



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

AVIS D'EFFICIENCE

XtandiTM (enzalutamide)

Cancer de la prostate résistant à la
castration non métastatique à haut risque

Astellas

Date de validation par la CEESP : 16 juillet 2019

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

Sommaire

1.	Avis de la CEESP	6
1.1	Sur le contexte	6
1.2	Sur l'analyse de l'efficacité	7
1.2.1	En ce qui concerne la conformité méthodologique	7
1.2.2	En ce qui concerne l'efficacité	7
1.3	Sur l'analyse d'impact budgétaire	8
1.3.1	En ce qui concerne la conformité méthodologique	8
1.3.2	En ce qui concerne l'impact budgétaire	8
1.4	Conclusion de la commission	9
1.5	Données complémentaires attendues	9
2.	Synthèse des réserves émises par la CEESP	10
3.	Annexe 1 – Contexte de la demande	11
3.1	Objet de la demande	11
3.2	Produit et indication concernés par la demande	12
4.	Annexe 2 – Synthèse de l'analyse sur les choix méthodologiques de l'efficacité	13
5.	Annexe 3 - Synthèse des résultats et des principales sources d'incertitude de l'efficacité	20
6.	Annexe 4 – Synthèse de l'analyse sur les choix méthodologiques de l'impact budgétaire	24
7.	Annexe 5 - Synthèse des résultats et des principales sources d'incertitude de l'analyse d'impact budgétaire	28
8.	Annexe 6 – Éléments complémentaires à l'analyse de l'efficacité	31
9.	Annexe 7. Éléments complémentaires à l'analyse d'impact budgétaire	49
9.1	En supposant une population cible de 1 395 patients	49
9.1.1	Résultats pour la cohorte initiant le traitement au stade non métastatique	49
9.1.2	Résultats toutes indications confondues	51
9.2	En supposant une population cible de 533 patients : analyse de référence de l'industriel	53
9.2.1	Résultats pour la cohorte initiant le traitement au stade non métastatique (CPRCnm)	53
9.2.2	Résultats toutes indications confondues pour les patients initiant au stade non métastatique et métastatique (CPRCnm et CPRCm)	55
	Documents support de la demande	58
10.	Annexe 8 – Échange avec l'industriel	59
	Bibliographie	64

Tableaux

Tableau 1. Synthèse des résultats CPRCnm - N = 1 395 [Source : Modèle Excel Astellas MàJ mai 2019]	29
Tableau 2. Synthèse des résultats CPRC toutes indications confondues – N = 1 395 [Source : Modèle Excel Astellas MàJ mai 2019]	30
Tableau 3. Synthèse des options de traitement dans la modélisation [Source : Modèle Excel Astellas MàJ mai 2019]	31
Tableau 4 Qualité d'ajustement des différents modèles considérés pour la SSM (AIC et BIC) [Source : Rapport technique Astellas MàJ mai 2019]	32
Tableau 5 Estimations des survies sans métastases à 3 et 5 ans des différents modèles considérés et comparaison aux données PROSPER [Source : Rapport technique Astellas MàJ mai 2019]	32
Tableau 6 Qualité d'ajustement des différents modèles considérés pour la PreTD (AIC et BIC) [Source : Données PROSPER, Rapport Astellas MàJ mai 2019]	33
Tableau 7 Estimations des survies pré-progression à 3 et 5 ans des différents modèles considérés et comparaison aux données PROSPER [Source : Données PROSPER, Rapport Astellas MàJ mai 2019]	34
Tableau 8 Qualité d'ajustement des différents modèles considérés pour la PostTD (AIC et BIC) [Source : Données PROSPER, Rapport Astellas MàJ mai 2019]	34
Tableau 9 Estimations des survies post-progression à 3 et 5 ans des différents modèles considérés et comparaison aux données PROSPER [Source : Données PROSPER, Rapport Astellas MàJ mai 2019]	35
Tableau 10. Synthèse des choix retenus en analyse de référence pour les extrapolations de SSM, PreTD et PostTD [Source : Rapport Astellas MàJ mai 2019]	36
Tableau 11. Durées de traitement considérées dans le modèle aux stades PD1, PD2 et PD3 [Source : Rapport Astellas MàJ mai 2019]	37
Tableau 12. Probabilités de transition entre les états de santé [Source : Rapport Astellas MàJ mai 2019]	37
Tableau 13. Taux d'évènement indésirable (EI) dans le bras enzalutamide et TSA au stade du CPRCnm [Source : Etude PROSPER, rapport Astellas MàJ mai 2019]	38
Tableau 14. Synthèse des hypothèses et des choix de modélisation [Source : Rapport Astellas MàJ mai 2019]	39
Tableau 15. Données d'utilités par états de santé disponibles pour documenter l'utilité [Source : Rapport Astellas MàJ mai 2019]	40
Tableau 16. Synthèse des données d'utilité et de désutilité [Source : Rapport Astellas MàJ mai 2019]	41
Tableau 17. Type de coûts valorisés et sources [Source : Rapport Astellas MàJ mai 2019]	42
Tableau 18. Coûts totaux par état de santé du modèle (€2017) [Source : Rapport Astellas MàJ mai 2019]	43
Tableau 19. Validation - Résumé de l'évaluation économique réalisée par l'ICER [Source : Rapport Astellas MàJ mai 2019]	43
Tableau 20. Validation – Comparaison des résultats en termes de SSM et SG [Source : Échange technique Astellas mai 2019]	44
Tableau 21. Résultats actualisés sur 15 ans en QALYs et AdV de l'analyse de référence [Source : Rapport Astellas MàJ mai 2019]	45
Tableau 22. Evolution par an de la cohorte de patients par état de santé [Source : Rapport Astellas MàJ mai 2019]	46
Tableau 23. Coût par état de santé [Source : Rapport Astellas MàJ mai 2019]	47
Tableau 24. Choix structurants, choix de modélisation, hypothèses, sources influençant le plus le RDCR [Source : Rapport Astellas MàJ mai 2019]	48
Tableau 25. Synthèse Population traité en patients-années – cohorte CPRCnm – [Source : Réponse aux questions techniques mai 2019]	49
Tableau 26. Coût par traitement – cohorte CPRCnm – Scénario avec XTANDI – [Source : Reconstitue pas la HAS à partir du modèle Excel Astellas MàJ mai 2019]	50

Tableau 27 Coût par traitement – cohorte CPRCnm – Scénario sans XTANDI – [Source : Reconstitue pas la HAS à partir du modèle Excel Astellas MàJ mai 2019]	50
Tableau 28 Impact budgétaire des coûts par traitement – cohorte CPRCnm.....	51
Tableau 29. Coût par catégorie de coûts – [Source : Reconstitue pas la HAS à partir du modèle Excel Astellas MàJ mai 2019].....	51
Tableau 30 Impact budgétaire par traitement – [Source : Reconstitue pas la HAS à partir du modèle Excel Astellas, MàJ mai 2019].....	52
Tableau 31 Population considérées dans l'AIB [Source : Modèle Excel Astellas MàJ mai 2019]	53
Tableau 32. Patient-année par état de santé, pour la cohorte initiant un traitement au stade CPRCnm – [Source : Rapport Astellas MàJ mai 2019]	53
Tableau 33. Coût par catégorie de coûts – cohorte initiant le traitement au stade CPRCnm - [Source : Modèle Excel Astellas MàJ mai 2019].....	54
Tableau 34. Coût par traitement – cohorte initiant au stade CPRCnm – Scénario avec XTANDI - [Source : Modèle Excel Astellas MàJ mai 2019]	54
Tableau 35 Impact budgétaire de la cohorte initiant au stade CPRCnm	55
Tableau 36 Coût par traitement [Source : Modèle Excel Astellas MàJ mai 2019]	55
Tableau 37 Coûts totaux et impact budgétaire par indication [Source : Modèle Excel Astellas MàJ mai 2019]	56
Tableau 38. Coût totaux et impact budgétaire par traitement [Source : Modèle Excel Astellas MàJ mai 2019]	57
Tableau 39. Patient-année par état de santé, pour les cohortes initiant un traitement au stade CPRCnm [Source : Rapport Astellas MàJ mai 2019]	57
Tableau 40. Documents support de la demande	58

Figures

Figure 1. Structure du modèle et description des états de santé tel que présenté par l'industriel [Source : Rapport Astellas MàJ mai 2019]	31
Figure 2 Extrapolation de la survie sans métastase [Source : Données PROSPER, Rapport Astellas MàJ mai 2019]	33
Figure 3 Extrapolation de la survie PreTD (arrêt de traitement) [Source : Données PROSPER, Rapport Astellas MàJ mai 2019].....	34
Figure 4 Extrapolation de la survie PostTD (arrêt traitement) [Source : Données PROSPER analyse intermédiaire 2, Rapport Astellas MàJ mai 2019].....	35
Figure 5. SSM et SG prédites par le modèle [Source : Modèle Excel Astellas MàJ mai 2019]	45
Figure 6. Proportions de patients dans chaque état de santé basées sur les traces de Markov du modèle pour les bras enzalutamide et TSA seuls [Source : Modèle Excel Astellas MàJ mai 2019]	45
Figure 7. Proportion de chaque poste de coût selon l'intervention [Source : Rapport Astellas MàJ mai 2019]	46
Figure 8. Courbe d'acceptabilité – scénario avec apalutamide [Source : Rapport Astellas MàJ mai 2019]	47

1. Avis de la CEESP

1.1 Sur le contexte

L'évaluation, présentée par le laboratoire Astellas soutient une demande d'extension d'indication de XTANDI™ (enzalutamide) 40mg 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 porte sur l'indication dans le traitement du cancer de la prostate résistant à la castration non métastatique (CPRCnm) à haut risque chez les hommes adultes (autorisation de mise sur le marché [AMM] européenne obtenue le 23/10/2018).¹ Enzalutamide est actuellement remboursé dans 2 autres indications dans le cancer de la prostate résistant à la castration au stade métastatique (CPRCm), chez les patients chimio-naïfs, ou après un traitement par docétaxel.

L'industriel revendique un service médical rendu (SMR) important et une amélioration du service médical rendu modérée (ASMR III) dans l'indication évaluée.

L'industriel estime la population cible de la nouvelle indication à 533 patients par an. En utilisant une autre source, il l'évalue à 1 395 patients, ce qui est supérieur de 9% à l'estimation de la HAS à 1 270 patients. Il peut cependant s'agir d'une surestimation en l'absence de données sur le pourcentage de patients ayant un PSA-DT ≤ 10 mois parmi cette population. La population cible incidente d'enzalutamide au stade métastatique (indications actuellement remboursées, non concernées par la demande) est estimée entre 8 000 et 13 000 patients par an en fonction des sources de données.

Au prix actuel d'enzalutamide de **2 960,33 € TTC** par boîte de 112 capsules ou comprimés (soit un **coût annuel par patient de 38 616,45 € TTC**), le chiffre d'affaire (CA) annuel prévisionnel en 2^e année pleine de commercialisation a été estimé par l'industriel à environ [REDACTED] d'euros pour l'extension d'indication évaluée. La population cible ayant été probablement sous-estimée par l'industriel, le CA réel pourrait être 2 à 3 fois supérieur (p.ex. en considérant 1 395 pour patients la population cible, le CA annuel s'élève à [REDACTED] €). Le CA annuel prévisionnel à 2 ans toutes indications confondues, comprenant le traitement des patients atteints d'un CPRCm, s'élève selon l'industriel à [REDACTED] d'euros (cette valeur étant probablement sous-estimée).

Au prix actuel et sous les hypothèses et choix méthodologiques proposés par l'industriel suite à l'échange technique, le ratio différentiel coût-résultat (RDCR) estimé par l'industriel d'enzalutamide en association à une thérapie par suppression androgénique (TSA) vs. TSA seul est de 179 792 €/QALY (année de vie pondérée par la qualité, ou en anglais *quality-adjusted life year*) en retenant un horizon temporel de 15 ans.

A la date du 06/2019, 27 essais de phases III concernant enzalutamide sont répertoriés dans la base de données *Clinical Trials*, et portant principalement sur l'évaluation de l'efficacité et de la tolérance de nouvelles associations à différents stade du cancer de la prostate (26 essais dans le cancer de la prostate et 1 essai dans le cancer du sein).²

¹ European Medicines Agency (EMA). XTANDI™ (enzalutamide). Disponible sur : <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/xtandi>

² ClinicalTrials.gov : XTANDI™. 2019. Disponible sur : https://clinicaltrials.gov/ct2/results?term=enzalutamide&age_v=&gndr=&type=&rslt=&phase=2&Search=Apply

1.2 Sur l'analyse de l'efficience

L'objectif de l'étude est d'estimer le RDCR en coût par QALY d'enzalutamide + TSA par rapport au TSA seul chez les patients atteints d'un CPRCnm à haut risque chez les hommes adultes.

1.2.1 En ce qui concerne la conformité méthodologique

La méthode sur laquelle repose l'analyse médico-économique d'enzalutamide chez les patients atteints d'un CPRCnm à haut risque est acceptable, bien qu'elle soulève **1 réserve importante** portant sur le manque de clarté et d'explication des résultats de l'analyse de sensibilité cherchant à explorer l'impact de la modélisation des patients au stade métastatique en termes de coûts.

L'analyse soulève également 4 réserves mineures (cf. Tableau de synthèse des réserves) portant sur :

- l'hétérogénéité des méthodes de valorisation et des sources de données utilisées pour les 2 derniers sous-états métastatiques ;
- le manque de discussion sur la validation externe des résultats du modèle avec la littérature ;
- le manque de discussion sur la différence observée entre les données de survie globale (SG) du bras TSA modélisées, et celles de l'essai et de la littérature ;
- le manque d'exploration des hypothèses d'extrapolation sur le gain en SG.

Par ailleurs, la Commission d'évaluation économique et de santé publique (CEESP) souligne les éléments suivants :

- les données de SG de l'essai clinique ne sont pas matures pour les 2 bras de traitements ;
- l'hypothèse d'un gain en SG pour enzalutamide vs. TSA n'est pas cliniquement prouvée ;
- un comparateur potentiel n'a pas été inclus en analyse de référence ; l'apalutamide, en raison de l'absence de prix publié au moment du dépôt du dossier (un scénario intégrant ce comparateur a été conduit, une hypothèse sur le prix du traitement a été formulée).

1.2.2 En ce qui concerne l'efficience

Au prix actuel de 2 960,33€ TTC par boîte, et sous les hypothèses et choix méthodologiques proposés par l'industriel, le RDCR d'enzalutamide + TSA vs. TSA seul est estimé à 179 792 €/QALY en retenant un horizon temporel de 15 ans.

Selon les analyses de sensibilité probabilistes (ASP), enzalutamide a une probabilité d'être coût-efficace dans 80% des cas pour une disposition à payer (DAP) d'environ 300 000€/QALY. Cette probabilité tombe à 10% pour une DAP à 100 000€/QALY et 1% pour une DAP à 60 000€/QALY.

Les choix, hypothèses et sources qui influencent le plus les résultats sont : l'horizon temporel, la distribution paramétrique utilisée pour extrapoler les données de survie sans métastase (SSM) au-delà des résultats de l'essai, et les hypothèses formulées pour décrire l'évolution des patients dans l'état métastatique.

La valeur du paramètre qui impacte le plus le RDCR est celle de l'âge à l'entrée du modèle. Par exemple, en supposant un âge moyen de 88 ans au lieu de 73 ans, le RDCR d'enzalutamide vs. TSA serait supérieur à 300 000€/QALY.

D'autres hypothèses affectent la transposabilité des résultats en vie réelle et viennent ajouter de l'incertitude autour des résultats, notamment les hypothèses concernant l'évolution des patients au stade métastatique lorsqu'ils ont reçu enzalutamide au stade non métastatique. Cette incertitude porte plus précisément sur :

- les séquences de traitements et donc sur les coûts de prise en charge ;
- la durée des traitements ;
- les valeurs d'utilité, sachant qu'aucune population d'essai clinique au stade métastatique ne correspond aux patients de cette nouvelle indication.

Les résultats de l'analyse de scénario incluant l'apalutamide dépendent exclusivement du différentiel de coûts supposé par rapport à enzalutamide. En effet, en l'absence de différence d'efficacité

statistiquement significative démontrée entre les 2 produits (mécanisme d'action similaire), au prix allemand d'apalutamide (plus cher qu'enzalutamide), le RDCR d'apalutamide vs. enzalutamide dépasse les 300 000€. Avec un coût de traitement journalier équivalent, enzalutamide est faiblement dominé par apalutamide. Toutefois, en tenant compte de l'ensemble des résultats des ASP, les 2 produits ne peuvent se distinguer en termes d'efficience.

1.3 Sur l'analyse d'impact budgétaire

Selon les termes de l'accord cadre du 31 décembre 2015 conclu entre le Comité économique des produits de santé (CEPS) et les entreprises du médicament (LEEM), lorsque le CA prévisionnel en 2^e année de commercialisation toutes indications confondues est estimé supérieur à 50 millions d'euros, l'industriel doit déposer une analyse d'impact budgétaire (AIB) en complément de l'étude médico-économique.

1.3.1 En ce qui concerne la conformité méthodologique

La méthode sur laquelle repose l'évaluation de l'impact budgétaire d'enzalutamide est acceptable, bien qu'elle soulève **1 réserve importante** concernant l'estimation de la taille de la population cible et 1 réserve mineure concernant la présentation des résultats des analyses de scénario sur cette population.

L'ensemble des réserves est repris dans le Tableau de synthèse de l'analyse critique.

1.3.2 En ce qui concerne l'impact budgétaire

Au prix actuel de 2 960,33€ TTC par boîte, selon les parts de marché prévisionnelles envisagées par l'industriel, et en retenant une estimation haute faite par l'industriel de la population cible (c.à.d. 1 395 patients par an, estimation la plus proche de celle de la HAS), l'impact budgétaire de la mise à disposition d'enzalutamide dans la nouvelle indication est estimé à environ [REDACTED] d'euros cumulés sur 5 ans. Cet impact budgétaire correspond à une hausse d'environ [REDACTED] % des dépenses actuelles de l'Assurance Maladie dans cette indication (c.à.d. [REDACTED] M€ actuellement pris en charge sur 5 ans, par rapport à [REDACTED] € estimé après l'arrivée d'enzalutamide sur le marché chez les patients atteints d'un CPRCnm).

L'impact budgétaire cumulé sur 5 ans selon les hypothèses de l'industriel peut être interprété de la façon suivante :

- un surcoût de [REDACTED] € au stade non-métastatique principalement associé au coût d'acquisition d'enzalutamide dans le scénario avec enzalutamide en CPRCnm, pour une population rejointe de [REDACTED] patients cumulés sur 5 ans, soit l'équivalent de [REDACTED] patients-années traités par enzalutamide au stade non-métastatique³ ;
 - une économie de [REDACTED] M€ au stade métastatique principalement associée au coût d'acquisition des traitements post-progression. Cette économie s'explique en grande partie par la progression retardée des patients recevant enzalutamide au stade CPRCnm, correspondant à un gain d'environ [REDACTED] patients-années sur 5 ans⁴ n'ayant pas progressé par rapport à une cohorte initiant un traitement sous TSA.
- Toutefois, les coûts d'acquisition associés aux lignes post-progression incluent les coûts d'enzalutamide actuellement indiqué à ce stade.

³ Par exemple, 1 patient initiant un traitement par enzalutamide en année 1, et restant sur le traitement sans progresser ni décéder pendant 5 ans, sera comptabilisé comme 5 patients-années puisque au total les coûts équivalent à 5 années de traitement lui seront imputés.

⁴ L'industriel estime que dans le scénario sans enzalutamide environ [REDACTED] patients-années cumulés sur 5 ans progressent (sans décéder) vers le stade métastatique contre environ [REDACTED] dans le scénario avec enzalutamide.

Les paramètres testés impactant le plus l'AIB d'enzalutamide sont le prix revendu d'enzalutamide et la taille de la population traitée dont l'estimation pourrait varier compte tenu de la définition peu robuste du critère de « haut risque » dans la pratique clinique courante.

Ainsi, en considérant l'estimation basse de l'industriel (c.à.d. avec une population cible de 533 patients/an), l'impact budgétaire serait autour de [REDACTED] d'euros cumulés sur 5 ans.

1.4 Conclusion de la commission

Compte tenu de ce qui précède, la CEESP est d'avis que les résultats de l'évaluation de l'efficience ont été correctement estimés dans le cadre de la demande de remboursement.

Toutefois, la qualité méthodologique de ce dossier ne préjuge pas du caractère acceptable par la collectivité d'un tel niveau de RDCR, estimé sur la base du prix actuel d'enzalutamide, très largement supérieur aux valeurs de référence proposées par les institutions étrangères. Ce type de dossier illustre à nouveau l'importance d'établir une disposition à payer de la collectivité pour un gain en santé en France. Ainsi, au vu des résultats présentés, la CEESP est d'avis qu'une baisse significative du prix d'enzalutamide par rapport au prix actuel est nécessaire, par exemple :

- une baisse d'un tiers du prix actuel d'enzalutamide permettrait d'obtenir un RDCR vs. TSA d'environ 100 000 €/QALY ;
- une baisse de moitié du prix actuel d'enzalutamide permettrait d'obtenir un RDCR vs. TSA d'environ 60 000 €/QALY.

La CEESP souligne également que les résultats de l'analyse incluant apalutamide montrent la difficulté de distinguer les 2 hormonothérapies de nouvelle génération en termes d'efficience.

En considérant une estimation haute faite par l'industriel de la population cible de 1 395 patients par an (estimation la plus proche de celle de la HAS), la mise à disposition d'enzalutamide dans cette nouvelle indication engendrerait un surcoût de [REDACTED] d'euros cumulés sur 5 ans par rapport à la prise en charge actuelle. La taille de la population cible reste incertaine en l'absence de données épidémiologiques robustes décrivant cette population à haut risque.

La CEESP souhaite attirer l'attention du CEPS concernant l'impact de la négociation du prix d'enzalutamide sur le coût global de la prise en charge du cancer de la prostate (non-métastatique et métastatique). En considérant la nouvelle indication et l'ensemble des indications actuellement admises au remboursement pour enzalutamide, l'industriel a estimé la dépense globale cumulée sur 5 ans de la prise en charge du cancer de la prostate toutes interventions et postes de coûts confondus à plus de [REDACTED] d'euros, dont environ [REDACTED] correspondraient aux coûts d'acquisition d'enzalutamide.

Ainsi, les baisses de prix nécessaires au vu du RDCR estimé réduiraient considérablement le coût global de la prise en charge du cancer de la prostate dans ces indications.

1.5 Données complémentaires attendues

Il est attendu la présentation des données au long terme de l'essai clinique PROSPER, avec notamment les résultats sur la SG aux 2 dernières analyses intermédiaires prévues au protocole.

La mise en place d'une étude en vie réelle permettrait de mieux comprendre le positionnement du produit et de décrire plus précisément l'évolution des pratiques de prescription au stade métastatique avec l'arrivée d'enzalutamide à un stade plus précoce. Cette étude permettrait également un recueil de données de qualité de vie avant et après la progression.

2. Synthèse des réserves émises par la CEESP

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

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

Tableau : synthèse des réserves portant sur l'analyse de l'efficience

Libellé de la réserve	-	+	++
Mesure et valorisation des états de santé			
Méthodes de valorisation et sources de données des valeurs d'utilité hétérogènes entre les états métastatiques sans justification : application d'un décrétement calculé pour l'utilité associée à l'état post-progression PD2, et application de la valeur directement retrouvée dans l'essai PREMISE. L'impact sur le résultat de l'utilisation de l'étude PREMISE n'a pas été discuté.	-		
Exploration de l'incertitude			
Extrapolation de la SG : hypothèse de gain de SG, bien que faible, non cliniquement démontrée et insuffisamment explorée.	-		
Hypothèse de modélisation de la phase métastatique : les résultats en termes de coûts de la modélisation de l'état métastatique en 3 sous-états ne sont pas suffisamment détaillés et discutés, et sont en contradiction entre les versions du dossier déposées, rendant l'impact de cette hypothèse difficilement quantifiable.		+	
Validation			
Manque de discussion portant sur la validation croisée avec la littérature	-		
Manque de discussion sur la différence observée entre les données de survie de l'essai pour le TSA et celles modélisées.	-		

Tableau de synthèse des réserves portant sur l'analyse de l'impact budgétaire

Seules les réserves spécifiques à l'analyse d'impact budgétaire et non mentionnées dans l'analyse de l'étude d'efficience sont présentées dans le tableau.

Libellé de la réserve	-	+	++
Calcul de la taille de la population cible			
Calcul utilisant les bornes basses pour estimer la taille de la population d'intérêt : présentation des résultats de l'analyse de référence avec une population sous-estimée.		+	
Exploration de l'incertitude			
L'exploration de l'incertitude dans les analyses utilisant les bornes hautes de la population cible ne sont pas discutées, ni présentées dans le rapport technique.	-		

3. Annexe 1 – Contexte de la demande

3.1 Objet de la demande

Objet	Description
Traitement	XTANDI™ (enzalutamide) 40mg, capsule molle ou comprimé pelliculé, boîte de 112
Laboratoire	Astellas
Domaine thérapeutique	Oncologie
Motif de l'examen	Extension d'indication
Listes concernées	Spécialité remboursable aux assurés sociaux, agrément collectivités et divers services publics (CSP L.5123-2)
Indication de l'AMM	Traitement du cancer de la prostate résistant à la castration non métastatique à haut risque, chez l'homme adulte
SMR revendiqué	Important
ASMR revendiquée	Modérée (ASMR III)
Statut particulier	Non
ATU	Non
AMM	Centralisée européenne depuis le 23/10/2018 ¹
Prix actuel	2 960,33 € PPTC (2 772 € PFHT)
Population de l'indication estimée	Estimée par l'industriel selon les sources à 533 patients, 1 395 patients ou 1 534 patients par an. La HAS a retenu pour l'analyse principale une population cible de 1 395 patients par an, se rapprochant le plus de la population estimée par la CT (1 270 patients/an).
Population rejointe et montant remboursable estimé	En considérant la population cible retenue par la HAS, la population rejointe est de ■■■■■ patients cumulés sur 5 ans, soit un montant remboursable annuel cumulé sur 5 ans pour les patients CPRCnm seuls estimé à ■■■■■€.
CA annuel toutes indications	CA en 2 ^e année de commercialisation pleine, toutes indications confondues compris entre ■■■■■€ et ■■■■■€, en fonction des sources choisies pour le calcul de la population cible de la nouvelle indication.
Historique du remboursement	Demande de primo inscription dans l'indication du traitement des CPRCm post docétaxel le 20/11/2013 : obtention SMR important, ASMR III. Puis 1^{re} extension d'indication chez les patients métastatiques asymptomatiques pré-docétaxel admise au remboursement le 04/03/2015 : obtention SMR important ASMR IV. Coût du produit (par boîte, hors taxe): - France : 2 772 € - Italie : 3 773 € - Royaume-Uni : 3 112 € - Espagne : 3 173 €

3.2 Produit et indication concernés par la demande

Demande	Description
Pathologie concernée	Cancer de la prostate résistant à la castration non métastatique.
Population concernée	Seuls les patients à haut risque de récurrence sont concernés par cette extension d'indication. Le haut risque est défini par un temps de doublement du PSA inférieur ou égal à 10 mois.
Prise en charge thérapeutique actuelle	A ce jour, aucun traitement n'a d'AMM dans le traitement des patients atteints d'un CPRCnm à haut risque. Les patients continuent de recevoir un traitement par suppression androgénique classique afin de maintenir une castration complète, jusqu'à la survenue de métastases. De récentes recommandations ont été formulées par plusieurs sociétés savantes d'urologie françaises, européennes et américaines ainsi que le NCCN, et ont inclus l'enzalutamide ainsi que l'apalutamide dans la prise en charge des patients CPRCnm à haut risque. L'apalutamide a récemment obtenu son AMM et est actuellement en cours d'évaluation en France pour inscription sur les listes de remboursement.
Produit évalué	Enzalutamide est une hormonothérapie de nouvelle génération, inhibiteur de la voie de signalisation des récepteurs aux androgènes.
Etudes en cours	A la date du 06/2019, 27 essais de phases III concernant enzalutamide sont répertoriés dans la base de données <i>Clinical Trials</i> , et portant principalement sur l'évaluation de l'efficacité et de la tolérance de nouvelles associations à différents stades du cancer de la prostate.

AMM : autorisation de mise sur le marché ; CPRCnm : cancer de la prostate résistant à la castration non métastatique ; NCCN : *National Comprehensive Cancer Network*; PSA : Antigène spécifique de la prostate (ou en anglais *prostate-specific antigen*).

4. Annexe 2 – Synthèse de l'analyse sur les choix méthodologiques de l'efficience

Evaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEESP
Objectif	
Afin de documenter la demande d'extension d'indication d'enzalutamide dans le CPRCnm à haut risque de progression, l'évaluation a pour but d'analyser l'efficience d'enzalutamide dans la stratégie thérapeutique considérant toutes les options thérapeutiques.	L'objectif est acceptable, en lien avec l'indication de l'AMM et la demande remboursement.
Choix structurant	
Type d'analyse : Principale : Analyse coût-utilité (QALY) Secondaire : Analyse coût-efficacité (année de vie)	Conforme
Perspective : Collective (Assurance maladie, complémentaires et patients)	Conforme
Horizon temporel : 15 ans <u>Analyses en scénario</u> : 5 ans, 10 ans	Acceptable
Actualisation : 4% <u>Analyses en scénario</u> : 0%, 2,5%, 6%	Conforme
Population d'analyse Correspond à la population de l'indication, et de la demande de remboursement : « <i>hommes adultes atteints d'un cancer de la prostate résistant à la castration non métastatique à haut risque de progression</i> ». Le haut risque est défini comme un temps de doublement du PSA ≤10 mois.	La définition de la population d'analyse est acceptable.
Options comparées - Interventions : enzalutamide + thérapie par suppression androgénique (TSA) - Comparateurs : TSA seul : goséréline, triptoréline, leuproréline et dégarelix <u>Analyse en scénario</u> : apalutamide + TSA (détaillée dans l'Annexe 3 - Synthèse des résultats et des principales sources d'incertitude de l'efficience)	Le choix de n'inclure que le TSA comme comparateur est acceptable. Au moment de la demande, apalutamide disposait d'une ATU mais était toujours en attente d'une AMM. En l'absence de prix publié, il est acceptable d'inclure ce comparateur uniquement en analyse complémentaire. En revanche, il est important de souligner que plusieurs méta-analyses en réseau ont été publiées, permettant de comparer l'enzalutamide à l'apalutamide. Les résultats ne permettent pas à l'heure actuelle de mettre en évidence un gain d'efficacité statistiquement significatif entre ces 2 traitements. Il apparaît raisonnable de faire l'hypothèse d'une efficacité équivalente au vue de ces conclusions.

Modélisation	
Population simulée Population de l'essai clinique PROSPER, correspondant aux patients de l'indication et de la demande de remboursement. - Age moyen : 73,5 ans ; - Surface corporelle moyenne des patients en chimiothérapie : 1,8. Les experts cliniciens interrogés ont souligné que les patients de PROSPER pourraient être un peu plus âgés que les patients français, et que le nombre de patients ayant reçu une prostatectomie avant le traitement par enzalutamide pourrait être plus élevé en France.	L'industriel n'a pas comparé directement les patients de PROSPER aux patients français traités dans la pratique courante au vue de l'absence de donnée spécifique à la France disponible dans cette indication. Dans ces conditions, il est difficile de juger de la représentativité de la population simulée. L'hypothèse de l'industriel reste acceptable.
Structure du modèle : Semi markovien combiné à une approche de survie partitionnée (cf. schéma en Annexe 6 – Eléments complémentaires à l'analyse de l'efficience Figure 1). Durée des cycles : 1 mois Etats du modèle : 3 états de santé principaux : - CPRC non métastatique (nm) ; - CPRC métastatique (m) ; - Décès. L'état CPRCm a été divisé en 3 sous états : - 1^{re} ligne de traitement métastatique = PD1 (« <i>progression disease</i> ») ; - 2^e ligne de traitement métastatique = PD2 ; - 3^e ligne de traitement métastatique = PD3. La structure markovienne permet d'intégrer plusieurs lignes de traitements post-progression et de différencier la mortalité entre les patients métastatiques ou non. <u>Analyse en scénario</u> : pas de division de l'état métastatique.	La structure du modèle choisie par l'industriel (modèle « hybride » entre survie partitionnée et Markov) est acceptable, cependant elle ne permet pas de palier à l'incertitude importante inhérente à l'immaturité des données de survie globale dans les 2 bras comparateurs. Ainsi, les extrapolations faites afin de dériver les probabilités de transition au-delà de la durée de l'essai se fondent sur un très faible nombre d'événements, fragilisant les résultats de survie en sortie du modèle.
Sources des données d'efficacité et estimation des probabilités Les données d'efficacité en termes de survie sont issues de l'essai clinique de phase III PROSPER : étude contrôlée, randomisée, en double aveugle, évaluant enzalutamide vs TSA. > Utilisation de la survie sans métastase (SSM ou <i>MFS</i> en anglais)	L'immaturité des données de SG pour les 2 bras comparateurs dans ce contexte clinique génère une forte incertitude autour des gains de survie à long terme. Compte tenu des données disponibles, l'utilisation de différentes sources pour estimer la SSM (1^{re} AI de PROSPER) et la SG (2^e AI de PROSPER) est acceptable, bien que cela ajoute de l'incertitude.

pour modéliser le passage de l'état CPRCnm à l'état CPRCm. Les données de survie sans métastase n'ont pas été collectées lors de la 2^e analyse intermédiaire (AI). Il s'agit des résultats du 1^{er} *cut-off*.

> Les données de **survie globale** (SG) ne sont pas matures, et ne montrent pas de différence statistiquement significative.

Dans le contexte où quelques publications ont établi un lien entre la SSM et la SG, et au vu du manque de maturité des données de l'essai, l'industriel a choisi de reconstruire 2 courbes de survie à partir des données individuelles de PROSPER, en fonction de l'apparition des métastases.

Afin de pouvoir utiliser les dernières données de SG disponibles (2^e *cut-off*), et en l'absence de données de SSM issues de ce même *cut-off*, l'industriel a utilisé l'arrêt du traitement comme proxy de l'apparition de la métastase pour dériver les 2 courbes de survie globale suivantes :

- La **survie pré-discontinuation du traitement** (PreTD) : considère un décès survenu avant l'arrêt du traitement comme un événement. La PreTD est utilisée pour calculer la mortalité des patients dans l'état CPRCnm.
- La **survie post-discontinuation du traitement** (PostTD) : considère un décès survenu après l'arrêt du traitement comme un événement. La PostTD est utilisée pour calculer la mortalité des patients dans l'état CPRCm.

L'approche semi-markovienne permet le calcul de probabilités de transition

dérivées à partir des courbes de survie ajustées pour estimer la transition par cycle individuel. Ainsi les aires sous la courbe ne sont pas calculées [cf. Annexe 6 – Eléments complémentaires à l'analyse de l'efficience Tableau 12].

	Population ITT	SSM médiane (mois) 1 ^{re} <i>cut-off</i>	SG (% d'évènements) 2 ^e <i>cut-off</i>
Enzalutamide	933	36,6 mois	19,7%
TSA	468	14,7 mois	22,2%
Hazard ratio (HR)	Non applicable	0,292 (IC95% [0,24;0,35])	0,832 (IC95% [0,664;1,09])

L'hypothèse d'une surmortalité identique dans les 2 bras avant métastase semble cliniquement acceptable (faible impact sur les résultats en supposant aucune surmortalité).

En revanche, la reconstruction des courbes de survie post-progression de Kaplan Meier (KM) à partir d'un échantillon de la population de l'essai (ceux ayant subi l'évènement) spécifique à chaque bras génère une incertitude difficilement quantifiable.

Au stade métastatique, les médianes de progression du PSA publiées pour tous les traitements inclus sont utilisées pour calculer les probabilités de transition entre les états PD1-PD2-PD3. Le même taux de mortalité est appliqué à tous les états métastatiques, correspondant aux données recalculées de la PostTD.

> Effets indésirables (EI) [cf. Annexe 6 – Eléments complémentaires à l'analyse de l'efficience Tableau 13] :

- Repris de l'essai PROSPER pour enzalutamide administré au stade non métastatique. Inclusion des EI de grade ≥ 3 et ayant une fréquence $\geq 2\%$.

- Au stade métastatique, les EI sont repris des publications des résultats des essais cliniques de chaque traitement (PREVAIL pour enzalutamide, COU-AA-302 pour abiraterone et FIRSTANA pour docetaxel et cabazitaxel).

- Prise en compte des événements osseux dans les états métastatiques, pour les patients traités par enzalutamide et abiraterone.

Méthode d'extrapolation des données de survie

3 courbes de survies ont été extrapolées afin de calculer les probabilités de transitions entre :

- **L'état CPRCnm et l'état métastatique PD1** = extrapolation de la SSM de PROSPER (depuis les données du 1^{er} cut-off).
- **L'état CPRCnm et le décès** = extrapolation de la PreTD reconstruite depuis PROSPER (depuis les données du 2^e cut-off).
- **L'état CPRCm et le décès** = extrapolation de la PostTD reconstruite depuis PROSPER (depuis les données du 2^e cut-off)

Les extrapolations ont été réalisées en tenant compte des recommandations du DSU du NICE (Annexe 6 – Eléments complémentaires à l'analyse de l'efficience- Tableau 10) :

- Hypothèse des risques proportionnels vérifiée pour la PostTD et le PreTD mais non vérifiée pour la SSM. Choix d'extrapoler indépendamment les courbes des 2 bras de traitement pour les 3 critères.
- Sélection de la fonction paramétrique au regard des critères statistiques AIC/BIC et de la plausibilité clinique.

La méthode de sélection des fonctions paramétriques est acceptable. L'industriel a testé 10 fonctions et a suivi les recommandations en vigueur.

Toutefois, pour l'extrapolation de la SSM la fonction gamma minimise le plus les AIC/BIC, et est la plus conservatrice (augmente le RDCR). Malgré ces éléments, c'est le modèle spline sélectionné qui permet de modéliser une SSM au plus proche des données observées dans l'essai. Dans ces conditions, ce choix semble acceptable.

SSM médiane (mois)	Enzalutamide	TSA
KM PROSPER	36,6	14,7
Modèle spline	36,5	14,9
Modèle gamma	39,2	13,1

Extrapolation de la PostTD et de la PreTD

L'industriel justifie son approche d'extrapoler 2 courbes de survie différentes par le manque de données de SG matures issues de l'essai PROSPER.

Cette alternative, ne permet pas de pallier complètement aux problèmes des données immatures, et les résultats d'extrapolation sur tout l'horizon temporel restent incertains, notamment pour les raisons suivantes :

- Bien que la médiane de survie PostTD soit atteinte pour les patients ayant

Les courbes extrapolées sont présentées en Annexe 6 – Eléments complémentaires à l'analyse de l'efficience. On observe sur ces courbes :

- Une SSM en faveur d'enzalutamide, décrivant les résultats statistiquement significatifs de l'essai PROSPER.
- Une survie PreTD proche entre les 2 bras, avec un avantage pour enzalutamide. Au regard de l'absence de justification clinique d'un gain en survie grâce à enzalutamide dans cet état, une analyse de scénario a été conduite appliquant un taux de mortalité identique entre les 2 bras. L'impact sur le RDCR était minime avec une augmentation de moins de 1% du RDCR.
- Une survie PostTD plus courte chez les patients traités par enzalutamide. Ces résultats viennent contrebalancer le gain en SSM, afin de ne considérer qu'un faible écart en SG totale entre les 2 traitements en l'absence de données matures permettant de mettre en évidence un prolongement de la survie. Un scénario a été conduit faisant l'hypothèse d'une survie PostTD identique entre les 2 bras ; le RDCR diminue de 43%.

Une analyse de scénario utilisant une méthode plus classique d'extrapolation de la SG sans distinction de la progression a été conduite. Le RDCR est diminué de 40%.

Application des probabilités de transition

- Pour la mortalité : dérivées de courbes de survie, permettant de différencier la mortalité avant et après progression.
- Pour les transitions entre les états métastatiques : dérivés des médianes de progression du PSA [cf. Annexe 6 – Eléments complémentaires à l'analyse de l'efficience Tableau 11].

progressé, l'extrapolation de la PostTD se fonde sur un faible nombre de patients ayant progressé par rapport à la taille de l'échantillon de l'essai.

- Il existe alors une incertitude sur la représentativité de ces données recalculées et sur leur extrapolation sur tout l'horizon temporel (cf. nombre de patients à risque sur les KM de la PreTD reconstruites en annexe).

L'extrapolation de la PreTD se fonde sur l'observation de seulement 20% d'événements, les 2 bras de traitement confondus. La problématique des données immatures et la grande incertitude autour de leur extrapolation sur l'horizon temporel persiste pour le calcul de ces probabilités de transition entre l'état CPRCnm et Décès. L'analyse en scénario appliquant les mêmes probabilités de transition aux 2 bras permet toutefois de montrer le faible impact de la variation de cette hypothèse sur le RDCR. De plus, chez les patients non métastatique et stables sous traitement, il semblerait que leur mortalité soit proche de celle de la population générale. L'industriel a aussi testé cette hypothèse et elle impactait faiblement les résultats (augmentation de 1%).

Mesure et valorisation des utilités

Les données d'utilité dépendent de l'état de santé, et proviennent de différentes sources.

Etat	Utilité	Sources
CPRCnm	0,84	PROSPER : EQ-5D, utilité à l'inclusion « poolées » pour les 2 bras de traitement. Préférences françaises.

Réserve mineure

Etant donnée la décomposition de l'état métastatique en 3 sous-états, l'industriel ne pouvait pas recourir à une source unique concernant les valeurs d'utilité.

Cependant, cette approche hétérogène n'est pas justifiée. L'industriel calcule un décrétement d'utilité pour l'état « PD2 », mais pas pour l'état « PD3 », sans le discuter. Il semblerait pourtant que des données permettent de calculer un décrétement associé au passage de « PD2 » à « PD3 », notamment dans l'étude PREMISE puisqu'un des groupes de l'étude pourrait s'apparenter aux patients présents dans l'état « PD2 » (groupe 2 de l'étude : patients chimio-naïfs, post-abiratérone, qui

PD1	0,78	PROSPER : EQ-5D, utilité à progression « <i>poolées</i> » pour les 2 bras de traitement. Préférences françaises.	incluait 20 patients). L'impact sur le résultat de l'utilisation de l'étude PREMISE n'a pas été discuté. Les utilités étant appliquées par état de santé, l'utilisation de décrets d'utilité associés aux EIs est justifiée. La méthode proposée est acceptable.
PD2	0,72	Décrément d'utilité entre PD1-PD2 calculé via PREVAIL (-0.060) et appliqué à PD1.	
PD3	0,634	PREMISE : EQ-5D, étude en vie réelle des patients au stade métastatique traités par enzalutamide en 3 ^e ligne. Préférences françaises.	
Les désutilités associées aux EI proviennent de la littérature [cf. Annexe 6 – Eléments complémentaires à l'analyse de l'efficience Tableau 15 et 10]			
Mesure et valorisation des coûts			
Coûts pris en compte [cf. Annexe 6 – Eléments complémentaires à l'analyse de l'efficience Tableau 17] - Acquisition : posologie suivant RCP, et application des prix publics publiés. Pour le TSA, un coût moyen a été calculé en fonction des parts de marché des molécules prescrites en France (étude de marché réalisé en 2018 par le GERS). - Administration : honoraire de dispensation pour les médicaments <i>per os</i>, coût d'une infirmière pour l'administration du TSA, GHS hospitalier pour l'administration des chimiothérapies. - Suivi des patients : visites médicales, examens biologiques et radiologiques en fonction du traitement reçu (selon RCP) et du stade de la maladie (avis d'experts). - Transport : associé à l'administration des traitements à l'hôpital, au suivi des EI avec hospitalisation. - EI dont événements osseux : hypothèse d'un recours systématique à une hospitalisation. Valorisation via GHM. - Décès/Soins palliatifs : appliqué à tous les patients lors de la transition vers l'état décès. <i>Analyses en scénario</i> : Variation du prix d'enzalutamide			Les fréquences des examens biologiques pour les traitements par abiraterone et enzalutamide aux stades métastatique sont issues des recommandations du guide ALD HAS. Celles-ci préconisent un suivi différent entre abiraterone et enzalutamide, avec des examens plus fréquents pour les patients traités par abiraterone notamment pendant les 3 premiers mois. Néanmoins, les résultats des questionnaires envoyés aux cliniciens ont montré que ces fréquences étaient considérées identiques entre les 2 traitements. L'hypothèse d'un suivi identique dans le modèle n'impacte pas les résultats.
Validation [cf. Annexe 6 – Eléments complémentaires à l'analyse de l'efficience Tableau 19, Tableau 20]			
Validation technique (interne) : une phase de validation technique a été effectuée par un second statisticien et portait sur la structure logique du modèle, les sources de données, la précision des calculs et de la			Validation interne : acceptable et conforme aux recommandations en vigueur.

programmation et l'utilisation de valeurs extrêmes. Validation croisée ou externe : suite à l'échange technique l'industriel a proposé une comparaison des données de SG issues de la littérature. Une présentation succincte de la modélisation par l'institut américain ICER a également été proposée.	Validation externe : > <u>Données de SSM</u> : Les résultats du modèle à 24 et 36 mois semblent bien représenter les données de l'essai PROSPER, ainsi que les valeurs ici de l'étude d'ICER et de SPARTAN. Dans la littérature des meilleurs taux de survie sans métastase ont été observés pour le bras TSA (Nelson <i>et al.</i> 2008 et Smith <i>et al.</i> 2012 trouvaient des taux de SSM entre 45% et 50% vs. 32% dans le modèle à 24 mois, et entre 35% et 38% vs. 16% dans le modèle à 36 mois). L'industriel justifie en partie ces écarts en raison des différences de populations dans les publications ; c.à.d. des patients à l'état non-métastatique sans distinction du niveau de risque. > <u>Données de SG</u> : Réserve mineure : il semblerait que les données issues du modèle soient plus pessimistes pour le bras TSA que celles observées dans l'essai. Ce point n'est pas discuté (cf. Annexe 6 - Tableau 20). > <u>ICER</u> : Réserve mineure : l'industriel discute peu la comparaison avec ICER. Bien que les analyses ne puissent être directement comparables compte tenu des distinctions importantes entre les contextes, les choix de modélisation, ainsi que les sources de données utilisées par l'industriel semblent dans l'ensemble raisonnables et ne favorisent pas enzalutamide comparés à ceux utilisés dans la modélisation de l'ICER.
Analyse de sensibilité [cf. Annexe 6 – Eléments complémentaires à l'analyse de l'efficience]	
Analyses en scénario : horizon temporel, taux d'actualisation, structure du modèle, données d'utilités, mortalité. Analyses de sensibilité paramétrique : analyses déterministes et probabilistes portant sur les principaux paramètres (efficacité, tolérance, durée de traitement, âge des patients, coûts, utilité, etc.). Pour les analyses déterministes, les bornes des IC95% des paramètres (ou lorsque non disponibles une variation de +/- 10%) ont été utilisées. Analyses complémentaires : prise en compte d'apalutamide comme comparateur, variation du prix d'enzalutamide.	L'industriel a réalisé plusieurs scénarios permettant d'estimer l'impact des principales hypothèses du modèle. Réserve mineure : manque d'exploration des hypothèses de gain de SG, bien que faible, qui n'est pas cliniquement démontré. Réserve importante : manque d'explication des résultats du scénario visant à tester l'impact de la structure du modèle. Il semblerait que l'hypothèse de diviser l'état métastatique en 3 sous-états ait un fort impact sur le résultat puisque le RDCR augmenterait de 37 à 41% suivant les hypothèses de coût de l'état unique. Ces résultats sont en contradictions avec ceux présentés dans le rapport pré-échange technique qui montraient que l'hypothèse d'un état unique diminuait le RDCR de 19%. Ces résultats contradictoires ne sont pas discutés, et ne permettent pas de comprendre l'impact du choix de ne modéliser qu'un seul état métastatique plutôt que 3 sous-états.

5. Annexe 3 - Synthèse des résultats et des principales sources d'incertitude de l'efficience

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

Analyse de référence

L'analyse de référence conduit à un RDCR de 179 792€/QALY pour enzalutamide (+TSA) versus TSA sur un horizon temporel à 15 ans dans le traitement des hommes adultes atteints d'un CPRCnm à haut risque de progression (doublement du PSA ≤ 10 mois).

Résultats de l'analyse de référence en termes de QALY et d'AdV

Intervention	Coûts totaux	QALY	AdV	RDCR / QALY	RDCR / AdV
TSA	94 612	3,27	4,28	179 792 € / QALY	229 069 € / AdV
enzalutamide	188 131	3,79	4,69		
Incrémental	93 519	0,52	0,41		

Dans l'analyse de référence, au prix revendiqué, le coût moyen total par patient atteint d'un CPRCnm et traité par enzalutamide sur l'horizon temporel de 15 ans est d'~188 000€, dont ~127 000€ de coût d'acquisition de traitement (soit ~68% du coût total).

Résultats à 15 ans sur les différents postes de coûts par traitement

	Enzalutamide	TSA
Coût d'acquisition (traitement actif)	126 584€	16 750€
Coût d'acquisition (autres traitements)*	38 026€	55 571€
Coûts des traitements concomitants	6 177€	3 032€
Coûts de suivi	8 046€	6 524€
Coûts des évènements indésirables	1 571€	1 319€
Coûts des évènements osseux	1 396€	2 767€
Coûts des soins palliatifs	6 331€	6 460€
Coût total	188 131€	94 612€

*Les autres traitements comprennent le docétaxel, le cabazitaxel et l'abiraterone

Analyse de sensibilité probabiliste (ASP)

> Plan coût-efficacité

Enzalutamide est plus cher et plus efficace dans 93% des cas, enzalutamide est dominé dans 7% des simulations.

> Courbe d'acceptabilité

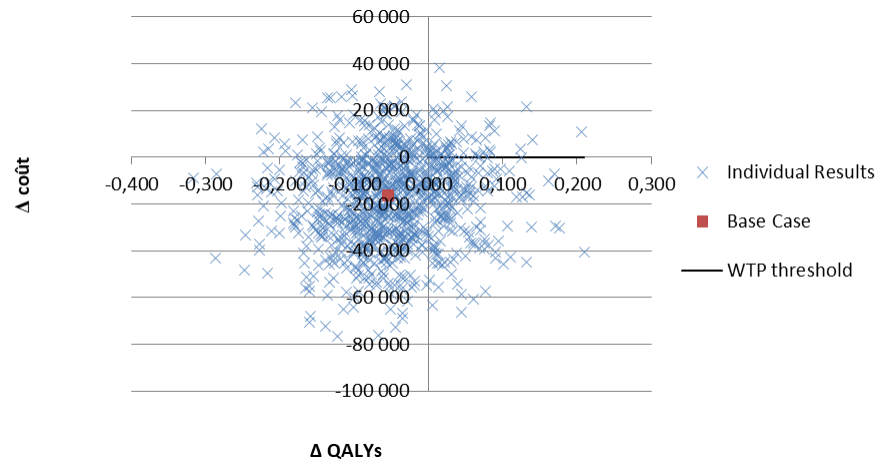
Pour une disposition à payer de 300 000€/QALY, enzalutamide à 80% de chance d'être coût-efficace.

Analyse de sensibilité en scénario/complémentaire	Analyse de sensibilité déterministe (ASD)																														
> Analyse en scénario incluant apalutamide comme comparateur : <u>Données d'efficacité</u> : elles sont issues des résultats de la méta-analyse en réseau conduite par IQVIA. Les principaux résultats sur les critères de SSM et de SG sont reportés dans le tableau ci-dessous : <table><tr><th>Critère</th><th>HR ENZ vs PLA – Médiane (95% ICr)</th><th>HR APA vs PLA – Médiane (95% ICr)</th><th>HR ENZ vs APA – Médiane (95% ICr)</th></tr><tr><td>SSM</td><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td>SG</td><td></td><td></td><td>)</td></tr></table> Les intervalles de crédibilités montrent qu'il n'est pas possible à l'heure actuelle de conclure fermement à la meilleure efficacité d'un traitement par rapport à un autre. Ces résultats sont en cohérence avec d'autres comparaisons indirectes publiées dans la littérature (p.ex. Nieto-Gomez <i>et al.</i> 2019, Wallis <i>et al.</i> 2018). La portée de ces résultats reste limitée au vue des incertitudes importantes que soulève la méthode de comparaison : - seulement 2 études incluses dans le réseau, et hétérogénéité méthodologiques entre les 2 essais cliniques ; - l'hypothèse des risques proportionnels n'est pas validée a priori pour la SSM ; - faible différence numérique entre les traitements comparés avec un intervalle de confiance large. <u>Données de coûts</u> : hypothèse de prise en charge identique à celle des patients sous enzalutamdie (suivi médical, séquences de traitements aux stades métastatiques). Le coût d'apalutamide n'étant pas publié, le laboratoire a utilisé le prix allemand majoré des taxes françaises, soit 3 286,66€ TTC par boîte soit un coût de traitement journalier de €. Cette hypothèse n'est pas conservatrice étant donné que le coût de traitement journalier d'enzalutamide est € et s'élève à €, ce qui correspond à une différence d'environ 10%. <u>Résultats</u> : sous ces hypothèses, la frontière d'efficience se compose, dans l'ordre, du TSA, d'enzalutamide et d'apalutamide, avec un RDCR	Critère	HR ENZ vs PLA – Médiane (95% ICr)	HR APA vs PLA – Médiane (95% ICr)	HR ENZ vs APA – Médiane (95% ICr)	SSM				SG			)	> Diagramme de Tornado : Enzalutamide vs. TSA (source : rapport Astellas MàJ mai 2019) > ASD sur le prix d'enzalutamide : Relation prix de XTANDI™ vs. TSA - RDCR €/QALY [Source : Reconstitué par la HAS à partir du fichier Excel Astellas MàJ mai 2019] <table><tr><th>Variation</th><th>Enzalutamide (coût par boîte de 112 comprimés)</th><th>RDCR (€/QALY)</th></tr><tr><td>125%</td><td>3 700 €</td><td>238 549 €</td></tr><tr><td>100%</td><td>2 960 €</td><td>179 792 € (réf.)</td></tr><tr><td>75%</td><td>2 220 €</td><td>121 035 €</td></tr><tr><td>50%</td><td>1 480 €</td><td>62 279 €</td></tr><tr><td>25%</td><td>740 €</td><td>3 522 €</td></tr></table> Par exemple : - avec une diminution de 33% du prix revendiqué d'enzalutamide le RDCR serait aux alentours de 100 000€/QALY ; - avec une diminution de 50% du prix revendiqué d'enzalutamide le RDCR serait aux alentours de 60 000€/QALY.	Variation	Enzalutamide (coût par boîte de 112 comprimés)	RDCR (€/QALY)	125%	3 700 €	238 549 €	100%	2 960 €	179 792 € (réf.)	75%	2 220 €	121 035 €	50%	1 480 €	62 279 €	25%	740 €	3 522 €
Critère	HR ENZ vs PLA – Médiane (95% ICr)	HR APA vs PLA – Médiane (95% ICr)	HR ENZ vs APA – Médiane (95% ICr)																												
SSM																															
SG			)																												
Variation	Enzalutamide (coût par boîte de 112 comprimés)	RDCR (€/QALY)																													
125%	3 700 €	238 549 €																													
100%	2 960 €	179 792 € (réf.)																													
75%	2 220 €	121 035 €																													
50%	1 480 €	62 279 €																													
25%	740 €	3 522 €																													

d'enzalutamide vs. apalutamide de 310 945 €/QALY.

Les analyses de sensibilité probabiliste soulignent l'incertitude autour de ce résultat, avec un nuage de points repartis dans les 4 cadrans de plan coût-efficacité : dans 77% des simulations enzalutamide est moins efficace qu'apalutamide, dont 13% où il est dominé. Enzalutamide ressort dominant dans 18% des cas.

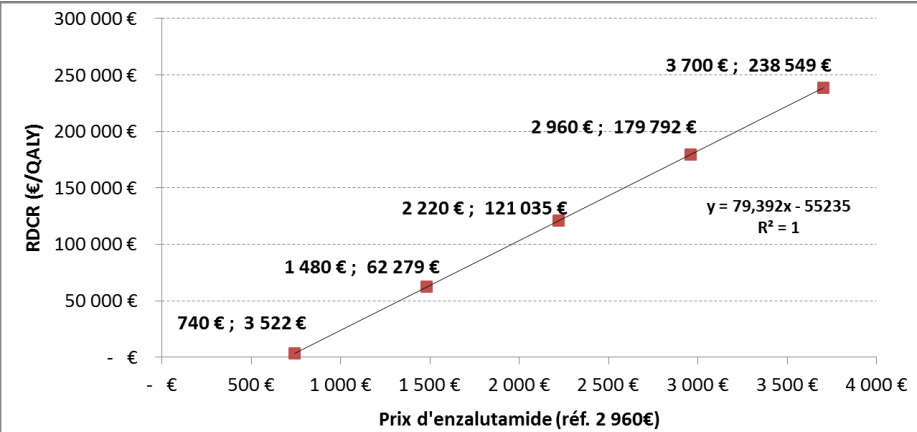
Plan coût-efficacité – analyse de sensibilité incluant apalutamide



La HAS a conduit un scénario supplémentaire faisant l'hypothèse d'un coût de traitement journalier identique entre les 2 traitements (██████€). Sous ses hypothèses, enzalutamide n'est plus sur la frontière d'efficience de par le principe de la dominance étendue. Seuls le TSA et l'apalutamide composent la frontière avec un RDCR vs TSA de 167 898 €/QALY.

Une analyse de sensibilité probabiliste sur le ratio d'apalutamide versus enzalutamide montre cependant, encore une fois, un nuage de point très dispersé dans tout le plan coût-efficacité, similaire à celui présenté ci-dessus : dans ce cas on observe 77% des simulations où enzalutamide serait moins efficace, dont 33% des simulations où il serait dominé. On observe tout de même 13% des simulations où enzalutamide dominerait apalutamide.

Même si ces résultats sont à interpréter avec précaution au vue des limites des résultats de la comparaison indirecte, il est difficile de conclure sur l'efficience de ces traitements entre eux.



> Autres scenario présentés par l'industriel :

Les principaux choix, hypothèses et sources choisis par l'industriel influençant le plus le RDCR sont l'horizon temporel, le coût attribué à l'état métastatique et le choix de la fonction paramétrique avec des variations respectives de +60%, +37 à 41% et +29%. [cf. Annexe 6]

Choix structurants, choix de modélisation, hypothèses, sources influençant le plus le RDCR

Paramètres	Modification du paramètre	RDCR (€/QALY)	Δ(%) vs. AR
Référence : 179 792 €/QALY			
Horizon temporel	5 ans	288 096	60%
Structure du modèle	un seul état métastatique – coût le plus élevé	253 966	41%
	un seul état métastatique – coût moyen	246 180	37%
Distributions paramétriques de la SSM	Gamma	231 883	29%
Utilité	Utilité maximale pour tous les états métastatiques : 0,786	229 519	28%

6. Annexe 4 – Synthèse de l'analyse sur les choix méthodologiques de l'impact budgétaire

Evaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEESP
Objectif	
L'objectif de l'analyse est d'estimer l'impact budgétaire d'enzalutamide sur les dépenses de l'Assurance Maladie à 5 ans. Enzalutamide étant disponible depuis 2013 chez les patients CPRCm post-docetaxel, et depuis 2015 chez les patients CPRCm asymptomatiques chimio-naïfs, le coût total de la prise en charge du CPRC métastatique a également été estimé.	Conforme La prise en compte de toutes les indications d'enzalutamide permet de modéliser la cohorte en fonction de séquences de traitement, se rapprochant ainsi de la prise en charge en pratique courante.
Perspective et horizon temporel	
- Perspective : Assurance Maladie obligatoire. - Horizon temporel : 5 ans (2019 à 2023)	Conforme
Population d'analyse	
- La population d'analyse de l'évaluation d'impact budgétaire correspond à l'ensemble de ses indications, soit les patients CPRCnm à haut risque de progression ainsi que les patients CPRCm chimio-naïfs ou post-docetaxel. - La population cible correspondant aux patients CPRCnm à haut risque a été estimée par l'industriel entre 533 et 1 534 patients par an en fonction des sources - La population cible incidente correspondant aux patients CPRCm a été estimée entre 8 297 et 13 454 patients par an, d'après l'étude Kantar Health menée en 2016.	Réserve importante La taille de la population cible retenue par l'industriel en analyse de référence utilise les fourchettes basses des pourcentages disponibles dans la littérature. La définition de « haut risque » étant récente, il est difficile de trouver des sources de données robustes. La HAS estime qu'il est plus raisonnable d'utiliser les fourchettes hautes pour le calcul et a donc préféré considérer les résultats de l'analyse en scénario estimant la taille de la population à 1 395 patients par an en analyse de référence (soit 9% supérieur à la population cible telle qu'estimée par la HAS). Tous les résultats seront présentés selon cette hypothèse. Tous les ans, le modèle considère l'entrée d'une nouvelle cohorte incidente de 1 395 patients au stade non métastatique (extension indication), et de 10 739 patients au stade métastatique d'emblée (indication actuelle). Une cohorte prévalente (calculée à partir des données entre 2015 et 2018) est également considérée au début du modèle au stade métastatique

	diagnostiqué d'emblée. La non-prise en compte d'une cohorte prévalente au stade non métastatique est acceptable compte tenu de la durée médiane de SSM des patients actuellement traités par TSA (environ 15 mois).																				
Comparateurs																					
- Au stade CPRCnm : TSA (goséréline, triptoréline, leuproréline et dégarelix), apalutamide considéré en scenario - Au stade CPRCm : abiraterone, docetaxel, cabazitaxel et l'enzalutamide.	Acceptable																				
Scénarios comparés et parts de marché																					
L'AIB compare 2 scénarios : - enzalutamide n'est pas disponible dans l'extension d'indication CPRCnm ; - enzalutamide est disponible dans cette nouvelle indication. > <u>Scénario sans enzalutamide au stade non métastatique</u> : - Parts de marché pour les patients ne progressant pas : ███% des patients sont traités par TSA [Source : hypothèse]. Les parts de marché sont considérées fixes sur 5 ans. - Parts de marché pour les patients progressant au stade CPRCm [Source : étude KANTAR 40KB75, 2018 ; correspond à la pratique actuelle : 70 cliniciens ont été interrogés sur la prise en charge de leurs patients CPRCm en fonction des lignes de traitement] <table><tr><th>Traitement</th><th>PD1</th><th>PD2</th><th>PD3</th></tr><tr><td>Abiraterone</td><td>███%</td><td>███%</td><td>███%</td></tr><tr><td>Docetaxel</td><td>███%</td><td>███%</td><td>███%</td></tr><tr><td>Cabazitaxel</td><td>█%</td><td>███%</td><td>███%</td></tr><tr><td>Enzalutamide</td><td>███%</td><td>███%</td><td>███%</td></tr></table> NB : Ces données sont également utilisées pour les patients métastatiques d'emblés : il est fait l'hypothèse que la répartition des traitements reçus ne sera pas modifiée par l'extension d'indication d'enzalutamide en CPRCnm (les patients diagnostiqués directement au stade métastatique ne pouvant pas avoir	Traitement	PD1	PD2	PD3	Abiraterone	███%	███%	███%	Docetaxel	███%	███%	███%	Cabazitaxel	█%	███%	███%	Enzalutamide	███%	███%	███%	Scénario avec enzalutamide : l'hypothèse de pénétration progressive d'enzalutamide sur les 4 premières années semble acceptable. L'incertitude autour de ces estimations est exploré via un scenario extrême en faisant l'hypothèse que 100% de patients sont traités par enzalutamide dès la première année. L'utilisation de l'enzalutamide à un stade antérieur dans le parcours de soins génère une forte incertitude quant à la prise en charge des patients une fois le cancer métastasé. En effet, il n'existe pas de recommandation pour le traitement de ces patients. L'hypothèse faite par l'industriel de re-prescription d'enzalutamide au stade métastatique à partir de la 3^e ligne n'est pas vérifiable ; enzalutamide pourrait être prescrit à nouveau à un stade métastatique plus précoce ou au contraire ne plus être prescrit du tout après progression. Plus généralement, la séquence de traitement la plus appropriée au stade métastatique suite à l'administration plus précoce des hormonothérapies de nouvelle génération n'est pas connue. L'impact sur les résultats est donc incertain, c'est-à-dire augmenter la dépense si les patients sont retraités tôt, ou la faire diminuer si les patients ne reçoivent plus d'enzalutamide au stade métastatique. L'industriel a fait l'hypothèse d'un retraitement possible par enzalutamide à partir de la 3^e ligne métastatique chez ces patients. En retenant l'estimation haute de la population cible, cette hypothèse concernerait ███ patients-années cumulés sur 5 ans et influencerait peu les résultats.
Traitement	PD1	PD2	PD3																		
Abiraterone	███%	███%	███%																		
Docetaxel	███%	███%	███%																		
Cabazitaxel	█%	███%	███%																		
Enzalutamide	███%	███%	███%																		

été traités par enzalutamide au préalable).

> *Scenario avec enzalutamide au stade non métastatique :*

- **Parts de marché pour les patients ne progressant pas** [Source : hypothèse de pénétration progressive d'enzalutamide sur le marché pour finalement être prescrit la population cible à partir de l'année 4]

Traitement	2019	2020	2021	2022	2023
TSA	■%	■%	■%	■%	■%
Enzalutamide	■%	■%	■%	■%	■%

- **Parts de marché pour les patients progressant au stade CPRCm** [Source : pas de donnée disponible sur la pratique actuelle. Hypothèse : la séquence correspond à celle observée en vie réelle lorsqu'enzalutamide est prescrit en 1^{re} ligne métastatique. Les données de la même étude KANTAR 40KB75 ont été utilisées]

Traitement	PD1	PD2	PD3
Abiraterone	■%	■%	■%
Docetaxel	■%	■%	■%
Cabazitaxel	■%	■%	■%
Enzalutamide	■%	■%	■%

Méthode d'estimation de la population rejointe

- Calculée à partir de l'estimation des parts de marché et de l'estimation de la population cible :

Population rejointe CPRCnm à haut risque si N = 533 – hypothèse basse

	2019	2020	2021	2022	2023	Total
Enzalutamide	■	■	■	■	■	■
TSA	■	■	■	■	■	■

Population rejointe CPRCnm à haut risque si N = 1395 – hypothèse haute

	2019	2020	2021	2022	2023	Total
--	------	------	------	------	------	-------

Acceptable

Enzalutamide	■	■	■	■	■	■	
TSA	■	■	■	■	■	■	
Au total, en considérant une population cible annuelle de 1 395 patients, ■ patients initieront un traitement par enzalutamide sur 5 ans (les résultats avec une population cible inférieure de 533 patients sont repris dans l'annexe 7).							
Coûts pris en compte							
Les coûts pris en compte sont les mêmes que ceux du modèle d'efficience, valorisés en fonction du taux de remboursement de l'Assurance maladie.					Les ressources consommées et les coûts unitaires permettant de les valoriser sont correctement décrits.		
Analyses de sensibilité							
- Des analyses de sensibilité déterministes ont été conduites sur les paramètres du calcul de la population cible : - Incidence du cancer de la prostate (+/- 20%) - Incidence du CPRC (+/- 20%) - Incidence du CPRCnm (+/- 20%) - Incidence du CPRCnm à haut risque (+20%, borne inférieure fixée à 30% de CPRCnm à haut risque) - Des analyses en scénario ont été conduites : - Variation du prix d'enzalutamide (+5%, -10% et -20%) - Variation des parts de marché (■ % des patients traités par enzalutamide dès l'année 1) - Variation des coûts - Inclusion d'apalutamide comme comparateur - Les résultats sont particulièrement sensibles aux hypothèses sur les estimations de la population cible et sur les parts de marché. - Le modèle est également particulièrement sensible aux coûts d'enzalutamide.					Réserve mineure Les résultats des scénarios sur la population cible utilisant la borne haute pour le calcul n'ont pas été clairement repris dans le rapport technique, ni discutés.		

7. Annexe 5 - Synthèse des résultats et des principales sources d'incertitude de l'analyse d'impact budgétaire

Les résultats présentés ci-dessous sont à interpréter dans le cadre strict des choix méthodologiques présentés en annexe 3.

En retenant une population cible de 1 395 patients par an, l'impact budgétaire (IB) de l'introduction d'enzalutamide dans la nouvelle indication est estimée [REDACTED] M€. La quasi-totalité de l'IB est relatif au coût d'enzalutamide.

Les analyses de sensibilité montrent qu'au-delà du prix de Xtandi™, le paramètre qui impacte le plus les résultats est le nombre de patients traités. L'incertitude relative à l'impact budgétaire relève par conséquent du calcul de la population cible. En l'absence de données épidémiologique robuste permettant de décrire la taille de la population « à haut risque », les résultats présentés peuvent être surestimés.

Le coût de la prise en charge globale sur l'ensemble des indications concernées par enzalutamide (en incluant l'extension d'indication dans le cancer de la prostate non-métastatique) est estimé par l'industriel à environ [REDACTED] d'euros cumulés sur 5 ans. Selon l'industriel, le coût d'acquisition d'enzalutamide représente un tiers de ce montant total, soit environ [REDACTED] d'euros cumulés sur 5 ans (cf. annexe 7 pour le détail des coûts par traitement).

Le nombre de patients annuellement traités par enzalutamide cumulé sur la période de 5 ans (patients-années) sont présentés dans le tableau ci-dessous en fonction des scénarios et de la progression de la maladie (en supposant une population cible de 1 395 patients/an). La colonne de droite reprend le nombre de patients-années traités par enzalutamide cumulée sur 5 ans chez les CPRCm diagnostiqués d'emblée.

Nombre de patients-années sous enzalutamide cumulés sur 5 ans	CPRCnm*		CPRCm d'emblée**
	Sans progression	Post-progression	
Scénario sans enzalutamide en CPRCnm	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Scénario avec enzalutamide en CPRCnm	[REDACTED]	[REDACTED]	

* En supposant une population incidente chez les CPRCnm de 1 395 patients par an.

** En supposant une population incidente chez les CPRCm d'emblée de 10 739 patients par an, et une population prévalente d'environ 20 000 patients (calculée à partir de données de 2015-2018).

En conclusion, la transposabilité des résultats de l'analyse d'impact budgétaire en vie réelle dépendra de la réelle population cible, et de l'évolution de la prise en charge des patients au stade métastatique lorsqu'ils auront déjà reçu une hormonothérapie au stade non métastatique.

Une négociation du prix d'enzalutamide au moment de l'obtention de sa nouvelle indication aura un impact majeur sur le coût global de la prise en charge du cancer de la prostate.

Tableau 1. Synthèse des résultats CPRCnm - N = 1 395 [Source : Modèle Excel Astellas MàJ mai 2019]

Si Population cible = 1 395 patients	2019	2020	2021	2022	2023	Cumul à 5 ans
Population CPRCnm						
Population cible cumulée (1 395 patients/an)	1 395	2 790	4 185	5 580	6 975	-
Population rejointe (initiant sous enzalutamide)						
Scénario avec enzalutamide						
Toujours en CPRCnm sous enzalutamide						-
Toujours en CPRCnm sous TSA						-
Toujours en CPRCnm total						-
Ayant progressés en CPRCm						-
Décédés						-
Scénario sans enzalutamide						
Toujours en CPRCnm*						-
Ayant progressés en CPRCm						-
Décédés						-
Coût total de la prise en charge du CPRCnm						
Coût total scénario avec enzalutamide						
Coût total scénario sans enzalutamide						
Impact budgétaire CPRCnm						
IB état non métastatique (pas de progression)						
IB état métastatique (après progression)						
Impact total						
- Dont coûts d'acquisition						
- Dont coûts d'administration						
- Dont coûts de transport						
- Dont coûts de traitements concomitants						
- Dont coûts de suivi						
- Dont coûts des EI						
- Dont coûts de fin de vie						

* Tous les patients au stade non-métastatique reçoivent TSA dans le monde sans enzalutamide

Tableau 2. Synthèse des résultats CPRC toutes indications confondues – N = 1 395 [Source : Modèle Excel Astellas MàJ mai 2019]

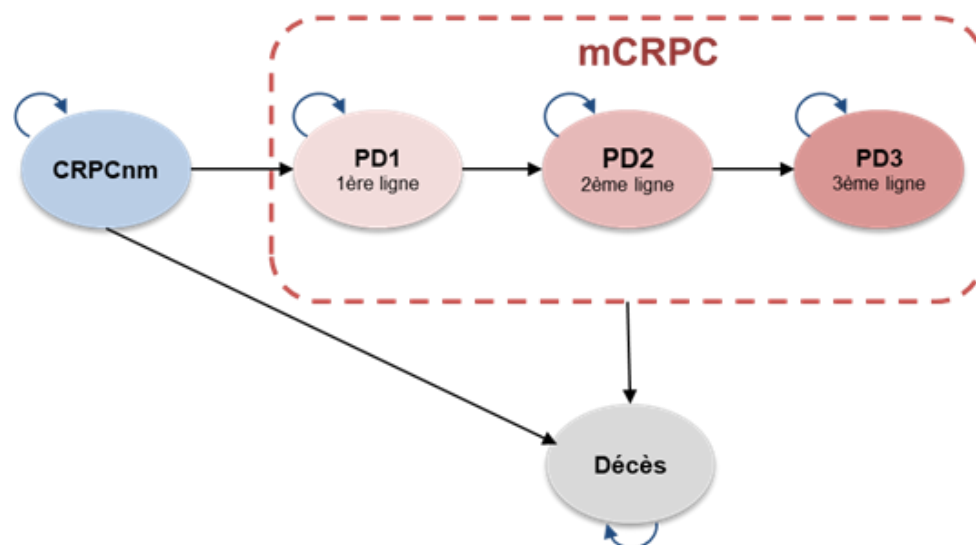
Si Population cible = 1 395 patients	2019	2020	2021	2022	2023	Cumul à 5 ans
Population CPRC toutes indications confondues						
Scénario avec enzalutamide dans l'extension d'indication CPRCnm						
Patients CPRCnm sans progression	████	████	████	████	████	-
Patient CPRCnm ayant progressé vers CPRCm	██	██	██	██	██	-
Patients CPRCm d'emblée	████	████	████	████	████	-
Population totale	████	████	████	████	████	-
Scénario sans enzalutamide dans l'extension d'indication CPRCnm						
Patients CPRCnm sans progression	████	████	████	████	████	-
Patient CPRCnm ayant progressé vers CPRCm	██	██	██	██	██	-
Patients CPRCm d'emblée	████	████	████	████	████	-
Population totale*	████	████	████	████	████	-
Coût total de la prise en charge du CPRC toutes indications confondues						
Scénario avec enzalutamide dans l'extension d'indication CPRCnm						
Coûts état non métastatique (K€)	████	████	████	████	████	████
Coûts état métastatique (K€)	████	████	████	████	████	████
Coûts totaux (K€)	████	████	████	████	████	████
Scénario sans enzalutamide dans l'extension d'indication CPRCnm						
Coûts état non métastatique (K€)	████	████	████	████	████	████
Coûts état métastatique (K€)	████	████	████	████	████	████
Coûts totaux (K€)	████	████	████	████	████	████

* A noter que l'écart de population totale entre les 2 scénarios provient de l'hypothèse faite par l'industriel d'un gain de survie d'enzalutamide chez les patients atteints de CPRCnm par rapport à TSA. Cette hypothèse, bien que pouvant générer un certain niveau d'incertitude, impacte faiblement les résultats.

8. Annexe 6 – Eléments complémentaires à l'analyse de l'efficience

► Structure du modèle

Figure 1. Structure du modèle et description des états de santé tel que présenté par l'industriel [Source : Rapport Astellas MàJ mai 2019]



CRPCnm : cancer de la prostate résistant à la castration non métastatique ; mCRPC : cancer de la prostate résistant à la castration métastatique ; PD1 : 1^{ère} ligne de traitement métastatique ; PD2 : 2^{ème} ligne de traitement métastatique ; PD3 : 3^{ème} ligne de traitement métastatique.

► Séquence de traitements

Tableau 3. Synthèse des options de traitement dans la modélisation [Source : Modèle Excel Astellas MàJ mai 2019]

Initiation	PD1	PD2	PD3
enzalutamide	> abiraterone : ■ % > docetaxel : ■ %	> abiraterone : ■ % > docetaxel : ■ % > cabazitaxel : ■ %	> abiraterone : ■ % > cabazitaxel : ■ % > enzalutamide : ■ %
TSA	> abiraterone : ■ % > docetaxel : ■ % > enzalutamide : ■ %	> abiraterone : ■ % > docetaxel : ■ % > cabazitaxel : ■ % > enzalutamide : ■ %	> abiraterone : ■ % > docetaxel : ■ % > cabazitaxel : ■ % > enzalutamide : ■ %

PD1 : 1^{ère} ligne de traitement métastatique ; PD2 : 2^{ème} ligne de traitement métastatique ; PD3 : 3^{ème} ligne de traitement métastatique ; TSA : thérapie par suppression androgénique

► Extrapolation des données de survie

Tableau 4 Qualité d'ajustement des différents modèles considérés pour la SSM (AIC et BIC) [Source : Rapport technique Astellas MàJ mai 2019]

Critère	Distribution	Placebo		Enzalutamide	
		AIC	BIC	AIC	BIC
SSM	Exponentiel	1864	1868	2289	2294
	Weibull	1847	1856	2252	2262
	<i>Log-normal</i>	1808	1817	2252	2262
	Log-logistique	1825	1834	2252	2262
	Gamma	1793	1806	2252	2267
	Gompertz	1864	1872	2264	2273
	<i>Spline 1 nœud (hazard)</i>	1808	1821	2252	2266
	<i>Spline 1 nœud (odds)</i>	1808	1821	2254	2268
	<i>Spline 2 nœuds (hazard)</i>	1773	1789	2248	2268
	Spline 2 nœuds (odds)	1767	1784	2249	2269

Tableau 5 Estimations des survies sans métastases à 3 et 5 ans des différents modèles considérés et comparaison aux données PROSPER [Source : Rapport technique Astellas MàJ mai 2019]

Provenance des données	Modèle	Placebo		Enzalutamide	
		3 ans	5 ans	3 ans	5 ans
Extrapolations paramétriques	Exponentiel	19%	6%	59%	41%
	Weibull	13%	2%	51%	24%
	Log logistique	17%	8%	53%	33%
	<i>Log normal</i>	17%	7%	56%	38%
	Gamma	24%	16%	53%	33%
	Gompertz	16%	3%	49%	11%
Modèle de Spline	Spline 1 nœud (hazard)	22%	12%	53%	29%
	Spline 1 nœud (odds)	23%	15%	55%	35%
	Spline 2 nœuds (odds)	17%	7%	51%	28%
	Spline 2 nœuds (hazard)	16%	4%	51%	22%
PROSPER	Kaplan Meier	15%	NA	50%	NA

Figure 2 Extrapolation de la survie sans métastase [Source : Données PROSPER, Rapport Astellas MàJ mai 2019]

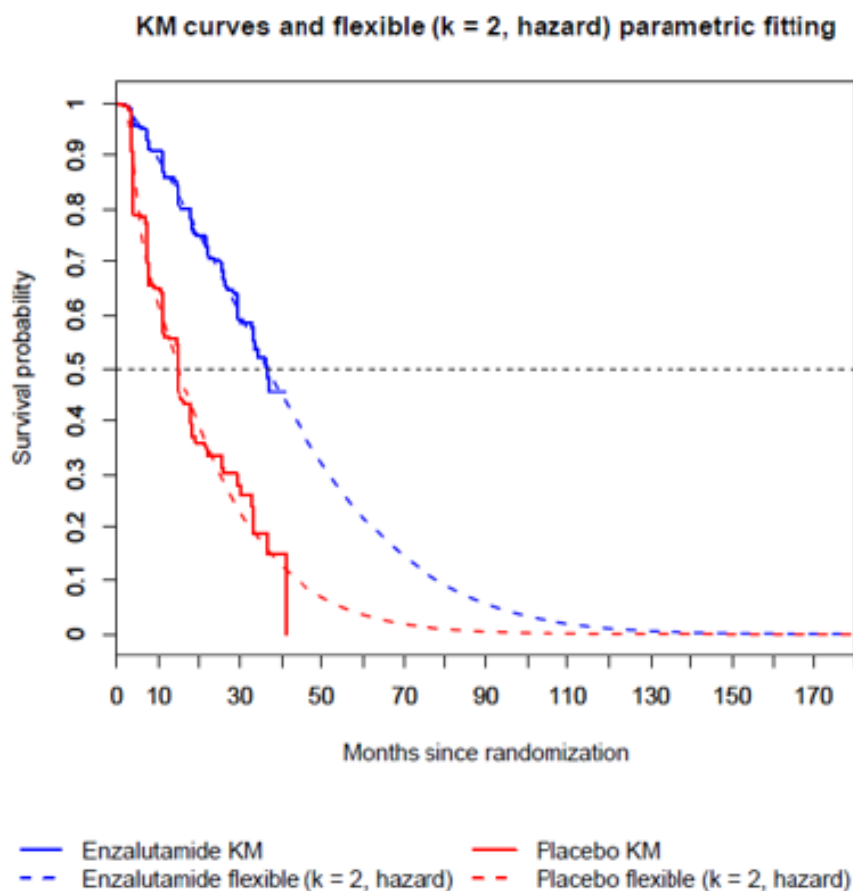
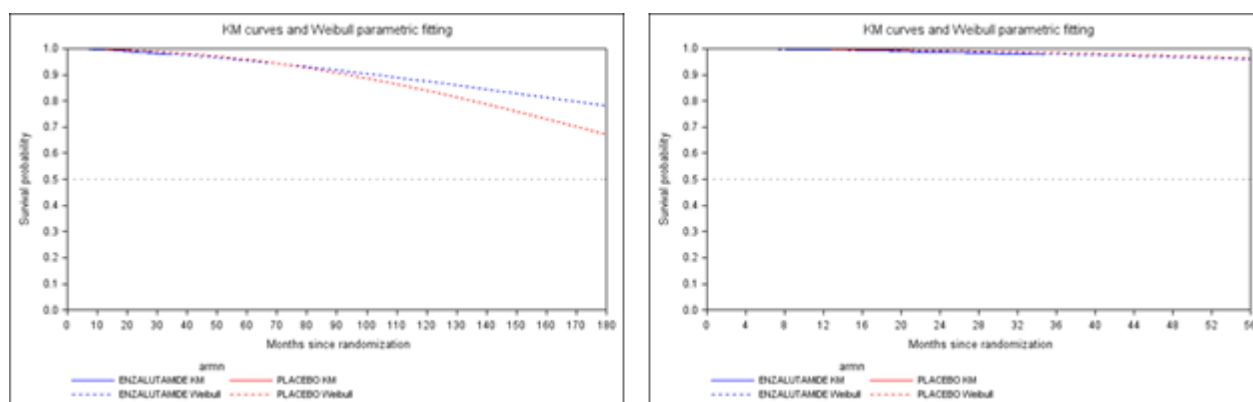


Tableau 6 Qualité d'ajustement des différents modèles considérés pour la PreTD (AIC et BIC) [Source : Données PROSPER, Rapport Astellas MàJ mai 2019]

Critère	Distribution	Placebo		Enzalutamide	
		AIC	BIC	AIC	BIC
PreTD	Exponentiel	39	43	223	228
	Weibull	40	48	223	232
	Log-normal	39	48	222	231
	Log-logistique	40	48	223	232
	Gamma	NA	NA	222	237
	Gompertz	40	49	225	234
	Spline 1 nœud (hazard)	41	53	223	237
	Spline 1 nœud (odds)	41	53	223	237
	Spline 2 nœuds (hazard)	43	59	225	244
	Spline 2 nœuds (odds)	43	59	225	244

Tableau 7 Estimations des survies pré-progression à 3 et 5 ans des différents modèles considérés et comparaison aux données PROSPER [Source : Données PROSPER, Rapport Astellas MàJ mai 2019]

Provenance des données	Modèle	Placebo		Enzalutamide	
		3 ans	5 ans	3 ans	5 ans
Extrapolations paramétriques	Exponentiel	99.04%	98.41%	98.05%	96.77%
	Weibull	98.50%	95.81%	97.88%	95.45%
	Log logistique	98.49%	95.84%	97.88%	95.47%
	Log normal	98.44%	96.21%	97.85%	95.79%
	Gamma	NA	NA	97.91%	96.86%
	Gompertz	98.69%	95.35%	97.97%	95.56%
Modèles de Spline	Spline 1 nœud (hazard)	98.65%	97.37%	97.92%	96.58%
	Spline 1 nœud (odds)	98.66%	97.41%	97.92%	96.58%
	Spline 2 nœuds (hazard)	98.67%	97.38%	97.91%	96.79%
	Spline 2 nœuds (odds)	98.59%	97.11%	97.91%	96.79%
PROSPER	Kaplan Meier	98.83%	NA	97.64%	NA

Figure 3 Extrapolation de la survie PreTD (arrêt de traitement [Source : Données PROSPER, Rapport Astellas MàJ mai 2019]**Tableau 8 Qualité d'ajustement des différents modèles considérés pour la PostTD (AIC et BIC) [Source : Données PROSPER, Rapport Astellas MàJ mai 2019]**

Critère	Distribution	Placebo		Enzalutamide	
		AIC	BIC	AIC	BIC
PostTD	Exponentiel	1064	1068	1536	1540
	Weibull	1057	1065	1519	1527
	Log-normal	1093	1101	1570	1578
	Log-logistique	1062	1070	1541	1549
	Gamma	1057	1069	1507	1519
	Gompertz	1053	1061	1537	1545
	Spline 1 nœud (hazard)	1050	1062	1503	1515
	Spline 1 nœud (odds)	1049	1061	1510	1522
	Spline 2 nœuds (hazard)	1051	1068	1503	1519
	Spline 2 nœuds (odds)	1051	1067	1502	1518

Tableau 9 Estimations des survies post-progression à 3 et 5 ans des différents modèles considérés et comparaison aux données PROSPER [Source : Données PROSPER, Rapport Astellas MàJ mai 2019]

Provenance des données	Modèle	Placebo		Enzalutamide	
		3 ans	5 ans	3 ans	5 ans
Extrapolations paramétriques	Exponentiel	55,30%	37,25%	25,10%	9,99%
	Weibull	50,01%	26,16%	31,52%	18,01%
	Log-normal	52,59%	34,80%	37,86%	28,04%
	Log-logistique	58,70%	45,94%	41,47%	33,20%
	Gamma	48,53%	18,36%	26,05%	5,76%
	Gompertz	47,44%	12,01%	26,07%	11,70%
Modèles de spline	Spline 1 nœud (hazard)	46,94%	18,41%	26,39%	10,79%
	Spline 1 nœud (odds)	48,12%	26,61%	30,23%	18,45%
	Spline 2 nœuds (hazard)	47,52%	20,45%	24,22%	7,49%
	Spline 2 nœuds (odds)	47,11%	24,21%	24,42%	11,27%
PROSPER	KM data	45,84%	NA	25,66%	NA
PREVAL	Kaplan Meier	38%	NA	NA	NA

Figure 4 Extrapolation de la survie PostTD (arrêt traitement) [Source : Données PROSPER analyse intermédiaire 2, Rapport Astellas MàJ mai 2019]

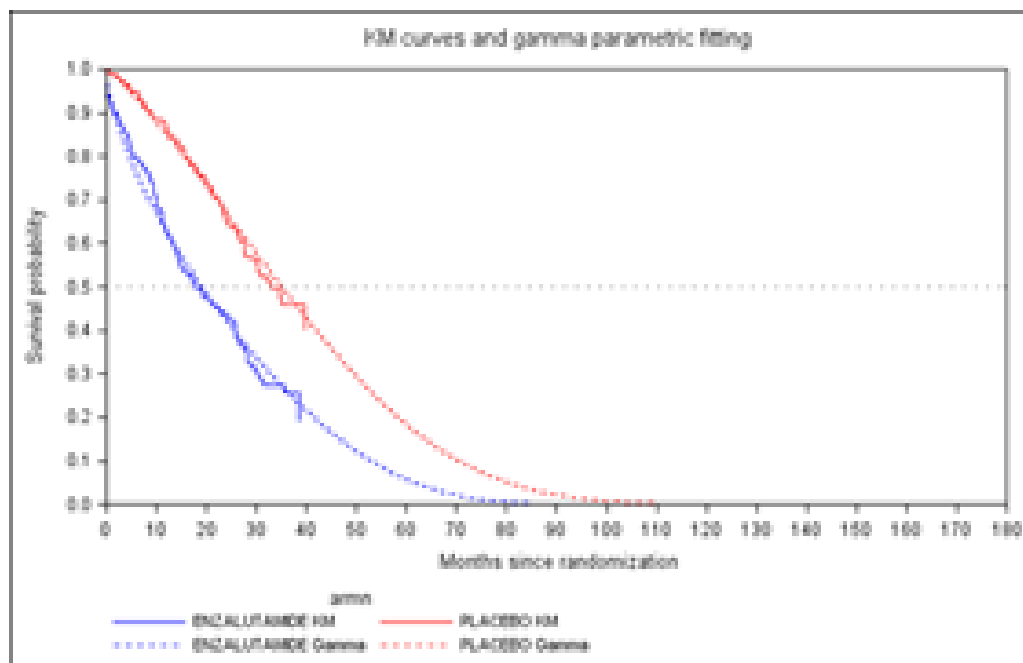


Tableau 10. Synthèse des choix retenus en analyse de référence pour les extrapolations de SSM, PreTD et PostTD [Source : Rapport Astellas M&J mai 2019]

Comparateur	SSM		PreTD		PostTD	
	Choix retenu	Argumentaire	Choix retenu	Argumentaire	Choix retenu	Argumentaire
TSA seuls	Spline 2 nœuds risques proportionnels	Inspection visuelle : Proche des courbes de Kaplan-Meier Plausibilité clinique et validation externe : / Critères AIC/BIC : 2 ^e meilleur modèle en termes d'AIC et BIC Conclusion : Choix du modèle spline 2 nœuds (hazard) au vu de ces arguments Distributions log-normale et gamma en analyse de scénario	Weibull	Inspection visuelle : Proche des courbes de Kaplan-Meier Plausibilité clinique et validation externe : / Critères AIC/BIC : 2 ^e meilleur modèle en termes d'AIC et BIC Conclusion : Choix du modèle de Weibull au vu de ces arguments	Gamma	Inspection visuelle : Proche des courbes de Kaplan-Meier Plausibilité clinique et validation externe : 48% de survie PPS à 3 ans en comparaison avec les 45% de PREVAIL Critères AIC/BIC : 2 ^e meilleur modèle en termes d'AIC et BIC Conclusion : Choix du modèle de Gamma au vu de ces arguments
Enzalutamide	Spline 2 nœuds risques proportionnels	Inspection visuelle : Proche des courbes de Kaplan-Meier Plausibilité clinique et validation externe : / Critères AIC/BIC : Minimisation de l'AIC et du BIC Conclusion : Choix du modèle spline 2 nœuds (hazard) au vu de ces arguments Distributions log-normale et gamma en analyse de scénario	Weibull	Inspection visuelle : Proche des courbes de Kaplan-Meier Plausibilité clinique et validation externe : / Critères AIC/BIC : 2 ^{ème} meilleur modèle en terme d'AIC et BIC Conclusion : Choix du modèle de Weibull au vu de ces arguments	Gamma	Inspection visuelle : Proche des courbes de Kaplan-Meier Plausibilité clinique et validation externe : / Critères AIC/BIC : 2 ^{ème} meilleur modèle en terme d'AIC et BIC Conclusion : Choix du modèle de Gamma au vu de ces arguments

PostTD : survie post-arrêt de traitement (en anglais *treatment discontinuation*) ; PreTD : survie pré-arrêt de traitement (en anglais *treatment discontinuation*) ;SSM : survie sans métastase ; TSA : thérapie par suppression androgénique

► Durée de traitement

Tableau 11. Durées de traitement considérées dans le modèle aux stades PD1, PD2 et PD3 [Source : Rapport Astellas MàJ mai 2019]

Ligne de traitement	Traitement	Durée médiane de progression du PSA (en mois)	Source
PD1	Enzalutamide	11,20	PREVAIL ²⁸
	Abiraterone	11,1	COU-AA-302 ^{1,31}
	Docetaxel	7,7	TAX 327 ⁴⁶
PD2	Enzalutamide	8,30	AFFIRM ⁷
	Abiraterone	10,2	COU-AA-301 ⁴⁷
	Docetaxel	7,7	Tannock, 2004 ⁴⁸
	Cabazitaxel	6,40	De Bono, 2010 ⁴⁹
PD3	Enzalutamide	8,30	AFFIRM ⁷
	Abiraterone	10,20	COU-AA-301 ⁴⁷
	Docetaxel	7,7	Tannock, 2004 ⁴⁸
	Cabazitaxel	6,40	De Bono, 2010 ⁴⁹

PD1 : 1^{ère} ligne de traitement métastatique ; PD2 : 2^{ème} ligne de traitement métastatique ; PD3 : 3^{ème} ligne de traitement métastatique ; TSA : thérapie par suppression androgénique

► Probabilités de transition entre les états de santé

Tableau 12. Probabilités de transition entre les états de santé [Source : Rapport Astellas MàJ mai 2019]

Ligne de traitement	Traitement	Probabilités de transition
PD1	Enzalutamide	0,033
	Abiraterone	0,021
	Docetaxel	0,092
PD2	Enzalutamide	0,080
	Abiraterone	0,089
	Docetaxel	0,100
	Cabazitaxel	0,154
PD3	Enzalutamide	0,080
	Abiraterone	0,089
	Docetaxel	0,100
	Cabazitaxel	0,154

PD1 : 1^{ère} ligne de traitement métastatique ; PD2 : 2^{ème} ligne de traitement métastatique ; PD3 : 3^{ème} ligne de traitement métastatique

► Risque de décès

Un risque de décès dépendant de l'âge et du sexe a été estimé à partir des tables de mortalité de la population française (INSEE 2014), et est supposé identique pour chaque état du modèle.

► Effets indésirables (EI)

Tableau 13. Taux d'évènement indésirable (EI) dans le bras enzalutamide et TSA au stade du CPRCnm [Source : Etude PROSPER, rapport Astellas MàJ mai 2019]

	PROSPER					
	Enzalutamide			TSA		
	Emergent sous traitement	Patient-année	Taux	Emergent sous traitement	Patient-année	Taux
Arythmie	3	1 435,6	0	-	-	-
Diarrhée	2	1 435,6	0	-	-	-
Douleur dorsale	2	1 335,6	0	-	-	-
Élévation des transaminases	3	1 435,6	0	-	-	-
Fatigue	27	1 435,6	0,02	3	512,7	0,01
Hématurie	16	1 435,6	0,01	13	512,7	0,03
Hyperglycémie	5	1 435,5	0	-	-	-
Hypertension	43	1 435,6	0,03	10	512,7	0,02
Hypokaliémie	1	1 435,6	0	-	-	-
Infection neutropénique	-	-	-	-	-	-
Infection urinaire	7	1 435,6	0	-	-	-
Neuropathie sensitive périphérique	-	-	-	-	-	-
Neutropénie	4	1 435,6	0	-	-	-
Neutropénie fébrile	-	-	-	-	-	-

► **Hypothèses simplificatrices****Tableau 14. Synthèse des hypothèses et des choix de modélisation [Source : Rapport Astellas MàJ mai 2019]**

Libellé	Hypothèse	Justification/référence	Analyses de sensibilité
Modélisation			
Modélisation des transitions	Transitions basées sur les extrapolations des données de survie (PreTD et SSM) et sur des durées médianes de traitement	Distributions choisies basées sur les AIC/BIC et sur la comparaison aux données externes	Différentes distributions pour les extrapolations/ données de la première analyse intermédiaire utilisée
Modélisation des arrêts de traitement	L'arrêt de traitement en première ligne est basée sur la TTD ou la SSM, au choix de l'utilisateur	En analyse de référence, la SSM est utilisée car les extrapolations de TTD ne sont pas disponibles	TTD utilisée (durée médiane sous traitement)
Modélisation des effets indésirables	Application d'une désutilité		Non prise en compte des coûts et désutilités associés aux EIs, doublement de la fréquence des EIs, considération des désutilités de PREVAIL pour les événements osseux
Population simulée			
Age moyen à l'entrée	73 ans	Age médian dans l'essai PROSPER	DSA
Gestion de la dimension temporelle			
Durée de simulation	Durée de 15 ans	Espérance de vie en vie réelle Moins de 5% de patients encore en vie à la fin de l'horizon temporel de 10 ans dans le modèle ^{26,35}	Durée maximale de 10 ans et 5 ans considérés au lieu de 15 ans
Extrapolation de l'effet traitement	Basé sur les résultats d'une méta-analyse en réseau avec effet fixe (Hazard ratio)	Pas de comparaison directe entre enzalutamide et apalutamide	/
Extrapolation de la survie sans progression	La SSM est extrapolée avec un modèle de spline 2 knots hazard	Basé sur l'AIC/BIC et la comparaison aux données externes	D'autres distributions sont considérées
Extrapolation de la survie pré-progression	La PreTD est extrapolée avec un modèle de Weibull	Basé sur l'AIC/BIC et la comparaison aux données externes	D'autres distributions sont considérées

► **Données d'utilité et de désutilité**

Tableau 15. Données d'utilités par états de santé disponibles pour documenter l'utilité [Source : Rapport Astellas MâJ mai 2019]

Etat de santé	Utilités	Source	Méthode	Pays
Non métastatique	0,841**	PROSPER* Préférences françaises	EQ-5D 5L	Amérique, Europe, Australie, Asie, etc.
	0,906 (EQ-5D-5L) 0,852 (mappée)	PROSPER* Préférences anglaises	EQ-5D 5L	Amérique, Europe, Australie, Asie, etc.
	0,80	Dawson 2018	TTO	Etats-Unis
Post-progression (PD1)	0,786**	PROSPER* Préférences françaises	EQ-5D 5L	Amérique, Europe, Australie, Asie, etc.
	0,810	PROSPER* Préférences anglaises	EQ-5D 5L	Amérique, Europe, Australie, Asie, etc.
Non métastatique chimio-naïf	0,74	Dawson 2018	TTO	Etats-Unis
Non métastatique à haut risque de métastase	0,77	Hechmati 2012	EQ-5D	France, Allemagne, Italie, Espagne, Angleterre
Métastatique et métastase osseuse	0,59			
Métastatique chimio-naïf (PD1)	0,74	Dawson 2018	TTO	Etats-Unis
1 ^{ère} ligne métastatique (PD1)	0,84	PREVAIL (préférences françaises)	NR	NR
2 ^{ème} ligne métastatique (PD2)***	0,78			
Post-progression (PD2)	0,726**†	Hypothèse	NR	NR
Métastatique pendant ou post-chimiothérapie (PD2 ou PD3)	0,64	Dawson 2018	TTO	Etats-Unis
Métastatique post-chimiothérapie (PD3)	0,634**	PREMISE (modèle post-chimiothérapie ; préférences françaises)	NR	NR
Métastatique post-chimiothérapie (PD3)	0,678	AFFIRM (préférences françaises ; données poolées)	NR	NR
Métastatique PD3	0,64	Société York Health Economics Consortium (préférences UK)	NR	NR

NR : non renseigné ; TTO : Time trade off

* Données enzalutamide et placebo

** Utilisées dans le modèle en analyse de référence

*** Toutes évaluations ; données « poolées »

† L'utilité du stade PD2 a été calculée en appliquant le décrement d'utilité de -0,060 observé dans l'étude PREVAIL (0,786 – 0.06 = 0.726)

Tableau 16. Synthèse des données d'utilité et de désutilité [Source : Rapport Astellas MàJ mai 2019]

Etat	Valeur d'utilité	Référence
Utilités		
CPRCnm	0,84	PROSPER
PD1	0,78	PROSPER (données à progression)
PD2	0,72	Décrément d'utilité de PREVAIL
PD3	0,634	PREMISE
Désutilités liées aux événements indésirables		
Anomalie cardiaque (arythmie)	-0,117	Moyenne des désutilités des autres EI issus de Nafees et al (2008), Swinburn (2010), Lloyd (2006)
Diarrhée	-0,137	Rapport du NICE ERG d'enzalutamide pré-chimio TA377; reporté également dans le rapport du NICE ERG d'abiratéronne post-chimio TA259
Douleur dorsale	-0,069	Rapport du NICE ERG d'enzalutamide pré-chimio TA377; reporté également dans le rapport du NICE ERG d'abiratéronne post-chimio TA259
Elevation des transaminases		
Fatigue	-0,131	Rapport du NICE ERG d'enzalutamide pré-chimio TA377; reporté également dans le rapport du NICE ERG d'abiratéronne post-chimio TA259
Hématurie	-	Hypothèse
Hyperglycémie	-	Hypothèse
Hypertension	-0,153	Rapport du NICE ERG d'enzalutamide pré-chimio TA377; reporté également dans le rapport du NICE ERG d'abiratéronne post-chimio TA259
Hypokaliémie	-	Rapport du NICE ERG d'enzalutamide pré-chimio TA377; reporté également dans le rapport du NICE ERG d'abiratéronne post-chimio TA259
Infection neutropénique	-0,117	Moyenne des désutilités des autres EI issus de Nafees et al (2008), Swinburn (2010), Lloyd (2006)
Infection urinaire	-0,117	Moyenne des désutilités des autres EI issus de Nafees et al (2008), Swinburn (2010), Lloyd (2006)
Neuropathie sensitive périphérique	-0,177	Moyenne des désutilités des autres EI issus de Nafees et al (2008), Swinburn (2010), Lloyd (2006)
Neutropénie	-0,090	Rapport du NICE ERG d'enzalutamide pré-chimio TA377; reporté également dans le rapport du NICE ERG d'abiratéronne post-chimio TA259
Neutropénie fébrile	-0,120	Rapport du NICE ERG d'enzalutamide pré-chimio TA377; reporté également dans le rapport du NICE ERG d'abiratéronne post-chimio TA259
Désutilités liées aux événements osseux		
Chirurgie osseuse	-0,049	Etude AFFIRM
Fractures pathologiques	-0,081	
Irradiation	-0,049	
Compressions médullaires	-0,100	

► **Données de coûts****Tableau 17. Type de coûts valorisés et sources [Source : Rapport Astellas MàJ mai 2019]**

Type de coûts	Source	Année des sources*	Utilisation dans le modèle
Traitements médicamenteux	Base des médicaments et informations tarifaires de l'Assurance Maladie	2018	Coûts des traitements médicamenteux utilisés dans la prise en charge des patients du modèle
Coûts des séjours hospitaliers	ENC	2016	Coût de production et tarifs associés aux GHS appliqués à -l'administration des traitements à l'hôpital -à l'hospitalisation en soins palliatifs (MCO, SSR, HAD)
Coût de l'administration des TSA en SC ou IM	Assurance Maladie IRDES	2017 2007	Coût d'administration des TSA en SC ou IM au domicile du patient ou au cabinet de l'infirmier
Coûts de transport	Inspection Générale des Finance Cour des comptes Legifrance	2015 2012 2015	Coût moyen aux patients qui se rendent à l'hôpital pour l'administration de leur traitement
Coût d'une consultation par un médecin spécialiste en oncologie médicale ou en urologie	Assurance Maladie AMELI (dépassement d'honoraire)	2018 2016	Coût d'une consultation par un médecin spécialiste
Examens radiologiques	Classification Commune des Actes Médicaux	2018	Tarifs utilisés dans les calculs des coûts des examens radiologiques
Examens biologiques	Table nationale de codage de biologie de l'Assurance Maladie	2018	Tarifs utilisés dans les calculs des coûts de suivi biologique
Coûts des événements indésirables	ENC Chouaid 2017	2016 2017	Coûts des événements indésirables

Tableau 18. Coûts totaux par état de santé du modèle (€2017) [Source : Rapport Astellas MàJ mai 2019]

	Enzalutamide (+TSA)	TSA
Coûts par état du modèle		
M0	322,69	113,75
PD1	851,77	482,11
PD2	768,67	671,60
PD3	628,85	708,93
Décès	7 598,07	7 598,07
Coûts par évènement indésirable		
Arythmie	2 040,76	2 040,76
Diarrhée	2 382,66	2 382,66
Douleur dorsale	1 917,13	1 917,13
Élévation des transaminases	1 585,60	1 585,60
Fatigue	2 707,93	2 707,93
Hématurie	1 639,97	1 639,97
Hyperglycémie	1 077,315	1 077,315
Hypertension	46,00	46,00
Hypokaliémie	3 320,48	3 320,48
Infection neutropénique	3 403,15	3 403,15
Infection urinaire	3 110,99	3 110,99
Neuropathie sensitive périphérique	2 785,04	2 785,04
Neutropénie	3 403,15	3 403,15
Neutropénie fébrile	3 403,15	3 403,15
Coûts par évènements osseux		
Irradiation	195,44	195,44
Fracture pathologique	4 629,94	4 629,94
Chirurgie osseuse	4 520,58	4 520,58
Compression médullaire	8 088,45	8 088,45

► Validation

Tableau 19. Validation - Résumé de l'évaluation économique réalisée par l'ICER [Source : Rapport Astellas MàJ mai 2019]

Type de modèle	Perspective, Horizon temporel	Population simulée	Comparateurs	RDCR
Modèle de type aire sous la courbe comprenant 4 états de santé : > SSM > progression asymptomatique > progression symptomatique > décès	Système de santé américain. Seuls les coûts directs médicaux sont pris en compte. Horizon temporel vie entière	Hommes adultes atteints de CPRCnm et ayant un temps de doublement de PSA ≤ 10 mois	TSA sans anti-androgènes Apalutamide	RDCR vs TSA : 83 000\$ RDCR vs apalutamide: 68 000\$

ICER : Institute for Clinical and Economic Review; CPRCnm : cancer de la prostate résistant à la castration non métastatique; PSA: prostate specific antigen; SSM : survie sans métastase; TSA : traitement par suppression androgénique; RDCR : ratio différentiel coût-résultat

Tableau 20. Validation – Comparaison des résultats en termes de SSM et SG [Source : Échange technique Astellas mai 2019]

Sous TSA / placebo		Modèle Astellas	Essai PROSPER (AI1)	Essai PROSPER (AI2)	Littérature					
					Nelson 2008	Smith 2012	ICER 2018	SPARTAN	Scher 2012 AFFIRM	PREVAIL
SSM	Médiane (en mois)	14,9 m	14,7 m	NA	~22,0 m	25,2 m	NA	16,2 m	NA	NA
	% à 24 mois	32%	~33%	NA	~45%	~50%	~31%	~33%	NA	NA
	% à 36 mois	16%	15%	NA	~35%	~38%	~15%	~14%	NA	NA
	% à 44 mois	10%	NA	NA	~29%	~28%	~9%	NA	NA	NA
	% à 55 mois	5%	NA	NA	~25%	NA	~4%	NA	NA	NA
	% à 60 mois	4%	NA	NA	25%	NA	~2%	NA	NA	NA
SG	Médiane (en mois)	54,1 m	NR	NR	~46,1 m	44,8 m	NA	NA	13,6m	30,2m
	% à 24 mois	86%	~85%	~86%	~81%	~75%	~92%	~89%	~31%	~60%
	% à 36 mois	72%	~71%	~70%	~64%	~60%	~81%	~75%	NA	NA
	% à 44 mois	62%	~66%	~64%	~54%	~49%	~75%	NA	NA	NA
	% à 55 mois	48%	~55%	~56%	~38%	NA	~64%	NA	NA	NA
	% à 60 mois	42%	NA	NA	31%	NA	~60%	NA	NA	NA

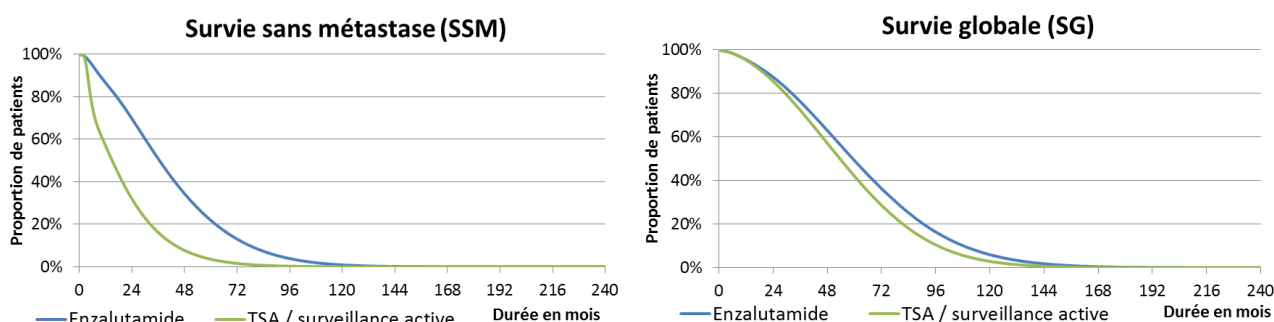
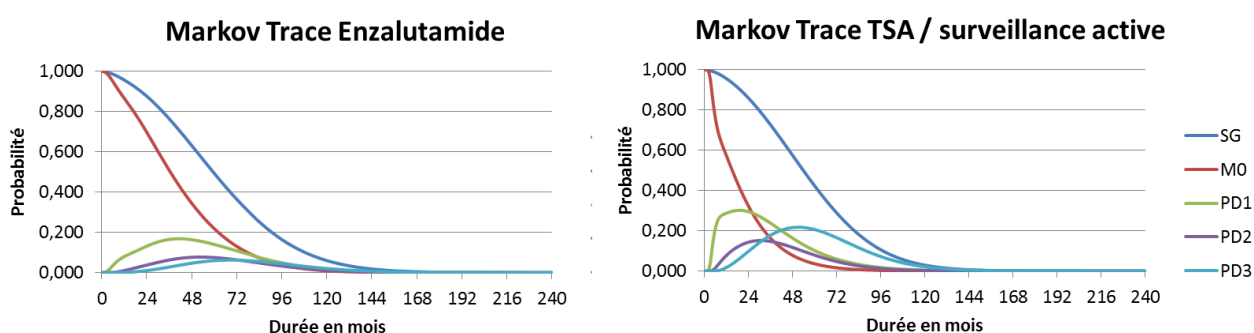
AI : analyse intermédiaire ; SG : survie globale ; SSM : survie sans métastase ; TSA : traitement par suppression androgénique

► Résultats détaillés

Tableau 21. Résultats actualisés sur 15 ans en QALYs et AdV de l'analyse de référence [Source : Rapport Astellas MàJ mai 2019]

	QALY actualisés					AdV actualisées
	M0	PD1	PD2	PD3	Total	Total
TSA	1,345	0,888	0,424	0,611	3,268	4,28
Enzalutamide	2,662	0,660	0,273	0,193	3,788	4,69

AdV : Année de vie ; QALY : Année de vie pondérée par la qualité (en anglais *quality-adjusted life year*) ; M0 : Etat sans métastase (c.à.d. avant arrêt du traitement initial) ; PD*i* : Etat en ligne *i* de traitement après progression (c.à.d. après arrêt du traitement initial) ; TSA : thérapie par suppression androgénique

Figure 5. SSM et SG prédites par le modèle [Source : Modèle Excel Astellas MàJ mai 2019]**Figure 6. Proportions de patients dans chaque état de santé basées sur les traces de Markov du modèle pour les bras enzalutamide et TSA seuls [Source : Modèle Excel Astellas MàJ mai 2019]**

M0 : Etat sans métastase (c.à.d. avant arrêt du traitement initial) ; PD*i* : Etat en ligne *i* de traitement après progression (c.à.d. après arrêt du traitement initial) ; SG : survie globale ;

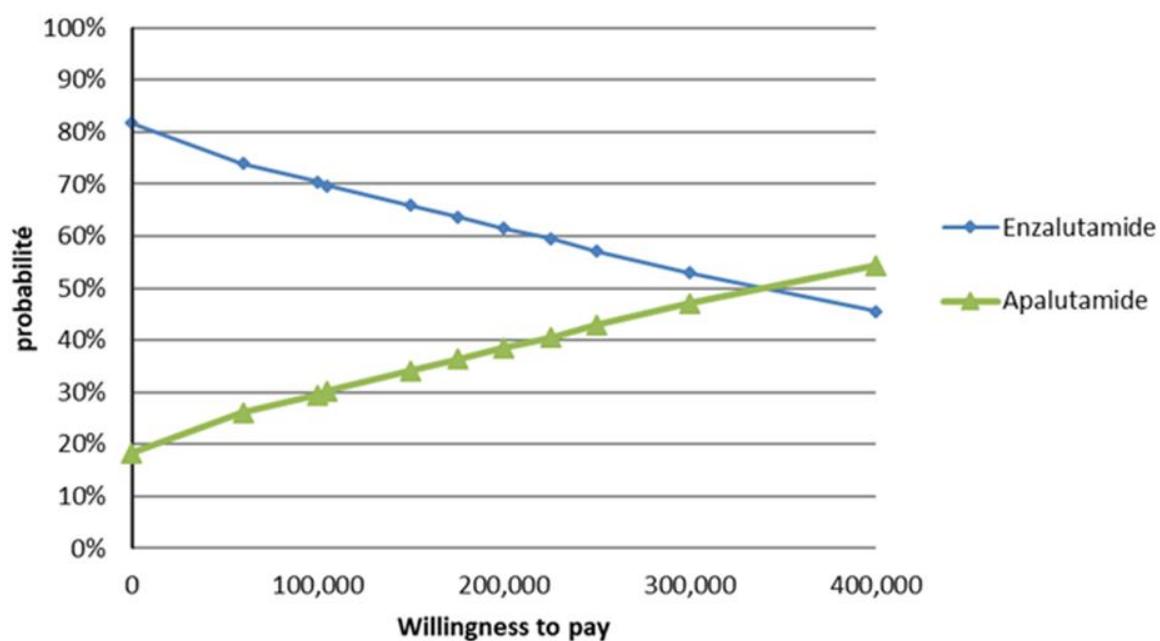
Tableau 23. Coût par état de santé [Source : Rapport Astellas MàJ mai 2019]

Etat de santé	Enzalutamide (+TSA)	TSA
M0	134 938€	4 397€
PD1	22 151€	42 888€
PD2	16 256€	22 497€
PD3	8 455€	18 371€
Soins palliatifs	6 331€	6 460€
Total	188 131€	94 612€

► Analyses de sensibilité

Résultats du scénario avec apalutamide

Figure 8. Courbe d'acceptabilité – scénario avec apalutamide [Source : Rapport Astellas MàJ mai 2019]



*Analyses en scénario***Tableau 24. Choix structurants, choix de modélisation, hypothèses, sources influençant le plus le RDCR [Source : Rapport Astellas MàJ mai 2019]**

Paramètres	Modification du paramètre	RDCR (€/QALY)	Δ(%) vs. AR
Référence : 179 792 €/QALY			
Horizon temporel	5 ans	288 096	+60%
	10 ans	187 044	+4%
Taux d'actualisation	0%	163 391	-9%
	2,5%	173 532	-3%
	6%	188 333	+5%
Structure du modèle	un seul état métastatique – coût moyen	246 180	+37%
	un seul état métastatique – coût le plus élevé	253 966	+41%
Utilités	Utilité minimale : 0,634	160 285	-11%
	Utilité maximale : 0,786	229 519	+28%
	Utilité de PREVAIL (0,84) pour PD1	185 388	+3%
	Utilité de AFFIRM (0,678) pour PD3	190 414	+6%
Modélisation	Répartition des patients d'après Kantar 2018 2 ^e L finies pour les TSA	189 490	+5%
	Durées médianes temps de progression du PSA prises en compte au stade M0	63 272	-65%
	Durée moyenne identique pour PD1, 2 et 3	176 907	-1,6%
	Durée moyenne en PD1 de 10,0 mois, 8,2 mois en PD2 et PD3	171 323	-5%
Distributions paramétriques de la SSM	Log normale	108 617	-40%
	Gamma	231 883	+29%
1 ^{re} AI	1 ^{re} AI : PrePS et PPS	129 470	-28%
	1 ^{re} AI : PreTD et PostTD	124 540	-31%
	PrePS et PostTD	160 350	-11%
	PreTD et PPS	136 320	-24%
EI	Doublement de la fréquence	180 330	<1%
EI osseux	Non prise en compte des coûts et décrétement d'utilité	182 094	+1%
Evènements osseux	Désutilités issues de PREVAIL	179 688	<1%
Mortalité	Même taux de mortalité pour enzalutamide et TSA aux stades métastatiques	101 634	-43%
	Même taux de mortalité pour enzalutamide et TSA au stade M0	179 837	+0,03%
	Taux de mortalité de la population générale au stade M0	179 925	+0,08%
	Même taux de mortalité pour enzalutamide et TSA aux stades métastatiques + utilisation du taux de mortalité de la population générale au stade non métastatique	101 667	-43%

9. Annexe 7. Eléments complémentaires à l'analyse d'impact budgétaire

Les résultats sont présentés par l'industriel en 2 temps :

- Coûts totaux et impact budgétaire associés à l'extension d'indication uniquement : soit le traitement des patients initiant leur traitement au stade non métastatique (CPRCnm) puis évoluant vers le stade métastatique (« non d'emblée »).
- Coûts totaux de toutes les populations d'indications d'enzalutamide : correspond aux patients de l'extension d'indication auxquels se rajoutent les patients métastatique « d'emblée ».

9.1 En supposant une population cible de 1 395 patients

9.1.1 Résultats pour la cohorte initiant le traitement au stade non métastatique

► Détail nombre de patients traités – patients initiant le traitement au stade CPRCnm uniquement

Tableau 25. Synthèse Population traité en patients-années – cohorte CPRCnm – [Source : Réponse aux questions techniques mai 2019]

N =1 395	2019	2020	2021	2022	2023	Total
Scénario avec XTANDI (patients-années)						
CPRCnm	■	■	■	■	■	■
PD1	■	■	■	■	■	■
PD2	■	■	■	■	■	■
PD3	■	■	■	■	■	■
Total	■	■	■	■	■	■
Scénario sans XTANDI (patients-années)						
CPRCnm	■	■	■	■	■	■
PD1	■	■	■	■	■	■
PD2	■	■	■	■	■	■
PD3	■	■	■	■	■	■
Total	■	■	■	■	■	■

► **Résultats chez les patients initiant le traitement au stade CPRCnm (non prise en compte des patients diagnostiqués d'emblée au stade métastatique) – Coût par traitement**

Tableau 26. Coût par traitement – cohorte CPRCnm – Scénario avec XTANDI – [Source : Reconstitue pas la HAS à partir du modèle Excel Astellas MàJ mai 2019]

N =1 395 (En K€)	2019	2020	2021	2022	2023	Total
Coûts dans l'état non-métastatique						
XTANDI						
TSA seuls						
Total						
Coûts dans l'état métastatique						
XTANDI						€
Abiraterone						
Docétaxel						
Cabazitaxel						
Total						
Coût total						
XTANDI						
TSA seuls						
Abiraterone						
Docétaxel						
Cabazitaxel						
Total						

Tableau 27 Coût par traitement – cohorte CPRCnm – Scénario sans XTANDI – [Source : Reconstitue pas la HAS à partir du modèle Excel Astellas MàJ mai 2019]

N =1 395 (En K€)	2019	2020	2021	2022	2023	Total
Coûts dans l'état non-métastatique						
TSA seuls						
Total						
Coûts dans l'état métastatique						
XTANDI						
Abiraterone						
Docétaxel						
Cabazitaxel						
Total						
Coût total						
XTANDI						
TSA seuls						
Abiraterone						
Docétaxel						
Cabazitaxel						
Total						

Tableau 28 Impact budgétaire des coûts par traitement – cohorte CPRCnm

N =1 395 (En K€)	2019	2020	2021	2022	2023	Total
Coûts dans l'état non-métastatique						
XTANDI						
TSA seuls						
Total						
Coûts dans l'état métastatique						
XTANDI						
Abiraterone						
Docétaxel						
Cabazitaxel						
Total						
Coût total						
XTANDI						
TSA seuls						
Abiraterone						
Docétaxel						
Cabazitaxel						
Total						

9.1.2 Résultats toutes indications confondues

► Coûts par poste de coût – toutes indications confondues

Tableau 29. Coût par catégorie de coûts – [Source : Reconstitue pas la HAS à partir du modèle Excel Astellas MàJ mai 2019]

N =1 395 (En K€)	2019	2020	2021	2022	2023	Total
Scénario avec XTANDI						
Total						
Acquisition						
Administration						
Transport						
Traitements concomi- tants						
Suivi						
Événements indési- rables						€
Fin de vie						
Scénario sans XTANDI						
Total						
Acquisition						
Administration						
Transport						
Traitements concomi- tants						
Suivi						
Événements indési- rables						
Fin de vie						

► Impact budgétaire par traitement – toutes indications confondues

Tableau 30 Impact budgétaire par traitement – [Source : Reconstitue pas la HAS à partir du modèle Excel Astellas, MàJ mai 2019]

N= 1395 (En K€)	2019	2020	2021	2022	2023	Total
Scénario avec Xtandi						
Xtandi	██████	██████	██████	██████	██████	██████
TSA seuls	████	████	████	████	████	████
Abiraterone	██████	██████	██████	██████	██████	██████
Docétaxel	██████	██████	██████	██████	██████	██████
Cabazitaxel	██████	██████	██████	██████	██████	██████
Total	██████	██████	██████	██████	██████	██████
Scénario sans Xtandi						
Xtandi	██████	██████	██████	██████	██████	██████
TSA seuls	████	████	████	████	████	████
Abiraterone	██████	██████	██████	██████	██████	██████
Docétaxel	██████	██████	██████	██████	██████	██████
Cabazitaxel	██████	██████	██████	██████	██████	██████
Total	██████	██████	██████	██████	██████	██████
Impact						
Xtandi	██████	██████	██████	██████	██████	██████
TSA seuls	████	████	████	████	████	████
Abiraterone	██████	██████	██████	██████	██████	██████
Docétaxel	████	████	████	████	████	████
Cabazitaxel	████	██████	██████	██████	██████	██████
Total	██████	██████	██████	██████	██████	██████

9.2 En supposant une population cible de 533 patients : analyse de référence de l'industriel

Tableau 31 Population considérées dans l'AIB [Source : Modèle Excel Astellas MàJ mai 2019]

	2019	2020	2021	2022	2023	Total
Scénario avec Xtandi						
Patients au stade CPRCnm	■	■	■	■	■	■
Patients ayant progressé vers le stade CPRCm	■	■	■	■	■	■
Patients d'emblée métastatique	■	■	■	■	■	■
Tous patients	■	■	■	■	■	■
Scénario sans Xtandi						
Patients au stade CPRCnm	■	■	■	■	■	■
Patients ayant progressé vers le stade CPRCm	■	■	■	■	■	■
Patients d'emblée métastatique	■	■	■	■	■	■
Tous patients	■	■	■	■	■	■
Delta						
Patients au stade CPRCnm	■	■	■	■	■	■
Patients ayant progressé vers le stade CPRCm	■	■	■	■	■	■
Patients d'emblée métastatique	■	■	■	■	■	■
Tous patients	■	■	■	■	■	■

9.2.1 Résultats pour la cohorte initiant le traitement au stade non métastatique (CPRCnm)

► Population – Si Population cible = 533

Tableau 32. Patient-année par état de santé, pour la cohorte initiant un traitement au stade CPRCnm – [Source : Rapport Astellas MàJ mai 2019]

N = 533	2019	2020	2021	2022	2023	Total
Scénario avec XTANDI						
CPRCnm	■	■	■	■	■	■
PD1	■	■	■	■	■	■
PD2	■	■	■	■	■	■
PD3	■	■	■	■	■	■
Décès	■	■	■	■	■	■
Total	■	■	■	■	■	■
Scénario sans XTANDI						
CPRCnm	■	■	■	■	■	■
PD1	■	■	■	■	■	■
PD2	■	■	■	■	■	■
PD3	■	■	■	■	■	■
Décès	■	■	■	■	■	■
Total	■	■	■	■	■	■

► **Coûts associés au traitement de cohorte initiant au stade CPRCnm – Si Population cible = 533**

Tableau 33. Coût par catégorie de coûts – cohorte initiant le traitement au stade CPRCnm - [Source : Modèle Excel Astellas MàJ mai 2019]

En K€	2019	2020	2021	2022	2023	Total
Scénario avec XTANDI						
Total						
Acquisition						
Administration						
Transport						
Traitements concomitants						
Suivi						
Événements indésirables						
Fin de vie						
Scénario sans XTANDI						
Total						
Acquisition						
Administration						
Transport						
Traitements concomitants						
Suivi						
Événements indésirables						
Fin de vie						

Tableau 34. Coût par traitement – cohorte initiant au stade CPRCnm – Scénario avec XTANDI - [Source : Modèle Excel Astellas MàJ mai 2019]

En K€	2019	2020	2021	2022	2023	Total
Coûts dans l'état non-métastatique						
XTANDI						
TSA seuls						
Total						
Coûts dans l'état métastatique						
XTANDI						
Abiraterone						
Docétaxel						
Cabazitaxel						
Total						
Coût total						
XTANDI						
TSA seuls						
Abiraterone						
Docétaxel						
Cabazitaxel						
Total						

► **Résultats impact budgétaire – Cohorte initiant au stade CPRCnm**

Tableau 35 Impact budgétaire de la cohorte initiant au stade CPRCnm

(En K€)	2 019	2 020	2 021	2 022	2 023	Total
Scenario avec Xtandi						
Coûts dans l'état non-métastatique						
Coûts dans l'état métastatique						
Coûts totaux						
Scénario sans Xtandi						
Coûts dans l'état non-métastatique						
Coûts dans l'état métastatique						
Coûts totaux						
Impact budgétaire						
Coûts dans l'état non-métastatique						
Coûts dans l'état métastatique						
Coûts totaux						

9.2.2 Résultats toutes indications confondues pour les patients initiant au stade non métastatique et métastatique (CPRCnm et CPRCm)

- **Coûts associés au traitement toutes indications confondues (patient initiant au stade CPRCnm et ceux initiant au stade CPRCm) – Si population cible = 533**

Tableau 36 Coût par traitement [Source : Modèle Excel Astellas MàJ mai 2019]

En (K€)	2019	2020	2021	2022	2023	Total
Scénario avec XTANDI						
XTANDI						
TSA seuls						
Abiraterone						
Docétaxel						
Cabazitaxel						
Total						
Scénario sans XTANDI						
XTANDI						
TSA seuls						
Abiraterone						
Docétaxel						
Cabazitaxel						
Total						

► **Impact budgétaire toutes indications confondues (patients initiant au stade CPRCnm et CPRCm) – Si population cible = 533**

Tableau 37 Coûts totaux et impact budgétaire par indication [Source : Modèle Excel Astellas MàJ mai 2019]

(en K€)	2019	2020	2021	2022	2023	Total
Scénario avec Xtandi						
Coûts dans l'état non-métastatique						
Coûts dans l'état métastatique						
Coûts totaux						
Scénario sans Xtandi						
Coûts dans l'état non-métastatique						
Coûts dans l'état métastatique						
Coûts totaux						
Impact budgétaire						
Coûts dans l'état non-métastatique						
Coûts dans l'état métastatique						
Coûts totaux						

Tableau 38. Coût totaux et impact budgétaire par traitement [Source : Modèle Excel Astellas MàJ mai 2019]

(en K€)	2019	2020	2021	2022	2023	Total
Scénario avec Xtandi						
Xtandi						
TSA seuls						
Abiraterone						
Docétaxel						
Cabazitaxel						
Total						
Scénario sans Xtandi						
Xtandi						
TSA seuls						
Abiraterone						
Docétaxel						
Cabazitaxel						
Total						
Impact budgétaire						
Xtandi						
TSA seuls						
Abiraterone						
Docétaxel						0
Cabazitaxel						
Total						

Documents support de la demande

L'analyse critique est fondée sur les documents transmis par l'industriel à la HAS le 21/12/2018, tels que décrits dans le Tableau 40 ci-dessous,

Une liste de questions techniques a été adressée à l'industriel le 05/04/2019, Une réponse écrite a été fournie le 17/05/2019, L'analyse critique tient compte de ces réponses,

L'analyse critique évalue la recevabilité de l'évaluation économique au regard des guides méthodologiques en vigueur (HAS 2011 et AIB : HAS 2016),

Tableau 40. Documents support de la demande

Documents support	Soumis à la HAS	Date de dépôt initial	Date de mise à jour
Rapport de présentation pour soumission à la CEESP	Oui	21/12/2018	-
Rapport technique de l'analyse de l'efficience	Oui		17/05/2019
Version électronique du modèle d'efficience	Oui		17/05/2019
Rapport technique de l'AIB	Oui		17/05/2019
Version électronique du modèle de l'AIB	Oui		17/05/2019
Bibliographie du dossier	Oui		17/05/2019
Dossier soumis à la Commission de la transparence	Oui		-
Annexe	Oui		-
Note d'intérêt économique soumise au CEPS	Non	-	-
Réponses aux questions techniques du 17/05/2019	Oui	-	17/05/2019

10. Annexe 8 – 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,

Analyse médico-économique de Xtandi® (enzalutamide) dans le traitement du cancer de la prostate résistant à la castration (CPRC) non métastatique à haut risque chez les hommes adultes

Lors de cet échange technique, les auteurs sont invités à expliquer ou justifier certains choix, et faute d'arguments solides, à les modifier dans l'analyse de référence, Les éléments en gras doivent être traités en priorité, Lorsque des modifications de l'analyse de référence sont demandées dans le modèle d'efficience, l'ensemble des analyses de sensibilité doivent être mises à jour ainsi que le modèle d'impact budgétaire le cas échéant, Le(s) rapport(s) technique(s) mis à jour suite à l'échange technique doit(ont) être fourni(s), en identifiant clairement les éléments modifiés, ainsi que le(s) modèle(s) Excel,

Positionnement d'enzalutamide dans la stratégie thérapeutique

1. Pouvez-vous discuter de l'utilisation future d'enzalutamide dans le cancer métastatique si enzalutamide est prescrit chez les patients atteint de CPRCnm ?

Explication : L'utilisation de l'enzalutamide à un stade antérieur dans le parcours de soin peut signifier qu'il ne soit plus une option par la suite, une fois le cancer métastasé, Ceci pouvant également amener à une modification de la prise en charge des patients métastatiques en 1^{re} ligne avec l'utilisation de la chimiothérapie en 1^{re} intention chez tous les patients (plus de distinction entre patients symptomatiques et asymptomatiques ?), Cette prise en charge ne correspondrait plus aux recommandations en vigueur, qui réservent la chimiothérapie aux patients symptomatiques,

Dans le modèle, enzalutamide est supposé être prescrit après la métastase, que ce soit après un échec sous thérapie par suppression androgénique (TSA), ou même en 3^e ligne de métastase dans la cohorte initiant leur traitement par enzalutamide (■ % dans l'état PD3),

2. Pouvez-vous discuter de la relation entre le moment d'initiation d'enzalutamide (avant ou après la métastase) et le bénéfice absolu et relatif du traitement en termes de survie globale ? Peut-on conclure à la supériorité d'enzalutamide en termes de survie globale dans une utilisation antérieure dans le parcours de soin ?

Explication : Le positionnement d'enzalutamide en amont dans la stratégie thérapeutique interroge sur une perte éventuellement d'efficacité en termes de survie globale (SG) sur la prise en charge globale des patients atteints de CPRC,

Généralités

3. Experts : Pouvez-vous citer les 3 experts qui ont répondu au questionnaire, et décrire leur activité ? (spécialité, lieu d'exercice...) ?
Pourriez-vous nous fournir les 3 questionnaires complétés par les cliniciens ?
4. Population : Quel est le pronostic des patients résistants à la castration à « faible risque » ?
Quel sont les médianes de survie sans métastase et globale de ces patients ?
5. La définition de la récurrence biologique avec un temps de doublement du PSA < 10 mois semble ne pas être homogène dans la littérature, et différentes définitions semblent être utilisées en Europe, Qu'en est-il de la pratique courante en France ? Existe-il un consensus, ou la définition du haut risque est-elle variable entre les professionnels ?

Données cliniques

6. **Date de cut-off des données de survie : Sauf justification contraire, il est attendu l'utilisation des données de survie globale issues de la 2^e analyse intermédiaire, Toutes les données de survie pré-progression (PrePS) et de survie post-progression (SPP ou PPS en anglais) devront être mise à jour le cas échéant,**
7. Survie sans métastase (SSM ou MFS en anglais) : D'après la définition de la SSM dans l'essai PROSPER, les patients décédés au-delà de 112 jours après l'arrêt du traitement sans métastase ne sont pas comptabilisés, Pourquoi la limite a-t-elle été fixée à 112 jours ?
8. Progression :
 - a. Dans l'essai PROSPER, quels traitements ont reçu les patients après la progression ? Est-ce cohérent avec la pratique clinique envisagée en France ?
 - b. Pour les patients ayant progressé, connaissons-nous le nombre de ligne de traitement reçu au moment de la dernière analyse ?
 - c. Veuillez discuter l'absence d'ajustement entre les sources de données utilisées pour le calcul des probabilités de transition entre les états métastatiques, Quel est l'impact sur le résultat ?
9. Mortalité :
 - a. Merci de confirmer que les données de la table de survie utilisée dans le modèle Excel pour ajuster la mortalité par âge et sexe correspondent bien aux données françaises [FdC « Overall Survival » ; Colonne BC:BI], **Dans le cas contraire, merci de modifier l'analyse de référence,**
 - b. Pouvez-vous discuter l'impact de l'hypothèse du taux de mortalité identique entre les 3 sous-états métastatiques ?
Explication : Cette hypothèse pourrait défavoriser la cohorte TSA qui se retrouve plus rapidement dans les états métastatiques,
 - c. A quoi correspondent les décès « autres causes » décrits dans le tableau 12 du rapport technique ?
Explication : il semblerait que les décès « autres causes » augmentent dans le bras enzalutamide,

Modélisation

10. Pour les patients ayant progressé au stade métastatique, il n'est pas fait de distinction entre patients symptomatiques et asymptomatiques, or la prise en charge actuelle est conditionnée par cette définition, Ceci pourrait également impacter les valeurs d'utilité associées à l'état PD1, Merci de discuter cette hypothèse,

Mesure et valorisation de la qualité de vie

11. Pouvez-vous présenter les valeurs d'utilité à l'inclusion par bras de traitement ?
12. L'étude PREMISE n'a-t-elle pas permis de récolter des données d'utilité dans les lignes PD1 et PD2 ? Si oui, il est attendu, *a minima*, l'utilisation de ces données dans une analyse de scénario,

Validation du modèle

13. De manière générale, il est attendu une discussion à partir d'un tableau permettant de comparer les données pour le bras TSA de l'essai PROSPER (données à la 2^e analyse intermédiaire), avec les résultats du modèle, ainsi qu'avec les données de la littérature (à différentes périodes de suivi en fonction des données disponibles), Pouvez-vous expliciter l'incohérence entre les données de survie globale médianes présentées dans le résumé (Scher 2012) et celle présentées dans la section validation (Nelson 2008 et Smith 2012) ?

Explication : Par exemple, il semble que la proportion de patient toujours en vie sur le bras TSA soit de 70% à la 1^{ère} analyse intermédiaire dans l'essai PROPER (à 44 mois), contre 57% dans le modèle (cela pourrait défavoriser le bras TSA dans le modèle), Un format de tableau est fourni ci-dessous uniquement à titre informatif, les valeurs inscrites sont données à titre d'exemple,

Exemple de tableau

Sous TSA / placebo		Modèle Astellas	Essai PROSPER	Littérature				
				Nelson 2008	Smith 2012	Scher 2012	ICER 2018	Autre
SSM	Médiane (en mois)		14,7 m					
	% à 44 mois (1ère analyse)	~10%	~ 10%					
	% à 55 mois (2ème analyse)							
	% à X mois							
SG	Médiane (en mois)	48 m	NA	46,1 m	44,8 m	36 m		
	% à 44 mois (1ère analyse)	57%	~70%					
	% à 55 mois (2ème analyse)	39%						
	% à X mois							

14. Survie globale : Compte tenu du changement de prise en charge au stade métastatique lié à l'arrivée d'enzalutamide chez les patients à un stade antérieur, et de l'inconnu quant aux données de survie des patients ayant reçu une HTNG avant la métastase, veuillez discuter l'hypothèse de la survie globale d'enzalutamide supérieure à celle du TSA (un peu plus d'une année de vie gagné non actualisée à un horizon temporel de 15 ans avec enzalutamide) ?
15. Survie pré- et post-progression :
 - a. Comment validez-vous les données de prePS et de SPP utilisées dans le modèle ?
 - b. Pouvez-vous expliquer pourquoi la SPP ne se rapproche pas des courbes observées dans les essais des HTNG en 1^{re} ligne métastatique (exemple

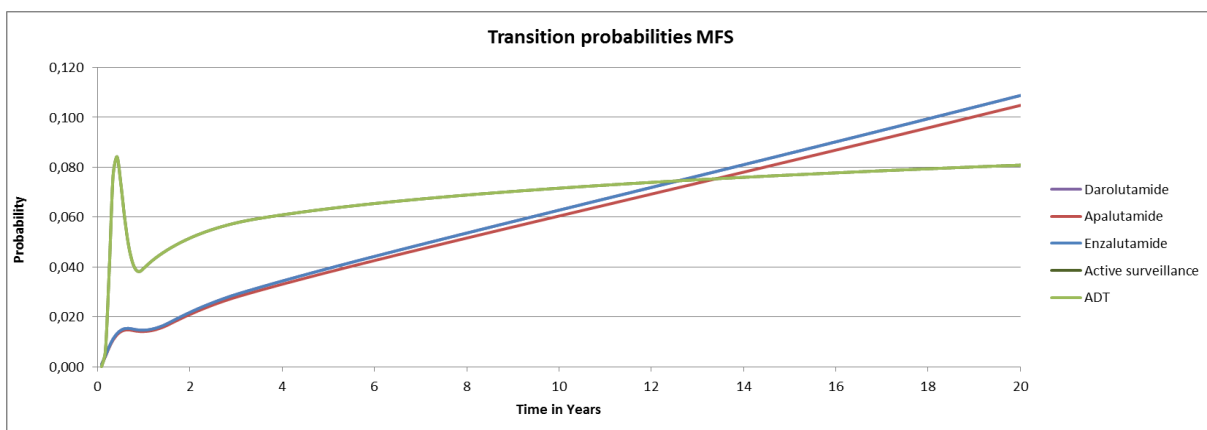
PREVAIL) ?

- c. Comment expliquez-vous que les données de PrePS des bras enzalutamide et TSA soient différentes (en faveur d'enzalutamide) alors qu'il s'agit dans les deux cas de patients sans métastase ? Il semblerait que ce choix soit en faveur d'enzalutamide,
- d. Pouvez-vous interpréter les courbes de KM de la SPP présentées figure 12 p,69 du rapport technique ? Puis discuter de ces courbes de SPP au regard des résultats finaux en termes de SG présentés figure 20 p,127 ?

Explication : la reconstruction de la SPP depuis les données individuelles de PROSPER montre une meilleure SPP pour le bras TSA que pour le bras enzalutamide (figure 12 p,69 du rapport technique),

16. Survie sans métastase : Pouvez-vous interpréter le graphique ci-dessous (onglet « MFS » dans le modèle Excel) :

- Pic observé à 1 an pour la SSM associée au bras TSA (ADT en anglais), et celui observé dans une moindre mesure pour enzalutamide ?
- Les probabilités de transition supérieures à 1 ?
- Le croisement des courbes à 13 ans ?



Résultats et analyse de sensibilité

17. Pouvez-vous discuter le faible écart entre la différence de QALY et la différence d'années de vie gagnées (AdV) entre les 2 comparateurs ($\Delta QALY = 0,8$ vs $\Delta AdV = 0,83$) ?
18. Sauf justification contraire, il est attendu que les durées associées aux EI (d_AE_X ; lignes 507:520, FdC « Input parameters ») soient incluses dans les ASP [cf, rapport p, 119 tableau 71 : « Durée des EI : Loi normale »],
19. Sauf justification contraire, il est attendu que les probabilités d'arrêt des états « progression de la maladie » [PDi] (p_disc_X ; lignes 167:189, FdC « Input parameters ») soient incluses dans les ASP,
20. Il est attendu un scénario considérant un état unique métastatique dont les données de coûts correspondent à la moyenne des coûts des 3 états métastatique,
21. Si les données sont disponibles, pouvez-vous réaliser un scénario utilisant les données du programme SEER (Surveillance, Epidemiology, and End Results) ?
22. Il est attendu des analyses de scénario avec une PrePS identique entre les deux bras, puisqu'a priori les patients sans métastase n'ont pas un taux de mortalité différents en fonc-

tion du traitement :

- Utilisation de la PrePS de PROSPER de tous les patients (deux bras de traitements poolés)
- Utilisation du taux de mortalité de la population générale à la place de la PrePS, puisque les patients non métastatiques auraient, a priori, une survie proche de celle de la population générale,

23. Il est attendu la présentation et la discussion de la frontière d'efficience avec apalutamide,

Explication : Xtandi semble dominé par extension,

Impact budgétaire

1. La définition de « haut risque » n'est pas homogène dans toute la littérature, L'estimation de la population cible semble peu robuste, ce qui ajoute de l'incertitude autour du résultat, Dans ce contexte, il est attendu un scénario utilisant une estimation haute de la population cible (utilisant les chiffres des publications de Sternberg *et al*, 2013 et Marteau *et al*, 2014), Une discussion est attendue sur ce point,

Explication : Différents pourcentages sont présentés dans la littérature concernant la proportion de cancer résistant à la castration, la proportion des cancers non métastatiques et enfin de la proportion de patients à haut risque, En fonction des données utilisées, la population cible (et donc l'AIB) peut tripler (AIB passant d'environ ■■■■■ € à ■■■■■ € cumulés sur 5 ans),

2. Pouvez-vous discutez l'impact sur les parts de marché, et les résultats de ne pas différencier les patients symptomatiques des patients asymptomatiques au stade métastatique ?

Bibliographie

- Ameli. Actes à domicile : vos indemnités spécifiques. 2017; <https://www.ameli.fr/rhone/infirmier/exercice-liberal/facturation-remuneration/tarifs-conventionnels/actes-domicile>
- Ameli. Activité et prescriptions. 2017; <https://www.ameli.fr/l-assurance-maladie/statistiques-et-publications/donnees-statistiques/professionnels-de-sante-liberaux/activite-et-prescriptions/activite-des-medecins.php>
- Ameli. Base des Médicaments et Informations Tarifaires. 2018; http://www.codage.ext.cnamts.fr/codif/bdm_it/index_tele_ucd.php
- Ameli. CCAM en ligne. 2018; <https://www.ameli.fr/accueil-de-la-ccam/trouver-un-acte/index.php>
- Ameli. Honoraires. 2017; <https://www.ameli.fr/l-assurance-maladie/statistiques-et-publications/donnees-statistiques/professionnels-de-sante-liberaux/honoraires/honoraires-totaux-et-moyens.php>
- Ameli. Table Nationale de Biologie. 2018; http://www.codage.ext.cnamts.fr/ff_mediam/fo/nabm/DOC.pdf
- Ameli. Tarifs conventionnels. 2017; <https://www.ameli.fr/infirmier/exercice-liberal/facturation-remuneration/tarifs-conventionnels/tarifs>
- Ameli. Tarifs des consultations : ce qui a changé au 1er mai 2017. 2018; <https://www.ameli.fr/rhone/assure/remboursements/rembourse/consultations/modifications-tarifs-consultations-mai-2017>
- Astellas. Full Clinical Study Report of PROSPER Protocol MDV3100-14 (C3431005). 2017.
- ATIH. Etude nationale de coûts à méthodologie commune (ENCC). 2016.
- ATIH. Le décès dans le PMSI-MCO: Validation et précautions d'utilisation. 2008; http://www.atih.sante.fr/sites/default/files/public/content/1282/rapport_deces-def.pdf
- Beer TM, Armstrong AJ, Rathkopf DE, et al. Enzalutamide in metastatic prostate cancer before chemotherapy. New England Journal of Medicine. 2014;371(5):424-433.
- Chouaid C, Loirat D, Clay E, et al. Cost analysis of adverse events associated with non-small cell lung cancer management in France. ClinicoEconomics and outcomes research: CEOR. 2017;9:443.
- Clinicaltrial.gov. Safety and Efficacy Study of Enzalutamide in Patients With Nonmetastatic Castration-Resistant Prostate Cancer (PROSPER). 2013; <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT02003924>.
- ClinicalTrial.gov : Enzalutamide. 2019. Disponible sur : https://clinicaltrials.gov/ct2/results?term=enzalutamide&age_v=&gndr=&type=&rslt=&phase=2&Search=Aply
- Commission Européenne. RCP Xtandi. https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2017/20170921138725/anx_138725_fr.pdf
- Cour des Comptes. Les transports de patients à la charge de l'assurance maladie. 2012; https://www.ccomptes.fr/sites/default/files/EzPublish/rapport_securite_sociale_2012_transports_patients.pdf
- Dawson RN, Lloyd A, et al. . Patient Valuation of Castration-Resistant Prostate Cancer Health States (MP86-14). The Journal of Urology. 2018;199(4S).
- GERS. Marché analogues LHRH - répartition des indications. 2018.
- HAS. Avis de la Commission de la Transparence relatif à la demande d'extension d'indication de Xtandi en date du 4 mars 2015.
- HAS. Avis d'efficience Xtandi en date du 9 juin 2015. 2015; https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2016-06/xtandi_-_avis_defficience_m.pdf
- 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

- Hechmati GA, J.; Haynes, I.; Gunther, O.; Worsfold, A.; Rider, A. PCN118 Impact of Bone Metastases on Quality of Life in Patients With Castration-Resistant Prostate Cancer (CRPC) at High Risk for Developing Bone Metastases. *Value in Health*. 2012;15(7).
- IGd F. Revue des dépenses relatives aux transports sanitaires. 2016; https://www.performance-publique.budget.gouv.fr/sites/performance-publique/files/documents/finances_publiques/revues_depenses/2016/RD2016_transports_sanitaires.pdf
- Institute for Clinical and Economic Review (ICER). Antiandrogen Therapies for Nonmetastatic Castration-Resistant Prostate Cancer: Effectiveness and Value. 2018; https://icer-review.org/wp-content/uploads/2018/02/ICER_Prostate_Cancer_Draft_Evidence_Report_071218.pdf, 2018
- IRDES. Les distances d'accès aux soins en France métropolitaine au 1er janvier 2007. 2007.
- LegiFrance. JORF n°0050. 28 février 2015; <https://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000030295547&categorieLien=id>
- LegiFrance. Arrêté du 26 février 2015 fixant le barème forfaitaire permettant l'évaluation des frais de déplacement relatifs à l'utilisation d'un véhicule par les bénéficiaires de traitements et salaires optant pour le régime des frais réels déductibles. 2015; <https://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000030295547&categorieLien=id>
- Lloyd A, Nafees B, Narewska J, Dewilde S, Watkins J. Health state utilities for metastatic breast cancer. *Br J Cancer*. 2006;95(6):683-690.
- Marteau F, Gimonet G, Gabriel S, Dinot J, Flinois A, JY LECh. Epidemiology of Patients with Metastatic Castrate Resistant Prostate Cancer in Europe and Australia. *Value Health*. 2014;17(7):A619.
- Nafees B, Stafford M, Gavriel S, Bhalla S, Watkins J. Health state utilities for non small cell lung cancer. *Health Qual Life Outcomes*. 2008;6:84.
- NCCN. Recommandations de prise en charge du cancer de la prostate. 2018; https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/prostate.pdf2018
- Nelson JB, Love W, Chin JL, et al. Phase 3, randomized, controlled trial of atrasentan in patients with nonmetastatic, hormone-refractory prostate cancer. *Cancer*. 2008;113(9):2478-2487.
- Nieto-Gómez, P., Ubago-Pérez, R., Et Cabeza-Barrera, J. Efficacy of enzalutamide and apalutamide in the treatment of non-metastatic castration-resistant prostate cancer: Indirect comparison. *Actas urológicas españolas*, 2019.
- Scher HI, Fizazi K, Saad F, et al. Increased survival with enzalutamide in prostate cancer after chemotherapy. *New England Journal of Medicine*. 2012;367(13):1187-1197.
- Smith MR SF, Coleman R, Shore N, Fizazi K, Tombal B et al. Denosumab and bone-metastasis-free survival in men with castration-resistant prostate cancer: results of a phase 3, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2012;379.
- Sternberg CN, Baskin-Bey ES, Watson M, Worsfold A, Rider A, Tombal B. Treatment patterns and characteristics of European patients with castration-resistant prostate cancer. *BMC Urol*. 2013;13:58.
- Swinburn P, Lloyd A, Nathan P, Choueiri TK, Cella D, Neary MP. Elicitation of health state utilities in metastatic renal cell carcinoma. *Curr Med Res Opin*. 2010;26(5):1091-1096.
- Wallis C, Chandrasekar T, Goldberg H, et al. Advanced Androgen Blockage in Nonmetastatic Castration-resistant Prostate Cancer: An Indirect Comparison of Apalutamide and Enzalutamide. *European Urology Oncology*, 2018, vol. 1, no 3, p. 238-241.
- York Health Economics Consortium. Systematic Literature Review. 2014

~



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

ISBN n°978-2-11-155593-8