



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

AVIS D'EFFICIENCE

Erleada[®] (apalutamide)

Traitement des hommes adultes atteints d'un cancer de la prostate résistant à la castration non métastatique (nmCRPC) avec un risque élevé de développer une maladie métastatique

JANSSEN-CILAG

Date de validation par la CEESP : 17 septembre 2019

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

Sommaire

1. Avis de la CEESP	8
1.1. Sur le contexte.....	8
1.2. Sur l'analyse de l'efficacité	8
1.2.1. En ce qui concerne la conformité méthodologique.....	8
1.2.2. En ce qui concerne l'efficacité	9
1.3. Conclusion de la commission.....	9
1.4. Données complémentaires attendues.....	11
2. Synthèse des réserves émises par la CEESP	12
3. Annexe 1 – Contexte de la demande	13
3.1. Contexte administratif.....	13
3.2. Contexte clinique	14
3.3. Essais cliniques en cours	15
4. Annexe 2 – Synthèse de l'analyse critique de l'étude d'efficacité	16
4.1. Méthode.....	16
4.2. Résultats.....	25
5. Annexe 3 – Analyse critique détaillée de l'étude d'efficacité.....	27
5.1. Objectif de l'étude d'efficacité.....	27
5.2. Choix structurants.....	27
5.2.1. L'analyse économique et le choix du critère de résultat.....	27
5.2.2. La perspective	27
5.2.3. L'horizon temporel et l'actualisation	28
5.2.4. La population d'analyse	28
5.2.5. Les stratégies comparées	28
5.3. Modélisation.....	30
5.3.1. Population simulée	30
5.3.2. Structure du modèle	33
5.3.3. Prise en compte de la dimension temporelle.....	36
5.3.4. Estimation de la répartition de la cohorte dans les différents états du modèle	37
5.3.5. Répartition des traitements après récurrence	53
5.3.6. Estimation d'occurrence des événements indésirables.....	55
5.4. Mesure et valorisation des états de santé.....	57
5.4.1. Sources de données.....	57
5.4.2. Méthode d'estimation et intégration des scores d'utilité	60
5.5. Mesure et valorisation des coûts.....	63
5.5.1. Coûts pris en compte.....	63
5.5.2. Mesure, valorisation et calcul des coûts.....	63
5.6. Validation	76
5.7. Résultats présentés par l'industriel	81
5.7.1. Résultats de l'étude d'efficacité	81
5.7.2. Résultats de l'analyse de coût.....	82
5.7.3. Résultats de santé.....	82
5.8. Analyse de l'incertitude.....	83
5.8.1. Incertitude liée aux choix structurants de l'évaluation	83
5.8.2. Incertitude liée aux données entrées dans le modèle	85
5.8.3. Analyse complémentaire	89
5.9. Discussion et conclusion	91
5.9.1. Discussion par l'industriel des résultats.....	91
5.9.2. Analyse et conclusion de la HAS.....	91

6. Annexe 4 – Echange avec l'industriel	92
Documents support de l'analyse critique	98
Bibliographie	98

Table des illustrations

Tableau 1. Synthèse des réserves sur l'étude d'efficience	12
Tableau 2. Contexte administratif de la demande	13
Tableau 3. Contexte clinique de la demande	14
Tableau 4. Développement clinique en cours pour apalutamide : essais de phase 3	15
Tableau 5 : Composition du bras ADT. Source : rapport technique de l'industriel.....	29
Tableau 6 : Caractéristiques de la population simulée : patients de l'essai SPARTAN. Source : rapport technique de l'industriel.	30
Tableau 7 : Caractéristiques des patients inclus dans l'essai SPARTAN et dans l'essai PROSPER. Source : rapport technique de l'industriel.	32
Tableau 8 : Caractéristiques des patients inclus dans l'essai SPARTAN et dans l'ATU. Source : rapport technique de l'industriel.	32
Tableau 9 : Résultats de l'essai clinique SPARTAN au 19 mai 2019 sur la survie sans métastase à distance évaluée par le comité indépendant, règles de censure Europe (analyse stratifiée, population ITT). Source : rapport technique de l'industriel.	38
Tableau 10 : Résultats de l'essai clinique SPARTAN au 19 mai 2019 sur la survie globale (analyse stratifiée, population ITT). Source : rapport technique de l'industriel.	38
Tableau 11 : Caractéristiques à l'inclusion des patients dans les essais SPARTAN (avant et après appariement) et PROSPER – Population ITT. Source : rapport technique de l'industriel.	40
Tableau 12 : Résultats de la MAIC après appariement des patients de l'essai SPARTAN sur les caractéristiques des patients de l'essai PROSPER. Source : rapport technique de l'industriel.	42
Tableau 13 : Résultats de la comparaison indirecte entre apalutamide+ADT et enzalutamide+ADT issue de la MAIC. Source : rapport technique de l'industriel.....	42
Tableau 14 : Critères d'ajustement et résultats de survie pour l'extrapolation de la SG des patients traités par apalutamide+ADT et ADT seule.....	43
Tableau 15 : Critères d'ajustement et résultats de survie pour l'extrapolation de la MFS des patients traités par apalutamide+ADT et par ADT seule.....	47
Tableau 16 : Critères d'ajustement et résultats de survie pour l'extrapolation de la TTD des patients traités par apalutamide+ADT. Source : rapport technique de l'industriel.....	49
Tableau 17 : Synthèse des données cliniques et choix d'extrapolations. Source rapport technique de l'industriel.....	50
Tableau 18 : Distribution des traitements du stade métastatique modélisés. Source : rapport technique de l'industriel.....	53
Tableau 19 : Durées des lignes de traitement au stade mCRPC (état « survie post-métastase » du modèle) issues du registre international du cancer de la prostate (NCT02236637). Source : rapport technique de l'industriel.	54
Tableau 20 : Pourcentages de patients présentant au moins un EI de grade 3/4 survenu chez plus de 1% des patients dans au moins un des bras des essais SPARTAN (pour apalutamide+ADT et ADT seule) et PROSPER (pour enzalutamide+ADT). Source : rapport technique de l'industriel.....	56
Tableau 21 : Données d'utilité issues de l'essai SPARTAN, valorisation préférences françaises. Source : rapport technique de l'industriel.	57
Tableau 22 : Paramètres du modèle de régression linéaire pour l'analyse des réponses aux questionnaires EQ-5D (valorisation : préférences françaises). Source : rapport technique de l'industriel.	59
Tableau 23 : Scores d'utilité issus de l'essai SPARTAN par état de santé et par bras de traitement (préférences françaises). Source : rapport technique de l'industriel.	60
Tableau 24 : Synthèse des données d'utilité intégrées dans le modèle. Source : rapport technique de l'industriel.....	61
Tableau 25 : Posologies des traitements intégrés dans la modélisation. Source : rapport technique de l'industriel.....	63

Tableau 26 : Distribution des traitements constituant l'ADT et coût moyen d'acquisition de l'ADT aux stades nmCRPC (« Survie sans métastase ») et mCRPC (« Post-métastase »). Source : rapport technique de l'industriel.	64
Tableau 27 : Synthèse des coûts d'acquisition. Source : rapport technique de l'industriel.	65
Tableau 28 : estimation du coût d'administration des traitements IV. Source : rapport technique de l'industriel.	66
Tableau 29 : Valorisation des consultations médicales. Source : rapport technique de l'industriel.	67
Tableau 30 : Part des patients bénéficiant des examens et coûts associés à ces examens dans l'état « Survie sans métastase » (nmCRPC). Source : rapport technique de l'industriel.	69
Tableau 31 : Consommations mensuelles de ressources dans le cadre du suivi des patients dans l'état « Survie post-métastase » (stade mCRPC). Source : rapport technique de l'industriel.	71
Tableau 32 : Coût des EI de grade 3/4. Source : rapport technique de l'industriel.	72
Tableau 33 : Coût de gestion des EI selon le traitement du stade nmCRPC. Source : modèle Excel de l'industriel.	73
Tableau 34. Calcul des coûts de soins de fin de vie (GHM 23Z02Z « soins palliatifs, avec ou sans acte »). Source : rapport technique de l'industriel.	73
Tableau 35 : Synthèse des coûts intégrés dans la modélisation. Source : rapport technique de l'industriel.	74
Tableau 36 : Essais cliniques publiés chez les patients nmCRPC HR issus de la publication d'Aly et al. Source rapport technique de l'industriel.	77
Tableau 37 : Comparaison entre les proportions de patients modélisées et les données de la littérature (Aly et al.). Source : rapport technique de l'industriel.	78
Tableau 38 : Résultat de l'analyse de référence retenue par la CEESP. Source : rapport technique de l'industriel.	81
Tableau 39 : Résultats de l'analyse de coûts. Source : rapport technique de l'industriel.	82
Tableau 40 : Résultats de santé. Source : rapport technique de l'industriel.	82
Tableau 41 : Analyses en scénarios conduites sur les choix et hypothèses de modélisation. Source : rapport technique de l'industriel.	83
Tableau 42 : Résultats des analyses en scénario sur le prix d'apalutamide. Source : rapport technique de l'industriel.	83
Tableau 43 : Résultats des analyses en scénarios. Source : rapport technique de l'industriel.	84
Tableau 44 : Paramètres testés dans les analyses de sensibilité déterministes. Source : rapport technique de l'industriel.	85
Tableau 45 : Résultats sur les 10 paramètres testés ayant le plus d'impact sur le RDCR. Source : rapport technique de l'industriel.	86
Tableau 46 : paramètres inclus dans l'analyse de sensibilité probabiliste. Source : rapport technique de l'industriel.	87
Tableau 47 : résultats de l'analyse complémentaire. Source : rapport technique de l'industriel.	89

Table des figures

Figure 1 : Structure du modèle. Source : rapport technique de l'industriel.	33
Figure 2 : Courbes de durée de traitement et de MFS des patients traités par apalutamide+ADT dans l'essai SPARTAN. Source : rapport technique de l'industriel.	34
Figure 3 : Vérification de l'hypothèse des risques proportionnels pour l'effet traitement (SG). Source : rapport technique de l'industriel.	43
Figure 4 : Extrapolation de la SG des patients traités par apalutamide+ADT – essai SPARTAN. Source : rapport technique de l'industriel.	44
Figure 5 : Extrapolation de la SG des patients traités par ADT seule – essai SPARTAN. Source : rapport technique de l'industriel.	44
Figure 6 : Vérification de l'hypothèse des risques proportionnels pour l'effet traitement (MFS). Source : Rapport technique de l'industriel.	45
Figure 7 : Extrapolation de la MFS des patients traités par apalutamide+ADT – essai SPARTAN. Source : rapport technique de l'industriel.	48
Figure 8 : Extrapolation de la MFS des patients traités par ADT seule – essai SPARTAN. Source : rapport technique de l'industriel.	48
Figure 9 : Extrapolation de la TTD des patients traités par apalutamide+ADT – essai SPARTAN. Source : rapport technique de l'industriel.	49
Figure 10 : Données de survie introduites dans ma modélisation. Source : Modèle Excel de l'industriel.	51
Figure 11 : Courbes de Kaplan-Meier des temps jusqu'à évènements dans les essais cliniques sélectionnés (patients nmCRPC). Source : rapport technique de l'industriel.	77
Figure 12 : Courbes de survie globale des essais SPARTAN et PROSPER. Source : rapport technique de l'industriel.	78
Figure 13 : Courbes de survie sans métastase des bras ADT de la littérature et courbe modélisée pour le bras ADT dans le modèle. Source : rapport technique de l'industriel.	79
Figure 14 : Courbes de survie globale des bras ADT de la littérature et courbe modélisée pour le bras ADT dans le modèle. Source : rapport technique de l'industriel.	79
Figure 15 : Frontière d'efficience de l'analyse de référence retenue par la CEESP. Source : rapport technique de l'industriel.	81
Figure 16 : Diagramme de Tornado. Source : rapport technique de l'industriel.	86
Figure 17 : nuage de points de l'analyse probabiliste. Source : Rapport technique de l'industriel.	88
Figure 18 : Courbes d'acceptabilité. Source : Rapport technique de l'industriel.	88
Figure 19 : Résultats de l'analyse probabiliste sur l'analyse complémentaire. Source : rapport technique de l'industriel.	90
Figure 20 : Courbes d'acceptabilité de l'analyse complémentaire. Source : rapport technique de l'industriel.	90

1. Avis de la CEESP

1.1. Sur le contexte

L'évaluation présentée par le laboratoire JANSSEN-CILAG, soutient une demande de primo-inscription de Erleada® (apalutamide) sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux, des médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services publics.

La demande de remboursement concerne la population d'hommes adultes atteints d'un cancer de la prostate résistant à la castration non métastatique (nmCRPC) avec un risque élevé de développer une maladie métastatique¹. L'indication de remboursement est identique à l'indication de l'AMM obtenue le 14/01/2019 en procédure centralisée.

L'industriel revendique :

- un service médical rendu (SMR) important et une amélioration du service médical rendu importante (ASMR III),
- un RDCR de 138 021 €/QALY – **non retenu par la CEESP²** - *versus* la suppression androgénique (ADT, *Androgen Deprivation Therapy*) seule sur 15 ans, au prix revendiqué et selon les hypothèses retenues par l'industriel après l'échange technique.

Le chiffre d'affaire annuel prévisionnel en 2^e année de commercialisation a été estimé par l'industriel à [REDACTED] euros TTC.

L'arrivée sur le marché d'Erleada® est concomitante à l'extension d'indication de Xtandi® (enzalutamide) dans la même indication.

1.2. Sur l'analyse de l'efficience

L'objectif de l'évaluation économique proposée est d'évaluer l'efficience d'apalutamide, en association à la suppression androgénique, par rapport à la suppression androgénique seule dans le traitement du cancer de la prostate résistant à la castration non métastatique avec un risque élevé de développer une maladie métastatique.

1.2.1. En ce qui concerne la conformité méthodologique

La méthode sur laquelle repose l'analyse coût-résultat d'apalutamide est acceptable bien qu'elle soulève 3 réserves mineures portant sur :

- la structure du modèle peu adaptée au devenir des patients en post progression métastatique, mais acceptable considérant les données disponibles ;
- les extrapolations de la survie globale fondées sur des données immatures et insuffisamment explorées en analyse de sensibilité ;
- la répartition incertaine des lignes de traitement ultérieures modélisées et ne prenant pas explicitement en compte le statut symptomatique du patient.

L'ensemble des réserves est détaillé en annexe et présenté dans le tableau de synthèse des réserves de la CEESP.

¹ Le risque élevé de développer une maladie métastatique est défini par un temps de doublement du PSA inférieur ou égal à 10 mois.

² Cette analyse se fonde sur les données de qualité de vie issues de l'essai LATTITUDE. L'analyse critique de cette analyse est présentée paragraphe 5.4 Mesure et valorisation des états de santé page 55.

1.2.2. En ce qui concerne l'efficience

Contexte de l'évaluation et portée de la conclusion

Les données d'efficacité mobilisées pour documenter cette évaluation médico-économique reposent sur l'essai de phase III comparatif SPARTAN. A la date de soumission du dossier et après un suivi médian de 20,3 mois, les médianes de survie globale n'ont pas été atteintes dans les deux bras de traitement de l'essai, avec 7,7 % des patients du groupe apalutamide+ADT et 10,5 % des patients du groupe ADT seule décédés. Dans l'analyse intermédiaire reposant sur ces données, aucune différence statistiquement significative entre les deux groupes n'a été mise en évidence sur la survie globale (HR=0,700, IC95% [0,472 ; 1,038]). L'analyse finale de la survie globale est prévue courant 2022.

Résultats de l'évaluation

Selon les hypothèses et choix méthodologiques retenus en analyse de référence, apalutamide+ADT est associé à un coût supplémentaire de 110 746 € comparativement à la suppression androgénique seule pour un gain de 0,58 années de vies ajustées sur la qualité, soit un RDCR de 189 607 €/QALY.

Les données de l'essai SPARTAN n'ont pas permis à ce jour de démontrer un effet d'apalutamide+ADT sur la survie globale par rapport à ADT seule. Compte tenu de l'immaturité des données de survie globale, une incertitude importante entoure l'estimation du RDCR. Cette incertitude est partiellement explorée par l'industriel. Dans le cas d'un scénario extrême sans gain de survie globale, au-delà de la durée d'essai clinique, pour apalutamide+ADT par rapport à ADT seule le RDCR serait de 310 407 €/QALY (+64 %)³.

Les autres choix, hypothèses et sources qui influencent le plus les résultats sont le coût d'acquisition d'apalutamide, les coûts d'acquisition et d'administration des traitements post-progression métastatique, et les données d'utilité.

Au prix revendiqué de [REDACTED] pour une boîte de 120 comprimés d'apalutamide, le coût d'acquisition du traitement représente environ [REDACTED] % du coût total de la prise en charge dans l'analyse de référence de l'industriel.

Selon les analyses de sensibilité probabilistes (ASP) :

- apalutamide+ADT maximise le bénéfice net à partir d'une disposition à payer de 200 000 €/QALY et atteint un plateau à 400 000 €/QALY avec une chance sur deux de maximiser le bénéfice net (du fait de l'absence de différentiel d'efficacité démontré avec l'enzalutamide) ;
- pour une diminution de son prix de 50 %, apalutamide maximise le bénéfice net à plus de 90 % pour une propension à payer de 200 000 €/QALY.

1.3. Sur l'analyse d'impact budgétaire

D'après 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 chiffre d'affaires (CA) prévisionnel en deuxième année pleine de commercialisation est estimé inférieur à 50 millions d'euros, le choix d'intégrer dans le dossier une analyse d'impact budgétaire (AIB) est laissé à la libre appréciation de l'industriel. Dans le cadre de ce dossier, aucune analyse d'impact budgétaire n'a été fournie par l'industriel.

Le CA du produit a été évalué par l'industriel à [REDACTED] euros TTC en deuxième année de commercialisation. La population traitée par apalutamide a été estimée à [REDACTED] patients et la population cible à 1 520 patients⁴.

³ Analyse menée par le SEESP

⁴ Estimations de l'industriel à la date de dépôt

Une analyse d'impact budgétaire aurait été utile pour documenter l'impact financier attendu pour l'Assurance Maladie de l'introduction de ces nouveaux traitements dans l'indication compte tenu de :

- l'incertitude sur l'effectif de la population de l'indication considérant l'absence de données épidémiologiques robustes décrivant la population à haut risque de récurrence ;
- le coût d'acquisition de l'apalutamide, qui représente environ ■■■ % du coût total de la prise en charge dans l'analyse de référence de l'industriel ;
- l'arrivée concomitante de deux nouvelles options thérapeutiques (apalutamide et enzalutamide), à la date de rédaction de cet avis, qui viennent s'ajouter (et non se substituer) à la prise en charge de référence dans l'indication évaluée (ADT seule).

1.4. Conclusion de la commission

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

- Au prix revendiqué d'apalutamide de ■■■■■ € TTC, sous les hypothèses et les choix méthodologiques retenus en analyse de référence, apalutamide+ADT est associé à un RDCR de 189 607 €/QALY par rapport à ADT seule, sur 15 ans.
- La qualité méthodologique de ce dossier ne préjuge pas du caractère acceptable par la collectivité d'un tel niveau de RDCR.
- L'incertitude liée aux données sur lesquelles repose l'évaluation est importante en l'absence de données de survie globale matures. En supposant une absence de gain de SG après la durée de l'essai SPARTAN, le RDCR apalutamide+ADT versus ADT seule serait de plus de 300 000 €/QALY. Le mécanisme de fixation du prix devrait tenir compte de cette incertitude.
- Compte tenu de ces niveaux de RDCR, une baisse significative du prix d'apalutamide par rapport au prix revendiqué est nécessaire. A titre indicatif :
 - une baisse ■■■■■ du prix revendiqué d'apalutamide permettrait d'obtenir un RDCR vs. ADT seule d'environ 120 000 €/QALY ;
 - une baisse de ■■■ % du prix revendiqué d'apalutamide permettrait d'obtenir un RDCR vs. ADT seule d'environ 90 000 €/QALY.
- Une analyse d'impact budgétaire aurait été utile, vu l'impact financier attendu au regard de :
 - l'incertitude sur l'effectif de la population de l'indication (estimation du nombre de patients à haut risque de récurrence) ;
 - le coût d'acquisition de l'apalutamide, qui représente environ ■■■ % du coût total de la prise en charge dans l'analyse de référence de l'industriel ;
 - l'arrivée concomitante de deux nouvelles options thérapeutiques (l'apalutamide et l'enzalutamide), qui viennent s'ajouter (et non se substituer) à la prise en charge de référence dans l'indication évaluée (ADT seule).
- La comparaison d'apalutamide+ADT avec enzalutamide+ADT :
 - N'a pas permis de mesurer un différentiel d'efficacité statistiquement significatif. Des hypothèses d'équivalence ont dû être posées sans que celles-ci n'aient été démontrées ;
 - Montre un coût total de prise en charge ■■■■■ entre les deux traitements (d'environ ■■■■■ €, considérant le prix public d'enzalutamide) ;

Ce positionnement en termes de coûts ne peut être justifié du point de vue de l'efficacité relative, et donc de l'efficience. Ainsi, le prix d'enzalutamide, par ailleurs disponible dans d'autres indications, ■■■■■

■■■■■ La référence sur la frontière d'efficience est le traitement par ADT seule.

1.5. Données complémentaires attendues

A la date de rédaction de cet avis, aucun gain statistiquement significatif n'a pu être observé sur la survie globale pour apalutamide+ADT versus ADT seule. En conséquence, des données de survie globale matures sont attendues.

Des données comparatives sur l'ensemble des traitements de cette indication (à date de rédaction de l'avis : ADT seule, enzalutamide+ADT et apalutamide+ADT) sont nécessaires pour l'évaluation de l'efficience.

Les séquences de traitements administrées en pratique après un traitement par hormonothérapie de nouvelle génération au stade non métastatique et des données de qualité de vie post-progression métastatique sont également attendues.

2. Synthèse des réserves émises par la CEESP

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

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

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

Libellé de la réserve	-	+	++
Modélisation			
Structure du modèle peu adaptée au devenir des patients en post progression métastatique, mais acceptable considérant les données disponibles.	-		
Extrapolation de la survie globale : hypothèse de gain de SG non démontrée (données immatures dans l'essai SPARTAN) et insuffisamment explorée (Scénario sans gain de survie après la durée de l'essai non exploré - analyse SEESP : RDCR de 310 407€/QALY, +64%).	-		
La répartition des lignes de traitement ultérieures modélisées est incertaine et ne prends pas explicitement compte du statut symptomatique du patient (déterminant les traitements reçus).	-		

3. Annexe 1 – Contexte de la demande

3.1. Contexte administratif

Tableau 2. Contexte administratif de la demande

Objet	Description
Traitement	Erleada® (apalutamide), 60 mg comprimé pelliculé
Laboratoire	JANSSEN-CILAG
Domaine thérapeutique	Oncologie
Motif de l'examen	Inscription
Listes concernées	Spécialités remboursables aux assurés sociaux, agrément à l'usage des collectivités et divers services publics
Indication de l'AMM	AMM centralisée en date du 14/01/2019 Traitement des hommes atteints d'un cancer de la prostate résistant à la castration non métastatique (nmCRPC) avec un risque élevé de développer une maladie métastatique*. <i>*temps de doublement du taux de PSA inférieur ou égal à 10 mois.</i>
Indication demandée au remboursement	Traitement des hommes atteints d'un cancer de la prostate résistant à la castration non métastatique (nmCRPC) avec un risque élevé de développer une maladie métastatique.
SMR revendiqué	Important
ASMR revendiquée	III
Statut particulier	Non
ATU	ATU de cohorte (accordé par l'ANSM le 02/08/2018) Dans l'indication suivante : « traitement des hommes atteints d'un cancer de la prostate résistant à la castration non métastatique (nmCRPC) avec un temps de doublement du taux de PSA inférieur ou égal à 10 mois ».
Prix revendiqué	Le prix revendiqué d'un flacon de 120 comprimés est de [REDACTED] € PPTTC ([REDACTED] € PFHT).
Historique de remboursement	Première inscription ; pas d'historique de remboursement pour Erleada®.
Estimations (industriel) - Population cible - Dépense moyenne/patient - CA annuel	La population cible est estimée, par l'industriel, à 1 520 patients. Dépense annuelle moyenne par patient : [REDACTED] € TTC CA en 2 ^{ème} année pleine de commercialisation estimé à [REDACTED] €.
Prise en charge à l'étranger	Dans le cadre de l'indication du présent dossier, la spécialité est commercialisée en Allemagne, au Canada, aux Etats-Unis, en Australie, en Argentine et au Brésil.

AMM : autorisation de mise sur le marché ; ASMR : amélioration du service médical rendu ; ATU : autorisation temporaires d'utilisation ; CA : chiffre d'affaire ; HT : hors taxe ; SMR : service médical rendu ; TTC : toutes taxes comprises

3.2. Contexte clinique

Tableau 3. Contexte clinique de la demande

Objet	Description (source industrielle)
Pathologie Concernée	Le cancer de la prostate est un cancer fréquent qui se situe chez l'homme au premier rang des cancers, avec 48 427 patients incidents estimés en France. Le cancer de la prostate est dans 95% des cas un adénocarcinome. Il se développe, en général, dans la zone périphérique de la prostate. Les cellules vont se multiplier de façon incontrôlée à cause d'altérations moléculaires et peuvent s'étendre en migrant vers d'autres parties du corps tels que les ganglions lymphatiques et les os. Il s'agit d'un cancer hormono-dépendant aux androgènes, la testostérone étant le principal androgène circulant.
Prise en charge Thérapeutique	En pratique clinique, jusqu'à fin 2018, un traitement continu par ADT seule est poursuivi afin de maintenir la castration sans pour autant contrôler l'évolution de la maladie, en particulier l'apparition de métastases. Ainsi qu'une surveillance régulière, par imagerie notamment, des patients jusqu'à l'apparition des premières métastases, stade pour lequel des options thérapeutiques sont disponibles. Une mise à jour des recommandations du CCAFU a été publiée récemment (novembre 2018) et précise que « que chez un patient avec une récurrence biologique après traitement local et sans métastases apparentes, traité par suppression androgénique et chez qui survient une résistance à la castration, il est recommandé de compléter la suppression androgénique par l'enzalutamide ou l'apalutamide » (niveau de preuve de grade A).
Mécanisme d'action du produit évalué	Le principe actif d'Erleada® est l'apalutamide. Il est administré par voie orale et se lie directement au site de liaison du ligand du récepteur aux androgènes. C'est un inhibiteur sélectif du récepteur aux androgènes (RA). Cette inhibition empêche la translocation nucléaire du RA, inhibe la liaison à l'ADN, et ralentit la transcription médiée par le RA. Le traitement par apalutamide provoque une diminution de la prolifération cellulaire tumorale et une augmentation de l'apoptose entraînant une activité antitumorale puissante. Ce qui va permettre de freiner la croissance de la tumeur et retarder l'apparition des métastases au stade nmCRPC.
Place revendiquée dans la stratégie thérapeutique	Erleada® (apalutamide) est un traitement de première intention en association à une suppression androgénique. Erleada® pourrait être le traitement de référence dans la prise en charge des patients nmCRPC à haut risque, ce qui permettrait aux patients de bénéficier de toutes les options médicamenteuses aux stades ultérieurs.

3.3. Essais cliniques en cours

A la date du 8 juillet 2019, sur le site clinicaltrials.gov, 59 essais cliniques sont enregistrés concernant apalutamide, dont 16 de phase 1, 36 de phase 2 et 8 de phase 3. Les essais de phase 3 sont présentés dans le Tableau 4.

Tableau 4. Développement clinique en cours pour apalutamide : essais de phase 3

NCT N°	Title,	Status, study results	Interventions,	Sponsor/Collaborators ^a
NCT034 88810	Apalutamide With Radiotherapy and Androgen Deprivation Therapy in Prostate Cancer (ARN-509)	Not yet recruiting, No results	Arm A : ADT + radiation therapy Arm B : ADT + radiation therapy + Apalutamide	European Organisation for Research and Treatment of Cancer - EORTC
NCT024 89318	A Study of Apalutamide (JNJ-56021927, ARN-509) Plus Androgen Deprivation Therapy (ADT) Versus ADT in Participants With mHSPC (TITAN)	Active, not recruiting, No results	Arm : apalutamide + ADT Arm : placebo + ADT	Aragon Pharmaceuticals, Inc.
NCT037 67244	A Study of Apalutamide in Participants With High-Risk, Localized or Locally Advanced Prostate Cancer Who Are Candidates for Radical Prostatectomy (PROTEUS)	Recruiting, No results	Arm : apalutamide + ADT Arm : placebo + ADT	Janssen Research & Development, LLC
NCT037 77982	Conventional ADT w/ or w/Out Abiraterone Acetate + Prednisone and Apalutamide Following a Detectable PSA After Radiation and ADT	Not yet recruiting, No results	Arm : LHRH agonist or antagonist Arm : Prednisone+Apalutamide+Abiraterone Acetate +LHRH Agonist	Dana-Farber Cancer Institute + Janssen Scientific Affairs, LLC
NCT019 46204	A Study of Apalutamide (ARN-509) in Men With Non-Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer (SPARTAN)	Active, Not recruiting, Has results	Arm A : Apalutamide Arm B : Placebo	Aragon Pharmaceuticals, Inc
NCT022 57736	An Efficacy and Safety Study of Apalutamide (JNJ-56021927) in Combination With Abiraterone Acetate and Prednisone Versus Abiraterone Acetate and Prednisone in Participants With Chemotherapy-naïve Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer (mCRPC)	Active, Not recruiting, No results	Group 1 : Apalutamide+abiraterone acetate(AA) Group 2 : Placebo+AA	Aragon Pharmaceuticals, Inc.
NCT025 31516	An Efficacy and Safety Study of JNJ-56021927 (Apalutamide) in High-risk Prostate Cancer Subjects Receiving Primary Radiation Therapy: ATLAS	Active, Not recruiting, No results	Arm : Apalutamide Arm : Placebo	Aragon Pharmaceuticals, Inc
NCT030 09981	A Study of Androgen Annihilation in High-Risk Biochemically Relapsed Prostate Cancer	Recruiting, No results	Arm A : Degarelix Monotherapy or Leuprolide/Bicalutamide Arm : Degarelix or leuprolide/Apalutamide	Alliance Foundation Trials, LLC + Janssen Research & Development, LLC

^aLes laboratoires Aragon Pharmaceuticals et Janssen appartiennent au groupe Johnson & Johnson

4. Annexe 2 – Synthèse de l'analyse critique de l'étude d'efficience

Contexte : inscription d'Erleada® (apalutamide) dans le « traitement des hommes adultes atteints d'un cancer de la prostate résistant à la castration non métastatique (nmCRPC) avec un risque élevé de développer une maladie métastatique ». Le risque élevé de développer une maladie métastatique est défini par un temps de doublement du PSA inférieur ou égal à 10 mois. L'industriel revendique un SMR important et une ASMR III.

4.1. Méthode

Evaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEESP	Réserve CEESP
Objectif		
Evaluer l'efficience de l'apalutamide dans le traitement du cancer de la prostate résistant à la castration non métastatique (nmCRPC) avec un risque élevé de développer une maladie métastatique tout en considérant toutes les options thérapeutiques recommandées et/ou utilisées en pratique courante.	Conforme L'objectif est cohérent avec la demande de remboursement et avec l'AMM obtenue.	Pas de réserve
Choix structurants		
Type d'analyse : ACU complétée par une ACE, exprimée en coût par année de vie gagnée.	Conforme	Pas de réserve
Perspective : Collective, tous payeurs incluant l'assurance maladie, les assurances complémentaires et le reste à charge patient. <u>Analyse en scénario</u> : aucune	Acceptable	Pas de réserve
Horizon temporel : vie entière fixé à 15 ans <u>Analyse en scénario</u> : 25ans.	Le choix de l'horizon temporel est justifié compte tenu : - de l'âge moyen de la population simulée : 74 ans - du pourcentage de patients encore en vie dans le bras ADT tel que modélisé : 5% à 15 ans - de la durée de suivi de l'essai clinique sur lequel se fonde la modélisation : 20,3 mois de suivi médian	Pas de réserve
Actualisation : 4%. <u>Analyse en scénario</u> : 0%, 6%.	Conforme	Pas de réserve
Population d'analyse : hommes adultes atteints d'un cancer de la prostate résistant à la castration non métastatique (nmCRPC) avec un risque élevé de développer une maladie métastatique. Le risque élevé de développer une maladie métastatique est défini par un temps de doublement du PSA inférieur ou égal à 10 mois. <u>Analyse en sous-population</u> : aucune	La population d'analyse est cohérente avec l'objectif et correspond à la population de l'indication pour laquelle une ASMR III est revendiquée.	Pas de réserve

Options comparées - <u>Intervention</u> : ERLEADA® (apalutamide)+ADT. - <u>Compareurs</u> : - Suppression androgénique (ADT) seule ; - XTANDI® (enzalutamide)+ ADT. Définition des traitements de l'ADT fondée sur l'interrogation de 11 cliniciens. <u>Prise en compte des traitements ultérieurs</u> (post progression métastatique) : abiratéron (ZYTIGA®), enzalutamide (XTANDI®), cabazitaxel (JEVTANA®) et docétaxel, associés à l'ADT.	Acceptable AMM attendue fin 2019 pour le darolutamide dans la même indication (demande soumise le 8 mars 2019). Les réponses des 11 cliniciens interrogés sont fournies et détaillées.	Pas de réserve
Modélisation		
Population simulée : Population de l'essai de phase III SPARTAN (incluant 1 207 patients). D'après l'industriel, la transposabilité de la population l'essai SPARTAN à la population française semble assurée. Elle a été évaluée à partir d'une enquête observationnelle rétrospective sur 216 patients correspondant à l'indication étudiée. <u>Analyse en scénario</u> : Aucune	Sur la base des caractéristiques disponibles dans les études rapportées par l'industriel et les données d'ATU la représentativité de la population simulée par rapport aux patients français traités en vie réelle semble acceptable. La principale différence observée parmi les caractéristiques comparées concerne la répartition des scores ECOG avec des scores plus faibles pour les patients de l'essai SPARTAN (77,8% ECOG 0 et 22,3% ECOG 1) comparativement aux patients français de l'enquête observationnelle (48% ECOG 0, 42% ECOG 1 et 10% ECOG 2). Si cette caractéristique ne ressort pas comme un facteur modificateur de l'effet traitement dans les analyses en sous-groupe, elle pourrait impacter la tolérance du produit chez des patients plus âgés et en moins bon état général en pratique courante.	Pas de réserve
Structure du modèle : Modèle de cohorte de type « aire sous la courbe » (modèle de survie partitionnée) à 3 états de santé mutuellement exclusifs : - Survie sans métastase (MFS), stade nmCRPC ; - Survie post-métastase, stade mCRPC ; - Décès.	La structure du modèle ne permet pas de rendre compte de façon précise du parcours des patients en post progression métastatique. En particulier, l'absence de distinction de la symptomatologie lors de la progression métastatique (déterminant les traitements reçus et impactant la qualité de vie) est justifiée par le faible nombre de progressions symptomatiques observées dans l'essai SPARTAN. Recourir à un tel modèle aurait nécessité de nombreuses hypothèses au regard des données disponibles.	Réserve mineure

Evénements intercurrents : <u>Arrêt de traitement</u> : les arrêts de traitement sont modélisés via les courbes de durée de traitement (TTD) observées dans l'essai SPARTAN dans les bras ADT seule et apalutamide+ADT. Hypothèse d'équivalence pour enzalutamide+ADT. <u>EI</u> : de grade 3-4 avec fréquence $\geq 1\%$ dans au moins un essai pivot. Coût et désutilité des EI appliqué en une seule fois dans le 1^{er} cycle du modèle. <u>Traitement post progression métastatique</u> : Modélisation (en termes de coûts uniquement) de 3 lignes de traitement administrées après la progression métastatique. Après une progression métastatique, les différents traitements disponibles dans cette indication sont pris en compte : acétate d'abiratéron (ZYTIGA®), enzalutamide (XTANDI®), cabazitaxel (JEVTANA®) et docétaxel, associés à l'ADT.	Acceptable	Pas de réserve
Gestion de la dimension temporelle : - Durée de simulation : 15 ans - Durée des cycles : 1 semaine Méthode d'extrapolation : Extrapolation des courbes de survie observée dans l'essai SPARTAN pour ADT seule et apalutamide+ADT par une distribution statistique. Estimation des courbes de survie d'enzalutamide+ADT : hypothèse d'équivalence avec apalutamide+ADT sur la MFS, la SG et la TTD.	La durée de simulation et la durée des cycles sont acceptables. Les choix d'extrapolation sont traités dans les sections suivantes.	Pas de réserve
Méthode d'estimation des proportions de patients par état - % MFS : estimation directe par la méthode de l'aire sous la courbe. - % SPP : estimation indirecte par % SG - %MFS. - % décès : estimation avec aire sous la courbe de survie globale (1 - %SG).	Conforme	Pas de réserve

HAS / Service évaluation économique et santé publique

Méthode d'estimation des fonctions de survie (SG et MFS) Construction des courbes de survie SG apalutamide+ADT et ADT seule Modèle paramétrique log-logistique (analyse jointe) MFS apalutamide+ADT et ADT seule Modèle paramétrique log-normal (sélection indépendante) SG et MFS enzalutamide+ADT Hypothèse d'équivalence avec apalutamide+ADT <u>Hypothèse de proportionnalité des risques :</u> - respectée pour la SG d'apalutamide+ADT versus ADT seule (essai SPARTAN) et pour enzalutamide+ADT vs ADT seule (essai PROSPER) ; - non respectée pour la MFS d'apalutamide+ADT vs ADT seule (essai SPARTAN) et pour enzalutamide+ADT vs ADT seule (essai PROSPER)	Acceptable. Compte tenu de l'immaturité des données de SG, la vérification de l'hypothèse de proportionnalité des risques doit être considérée avec précaution. Le choix de modéliser les deux bras de l'essai SPARTAN directement à partir des courbes de Kaplan-Meier, pour la SG et pour la MFS, est correctement justifié. Un scénario appliquant le HR sur la SG d'apalutamide+ADT vs ADT seule issue de l'essai SPARTAN est testé en analyse de sensibilité (et est plus favorable au produit évalué).	Pas de réserve
Estimation de la durée de traitement <i>ADT</i> Les patients n'interrompent jamais le traitement par ADT. <i>Apalutamide</i> Source : essai SPARTAN Méthode : extrapolation de la TTD par un modèle paramétrique Exponentiel (meilleur ajustement statistique) <i>Enzalutamide</i> Hypothèse d'équivalence avec apalutamide+ADT <i>Analyse de sensibilité</i> : extrapolation par un modèle Weibull (modèle donnant la médiane la plus proche des données observées) → RDCR+3,3%	Hypothèse d'équivalence acceptable en l'absence de données disponibles.	Pas de réserve

Estimation des répartitions des traitements après récidence Modélisation (en termes de coûts uniquement) de 3 lignes de traitement administrées après la progression métastatique. La répartition en fonction du traitement au stade nmCRPC est issue d'avis d'experts (N=11)					Le choix de modéliser, en termes de coûts uniquement, jusqu'à trois lignes de traitement ultérieures est susceptible de générer une forte incertitude compte tenu du manque de recul actuel sur les données cliniques disponibles et les traitements qui seront administrés en pratique. Aucune distinction explicite des traitements ultérieurs reçus selon le statut symptomatique de la progression métastatique n'est faite. Or les traitements administrés au stade métastatique dépendent de ce paramètre. L'incertitude sur la répartition des lignes ultérieures de traitement est explorée en analyse de sensibilité.	Réserve mineure																																																			
<table><tr><th>Traitement nmCRPC</th><th>Traitement mCRPC</th><th>L1</th><th>L2</th><th>L3</th></tr><tr><td rowspan="4">ADT seule</td><td>acétate d'abiratérone+ADT</td><td>35%</td><td>11,11%</td><td>20,83%</td></tr><tr><td>enzalutamide+ADT</td><td>35%</td><td>11,11%</td><td>20,83%</td></tr><tr><td>docétaxel+ADT</td><td>30%</td><td>77,78%</td><td>0%</td></tr><tr><td>cabazitaxel+ADT</td><td>0%</td><td>0%</td><td>58,33%</td></tr><tr><td rowspan="4">apaluta-mide+ADT</td><td>acétate d'abiratérone+ADT</td><td>22,22%</td><td>59,09%</td><td>11,11%</td></tr><tr><td>enzalutamide+ADT</td><td>0%</td><td>13,64%</td><td>11,11%</td></tr><tr><td>docétaxel+ADT</td><td>77,78%</td><td>18,18%</td><td>0%</td></tr><tr><td>cabazitaxel+ADT</td><td>0%</td><td>9,09%</td><td>77,78%</td></tr><tr><td rowspan="4">enzaluta-mide+ADT</td><td>acétate d'abiratérone+ADT</td><td>20%</td><td>55%</td><td>14,29%</td></tr><tr><td>enzalutamide+ADT</td><td>0%</td><td>5%</td><td>0%</td></tr><tr><td>docétaxel+ADT</td><td>80%</td><td>20%</td><td>0%</td></tr><tr><td>cabazitaxel+ADT</td><td>0%</td><td>20%</td><td>85,71%</td></tr></table>	Traitement nmCRPC	Traitement mCRPC	L1	L2	L3		ADT seule	acétate d'abiratérone+ADT	35%	11,11%	20,83%	enzalutamide+ADT	35%	11,11%	20,83%	docétaxel+ADT	30%	77,78%	0%	cabazitaxel+ADT	0%	0%	58,33%	apaluta-mide+ADT	acétate d'abiratérone+ADT	22,22%	59,09%	11,11%	enzalutamide+ADT	0%	13,64%	11,11%	docétaxel+ADT	77,78%	18,18%	0%	cabazitaxel+ADT	0%	9,09%	77,78%	enzaluta-mide+ADT	acétate d'abiratérone+ADT	20%	55%	14,29%	enzalutamide+ADT	0%	5%	0%	docétaxel+ADT	80%	20%	0%	cabazitaxel+ADT	0%	20%	85,71%
Traitement nmCRPC	Traitement mCRPC	L1	L2	L3																																																					
ADT seule	acétate d'abiratérone+ADT	35%	11,11%	20,83%																																																					
	enzalutamide+ADT	35%	11,11%	20,83%																																																					
	docétaxel+ADT	30%	77,78%	0%																																																					
	cabazitaxel+ADT	0%	0%	58,33%																																																					
apaluta-mide+ADT	acétate d'abiratérone+ADT	22,22%	59,09%	11,11%																																																					
	enzalutamide+ADT	0%	13,64%	11,11%																																																					
	docétaxel+ADT	77,78%	18,18%	0%																																																					
	cabazitaxel+ADT	0%	9,09%	77,78%																																																					
enzaluta-mide+ADT	acétate d'abiratérone+ADT	20%	55%	14,29%																																																					
	enzalutamide+ADT	0%	5%	0%																																																					
	docétaxel+ADT	80%	20%	0%																																																					
	cabazitaxel+ADT	0%	20%	85,71%																																																					
Note : Les répartitions présentées sont issues d'avis d'experts																																																									
Estimation des fréquences d'événements indésirables (EI) EI de grade 3/4 survenant chez plus de 1% des patients d'un des bras des essais SPARTAN et PROSPER. 25 EI retenus et modélisés : soit 91% des patients avec au moins 1 EI pour le bras ADT seule, 74 % pour le bras apalutamide+ADT et 52% pour le bras enzalutamide+ADT. Modélisation de l'intégralité des EI au 1 ^{er} cycle.					Les données de tolérance retenues dans le modèle ne permettent pas de rendre compte des profils de tolérance observés dans les essais cliniques, au profit des hormonothérapies. Un coefficient correcteur est testé en analyse de sensibilité. Les données de tolérance du bras ADT seule des essais PROSPER et SPARTAN sont cohérentes. La récurrence des EI n'est pas prise en compte dans le modèle et n'est pas détaillée à partir des données issues des essais cliniques. Le moment de survenue des EI n'est pas renseigné alors qu'il pourrait étayer la modélisation au 1^{er} cycle uniquement.	Pas de réserve																																																			
Validation <u>Validation interne</u> : test de valeurs extrêmes, identification des erreurs de calculs, vérification des formules. Vérification par un 2 ^{ème} modélisateur externe au projet. <u>Validation externe</u> : comparaison des courbes de SG de la littérature aux courbes extrapolées pour ADT seule.					Validité externe difficile compte tenu du fait que les données historiques disponibles n'intègrent pas les nouvelles stratégies de traitement au stade mCRPC qui ont un impact fort sur la SG. La survie modélisée pour le bras ADT seule est comparée aux données disponibles dans la littérature. Les résultats de la modélisation sont cohérents avec les données des essais cliniques mais légèrement supérieurs aux données issues de la littérature (plus anciennes, ce qui peut expliquer cet écart).	Pas de réserve																																																			

Identification, mesure et valorisation des résultats de santé																				
Source : Essai SPARTAN, EQ-5D-3L, valorisé par les préférences françaises. Essai LATITUDE, EQ-5D-5L, valorisé par les préférences françaises. Synthèse des données d'utilités <table border="1"> <thead> <tr> <th>Etat de santé</th><th>Score d'utilité</th><th>Source/justification</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Survie sans métastase</td><td>0,812 (0,006)</td><td>Essai SPARTAN, quel que soit le traitement Pas de différence significative observée dans l'essai entre les bras. Hypothèse d'équivalence pour enzalutamide+ADT.</td></tr> <tr> <td>Survie post-métastase¹</td><td></td><td>Quel que soit le traitement</td></tr> <tr> <td>1- Analyse retenue par la CEESP</td><td>0,773 (0,015)</td><td>Essai SPARTAN</td></tr> <tr> <td>2- Choix du laboratoire</td><td>0,630 (0,063)</td><td>Essai LATITUDE</td></tr> <tr> <td>Désutilité liée aux EI (spécifique au traitement)</td><td>-0,062 (-0,071; -0,054) x fréquence d'EI</td><td>Désutilité estimée dans l'essai LATITUDE</td></tr> </tbody> </table> ¹Deux analyses de référence ont été fournies par le laboratoire. L'essai LATITUDE est l'essai pivot de l'extension d'indication de ZYTIGA® (acétate d'abiratéronne) chez les patients atteints de cancer métastatique de la prostate hormono-sensible à haut risque nouvellement diagnostiqué (mHSPC HR NDx).			Etat de santé	Score d'utilité	Source/justification	Survie sans métastase	0,812 (0,006)	Essai SPARTAN, quel que soit le traitement Pas de différence significative observée dans l'essai entre les bras. Hypothèse d'équivalence pour enzalutamide+ADT.	Survie post-métastase¹		Quel que soit le traitement	1- Analyse retenue par la CEESP	0,773 (0,015)	Essai SPARTAN	2- Choix du laboratoire	0,630 (0,063)	Essai LATITUDE	Désutilité liée aux EI (spécifique au traitement)	-0,062 (-0,071; -0,054) x fréquence d'EI	Désutilité estimée dans l'essai LATITUDE
Etat de santé	Score d'utilité	Source/justification																		
Survie sans métastase	0,812 (0,006)	Essai SPARTAN, quel que soit le traitement Pas de différence significative observée dans l'essai entre les bras. Hypothèse d'équivalence pour enzalutamide+ADT.																		
Survie post-métastase¹		Quel que soit le traitement																		
1- Analyse retenue par la CEESP	0,773 (0,015)	Essai SPARTAN																		
2- Choix du laboratoire	0,630 (0,063)	Essai LATITUDE																		
Désutilité liée aux EI (spécifique au traitement)	-0,062 (-0,071; -0,054) x fréquence d'EI	Désutilité estimée dans l'essai LATITUDE																		
Les données issues de l'essai LATITUDE sont à prendre avec précaution dans le cadre de cette indication dans la mesure où les caractéristiques des patients de l'essai sont hétérogènes comparativement à celles de la population d'analyse (patients plus jeune du fait d'un diagnostic plus précoce et d'une maladie plus agressive et métastatique d'emblée pour certains). Elles ne peuvent pas être totalement transposées à la situation d'évolution de la maladie des patients étudiés. <u>Concernant la valorisation des EI :</u> Le choix de privilégier les données de désutilité issues de l'essai LATITUDE est justifié par les résultats contre-intuitifs (incrément d'utilité lié aux EI) dans l'essai SPARTAN. Toutefois ce choix introduit de l'hétérogénéité dans la modélisation et interroge sur la validité des données de qualité de vie issues de l'essai SPARTAN. Ce point n'est pas discuté par l'industriel. L'impact de la valorisation des EI est estimé marginal (44€/QALY lorsque les EI ne sont plus valorisés en termes d'utilité) mais ce faible impact peut aussi résulter de la faible représentativité des EI modélisés pour le bras apalutamide+ADT. <u>Concernant la valorisation de l'état « post métastase » :</u> L'industriel estime que les données issues de l'essai SPARTAN ne permettent pas de rendre compte de la perte d'utilité liée à la progression symptomatique, un faible nombre de cas ayant été observé dans l'essai. En conséquent, il propose une analyse alternative mobilisant les données de l'essai LATITUDE pour valoriser l'état « survie post-métastase ». Le choix de privilégier les données de l'essai SPARTAN : - permet de retenir une source homogène – correspondant à la population d'analyse - pour la valorisation des états de santé ; - est cohérent avec la modélisation proposée, ne distinguant pas d'état de santé spécifique selon la progression symptomatique ou non des patients ; - se rapproche de la valeur moyenne (incluant les patients symptomatiques et asymptomatiques) de l'évaluation de l'ICER (0,760 QALY) ; - est conservateur (RDCR -27% avec l'approche alternative).																				
Pas de réserve																				
Identification, mesure et valorisation des coûts																				
<u>Coûts pris en compte :</u> - Coûts d'acquisition des médicaments (dépendant de la durée de traitement) au stade nmCRPC - Coûts d'acquisition des médicaments (dépendant de la durée de traitement)																				
L'identification, la mesure et la valorisation des coûts sont acceptables. Les avis d'experts sont clairement détaillés.																				
Pas de réserve																				

- au stade mCRPC
- Coûts d'administration des traitements injectables
- Coûts de transport
- Suivi spécifique aux traitements administrés et lié à la maladie
- Prise en charge des événements indésirables
- Coûts de fin de vie

Synthèse des données de coûts

Coûts		Sources, hypothèses
Coût d'acquisition annuel du traitement du nmCRPC		
ADT seule	1 295,38€	Répartition des spécialités issue d'avis d'expert Durée de traitement issue de SPARTAN
apalutamide+ADT	1 295,38€ + ██████████ €	Durée de traitement issue de SPARTAN
enzalutamide+ADT	1 295,38€ + 38 664,39€	Hypothèse d'équivalence avec apalutamide+ADT
Coût d'acquisition annuel du traitement du mCRPC		
ADT seule	2 102,55€	Répartition des spécialités issue d'avis d'expert Administré à partir de 3 lignes de traitement Durée de traitement jusqu'au décès
acétate d'abiratérone+ADT + prednisone	2 102,55€ + 37 583,65€ + 141,96€	3 lignes de traitement administrées Répartition en fonction du traitement nmCRPC selon avis d'experts (N=11) Durées par ligne de traitement (indépendamment du traitement reçu) issues du registre international du cancer de la prostate
enzalutamide+ADT	2 102,55€ + 38 664,39€	
docétaxel+ADT + prednisone	2 102,55€ + Intra-GHS + 141,96€	
cabazitaxel+ADT + prednisone+G-CSF	2 102,52€ + 72 808,24€ + 141,96€+788,70€	
Coût d'administration		
Administration par voie sous-cutanée	2,65€ + transport	Pour ADT Administration par infirmier
Administration par voie intraveineuse	346,27€ + transport	Pour docétaxel et cabazitaxel GHM 17M06T et 28Z07Z
Coûts de transport	79,98€ A/R	Cour des Comptes
Coût de suivi des patients		
Etat survie sans métastase	Initiation : 462,62€ 6 mois : 729,27€ Au-delà : 419,64€	Mesure fondée sur avis d'experts (N=11) Prise en compte des dépas-

		séments d'honoraires (Ameli)		
Etat survie post-métastase	En fonction du traitement nmCRPC (et des traitements ultérieurs qui en découlent) : ADT seule : 3 386,96€ apalutamide+ADT : 3 394,54€ enzalutamide+ADT : 3 396,55€	Mesure fondée sur les recommandations de la société européenne d'urologie 53% des patients reçoivent un traitement de protection osseuse		
Coûts de gestion des EI	ADT seule : 600,91€ apalutamide+ADT : 736,61€ enzalutamide+ADT : 403,3€	Hypothèse de prise en charge 100% hospitalière Valorisation à partir des diagnostics principaux (DP) avec sélection des GHM représentant +70% des séjours. Pondération du coût final par la part relative des GHM associés au DP Coûts de transport appliqués		
Coût de fin de vie	7 795,10€	67% des patients (avis d'experts) GHM 23Z02Z		
Analyse de l'incertitude				
<u>Choix structurants et hypothèses de modélisation</u> - Horizon temporel : 25 ans - Taux d'actualisation : 0% et 6% - Extrapolation de la SG : distribution gamma - Extrapolation de la MFS : distribution gompertz - Extrapolation de la TTD : distribution gompertz - Courbe de durée de traitement : MFS - Source de données d'utilité mCRPC : essai SPARTAN - Coûts des EI : exclus - Désutilité liée aux EI : exclue - Prix de l'apalutamide [REDACTED] <u>Analyses déterministes et probabilistes</u> : paramètres du modèle (caractéristiques de la population simulée, efficacité relative, qualité de vie, coûts et ressources consommées) à partir des bornes supérieures et inférieures (IC95%, calculé à partir d'une distribution adaptée et de la dispersion observée ou $\pm 20\%$).			Acceptable	Pas de réserve

4.2. Résultats

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

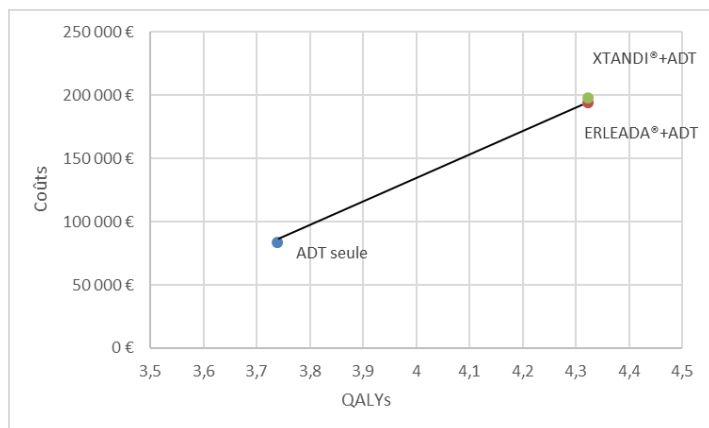
Résultats

Analyse de référence retenue par la CEESP avec un horizon temporel à 15 ans

La comparaison entre apalutamide+ADT et enzalutamide+ADT n'est pas informative car une hypothèse d'équivalence des données d'efficacité (MFS, SG et durée de traitement) a été formulée. Seuls les coûts et le profil de tolérance des produits permettent de les différencier.

Intervention	Coût totaux (€)	AVs	QALYs	RDCR (€ / AVG)	RDCR (€ / QALY)
ADT seule	83 248,02	4,749	3,7385	Référence	Référence
Apalutamide+ADT	193 994,37	5,396	4,3225	171 354	189 607 Vs. ADT seule
Enzalutamide+ADT	197 770,85	5,396	4,3233	- AVG identiques	non informatif

Frontière d'efficience

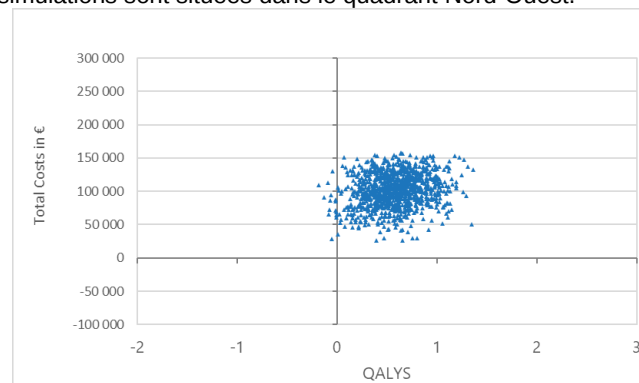


Analyse probabiliste associée

Analyse de sensibilité probabiliste

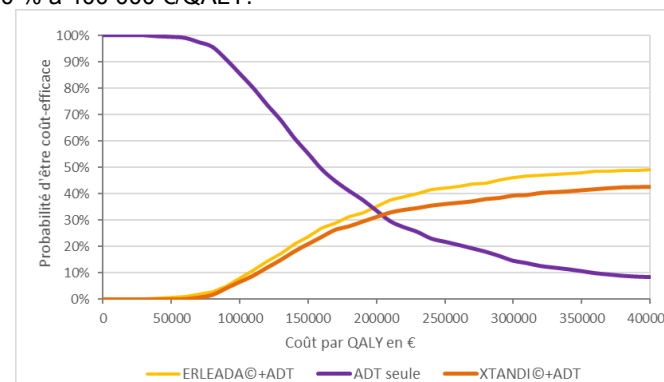
Plan coût-efficacité pour apalutamide+ADT versus ADT seule (1000 simulations)

- Le RDCR moyen d'apalutamide+ADT vs ADT seule est estimé à 175 912 €/QALY (médiane : 175 318 €/QALY) ;
- 15 simulations sont situées dans le quadrant Nord-Ouest.



Courbe d'acceptabilité

Apalutamide+ADT maximise le bénéfice net à partir de 200 000 €/QALY et atteint un plateau à 50 % à 400 000 €/QALY.



Analyses de l'incertitude paramétrique

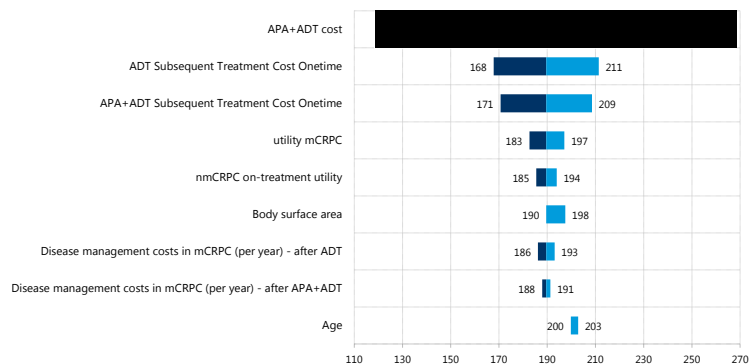
Paramètres influençant le plus le RDCR

Analyse de référence (apalutamide+ADT vs ADT seule) 189 607 €/QALY	RDCR (€/QALY) associé	
	Borne basse	Borne haute
Coût acquisition apalutamide+ADT		
Coûts acquisition et administration des traitements post-métastase – Après ADT seule	167 825	211 390
Coûts acquisition et administration des traitements post-métastase – Après apalutamide+ADT seule	170 651	208 564
Utilité état « Survie post-métastase » (stade mCRPC)	182 651	197 115
Utilité état « Survie sans métastase » (stade nmCRPC HR)	185 473	193 930

Diagramme de Tornado

Pour l'analyse de sensibilité déterministe sur le RDCR de apalutamide+ADT versus

One-way sensitivity analyses: Impact of changing one parameter at a time



Analyses de sensibilité en scénario

Analyses en Scénario

Les scénarios ayant un impact important sur le résultat du modèle sont :

- **absence de gain de survie après la durée de l'essai clinique SPARTAN (analyse SEESP : RDCR de 310 407€/QALY, +64%).**
- la modélisation de la survie globale d'apalutamide+ADT à partir de la courbe Kaplan-Meier du bras ADT seule et du HR de l'essai SPARTAN (-47,7%) ;
- la modélisation de la survie sans métastase d'enzalutamide+ADT à partir du HR (non statistiquement significatif) de la MAIC (enzalutamide+ADT est dominé) ;
- l'estimation de la durée de traitements par la survie sans métastase (+22,5%) ;
- l'utilisation de la fonction Gamma pour modéliser les courbes de survie globale de tous les comparateurs (-40%).

Variation du RDCR en fonction du prix d'apalutamide

Prix d'apalutamide	Variation du RDCR
-50 %	
-20 %	
+20 %	Dominé par enzalutamide+ADT

5. Annexe 3 – Analyse critique détaillée de l'étude d'efficience

5.1. Objectif de l'étude d'efficience

L'objectif de l'évaluation économique proposée est d'évaluer l'efficience de l'apalutamide dans le traitement du cancer de la prostate résistant à la castration non métastatique (nmCRPC) avec un risque élevé de développer une maladie métastatique.

Analyse HAS

L'objectif de l'étude est cohérent avec la demande de remboursement.

5.2. Choix structurants

5.2.1. L'analyse économique et le choix du critère de résultat

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

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

Analyse de la HAS

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

5.2.2. La perspective

La perspective retenue pour l'évaluation est une perspective collective.

La valorisation monétaire des ressources consommées au cours de la prise en charge des patients est réalisée dans une perspective « tous payeurs », intégrant les coûts médicaux et non médicaux. Les payeurs considérés sont l'assurance maladie, les assurances complémentaires et le patient. Les conséquences de la maladie dans le secteur domestique (impact pour la famille) et le secteur médico-social (aide à domicile, séjours en hospice, allocations handicap) ne sont pas considérés. L'analyse de référence intègre les principaux postes de coûts médicaux directs liés à la prise en charge de la pathologie et de ses complications.

Les effets des traitements sont évalués selon la perspective de la collectivité via une valorisation selon les préférences de la population générale dans l'analyse coût-utilité.

Analyse de la HAS

La perspective retenue est conforme aux recommandations de la HAS.

5.2.3. L'horizon temporel et l'actualisation

Le modèle repose sur un horizon temporel de 15 années. Ce choix se justifie par l'âge médian des patients dans l'essai clinique pivot SPARTAN qui est de 74 ans.

Cet horizon temporel est testé dans le cadre d'une analyse de sensibilité conduite avec un horizon temporel de 25 ans.

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

Analyse de la HAS

La HAS recommande de considérer un horizon temporel suffisamment long pour intégrer l'ensemble des différentiels de coûts et de résultats attendus.

Le choix d'un horizon temporel de 15 ans est cohérent avec l'âge médian des patients et la survie attendue pour le bras suppression androgénique (ADT) seule pour lequel des données sont disponibles à long terme (la durée médiane de suivi dans l'essai SPARTAN au moment de l'évaluation est de 20,3 mois). Dans le modèle, à 15 ans, 5% des patients sont encore en vie dans le bras ADT seule.

Le choix de l'horizon temporel est testé en analyse de sensibilité.

Les taux d'actualisation retenus sont conformes au guide HAS.

5.2.4. La population d'analyse

La population de l'analyse médico-économique correspond à celle de l'indication revendiquée soit hommes adultes atteints d'un nmCRPC avec un risque élevé de développer une maladie métastatique. Le risque élevé de développer une maladie métastatique est défini par un temps de doublement du PSA inférieur ou égal à 10 mois.

Aucune analyse en sous-population n'est conduite.

Analyse de la HAS

La population d'analyse est conforme à l'indication pour laquelle une ASMR III est revendiquée.

5.2.5. Les stratégies comparées

Les stratégies thérapeutiques à comparer dans l'évaluation médico-économique sont définies à partir des recommandations des sociétés savantes.

- Jusqu'à Novembre 2018, les recommandations françaises du Comité de Cancérologie de l'Association Française d'Urologie (CC-AFU) de 2016-2018 précisait qu'il n'y avait pas de recommandation pour le cancer de la prostate résistant à la castration et non-métastatique (nmCRPC) en attendant les résultats des études randomisées en cours. La prise en charge des patients nmCRPC reposait donc sur une surveillance des patients en attendant leur évolution vers un stade métastatique en plus de la poursuite de la suppression androgénique (ADT – Androgen Deprivation Therapy), nécessaire afin de maintenir la castration sans pour autant contrôler l'évolution de la maladie.

La suppression androgénique (ADT seule) continue sera donc prise en compte dans l'évaluation comme traitement administré lors de la surveillance des patients nmCRPC à haut risque de récurrence.

- Suite à la publication des études SPARTAN (apalutamide+ADT vs. ADT seule) et PROSPER (enzalutamide+ADT vs. ADT seule), le CC-AFU a mis à jour ses recommandations en Novembre 2018 et recommande de compléter la suppression androgénique par l'enzalutamide (XTANDI®) ou l'apalutamide (ERLEADA®) (Grade A).
- XTANDI® (enzalutamide) a par ailleurs obtenu une AMM européenne le 29 Octobre 2018 chez les patients atteints d'un cancer de la prostate résistant à la castration non métastatique avec un risque élevé de développer une maladie métastatique.

Ainsi, au vu de l'AMM récente d'XTANDI® et de sa présence dans les recommandations du CC-AFU, enzalutamide+ADT sera également retenu comme comparateur dans l'analyse de référence.

- Une AMM européenne est attendue pour le darolutamide (BAYER) fin 2019.

Du fait de la non-disponibilité de données cliniques et de prix pour le darolutamide, ainsi que du décalage de son AMM dans le temps, il n'est pas retenu comme comparateur.

Au final, les stratégies de prise en charge du nmCRPC comparées dans l'analyse de référence sont :

- l'ADT seule,
- enzalutamide+ADT,
- apalutamide+ADT.

La suppression androgénique comporte différents traitements. La composition de ces traitements a été déterminée à partir d'avis d'experts. Les réponses de 11 praticiens ont été recueillies : 7 oncologues médicaux, 2 onco-radiothérapeutes et 2 urologues ; 10 praticiens ont déclaré avoir une pratique hospitalière.

Tableau 5 : Composition du bras ADT. Source : rapport technique de l'industriel.

Traitement	Part des patients nmCRPC
ZOLADEX® 10,8 mg (goséréline)	7,69%
ENANTONE® LP 3,75 mg (leuproréline)	7,69%
ENANTONE® LP 11,25 mg (leuproréline)	38,46%
ENANTONE® LP 30 mg (leuproréline)	0%
DECAPEPTYL® LP 11,25 mg (triptoréline)	5,77%
DECAPEPTYL® LP 3 mg (triptoréline)	5,77%
DECAPEPTYL® LP 22,5 mg (triptoréline)	5,77%
GONAPEPTYL® 3,75 mg (triptoréline)	5,77%
FIRMAGON® 80 mg (dégarelix)	15,38%
CASODEX® (bicalutamide)	7,69%

Note : Les répartitions présentées sont issues d'avis d'experts.

Analyse de la HAS

Le choix des comparateurs inclus dans l'analyse est justifié au regard des recommandations et des données cliniques et économiques disponibles.

Les avis d'expert ayant servi à définir la composition du bras ADT sont clairement détaillés.

5.3. Modélisation

5.3.1. Population simulée

Description de la population simulée

La population simulée correspond à la population de l'essai de phase III, multicentrique, randomisé en double aveugle SPARTAN, ayant évalué l'apalutamide versus placebo. L'essai a été conduit chez 1 207 patients (806 dans le bras apalutamide et 401 dans le bras placebo) présentant un cancer de la prostate résistant à la castration non métastatique avec un risque élevé de développer une maladie métastatique (défini par un temps de doublement du PSA $\leq$ 10 mois).

Les caractéristiques des patients de l'essai SPARTAN sont présentées dans le Tableau 6.

Tableau 6 : Caractéristiques de la population simulée : patients de l'essai SPARTAN. Source : rapport technique de l'industriel.

	ERLEADA [®] +ADT (n=806)	ADT seule (n=401)
Age, années		
Moyenne (SD)	73,7 (8,07)	74,1 (7,92)
Médiane	74,0	74,0
Variation (min, max)	(48 ; 94)	(52 ; 97)
Groupes d'âge, n (%)		
< 65 ans	43 (10,7%)	106 (13,2%)
65 à 69 ans	78 (19,5%)	137 (17,0%)
70 à 74 ans	91 (22,7%)	170 (21,1%)
75 à 79 ans	80 (20,0%)	185 (23,0%)
80 à 84 ans	71 (17,7%)	144 (17,9%)
≥ 85 ans	38 (9,5%)	64 (7,9%)
Origine ethnique		
Asiatique	47 (11,7%)	93 (11,5%)
Noire ou américaine d'origine africaine	20 (5,0%)	48 (6,0%)
Caucasienne	276 (68,8%)	524 (65,0%)
Autre	1 (0,2%)	5 (0,6%)
Non documentée	57 (14,2%)	135 (16,7%)
Poids, kg		
Moyenne (SD)	87,8 (19,45)	85,4 (17,41)
Médiane	85,0	83,2
Variation (min, max)	(45 ; 182)	(43 ; 161)
Ancienneté de la maladie (années)		
Moyenne (ET)	8,78 (5,099)	8,93 (5,227)
Médiane	7,85	7,95
Extrêmes	0,8-26,3	0,3-30,4
Durée entre le diagnostic initial et la randomisation, mois		
Moyenne (SD)	8,93 (5,227)	8,78 (5,099)
Médiane	7,95	7,85
Variation (min, max)	(0,3 ; 30,4)	(0,8 ; 26,3)
Statut ECOG à l'inclusion		
0	623 (77,3%)	311 (77,8%)
1	183 (22,7%)	89 (22,3%)

Score Gleason au diagnostic initial		
<7	152 (19,4%)	72 (18,6%)
7	291 (37,1%)	146 (37,7%)
>7	341 (43,5%)	169 (43,7%)
Stade de la tumeur au diagnostic		
T1	63 (16,0%)	141 (17,8%)
T2	123 (31,2%)	265 (33,4%)
T3	163 (41,4%)	296 (37,3%)
T4	16 (4,1%)	32 (4,0%)
TX	29 (7,4%)	60 (7,6%)
Stade ganglionnaire au diagnostic		
N0	273 (69,1%)	550 (68,8%)
N1	61 (15,4%)	118 (14,8%)
NX	61 (15,4%)	131 (16,4%)
Doublement du temps de PSA, mois		
Moyenne (SD)	4,74 (2,305)	4,76 (2,247)
Médiane	4,40	4,50
Variation (min, max)	(0,8 ; 10,0)	(0,7 ; 10,0)
Traitements antérieurs du cancer de la prostate		
Chirurgie et/ou radiothérapie	307 (76,6)	617 (76,6)
Chirurgie seule	69 (17,2)	159 (19,7)
Radiothérapie seule	85 (21,1)	157 (19,5)
Chirurgie et radiothérapie	153 (38,2)	301 (37,3)
Traitement hormonal	400 (99,8)	801 (99,4)
GnRHa	387 (96,5)	780 (96,8)
Anti-androgène de 1 ^{ère} génération	290 (72,3)	592 (73,4)
Orchiectomie	24 (6,0)	47 (5,8)
Autre	9 (2,2)	17 (2,1)
Chimiothérapie adjuvante ou néo-adjuvante	7 (1,7)	17 (2,1)
Autre	32 (8,0)	64 (7,9)

Analyse de la représentativité de la population simulée

La transposabilité des données de l'étude clinique SPARTAN à la population d'analyse (patients de l'indication qui seront traité en pratique courante française) est considérée représentative de la population d'analyse au regard :

- De l'effectif important de patients inclus dans l'essai SPARTAN (N = 1 207 patients) ;
- Des 16 centres français ayant inclus des patients dans cette étude ;
- Des techniques d'imagerie identiques à celles recommandées et utilisées en pratique courante en France pour évaluer la progression de la maladie (scintigraphie osseuse et tomodensitométrie).

La cohérence des caractéristiques des patients de l'essai SPARTAN sont comparées avec les données issues l'essai de phase III PROSPER évaluant l'enzalutamide dans la même indication.

Tableau 7 : Caractéristiques des patients inclus dans l'essai SPARTAN et dans l'essai PROSPER.
Source : rapport technique de l'industriel.

	PROSPER (n=1 401)	SPARTAN (n=1 207)
Age médian, années	73,70	74,00
% Age <75	0,54	0,52
PSA basal median à l'inclusion (ng/mL)	10,80	7,80
Temps médian de doublement du PSA (mois)	3,70	4,40
% PSADT <6 mois	0,77	0,70
% Score ECOG = 1	0,19	0,23
% Score de Gleason 2-4	0,02	0,02
% Score de Gleason 5-7	0,54	0,55
% Score de Gleason 8-10	0,44	0,44
% Prostatectomie	0,54	0,57
% Utilisation d'agents ciblant l'os	0,11	0,10

En particulier, afin de valider la transposabilité des résultats de SPARTAN à la pratique médicale courante, une enquête observationnelle rétrospective a été réalisée en France à partir de dossiers patients recueillis auprès de 87 médecins exerçant dans 83 centres différents. 321 patients ont été inclus dont le diagnostic nmCRPC a été posé entre le 1^{er} janvier 2015 et le 31 décembre 2017, dont 67% (216) patients sont à haut risque (PSADT ≤10 mois) de développer une maladie métastatique.

Les caractéristiques cliniques suivantes des patients nmCRPC avec un risque élevé de développer une maladie métastatique inclus dans SPARTAN sont proches de celles de l'enquête :

- Age médian de 74 ans dans SPARTAN versus 71 ans dans l'enquête qui pourrait s'expliquer par des patients avec un pronostic plus défavorable ;
- Indice de performance ECOG 0-1 principalement (90%).

Les caractéristiques des patients de l'essai SPARTAN ont également été comparées aux données d'ATU.

Tableau 8 : Caractéristiques des patients inclus dans l'essai SPARTAN et dans l'ATU. Source : rapport technique de l'industriel.

	ADT seule	apalutamide+ADT	
	SPARTAN n=401	SPARTAN n=806	ATU n = 51
Age, années			
Moyenne (ET)	74,1 (7,92)	73,7 (8,07)	74,7 (9,0)
Médiane	74,0	74,0	74,0
Extrêmes	52-97	48-94	56,0 - 97,0
Groupes d'âge, n (%)			
< 65 ans	43 (10,7%)	106 (13,2%)	4 (7,8)
[65-75[ans	169 (42,1%)	307 (38,1%)	23 (45,1)
>75 ans	189 (47,1%)	393 (48,8%)	24 (47,1)
Ancienneté de la maladie (années), n			
Moyenne (ET)	8,78 (5,099)	8,93 (5,227)	11,0 (5,6)
Médiane	7,85	7,95	10,8
Extrêmes	0,8-26,3	0,3-30,4	1,2 ; 23,4

Analyse de la HAS

A partir des caractéristiques disponibles dans les études rapportées par l'industriel, la représentativité de la population simulée, par rapport aux patients français traités en vie réelle, semble acceptable.

Cependant, les patients de l'essai SPARTAN semblent être dans un état de santé moins sévère que les patients identifiés dans l'étude observationnelle menée auprès des praticiens. Dans cette étude, 48% des patients avaient un statut ECOG de 0 *versus* 77% dans le bras apalutamide de l'essai SPARTAN (ECOG de 1 pour 42% et 23% des patients de l'étude et de SPARTAN respectivement).

De plus, les résultats d'efficience estimés ne seront pas transposables à des patients ayant un état de santé dégradé (ECOG>2) ; sachant que ces patients sont estimés représenter 10% de la population d'après l'étude menée auprès des praticiens par l'industriel.

5.3.2. Structure du modèle

► Type de modèle et états modélisés

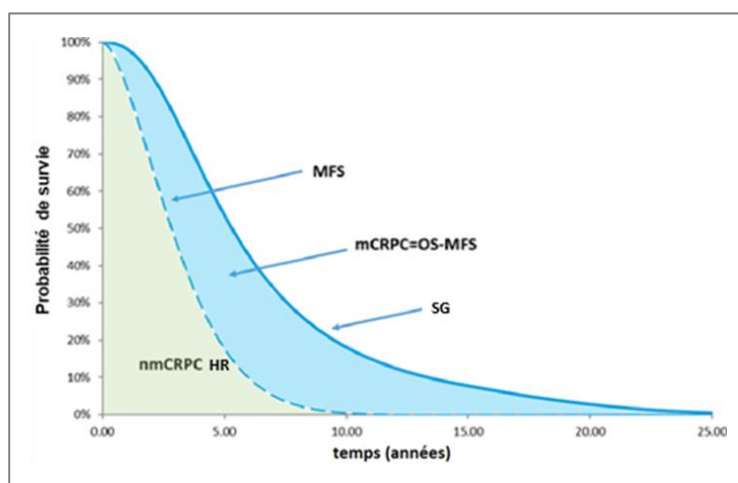
Le modèle est un modèle de survie partitionnée de type « aire sous la courbe ». Il permet de distinguer 3 états de santé :

- L'état « Pré-métastase » ou « Survie sans métastase » (MFS) qui correspond au stade nmCRPC HR.
- L'état « Survie post-métastase » correspondant au stade mCRPC.
- Le décès.

Les modèles de survie partitionnée permettent d'utiliser directement les aires sous les courbes de Kaplan-Meier des essais cliniques comme données d'entrée lorsqu'elles sont disponibles. A chaque cycle du modèle la proportion de patients dans les différents états est calculée à partir des aires sous les courbes de MFS et SG estimées à partir des courbes de Kaplan Meier et des hypothèses d'extrapolation.

A l'entrée du modèle, tous les patients sont présents dans l'état « Survie sans métastase » dans lequel ils reçoivent l'un des traitements comparés (apalutamide+ADT, ADT seule ou enzalutamide+ADT). Ils restent dans cet état jusqu'à apparition de métastases. A chaque cycle, ils peuvent rester dans l'état « Survie sans métastase », progresser dans l'état « Survie post-métastase », correspondant au cancer de la prostate métastatique résistant à la castration, ou décéder.

Figure 1 : Structure du modèle. Source : rapport technique de l'industriel.



► Événements intercurrents du modèle

Evénements indésirables

Les événements indésirables liés au traitement du nmCRPC pris en compte sont les EI de grades 3 et 4 liés aux traitements avec un seuil d'incidence supérieur ou égal à 1% des patients d'un des bras des essais SPARTAN et PROSPER (étude d'enregistrement d'enzalutamide dans l'indication nmCRPC HR).

Le modèle comptabilise les conséquences des EI uniquement au premier cycle à l'entrée du modèle dans l'état « survie sans métastase ». Cette hypothèse repose sur deux arguments :

- les EI générant un arrêt de traitement apparaîtraient majoritairement peu après l'initiation du traitement ;
- c'est un choix conservateur car il défavorise le bras apalutamide+ADT en surestimant le coût des EI.

Les événements indésirables intervenant au stade mCRPC ne sont pas pris en compte.

Instauration d'un traitement post-progression métastatique

Les patients ayant progressé au stade mCRPC (état « Survie post-métastase » du modèle) peuvent recevoir jusqu'à 3 lignes de traitements. La modélisation de ces lignes post-métastases tient compte de la durée passée dans chacune des trois lignes considérées, en fonction du traitement reçu dans l'état « Survie sans métastase » (stade nmCRPC).

Au-delà des trois lignes de traitement il est considéré que les patients sont traités par ADT seule.

Arrêts de traitement

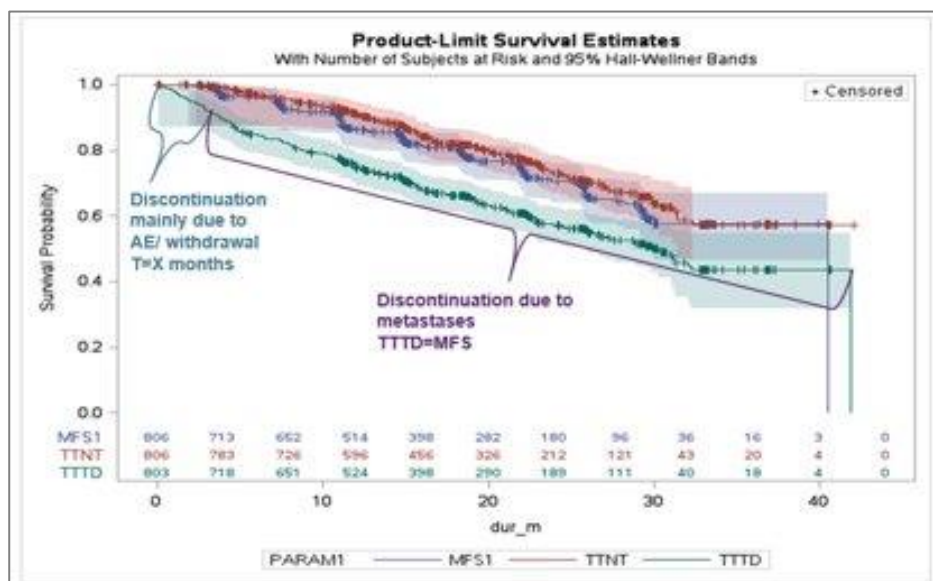
Les patients n'interrompent jamais le traitement par ADT.

- Traitement du nmCRPC

Pour les patients traités par apalutamide+ADT, la courbe de durée de traitement (TTD – Time To Treatment Discontinuation) issue de l'essai SPARTAN est utilisée.

Cette courbe montre que le risque d'arrêt de traitement est plus important que la progression à l'initiation du traitement. Cela s'expliquerait du fait des événements indésirables et des retraits d'étude (Figure 2). Dans la seconde partie les courbes deviennent parallèles ce qui suggère que les patients sont traités jusqu'à progression.

Figure 2 : Courbes de durée de traitement et de MFS des patients traités par apalutamide+ADT dans l'essai SPARTAN. Source : rapport technique de l'industriel.



Une durée de traitement équivalente à la MFS est testée en analyse de scénario.

Pour les patients traités par enzalutamide+ADT, une hypothèse d'équivalence avec la TTD d'apalutamide+ADT est considérée compte tenu de l'indisponibilité des données de TTD pour ce produit.

- Traitement du mCRPC

Chacune des lignes « Post-métastase » est associée à une durée de traitement observée dans le registre international du cancer de la prostate (NCT02236637), selon des correspondances validées sur dires de deux experts.

Analyse de la HAS

Structure du modèle

Le choix de la structure du modèle est justifié. Une modélisation permettant de distinguer les patients symptomatiques ou non lors de la progression métastatique, distinguant la qualité de vie et les traitements administrés - conformément aux recommandations de prise en charge – est discutée par les auteurs. Ils considèrent que les données permettant de soutenir une telle modélisation, en particulier le nombre de progressions symptomatiques, n'ont pas été suffisamment observées (respectivement chez 7,9% et 15,7% des bras apalutamide+ADT et ADT seule dans l'essai SPARTAN) pour permettre une telle modélisation sans générer une incertitude trop importante. Si cette justification est acceptable, elle est cependant à mettre au regard du nombre de décès observés et fondant les estimations de SG sur lesquelles s'appuie la modélisation proposée (respectivement 7,7% et 10,5% des bras apalutamide+ADT et ADT seule dans l'essai SPARTAN).

Par ailleurs, les auteurs estiment que les lignes de traitements ultérieures telles que modélisées en termes de coûts permettent de tenir compte de façon implicite de la part de patients attendue avec une progression symptomatique. La composition des lignes de traitements ultérieures ayant été définie sur avis d'experts, rien ne garantit que la part des patients qui évolueront vers un mCRPC symptomatique ait été prise en compte. La répartition des traitements ultérieurs fait l'objet d'analyses de sensibilité.

Événement indésirables

Seuls les EI observés sur la durée des essais cliniques sont introduits dans la modélisation. L'hypothèse implicite qui en résulte est que la fréquence des EI est indépendante de la durée du traitement. Or cette dernière est extrapolée sur l'horizon temporel de la modélisation qui est plus long que le temps de suivi disponible dans les essais. Rien ne garantit que des EI ultérieurs ou de long terme ne soient pas exclus du fait de l'absence de prise en compte de la durée de traitement sur leur fréquence de survenue telle que modélisée.

Un des arguments avancés pour justifier la modélisation des EI au 1^{er} cycle de la modélisation est le temps de survenue de ces EI au début du traitement. Les données de temps d'occurrence des EI observés dans les essais cliniques permettant de justifier cette affirmation n'ont pas été versées au dossier.

Traitements post-progression métastatique

Le choix de modéliser jusqu'à 3 lignes de traitements de la récurrence métastatique est cohérent avec l'évolution de la maladie et les pratiques de prise en charge. Toutefois, les traitements qui pourront être administrés post-progression après une prise en charge par hormonothérapie au stade non-métastatique ne sont pas établis à l'heure actuelle. Cette incertitude liée à l'instauration d'un traitement à une phase plus précoce de la maladie est inéluctable et est en partie explorée via des analyses de sensibilité sur la répartition des traitements de la progression métastatique.

Arrêts de traitement

La modélisation des arrêts de traitement permet de tenir compte de l'impact des profils de tolérance sur l'observance et les coûts de traitements. Une durée théorique maximale correspondant à la MFS est testée dans le cadre d'une analyse de sensibilité. Compte tenu de l'absence de données pour l'enzalutamide, l'hypothèse d'équivalence avec l'apalutamide est acceptable mais limite la comparaison entre ces deux traitements.

5.3.3. Prise en compte de la dimension temporelle*Durée de simulation*

Une durée de simulation de 15 ans a été retenue dans l'analyse de référence.

En analyse de sensibilité, une durée de simulation de 25 ans est testée.

Durée des cycles du modèle

La durée d'un cycle dans le modèle est d'une semaine, permettant de considérer les fréquences d'administration des différents traitements pris en compte.

*Hypothèses d'extrapolation des données disponibles*Pour ADT seule et apalutamide+ADT

L'horizon temporel nécessite une extrapolation des données au-delà de la durée de suivi des essais (durée de suivi médian de l'essai SPARTAN de 20,3 mois). A 12 mois, le pourcentage de patients en vie et sans métastase à distance est de 25,9% dans le bras apalutamide+ADT et de 52,4% dans le bras ADT seule.

Des modèles paramétriques sont utilisés pour ajuster et extrapoler les courbes de Kaplan-Meier observées dans les deux bras de l'essai SPARTAN. Six distributions ont été testées : exponentielle, gamma généralisée, gompertz, log-logistique, log-normale et weibull.

Le choix de la méthode d'extrapolation est fondé sur :

- L'inspection visuelle de la cohérence et l'adéquation des fonctions paramétriques aux données disponibles ;
- Le test de Schoenfeld, afin de déterminer la méthode d'extrapolation la plus appropriée compte tenu de la vérification ou non de l'hypothèse de proportionnalité des risques ;
- Les valeurs des critères statistiques AIC (Akaike's Information Criterion) et BIC (Bayesian Information Criterion) pour chaque extrapolation : pour ces deux critères, la distribution théorique la plus appropriée se traduit par des valeurs de critères AIC et BIC les plus basses ;
- La validation externe fondée sur l'avis d'experts cliniciens et/ou de données de survie publiées, si disponibles, afin de vérifier la cohérence et la plausibilité clinique des extrapolations modélisées.

Pour enzalutamide+ADT

Considérant les données cliniques disponibles, une hypothèse d'équivalence avec apalutamide est posée+ADT. Le rationnel de cette hypothèse est présenté et discuté dans la section 5.3.4 Estimation de la répartition de la cohorte dans les différents états du modèle.

Analyse de la HASLa durée de simulation

Une durée de simulation de 15 ans permet de prendre en compte la majorité des différentiels de coûts et de résultats de santé associés aux interventions étudiées : après 15 années de modélisation, moins de 8% des patients sont encore vivants dans le bras apalutamide+ADT et moins de 6% dans le bras ADT seule.

La durée des cycles

La durée d'une semaine des cycles du modèle est justifiée pour pouvoir prendre en compte les différences de fréquence d'administration propres à chaque traitement.

Les hypothèses d'extrapolation

Compte tenu de la durée de suivi disponible dans l'essai SPARTAN et de l'histoire naturelle de la pathologie avec des durées de survie longue, en particulier pour la survie globale, des hypothèses d'extrapolation sont incontournables. Elles génèrent toutefois une incertitude qui se doit d'être explorée en analyse de sensibilité et nécessitent une validation à partir des données disponibles afin de pouvoir juger de la crédibilité de la modélisation. La méthode retenue pour le choix des hypothèses d'extrapolation est conforme aux recommandations.

5.3.4. Estimation de la répartition de la cohorte dans les différents états du modèle

► Sources de données

Essai SPARTAN

L'essai SPARTAN est une étude de phase III multicentrique (332 centres répartis dans 26 pays, dont 18 centres en France ayant inclus 60 patients – 5% des patients de l'étude), randomisée, en double aveugle *versus* placebo évaluant l'efficacité et la tolérance de l'ajout d'apalutamide à un traitement par suppression androgénique (ADT) chez des patients atteints d'un cancer de la prostate résistant à la castration non métastatique à haut risque de développer une maladie métastatique. Le critère de haut risque de maladie métastatique est défini par un temps de doublement du PSA inférieur ou égal à 10 mois.

L'efficacité est mesurée à partir du critère principal à savoir la survie sans métastase (MFS). A la date de clôture de la base du 19 mai 2017, le suivi médian des patients était de 20,3 mois.

Tableau 9 : Résultats de l'essai clinique SPARTAN au 19 mai 2019 sur la survie sans métastase à distance évaluée par le comité indépendant, règles de censure Europe (analyse stratifiée, population ITT). Source : rapport technique de l'industriel.

n (%)	ADT seule n=401	apalutamide+ADT n=806
Nombre d'événements	210 (52,4%)	209 (25,9%)
Nombre de censures	191 (47,6%)	597 (74,1%)
Survie sans métastases (mois)		
Médiane (IC95%)	15,70 (14,55 ; 18,40)	40,51 (29,70 ; 40,51)
Taux de patients sans événements (IC95%)		
12 mois	0,579 (0,525 ; 0,629)	0,861 (0,833 ; 0,884)
24 mois	0,296 (0,235 ; 0,360)	0,682 (0,638 ; 0,722)
p	<0,0001	
Hazard ratio (IC95%)	0,297 (0,244 ; 0,362)	

La survie globale était un critère secondaire et la médiane n'était atteinte dans aucun des bras au moment du cut-off : 62 patients (7,7%) du groupe apalutamide+ADT et 42 patients (10,5%) du groupe ADT seule étaient décédés. L'analyse finale de la survie globale est prévue courant 2022.

Tableau 10 : Résultats de l'essai clinique SPARTAN au 19 mai 2019 sur la survie globale (analyse stratifiée, population ITT). Source : rapport technique de l'industriel.

	ADT seule n=401	apalutamide+ADT n=806
Nombre de décès	42 (10,5%)	62 (7,7%)
Nombre de censures	359 (89,5%)	744 (92,3%)
Survie globale (mois)		
Médiane (IC95%)	39,03 (39,03 ; NE)	NE (NE ; NE)
Taux de survie (IC95%)		
12 mois	0,973 (0,950 ; 0,985)	0,979 (0,966 ; 0,987)
24 mois	0,884 (0,835 ; 0,919)	0,920 (0,892 ; 0,941)
p	0,0742	
Hazard ratio (IC95%)	0,700 (0,472 ; 1,038)	

MAIC (Matching-Adjusted Indirect Comparison) comparant apalutamide+ADT et enzalutamide+ADT

En l'absence de comparaison directe entre apalutamide+ADT et enzalutamide+ADT, l'efficacité relative (sur les critères de MFS et SG) entre a été estimée à l'aide d'une comparaison indirecte.

La méthodologie usuelle repose sur une méta-analyse en réseaux (NMA). Cependant, la validité des résultats issus d'une méta-analyse en réseaux repose sur l'hypothèse de stabilité des effets. La similarité des caractéristiques des essais cliniques mobilisés pour la construction du réseau et la gestion des facteurs prédictifs des effets des traitements évalués (*effect modifiers*) est un prérequis. Si cette hypothèse n'est pas vérifiée, les résultats peuvent être fortement biaisés.

- Dans le cas de la comparaison d'apalutamide+ADT à enzalutamide+ADT, les caractéristiques de certains facteurs prédictifs reconnus ne sont pas similaires entre les populations des deux essais SPARTAN et PROSPER : en particulier, le temps de doublement du PSA à l'inclusion.
- De ce fait, l'approche proposée pour cette comparaison repose sur la méthode de comparaison indirecte ajustée par appariement : MAIC (Matched-Adjusted Indirect Comparison). Cette approche permet de limiter les biais potentiels liés à l'absence de similarité des facteurs prédictifs entre les essais comparés. Par ailleurs, comme les deux essais SPARTAN et PROSPER utilisent le même comparateur (ADT seule), il est possible également de dé-

river l'effet indirect d'apalutamide vs enzalutamide dans le cadre d'une méta-analyse usuelle en réseaux une fois le risque de biais lié à l'hétérogénéité des populations contrôlé.

L'approche méthodologique de la comparaison indirecte s'est donc faite en deux étapes :

- Dans la première étape, une MAIC a été conduite : les données individuelles disponibles des patients de l'essai SPARTAN ont été pondérées (grâce à l'utilisation d'un score de propension) afin de les apparier au mieux aux caractéristiques des patients de l'essai PROSPER en tenant compte des facteurs pronostiques et facteurs prédictifs (facteurs modificateurs de l'effet du traitement). Les facteurs reportés dans l'essai PROSPER et reconnus pour être pronostiques/prédictifs ont été retenus dans la MAIC pour dériver le score de propension et les poids. Ces facteurs sont : l'âge, le PSA, le temps de doublement du PSA, le statut de performance ECOG, le score Gleason, le recours à des agents ciblant les os et le recours à une procédure chirurgicale. Ils sont reconnus pour être les facteurs principaux pronostiques de la survie sans métastase (MFS) et de la survie globale (SG) ou potentiellement prédictifs de l'effet du traitement. L'effet d'apalutamide+ADT vs ADT seule a été ainsi ré-estimé en tenant compte des poids individuels dérivés par la MAIC pour assurer une comparabilité avec les caractéristiques des patients de l'essai PROSPER.
 - Puis, dans une deuxième étape, une méta-analyse en réseaux (NMA) utilisant une approche bayésienne conventionnelle (basée sur des *priors* non informatifs) a été effectuée pour dériver l'effet indirect d'apalutamide+ADT vs enzalutamide+ADT à partir d'un modèle à effets fixes. Aucun modèle à effets aléatoires n'a été proposé en raison du nombre limité des essais. Les critères d'intérêt étaient la MFS et la SG. L'effet indirect d'apalutamide+ADT vs enzalutamide+ADT a été estimé dans cette méta-analyse bayésienne en réseaux sous forme de Hazard ratio (HR) avec un intervalle de crédibilité à 95%. L'analyse bayésienne a permis d'autre part de calculer la probabilité qu'un traitement soit plus efficace que l'autre.
- Méthode
 - L'analyse a porté sur la population ITT des deux essais SPARTAN et PROSPER.
 - Les patients de l'essai SPARTAN qui n'avaient pas de valeur renseignée pour au moins un des facteurs ajustés dans la MAIC ont été exclus de l'analyse : cela représente 36 patients. L'analyse ITT ajustée dans l'essai SPARTAN porte donc sur 1171 patients au lieu des 1207 initialement inclus.
 - La définition de la MFS différait dans les deux essais. Comme la MAIC pondère les données individuelles de l'essai SPARTAN pour qu'elles soient les plus appariées possibles à celles de l'essai PROSPER, c'est la définition de la MFS de l'essai PROSPER qui a été retenue pour les deux essais, soit le délai de survenue de la métastase (à partir de la date de randomisation) ou de la survenue décès jusqu'à 112 jours suivant l'arrêt du traitement. Il n'était pas possible d'appliquer la définition de la MFS de SPARTAN aux données de PROSPER, celles-ci n'étant pas disponibles.
 - La validité des Hazard Ratios estimés dans l'essai PROSPER et dans l'essai SPARTAN (après appariement sur les caractéristiques de PROSPER) repose sur l'hypothèse de risques proportionnels au cours du temps. Cette hypothèse de proportionnalité a été testée à partir des résidus de Schoenfeld : les résultats du test étaient non significatifs dans les deux essais, autorisant l'utilisation d'un HR global (quel que soit le temps) pour la comparaison indirecte des deux traitements.

De façon générale, la validité de l'approche proposée repose sur la prise en compte de l'exhaustivité des facteurs pronostiques/prédictifs de l'effet du traitement dans la construction du score de propension de la MAIC. Cette hypothèse est considérée comme seulement plausible : les facteurs pris en compte sont reconnus pronostiques/prédictifs et il n'existe pas d'autre facteur majeur pronostique ou prédictif au regard de l'état des connaissances actuelles dans cette pathologie qui n'ait pas été pris en compte dans la liste proposée. Il s'agit de la limite principale de cette méthode.

- Résultats

1) *Comparaison des caractéristiques à l'inclusion des essais SPARTAN (avant et après appariement) et PROSPER selon les facteurs pronostiques et prédictifs considérés*

Les caractéristiques à l'inclusion des essais SPARTAN (avant et après appariement) et PROSPER selon les facteurs pronostiques et prédictifs retenus pour l'ajustement sont présentées dans le Tableau 11.

Tableau 11 : Caractéristiques à l'inclusion des patients dans les essais SPARTAN (avant et après appariement) et PROSPER – Population ITT. Source : rapport technique de l'industriel.

	PROSPER (n=1 401)	SPARTAN (n=1 207)	SPARTAN MAIC-weighted ¹ (n= 1 171)
Age médian, années	73,70	74,00	74,00
% Age <75	0,54	0,52	0,54
PSA basal median à l'inclusion (ng/mL)	10,80	7,80	10,8
Temps médian de doublement du PSA (mois)	3,70	4,40	3,7
% PSADT <6 mois	0,77	0,70	0,77
% Score ECOG = 1	0,19	0,23	0,19
% Score de Gleason 2-4	0,02	0,02	0,02
% Score de Gleason 5-7	0,54	0,55	0,54
% Score de Gleason 8-10	0,44	0,44	0,44
% Prostatectomie	0,54	0,57	0,54
% Utilisation d'agents ciblant l'os	0,11	0,10	0,11

MAIC: matching-adjusted indirect comparison; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; PSA: prostate-specific antigen; ITT: Intent-to-treat

¹ Les pondérations sont obtenues en appariant les données sur les caractéristiques à l'inclusion des patients de l'essai PROSPER.

Avant appariement, les essais SPARTAN et PROSPER différaient principalement selon :

- Le temps médian de doublement du PSA (4,40 vs 3,70 mois),
- La proportion de patients avec un temps de doublement du PSA inférieur à 6 mois (70% vs 77%),
- Le PSA basal médian (7,8 vs 10,8).

Après appariement, les caractéristiques des patients sur les facteurs pronostiques/prédictifs des essais SPARTAN et PROSPER sont identiques, ce qui limite ainsi les biais de la comparaison indirecte entre apalutamide+ADT et enzalutamide+ADT.

2) *Effets relatifs d'apalutamide+ADT versus ADT seule*

Les effets d'apalutamide+ADT vs. ADT seule dans l'essai SPARTAN (avant et après appariement) sont présentés dans le

Tableau 12.

Après appariement, c'est-à-dire en estimant ce qu'aurait été l'effet d'apalutamide+ADT vs ADT seule, si apalutamide avait été randomisé dans l'essai PROSPER, la SG devient significative : HR=0,62 [0,41 ; 0,94], p=0,024.

Tableau 12 : Résultats de la MAIC après appariement des patients de l'essai SPARTAN sur les caractéristiques des patients de l'essai PROSPER. Source : rapport technique de l'industriel.

	Original (n=1 207)	MAIC-weighted (n=1 171)
	HR [95% IC], p-value	HR [95% IC], p-value
Survie sans métastase (MFS)	0,27 [0,22 ; 0,33], p<0,0001	0,26 [0,21 ; 0,33], p<0,0001
Survie Globale (SG)	0,70 [0,47 ; 1,04], p=0,076	0,62 [0,41 ; 0,94], p=0,024

HR : hazard ratio; IC : Intervalle de Confiance; MAIC : Matching-Adjusted Indirect Comparison.

3) Comparaison indirecte entre apalutamide+ADT et enzalutamide+ADT

Les résultats de la comparaison indirecte entre apalutamide+ADT et enzalutamide+ADT sont résumés dans le Tableau 13.

Tableau 13 : Résultats de la comparaison indirecte entre apalutamide+ADT et enzalutamide+ADT issue de la MAIC. Source : rapport technique de l'industriel.

Apalutamide vs. enzalutamide	MAIC-weighted	
	HR [95% CrI]	P(HR<1)
Survie sans métastase (MFS)	0,91 [0,68 ; 1,22]	73,6%
Survie Globale (SG)	0,77 [0,46 ; 1,30]	83,5%

HR : Hazard Ratio; CrI : Intervalle de crédibilité; MAIC : Matching-Adjusted Indirect Comparison.

- Pour la MFS, l'effet est en faveur d'apalutamide+ADT bien que non significatif : HR=0,91 (IC95%= [0,68 ; 1,22]). La probabilité pour que la MFS soit plus élevée avec l'ajout d'apalutamide comparativement à l'ajout d'enzalutamide est de 73,6%.
- Pour la SG, l'effet est également en faveur d'apalutamide+ADT bien que toujours non significatif : HR=0,77 (IC95%= [0,46 ; 1,30]). La probabilité pour que la SG soit plus élevée avec l'ajout d'apalutamide comparativement à l'ajout d'enzalutamide est de 83,5%.

► Estimation des courbes de survie sans progression et de survie globale

La progression de la cohorte entre les états de santé du modèle est fondée sur les courbes de MFS et de SG.

Apalutamide+ADT et ADT seule

Dans l'analyse de référence, les données associées à la MFS et la SG des patients traités par apalutamide+ADT et ADT seule sont issues de l'essai SPARTAN et modélisées au-delà de la période de suivi.

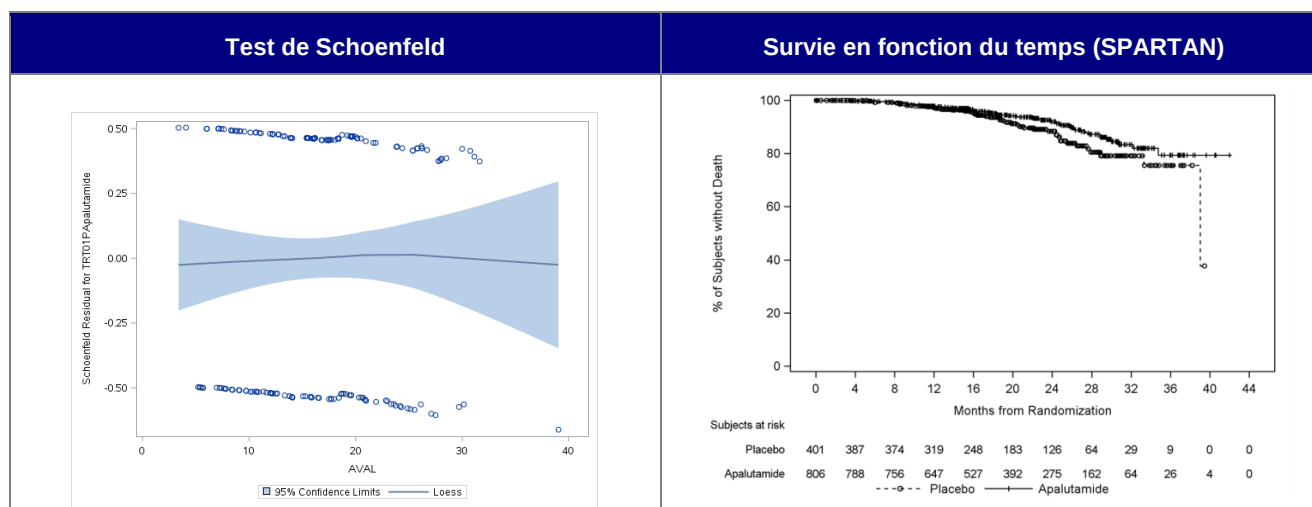
Le choix de la méthode d'extrapolation la plus adéquate a été fondé sur l'inspection visuelle de l'ajustement des courbes aux résultats de l'essai, l'analyse des critères statistiques d'ajustement de l'extrapolation (Critère d'Information d'Akaike : AIC, et Critère d'Information Bayésien : BIC) et sur la plausibilité clinique des résultats évaluée par deux experts cliniciens (notamment au regard de la SG des patients au-delà des résultats de l'essai).

Les fonctions d'extrapolation de la SG ont été sélectionnées en fonction des critères cités ci-dessus. Les fonctions d'extrapolation de la MFS ont ensuite été sélectionnées selon les mêmes critères en tenant compte de la plausibilité clinique des résultats et leur cohérence avec la fonction de survie globale retenue sur l'horizon temporel (MFS < SG).

• Survie Globale

Le test de Schoenfeld permettant de tester la validité de l'hypothèse des risques proportionnels entre les bras ADT seule et apalutamide+ADT de l'essai SPARTAN est présenté dans la Figure 3.

Figure 3 : Vérification de l'hypothèse des risques proportionnels pour l'effet traitement (SG). Source : rapport technique de l'industriel.



L'inspection visuelle ainsi que le test de Schoenfeld montrent que l'hypothèse des risques proportionnels peut être considérée respectée pour la SG (pente nulle, $p=0,6657$). Ainsi, il est recommandé⁶ d'extrapoler les courbes de SG de façon jointe pour apalutamide+ADT et ADT seule.

Les projections au-delà de la durée de suivi de l'essai SPARTAN pour la SG des patients traités par apalutamide+ADT et ADT seule sont présentées en Figure 4 et Figure 5.

Les critères statistiques AIC et BIC de l'analyse jointe ainsi que les résultats de survie pour l'extrapolation de la SG des patients traités par apalutamide+ADT et ADT seule sont reportés dans le Tableau 14.

Pour le bras ADT seule, la survie médiane extrapolée est supérieure à celle de l'essai SPARTAN : entre 42,5 et 68,3 mois pour l'ensemble des fonctions exceptée la fonction exponentielle vs 39,03 mois dans SPARTAN. Du fait de l'immaturité des données, ces chiffres sont cependant difficilement comparables. En effet, la médiane de survie du bras ADT seule calculée à partir des données de l'essai SPARTAN intervient à un moment où très peu de patients sont encore « à risque » et après de nombreux « perdus de vue ». Ce chiffre est donc jugé ininterprétable en l'état et ne permettant pas la comparaison entre les résultats des extrapolations et ceux de l'essai SPARTAN.

Tableau 14 : Critères d'ajustement et résultats de survie pour l'extrapolation de la SG des patients traités par apalutamide+ADT et ADT seule.

Fonction			SG médiane extrapolée (mois)		% SG extrapolée à 10 ans	
	AIC	BIC	apalutamide+ADT (non atteinte)	ADT seule (39,03 mois)	apalutamide+ADT	ADT seule
apalutamide+ADT et ADT seule						
Weibull	6 427,27	6 437,74	58,18	49,22	3%	0,5%
Exponentielle	6 633,68	6 638,92	145,5	126,3	60%	52%
Log-normal	6 453,14	6 463,61	81,18	68,3	34%	27%
Log-logistique	6 425,53	6 436,00	63,7	53,8	18,2%	12,9%
Gamma G	6 425,54	6 441,25	54,7	47,2	0%	0%
Gompertz	6 481,35	6 491,83	46,9	42,5	0%	0%

⁶ Latimer, N. NICE DSU Technical Support Document 14: Undertaking survival analysis for economic evaluations alongside clinical trials - extrapolation with patient-level data. 2011.

Figure 4 : Extrapolation de la SG des patients traités par apalutamide+ADT – essai SPARTAN. Source : rapport technique de l'industriel.

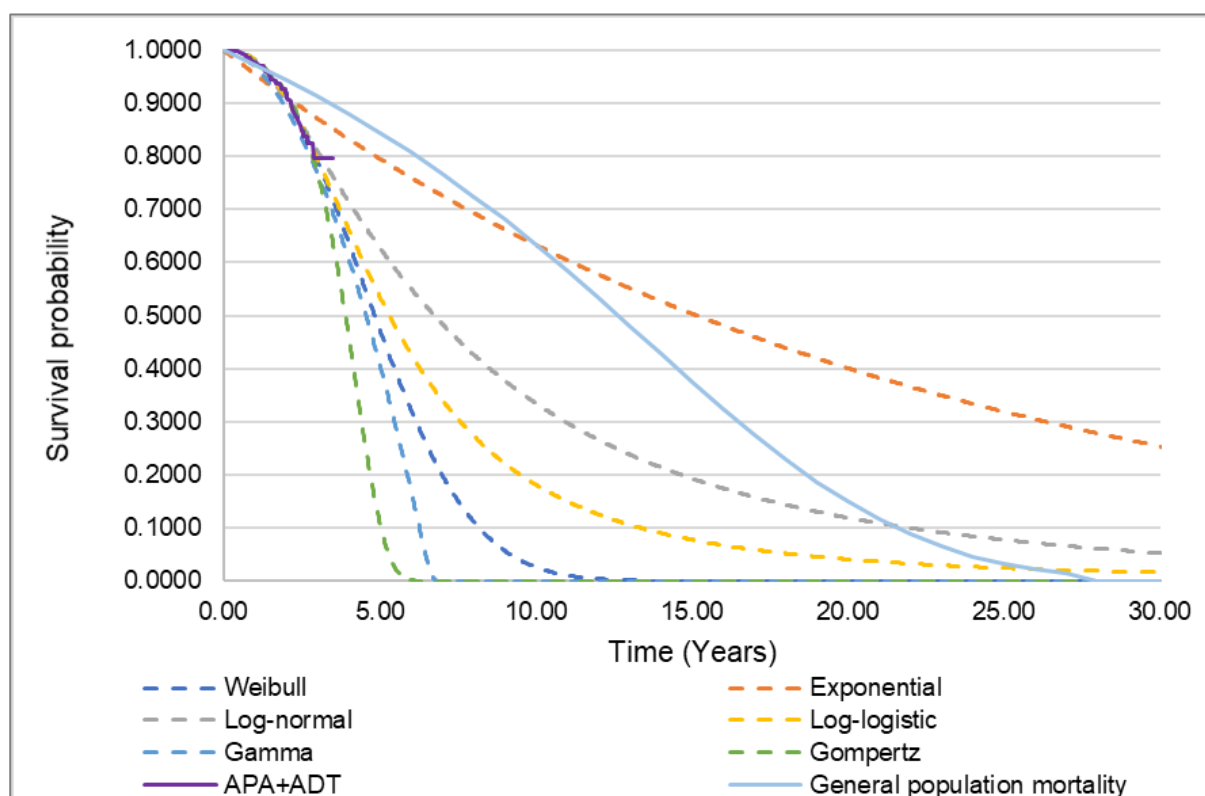
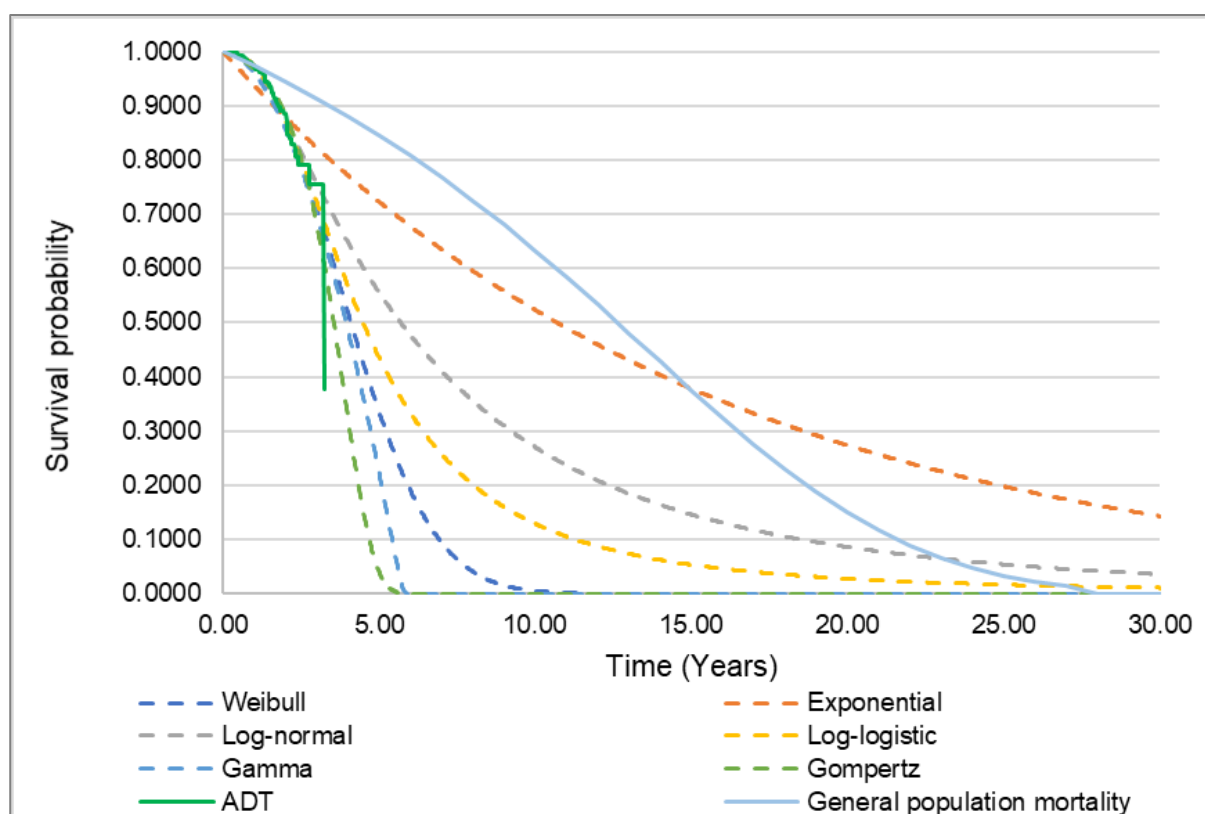


Figure 5 : Extrapolation de la SG des patients traités par ADT seule – essai SPARTAN. Source : rapport technique de l'industriel.



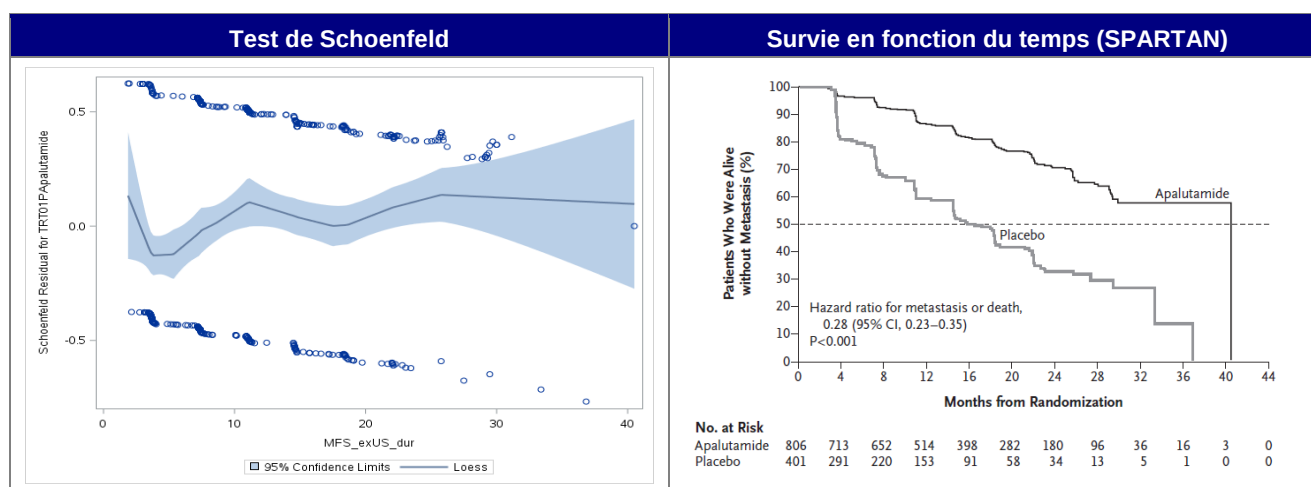
Pour les deux bras de traitement, il ressort de l'inspection visuelle que la distribution Exponentielle n'est pas correctement ajustée aux données de Kaplan-Meier. Par ailleurs, selon les deux experts interrogés, à 10 ans entre 10% et 20% des patients sont encore en vie dans le bras de traitement ADT seule. Ainsi, les fonctions Log-logistique et Log-normale sont celles qui paraissent les plus plausibles. De plus, selon les critères statistiques AIC et BIC, le meilleur ajustement aux données de Kaplan-Meier est obtenu à partir de la fonction Log-logistique.

Une analyse en scénario testant la fonction Gamma pour la simulation de la SG est conduite.

- Survie sans métastase

Le test de Schoenfeld permettant de tester la validité de l'hypothèse des risques proportionnels entre les bras ADT seule et apalutamide+ADT de l'essai SPARTAN est présenté dans la Figure 6.

Figure 6 : Vérification de l'hypothèse des risques proportionnels pour l'effet traitement (MFS).
Source : Rapport technique de l'industriel.



L'inspection visuelle ainsi que le test de Schoenfeld montrent que l'hypothèse des risques proportionnels n'est pas respectée pour la MFS (pente non nulle, $p=0,0048$). Ainsi, les courbes d'extrapolation de la MFS de chacun des bras ADT seule et apalutamide+ADT seront sélectionnées de façon indépendante. Cependant, bien que l'ajustement des lois se fasse de manière indépendante pour chacun des deux bras de traitement, Latimer et *al.* conseillent l'utilisation d'une même loi pour les 2 bras.

Les projections au-delà de la durée de suivi de SPARTAN pour la MFS des patients traités par apalutamide+ADT et ADT seule sont présentées, respectivement, en Figure 7 et Figure 8. Les critères statistiques AIC et BIC sont reportés dans le

Tableau 15.

Tableau 15 : Critères d'ajustement et résultats de survie pour l'extrapolation de la MFS des patients traités par apalutamide+ADT et par ADT seule.

Fonction	AIC	BIC	MFS médiane extrapolée (mois)	% MFS à 5 ans
Apalutamide+ADT (MFS médiane dans SPARTAN = 40,51 mois)				
Weibull	2 121,11	2 130,49	34,0	18%
Exponentielle	2 171,35	2 176,04	45,7	40%
Log-normal	2 119,29	2 128,67	38,6	34%
Log-logistique	2 120,30	2 129,68	35,9	28%
Gamma G	2 120,16	2 134,24	36,6	28%
Gompertz	2 136,90	2 146,30	33,1	4%
ADT seule (MFS médiane dans SPARTAN = 15,70 mois)				
Weibull	1 710,40	1 718,39	15,7	1%
Exponentielle	1 731,44	1 735,43	15,6	7%
Log-normal	1 680,71	1 688,70	14,5	7%
Log-logistique	1 696,92	1 704,91	14,5	8%
Gamma G	1 660,32	1 672,30	12,4	22%
Gompertz	1727,10	1 672,30	16,1	1%

Pour le bras apalutamide+ADT, aucune courbe ne peut être exclue *a priori* à partir de l'inspection visuelle. Pour ADT seule, la distribution Gamma généralisée ne semble pas être ajustée aux données de KM pour le bras ADT seule.

Selon les experts cliniciens interrogés, les proportions de patients dans l'état MFS pour le bras ADT seule sont estimées à moins de 10% à 4 et 5 ans, et, entre 1 et 2% à 9 ans.

Selon les critères statistiques AIC et BIC, le meilleur ajustement aux données de Kaplan-Meier pour ADT seule est obtenu à partir des distributions Gamma généralisée et Log-normale. Cette dernière distribution est aussi celle qui présente les meilleurs critères d'ajustement pour le bras apalutamide+ADT.

Ainsi, à partir des avis d'experts et des critères statistiques, il est considéré que la fonction Log-normale propose le meilleur ajustement aux données de MFS de l'essai SPARTAN.

Une analyse en scénario testant la fonction Gompertz pour la simulation de la MFS des patients traités par ADT seule est conduite.

Figure 7 : Extrapolation de la MFS des patients traités par apalutamide+ADT– essai SPARTAN. Source : rapport technique de l'industriel.

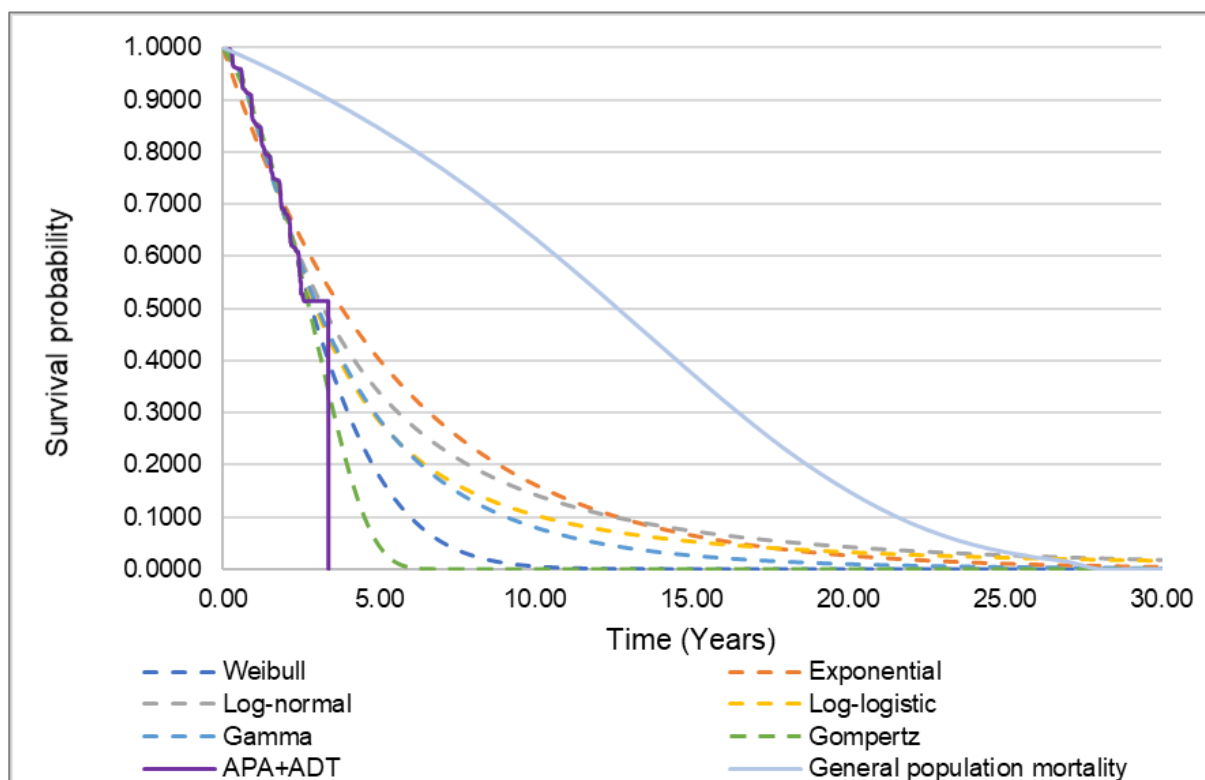
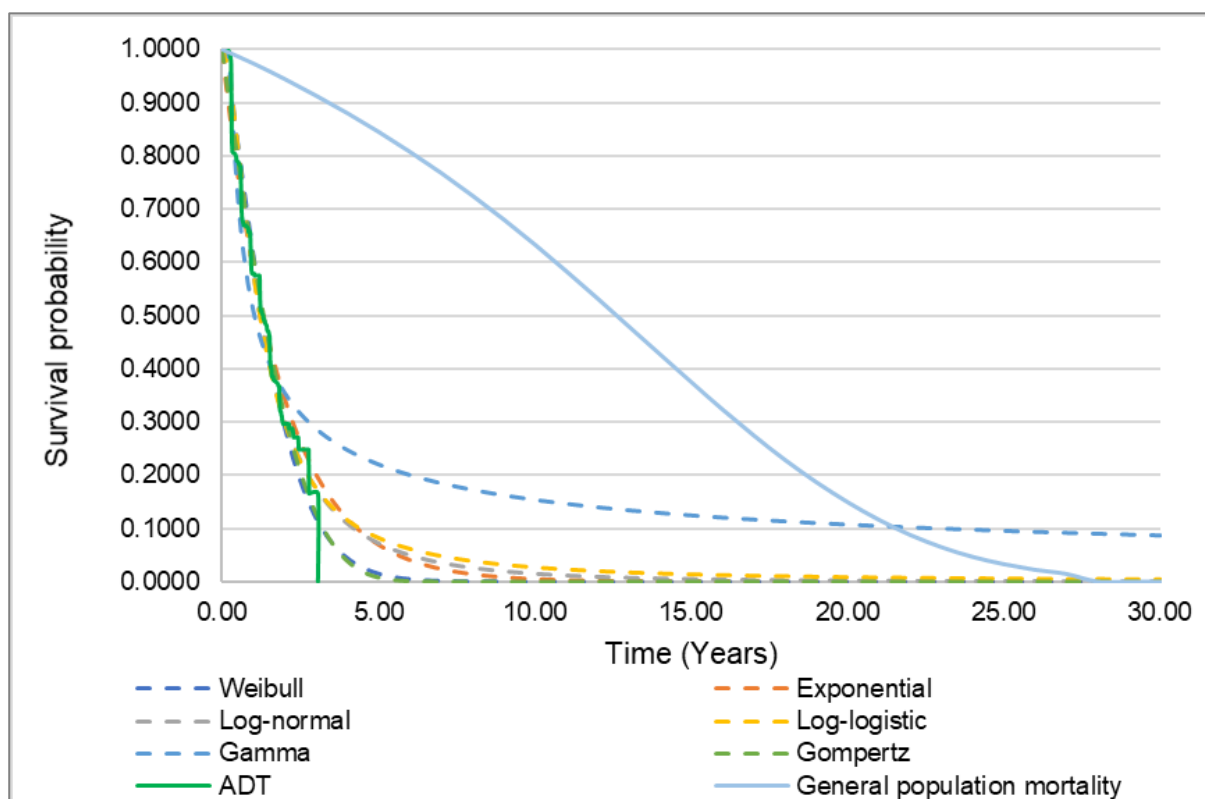


Figure 8 : Extrapolation de la MFS des patients traités par ADT seule – essai SPARTAN. Source : rapport technique de l'industriel.



- Durée de traitement

Les patients n'interrompent jamais le traitement par ADT.

Pour les patients traités par apalutamide+ADT, la courbe de durée de traitement (*TTD – Time To Treatment Discontinuation*) (cf. Figure 2) montre que le risque d'arrêt de traitement est plus important que la progression à l'initiation du traitement. Dans la seconde partie les courbes deviennent parallèles ce qui suggère que les patients toujours sous traitement sont traités jusqu'à progression.

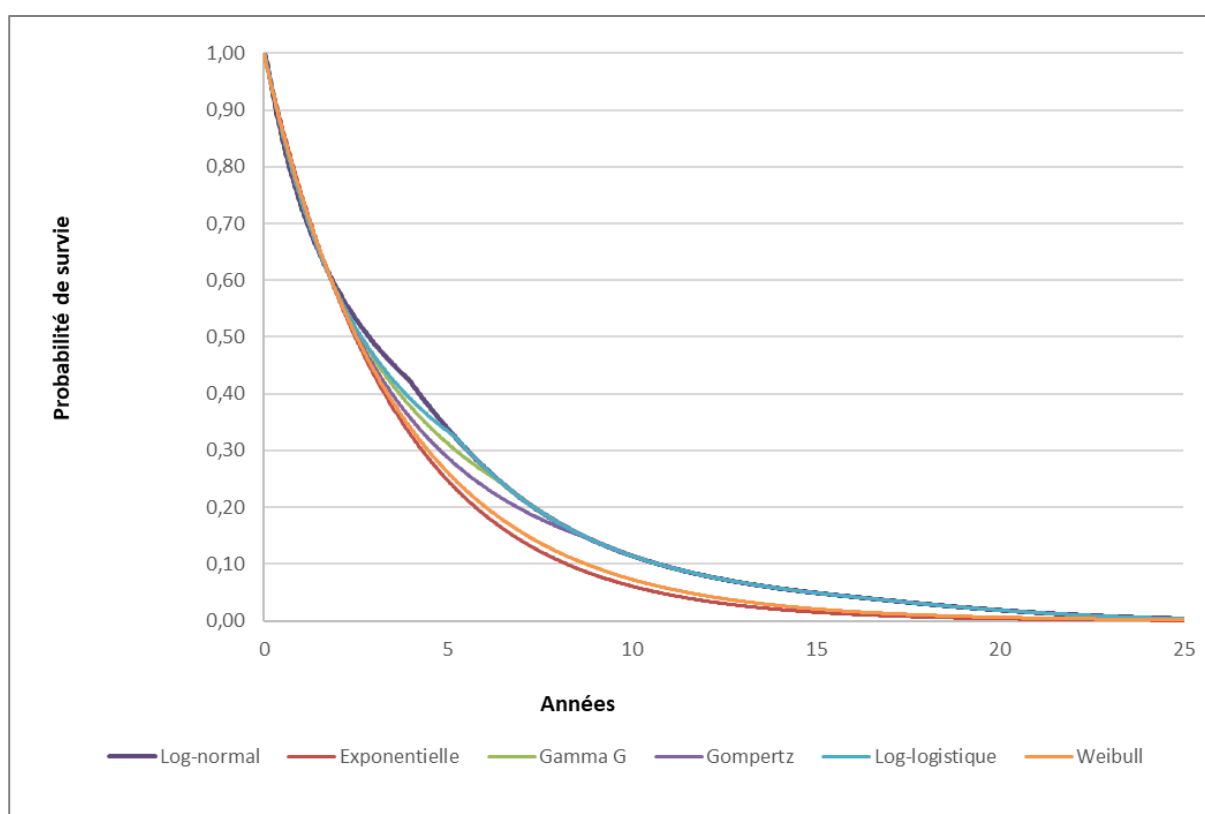
Comme pour la SG et la MFS, l'ajustement des lois est testé à l'aide des critères AIC et BIC et à l'inspection visuelle.

Tableau 16 : Critères d'ajustement et résultats de survie pour l'extrapolation de la TTD des patients traités par apalutamide+ADT. Source : rapport technique de l'industriel.

Fonction	AIC	BIC	TTD médiane extrapolée (mois)	% TTD à 5 ans
Apalutamide+ADT (TTD médiane dans SPARTAN = 30,2 mois)				
Weibull	3 914,93	3 924,31	30,1	4,5%
Exponentielle	3 913,48	3 918,17	29,7	4,5%
Log-normal	3 917,84	3 927,22	33,1	4,5%
Log-logistique	3 915,40	3 924,77	31,7	4,5%
Gamma G	3 914,92	3 928,99	31,3	4,5%
Gompertz	3 914,70	3 924,10	31,6	4,5%

Selon les critères statistiques AIC et BIC, le meilleur ajustement sur les données de Kaplan-Meier est obtenu à partir de la distribution Exponentielle. Par conséquent la durée de traitement est extrapolée par une distribution Exponentielle en analyse de référence. Une distribution de Weibull présentant une TTD médiane proche de celle de l'essai SPARTAN est testée en analyse en scénario.

Figure 9 : Extrapolation de la TTD des patients traités par apalutamide+ADT – essai SPARTAN. Source : rapport technique de l'industriel.



Enzalutamide+ADT

L'efficacité relative (MFS et SG) entre apalutamide+ADT et enzalutamide+ADT a été estimée à l'aide d'une comparaison indirecte (MAIC - *Matching-Adjusted Indirect Comparison*) décrite ci-dessus.

Les résultats de la MAIC étaient en faveur d'apalutamide+ADT et entachés d'incertitude tant du fait de la méthode de comparaison indirecte que du fait de l'immaturation des données cliniques disponibles (pour la SG). De ce fait, suite à l'échange technique, des hypothèses conservatrices d'équivalence entre ces deux traitements ont été faites. Ces hypothèses d'équivalence concernent l'estimation des courbes de TTD, de MFS et de SG.

Les résultats de la MAIC sur la MFS d'enzalutamide+ADT sont utilisés en analyse de scénario.

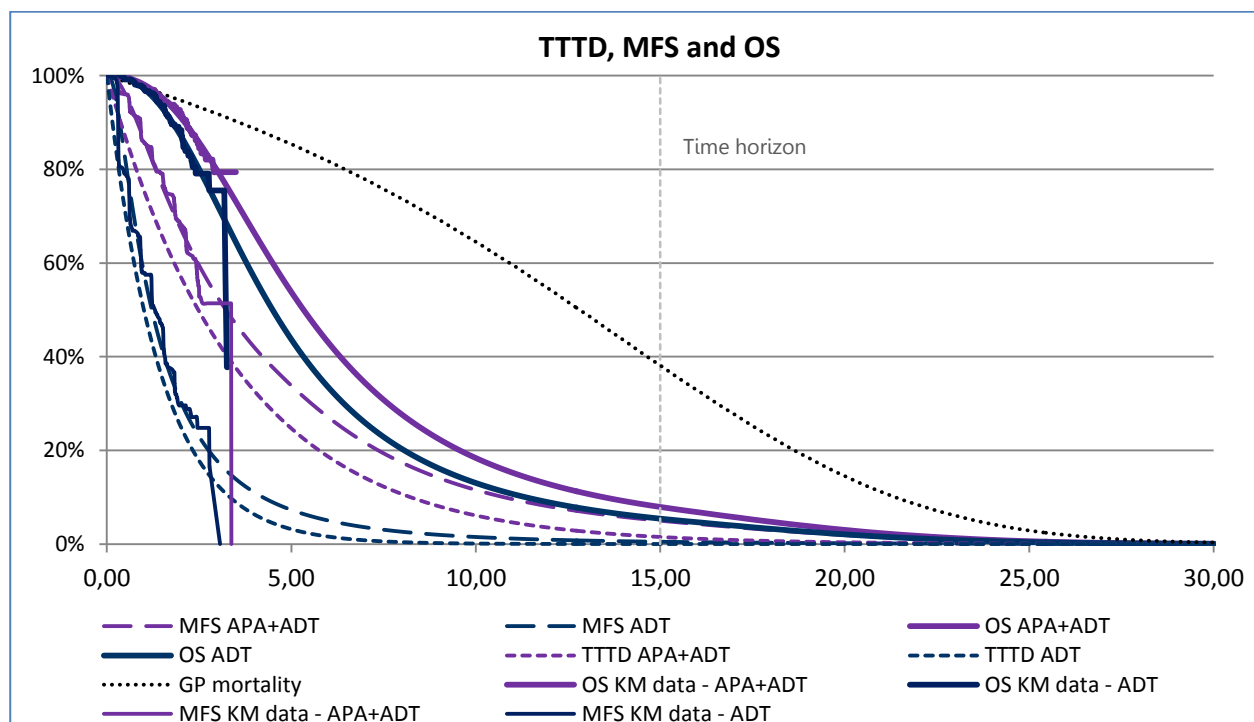
► **Données introduites dans le modèle**

Tableau 17 : Synthèse des données cliniques et choix d'extrapolations. Source rapport technique de l'industriel.

Traitement	Fonction retenue	Argumentaire / Source
Survie Globale (SG)		
apalutamide+ADT	Fonction Log-logistique	Inspection visuelle : Toutes les fonctions d'extrapolation, excepté la fonction exponentielle, sont cohérentes avec la courbe de KM de l'essai SPARTAN sur la période de suivi. Critères AIC/BIC : Les critères statistiques sont analysés conjointement car l'hypothèse de risque proportionnel est considérée respectée. Les fonctions présentant les critères d'ajustement les plus faibles sont, dans l'ordre croissant d'AIC, les fonctions Gamma G, Weibull, Log-logistique (rang BIC = 2) et Log-Normale. Plausibilité clinique et validité externe : Parmi les fonctions présentant les meilleurs critères d'ajustement (AIC/BIC), la fonction Log-logistique est la plus cohérente avec ce qui est observé dans les essais et sur dires d'experts. Conclusion : La fonction retenue est la fonction de log-logistique.
ADT seule		
enzalutamide+ADT	Hypothèse d'équivalence avec apalutamide+ADT.	
Survie Sans Métastase (MFS)		
apalutamide+ADT	Fonction Log-normale	Inspection visuelle : Toutes les fonctions d'extrapolation, excepté la fonction gamma généralisée pour le bras ADT seule, sont cohérentes avec la courbe de KM de l'essai SPARTAN sur la période de suivi. Critères AIC/BIC : Les fonctions présentant les critères d'ajustement les plus faibles sont, dans l'ordre croissant d'AIC, les fonctions Gamma G, Log-normale pour ADT seule et Log-normale pour apalutamide+ADT. Plausibilité clinique et validité externe : Parmi les fonctions présentant les meilleurs critères d'ajustement (AIC/BIC), la fonction Log-normale est la plus cohérente avec ce qui est observé dans les essais et sur dires d'experts. Conclusion : Sur la base de l'inspection visuelle, des critères d'ajustement (AIC/BIC) et de la plausibilité clinique, et tenant compte du fait que l'utilisation d'une même loi pour les deux bras est recommandée [Erreur ! Signet non défini.], la fonction retenue st la fonction de Log-normale.
ADT seule		
enzalutamide+ADT	Hypothèse d'équivalence avec apalutamide+ADT. (Analyse en scénario : Application du HR issu de la MAIC à la courbe d'apalutamide+ADT)	
Durée de traitement (TTD)		
apalutamide+ADT	Fonction Exponentielle	Inspection visuelle : Toutes les fonctions d'extrapolation sont cohérentes avec la courbe de KM de l'essai SPARTAN sur la période de suivi. Critères AIC/BIC : La fonction exponentielle présente le meilleur ajustement (AIC/BIC). Ces critères sont cependant très proches pour l'ensemble des distributions testées. Conclusion : L'ensemble des fonctions testées est acceptable

Traitement	Fonction retenue	Argumentaire / Source
		pour l'extrapolation de la courbe de durée de traitement. La courbe exponentielle a été retenue car elle présente le meilleur ajustement. La fonction de Weibull (avec une durée de traitement extrapolée médiane proche de celle de l'essai SPARTAN) est testée en analyse en scénario.
ADT seule	Le traitement par ADT n'est jamais arrêté.	
enzalutamide+ADT	Hypothèse : En absence de données de durée de traitement pour les patients traités par enzalutamide+ADT, la durée de traitement sera considérée comme identique à celle des patients traités par apalutamide+ADT.	

Figure 10 : Données de survie introduites dans ma modélisation. Source : Modèle Excel de l'industriel.



Analyse HAS

Intégration des données de l'essai SPARTAN

Le choix de modéliser les deux bras de l'essai SPARTAN directement à partir des courbes de Kaplan-Meier, pour la SG et pour la MFS, est correctement justifié : hypothèse de proportionnalité des risques non vérifiée pour la MFS et à prendre avec précaution pour la SG compte tenu de l'immaturité des données. Par ailleurs l'application du HR issu de la MAIC pour apalutamide+ADT à la courbe d'ADT seule ne correspondrait pas à la population simulée (patients de l'essai SPARTAN pour lesquels des données individuelles sont disponibles mais la population pondérée dans la MAIC sur les caractéristiques des patients de l'essai PROSPER cf. Tableau 11). Un scénario appliquant le HR sur la SG d'apalutamide+ADT vs ADT seule issu de l'essai SPARTAN est exploré en analyse de sensibilité et est plus favorable au produit évalué.

Dans l'indication évaluée, les durées de survie sans événement sont longues et les résultats observés sur la survie globale dans les essais ne sont pas matures. De ce fait, l'incertitude est importante sur les données de survie globale extrapolées du fait du recul insuffisant dans l'essai SPARTAN. Dans une analyse réalisée par le SEESP, lorsque l'effet d'apalutamide+ADT sur la SG extrapolé (non observé) est supprimé après la durée de l'essai SPARTAN (20,3 mois), le RDCR augmente de +64% (310 407€/QALY) ce qui illustre l'incertitude entourant les données de SG à ce jour insuffisamment observées pour permettre d'estimer de façon fiable le bénéfice d'apalutamide+ADT sur la durée.

Comparaison indirecte pour l'intégration d'enzalutamide+ADT

Les résultats de la MAIC et la NMA conduite par Wallis et al. en 2018 sont similaires et ne permettent pas de différencier de façon statistiquement significative les traitements par enzalutamide+ADT et apalutamide+ADT.

Ainsi, l'hypothèse d'équivalence entre enzalutamide+ADT et apalutamide+ADT est justifié par :

- l'appartenance à la même classe pharmacologique (tamide),
- l'immaturité des données de SG des deux produits (médianes non atteintes),
- l'indisponibilité des données de TTD pour enzalutamide+ADT,
- l'incertitude entourant les HR sur la MFS et la SG (non statistiquement significatifs),
- le caractère conservateur du choix retenu (HR en faveur d'apalutamide+ADT dans les comparaisons indirectes).

Au final, seuls les coûts de traitement et la tolérance permettent de différencier enzalutamide+ADT et apalutamide+ADT. Ce choix est acceptable compte tenu des données disponibles mais limite fortement la portée de l'analyse pour le décideur dans le contexte d'arrivée concomitante de ces deux options thérapeutiques.

5.3.5. Répartition des traitements après récurrence

Dans le modèle, les patients ayant progressé au stade métastatique (mCRPC - état « Survie post-métastase » du modèle) peuvent recevoir jusqu'à 3 lignes de traitements. La modélisation de ces lignes post-métastases tient compte :

- du traitement reçu dans l'état « Survie sans métastase » (stade nmCRPC HR),
- de la durée passée dans chacune des trois lignes considérées.

La prise en compte des lignes ultérieures de traitement n'impacte que les coûts.

Pour chaque traitement au stade mCRPC, un coût total des 3 lignes de traitement consécutives est estimé. Ce coût est appliqué au cours du temps aux patients dans l'état mCRPC.

En pratique, les patients ayant déjà reçu 3 lignes de traitements peuvent en recevoir une 4^{ème} ligne. Cette 4^{ème} ligne de traitement n'a pas été modélisée afin de limiter l'incertitude liée à la valorisation des lignes de traitement consécutives.

Les traitements considérés dans les trois lignes prises en compte sont les traitements indiqués et utilisés en pratique réelle au stade mCRPC : ZYTIGA® (acétate d'abiratéron), XTANDI® (enzalutamide), JEVTANA® (cabazitaxel) et docétaxel, tous associés à l'ADT (et à la prednisone, quand cela est approprié). Au-delà des trois lignes de traitement il est considéré que les patients sont traités par ADT seule. Les traitements considérés en post-progression ont été validés par deux experts cliniciens.

La distribution des traitements au sein des différentes lignes post-progression a été déterminée à partir des résultats d'un questionnaire soumis à 11 praticiens. Les séquences de traitement modélisées sont présentées dans le Tableau 18.

Tableau 18 : Distribution des traitements du stade métastatique modélisés. Source : rapport technique de l'industriel.

Traitement reçu dans l'état « Survie sans métastase »	Traitements reçus dans l'état « Survie post-métastase »	Proportion de patients recevant le traitement dans l'état « Survie post-progression »		
		1 ^{ère} ligne	2 ^{ème} ligne	3 ^{ème} ligne
ADT seule	acétate d'abiratéron+ADT	35%	11,11%	20,83%
	enzalutamide+ADT	35%	11,11%	20,83%
	docétaxel+ADT	30%	77,78%	0%
	cabazitaxel+ADT	0%	0%	58,33%
apalutamide+ADT	acétate d'abiratéron+ADT	22,22%	59,09%	11,11%
	enzalutamide+ADT	0%	13,64%	11,11%
	docétaxel+ADT	77,78%	18,18%	0%
	cabazitaxel+ADT	0%	9,09%	77,78%
enzalutamide+ADT	acétate d'abiratéron+ADT	20%	55%	14,29 %
	enzalutamide+ADT	0%	5%	0%
	docétaxel+ADT	80%	20%	0%
	cabazitaxel+ADT	0%	20%	85,71 %

Note : Les répartitions présentées sont issues d'avis d'experts

Chacune des lignes de traitement post-progression métastatique (1^{ère} ligne, 2^{ème} ligne et 3^{ème} ligne sans distinction des traitements administrés) est associée à une durée de traitement issue du registre international du cancer de la prostate (NCT02236637). Les correspondances entre les données disponibles dans le registre international du cancer de la prostate et les lignes de traitement modélisées sont fondées sur l'avis de deux experts.

Tableau 19 : Durées des lignes de traitement au stade mCRPC (état « survie post-métastase » du modèle) issues du registre international du cancer de la prostate (NCT02236637). Source : rapport technique de l'industriel.

Ligne de traitement dans le registre international du cancer de la prostate	Durée médiane (IC95%)	Ligne de traitement post-métastase du modèle
1 ^{ère} ligne mCRPC, chimio naïfs	10,0 mois [8,8 ; 11,5]	1 ^{ère} ligne mCRPC
2 ^{ème} ligne mCRPC post-chimiothérapie	8,3 mois [5,8 ; 10,2]	2 ^{ème} ligne mCRPC
Toutes lignes mCRPC post-chimiothérapie	6,6 mois [5,3 ; 8,6]	3 ^{ème} ligne mCRPC

Analyse de la HAS

Le choix de modéliser, en termes de coûts uniquement, jusqu'à trois lignes de traitement ultérieures est susceptible de générer une incertitude importante compte tenu du manque de recul actuel sur les données cliniques disponibles pour le traitement avant le stade métastatique et donc sur les traitements qui seront et pourront être administrés ensuite ainsi que leur efficacité.

Compte tenu de cette incertitude, le choix de ne pas modéliser de 4^{ème} ligne de traitement au stade métastatique est acceptable, d'autant plus que compte tenu du temps passé dans l'état « Survie post-métastase » tel que modélisé, seuls les patients traités par ADT seule dans l'état « Survie sans métastase » bénéficieraient d'une 4^{ème} ligne de traitement, ce qui induirait des coûts supplémentaires dans ce bras de traitement uniquement.

L'incertitude sur la répartition des lignes ultérieures de traitement est explorée en analyse de sensibilité.

Aucune distinction explicite des traitements ultérieurs reçus selon le statut symptomatique de la progression métastatique n'est faite. Or les traitements administrés au stade métastatique dépendent de ce paramètre. En effet, les recommandations de prise en charge distinguent les alternatives thérapeutiques :

- chez les patients mCPRC peu ou pas symptomatiques, il est recommandé un traitement par hormonothérapie de nouvelle génération,
- chez les patients mCRPC il est recommandé un traitement par chimiothérapie.

L'industriel considère que cette distinction est implicitement prise en compte dans la réponse des cliniciens interrogés pour obtenir la répartition des traitements de la récurrence métastatique. Des données de vie réelle sur la répartition des patients selon le traitement reçu en première ligne métastatique aurait permis d'objectiver les hypothèses de répartition des traitements formulées. Ces hypothèses sont explorées en analyse de sensibilité mais ne permettent pas de garantir que le choix retenu pour l'analyse de référence soit représentatif de la pratique courante.

5.3.6. Estimation d'occurrence des événements indésirables

Sélection

Le modèle ne tient compte que des événements indésirables (EI) de grades 3/4 les plus fréquents associés aux traitements au stade nmCRPC uniquement. Seuls les EI (de grades 3/4) survenus chez plus de 1% des patients d'un des bras des essais SPARTAN et PROSPER ont été retenus. Ce choix est fait compte tenu de l'impossibilité de déterminer de façon fiable et exhaustive l'impact de la totalité des EI sur les coûts et la qualité de vie des patients. Par ailleurs il est attendu que seuls les EI les plus sévères occasionnent des coûts significatifs.

Sur la base de ce critère de sélection, 25 EI ont été retenus. Ils sont présentés dans le Tableau 20. Les pourcentages renseignés dans le tableau correspondent au nombre de patients avec au moins un événement rapporté sur le nombre de patients du bras de traitement. Ces pourcentages n'intègre pas la notion de récurrence puisque le calcul est basé sur le nombre de patients ayant subi au moins un événement et non pas sur le nombre d'événements observés.

Du fait du design de l'essai SPARTAN comprenant une randomisation 2:1, le seuil de 1% est plus facilement atteint dans le bras ADT seule que dans le bras apalutamide+ADT. Ainsi, 91% des EI du bras ADT seule sont modélisés contre 74% des EI du bras apalutamide+ADT et 52% pour enzalutamide+ADT (ratio Cumul nombre de patients avec EI modélisé / Nombre de patients avec au moins 1 EI observé dans les essais). Afin de tenir compte de ce déséquilibre, une analyse en scénario a été conduite en considérant des pourcentages d'EI modélisés pondérés⁷, de façon à atteindre 100% des événements modélisés pour chaque bras de traitement comparé, par rapport au nombre total d'EI observés dans les essais.

Dans le modèle, l'impact des EI sur les coûts et la qualité de vie est estimé spécifiquement pour chaque bras de traitement au stade non métastatique en fonction des pourcentages d'EI sélectionnés. L'impact des EI est comptabilisé en totalité lors du premier cycle du modèle, et non à chaque cycle du modèle. Cette hypothèse repose sur deux arguments :

- les événements indésirables générant un arrêt de traitement apparaissent à l'initiation du traitement (Figure 2).
- l'application des EI au premier cycle est en défaveur du bras apalutamide+ADT pour lequel plus d'EI sont modélisés (cumul de patients avec EI modélisé = 269) en surestimant le coût des EI (coût appliqué à l'intégralité de la cohorte et sans actualisation).

Les événements indésirables intervenant au stade mCRPC ne sont pas pris en compte.

⁷ Par exemple, après pondération, 52 patients présenteraient de l'hypertension dans le bras ADT seule : ((Nombre de patients présentant l'EI*Nombre de patients présentant au moins 1 EI)/(Cumul patients) = (47*136)/123), contre 47 avant pondération.

Tableau 20 : Pourcentages de patients présentant au moins un EI de grade 3/4 survenu chez plus de 1% des patients dans au moins un des bras des essais SPARTAN (pour apalutamide+ADT et ADT seule) et PROSPER (pour enzalutamide+ADT). Source : rapport technique de l'industriel.

Evènements indésirables (EI)	Nombre de patients présentant au moins un EI (% sur le nombre de patients total)					
	ADT seule (n=398)		apalutamide+ADT (n=803)		enzalutamide+ADT (n=930)	
	n	%	n	%	n	%
Source	SPARTAN		SPARTAN		PROSPER	
Hypertension	47	11,81%	115	14,32%	43	5%
Infection urinaire	4	1,01%	10	1,25%	7	1%
Pneumonie	3	0,75%	9	1,12%	10	1%
Rash	0	0,00%	15	1,87%	0	0%
Rash maculopapuleux	1	0,25%	10	1,25%	0	0%
Hématurie	8	2,01%	13	1,62%	16	2%
Insuffisance rénale aiguë	6	1,51%	7	0,87%	0	0%
Hydronéphrose	11	2,76%	7	0,87%	0	0%
Rétention urinaire	9	2,26%	7	0,87%	0	0%
Insuffisance rénale	4	1,01%	2	0,25%	0	0%
Obstruction des voies urinaires	5	1,26%	2	0,25%	0	0%
Syncope	4	1,01%	17	2,12%	10	1%
Chute	3	0,75%	14	1,74%	12	1%
Fibrillation atriale	3	0,75%	9	1,12%	0	0%
Perte de poids	1	0,25%	9	1,12%	0	0%
Mal de dos	6	1,51%	6	0,75%	0	0%
Anémie	4	1,01%	6	0,75%	9	1%
Cataracte	4	1,01%	11	1,37%	7	1%
Fatigue/asthénie	0	0,00%	0	0,00%	38	4%
Total (patients avec EI modélisé)	123		269		152	
Patients avec au moins 1 EI	136		362		292	
Ratio EI modélisé / EI observés	91%		74%		52%	

Analyse de la HAS

Les EI observés pour les bras ADT seule des essais SPARTAN et PROSPER ont été comparés et apparaissent similaires.

La récurrence des EI n'est pas prise en compte dans le modèle et n'est pas détaillée ni justifiée à partir des données issues des essais cliniques. De même, le temps de survenue des EI dans les essais cliniques n'est pas renseigné alors qu'il pourrait étayer l'hypothèse simplificatrice de modélisation des EI au 1er cycle uniquement.

Compte tenu des pourcentages de patients présentant un EI modélisé par rapport au nombre de patients avec au moins un EI observé dans les essais, les données de tolérance retenues dans le modèle ne permettent pas de rendre compte des profils de tolérance observés dans les essais cliniques. 91% des EI observés sont modélisés pour ADT seule, 74% pour apalutamide+ADT et 52% pour enzalutamide+ADT. Ce résultat de la méthode de sélection des EI modélisés est en faveur des hormonothérapies. Un coefficient correcteur est testé en analyse de sensibilité, permettant de quantifier l'impact marginal de cette limite : augmentation du RDCR de +0,2%.

5.4. Mesure et valorisation des états de santé

5.4.1. Sources de données

Essai SPARTAN

Les valeurs d'utilité appliquées dans le modèle sont obtenues par la valorisation via les préférences françaises des réponses aux questionnaires EQ-5D-3L remplis par les patients inclus dans l'essai SPARTAN.

Les questionnaires ont été remplis à chaque visite lorsque les patients étaient sous traitement puis pendant 1 an après l'arrêt du traitement. La fréquence d'administration des questionnaires est détaillée ci-dessous :

- A l'inclusion,
- Au jour 1 du premier cycle (28 jours), avant la prise du médicament,
- Au jour 1 des cycles 2 à 6,
- Au jour 1 tous les deux cycles entre les cycles 7 et 13,
- Au jour 1 tous les 4 cycles après le cycle 13,
- Après progression à 4, 8 et 12 mois.

Les résultats des questionnaires ont été valorisés par les préférences des patients français⁸ et sont présentés dans le Tableau 21 ci-dessous.

Tableau 21 : Données d'utilité issues de l'essai SPARTAN, valorisation préférences françaises. Source : rapport technique de l'industriel.

	apalutamide+ADT N Utilité moyenne (SD)	ADT seule N Utilité moyenne (SD)
Sous traitement		
Cycle 1		
Cycle 2		
Cycle 3		
Cycle 4		
Cycle 5		
Cycle 6		

⁸ Chevalier J, De Pouvourville G. Valuing EQ-5D using Time Trade-Off in France The European Journal of Health Economics. 2013; 14(1) : 57-66

Cycle 7		
Cycle 8		
Cycle 9		
Cycle 10		
Cycle 11		
Cycle 12		
Cycle 13		
Cycle 15		
Cycle 19		
Cycle 21		
Cycle 23		
Cycle 25		
Cycle 27		
Cycle 29		
Cycle 31		
Cycle 33		
Cycle 35		
Cycle 37		
Cycle 39		
Cycle 41		
Cycle 45		
Fin du traitement		
Suivi		
4 mois de suivi		
8 mois de suivi		
12 mois de suivi		
16 mois de suivi		

20 mois de suivi		
24 mois de suivi		
28 mois de suivi		

Les résultats des questionnaires ont été analysés au moyen d'un modèle de régression linéaire. Les variables retenues dans ce modèle sont les suivantes : présence de progression métastatique, qualité de vie à l'inclusion, EI de grades 3/4 dans le bras apalutamide+ADT, EI de grades 3/4 dans le bras ADT seule, âge, traitement reçu (apalutamide+ADT ou ADT seule). Les paramètres du modèle de régression retenu sont présentés

Tableau 22 : Paramètres du modèle de régression linéaire pour l'analyse des réponses aux questionnaires EQ-5D (valorisation : préférences françaises). Source : rapport technique de l'industriel.

	Paramètres (SD), P-Value
Intercept	0,323 (0,0418), <0,0001
Valeur à l'inclusion	-0,265 (0,0184), <0,0001
Progression	-0,030 (0,0055), <0,0001
Traitement	-0,003 (0,0088), 0,7242
Progression x traitement	-0,016 (0,0072), 0,0258
EI grade 3/4 bras apalutamide+ADT	0,030 (0,0047), <0,0001
EI grade 3/4 bras ADT seule	0,030 (0,0082), 0,0003
Age	-0,002 (0,0005), 0,0004

L'analyse des données de l'essai SPARTAN montre des résultats contre-intuitifs sur l'estimation des désutilités associées aux EI. En effet, le coefficient associé à l'occurrence d'un événement indésirable issu du modèle de régression linéaire est positif et ne rend donc pas compte d'une désutilité mais plutôt d'un gain d'utilité.

Ainsi, les désutilités liées aux états de santé sont donc issues d'une source alternative : l'essai LATITUDE.

Essai LATITUDE

Il s'agit de l'essai pivot de l'extension d'indication de l'acétate d'abiratéron (ZYTIGA®), chez les patients atteints de cancer métastatique de la prostate hormono-sensible à haut risque nouvellement diagnostiqué. Dans cet essai, les données de qualité de vie ont été obtenues à l'aide de l'instrument EQ-5D-5L. Les questionnaires ont été remplis à chacun des 3 premiers cycles puis tous les mois pendant les cycles 3 à 13, tous les 2 mois jusqu'à l'arrêt du traitement étudié, puis tous les 4 mois pendant un an ou jusqu'à ce que le patient décède, devienne perdu de vue ou quitte l'étude.

Les résultats des questionnaires ont été valorisés à partir des préférences de la population française (à l'aide de la fonction de mapping afin d'obtenir des résultats correspondant au questionnaire EQ-5D-3L pour lequel il existe une matrice de pondération en France) et analysés au moyen d'un modèle multivarié à mesures répétées et à effet mixte afin de générer les données appropriées à la structure du modèle : désutilité associée à l'occurrence d'un EI de grades 3/4 (tous patients) et désutilité associée à la progression. Le décrétement d'utilité lié à la survenue d'un EI est estimé à 0,062 QALY.

5.4.2. Méthode d'estimation et intégration des scores d'utilité

Etat « survie sans métastase »

D'après les données issues de l'essai SPARTAN, il n'existe pas de différence statistiquement significative en termes de qualité de vie entre les deux bras de traitement comme le montre les scores d'utilité calculés par états de santé présentés dans le Tableau 23.

Tableau 23 : Scores d'utilité issus de l'essai SPARTAN par état de santé et par bras de traitement (préférences françaises). Source : rapport technique de l'industriel.

	Population totale	apalutamide+ADT	ADT seule
Survie sans métastase			
n	1154	772	382
Moyenne (SE)	0,812 (0,0061)	0,811 (0,0074)	0,816 (0,0106)
Survie post-métastase			
n	340	157	183
Moyenne (SE)	0,773 (0,0146)	0,746 (0,0234)	0,797 (0,0181)

L'utilité appliquée dans le modèle pour valoriser le temps passé dans l'état « survie sans métastase » sera donc identique quel que soit le traitement administré (ADT seule, apalutamide+ADT ou enzalutamide+ADT) et sera de 0,812 QALY.

Etat « survie post-métastase »

Pour l'état « survie post-métastase » (stade mCRPC), l'analyse de référence retenue par la CEESP utilise les données de l'essai SPARTAN, quel que soit le traitement reçu avant la progression métastatique, à savoir 0,773 QALY.

Une analyse complémentaire proposée par JANSSEN utilise les données de l'essai LATITUDE. L'argumentaire soutenant ce choix est que la valeur d'utilité observée en post-métastase chez les patients de l'essai SPARTAN ne reflète pas la sévérité des patients mCRPC. Les patients ayant progressé dans l'essai SPARTAN sont très peu symptomatiques : à la date d'analyse, une progression symptomatique n'a été observée que chez 64 patients du groupe apalutamide+ADT (7,9%) et chez 63 patients du groupe ADT seule (15,7%). Ils vont cependant évoluer vers un état plus sévère et leur qualité de vie va se dégrader.

Les patients de l'essai LATITUDE en revanche sont des patients atteints d'un cancer métastatique de la prostate hormono-sensible à haut risque nouvellement diagnostiqué (mHSPC HR NDx). Le critère de « haut risque » se définissant par le fait d'avoir 2 des critères suivants : Gleason ≥ 8 , Présence de ≥ 3 métastases osseuses à la scintigraphie osseuse, Présence de métastase viscérale mesurable. Il en résulte donc une maladie anatomopathologiquement agressive avec plusieurs métastases osseuses ou au moins une métastase viscérale. Il s'agit donc de patient avec une maladie grave et symptomatique. Ces caractéristiques en font des patients jugés plus représentatifs d'une progression métastatique symptomatique. Les données individuelles des questionnaires EQ-5D de l'essai LATITUDE ont, par ailleurs, l'avantage d'être disponibles pour renseigner l'évaluation économique et d'avoir été valorisées à partir des préférences françaises. L'utilité pour l'état de santé « survie post-métastase » calculée à partir de l'essai LATITUDE est estimée à 0,630 QALY.

Désutilité liée aux EI

La perte de qualité de vie associée aux effets indésirables est intégrée au premier cycle du modèle selon la fréquence des EI retenus (5.3.6 Estimation d'occurrence des événements indésirables), quel que soit le type d'EI et sans distinction du traitement administré.

Les désutilités ont été recueillies dans l'essai LATITUDE avec la méthode présentée ci-dessus. Le décrétement d'utilité lié à la survenue d'un EI de grade 3/4 est estimé à 0,062 QALY.

Tableau 24 : Synthèse des données d'utilité intégrées dans le modèle. Source : rapport technique de l'industriel.

	Valeur moyenne d'utilité (SD/CI 95%)	Source
« Survie sans métastase » (stade nmCRPC)		
	0,812 (0,006)	Essai SPARTAN
« Survie post-métastase » (stade mCRPC)		
Analyse de référence CEESP	0,773 (0,015)	Essai SPARTAN
Analyse complémentaire proposée par JANSSEN	0,630 (0,063)	Essai LATITUDE
Désutilité associée aux EI		
	-0,062 (-0,071; -0,054)	Essai LATITUDE

Analyse de la HAS

Le choix de l'analyse de référence fondée sur les données de l'essai SPARTAN pour valoriser l'état de santé « survie post-métastase » s'explique par :

- **L'homogénéité de la source de données** pour la valorisation de l'ensemble des états de santé du modèle (survie sans métastase et post-métastase).

- **La population simulée** (patients de l'essai SPARTAN) qui correspond aux données cliniques et de qualité de vie introduites dans le modèle. Si peu de progressions symptomatiques sont en effet observées dans l'essai SPARTAN, les données de survie et leurs extrapolations reposent sur ces données. Il est alors cohérent de retenir des données de qualité de vie en lien direct avec ce qui est observé dans cette population de patients. L'essai SPARTAN ayant en effet montré que le traitement par apalutamide+ADT permet de diminuer le risque de progression symptomatique de 55% par rapport à ADT seule, il ne peut être exclu que moins de patients progressent vers une maladie métastatique symptomatique, ce qui est cohérent avec les données de qualité de vie mesurées dans l'essai SPARTAN.

En outre, la population de l'essai LATITUDE ne correspond pas totalement à la population d'analyse dans l'indication évaluée. Les patients de l'essai LATITUDE sont plus jeunes du fait d'un diagnostic plus précoce et présentent une maladie plus agressive et métastatique d'emblée pour certains. Elles ne peuvent donc pas être totalement transposées à la situation de l'indication évaluée.

- **La modélisation proposée**, qui ne distingue pas d'état de santé spécifique selon la progression symptomatique ou non des patients. L'industriel justifie ce choix afin de limiter l'incertitude qui existe autour de la proportion de patients susceptibles d'évaluer vers un état métastatique symptomatique au regard du faible nombre de ces observations disponibles au moment de l'analyse de l'essai (7,9% dans le groupe apalutamide+ADT et 15,7% dans le groupe ADT seule). Ainsi, une valorisation des états de santé ne distinguant pas le statut symptomatique des patients est cohérent avec la modélisation proposée.

- **La validation externe** possible : la valeur d'utilité issue de l'essai SPARTAN (0,773 QALY) se rapproche d'avantage de la valeur moyenne (incluant les patients symptomatiques et asymptomatiques) de l'évaluation de l'ICER (0,760 QALY) que la valeur issue de l'essai LATITUDE (0,630 QALY).

- **Le caractère conservateur** de ce choix, puisque le RDCR diminue de -27% lorsque la valeur issue de l'essai LATITUDE est utilisée.

Concernant la valorisation des EI, l'utilisation des données de désutilité issues de l'essai LATITUDE est justifiée par les résultats contre-intuitifs (incrément d'utilité lié aux EI) dans l'essai SPARTAN.

Ces résultats contre-intuitifs peuvent s'expliquer par la fréquence d'administration des questionnaires EQ5D qui pourrait ne pas être adaptée à la fréquence de survenue des EI et donc ne pas rendre compte de leurs effets sur la qualité de vie. Le manque de sensibilité des questionnaires EQ5D peut être un autre élément d'explication. En tout état de cause, l'industriel ne discute pas ce point alors qu'il est susceptible de remettre en cause les résultats de qualité de vie issus de l'essai SPARTAN.

Comme discuté plus haut, le choix de l'essai LATITUDE introduit de l'hétérogénéité dans la modélisation compte tenu que les populations d'analyse des deux essais ne sont pas entièrement transposables. Toutefois l'hypothèse implicite que la désutilité liée à la survenue d'un EI est identique entre ces deux populations toutes deux atteintes d'un cancer de la prostate semble acceptable. Par ailleurs aucune source alternative plus pertinente n'a été identifiée. L'impact de ce choix est exploré en analyse de sensibilité et attendu être marginal (une variation de 44€/QALY est observée lorsque les EI ne sont plus valorisés en termes d'utilité). Toutefois, cet impact faible pourrait aussi résulter de la faible représentativité des EI modélisés pour le bras apalutamide+ADT.

5.5. Mesure et valorisation des coûts

5.5.1. Coûts pris en compte

Les postes de coûts suivants ont été pris en compte dans le modèle :

- Coût d'acquisition des traitements (actifs et concomitants) ;
- Coût d'administration (par voie intraveineuses à l'hôpital) ;
- Coût du suivi des traitements (diagnostic) et de la pathologie (consultations, examens biologiques et imagerie) ;
- Coût de transport des patients ;
- Coût de gestion des EI ;
- Coût de fin de vie (soins palliatifs).

Tous les coûts sont actualisés en euros 2018.

5.5.2. Mesure, valorisation et calcul des coûts

► Coûts d'acquisition

Les coûts d'acquisition au stade non métastatique ainsi qu'au stade métastatique sont mesurés à partir :

- de la durée de traitement (Tableau 17) ;
- de la fréquence (rapportée à un cycle d'une semaine) et de la dose administrée telles que décrites dans les Résumés des Caractéristiques des Produits (RCP) ;
- d'une hypothèse d'absence de partage des reliquats.

Les posologies considérées pour les différents traitements (actifs et concomitants) pris en compte dans le modèle, ainsi que les durées de traitement, sont résumées dans le Tableau 25 ci-dessous.

Tableau 25 : Posologies des traitements intégrés dans la modélisation. Source : rapport technique de l'industriel.

Traitement		Posologie	Durée de traitement	Source
Apalutamide (nmCRPC)		240 mg/jour (4 comprimés de 60 mg)	Jusqu'à progression	SPARTAN
Enzalutamide (nmCRPC et mCRPC)		160 mg/jour (4 comprimés de 40 mg)	Jusqu'à progression	nmCRPC : PROSPER mCRPC : RCP
ADT (nmCRPC et mCRPC)	Goséréline 10,8 mg	1 fois tous les 3 mois	Jusqu'au décès	RCP
	Leuproréline 3,75 mg	1 fois tous les 3 mois	Jusqu'au décès	RCP
	Leuproréline 11,25 mg	1 fois tous les 3 mois	Jusqu'au décès	RCP
	Leuproréline 30 mg	1 fois tous les 6 mois	Jusqu'au décès	RCP
	Triptoréline 11,25 mg	1 fois tous les 3 mois	Jusqu'au décès	RCP
	Triptoréline 3 mg	Mensuelle	Jusqu'au décès	RCP
	Triptoréline 22,5 mg	1 fois tous les 6 mois	Jusqu'au décès	RCP
	Triptoréline 3,75 mg	1 fois par mois	Jusqu'au décès	RCP
	Dégarélix 80 mg	1 fois par mois	Jusqu'au décès	RCP
	Bicalutamide	1 fois par jour	Jusqu'au décès	RCP
Acétate d'abiratéron (mCRPC)		1000 mg/jour (2 comprimés de 500 mg)	Jusqu'à progression	RCP
Docétaxel (mCRPC)		75mg/m ² IV toutes les trois semaines	Six cycles de 21 jours	RCP
Cabazitaxel (mCRPC)		25 mg/m ² IV toutes les 3 semaines	Jusqu'à progression	RCP

Prednisone 5 mg (mCRPC)	10 mg/jour (2 comprimés de 5 mg)	Pendant la durée du traitement par acétate d'abiratéron, docétaxel ou cabazitaxel	RCP
--------------------------------	----------------------------------	---	-----

La distribution des traitements de la récurrence métastatique et leur durée sont présentés section 5.3.5 Répartition des traitements après récurrence.

La distribution des traitements constituant l'ADT (analogues de la LH-RH et anti-androgéniques) est fondée sur l'avis de 11 experts (5.2.5 Les stratégies comparées). Une distinction a été faite entre la distribution de ces traitements au stade nmCRPC correspondant à l'état « Survie sans métastase » et l'état « Survie post-métastase » (stade mCRPC). Les répartitions considérées dans le modèle ainsi que le coût d'acquisition du traitement par ADT qui en découle sont présentés dans le Tableau 26.

Tableau 26 : Distribution des traitements constituant l'ADT et coût moyen d'acquisition de l'ADT aux stades nmCRPC (« Survie sans métastase ») et mCRPC (« Post-métastase »). Source : rapport technique de l'industriel.

Traitement	Répartition nmCRPC	Répartition mCRPC	Coût d'acquisition mensuel
ZOLADEX [®] 10,8 mg (goséréline)	7,69%	5,2%	108,72 €
ENANTONE [®] LP 3,75 mg (leuproréline)	7,69%	0%	109,49 €
ENANTONE [®] LP 11,25 mg (leuproréline)	38,46%	10,4%	108,72 €
ENANTONE [®] LP 30 mg (leuproréline)	0%	10,4%	108,06 €
DECAPEPTYL [®] LP 11,25 mg (triptoréline)	5,77%	10,0%	108,72 €
DECAPEPTYL [®] LP 3 mg (triptoréline)	5,77%	10,0%	120,68 €
DECAPEPTYL [®] LP 22,5 mg (triptoréline)	5,77%	10,0%	106,85 €
GONAPEPTYL [®] 3,75 mg (triptoréline)	5,77%	5,2%	120,68 €
FIRMAGON [®] 80 mg (dégarelix)	15,38%	39,0%	129,06 €
CASODEX [®] (bicalutamide)	7,69%	0%	40,70 €
Coût mensuel moyen	151,46 €	175,21 €	

Les traitements sont valorisés considérant les prix publics toutes taxes comprises (PPTTC) des traitements issus de la base de données publique des médicaments⁹ qui inclut l'honoraire de dispensation pour les médicaments délivrés en ville (1,02 € par boîte), l'honoraire de dispensation pour toute ordonnance de médicaments remboursables (0,51 € par boîte) et l'honoraire de dispensation particulière pour toute exécution d'ordonnance comportant un ou plusieurs médicaments dits spécifiques (2,04 € par boîte).

Le docétaxel étant une chimiothérapie administrée par voie IV, elle est prise en charge au sein des GHS. Aucun coût d'acquisition n'a donc été pris en compte pour ce traitement.

Le cabazitaxel est administré par voie IV selon la surface corporelle des patients. La surface corporelle moyenne des patients dans l'essai SPARTAN (2,04 m²) a été retenue. Considérant l'hypothèse d'absence de partage de reliquats, un flacon de 60 mg par administration toutes les 3 semaines est nécessaire jusqu'à progression.

⁹ <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/>

L'administration du cabazitaxel est associée à une prévention de la neutropénie via le traitement par facteurs de croissance hématopoïétiques (G-CSF).

- Compte-tenu de l'âge moyen des patients et du stade de la maladie dans l'indication, une hypothèse de 100% d'administration de G-CSF à chaque cycle a été considérée.
- Le coût du traitement G-CSF est repose sur l'hypothèse que 100% des patients reçoivent du NEULASTA® (pegfilgrastim) à raison d'une administration de 6mg par cure de cabazitaxel. Le choix du traitement par NEULASTA® repose sur le fait qu'il s'agit du traitement le moins coûteux selon les RCP des G-CSF disponibles considérant les caractéristiques des patients de SPARTAN (poids et surface corporelle) et selon l'hypothèse des traitements par G-CSF administrés quotidiennement (durée moyenne de traitement de 10 jours et posologie arrondie à la dose correspondant à la seringue de 34 MUI par jour pour granocyte).

Le Tableau 27 récapitule les coûts d'acquisition des traitements considérés dans la modélisation.

Tableau 27 : Synthèse des coûts d'acquisition. Source : rapport technique de l'industriel.

Traitement		PPTC	Honoraires de dispensation	Prix total	Conditionnement	Coût annuel
Apalutamide		██████	1,02 € + 0,51 € + 2,04 €	██████	1 flacon de 120 comprimés	██████
Enzalutamide		2 960,50 €	1,02 € + 0,51 € + 2,04 €	2 964,07 €	1 boîte de 112 capsules molles	38 664,39 €
ADT	ZOLADEX® 10,8 mg (goséréline)	324,63 €	1,02 € + 0,51 €	326,16 €	1 boîte de 1	1 304,64 €
	ENANTONE® LP 3,75 mg (leuproréline)	109,49 €	1,02 € + 0,51 €	111,02 €	1 boîte de 1	1 313,88 €
	ENANTONE® LP 11,25 mg (leuproréline)	324,63 €	1,02 € + 0,51 €	326,16 €	1 boîte de 1	304,64 €
	ENANTONE® LP 30 mg (leuproréline)	646,84 €	1,02 € + 0,51 €	648,37 €	1 boîte de 1	1 296,74 €
	DECAPEPTYL® LP 11,25 mg (triptoréline)	324,63 €	1,02 € + 0,51 €	326,16 €	1 boîte de 1	1 304,64 €
	DECAPEPTYL® LP 3 mg (triptoréline)	109,49 €	1,02 € + 0,51 €	111,02 €	1 boîte de 1	1 448,22 €
	DECAPEPTYL® LP 22,5 mg (triptoréline)	640,07 €	1,02 € + 0,51 €	641,60 €	1 boîte de 1	1 282,14 €
	GONAPEPTYL® 3,75 mg (triptoréline)	109,49 €	1,02 € + 0,51 €	111,02 €	1 boîte de 1	1 448,22 €
	FIRMAGON® 80 mg (dégarelix)	117,19 €	1,02 € + 0,51 €	118,72 €	1 boîte de 1	1 548,66 €
	CASODEX® (bicalutamide)	38,59 €	1,02 € + 0,51 €	40,12 €	1 boîte de 30 comprimés	488,45 €
Acétate d'abiratérone (mCRPC) 500 mg		3 071,79 €	1,02 € + 0,51 € + 2,04 €	3 075,36 €	1 boîte de 60 comprimés	37 583,65 €
Docétaxel (mCRPC)		Intra GHS	NA	Intra GHS		
Cabazitaxel 60 mg		4 186,10 €	NA	4 186,10 €	1 flacon	72 808,24 €
Prednisone 5 mg		4,30 €	1,02 € + 0,51 €	5,83 €	30	141,96 €
G-CSF		785,13€	1,02 € + 0,51 € + 2,04 €	788,70 €	1 seringue	788,70 €

► Coûts d'administration

Les traitements administrés par voie sous-cutanée (ADT) sont considérés comme étant administrés par un infirmier. Ainsi, chaque administration d'ADT est associée à un acte de soin infirmier côté à 2,65 € selon les tarifs de l'assurance maladie et à un coût de transport aller et retour (cf. partie suivante).

Les coûts d'administration des traitements administrés par voie intraveineuse (docétaxel et cabazitaxel) ont été estimés en considérant un coût d'administration à l'hôpital. Le coût d'administration a été estimé à partir de l'Echelle Nationale de Coûts à méthodologie commune (ENCC) de l'année 2015 selon la distribution des séjours entre les établissements publics et privés. Les GHM identifiés pour estimer le coût d'administration sont les GHM 28Z07Z (« Chimiothérapie pour tumeur en séances ») et 17M06T (« Chimiothérapie pour autre tumeur, très courte durée »). L'administration de chimiothérapie en HAD (hospitalisation à domicile) ou en SSR (soins de suite et réadaptation) n'est pas prise en compte, les séances réalisées dans ce cadre étant marginales selon le rapport de l'INCa 2014 sur la situation de la chimiothérapie des cancers.

Le coût total des GHM comprend un poste de coût « Spécialités pharmaceutiques facturables en sus », qui a été retiré du coût total du GHM. Le coût actualisé pondéré des GHM hors « molécule en sus » s'élève à 346,27€ (Tableau 28). Un coût de transport (cf. partie suivante) aller-retour a également été ajouté à chaque administration.

Tableau 28 : estimation du coût d'administration des traitements IV. Source : rapport technique de l'industriel.

	Public	Privé
Poste de coûts GHM 28Z07Z		
N	1 798 528	732 635
Coût complet hors structure	1032,8 €	896,42 €
Coût complet hors structure sans molécules facturées en sus	430 ,59 €	276,88 €
Coût complet hors structure sans molécules facturées en sus (€ 2018)	312,85 €	226,00 €
Poste de coûts GHM 17M06T		
N	96 672	8728
Coût complet hors structure	1 564,38 €	1 108,33 €
Coût complet hors structure sans molécules facturées en sus	896,26 €	548,17 €
Coût complet hors structure sans molécules facturées en sus (€ 2018)	709,86 €	462,86
Coût complet (pondéré) sans molécules facturées en sus (€ 2018)		
	346,27 €	

► Coûts de transport

Un coût de transport aller-retour est ajouté systématiquement lors de l'administration par voie IV (docétaxel et cabazitaxel) ainsi que pour la prise en charge des EI et des événements osseux.

Selon un rapport de la Cour des Comptes¹⁰, 50,1 millions de transports assis professionnalisés ont été pris en charge par l'assurance maladie en 2010. Ceci correspondait à un montant de 1,9 milliards d'euros. Le coût moyen estimé, associé à un transport sanitaire (tout type de transport sanitaire confondu) est donc de 37,92 € (en € 2010). En prenant en compte l'IPC du secteur santé « Transports sanitaires et location de matériel thérapeutique » entre 2010 (juin 2010 : 95,99) et aujourd'hui (février 2018 : 101,23), le coût moyen d'un transport sanitaire, actualisé en € 2018 est de 39,99 €. En considérant qu'un transport sanitaire se compose toujours d'un aller et d'un retour, le coût moyen aller-retour, en transport sanitaire, est de 79,98 €.

¹⁰ Cour des comptes. Sécurité sociale 2012. Les transports de patients à la charge de l'assurance maladie. Disponible sur: https://www.ccomptes.fr/sites/default/files/EzPublish/rapport_securite_sociale_2012_version_integrale.pdf

► Coûts de suivi

Le modèle distingue les coûts de suivi des traitements et de la pathologie en fonction de l'état de santé « Survie sans métastase » et « Survie post-métastase ».

Coût de suivi des patients dans l'état « Survie sans métastase » (nmCRPC)

La définition de la prise en charge des patients dans l'état « Survie sans métastase » (repose sur l'avis d'experts interrogés dans le cadre de la présente évaluation par l'intermédiaire d'un questionnaire. Celui-ci a été administré à 11 cliniciens (oncologues et urologues) français.

La variabilité des pratiques mises en évidence dans les réponses aux questionnaires ne permet pas d'établir de façon certaine un suivi différent entre les traitements considérés dans la modélisation. Il a donc été choisi de ne pas différencier les traitements au regard de ces résultats.

Les actes et examens de suivi ont été valorisés selon la perspective collective en leur appliquant les tarifs correspondants :

- Les coûts de consultation tiennent compte des dépassements d'honoraires et ont été déterminés à partir des fichiers disponibles sur le site de l'assurance maladie (Ameli) décrivant les honoraires des professionnels de santé APE (Activité Principale Exercée) et l'activité des médecins APE en 2016.

Tableau 29 : Valorisation des consultations médicales. Source : rapport technique de l'industriel.

Spécialité	N APE	Honoraires totaux	Actes réalisés	Coût moyen par consultation (honoraires totaux/nombre d'actes) (€ 2016)	Coût actualisé (€ 2018)
Oncologue médical	159	34 677 872	450 796	76,93	81,00
Chirurgie urologique	696	258 097 345	2 711 898	95,17	100,21
Pathologie cardio-vasculaire (Cardiologue)	3 248	996 713 707	14 264 531	69,87	73,57
Radiodiagnostic et imagerie médical (radiothérapeute)	4 079	2 328 831 043	46 453 551	50,13	52,79

- Les actes biologiques sont valorisés à partir des cotations de la Nomenclature des Actes de Biologie Médicale (NABM) version 48 mise à jour le 27/06/2018. La valeur du point B est de 0,27 € et la valeur du point TB 2,52 €. Un forfait prélèvement (TB 2,52 €) est ajouté systématiquement.
- Les actes d'imageries sont valorisés à partir des tarifs de la Classification Commune des Actes Médicaux (CCAM) version 54 mise à jour le 01/09/2018.

Les examens modélisés dans le cadre du suivi des patients dans l'état « Survie sans métastase » (nmCRPC), leur coût unitaire ainsi que la part des patients en bénéficiant au moment de l'initiation, au cours des 3 premiers mois et au-delà, sont détaillés dans le

Tableau 30.

Tableau 30 : Part des patients bénéficiant des examens et coûts associés à ces examens dans l'état « Survie sans métastase » (nmCRPC). Source : rapport technique de l'industriel.

Acte/Examen	Part des patients/Fréquence	Coût	Source
Initiation			
Consultation oncologue	73%	81,00 €	Ameli
Consultation urologue	61%	100,21 €	Ameli
Consultation radiothérapeute	58%	52,79 €	Ameli
Scanner/IRM thorax abdomen pelvis	73%	75,81 €	CCAM ZZQH033
Scintigraphie osseuse	67%	180,44 €	CCAM ZZQL014
TEP scan	30%	89,54 €	CCAM ZZQL016
TEP à la choline	70%	89,54 €	CCAM ZZQL016
Bilan hémato	50%	7,29 €	NABM 1104
Albumine	64%	1,62 €	NABM 1806
PAL	61%	1,62 €	NABM 0514
Transaminases	70%	2,70 €	NABM 0522
Bilirubine	48%	2,16 €	NABM 1601
Gamma GT	45%	1,62 €	NABM 0514
Amylase	27%	1,62 €	NABM 0519
Calcium	55%	1,62 €	NABM 0578
Ionogramme Complet	55%	5,94€	NABM 1610
Créatinine	45%	1,62 €	NABM : 0592
Glycémie	55%	1,35 €	NABM 0552
LDH	45%	1,89 €	NABM 0521
Magnésium	27%	1,62 €	NABM 0584
Phosphore	27%	1,62 €	NABM 0563
Ac Urique	27%	1,62 €	NABM 0532
Bilan lipidique	52%	5,4 €	NABM 0996
PSA	100%	10,80 €	NABM 7318
Testostérone	91%	13,5 €	NABM 0357
Forfait prélèvement	100%	2,52 €	TB
Coût initiation	462,62		Calcul
Six premiers mois de Traitement			
Nombre de visites/suivis	3		Experts
Consultation oncologue	55%	81,00 €	Ameli
Consultation urologue	52%	100,21 €	Ameli
Scanner/IRM thorax abdomen pelvis	36%	75,81 €	CCAM ZZQH033
Scintigraphie osseuse	45%	180,44 €	CCAM ZZQL014
Bilan hémato	50%	7,29 €	NABM 1104

Acte/Examen	Part des patients/Fréquence	Coût	Source
Albumine	58%	1,62 €	NABM 1806
PAL	64%	1,62 €	NABM 0514
Transaminases	64%	2,70 €	NABM 0522
Bilirubine	48%	2,16 €	NABM 1601
Gamma GT	48%	1,62 €	NABM 0514
Amylase	39%	1,62 €	NABM 0519
Calcium	52%	1,62 €	NABM 0578
Ionogramme Complet	42%	5,94€	NABM 1610
Créatinine	52%	1,62 €	NABM : 0592
Glycémie	52%	1,35 €	NABM 0552
LDH	52%	1,89 €	NABM 0521
Magnésium	42%	1,62 €	NABM 0584
Phosphore	33%	1,62 €	NABM 0563
Bilan lipidique	27%	5,4 €	NABM 0996
PSA	82%	10,80 €	NABM 7318
Testostérone	61%	13,5 €	NABM 0357
Forfait prélèvement	100%	2,52 €	TB
Coût 6 premiers mois	729,27		Calcul
Suivi au-delà			
Fréquence annuelle	2		Experts
Consultation oncologue	67%	81,00 €	Ameli
Consultation urologue	39%	100,21 €	Ameli
Scanner/IRM thorax abdomen pelvis	36%	75,81 €	CCAM ZZQH033
Scintigraphie osseuse	33%	180,44 €	CCAM ZZQL014
Bilan hémato	50%	7,29 €	NABM 1104
Albumine	45%	1,62 €	NABM 1806
PAL	70%	1,62 €	NABM 0514
Transaminases	61%	2,70 €	NABM 0522
Bilirubine	45%	2,16 €	NABM 1601
Gamma GT	36%	1,62 €	NABM 0514
Amylase	36%	1,62 €	NABM 0519
Calcium	27%	1,62 €	NABM 0578
Créatinine	27%	1,62 €	NABM : 0592
Glycémie	33%	1,35 €	NABM 0552
LDH	27%	1,89 €	NABM 0521
Magnésium	27%	1,62 €	NABM 0584
PSA	79%	10,80 €	NABM 7318

Acte/Examen	Part des patients/Fréquence	Coût	Source
Testostérone	52%	13,5 €	NABM 0357
Forfait prélèvement	100%	2,52 €	TB
Coût annuel suivi au-delà de 6 mois	419,64€		Calcul

Coût de suivi des patients dans l'état « Survie post-métastase » (mCRPC)

Le suivi des patients dans l'état « Survie post-métastase » (stade mCRPC) correspond à celui présenté dans les recommandations 2015 de la société européenne d'urologie¹¹. Il est décrit dans le Tableau 31.

Tableau 31 : Consommations mensuelles de ressources dans le cadre du suivi des patients dans l'état « Survie post-métastase » (stade mCRPC). Source : rapport technique de l'industriel.

	Traitement reçu dans l'état « Survie post-progression » (stade mCRPC)		
	Cabazitaxel+ADT et Docétaxel+ADT	Enzalutamide+ADT	Acétate d'abiratéron +ADT
Consultation spécialiste	1 par mois	1 par mois	1 par mois
ALAT/ASAT	0	0	2 par mois
Créatininémie	1,33 par mois	1 par mois	1 par mois
Numération	1,33 par mois	1 par mois	1 par mois
PSA	1 par mois	1 par mois	1 par mois
Phosphatase alcaline	1 par mois	1 par mois	1 par mois
Protection osseuse	53% des patients	53% des patients	53% des patients

Aucun examen d'imagerie n'a été pris en compte car ils ne sont pas recommandés en routine chez ces patients.

Par ailleurs, 53% des patients au stade mCRPC reçoivent chaque mois un traitement de protection osseuse à base de dénosumab (XGEVA[®], prix d'un flacon pour un mois de traitement : 280,59 € - Base de données publique des médicaments).

Considérant les coûts unitaires présentés

¹¹ Mottet N, Bellmunt J, Briers E. GUIDELINES ON PROSTATE CANCER. : 27.

Tableau 30 et la mesure des ressources consommées (Tableau 31), les coûts mensuels de suivi des patients dans l'état « Survie post-métastase » (stade mCRPC) en fonction du traitement reçu sont les suivants :

- Patients traités par cabazitaxel+ADT et docétaxel+ADT : 282,36 €
- Patients traités par enzalutamide+ADT : 279,42 €
- Patients traités par acétate d'abiratéron+ADT : 284,82 €

En appliquant la distribution des traitements ultérieurs modélisés, au stade mCRPC (Tableau 18), le coût du suivi en fonction du traitement de l'état nmCRPC est le suivant :

- Patients traités par ADT seule : 3 386,96 €
- Patients traités par apalutmaide+ADT : 3 394,54 €
- Patients traités par enzalutamide+ADT : 3 396,55 €

► Coûts de prise en charge des événements indésirables

Pour chaque événement indésirable modélisé (Tableau 20), des experts cliniciens ont été interrogés afin de déterminer la part de prise en charge hospitalière et en ville. Il ressort de ces avis d'experts que la prise en charge des événements de grade 3/4 est majoritairement hospitalière (la prise en charge en ville la plus importante concernant le rash avec 40%). Afin d'homogénéiser la valorisation de EI en termes de coûts, il est fait l'hypothèse que tous les EI sont pris en charge exclusivement à l'hôpital.

Les coûts moyens de la prise en charge des EI ont été estimés à partir des GHM associés au diagnostic principal lié à l'évènement. Tous les diagnostics principaux (DP) identifiés ont été considérés, tandis que seuls les GHM représentant au moins 70% des séjours associés aux DP ont été retenus. Les coûts complets des séjours et les coûts de structure ont été pondérés par la part de chaque séjour dans l'ensemble des séjours associés aux EI. Les GHM sélectionnés ont été valorisés à partir de l'ENCC 2015, selon la distribution des séjours entre les établissements publics et privés.

Aucun GHM n'a été identifié pour le diagnostic principal la chute (Code CIM10 : W19). Pour cet EI, il est fait l'hypothèse que la prise en charge s'effectue aux urgences. Le coût des passages en services d'accueil des urgences est valorisé par l'intermédiaire d'une enquête nationale sur les structures des urgences hospitalières publiée par la Direction de la recherche, des études, de l'évaluation et des statistiques (DREES)¹². Ce coût s'élève à 161,50 € en 2011 soit 152,72 € actualisé à février 2018.

Un coût de transport aller-retour a été appliqué à chaque occurrence d'évènement indésirable de grade 3/4 estimé à 79,98 € (cf. page 66).

La synthèse des valorisations des EI est présentée dans le Tableau 32.

Tableau 32 : Coût des EI de grade 3/4. Source : rapport technique de l'industriel.

Événements	Code CIM 10	Libellé	Coût moyen actualisé
Hypertension	I10	Hypertension essentielle	1 412,35 €
Infection urinaire	N390	Infection des voies urinaires, siège non précisé	3 601,44 €
Pneumonie	J189	Pneumopathie, sans précision	3 321,65 €
Rash	R21	Rash et autres éruptions cutanées non spécifiques	1 559,82 €
Rash maculopapuleux	L932	Autres lupus érythémateux localisées [Rash lupique maculopapuleux]	1 628,71 €
Hématurie	R31	Hématurie, sans précision	1 190,84 €
Insuffisance rénale aiguë	N179	Insuffisance rénale aiguë, sans précision	3 492,86 €

¹² <https://drees.solidarites-sante.gouv.fr/etudes-et-statistiques/open-data/etablissements-de-sante-sociaux-et-medico-sociaux/article/enquete-nationale-sur-les-structures-des-urgences-hospitalieres-juin-2013>

Événements	Code CIM 10	Libellé	Coût moyen actualisé
Hydronéphrose	N133	Hydronéphroses, autres et sans précision	1 856,62 €
Rétention urinaire	R33	Rétention d'urine	948,69 €
Insuffisance rénale	N19	Défaillance du rein, sans précision	1 539,64 €
Obstruction des voies urinaires	N390	Infection des voies urinaires, siège non précisé	3 601,44 €
Syncope	R55	Syncope et collapsus	1 034,72 €
Chute	Visite aux urgences		152,72 €
Fibrillation atriale	I489	Fibrillation et flutter auriculaires [Fibrillation auriculaire]	1 445,55 €
Perte de poids	R634	Perte de poids anormale [Perte poids, anormale]	2 020,76 €
Mal de dos	M549	Dorsalgie, sans précision [Mal dos]	1 390,57 €
Anémie	D649	Anémie, sans précision [Anémie]	1 203,65 €
Cataracte	H269	Cataracte, sans précision [Cataracte]	1 242,80 €
Fatigue/asthénie	R53+2	Fatigue [asthénie]	1 462,06 €

Compte tenu des pourcentages de survenu des EI sélectionnés (Tableau 20), le coût total lié à la gestion des EI pour chaque traitement comparé au stade nmCRPC est présenté dans le Tableau 33 ci-dessous.

Tableau 33 : Coût de gestion des EI selon le traitement du stade nmCRPC. Source : modèle Excel de l'industriel.

	Apalutamide+ADT	ADT seule	Enzalutamide+ADT
Coût total de gestion des EI	547,63 €	544,23 €	272,08 €

► Coûts de fin de vie

A parti d'avis d'experts, l'hypothèse a été faite que 67 % des patients qui décèdent reçoivent au préalable des soins palliatifs.

Afin d'estimer les coûts relatifs aux soins palliatifs, les GHM ayant pour diagnostic principal le code CIM 10 de soins palliatifs Z515 ont été recherché à partir des données du PMSI agrégées dans la base ScanSanté¹³. Le GHM le plus représenté (93%) est le GHM 23Z02Z « soins palliatifs, avec ou sans acte ». Il a donc été retenu pour la valorisation des coûts de prise en charge de la fin de vie et valorisé à partir de l'ENCC 2015 selon la distribution des séjours entre les établissements publics et privés.

Tableau 34. Calcul des coûts de soins de fin de vie (GHM 23Z02Z « soins palliatifs, avec ou sans acte »). Source : rapport technique de l'industriel.

Libellé	Effectif en 2016	GHS	Nombre de séjours ENC en 2015	Coût complet hors structure	Coût complet pondéré par le nombre de séjours (€ 2015)
Secteur public	75 113	7992	660	6 421 €	8384,55 €
		7993	4183	7 469 €	
		7994	3271	9 952 €	
Secteur privé	21 225	7993	195	6 067 €	6324,54 €
		7992	774	6 389 €	
Tout secteur (privé & public)	96 338				7 930,69 €

Le coût moyen pondéré entre les secteurs public et privé s'élève à 7 930,69 € en 2015 et à 7 795,10 € après actualisation en euros 2018.

¹³ <http://www.scansante.fr/applications/statistiques-activite-MCO-par-diagnostic-et-actes>

Intégration dans le modèle

Le tableau ci-dessous récapitule les coûts appliqués par poste de coût selon le traitement reçu.

Tableau 35 : Synthèse des coûts intégrés dans la modélisation. Source : rapport technique de l'industriel.

	ADT seule	Apalutamide+ADT	Enzalutamide+ADT
Coûts d'acquisition (nmCRPC) annuel	██████████	██████████ ██████████ €	██████████ ██████████
Coûts d'administration annuel	██████████	██████████	██████████
Coûts de gestion des EI (1 ^{er} cycle)	██████████	██████████	██████████
Coûts de suivi « survie sans métastase »			
▪ 6 premiers mois		██████████ €	
▪ Coût annuel après 6 mois		██████████ €	
Coûts de suivi « survie post-métastase » annuel	██████████	██████████	██████████
Coûts total des traitements ultérieurs (mCRPC)	██████████	██████████	██████████
Coûts de fin de vie (6 mois avant décès)		██████████	

Analyse de la HAS

La distribution des traitements constituant l'ADT (analogues de la LH-RH et anti-androgéniques) et le suivi dans l'état de santé « survie sans métastase » est fondée sur l'avis de 11 experts. Ces avis et la méthode de recueil sont clairement détaillés. Faute de données disponibles cette méthode est acceptable. La distribution des traitements constituant l'ADT telle qu'observée dans l'essai SPARTAN aurait pu être discutée bien que non spécifique à la prise en charge en France.

Concernant la répartition des traitements ultérieurs au stade métastatique (mCRPC), le choix d'utiliser les avis d'experts plutôt que la répartition observée dans l'essai SPARTAN est justifié par la volonté de représenter au mieux la pratique actuelle et anticipée des médecins en France qui privilégie une alternance entre les « nouvelles hormonothérapies » (apalutamide, acétate d'abiratéron et enzalutamide) et la chimiothérapie (docétaxel et cabazitaxel). Si ce choix de répartition dans le modèle proposé n'impacte que les coûts, la prise en charge telle qu'observée dans l'essai SPARTAN impacte les données cliniques introduites pour estimer les courbes de survie globale. L'impact attendu est toutefois limité compte tenu de l'imaturité des données de SG (impactées par les traitements ultérieurs reçus). Les analyses de sensibilité conduites montrent que tenir compte de la répartition des traitements de l'essai SPARTAN en 1^{ère} ligne de traitement mCRPC a un impact de 2,6% sur le RDCR.

Concernant le coût de gestion des EI, l'hypothèse d'une valorisation via une prise en charge uniquement hospitalière génère une surestimation du coût unitaire des EI. Cette hypothèse est présentée par l'industriel comme un choix conservateur puisque l'occurrence des EI est plus élevée chez les patients traités par apalutamide+ADT que par les traitements comparés. Toutefois, compte tenu de la méthode de sélection des EI modélisés, seul 74% des EI sont pris en compte dans le bras apalutamide+ADT versus 91% dans le bras ADT seule. Ainsi les coûts totaux de gestion des EI sont très proches entre les deux traitements (547,63€ pour apalutamide+ADT versus 544,23€ dans le bras ADT seule) alors que plus d'EI sont observés pour les patients traités par apalutamide+ADT (mais moins

d'EI sont modélisés et donc valorisés). Le caractère conservateur de cette hypothèse est donc à relativiser et il ne peut être exclu que le coût de gestion des EI pour ADT seule soit surestimé comparativement à celui estimé pour apalutamide+ADT.

5.6. Validation

Validation interne

La validité interne du modèle a été testée via : un évaluateur externe, un contrôle qualité, la logique interne et la vérification des formules mathématiques, séquences de calculs. Les erreurs de mise en œuvre et de calcul ont été identifiées et corrigées.

Le paramétrage a été validé avec des tests de valeurs extrêmes. Une vérification de la fonctionnalité des programmes de la modélisation a également été effectuée.

Validation externe

La validation externe du modèle repose sur la comparaison des données de SG disponibles dans la littérature avec les données de SG extrapolées à partir de l'essai SPARTAN pour le bras historique ADT seule.

Une revue de la littérature des essais cliniques menés chez les patients nmCRPC HR a été réalisée. Les données dans lesquelles il n'est possible de distinguer les patients à haut risque de récurrence (HR) n'ont pas été prises en compte. La revue de la littérature a ainsi permis d'identifier l'étude de Aly et al.¹⁴ Elle présente une revue de la littérature ainsi que des résultats de survie agrégés pour les patients adultes atteints de cancer de la prostate non métastatique résistant à la castration (nmCRPC). Des études spécifiques à la population haut risque (nmCRPC HR) y sont également présentées.

Par ailleurs, l'essai PROSPER, essai d'enregistrement de l'extension d'indication d'XTANDI® (enzalutamide) chez les patients nmCRPC HR présente également des résultats chez ces patients.

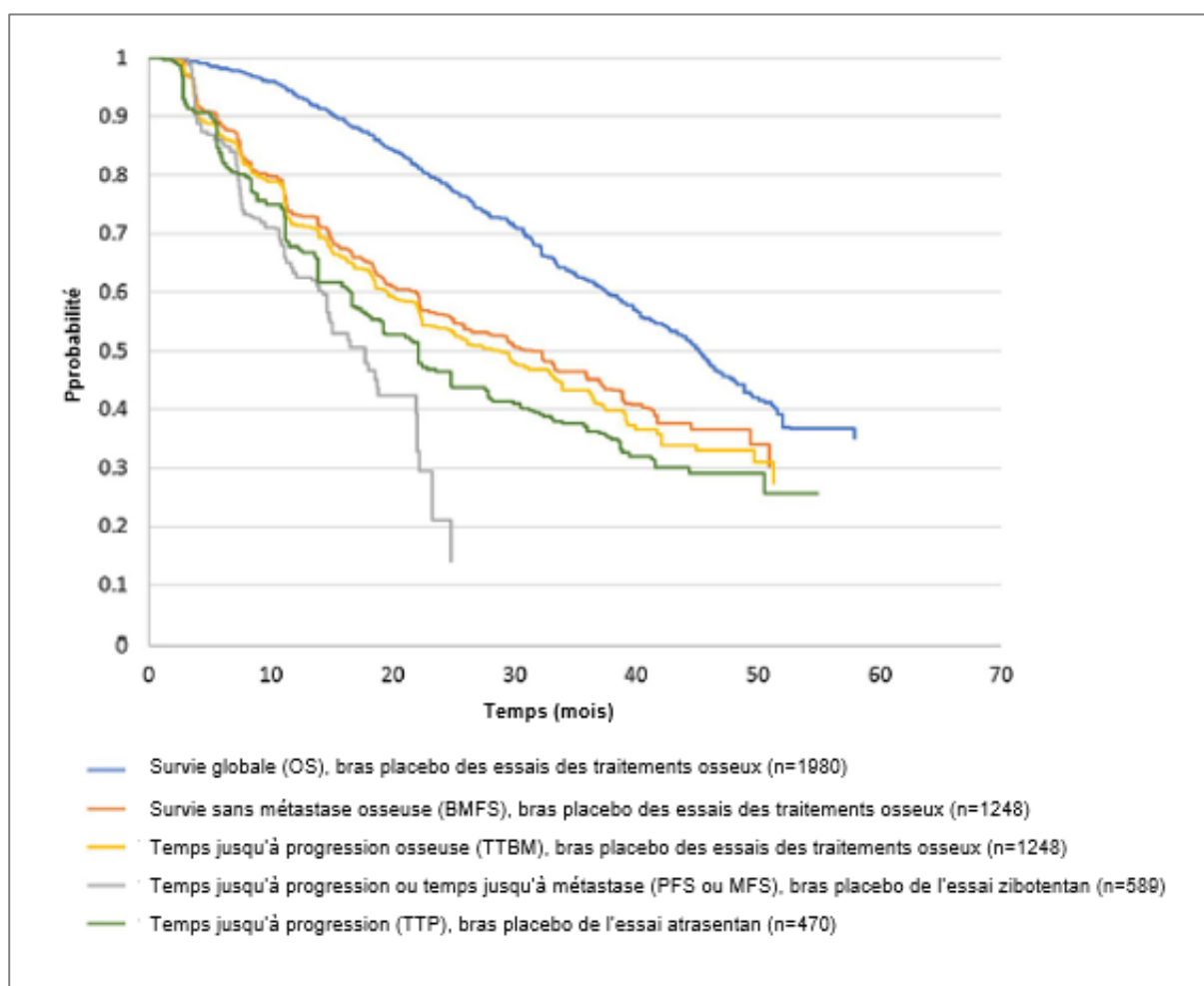
- Etude de Aly et al.

La Figure 11 présente les courbes de Kaplan-Meier agrégées des différents essais cliniques étudiés par Aly et al. Les courbes suivantes y sont représentées :

- La survie globale (OS – *Overall Survival*) des bras placebo des essais de traitements osseux (n=1 980) (courbe bleu),
- La survie sans métastase osseuse (BMFS – *Bone Metastasis Free Survival*) des bras placebo des essais de traitements osseux (n=1 248) (courbe orange),
- Le temps jusqu'aux métastases osseuses (TTBM – *Time To Bone Metastasis*) des bras placebo des essais de traitements osseux (n=1 248) (courbe jaune),
- La survie sans progression (PFS – *Progression Free Survival*) ou sans métastase (MFS – *Metastasis Free Survival*) du bras placebo de l'essai zibotentan (n=589) (courbe grise),
- Le temps jusqu'à progression (TTP – *Time To Progression*) du bras placebo de l'essai atrasentan (n= 470) (courbe verte).

¹⁴ Aly M, Hashim M, Heeg B et col. Time-to-event Outcomes in Men with Nonmetastatic Castrate-resistant Prostate Cancer-A Systematic Literature Review and Pooling of Individual Participant Data. Eur Urol Focus. 2018 Apr 4. pii: S2405-4569(18)30088-9. doi: 10.1016/j.euf.2018.03.010.

Figure 11 : Courbes de Kaplan-Meier des temps jusqu'à évènements dans les essais cliniques sélectionnés (patients nmCRPC). Source : rapport technique de l'industriel.



La médiane de survie globale des données agrégées (courbe bleue) est estimée à 45,3 mois pour la population nmCRPC (haut et bas risque).

Par ailleurs, trois essais cliniques portant sur des populations similaires à celle l'essai SPARTAN (patients nmCRPC HR) sont ressortis de la revue de littérature de Aly et *al.* et sont présentés dans le Tableau 36. Les résultats de survie globale sont également reportés dans ce tableau. Ils sont cohérents avec les résultats présentés ci-dessus avec une survie globale médiane comprise entre 44,8 mois et 46,12 mois. La survie globale est de 53,8 mois dans le modèle (fondée sur une extrapolation des données de SPARTAN par une fonction log-logistique).

Tableau 36 : Essais cliniques publiés chez les patients nmCRPC HR issus de la publication d'Aly et al. Source rapport technique de l'industriel

Référence*	Nb patients inclus	Interventions comparées	Age médian	Médiane de survie globale (SG)
Smith et al. (2012) Smith et al. (2013)	1 432	- Denosumab - Placebo (ADT seule)	Bras contrôle : 74 ans	Bras Placebo : 44,8 mois
Nelson et al. (2008) Smith et al. (2011)	941	- Atrasentan - Placebo (ADT seule)	Bras contrôle : 74 ans	Bras Placebo : 46,12 mois
Smith et al. (2005)	201	- Zoledronib - Placebo (ADT seule)	Bras contrôle : 73 ans	Non atteinte (suivi médian = 24 mois)

* Toutes les études présentées ici sont des essais cliniques contrôlés randomisés.

Enfin, une comparaison des proportions de patients encore en vie à différents points de temps des résultats de l'étude de Aly et al. et de ceux de l'analyse de référence pour le bras ADT seule (extrapolation à partir de la fonction log-logistique) est présentée dans le Tableau 37.

Tableau 37 : Comparaison entre les proportions de patients modélisées et les données de la littérature (Aly et al.). Source : rapport technique de l'industriel.

Mois	% de SG		
	Aly et al.	Analyse de référence (extrapolation de la SG par une fonction log-logistique)	SPARTAN
20 mois	85%	91%	-
30 mois	71%	79%	-
40 mois	58%	67%	Env.75%
45,3 mois	50%	60%	-

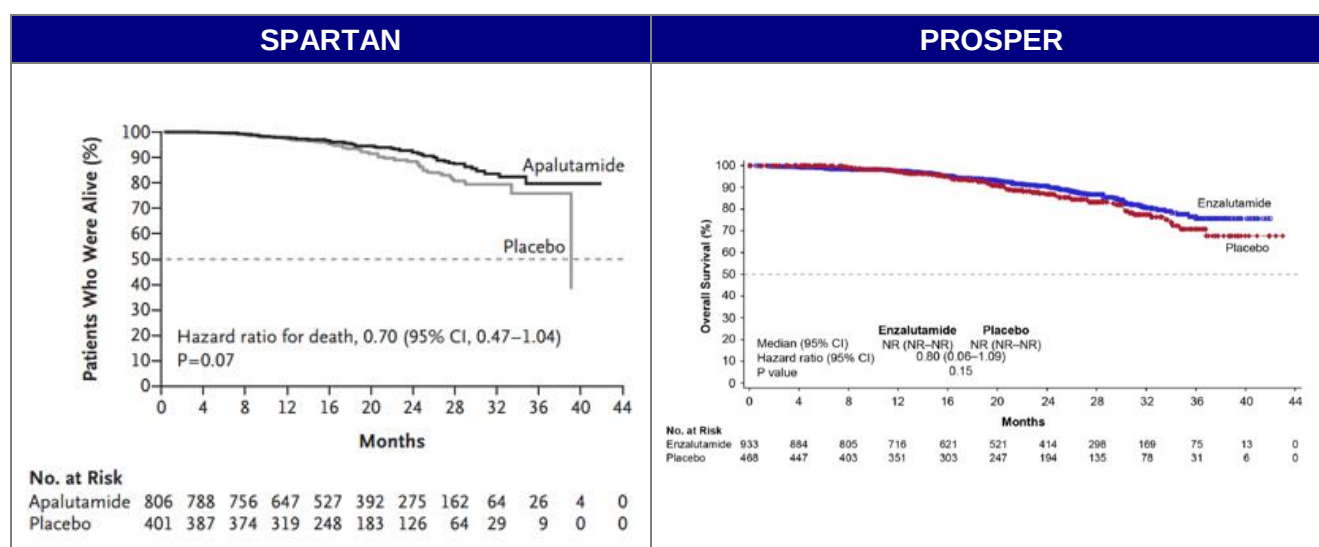
De façon cohérente avec les comparaisons de médianes de SG, les proportions de patients encore en vie pour le bras ADT seule du modèle sont supérieures à celles retrouvées dans la littérature.

- Essai PROSPER

L'essai PROSPER est un essai de phase 3, randomisé évaluant l'enzalutamide (XTANDI®) dans la même indication qu'apalutamide. Dans cet essai, l'enzalutamide est comparé au placebo chez des patients continuant le traitement par ADT malgré leur résistance à la castration (la poursuite de la suppression androgénique est nécessaire afin de maintenir la castration sans pour autant contrôler l'évolution de la maladie).

L'essai PROSPER a été mené sur la même période que l'essai SPARTAN, ainsi ces deux essais sont supposés être comparables en termes de prise en charge et les courbes de SG des bras ADT peuvent être discutées au regard l'une de l'autre. Bien que les caractéristiques des patients à l'inclusion ne soient pas parfaitement comparables, les courbes des bras ADT sont similaires entre les deux essais (cf. Figure 12).

Figure 12 : Courbes de survie globale des essais SPARTAN et PROSPER. Source : rapport technique de l'industriel.



Les figures 13 et 14 ci-dessous représentent les données de survie sans métastase et de survie globale pour le bras ADT seule telles que modélisées et disponibles dans les sources de la littérature identifiées.

Figure 13 : Courbes de survie sans métastase des bras ADT de la littérature et courbe modélisée pour le bras ADT dans le modèle. Source : rapport technique de l'industriel.

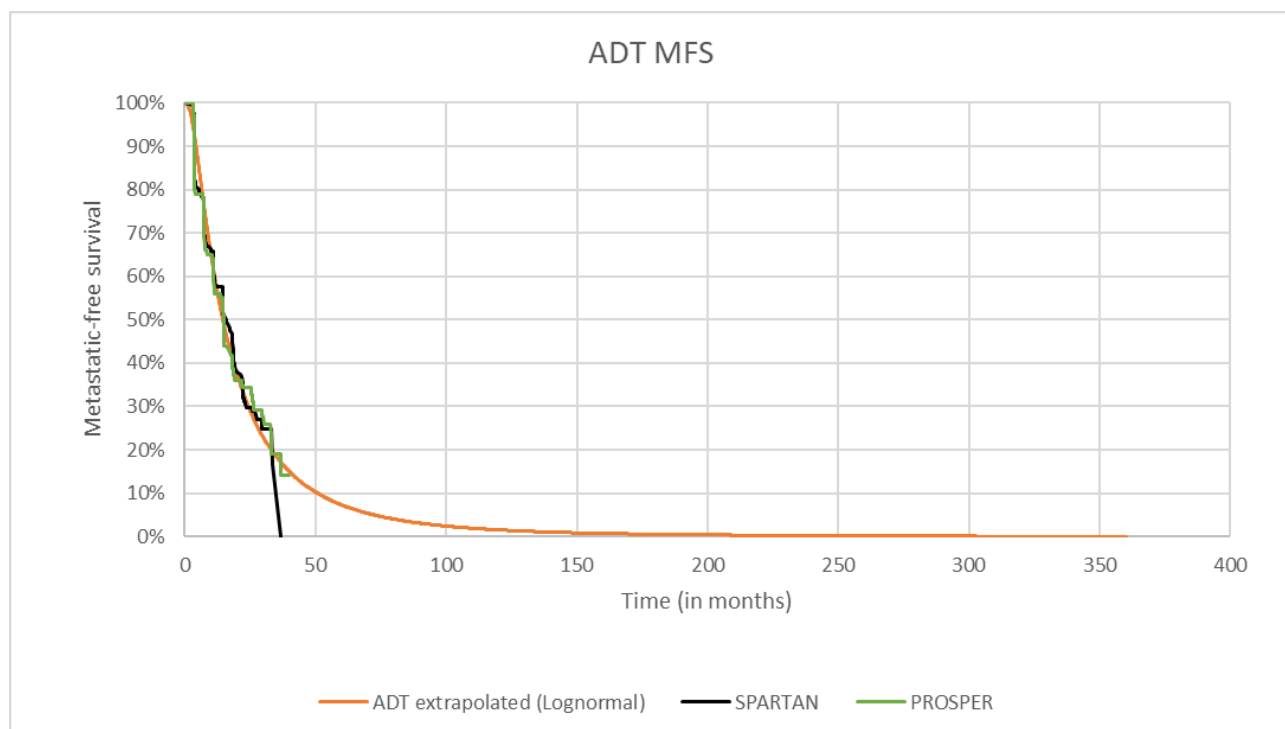
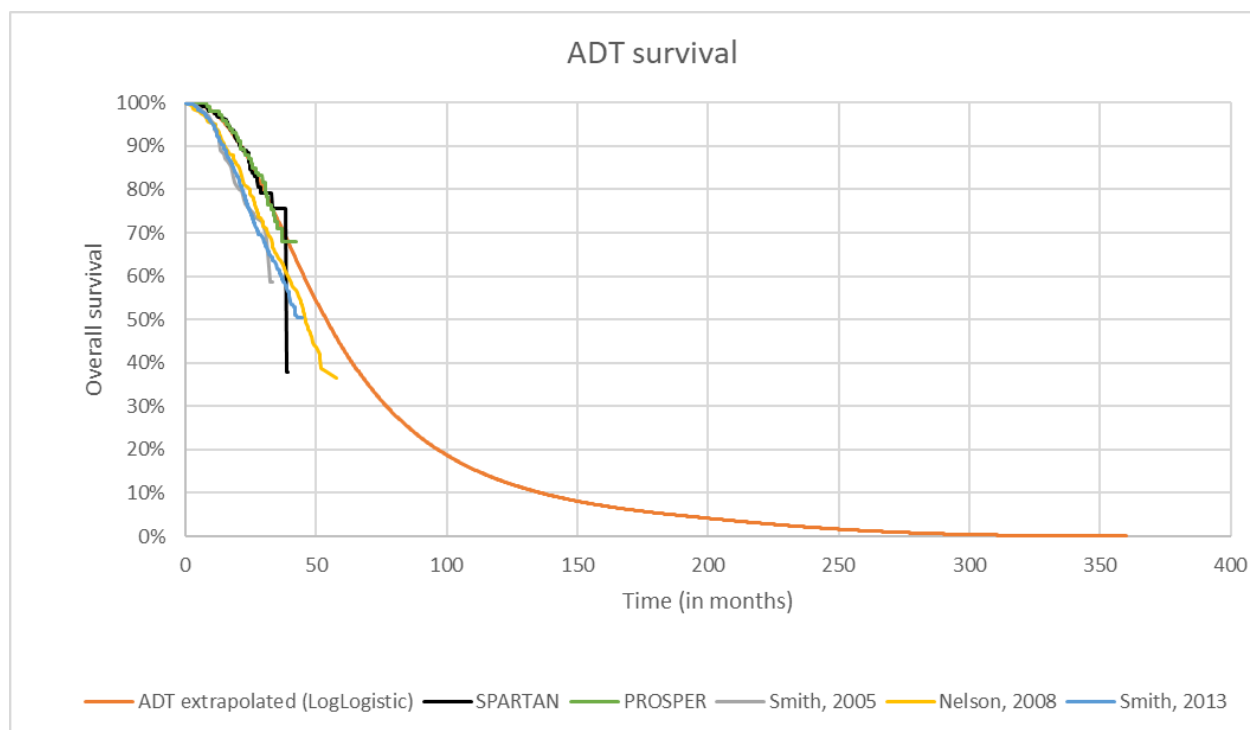


Figure 14 : Courbes de survie globale des bras ADT de la littérature et courbe modélisée pour le bras ADT dans le modèle. Source : rapport technique de l'industriel.



Analyse de la HAS

Les résultats issus de la littérature et de l'essai SPARTAN (y compris ceux issus de la modélisation fondée sur les données de cet essai) sont jugés difficilement comparables. L'argument avancé est que les études disponibles dans la littérature incluent des patients avant l'arrivée des nouvelles hormonothérapies (l'acétate d'abiratéron et l'enzalutamide) au stade mCRPC. Ces traitements ayant contribué à l'allongement des durées de survies des patients à ce stade de la maladie, ils expliqueraient les différentiels de SG observés.

Cet argument est conforté par les données de l'essai PROSPER (mené sur la même période que l'essai SPARTAN). En effet, la prise en charge dans ces deux essais est attendue être comparable et les courbes de SG des bras ADT observées dans ces essais sont similaires.

Par ailleurs, une analyse de sensibilité utilisant la fonction Gompertz pour l'extrapolation de la courbe de survie globale du bras ADT seule de SPARTAN est présentée dans le dossier. En utilisant cette fonction, la médiane de survie extrapolée dans le bras ADT seule est de 42,5 mois, ce qui est plus proche des données observées actuellement disponibles. De cette façon l'incertitude sur la validité des extrapolations de SG peut être quantifiée.

5.7. Résultats présentés par l'industriel

5.7.1. Résultats de l'étude d'efficience

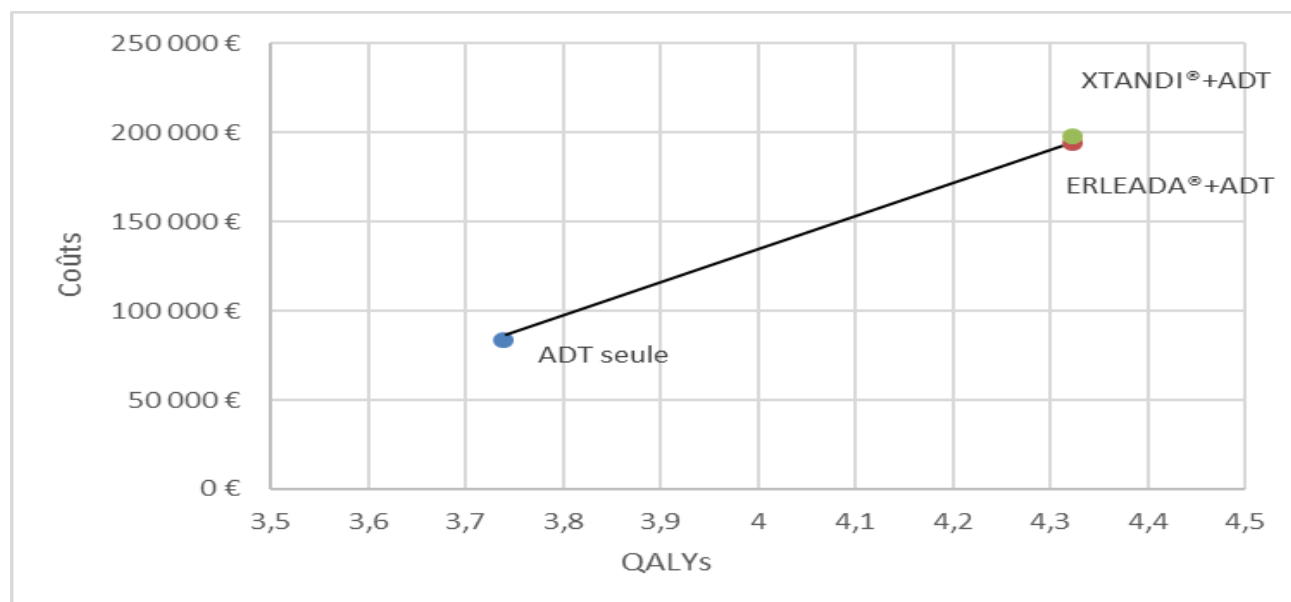
Dans l'analyse de référence retenue par la CEESP (cf. 5.4.2 Méthode d'estimation et intégration des scores d'utilité), le RDCR du traitement par apalutamide+ADT versus ADT seule est de 189 607 €/QALY. Cela représente un gain de 0,584 QALY et de 0,647 années de vie pour un surcoût de 110 746,35 €.

Il convient de noter que du fait des hypothèses d'équivalence faites sur la survie sans métastase, la durée de traitement et la survie globale entre apalutamide+ADT et enzalutamide+ADT, les résultats de la modélisation entre ces deux options de traitement peuvent être considérés comme équivalents. Les seules différences entre ces deux traitements concernent la fréquence des EI (et donc la valorisation en termes de coûts et de désutilités associée) et la répartition des lignes de traitement reçus au stade « Post-métastase » (mCRPC). Compte tenu de ces éléments, le calcul et l'interprétation d'un RDCR entre ces deux options n'apparaissent pas pertinent. Ceci se traduit par la quasi superposition des deux options sur la frontière d'efficience (Figure 15).

Tableau 38 : Résultat de l'analyse de référence retenue par la CEESP. Source : rapport technique de l'industriel.

Intervention	Coûts totaux	Survie (années)	QALY	RDCR	
				Coût/AVG	Coût/QALY
ADT seule	83 248,02 €	4,749	3,7385	Référence	Référence
apalutamide+ADT	193 994,37 €	5,396	4,3225	171 354 €	189 607 € (vs. ADT seule)
enzalutamide +ADT	197 770,85 €	5,396	4,3233	- (AVG identiques)	Non pertinent

Figure 15 : Frontière d'efficience de l'analyse de référence retenue par la CEESP. Source : rapport technique de l'industriel.



5.7.2. Résultats de l'analyse de coût

Tableau 39 : Résultats de l'analyse de coûts. Source : rapport technique de l'industriel.

Coûts	apalutamide+ADT	ADT seule	enzalutamide+ADT
Coût total « Survie sans métastase » (nmCRPC)			
Coût de traitement			
Surveillance des patients			
Evénements Indésirables			
Coût total « Survie post-métastase » (mCRPC)			
Acquisition, administration traitements et suivi			
Surveillance des patients			
Coût de soins de fin de vie			
Coût total	193 994 €	83 248 €	197 771 €

5.7.3. Résultats de santé

Tableau 40 : Résultats de santé. Source : rapport technique de l'industriel.

Résultats	apalutamide+ADT	ADT seule	enzalutamide+ADT
Survie totale (Années)	5,396	4,749	5,396
« Survie sans métastase » (nmCRPC)	3,932	1,762	3,932
« Survie post-métastase » (mCRPC)	1,463	2,987	1,463
Survie ajustée par la qualité de vie totale (QALY)	4,3225	3,7385	4,3233
QALY « Survie sans métastase »	3,1913	1,4294	3,1921
QALY « Survie post-métastase »	1,1312	2,3090	1,1312

5.8. Analyse de l'incertitude

5.8.1. Incertitude liée aux choix structurants de l'évaluation

Méthode

Tableau 41 : Analyses en scénarios conduites sur les choix et hypothèses de modélisation. Source : rapport technique de l'industriel.

Paramètre/hypothèse modifié	Analyse de référence	Analyse en scénario
Taux d'actualisation (Scenarios 1 et 2)	4%	0% 6%
Horizon temporel (Scenario 3)	15 ans	Vie entière 25 ans
Modélisation de la SG d'apalutamide+ADT et ADT seule (Scenario 4)	Extrapolation indépendante	HR de l'essai SPARTAN
Modélisation de la MFS d'enzalutamide+ADT (Scenario 5)	Identique à apalutamide+ADT	HR de la MAIC
Loi choisie pour l'extrapolation de la SG (Scenario 6)	Log-logistique	Gamma
Loi choisie pour l'extrapolation de la MFS (Scenario 7)	Log-normale	Gompertz
Loi choisie pour l'extrapolation de la TTTD (Scenario 8)	Exponentielle	Weibull
Courbe de durée de traitement (Scenario 9)	TTTD	MFS
Coûts des événements indésirables (Scenario 10)	Inclus	Exclus
Décréments d'utilité liés aux événements indésirables (Scenario 11)	Inclus	Exclus
Estimation de la fréquence des EI (Scenario 12)	Sans pondération	Pondération
Distribution des traitements au stade métastatique (Scenario 13 et 14)	Avis d'experts	- Distribution identique quel que soit le traitement antérieur - Sans coût de traitement métastatique

L'incertitude liée au prix du produit est testée en utilisant trois prix différents de l'analyse de référence :

- [REDACTED] par rapport à l'analyse de référence,
- [REDACTED] par rapport à l'analyse de référence,
- [REDACTED] par rapport à l'analyse de référence.

Résultats

Tableau 42 : Résultats des analyses en scénario sur le prix d'apalutamide. Source : rapport technique de l'industriel.

	Coût total Apalutamide+ADT	RDCR (variation)
Analyse de référence	193 994,37 €	189 607 €/QALY
Prix [REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Prix [REDACTED] %	[REDACTED]	[REDACTED]
Prix [REDACTED]	[REDACTED]	apalutamide+ADT est dominé par enzalutamide+ADT

Tableau 43 : Résultats des analyses en scénarios. Source : rapport technique de l'industriel.

Analyse en scénario	Coût total Apalutamide+ADT	QALY Apalutamide+ADT	Coût différentiels	QALY différentiels	RDCR (€/QALY)	Variation/ Basecase
Analyse de référence	193 994,37 €	4,32	110 746 €	0,58	189 607 €	-
Taux d'actualisation à 0% pour les coûts et les résultats (Scénario 1)	221 285,25 €	5,09	130 350 €	0,76	171 913 €	-10,3%
Taux d'actualisation à 6% pour les coûts et les résultats (Scénario 2)	182 813,93 €	4,02	102 823 €	0,52	198 576 €	+4,5%
HT 25 ans (Scénario 3)	195 607,16 €	4,46	111 840 €	0,63	177 700 €	-6,7%
HR SG d'apalutamide+ADT vs ADT – SPARTAN (Scénario 4)	192 171,60 €	4,59	108 923,58 €	0,85	128 384 €	-47,7%
HR MFS d'enzalutamide+ADT vs ADT – MAIC (Scénario 5)	193 994,37 €	4,32	110 746 €	0,58	189 607 €	Pas de variation Enzalutamide+ADT dominé
loi choisie pour l'extrapolation de la SG – loi Gamma (Scénario 6)	162 411,78 €	3,88	80 270 €	0,59	135 435 €	-40,0%
loi choisie pour l'extrapolation de la MFS – loi Gompertz (Scénario 7)	178 001,76 €	4,27	92 532 €	0,54	171 019 €	-10,9%
loi choisie pour l'extrapolation de la TTD – loi Weibull (Scénario 8)	197 831,12 €	4,32	114 583 €	0,58	196 167 €	+3,3%
Durée de traitement identique à la MFS (Scénario 9)	226 102,72 €	4,32	142 855 €	0,58	244 569 €	+22,5%
Exclusion du coût des événements indésirables (Scénario 10)	193 446,74 €	4,323	110 742,95 €	0,584	189 602 €	-0,1%
Exclusion des désutilités liées aux EI (Scénario 11)	193 994,37 €	4,324	110 746,36 €	0,584	189 563 €	-0,1%
Pondération de la fréquence des EI (Scénario 12)	194 183,35 €	4,32	110 878,66 €	0,58	189 962 €	+0,2%
Distribution des traitements au stade métastatique identique quel que soit le traitement antérieur (Scénario 13)	175 560,46 €	4,32	€ 107 916,70	0,58	€ 184 763	-2,6%
Pas de traitement au stade métastatique (Scénario 12)	141 576,25 €	4,32	€ 118 108,99	0,58	€ 202 213	+6,6%

5.8.2. Incertitude liée aux données entrées dans le modèle

► Analyse de sensibilité déterministe

Méthode

Tableau 44 : Paramètres testés dans les analyses de sensibilité déterministes. Source : rapport technique de l'industriel.

Paramètre	Référence	Borne basse	Borne haute	Source
Caractéristiques de la population				
Age	73,9	58	89	IC95%
Poids	87	50	124	IC95%
Surface corporelle	2,04	1,64	2,44	+/-20%
Utilité				
Etat « Survie sans métastase » (stade nmCRPC)	0,812	0,806	0,818	IC95%
Etat « Survie post-métastase » (stade mCRPC) (données SPARTAN)	0,0,773	0,567	0,693	IC95%
Coût de traitement				
Coûts acquisition apalutamide	██████	██████	██████	+/-20%
Coûts acquisition enzalutamide	40 481,96	32 385,57	48 578,35	+/-20%
Coûts acquisition et administration des traitements Post-métastase – Après apalutamide+ADT	82 045,49	65 636,39	98 454,58	+/-20%
Coûts acquisition et administration des traitements Post-métastase – Après ADT seule	72 382,85	57 906,28	86 859,42	+/-20%
Coûts acquisition et administration des traitements Post-métastase – Après enzalutamide+ADT	87 511,62	70 009,29	105 013,94	+/-20%
Coût de suivi et surveillance				
Fin de vie	5 222,72	4 178,18	6 267,26	+/-20%
Coût initiation –apalutamide+ADT	462,62	370,10	555,14	+/-20%
Coût initiation – ADT seule	462,62	370,10	555,14	+/-20%
Coût initiation –enzalutamide+ADT	462,62	370,10	555,14	+/-20%
Coût 6 premiers mois – apalutamide+ADT	729,27	583,42	875,12	+/-20%
Coût 6 premiers mois – ADT seule	729,27	583,42	875,12	+/-20%
Coût 6 premiers mois –enzalutamide+ADT	729,27	583,42	875,12	+/-20%
Coût après 6 mois (coût annuel) – apalutamide+ADT	419,64	335,71	503,57	+/-20%
Coût après 6 mois (coût annuel) – ADT seule	419,64	335,71	503,57	+/-20%
Coût après 6 mois (coût annuel) – enzalutamide+ADT	419,64	335,71	503,57	+/-20%
Coût « survie post-métastase » (stade mCRPC) (coût annuel) - après apalutamide+ADT	3 394,54	2715,63	4 073,45	+/-20%
Coût « survie post-métastase » (stade mCRPC) (coût annuel) - après ADT seule	3 386,96	2709,56	4 064,35	+/-20%
Coût « survie post-métastase » (stade mCRPC) (coût annuel) - après enzalutamide+ADT	3 396,55	2717,24	4 075,86	+/-20%
Coût des EI				
Coût des EI pour apalutamide+ADT	736,61	589,29	883,93	+/-20%

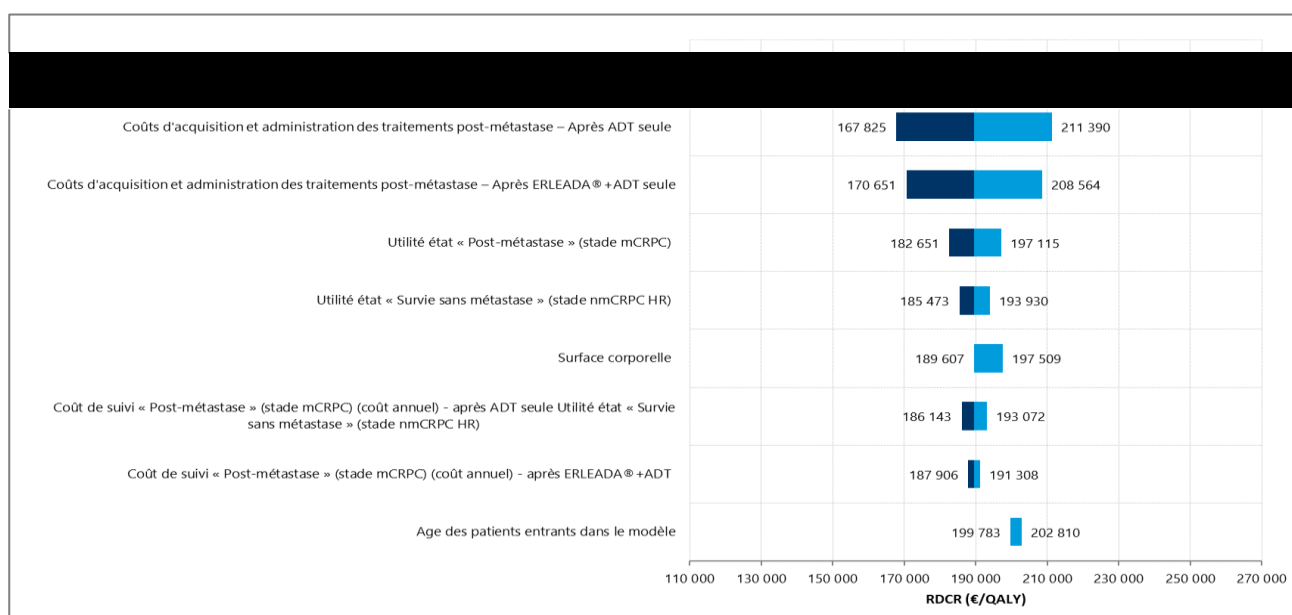
Paramètre	Référence	Borne basse	Borne haute	Source
Coût des EI pour ADT seule	600,91	480,72	721,09	+/-20%
Coût des EI pour enzalutamide+ADT	403,33	322,66	484,00	+/-20%
Désutilité				
Désutilité des EI pour apalutamide+ADT	-0,028	-0,022	-0,034	+/-20%
Désutilité des EI pour ADT seule	-0,021	-0,02	-0,02	+/-20%
Désutilité des EI pour enzalutamide+ADT	-0,019	-0,02	-0,02	+/-20%

Résultats

Tableau 45 : Résultats sur les 10 paramètres testés ayant le plus d'impact sur le RDCR. Source : rapport technique de l'industriel.

Paramètre	Bas	Haut	Etendue de la variation
Résultat de l'analyse de référence	189 607 €		
Coût acquisition d'apalutamide			
Coûts acquisition et administration des traitements post-métastase – Après ADT seule	167 824,55 €	211 390,38 €	43 565,83 €
Coûts acquisition et administration des traitements post-métastase – Après apalutamide+ADT	170 650,54 €	208 564,39 €	37 913,85 €
Utilité état « Survie post-métastase » (stade mCRPC)	182 650,92 €	197 114,89 €	14 463,96 €
Utilité état « Survie sans métastase » (stade nmCRPC)	185 473,06 €	193 930,40 €	8 457,34 €
Surface corporelle	189 607,46 €	197 509,34 €	7 901,87 €
Coût de suivi « Survie post-métastase » (stade mCRPC) (coût annuel) - après ADT	186 143,19 €	193 071,74 €	6 928,55 €
Coût de suivi « Survie post-métastase » (stade mCRPC) (coût annuel) - après apalutamide+ADT	187 906,48 €	191 308,45 €	3 401,98 €
Age des patients entrant dans le modèle	199 783,07 €	202 809,74 €	3 026,67 €

Figure 16 : Diagramme de Tornado. Source : rapport technique de l'industriel.



► Analyses de sensibilité probabiliste

Méthode

Le choix des familles de loi sélectionnées repose sur les distributions attendues de la moyenne du paramètre et de ses valeurs possibles. Les lois de probabilités associées aux variables ont été sélectionnées selon les caractéristiques de leur distribution et sont présentées dans le Tableau 46. Il est recommandé d'utiliser une loi Log-normale ou Gamma pour les distributions asymétriques avec une queue de distribution étalée vers la droite. La loi Log-normale est recommandée pour les Hazard-Ratios, et la loi Beta est recommandée pour les distributions binomiales.

Les analyses de sensibilité probabilistes réalisées sont fondées sur 1 000 itérations du modèle. La méthode utilisée pour la génération de la courbe d'acceptabilité multi-options est celle du bénéfice net.

Tableau 46 : paramètres inclus dans l'analyse de sensibilité probabiliste. Source : rapporte technique de l'industriel.

Variable	Statistique descriptive Moyenne (écart-type)	Loi de probabilité
Données d'utilité		
Stade nmCRPC	0,812 (0,006)	Loi Beta
Stade mCRPC	0,773 (0,015) (Analyse de référence CEESP)	Loi Beta
Désutilité apalutamide+ADT	-0,0208 (0,0021)	Loi Beta
Désutilité ADT	-0,0193 (0,0019)	Loi Beta
Désutilité enzalutamide+ADT	-0,0105 (0,0011)	Loi Beta
Données de coût		
Coût d'administration	346,27 (34,63)	Loi Gamma
Coût de transport	79,98 (8)	Loi Gamma
Coût des traitements consécutifs	- Après apalutamide+ADT : 82 045,49 € (8 204,549 €) - Après ADT seule : 72 382,85 € (7 238,285 €) - Après enzalutamide+ADT : 87 511,62 € (8 751,162 €)	Loi Gamma
Coût des ADT	- Au stade nmCRPC : 1 817,57 € (181,76 €) - Au stade mCRPC : 2 102,55 € (210,25 €)	Loi Gamma
Coût de fin de vie	5 222,72 (522,27)	Loi Gamma
Coût de surveillance – initiation des comparateurs	462,62 (46,26)	Loi Gamma
Coût de surveillance – jusqu'à 6 mois	729,27 (72,93)	Loi Gamma
Coût de surveillance – après 6 mois	419,64 (41,96)	Loi Gamma
Coût de surveillance au stade mCRPC	- Après apalutamide+ADT : 3 394,54 € (339,45 €) - Après ADT seule : 3 386,96 € (338,69 €) - Après enzalutamide+ADT : 3 396,55 € (339,66 €)	Loi Gamma
Coûts des événements indésirables	- apalutamide+ADT : 547,63 € (54,76 €) - ADT seule : 544,23 € (54,42 €) - enzalutamide+ADT : 272,08 € (27,21 €)	Loi Gamma

Résultats

Les résultats des 1 000 simulations de l'analyse probabiliste sont majoritairement situés dans le quadrant Nord-Est du plan coût-efficacité signifiant que le traitement par apalutamide+ADT est plus cher et plus efficace que le traitement par ADT seule.

15 simulations sont situées en dehors de ce quadrant et se situent dans le quadrant Nord-Ouest signifiant que le traitement par apalutamide+ADT est plus cher et moins efficace que le traitement par ADT seule.

Figure 17 : nuage de points de l'analyse probabiliste. Source : Rapport technique de l'industriel.

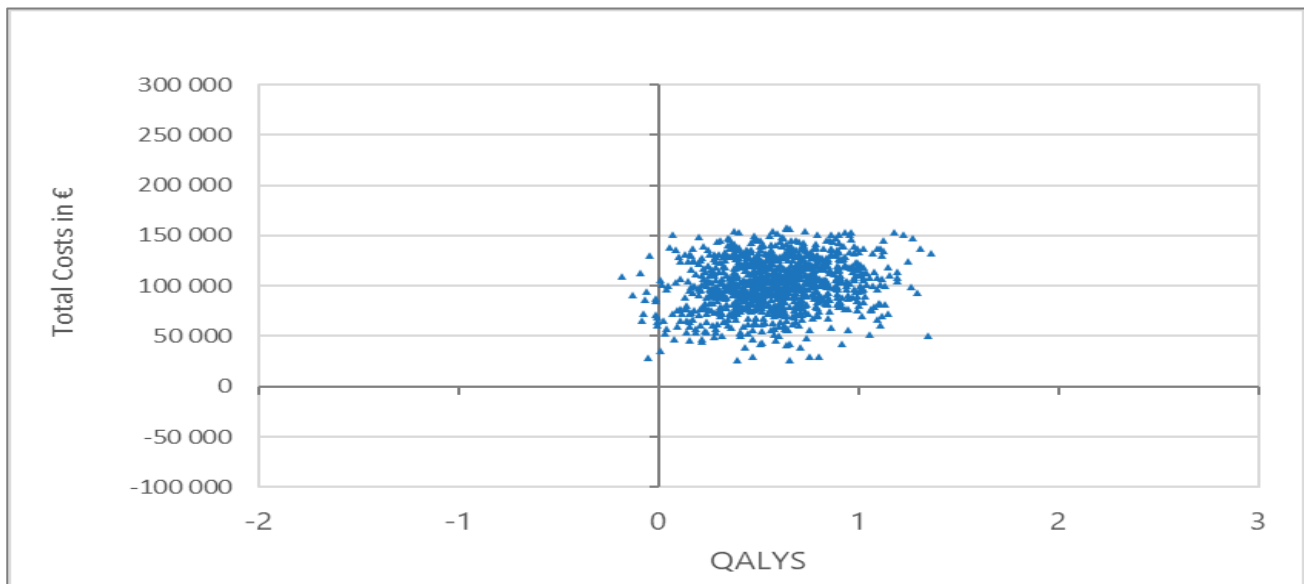
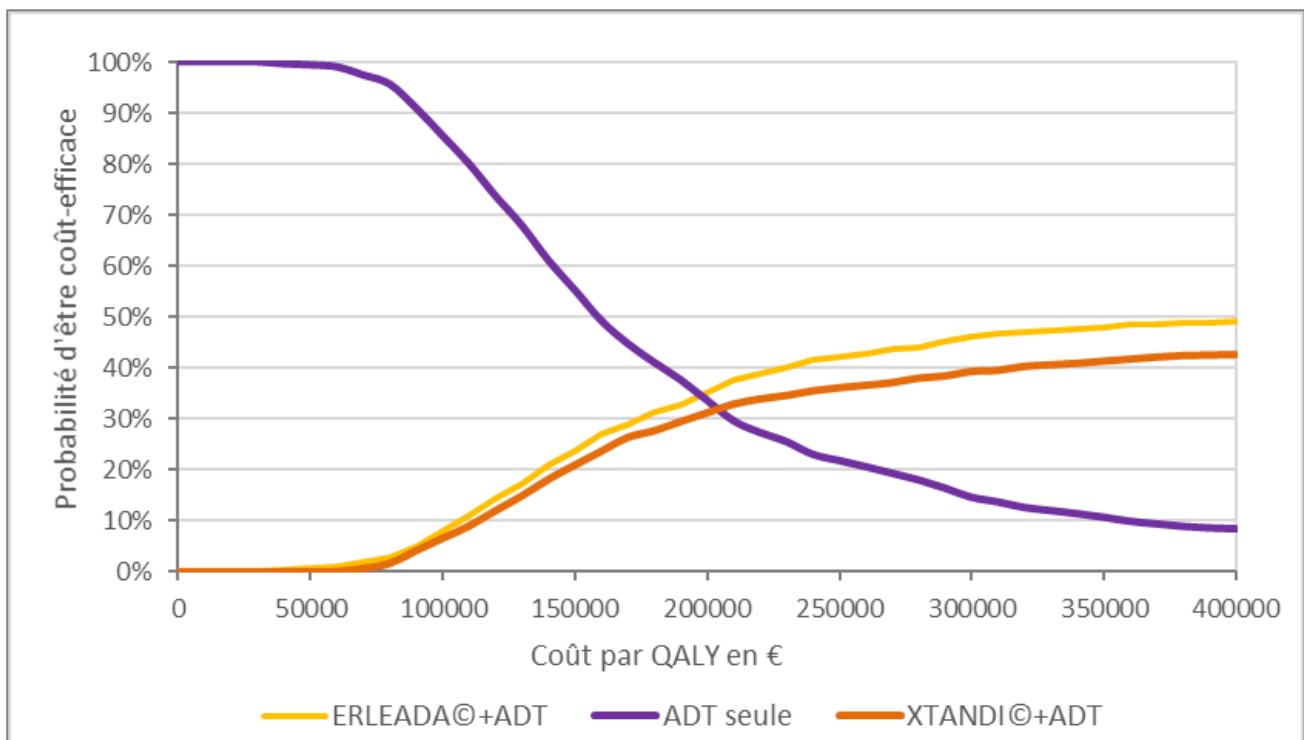


Figure 18 : Courbes d'acceptabilité. Source : Rapport technique de l'industriel.



5.8.3. Analyse complémentaire

Une analyse complémentaire proposée par JANSSEN utilise les données de qualité de vie l'essai LATITUDE pour valoriser l'état de santé « survie post-métastase ». L'argumentaire soutenant ce choix est que la valeur d'utilité observée en post-métastase chez les patients de l'essai SPARTAN ne reflète pas la sévérité des patients mCRPC du fait d'un nombre restreint de progressions symptomatiques observées (cf. 5.4.2 Méthode d'estimation et intégration des scores d'utilité).

Tableau 47 : résultats de l'analyse complémentaire. Source : rapport technique de l'industriel.

Intervention	Coûts totaux	Survie (années)	QALYs	RDCR	
				Coût/AVG	Coût/QALY
ADT seule	83 248,02€	4,749	3,3105	Référence	Référence
apalutamide+ADT	193 994,37 €	5,396	4,1129	171 354	138 021 € (vs. ADT seule)
enzalutamide+ADT	197 770,85 €	5,396	4,1136	- (AVG identiques)	Non pertinent

Les résultats de cette analyse complémentaire ne modifient pas la frontière d'efficience ni ne modifie les conclusions comparativement à l'analyse de référence. Le nombre de QALY lié au traitement par apalutamide+ADT est diminué de 5% (-0,210 QALY). Le RDCR lié à cette analyse diminue de 27%.

Par ailleurs les résultats de l'analyse probabiliste (Figure 19 et Figure 20) montrent que seules 2 simulations (sur 1 000) sont situées dans le quadrant Nord-Ouest (versus 15 en analyse de référence).

Figure 19 : Résultats de l'analyse probabiliste sur l'analyse complémentaire. Source : rapport technique de l'industriel.

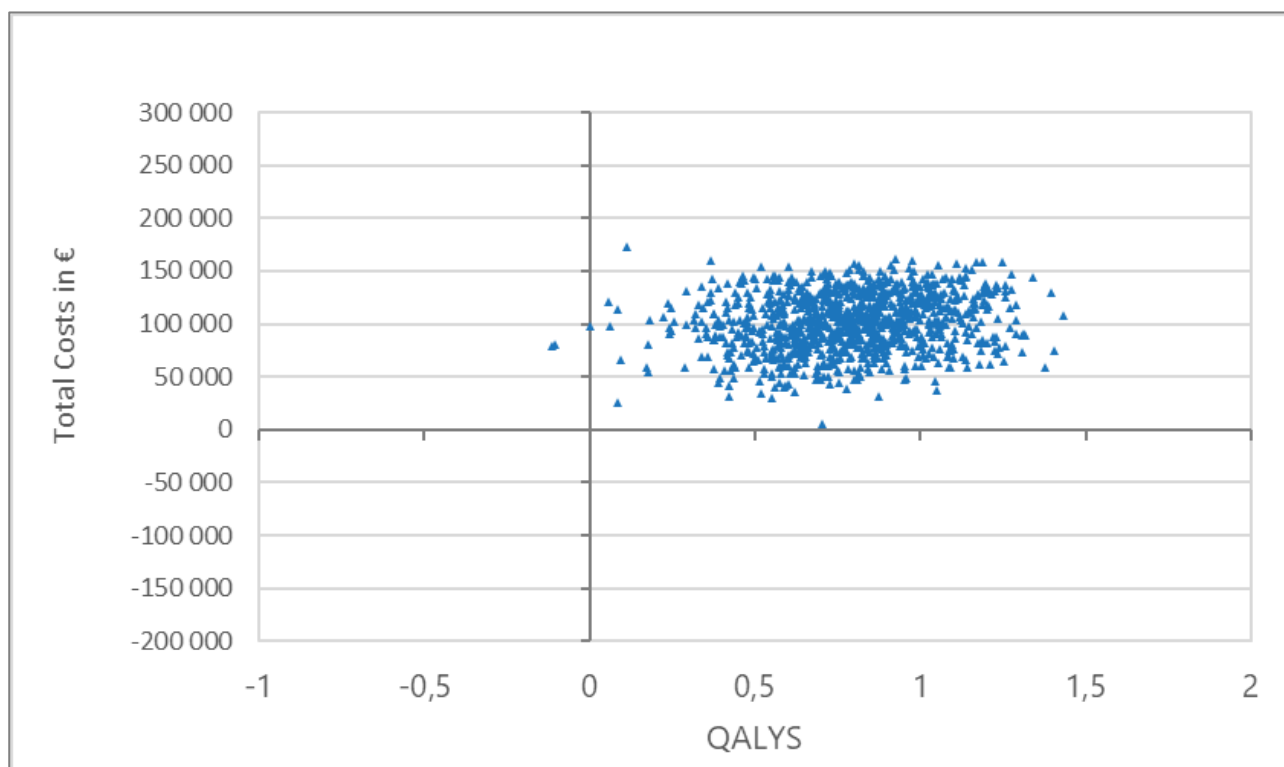
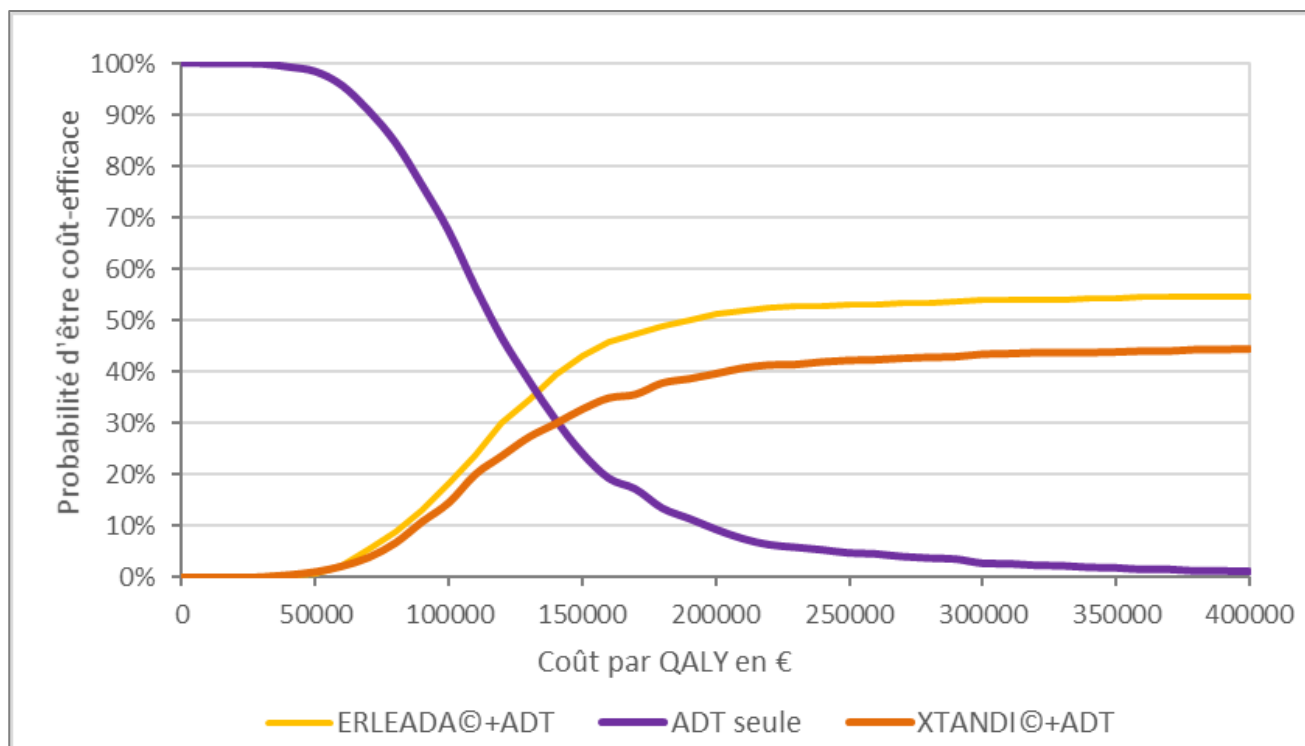


Figure 20 : Courbes d'acceptabilité de l'analyse complémentaire. Source : rapport technique de l'industriel.



5.9. Discussion et conclusion

5.9.1. Discussion par l'industriel des résultats

L'industriel conclut que :

- Les résultats montrent que les coûts d'acquisition des traitements (« survie sans métastase ») et les coûts d'acquisition de traitement des lignes ultérieures (« survie post-métastase ») représentent la majeure partie des coûts totaux.
- Les résultats des analyses de sensibilité probabiliste et déterministe permettent d'établir la robustesse des résultats. Seul le paramètre de coût d'acquisition d'apalutamide génère une variation importante du RDCR de l'ordre de [REDACTED]. Cet impact s'explique par la part importante que représente les coûts d'acquisition des traitements dans le coût total ([REDACTED]).
- Les scénarios ayant un impact important sur le résultat du modèle sont l'utilisation du HR de l'essai SPARTAN pour modéliser la survie globale d'apalutamide+ADT (-47,7%), l'utilisation du HR de la MAIC pour modéliser la survie sans métastase de enzalutamide+ADT (enzalutamide+ADT est alors dominé), l'utilisation de la courbe de survie sans métastase (MFS) pour modéliser la durée de traitement (+22,5%), l'utilisation de la fonction Gamma pour modéliser les courbes de survie globale (-31,5%).

5.9.2. Analyse et conclusion de la HAS

Compte tenu des hypothèses d'équivalence (MFS, SG, durée de traitement) formulées entre le traitement par enzalutamide+ADT et apalutamide+ADT du fait de l'absence de comparaison permettant de conclure de façon méthodologiquement fiable entre les deux produits, les résultats de la modélisation ne permettent pas de positionner ces deux produits l'un par rapport à l'autre.

Les principales sources de variation des résultats dans l'analyse proposée concernent le prix d'apalutamide et la modélisation de la survie globale. Ce dernier aspect est d'autant plus source d'incertitude que la médiane de SG n'a pas été atteinte pour le bras apalutamide+ADT dans l'essai clinique SPARTAN. Un scénario extrême sans gain de survie globale au-delà de la durée d'essai clinique pour apalutamide+ADT par rapport à ADT seule a été modélisé par le SEESP (correspondant à l'absence d'extrapolation de l'effet d'apalutamide+ADT sur la SG au-delà des données disponibles). Le RDCR serait alors de 310 407 €/QALY soit une augmentation de 64 % par rapport à l'analyse de référence.

Les séquences de traitements administrées après un traitement par hormonothérapie de nouvelle génération au stade non métastatique ressortent également comme un paramètre central de l'efficience du traitement du cancer de la prostate non métastatique à haut risque de développer une maladie métastatique. Leur coût impacte fortement le RDCR calculé dans le cadre de l'analyse de référence. La définition de ces séquences dans l'analyse proposée repose sur l'avis d'expert et ne correspond pas aux données observées dans le cadre de l'essai clinique SPARTAN dont proviennent les données d'efficacité.

De plus, les données de qualité de vie post-progression métastatique disponibles et utilisées dans l'évaluation présentée (analyse de référence et analyse complémentaire) sont sujettes à débat quant à leur capacité à rendre compte de l'état de santé des patients ayant progressés après un traitement avant l'apparition d'une maladie métastatique. Les données de l'essai SPARTAN (analyse de référence) ne semblent pas permettre de rendre compte de l'évaluation future et en particulier symptomatique de la maladie, alors que les données de l'essai LATITUDE (analyse complémentaire) n'ont pas été recueillies parmi la population d'analyse et pourraient ne pas être transposables à la situation évaluée. Un écart de 27% de la valeur du RDCR est estimé entre ces deux analyses proposées.

En conclusion, la modélisation post-progression métastatique est très incertaine, qu'il s'agisse des données de SG, de qualité de vie ou de coûts des traitements ultérieurs.

6. Annexe 4 – 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.

ECHANGE TECHNIQUE

Evaluation médico-économique d'apalutamide dans le traitement des hommes atteints d'un cancer de la prostate résistant à la castration non métastatique (nmCRPC) avec un risque élevé de développer une maladie métastatique

Les éléments en gras doivent être traités en priorité.

Lorsque des modifications de l'analyse de référence sont demandées, l'ensemble des analyses de sensibilité mises à jour doit être fourni.

Les rapports techniques mis à jour suite à l'échange technique doivent être fournis, en identifiant clairement les éléments modifiés, ainsi que les modèles Excel associés.

Analyse de référence actuelle	Modifications proposées	Question
Horizon temporel : 25 ans	15 ans	3
Courbe de référence ADT+apalutamide	Courbe de référence ADT seule	5
Estimation de la SG : extrapolation indépendante des courbes ADT seule et ADT+apalutamide	Application d'un HR ADT+apalutamide à la courbe ADT seule	7
Estimation de la MFS : HR de la MAIC ADT+enzalutamide appliqué à la courbe ADT+apalutamide	HR enzalutamide+ADT versus ADT seule appliqué à la courbe de référence ADT seule	9
Estimation de la durée de traitement par apalutamide+ADT : modèle paramétrique log-normal	Modèle paramétrique Exponentielle	11
El : pondération de la fréquence de survenue	Pas de pondération de la fréquence de survenue	13
Utilité « post-métastase » : source LATITUDE	Source SPARTAN	17

Données cliniques

1. Pouvez-vous préciser la différence entre les deux dernières catégories de décès dans le tableau 16 ('Un El ayant entraîné le décès' et 'décès observés pendant le traitement et pendant les 28 jours suivant son arrêt') ? Pouvez-vous détailler les neuf décès, non liés au traitement, de la catégorie 'Un El ayant entraîné le décès' ?
2. Pouvez-vous nous fournir le rapport final de l'ATU et discuter des caractéristiques des patients et des résultats comparativement à ceux de l'essai SPARTAN ?

Choix structurants

Horizon temporel

3. **Compte tenu des caractéristiques des patients ciblés (notamment, des patients à haut risque de développer une maladie métastatique, avec un âge médian de 74 ans d'après l'essai SPARTAN) et de l'histoire naturelle de la maladie (environ 5% de patients en vie dans le bras ADT seule, horizon temporel retenu dans l'évaluation du CADTH), il est attendu qu'un horizon temporel à 15 ans soit retenu en analyse de référence. D'autres horizons temporels peuvent être testés en scénario**

Modélisation

Modèle

4. **Pour les patients ayant progressé au stade métastatique, il n'est pas fait de distinction entre les patients symptomatiques et les patients asymptomatiques, or la prise en charge actuelle est conditionnée par cette définition. Ceci pourrait impacter les traitements reçus et les valeurs d'utilité associées à l'état post-métastase. Pouvez-vous discuter, et le cas échéant tester en analyse de sensibilité, cette hypothèse ?**

Méthode d'estimation des courbes de survie

5. **Dans le cadre de la MAIC, il est attendu que la courbe de référence, à partir de laquelle les HR sont appliquées, soit la courbe ADT seule, pour laquelle le plus de données sont disponibles, sauf justification contraire.**
6. **Pouvez-vous expliquer pourquoi le tableau 26 (RT p.73) présente des critères AIC/BIC commun pour apalutamide+ADT et ADT seule au lieu de valeurs spécifiques à chaque traitement ? Pouvez-vous présenter ces critères indépendamment, à minima pour ADT seule ?**
7. **Estimation de la survie globale pour apalutamide+ADT et ADT seule : étant donné que l'hypothèse de proportionnalité des risques est respectée pour apalutamide+ADT versus ADT seule au sein de l'essai SPARTAN :**
 - a. **pourquoi ne pas avoir appliqué un HR entre ces deux traitements ? (cf. tableau 32 p.84, faisant référence à la fonction log-logistique pour les deux bras)**
 - b. **il est attendu que soit appliqué en analyse de référence le HR apalutamide+ADT versus ADT seule issu de la MAIC ;**
 - c. **il est attendu que soit testé en scénario, accompagné des analyses de sensibilité, le HR original apalutamide+ADT versus ADT seule issu de l'essai SPARTAN sans appariement des patients (HR 0,700 IC95% (0,472 ; 1,038)).**
8. **Il est attendu que la publication de Wallis et al. 2018 soit davantage discutée et que les résultats soient comparés à ceux issus de la MAIC conduite par l'industriel dans le cadre du présent dossier.**
9. **Estimation des courbes de survie du comparateur enzalutamide+ADT :**
 - a. **Pouvez-vous détailler la vérification de l'hypothèse de proportionnalité des risques pour le comparateur enzalutamide+ADT par rapport au traitement de référence retenu ADT seule, pour la MFS et la SG, permettant l'application d'un HR dans le cadre de la MAIC ?**
 - b. **Si l'hypothèse de proportionnalité des risques est respectée, il est attendu que**
 - i. **pour la MFS : le HR enzalutamide+ADT versus ADT seule soit appliqué à la courbe de référence ADT seule en analyse de référence et qu'une**

hypothèse conservatrice d'équivalence des courbes de survie entre apalutamide+ADT et enzalutamide+ADT soit testée en scénario, accompagné des analyses de sensibilité.

- ii. **Pour la SG : une hypothèse conservatrice d'équivalence des courbes de survie entre apalutamide+ADT et enzalutamide+ADT soit formulée.**
- c. **Si l'hypothèse de proportionnalité des risques n'est pas respectée, compte tenu des résultats non significatifs issus de la MAIC, pour la SG et la MFS, il est attendu que soit formulée une hypothèse conservatrice d'équivalence des courbes de survie entre apalutamide+ADT et enzalutamide+ADT.**

Tableau. Synthèse des modifications sur l'estimation des courbes de survie

	Traitements	Dossier initial	Proposition
Survie globale	ADT seule	Modèle paramétrique	Modèle log-logistique
	ADT+apalutamide	log-logistique	HR MAIC (HR SPARTAN en AS)
	ADT+enzalutamide	Hypothèse d'équivalence avec ADT+apalutamide	Hypothèse d'équivalence avec ADT+apalutamide
Survie sans métastase	ADT seule	Modèle paramétrique	Modèle log-normal
	ADT+apalutamide	log-normal	Modèle log-normal
	ADT+enzalutamide	HR vs ADT+apalutamide	MAIC HR MAIC vs ADT seule (si proportionnalité vérifiée, sinon équivalence)

10. Pouvez-vous présenter les courbes modélisées des trois traitements (apalutamide+ADT, ADT seule et enzalutamide+ADT) sur un même graphe pour la SG et pour la MFS ?
11. **Estimation de la durée de traitement par apalutamide+ADT : il est attendu que soit retenu en analyse de référence la distribution Exponentielle (distribution présentant le meilleur ajustement) et testé en scénario la distribution de Weibull (médiane extrapolée la plus proche de la médiane observée dans l'essai SPARTAN).**

Événements indésirables

12. Pouvez-vous confirmer que seuls les EI liés aux traitements sont pris en compte ?
13. **Il est attendu en analyse de référence qu'aucune pondération ne soit appliquée sur la fréquence de survenue des EI. L'analyse pondérée pourra être présentée en scénario.**
14. Comment expliquez-vous qu'il y ait plus d'EI modélisés dans le bras ADT seule que le bras ADT+apalutamide alors que plus d'EI sont observés pour le bras ADT+apalutamide dans l'essai SPARTAN ? Il est attendu que la modélisation reflète le profil de tolérance observé dans l'essai clinique.
15. Pouvez-vous expliciter la prise en compte de la récurrence et du moment de survenue des EI modélisés ?
16. Pouvez-vous comparer et discuter le profil de tolérance des patients traités par ADT seule dans l'essai SPARTAN à celui des patients dans l'essai PROSPER ?

Données d'utilités

17. Il y a une incohérence dans le rapport technique sur la source retenue en analyse de référence pour les utilités de l'état « post-métastatique » (cf. tableau 38 et tableau 39). Le choix de privilégier LATITUDE n'est pas assez justifié, conduit à une hétérogénéité des sources et n'est pas conservateur (+35 % en AS). Il est attendu que la valeur d'utilité issue de l'étude SPARTAN soit retenue en analyse de référence pour l'état « Post-métastase ». La valeur issue de l'étude LATITUDE est présentée en analyse en scénario.
18. Pouvez-vous discuter de la comparabilité des populations de l'étude LATITUDE et SPARTAN ?
19. Pouvez-vous détailler l'impossibilité d'utiliser des données issues de l'étude SPARTAN pour estimer les désutilités associées aux EI ?

Données de coûts

20. Pouvez-vous discuter le choix des traitements ultérieurs retenus au regard des données observées dans l'essai SPARTAN ?
21. Pouvez-vous discuter les caractéristiques des patients inclus dans le registre international du cancer de la prostate et les traitements reçus par rapport aux recommandations françaises ?
22. Pouvez-vous conduire une analyse de sensibilité sur la répartition des lignes de traitement au stade métastatique, dont un scénario avec un coût de traitement identique quel que soit le traitement antérieur reçu ?

Résultats

23. Il y a des incohérences, en terme de survie et QALYs, entre les résultats présentés dans le Tableau 10 du rapport de présentation et ceux présentés dans le Tableau 65 du rapport technique. Merci de corriger ces incohérences.
24. Dans le diagramme de Tornado (figure 23 du rapport technique), données d'utilité : il y a une incohérence entre la figure qui indique que l'utilité de l'état « Post-métastatique » est le deuxième paramètre impactant le plus les résultats du modèle et le tableau dans l'onglet 'Tornado' du fichier Excel indiquant que c'est l'utilité « nmCRPC on-treatment ». Merci de corriger ce point.

Analyses complémentaires

25. Estimation de la MFS pour apalutamide+ADT et ADT seule :
 - a. Pouvez-vous préciser si le scénario 5 s'applique aux deux bras de traitement ?
 - b. Il est attendu qu'au moins une autre loi soit testée en scénario pour simuler la MFS des pour ces deux traitement (la loi pourra être différente selon le bras afin d'aboutir à des résultats pertinents pour chaque traitement).
26. Pouvez-vous réaliser un scénario appliquant la mortalité de la population générale aux patients dans l'état pré-métastase et la mortalité observée dans l'essai SPARTAN pour les patients dans l'état post-métastase ?

Analyses de sensibilité supplémentaires proposées	Questions correspondantes
Horizon temporel	3
HR original apalutamide+ADT versus ADT seule issu de l'essai SPARTAN sans appariement	7.c
MFS : scénario d'équivalence des courbes de survie entre apalutamide+ADT et enzalutamide+ADT (accompagné des analyses de sensibilité).	9.b.ii
Durée de traitement : modèle paramétrique Weibull	11
EI : pondération de la fréquence de survenue	13
Utilité post-métastase : valeur issue de l'essai LATITUDE	17
Répartition des lignes de traitement au stade métastatique : - plusieurs scénarios - dont un avec un coût de traitement identique quel que soit le traitement antérieur reçu	22

Validation

27. Pouvez-vous présenter les courbes modélisés pour le bras ADT seule sur un même graphique que celles issues de la littérature ?

28. **Compte tenu du manque de maturité des données cliniques issues de l'essai SPARTAN, il est attendu une discussion à partir d'un tableau permettant de comparer les données pour le bras ADT seule de l'essai SPARTAN, avec les résultats du modèle, ainsi qu'avec les données de la littérature (à différentes périodes de suivi en fonction des données disponibles).**

Un format de tableau est fourni ci-dessous à titre informatif, les valeurs inscrites sont données à titre d'exemple.

Tableau. Exemple de tableau pour le bras ADT seule

Sous TSA / placebo		Modèle	Essai SPARTAN	Littérature				
				Aly, 2018	Hussain, 2018	Smith, 2013	ICER 2018	Autre
SSM	Médiane (en mois)		15,70					
	% à 12 mois		58 %					
	% à 24 mois		30 %					
	% à X mois							
SG	Médiane (en mois)		39,03					
	% à 12 mois (1ère analyse)		97 %					
	% à 24 mois		88 %					

29. **Pouvez-vous comparer et discuter les choix méthodologiques et les résultats (agrégés et désagrégés) de votre dossier à ceux des modèles médico-économiques identifiés dans la littérature, soit le modèle de l'agence HTA canadienne CADTH et celui de l'institut ICER ?**

Généralités

30. Pouvez-vous nous fournir un tableau présentant les essais de phase II et de phase III en cours pour apalutamide ?

Documents support de l'analyse critique

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

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

- Rapport technique « ERLEADA INS - Rapport technique CEM » (version janvier 2019) ;
- Version électronique du modèle d'efficience au format Excel (version janvier 2019) ;
- Rapport technique « ERLEADA INS - Rapport technique CEM - Echange technique » (version actualisée juin 2019) ;
- Version électronique du modèle d'efficience au format Excel (version actualisée juin 2019) ;
- Réponses aux questions techniques adressées le 14 juin 2019.

Des documents complémentaires ont également été fournis dans le dossier :

- Rapport soumis à la Commission de la transparence ;
- Bibliographies du rapport technique sur l'analyse de l'efficience.

Bibliographie

HAS. Choix méthodologiques pour l'évaluation économique à la HAS. Saint-Denis la Plaine 2011: HAS.
Disponible sur : http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2011-11/guide_methodo_vf.pdf

~



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

N° ISBN : 978-2-11-155598-3