT et coût moyen d'acquisition de l'ADT aux stades mHSPC HR NDx et mCRPC (Source : rapport technique, mai 2018).

Traitement	Part des patients mHSPC HR NDx	Part des patients mCRPC
ZOLADEX® 10,8 mg (goséréline)	■	■
ENANTONE® LP 11,25 mg (leuproréline)	■	■
ENANTONE® LP 30 mg (leuproréline)	■	■
DECAPEPTYL® LP 11,25 mg (triptoréline)	■	■
DECAPEPTYL® LP 3 mg (triptoréline)	■	■
DECAPEPTYL® LP 22,5 mg (triptoréline)	■	■
GONAPEPTYL® 3,75 mg (triptoréline)	■	■
FIRMAGON® 80 mg (dégarelix)	■	■

Interventions retenues pour le stade mCRPC (lignes ultérieures de traitement)

Au stade mCRPC, les traitements retenus sont ceux ayant au moins une indication chez ces patients. Il s'agit de ZYTIGA®, XTANDI®, JEVTANA® et docétaxel. L'industriel précise ne pas avoir retenu le Radium-223 (XOFIGO®) compte tenu de sa très faible utilisation dans le contexte français.

8.2.3.1. Définition des scénarios à comparer

► Scénario SANS ZYTIGA® chez les patients mHSPC HR NDx

Au stade mHSPC

Afin de documenter les parts de marché du modèle, diverses études de marché ont été utilisées dans l'objectif de disposer d'un suivi de prescription aux stades mCRPC et mHSPC HR NDx.

Dans le cadre de l'étude menée par KANTAR HEALTH France (« Prise en charge du cancer de la prostate métastatique », décembre 2016), 98 praticiens prescripteurs (55% oncologues, 45% urologues) ont été interrogés. Après détermination des intentions de prescription sur les cas documentés, les parts de marchés projectives sont recalculées en considérant le scénario de disponibilité hypothétique du produit sur le marché.

En parallèle, l'étude de marché « m1 prescription tracker » menée par AXESS RESEARCH France (dernière vague réalisée en Novembre-Décembre 2016), auprès de 100 praticiens prescripteurs (55% oncologues, 45% urologues) permet de suivre les initiations de traitement au stade mHSPC HR NDx avec deux ans d'historique.

Tableau 42 : Parts de marché des comparateurs au stade mHSPC en l'absence de ZYTIGA® (au stade mHSPC HR NDx) (Source : rapport technique, mai 2018).

mHSP HR NDx	2018	2019	2020	2021	2022
ADT seule	■	■	■	■	■
docétaxel+ADT	■	■	■	■	■

Au stade mCRPC

Les parts de marché des différents protocoles utilisées dans le modèle pour le stade mCRPC sont issues de l'étude menée par IMS Quintiles (Harmony Prostate cancer tracker – Août 2017). 70 praticiens prescripteurs (50% Oncologues, 50% urologues) sont interrogés tous les 2,5 mois via un recueil de cas patients actuellement pris en charge pour un cancer de la prostate métastatique résistant à la castration (mCRPC). Menée depuis 2014, cette étude vise à assurer le suivi des parts de marché des différents protocoles dans le temps sur la base de 380-400 cas patients recueillis en moyenne par vague.

Ces parts de marchés sont appliquées aussi bien aux patients mCRPC progressant depuis le stade mHSPC qu'aux patients non progressifs du stade mHSPC (la répartition n'ayant pas lieu d'être modifiée dans le cas où AA+ADT n'est pas disponible au stade mHSPC).

Tableau 43 : Parts de marché des traitements au stade mCRPC (scénario « sans » ZYTIGA® au stade mHSPC HR NDx) (Source : rapport technique, mai 2018).

mCRPC (LPC/LaPC)	2018	2019	2020	2021	2022
ZYTIGA®+ADT	■	■	■	■	■
docétaxel+ADT	■	■	■	■	■
XTANDI®+ADT	■	■	■	■	■
JEVTANA®+ADT	■	■	■	■	■

► Scénario AVEC ZYTIGA® chez les patients mHSPC HR NDx

Au stade mHSPC

Pour estimer les nouvelles parts de marché dans l'indication mHSPC HR NDx suite à la mise à disposition de ZYTIGA®, il a été considéré que la prise en charge dans cette indication sera étendue en octobre 2018.

Les parts de marché de l'AA+ADT, ADT seule et docétaxel+ADT entre 2018 et 2022 et leurs évolutions sont fondées sur les projections issues des mêmes études de marché que celles mobilisées dans le cadre de la définition du scénario « sans ZYTIGA® disponible ».

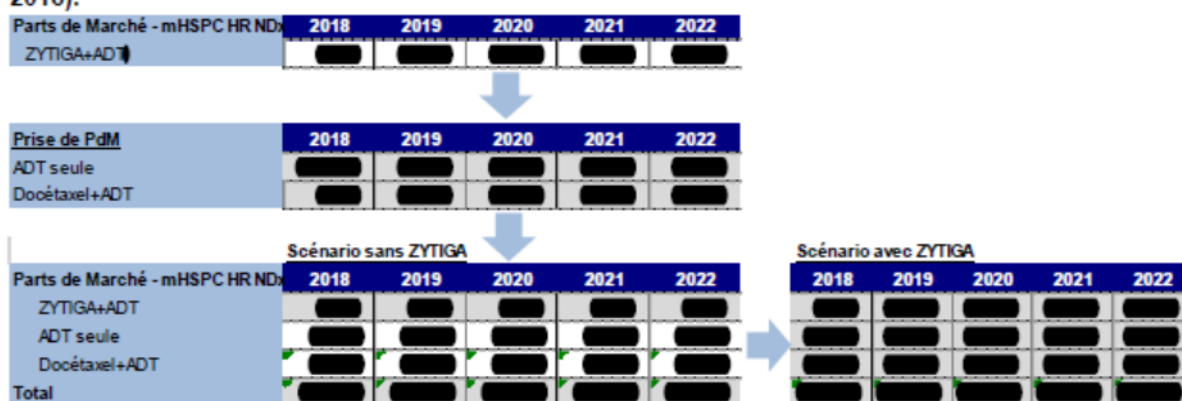
Tableau 44. Projections de parts de marché de ZYTIGA® chez les patients mHSPC HR NDx (Source : rapport technique, mai 2018).

	2018	2019	2020	2021	2022
ZYTIGA®+ADT					

Tableau 45. Hypothèses de prises de parts de marché par ZYTIGA® sur ses comparateurs au stade mHSPC HR NDx (Source : rapport technique, mai 2018).

	2018	2019	2020	2021	2022
ADT seule					
docétaxel+ADT					

Figure 20 : Calcul des parts de marché au stade mHSPC HR NDx (Source : rapport technique, mai 2018).



Ainsi, les projections de parts de marché d'AA+ADT (Tableau 44) sont soustraites de celles des comparateurs selon la répartition estimée (Tableau 45). Pour les comparateurs, cette substitution s'applique aux parts de marché estimées pour le scénario sans ZYTIGA® disponible (Tableau 42). Les parts de marchés ainsi calculées (**Erreur ! Source du renvoi introuvable.**) permettent de éfinir la répartition des traitements au stade mHSPC dans le cas où le traitement par AA+ADT est disponible (Tableau 46).

Tableau 46. Parts de marché des traitements chez les patients mHSPC HR NDx (Source : rapport technique, mai 2018).

	2018	2019	2020	2021	2022
ZYTIGA®+ADT					
ADT seule					
docétaxel+ADT					

Au stade mCRPC

Pour définir la répartition des traitements au stade mCRPC, deux situations sont possibles :

- Pour les patients ayant progressé depuis le stade mHSPC

Compte tenu de la part des patients déjà traités par AA+ADT au stade mHSPC (Tableau 46) la part de marché de AA+ADT au stade mCRPC pour les patients en progression du stade mHSPC est calculée selon les projections dans l'indication mCRPC (Tableau 43) déduction faite de la part des patients déjà traités.

Par exemple : pour l'année 2020, les [] % de parts de marché de AA+ADT au stade mHSPC (Tableau 46) pour l'année précédente est déduite des [] % de parts de marché d'AA+ADT au stade mCRPC (Tableau 43) soit [] % (Tableau 47).

Le delta de part de marché est réparti entre les autres interventions au stade mCRPC selon leur part de marché respective.

Par exemple : pour l'année 2020, les [] % (Tableau 43) - [] % (Tableau 47) = [] % de parts de marché retranchées pour le traitement par AA+ADT au stade mCRPC suite à ce même traitement au stade mHSPC sont réparties à hauteur de [] % pour docétaxel+ADT, [] % pour XTANDI®+ADT et [] % JEVANA®+ADT (Tableau 43) pour obtenir la répartition observée dans le Tableau 47.

Tableau 47. Parts de marché des traitements des patients mCRPC, diagnostiqués au stade mHSPC HR NDx (Source : modèle d'impact budgétaire, mai 2018).

mCRPC	2018	2019	2020	2021	2022
ZYTIGA®+ADT	[]	[]	[]	[]	[]
docétaxel+ADT	[]	[]	[]	[]	[]
XTANDI®+ADT	[]	[]	[]	[]	[]
JEVANA®+ADT	[]	[]	[]	[]	[]

- Pour les patients n'ayant pas progressé du stade mHSPC

La répartition des parts de marché présentées dans le Tableau 43 a été conservée, l'impact de l'arrivée du traitement par AA+ADT au stade mHSPC n'impactant pas les patients traités d'emblée au stade mCRPC.

Analyse HAS

Les deux scénarios AVEC et SANS AA+ADT au stade mHSPC sont adaptés pour répondre à l'objectif de l'AIB.

Les sources mobilisées pour documenter les parts de marché sont fournies.

La prise en compte de l'impact de l'introduction du traitement par AA+ADT au stade mHSPC sur son utilisation au stade mCRPC est cohérente avec l'objectif de l'AIB.

Néanmoins, les modalités de calcul des parts de marché au stade mCRPC pour les patients progressant du stade mHSPC soulèvent quelques incohérences par rapport au rationnel présenté. En effet, les modalités et hypothèses de possibilité de retraitements par AA+ADT d'un stade à l'autre ne sont pas claires, y compris suite à l'échange technique. Le calcul de ces parts de marché de l'industriel (Tableau 47) se fonde sur les pourcentages (parts de marché) et non le nombre de patients susceptibles d'être déjà traités puis retraités par AA+ADT. Les multiplications de pourcentages ne s'appliquant pas à un nombre de patient initial identique conduisent à des incohérences. Par exemple, pour l'année 2020 :

- Le nombre de patients progressant sous AA+ADT au stade mHSPC et ne devant plus être retraités par AA+ADT est de **xx** patients.

- D'après le calcul de l'industriel (ajustement de la part de marché d'AA+ADT au stade mCRPC selon la part de marché au stade mHSPC), **xx** % des patients progressant du stade mHSPC vers le stade mCRPC (soit **xx** patients progressant) ne doivent plus être retraités par AA+ADT (mais par un des autres traitements disponible au stade mCRPC), soit **xx** patients.

Au final, ces incohérences ne permettent pas de savoir clairement quel est le statut de l'hypothèse de possibilité de retraitement par AA+ADT pour les patients progressant du stade mHSPC vers le stade mCRPC. Les sorties du modèle selon les calculs de l'industriel semblent conservatrices (possibilité de retraiter des patients par AA+ADT, sans minoration du coût de traitement au stade mCRPC) mais les hypothèses et méthodes de calcul auraient méritées d'être explicitement détaillées.

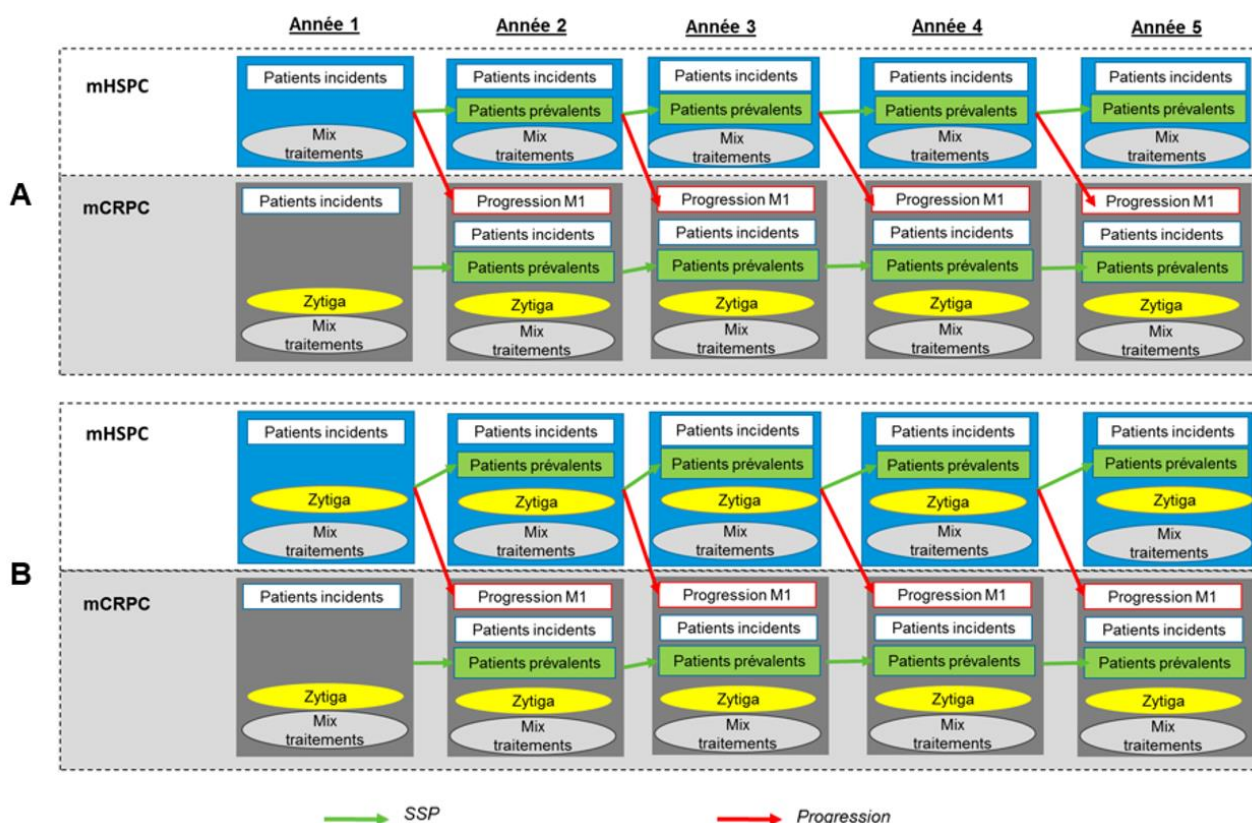
8.2.4 Méthode et hypothèses

Le modèle de l'AIB est un modèle dynamique à cohortes ouvertes successives.

Les cohortes incidentes aux stades mHSPC et mCRPC ont été calculées au paragraphe 8.2.2 Population cible. Le modèle prend également en compte la proportion de patients progressant du stade mHSPC vers le stade mCRPC. Les cohortes de « patients prévalents » correspondent aux patients n'ayant pas encore progressés ou décédés et qui sont traités et suivis les années suivant leur entrée dans la modélisation.

Pour chacun des traitements retenus, la population rejointe annuelle est estimée à partir des données de parts de marché définies et de la population cible de l'année considérée.

Figure 20. Structure du modèle pour les scénarios « sans » (A) et « avec » (B) ZYTIGA® au stade mHSPC HR NDx (Source : rapport technique, mai 2018).



A chaque cycle d'une année, la population rejointe débute un traitement et le poursuit jusqu'à progression ou décès (avec un maximum de 6 cycles pour docétaxel+ADT).

Ainsi, le modèle repose sur les taux de progression et de mortalité médians estimés dans le cancer de la prostate et non pas sur les courbes de survie globale et sans progression des différents traitements modélisés dans le modèle d'efficacité. Pour chaque traitement, aux stades mHSPC ou mCRPC, un taux de mortalité annuel est appliqué pour considérer que certains patients décéderont chaque année. Les valeurs utilisées pour la survie globale et la survie sans progression sous les différents dans chacun des stades de la maladie.

Tableau 48 : Durées moyennes de traitements appliquées dans le modèle (Source : rapport technique, mai 2018).

	Type de traitement	SSP médiane / Durée de traitement	Source
mHSPC HR NDx			
ZYTIGA® +ADT*	Jusqu'à progression	33 mois	LATITUDE
ADT seule	Jusqu'au décès	NA	NA
docétaxel+ADT*	Durée fixe	4,5 mois	RCP
mCRPC			
ZYTIGA® +ADT*	Les patients sont toujours sous traitements, le passage entre les différentes lignes de traitement est supposé être capturé dans le calcul des parts de marché		
docétaxel+ADT*			
XTANDI® +ADT*			
JEVTANA® + ADT*			

Tableau 49 : Durées médianes de SG et SSP des traitements appliquées dans le modèle (Source : rapport technique, mai 2018).

	SG	SSP	Référence
mHSPC HR NDx			
ZYTIGA®+ADT	51,7 mois	33,0 mois	SG : LATITUDE, ITT (extrapolée Gamma G) SSP : LATITUDE, ITT
ADT seule	32,3 mois	14,8 mois	SG : CHAARTED, HV SSP : LATITUDE, ITT
docétaxel+ADT	49,2 mois	24,3 mois	SG : CHAARTED, HV SSP : GETUG-AFU 15 (RR de SSP radiologique chez HV appliquée à la SSP radiologique médiane avec ADT seule de LATITUDE)
mCRPC (+ADT ; SG uniquement)			
ZYTIGA®	34,7 mois		COU-AA-302
docétaxel	18,9 mois		Tannock et al. 2004
XTANDI®	32,4 mois		Beer et al. 2014
JEVTANA®	15,1 mois		TROPIC (de Bono et al. 2010)

Pour chaque scénario le coût total est estimé en faisant la somme des coûts retenus pour les années 1 à 5. Les postes de coûts considérés dans le modèle d'impact budgétaire sont les mêmes que ceux du modèle d'efficience. Ces coûts sont estimés pour chaque ligne de traitement et chaque alternative thérapeutique en fonction de leur part de marché respective dans chaque scénario.

L'impact budgétaire annuel correspond à la différence entre les dépenses des scénarios « avec » et « sans » AA+ADT disponible au stade mHSPC pour les années 1 à 5. L'impact budgétaire total correspond à la somme des impacts budgétaires pour les années 1 à 5.

Analyse HAS

La structure du modèle est cohérente avec l'objectif de l'AIB et l'évolution de la pathologie et de sa prise en charge.

L'hypothèse de prise de traitement continue au stade mCRPC, dont la répartition selon en séquences serait captée par les parts de marché, ne semble pas introduire de distorsion dans le coût de traitement par patient entre les deux scénarios comparés. Cela semble également cohérent avec l'horizon temporel de court terme de l'AIB.

Les durées de traitement et de survie globales reposent sur des choix (sources, populations d'analyse ou méthode d'extrapolation) différents de ceux effectués pour du modèle médico-économique et qui auraient mérités d'être discutés.

8.3 Mesure et valorisation des coûts

Comparativement à l'évaluation de l'efficacité, et conformément aux perspectives relatives aux deux évaluations, les postes de coûts considérés sont identiques. Seule leur valorisation diffère :

- les coûts hospitaliers ont été estimés dans l'AIB selon les tarifs publiés par l'ATIH (GHS, versus l'Echelle Nationale des Coûts pour l'étude d'efficacité) ;
- les coûts des consultations médicales sont estimés sur la base des tarifs de l'Assurance Maladie Obligatoire sans tenir compte des dépassements d'honoraires (tandis que ceux-ci sont considérés dans l'étude d'efficacité) ;
- les coûts de transport n'intègrent que la part remboursée par l'AMO.

Concernant la mesure des événements indésirables et osseux survenant au stade mCRPC, les fréquences de survenue dépendent des traitements reçus à ce stade telles que rapportées dans le Tableau 50 pour les EI et le Tableau 51 pour les événements osseux ci-dessous.

Tableau 50 : Fréquence des événements indésirables de grade 3/4 (Source : rapport technique, mai 2018).

	ZYTIGA® + ADT mHSPC HR NDx (LATITUDE)	ADT seule (LATITUDE)	docétaxel + ADT mHSPC (CHAARTED)	ZYTIGA® + ADT mCRPC (COU- AA-302)	docétaxel+ADT mCRPC (Tannock 2004)	JEVTANA® + ADT (TROPIC)	XTANDI® + ADT (AFFIRM)
Hypertension	20,3%	10,0%	NR*	2,5%	NR*	0,0%*	2,0%
Hypokaliémie	10,4%	1,3%	NR*	2,6%	NR*	0,0%*	0,0%*
Hyperglycémie	4,5%	3,0%	NR*	NR*	NR*	0,0%*	0,0%*
Elévation ALAT	5,5%	1,3%	NR*	5,9%	NR*	0,0%*	0,0%*
Elévation ASAT	4,4%	1,5%	NR*	3,3%	NR*	0,0%*	0,0%*
Douleur osseuse	3,4%	2,8%	NR*	4,4%	NR*	0,8%	2,3%
Douleur au dos	2,3%	2,0%	NR*	5,4%	NR*	3,8%	5,0%
Douleur aux extrémités	1,2%	2,0%	NR*	3,0%	NR*	0,0%*	1,8%
Anémie	2,5%	4,5%	0,5%	5,6%	5,0%	3,5%	7,8%
Fatigue	1,7%	2,3%	1,7%	6,4%	5,0%	4,9%	6,3%
Réaction allergique*	0,2%	0,0%	0,9%	0,0%	0,0%	0,0%*	0,0%*
Neutropénie	0,5%	0,8%	4,8%	2,2%	32,0%	21,0%	0,0%*
Neutropénie fébrile	0,2%	0,0%	2,6%	0,4%	3,0%	7,3%	0,0%

* Pour les fréquences notées « NR » ou égale à 0% dans ce tableau, le modèle a pris en compte les fréquences implémentées pour le bras ADT seule.

Méthode et hypothèses :

- Les taux d'EI de grade 3/4 sont ceux observés dans les essais cliniques. À défaut, les taux rapportés dans les RCP des traitements retenus, spécifiques des stades mHSPC HR NDx et mCRPC ont été utilisés. La base de données Drugdex était interrogée en dernier recours.
- Quand une fréquence n'était disponible que pour les patients mHSPC HR NDx ou mCRPC, celle-ci était appliquée aux deux populations. Le taux d'EI correspondant à l'ADT seule était associé aux traitements associés à l'ADT quand la donnée spécifique était manquante.

- Les EI liés à la prednisone ont été considérés négligeables au regard de ceux induits par les autres traitements et n'ont donc pas été pris en compte dans le modèle d'impact budgétaire.

Tableau 51. Fréquences des événements osseux appliquées aux patients mCRPC (non progressseurs d'un stade mHSPC HR NDx) par bras de traitement (Source : rapport technique, mai 2018).

Événement	ZYTIGA® +ADT	docétaxel+ADT	XTANDI® +ADT	JEVTANA® +ADT
Fracture pathologique	6,0%	6,0%	6,8%	6,0%
Compression médullaire	7,3%	7,3%	11,9%	7,3%
Radiothérapie osseuse	24,0%	24,0%	24,0%	24,0%
Chirurgie osseuse	1,7%	1,7%	1,7%	1,7%
Source	Etude 301	Hypothèse = ZYTIGA	Etude AFFIRM	Hypothèse = ZYTIGA

Analyse HAS

Les ressources consommées et les coûts sont identiques à l'analyse de l'efficience, à l'exception de trois postes de coûts impactés par le changement de perspective et qui ont été modifiés en conséquence. Ceux-ci ont fait l'objet d'une analyse critique détaillée dans l'annexe 5.

Les coûts des événements indésirables et osseux survenant au stade mCRPC ont été ajustés des fréquences de survenues propres à chaque traitement, autant que possible à partir des données disponibles. C'est donc une méthode plus précise qui est adoptée pour l'AIB comparativement à celle retenue pour l'analyse de l'efficience à ce stade de la pathologie.

A la différence de l'analyse d'efficience, les coûts n'ont pas été actualisés, ce qui est conforme à la conduite d'une AIB.

8.4 Résultats de l'analyse d'impact budgétaire

8.4.1 Populations rejointes simulées par le modèle

Le tableau suivant présente le nombre de patients ayant initié un traitement (populations rejointes) par chacune des stratégies considérées, et d'après les hypothèses de parts de marché de l'industriel, aux différents stades de la maladie au cours des années 2018 à 2022 pour les 2 scénarios comparés dans l'AIB.

Tableau 52 : Populations annuelles rejointes pour chaque stade, traitement et scénario de l'AIB (Source : rapport technique, mai 2018).

		2018	2019	2020	2021	2022	TOTAL
mHSPC HR NDx							
Scénario "sans" ZYTIGA® +ADT							
Population rejointe	ADT seule	████	████	████	████	████	████
	docétaxel+ADT	████	████	████	████	████	████
Scénario "avec" ZYTIGA® +ADT							
Population rejointe	ZYTIGA® +ADT	████	████	████	████	████	████
	ADT seule	████	████	████	████	████	████
	docétaxel+ADT	████	████	████	████	████	████
mCRPC							
Scénario "sans" ZYTIGA® +ADT							
Population rejointe	ZYTIGA® +ADT	████	████	████	████	████	████
	docétaxel+ADT	████	████	████	████	████	████
	XTANDI® +ADT	████	████	████	████	████	████
	JEVTANA® +ADT	████	████	████	████	████	████
Scénario "avec" ZYTIGA® +ADT							
Population rejointe	ZYTIGA® +ADT	████	████	████	████	████	████
	docétaxel+ADT	████	████	████	████	████	████
	XTANDI® +ADT	████	████	████	████	████	████
	JEVTANA® +ADT	████	████	████	████	████	████

Au stade mHSPC, l'introduction du traitement par AA+ADT modifie principalement la population initiant un traitement par ADT seule (████ % sur 5 ans), et ██████ celle traitée par Docétaxel+ADT (████ %).

Au stade mCRPC, l'introduction du traitement par AA+ADT au stade mHSPC entraîne une légère baisse des patients traités █████% sur 5 ans) du fait d'une moindre progression au stade mHSPC pour les patients bénéficiant d'un traitement plus précoce par AA+ADT. Il est également observé une diminution dans la part de patients traités par AA+ADT au stade mCRPC (████ % vs - █████ % pour les autres traitements), en lien avec les hypothèse des parts de marché, du fait d'un moindre retraitement par AA+ADT au stade mCRPC pour les patients progressant du stade MHSPC et déjà traités par AA+ADT.

8.4.2 Coût total et coût désagréé par poste avec et sans ZYTIGA®

Tableau 53 : Résultats annuels par poste de coûts, pour le scénario « sans » ZYTIGA® chez les patients mHSPC HR NDx (Source : rapport technique, mai 2018).

	2018	2019	2020	2021	2022	TOTAL
mHSPC HR NDx						
Acquisition traitements						
ZYTIGA®						
Autres						
Administration traitements						
Événements Indésirables						
Suivi						
TOTAL						
mCRPC						
Acquisition traitements						
ZYTIGA®						
Autres						
Administration traitements						
Événements Indésirables						
Suivi						
TOTAL						
Total						
Coût total (mHSPC HR NDx et mCRPC)						

Tableau 54 : Résultats annuels par poste de coûts, pour le scénario « avec » ZYTIGA® chez les patients mHSPC HR NDx (Source : rapport technique, mai 2018).

	2018	2019	2020	2021	2022	TOTAL
mHSPC HR NDx						
Acquisition traitements						
ZYTIGA®						
Autres						
Administration traitements						
Événements Indésirables						
Suivi						
TOTAL						
mCRPC						
Acquisition traitements						
ZYTIGA®						
Autres						
Administration traitements						
Événements Indésirables						
Suivi						
TOTAL						
Ensemble des indications						
Coût total (mHSPC HR NDx et mCRPC)						

8.4.3 Impact budgétaire

Tableau 55 : Résultats de l'analyse d'impact budgétaire de l'introduction de ZYTIGA® chez les patients mHSPC HR NDx (Source : rapport technique, mai 2018).

	2018	2019	2020	2021	2022	TOTAL
mHSPC HR NDx						
Acquisition traitements						
ZYTIGA®						
Autres						
Administration traitements						
Evénements Indésirables						
Suivi						
TOTAL						
mCRPC						
Acquisition traitements						
ZYTIGA®						
Autres						
Administration traitements						
Evénements Indésirables						
Suivi						
TOTAL						
Ensemble des indications						
Impact budgétaire						

Analyse HAS

L'impact budgétaire associé à l'introduction du ZYTIGA® au stade mHSPC, est estimé à environ XXXX € sur cinq ans.

Cela correspond à une augmentation de XXXX % de la dépense prévisionnelle dans les indications évaluées (XXXX % au stade mHSPC, la dépense prévisionnelle passant de XXXX M€ à XXXX M€ en cas d'introduction de ZYTIGA®, et XXXX % au stade mCRPC).

La dépense additionnelle se compose principalement par le coût d'acquisition de ZYTIGA® au stade mHSPC XXXX €.

Ce coût est compensé au stade mHSPC par des économies (XXXX €) réalisées sur les coûts d'administration lié à un moindre recours au docétaxel+ADT (administré par voie IV).

Au stade mCRPC, des économies sont également générées (XXXX €) par l'introduction de du ZYTIGA® au stade mHSPC du fait d'une moindre progression des patients provenant du stade mHSPC, ainsi que d'un moindre recours à un traitement ultérieur par ZYTIGA®.

Pour le reste des patients mCRPC (non progressseurs d'un stade mHSPC, soit 6 900 patients annuels), les coûts sont strictement identiques quelle que soit la disponibilité du ZYTIGA® au stade mHSPC. Il convient de noter que c'est dans cette partie des indications de ZYTIGA® que la dépense est la plus importante : XXXX € sur 5 ans. En comparaison, même avec l'introduction de ZYTIGA® au stade mHSPC cette indication ne représenterait que XXXX % de la dépense totale toutes indications confondues.

8.5 Analyses de sensibilité du modèle d'impact budgétaire

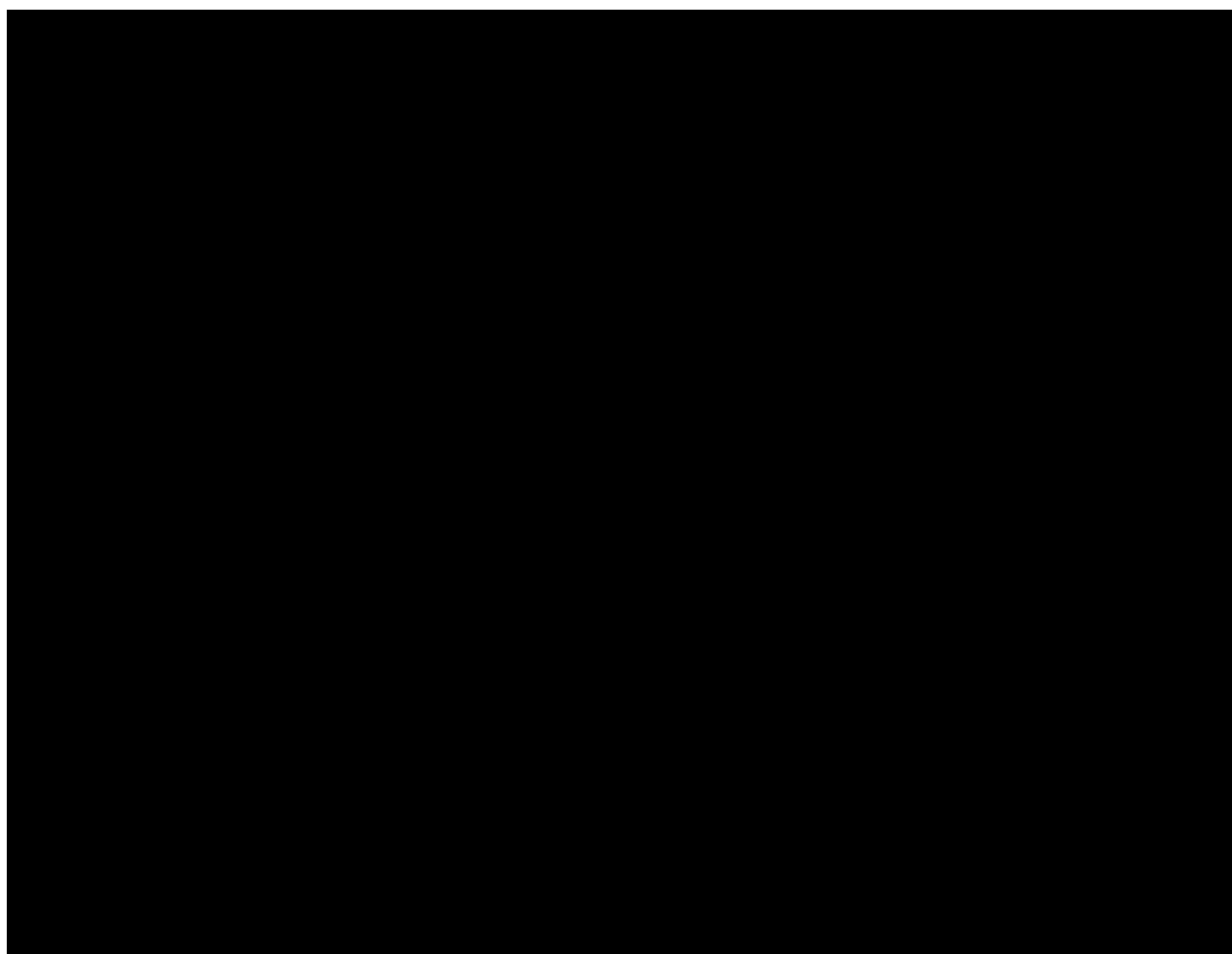
Une analyse de sensibilité déterministe a été menée sur les principaux paramètres du modèle d'impact budgétaire, à savoir :

- Coût d'acquisition des traitements
- Coût d'administration des traitements IV
- Durée de traitement au stade mHSPC HR NDx
- Survie par traitement aux stades mCRPC et mHSPC
- Surface corporelle moyenne
- Taux d'événements indésirables

Une variation arbitraire de plus ou moins 20% est appliquée aux paramètres.

Les résultats de cette analyse sur les paramètres ayant le plus d'impact sur les résultats sont présentés Figure 21.

Figure 21 : Résultats de l'analyse de sensibilité déterministe (Source : rapport technique, mai 2018).



Analyse HAS

L'incertitude sur les principaux paramètres de la modélisation a été explorée.

Des analyses en scénarios sur les parts de marché de ZYTIGA® au stade mHSPC auraient dû être menées.

Parmi les paramètres testés, le coût de ZYTIGA® se détache très largement en termes d'impact sur les résultats de l'AIB puisque pour une variation de prix de $\pm 20\%$, l'impact budgétaire varie de $\pm 26\text{M€}$ (20%). Les autres paramètres testés ont un impact marginal sur les résultats de l'AIB.

Suite à l'échange technique, l'industriel a fait parvenir une version actualisée du modèle d'impact budgétaire mettant à jour les parts de marché conformément aux éléments de réponse à l'échange technique. Les modifications concernent les parts de marché des patients mHSPC progressant au stade mCRPC, permettant de prendre en compte un possible retraitement par AA+ADT. La nouvelle répartition et les résultats de cette analyse sont présentés dans les tableaux ci-dessous (valeurs modifiées en bleu). L'industriel indique que la répartition est issue des outils de prévision internes à JANSSEN.

Tableau 56. Parts de marché des traitements des patients mCRPC, diagnostiqués au stade mHSPC HR NDx (Source : mise à jour du modèle d'impact budgétaire, juin 2018).

mCRPC	2018	2019	2020	2021	2022
ZYTIGA®+ADT					
docétaxel+ADT					
XTANDI®+ADT					
JEVTANA®+ADT					

Tableau 57 : Populations annuelles rejointes pour chaque stade, traitement et scénario de l'AIB (Source : mise à jour du modèle d'impact budgétaire, juin 2018).

		2018	2019	2020	2021	2022	TOTAL
mHSPC HR NDx							
Scénario "sans" ZYTIGA®+ADT							
Population rejointe	ADT seule						
	docétaxel+ADT						
Scénario "avec" ZYTIGA®+ADT							
Population rejointe	ZYTIGA®+ADT						
	ADT seule						
	docétaxel+ADT						
mCRPC							
Scénario "sans" ZYTIGA®+ADT							
Population rejointe	ZYTIGA®+ADT						
	docétaxel+ADT						
	XTANDI®+ADT						

	JEVTANA®+ADT						
Scénario “avec” ZYTIGA®+ADT							
Population rejointe	ZYTIGA®+ADT						
	docétaxel+ADT						
	XTANDI®+ADT						
	JEVTANA®+ADT						

Le scénario « sans ZYTIGA® » disponible au stade mHSPC étant impacté, les coûts totaux sont repris uniquement pour le scénario « avec ZYTIGA® ».

Tableau 58 : Résultats annuels par poste de coûts, pour le scénario « avec » ZYTIGA® chez les patients mHSPC HR NDx (Source : mise à jour du modèle d'impact budgétaire, juin 2018).

	2018	2019	2020	2021	2022	TOTAL
mHSPC HR NDx						
Acquisition traitements						
ZYTIGA®						
Autres						
Administration traitements						
Événements Indésirables						
Suivi						
TOTAL						
mCRPC						
Acquisition traitements						
ZYTIGA®						
Autres						
Administration traitements						
Événements Indésirables						
Suivi						
TOTAL						
Ensemble des indications						
Coût total (mHSPC HR NDx et mCRPC)						

Comparativement à l'analyse initiale, le coût de traitement total à 5 ans au stade mCRPC est augmenté de ■■■■ € (■■■■ %), la dépense au stade mHSPC n'étant pas impactée par la mise à jour.

Tableau 59 : Résultats de l'analyse d'impact budgétaire de l'introduction de ZYTIGA® chez les patients mHSPC HR NDx (Source : mise à jour du modèle d'impact budgétaire, juin 2018).

	2018	2019	2020	2021	2022	TOTAL
mHSPC HR NDx						
Acquisition traitements						
ZYTIGA®						
Autres						
Administration traitements						
Événements Indésirables						
Suivi						
TOTAL						
mCRPC						
Acquisition traitements						
ZYTIGA®						
Autres						
Administration traitements						
Événements Indésirables						
Suivi						
TOTAL						
Ensemble des indications						
Impact budgétaire						

Comparativement à l'analyse initiale, l'impact budgétaire à 5 ans est augmenté de ■■■■ € (■■■■%).

9. Annexe 7 – Echange avec l'industriel

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

L'industriel a adressé des réponses écrites à la HAS.

Échange technique

Les éléments en gras doivent être traités en priorité. Lorsque des modifications de la modélisation sont réalisées, une mise à jour de l'ensemble des analyses doit être fournie. Un rapport technique et une version du modèle mis à jour en conséquence sont attendus, permettant un suivi des modifications effectuées (modifications apparentes dans le rapport technique).

Les auteurs sont invités à justifier certains choix, et faute d'arguments solides, à les modifier dans l'analyse de référence.

Analyse de référence actuelle	Modifications proposées	Question
→ Horizon temporel : 15 ans	10 ans (AS : 5 et 15 ans)	1
Modélisation de l'effet traitement via l'application d'un HR	Méthode adaptée en fonction de la vérification ou non de l'hypothèse de proportionnalité des risques	7 et 0
Impact de l'arrêt de traitement lié aux EI uniquement en termes de coûts	Modélisation de l'impact sur la qualité de vie de l'arrêt de traitement lié aux EI	22
Pas de coût lié à la fin de vie	Application d'un coût lié à la fin de vie	30

Horizon temporel

1. **Compte tenu du pronostic vital mauvais des patients concernés et des résultats obtenus par la modélisation (moins de 2% des patients encore en vie à 10 ans), il est attendu que l'analyse de référence prenne en compte un horizon temporel plus court (10 ans plutôt que 15 ans).**

Modélisation

Structure du modèle, estimations des proportions de patients dans les états du modèle, extrapolation

2. Concernant les arrêts de traitement, pourriez-vous confirmer que le traitement par acétate d'abiratéronne (AA) est interrompu dès que la maladie progresse ? Si c'est le cas, pourriez-vous prendre en compte la possibilité d'arrêter le traitement avant la progression de la maladie au stade mCRPC en cas d'EI ? En effet, dans l'essai LATITUDE, il y a plus d'arrêt du traitement suite à un EI dans le bras AA+ADT que dans le bras ADT seule (3.5% versus 1.8%).
3. Pourriez-vous préciser quelle est la proportion de patients encore à risque de décès et à risque de progression radiologique dans les deux bras de traitement à la fin du suivi de l'essai LATITUDE ?

Explication de la question : Il est indiqué p.64 qu'une proportion importante de patients était toujours en vie ou sans progression au moment de la dernière analyse de l'essai LATITUDE ; ces proportions ne sont pas précisées, la durée de suivi de l'essai non plus.

Concernant l'ajustement et l'extrapolation des courbes de survie du bras ADT seule :

4. Pourriez-vous comparer les données observées dans le bras ADT seule de l'essai LATITUDE et les estimations obtenues par les différents modèles paramétriques testés ?

Explication de la question : Il est attendu que soit présenté le pourcentage de patients décédés, le pourcentage de patients ayant progressé, à différents temps d'observation, et ce tel qu'observé dans l'essai dans le bras ADT seule et tel qu'estimé par les modèles paramétriques. Proposition de tableau à titre indicatif.

Modèle paramétrique	Patients ayant progressé			Patients décédés		
	Données observées de l'essai LATITUDE	Données simulées Modèle 1	Données simulées Modèle 2	Données observées de l'essai LATITUDE	Données simulées Modèle 1	Données simulées Modèle 2
Temps 1	%	%	%	%	%	%
Temps n	%	%	%	%	%	%

5. Concernant l'ajustement et l'extrapolation des courbes de SG :

- a. Pourriez-vous nous confirmer que la distribution Gamma G conduit à un pourcentage de vivants à 10 ans supérieur à 2% ?

Explication de la question : Dans le tableau 20 p.68, il est indiqué que la loi Gamma G conduit à 2% de vivants à 10 ans alors que sur la figure 11 ce pourcentage semble supérieur. De plus une incohérence est notée entre le texte et le tableau 22 sur la plausibilité clinique de la fonction Gamma.

- b. Pourriez-vous tester en analyse de sensibilité l'ajustement et l'extrapolation de la courbe de survie globale du bras ADT seule par une distribution Gamma G ? Ce scénario ne semble correspondre à aucun des scénarios indiqués dans le tableau 55 p.118. Si ce scénario n'est pas cliniquement plausible, une explication est attendue.

6. Concernant l'ajustement et l'extrapolation des courbes de SSP :

- a. Pourriez-vous apporter des résultats de SSP dans le tableau 21 permettant de faire des comparaisons et apprécier la qualité de l'ajustement ?

Explication de la question : Vous indiquez dans le tableau 22 que les fonctions de Weibull et de Gompertz sont cohérentes avec ce qui est observé en vie réelle (tableau 27). Or dans le tableau 27, il est indiqué une durée médiane de SSP radiologique de 14,8 mois dans le bras ADT seule de l'essai LATITUDE. Dans le tableau 21, des durées moyennes de SSP allant de 21 mois à 29 mois sont indiquées, ne permettant pas de faire des comparaisons avec les données du tableau 27.

Concernant l'hypothèse de proportionnalité des risques :

7. Pour AA + ADT versus ADT seule de l'essai LATITUDE :

- a. Pourriez-vous fournir les courbes de risque instantané de la SSP et de la SG pour les bras AA +ADT et ADT seule ?
- b. Si les courbes de risque instantané ne sont pas parallèles, alors l'hypothèse de proportionnalité des risques n'est pas vérifiée. Dans ce cas, il est attendu qu'une méthode adéquate soit utilisée pour estimer les effets traitements relatifs.
- c. Pourriez-vous estimer l'évolution dans le temps du HR de AA + ADT versus ADT seule sous forme de graphe, ainsi que l'estimation des HR avant/après 4-6 mois ?

8. Pour le bras comparateur Docétaxel+ADT versus ADT seule :

- a. Il est attendu que soit présentés et discutés les éléments portant sur la vérification de l'hypothèse de proportionnalité des risques pour le comparateur Docétaxel+ADT versus ADT seule (à partir des courbes disponibles dans les essais cliniques correspondants). Il est noté que dans la publication de 2013 de l'essai GETUG-AFU-15, l'hypothèse de proportionnalité des risques n'était pas vérifiée, amenant les auteurs à mettre en œuvre une autre méthode pour la mesure de l'efficacité relative.
- b. Si cette hypothèse n'est pas vérifiée, une méthode adaptée pour estimer les effets relatifs est attendue.
- c. Une attention particulière sera portée sur la cohérence de la ou des méthodes utilisées pour estimer les effets relatifs de ZYTIGA® et de ses comparateurs ainsi que leur justification.

Concernant la méta-analyse en réseau :

9. Il est fait l'hypothèse que les bras ADT seule des différents essais sont identiques. Pourriez-vous fournir un tableau avec les caractéristiques des populations et les traitements ADT pris dans les différents essais afin d'appuyer cette hypothèse ? Il est notamment attendu une présentation des caractéristiques des sous-populations utilisées, s'approchant au mieux de la population d'analyse, dans chaque essai (haut volume, métastatique nouvellement diagnostiqué).
10. Si des différences existent dans les caractéristiques des populations et les traitements ADT pris, une discussion sur l'hétérogénéité des études et sur les effets pouvant modifier l'effet traitement est attendue.
11. Concernant la définition des sous-groupes d'intérêt dans les essais CHAARTED et GETUG-AFU-15 :
 - a. Pourriez-vous confirmer que les résultats pris en compte dans l'essai CHAARTED proviennent d'une analyse exploratoire ? Il semblerait que les sous-groupes aient été stratifiés prospectivement sur le volume (haut / bas), mais pas sur le caractère de novo de la maladie métastatique.
 - b. Pourriez-vous confirmer que les résultats pris en compte dans l'essai GETUG-AFU-15 proviennent d'une analyse exploratoire ? Par ailleurs, il semblerait que les sous-groupes haut / bas volume soient définis en analyse post-hoc ; en revanche, le caractère de novo métastatique n'a pas l'air d'être pris en compte pour ces sous-groupes : ainsi d'où provient le RR de SG du Docétaxel+ADT versus ADT seule de l'essai GETUG-AFU-15 dans la population HV de novo (HR=0,78 [0.54 ;1.12], les publications 53 et 32 indiquées étant les mêmes) ?
 - c. Vous indiquez p.79 que la prise en compte du caractère de novo métastatique ou non a peu d'impact sur les résultats car finalement les effectifs de patients récidivants (non de novo) sont faibles. Pourtant seulement 67% des patients sont diagnostiqués à un stade d'emblée métastatique dans le bras Docétaxel+ADT et 75% dans le bras ADT seule dans l'essai GETUG-AFU-15. Dans ce cas, l'absence de prise en compte du caractère métastatique de novo ne constitue-t-il pas un potentiel effet modificateur de l'effet traitement ? Pouvez-vous discuter d'avantage ce point ?
12. Concernant la définition du critère de résultat de survie sans progression, pourriez-vous expliciter pourquoi les critères de SSP de l'essai CHAARTED comportent des limites et ne peuvent donc pas être introduits dans l'analyse de référence de la MAR ? Est-ce une limite portant sur la définition du critère de SSP ou bien est-ce plus largement en raison de l'indisponibilité des données sur la SSP dans le sous-groupe concerné (HV de novo) ?
13. Pourriez-vous discuter de la variabilité observée entre les effets traitements estimés dans les essais CHAARTED et GETUG-AFU-15 ? Pourriez-vous discuter des sources possibles d'hétérogénéité et identifier les covariables ayant une interaction avec l'effet traitement ?
14. Pourriez-vous tester l'impact sur les résultats de la non prise en compte de l'essai CHAARTED dans le réseau également pour la SSP ?

Événements indésirables

15. Pourriez-vous indiquer la part des EI finalement retenus et modélisés par rapport à l'ensemble des EI observés (tous grades et grades III-IV) dans les essais ?
16. Vous précisez que l'essai CHARTED est privilégié à l'essai GETUG-AFU 15 pour la sélection des EI du bras Docétaxel+ADT en raison du nombre de doses administrées. Cependant, en l'absence de données reportées systématiquement pour le bras ADT seule, vous êtes amenés à utiliser l'essai GETUG-AFU 15 pour estimer les RR d'EI sous docétaxel + ADT. Sans mettre en cause les choix et la méthode adoptée, pouvez-vous discuter l'impact attendu du différentiel de doses administrées sur cette estimation ?
17. Pourriez-vous présenter les pourcentages d'EI finalement modélisés pour Docétaxel+ADT (après application des RR) ? Pourriez-vous tester une méthode alternative (conservatrice car ne prenant pas en compte les possible récurrences) pour le comparateur Docétaxel+ADT en prenant en compte les fréquences des EI de grade 3/4 sélectionnés (et non l'application de RR) ?
18. Concernant les événements osseux, pourriez-vous justifier le fait qu'il ait autant voire plus d'événements osseux dans le bras AA + ADT que dans le bras ADT seule mais qu'il y ait moins de patients traités par radiothérapie osseuse ou chirurgie osseuse dans le bras AA + ADT que dans le bras ADT seule (tableau 32 p.85) ? Cette hypothèse/donnée d'entrée va potentiellement avoir un impact (non conservateur) sur les résultats du fait qu'une désutilité liée à ces événements osseux n'est appliquée que pour la part des patients recevant une radiothérapie osseuse.

Validation

19. Pourriez-vous indiquer, à différents temps d'observation et dans les trois bras, les proportions de patients dans chacun des états de santé estimées dans votre modélisation et celles observées dans les essais cliniques ?

Proposition de tableau à titre indicatif.

Traitement comparé	Données observées de l'essai LATI- TUDE	Patients décédés		
		Données si- mulées	Données observées de l'essai LATI- TUDE	Données simu- lées
		ADT seule		
Temps 1	%	%	%	%
Temps n	%	%	%	%
AA + ADT				
Temps 1	%	%	%	%
Temps n	%	%	%	%
AA + docétaxel				
Temps 1	%	%	%	%
Temps n	%	%	%	%

20. Pourriez-vous réaliser une validation externe de vos résultats par rapport à des données de vie réelle si elles sont disponibles?

Mesure et valorisation des résultats de santé

21. Pourriez-vous préciser, quelle est la temporalité d'application de la désutilité liée à la survenue d'un EI (ex. désutilité pondérée de la fréquence de survenue des EI par cycle, jusqu'à progression) ?
22. En particulier, pourriez-vous préciser, et le cas échéant modéliser, les conséquences en termes de qualité de vie des arrêts de traitement suite à la survenue d'un EI?

23. Pourriez-vous préciser le nombre de questionnaires EQ-5D ayant permis de renseigner les différents paramètres d'utilité de la modélisation (utilité pré-progression sous ADT seule, désutilité liée aux EI, incrément lié à AA + ADT, désutilité liée à la progression, désutilité liée aux événements osseux) ?
24. Pourriez-vous préciser comment les questionnaires permettant de renseigner l'utilité liée à la survenue d'un EI ont été identifiés ?
25. Pourriez-vous explorer un scénario considérant des décréments d'utilité liés aux EI issus de la littérature même si ces valeurs ne sont pas spécifiques de la pathologie étudiée ? Bien que cette analyse présente des limites elle peut servir à titre de validation des résultats.
26. Pourriez-vous discuter l'inversion de la tendance observée d'un gain d'utilité dans le bras AA + ADT par rapport à ADT seule à partir des visites de suivi ?
27. Il est attendu une discussion sur l'utilisation de valeurs d'utilité récoltées dans le cadre de l'essai LATITUDE valorisées à partir des préférences de la population française d'une part, et les valeurs issues d'une étude de vignettes menée au Royaume-Uni (pour le bras docétaxel + ADT) d'autre part ? Pourriez-vous identifier des éléments (ex valeurs proches pour des états similaires) permettant de conforter l'utilisation de ces deux sources dans un modèle commun ?

Mesure et valorisation des coûts

28. Pourriez-vous confirmer que les traitements Xtandi® et Jevtana® sont bien administrés après la progression et non en pré-progression comme mentionné dans le tableau 37 page 94 ?
29. Pourriez-vous préciser le statut du retraitement par Zytiga® après progression ? Il semble que les informations et hypothèses présentées diffèrent entre l'AIB et l'analyse de l'efficience.
30. Il est attendu qu'un coût lié à la fin de vie soit appliqué même en dehors d'une possible estimation spécifique à la pathologie étudiée (comme c'est le cas pour la majorité des postes de coûts de l'analyse).
31. **Il est attendu que soit présenté un récapitulatif des avis d'experts interrogés (annexe 2) ainsi que la méthode d'agrégation de ces avis ayant permis d'aboutir aux paramètres finalement retenus dans la modélisation.**
32. Pourriez-vous préciser le dosage de la prednisone ?

Explication de la question : il est indiqué p.94 dans le tableau 37 : 10mg/jour au stade pré-progression et en haut de la p.97 il est écrit dosage 5mg /jour en pré-progression et 10mg en post-progression.

33. **Concernant la prise en compte des traitements en post-progression, cela repose sur de nombreuses hypothèses et avis d'experts (répartition des traitements en fonction des lignes, durée de traitement en fonction des lignes et des séquences...). De plus, la prise en compte de l'efficacité et de la qualité de vie liée à ces traitements ultérieurs est très limitée. Au regard de l'analyse en scénario 9, le choix de retenir la modélisation de ces traitements via la seule dimension des coûts n'est pas conservateur. Pourriez-vous présenter des analyses déterministes et probabilistes (de la même façon que pour l'analyse de référence) sur l'analyse en scénario 9 ?**

34. Pourriez-vous expliquer pourquoi les coûts de suivi annuels des patients en pré-progression sous Zytiga® sont moins élevés que pour les comparateurs alors que :
- En coût unitaire, le coût de suivi est plus élevé ou égal à celui des comparateurs ;
 - Les patients sous Zytiga® restent plus longtemps en pré-progression.
35. Pourriez-vous préciser, quelle est la temporalité d'application des coûts liée à la survenue d'un EI ?

Analyses de sensibilité et exploration de l'incertitude

36. Pourriez-vous préciser à quoi correspondent les analyses de sensibilité déterministes suivantes (tableau 54 p.116) :
- a. Modélisation SSP ADT seule (3 analyses) ;
 - b. Modélisation SG ADT seule (3 analyses).
37. Il semble qu'il y ait une erreur dans le tableau 55 p.118 pour l'extrapolation de la SSP et de la SG : il est indiqué que l'extrapolation de la courbe de AA + ADT est réalisée selon une loi de Weibull en analyse de référence ; alors que c'est le HR versus ADT seule de la MAR qui est appliqué en analyse de référence. Pourriez-vous nous confirmer ce point ?
38. Les scénarios 3 et 4 ne sont pas clairs. Pourriez-vous préciser si l'ajustement et l'extrapolation des courbes de SSP et SG de AA + ADT sont réalisés par un modèle paramétrique à partir des données individuelles de l'essai LATITUDE et non plus par la méta-analyse ?
39. Comment expliquez-vous la différence d'impact sur le RDCR entre le scénario 3 et 4 ? Entre ces deux scénarios, il semble que seule la loi paramétrique a été modifiée pour ajuster la SG de AA + ADT par une loi Gamma (scénario 4) plutôt qu'une loi de Weibull (scénario 3).
40. Comment expliquez-vous l'impact important sur le RDCR de la modification de la population de l'essai LATITUDE prise en compte dans la méta-analyse pour la SG (population HV et HR plutôt que ITT) ?
41. Pourriez-vous tester les scénarios supplémentaires suivants :
- a. Test d'autres modèles paramétriques pour l'ajustement et l'extrapolation des courbes de survie du bras ADT seule (Gamma G pour la SSP et Gompertz pour la SG) sans modification de l'estimation des effets relatifs des bras AA + ADT et docétaxel.
 - b. Prise en compte des courbes Kaplan-Meier du bras ADT seule jusqu'à la fin de la durée de l'essai, puis extrapolation par une loi paramétrique, plutôt que l'ajustement par une loi paramétrique sur tout l'horizon temporel.
 - c. Prise en compte des courbes Kaplan-Meier du bras ADT seule ET AA + ADT jusqu'à la fin de la durée de l'essai, puis extrapolation par une loi paramétrique, plutôt que l'ajustement par une loi paramétrique sur tout l'horizon temporel pour ADT seule et application du HR provenant de la méta-analyse pour ZYTIGA + ADT.
 - d. Réalisation de la méta-analyse sur les populations HV de novo pour les essais CHARTED et GETUG-AFU-15.
 - e. Non prise en compte de l'essai CHARTED dans le réseau pour la SSP.

42. Les demandes d'analyses de sensibilité supplémentaires sont reportées dans le tableau ci-dessous. Lorsque ces analyses se réfèrent à une question précédemment posée, le numéro de la question est reporté dans la colonne de droite.

Analyses souhaitées par rapport à la nouvelle analyse de référence demandée	Questions correspondantes
Ajustement et l'extrapolation de la courbe de survie globale du bras ADT seule par une distribution Gamma G	5.b
Tester l'impact sur les résultats de la non prise en compte de l'essai CHAARTED dans le réseau de la méta-analyse pour la SSP	14
Prise en compte les fréquences des EI de grade 3/4 sélectionnés (et non l'application de RR) pour le bras docétaxel + ADT?	17
Utilisation de décréments d'utilité liés aux EI issus de la littérature	25
Autres modèles paramétriques pour l'ajustement et l'extrapolation des courbes de survie du bras ADT seule	41.a
Utilisation des courbes Kaplan-Meier du bras ADT seule jusqu'à la fin de la durée de l'essai	41.b
Utilisation des courbes Kaplan-Meier du bras ADT seule <u>ET</u> AA + ADT jusqu'à la fin de la durée de l'essai	41.c
Réalisation de la méta-analyse sur les populations HV de novo pour les essais CHAARTED et GETUG-AFU-15.	41.d
Non prise en compte de l'essai CHAARTED dans le réseau de la méta-analyse pour la SSP.	41.e
Ensemble d'analyse de sensibilité déterministes et probabilistes (comme pour l'analyse de référence) pour l'analyse en scénario 11	33

Analyse d'impact budgétaire (AIB)

43. Auriez-vous une source plus récente pour estimer la population incidente ?
44. En lien avec la question 29, pourriez-vous préciser le statut du retraitement par Zytiga® après progression ? Il semble que les informations et hypothèses présentées diffèrent entre l'AIB (paragraphe 3.3.1 p.26) et l'analyse de l'efficience.
45. Pourriez-vous documenter la « très faible utilisation » du XOFIGO® qui est utilisé comme argument pour ne pas considérer ce traitement ? Sauf erreur de notre part cet élément n'est pas renseigné dans les différentes études de marché fournies.
46. Pourriez-vous discuter la faible part de marché du docétaxel en l'absence de AA + ADT (tableau 8) ?
47. Pourriez-vous discuter le rationnel autour de la baisse des parts de marché de JEVTANA® + ADT chez les patients diagnostiqués au stade non métastatique (tableau 10) comparativement à une hausse pour les patients diagnostiqués au stade mHSPC (tableau 9) ?
48. Pourriez-vous expliquer la croissance des parts de marché d'ADT seule à partir de 2021 (tableau 11) ?
- 49. De façon générale, le calcul des parts de marché au stade mCRPC n'est pas très clair (tableau 13 et figure 5). Pourriez-vous détailler le calcul pour une valeur précise et plus largement, identifier les données sources des valeurs calculées ?**
50. Pourriez-vous discuter la comparabilité des études 301 et AFFRIM utilisées pour documenter les fréquences d'événements osseux au stade mCRPC ? Quel serait l'impact d'une hypothèse commune aux différents traitements d'équivalence de survenue des événements osseux (hypothèse déjà posée pour docétaxel et JEVTANA® + ADT, tableau 24) ?
- 51. Pourriez-vous préciser la valeur de 51,7 mois de SSP pour AA + ADT dans le tableau 29 ? Par ailleurs, pourriez-vous expliquer les différences de SSP et SG indiquées dans ce tableau et celles mentionnées dans le tableau 27 p.80 de l'analyse de l'efficience ?**
52. Il semble y avoir une erreur dans le coût total (avant dernière ligne) du tableau 33 p.63. Pourriez-vous corriger/préciser ?

Bibliographie

- HAS. Choix méthodologiques pour l'évaluation économique à la HAS. Saint-Denis la Plaine 2011: HAS. Disponible sur : http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2011-11/guide_methodo_vf.pdf
- Rozet F., Hennequin C., Beauval J. B., *et al.* [CCAFU french national guidelines 2016-2018 on prostate cancer]. Progres en urologie : journal de l'Association française d'urologie et de la Société française d'urologie. 2016;27 Suppl 1:S95-s143.
- Institut National du Cancer. Les cancers en France. 2017
- Sweeney C, J Long term efficacy and QoL data of chemohormonal therapy in low and high volume hormone naïve metastatic prostate cancer: E3805 CHAARTED trial. ESMO2016.
- Gravis G., Fizazi K., Joly F., *et al.* Androgen-deprivation therapy alone or with docetaxel in non-castrate metastatic prostate cancer (GETUG-AFU 15): a randomised, open-label, phase 3 trial. The Lancet Oncology. 2013;14(2):149-58
- Gravis G., Boher J. M., Joly F., *et al.* Androgen Deprivation Therapy (ADT) Plus Docetaxel Versus ADT Alone in Metastatic Non castrate Prostate Cancer: Impact of Metastatic Burden and Long-term Survival Analysis of the Randomized Phase 3 GETUG-AFU15 Trial. European urology. 2016;70(2):256-62.
- James N. D., Sydes M. R., Clarke N. W., *et al.* Addition of docetaxel, zoledronic acid, or both to first-line long-term hormone therapy in prostate cancer (STAMPEDE): survival results from an adaptive, multiarm, multistage, platform randomised controlled trial. Lancet (London, England). 2016;387(10024):1163-77
- Sweeney C, Chen Y-H, Liu G, *et al.* Long term efficacy and QOL data of chemohormonal therapy in low and high volume hormone naïve metastatic prostate cancer: E3805 CHAARTED trial. Poster session presented at: Annual European Society for Medical Oncology 2016 Congress. 2016 7-11 October; Copenhagen, Denmark.
- Wallis C.J.D., Zachary Klaassen *et al.* Comparison of Abiraterone Acetate and Docetaxel with Androgen Deprivation Therapy in High-risk and Metastatic Hormone-naïve Prostate Cancer: A Systematic Review and Network Meta-analysis. European Urology. Volume 73, Issue 6, June 2018, p. 834-844. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2017.10.002>
- Fizazi K., Tran N., Fein L., *et al.* Abiraterone plus Prednisone in Metastatic, Castration-Sensitive Prostate Cancer. The New England journal of medicine. 2017;377(4):352-60
- Rozet F., Hennequin C., Beauval J. B., *et al.* [CCAFU french national guidelines 2016-2018 on prostate cancer]. Progres en urologie : journal de l'Association française d'urologie et de la Société française d'urologie. 2016;27 Suppl 1:S95-s143.
- Haute Autorité de Santé. Rapport d'orientation. Cancer de la prostate : identification des facteurs de risque et pertinence d'un dépistage par dosage de l'antigène spécifique prostatique (PSA) de populations d'hommes à haut risque ? Février 2012
- Haute Autorité de Santé. La prise en charge du cancer de la prostate. Guide patient - affection de longue durée. 2010.
- Etude Kantar Health. Prise en charge du cancer de la prostate métastatique. Rapport final. Novembre 2017. 2017. Cf. Annexe 8.
- Latimer N. R. Survival analysis for economic evaluations alongside clinical trials--extrapolation with patient-level data: inconsistencies, limitations, and a practical guide. Medical decision making : an international journal of the Society for Medical Decision Making. 2013;33(6):743-54
- NICE DSU Technical Support Document 14: Survival analysis for economic evaluations alongside clinical trials - extrapolation with patient-level data. 2011, dernière mise à jour Mars 2013. Report No.
- van Hout B., Janssen M. F., Feng Y. S., *et al.* Interim scoring for the EQ-5D-5L: mapping the EQ-5D-5L to EQ-5D-3L value sets. Value in health : the journal of the International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research. 2012;15(5):708-15
- Urology European Association of. Guidelines on Prostate Cancer. 2016.
- Lorusso V., Duran I., Garzon-Rodriguez C., *et al.* Health resource utilisation associated with skeletal-related events in European patients with lung cancer: Alpha subgroup analysis from a prospective multinational study. Molecular and clinical oncology. 2014;2(5):701-8.
- Institut National du Cancer. Les cancers en France. Edition 2016. Juin 2017
- Office Parlementaire des Politiques de Santé – Rapport sur le dépistage et le traitement du cancer de la prostate, 2009 <https://www.senat.fr/rap/r08-318/r08-3181.pdf>
- Avancès C. Cancer de la prostate: la maladie localisée. Médecine Nucléaire. 2008 ; 32 : 46-50
- Soulié M *et al.* Place de la chirurgie dans les tumeurs de la prostate à haut risque. Cancer/Radiothérapie. 2010 ; 14 : 493-499
- HAS. Avis de la CT sur JEVTANA 2011

Scailteux LM, Vincendeau S, Balusson F, Leclercq C, Happe A, Le Nautout B, et al. Androgen deprivation therapy and cardiovascular risk: No meaningful difference between GnRH antagonist and agonists-a nationwide population-based cohort study based on 2010-2013 French Health Insurance data. European journal of cancer (Oxford, England : 1990). 2017;77:99-108

~



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