HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

AVIS D'EFFICIENCE

Erleada (apalutamide)

Traitement des hommes adultes atteints d'un cancer de la prostate métastatique hormonosensible (mHSPC) en association avec un traitement par suppression androgénique

JANSSEN-CILAG

Date de validation par la CEESP : 16 juillet 2020

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

Ce document a été validé par la Commission d'Evaluation économique et santé publique en juillet 2020
© Haute Autorité de santé – 2020

Sommaire

1. Avis de la CEESP 6
1.1. Sur le contexte 6
1.1.1. Indications du produit 6
1.1.2. Les revendications de l'industriel 6
1.1.3. Autres indications et extensions à venir 6
1.1.4. Contribution d'association de patients ou d'usagers 6
1.2. Sur l'analyse de l'efficience 7
1.2.1. En ce qui concerne la conformité méthodologique 7
1.2.2. En ce qui concerne l'efficience 7
1.3. Sur l'analyse d'impact budgétaire 8
1.3.1. En ce qui concerne la conformité méthodologique 8
1.3.2. En ce qui concerne l'impact budgétaire 8
1.4. Conclusion de la commission 8
1.5. Données complémentaires attendues 9

2. Synthèse des réserves émises par la CEESP 10

3. Annexe 1 – Contexte de la demande 11
3.1. Contexte administratif 11
3.2. Contexte clinique 12
3.3. Essais cliniques en cours 12

4. Annexe 2 – Synthèse de l'analyse critique de l'étude d'efficience 13
4.1. Méthode 13
4.2. Résultats 23

5. Annexe 3 – Synthèse de l'analyse critique de l'étude d'impact budgétaire 28
5.1. Méthode 28
5.2. Résultats 35
5.2.1. Sur les populations 35
5.2.2. Sur les coûts 35
5.2.3. Résultats de l'impact budgétaire 36
5.2.4. Analyses de sensibilité 37

6. Annexe 4 – Eléments complémentaires à l'analyse critique de l'efficience 39

7. Annexe 5 – Echange avec l'industriel 46

Documents support de l'analyse critique 57

Table des illustrations

Tableau 1. Synthèse des réserves sur l'étude d'efficience 10
Tableau 2. Synthèse des réserves sur l'analyse d'impact budgétaire 10
Tableau 3. Contexte administratif de la demande 11
Tableau 4. Contexte clinique de la demande 12
Tableau 5 Résultats de la MAR versus ADT seule 17
Tableau 6 Résultats de la MAR versus APA+ADT 18
Tableau 7 Synthèse des hypothèses d'extrapolation 18
Tableau 8 Résultats sur le « Rank 1 » issues de la MAR (source : rapport de la MAR) 18
Tableau 9 Synthèse des données d'utilité 21
Tableau 10 Résultats de l'analyse de référence en termes de QALY et d'AdV 23
Tableau 11 Résultats de l'analyse complémentaire en termes de QALY et d'AdV 25
Tableau 12 Variation du prix d'apalutamide – analyse complémentaire 27
Tableau 13 Parts de marché dans le monde SANS 30
Tableau 14 Parts de marché dans le monde AVEC 30
Tableau 15 Postes de coût pris en compte dans l'AIB 32
Tableau 16 Coûts annuels dans l'état mCRPC 33
Tableau 17 Nombre de patient-année par traitement – analyse de référence 35
Tableau 18 Résultats de l'impact budgétaire – analyse de référence 37
Tableau 19 Caractéristiques des patients inclus dans l'essai TITAN et celles des patients de l'étude KANTAR (source : réponses aux questions techniques de l'industriel) 39
Tableau 20 Durées des lignes de traitement au stade mCRPC (état « Post-progression » du modèle) dans le registre européen du cancer de la prostate (NCT02236637) (source : rapport technique de l'industriel) 44
Tableau 21 Distribution des traitements au sein des trois lignes de traitement mCRPC (source : rapport technique de l'industriel) 44

Table des figures

Figure 1 Résultat en frontière d'efficience de l'analyse de référence - Plan coût-efficacité.....24
Figure 2 Résultats des 1 000 simulation de l'ASP – analyse de référence.....24
Figure 3 Courbe d'acceptabilité multi option – analyse de référence 24
Figure 4 Résultat en frontière d'efficience de l'analyse complémentaire - Plan coût-efficacité 26
Figure 5 Résultats des 1 000 simulation de l'ASP – analyse complémentaire 25
Figure 6 Courbe d'acceptabilité multi option – analyse complémentaire 26
Figure 7 Coûts totaux annuels – Analyse de référence 36
Figure 8 Analyses de sensibilité déterministes – Analyse de référence 37
Figure 9 Structure du modèle à 3 états de santé (source : rapport technique de l'industriel).....40
Figure 10 Extrapolation de la SSPr du bras ADT depuis les données de TITAN (source : rapport technique de l'industriel).....40
Figure 11 Extrapolation de la SG du bras ADT depuis les données de TITAN (source : rapport technique de l'industriel).....41
Figure 12 Extrapolation de la durée de traitement du bras APA+ADT depuis les données de TITAN (source : rapport technique de l'industriel) 41
Figure 13 Courbes de SSPr extrapolées de tous les comparateurs de l'analyse de référence : efficacité équivalente entre APA+ADT, ENZ+ADT, AAP+ADT et DOC+ADT (source : modèle Excel de l'industriel).....42
Figure 14 Courbes de SG extrapolées de tous les comparateurs de l'analyse de référence : efficacité équivalente entre APA+ADT, ENZ+ADT, AAP+ADT et DOC+ADT (source : modèle Excel de l'industriel).....42
Figure 15 Courbe de SSPr extrapolées de tous les comparateurs de l'analyse complémentaire : utilisation des HR de la MAR (source : modèle Excel de l'industriel).....43
Figure 16 Courbe de SG extrapolées de tous les comparateurs de l'analyse complémentaire : utilisation des HR de la MAR (source : modèle Excel de l'industriel).....43

1. Avis de la CEESP

1.1. Sur le contexte

1.1.1. Indications du produit

L'évaluation présentée par le laboratoire Janssen-Cilag, soutient une demande d'inscription d'Erleada (apalutamide) sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux, des médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services publics dans le cadre d'une extension d'indication.

La demande de remboursement concerne la population d'hommes adultes atteints d'un cancer de la prostate métastatique hormonosensible (mHSPC). L'indication de remboursement est identique à l'indication de l'AMM obtenue le 27 janvier 2020 en procédure centralisée.

Apalutamide a obtenu sa première autorisation de mise sur le marché (AMM) en 2019, dans l'indication du cancer de la prostate non métastatique, résistant à la castration (nmCRPC) avec un risque élevé de développer une maladie métastatique.

1.1.2. Les revendications de l'industriel

L'industriel revendique :

- un service médical rendu (SMR) important et une amélioration du service médical rendu importante (ASMR III),
- un RDCR de 118 309 €/QALY **– non retenu par la CEESP –** versus la suppression androgénique seule (ADT, pour *Androgen Deprivation Therapy*) sur un horizon temporel de 15 ans, au prix [redacted] et selon les hypothèses retenues par l'industriel après l'échange technique.

Au prix [redacted], les prévisions de ventes de l'apalutamide pour l'ensemble de ses indications sont estimées par l'industriel à [redacted] d'euros TTC sur la période correspondant à la 2e année pleine suivant l'introduction de cette nouvelle indication.

L'industriel revendique une incidence sur l'organisation des soins, associée au retardement de la progression de la maladie grâce au traitement par apalutamide. Ceci impacterait la morbi-mortalité, le risque d'apparition d'évènement osseux et donc la prise en charge thérapeutique des patients.

L'industriel ne revendique aucun impact sur les pratiques professionnelles et les conditions de prise en charge des patients.

L'arrivée sur le marché d'apalutamide est concomitante à l'extension d'indication de Xtandi (enzalutamide) dans une indication similaire.

1.1.3. Autres indications et extensions à venir

Le laboratoire a présenté 7 études en cours susceptibles de donner lieu à des demandes d'extensions d'indications dont :

- 3 études évaluant l'efficacité et la tolérance de l'apalutamide dans le cancer de la prostate métastatique résistant à la castration ;
- 4 études évaluant l'efficacité et la tolérance de l'apalutamide dans le cancer de la prostate localisé ou localement avancé à haut risque.

1.1.4. Contribution d'association de patients ou d'usagers

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

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 (ADT), dans la prise en charge actuelle des patients atteints d'un cancer de la prostate métastatique hormonosensible.

L'objectif est cohérent avec la demande de remboursement et avec l'AMM obtenue mais il est incohérent avec les résultats de l'analyse de référence finalement présentés, qui décrivent l'efficience de l'apalutamide versus le traitement historique à base d'ADT seule, et non selon le principe de la frontière d'efficience considérant toutes les alternatives de prise en charge disponibles. Une analyse complémentaire répondant à cet objectif a tout de même été conduite par l'industriel.

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 4 réserves importantes portant sur :

- la définition de l'objectif de l'analyse qui est incohérente au regard des résultats finalement présentés ;
- l'absence d'analyse, même exploratoire, en sous-population alors que l'indication englobe des patients avec des pronostics plus ou moins sévères pour lesquels les recommandations de prise en charge sont différentes (impact inconnu sur le résultat) ;
- la justification insuffisante pour ne pas présenter un scénario incluant la radiothérapie comme comparateur ;
- La présentation des résultats et la réalisation des analyses de sensibilité qui ne tiennent pas compte de la frontière d'efficience.

La méthodologie de l'analyse soulève également 2 réserves mineures.

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

1.2.2. En ce qui concerne l'efficience

La présentation des résultats de l'analyse de référence n'est pas conforme aux recommandations de la HAS. Les résultats quantitatifs ne sont pas présentés et interprétés en cohérence avec l'objectif de l'évaluation économique puisque l'industriel ne présente pas les résultats en frontière d'efficience. L'industriel justifie ce choix au regard de l'hypothèse d'équivalence qu'il a retenue entre les différents comparateurs inclus dans l'analyse (acétate d'abiratérone, enzalutamide et docétaxel). Il estime alors que les résultats médico-économiques de l'apalutamide ne peuvent être comparés qu'au traitement historique à base d'ADT seule.

Une hypothèse d'équivalence en termes de survie entre l'apalutamide, l'enzalutamide, l'acétate d'abiratérone et le docétaxel (tous associés à l'ADT) est faite par l'industriel. Bien qu'elle soit plausible et confortée par les résultats d'une méta-analyse en réseau, elle implique que seule la stratégie la moins couteuse d'entre elles est sur la frontière d'efficience, soit le docétaxel + ADT. L'utilisation du RDCR d'apalutamide + ADT versus ADT seule n'est donc pas pertinente, puisque cette stratégie est dominée par le docétaxel + ADT. L'apalutamide + ADT apparait également plus cher et moins efficace que l'enzalutamide et l'acétate d'abiratérone, tous associés à l'ADT. Sous cette hypothèse d'équivalence, il faudrait une baisse du prix d'apalutamide de plus de 85% pour qu'il rejoigne la frontière d'efficience. Il deviendrait exactement équivalent au docétaxel + ADT vs ADT en termes de coût par année de vie gagnée.

Une analyse complémentaire s'affranchissant de l'hypothèse d'équivalence d'efficacité est également présentée. Les résultats de cette analyse sont convenablement décrits en frontière d'efficience. Dans cette analyse, la frontière d'efficience se compose de l'ADT seule, du docétaxel + ADT et de l'acétate d'abiratérone + ADT. Le traitement apalutamide + ADT est encore une fois dominé, comme l'enzalutamide + ADT. Dans cette analyse complémentaire, il faudrait une baisse du prix

d'apalutamide d'environ 17% pour qu'il rejoigne la frontière d'efficience. Il serait alors moins cher et moins efficace que l'acétate d'abiratérone associé à l'ADT.

Par ailleurs, aussi bien dans l'analyse de référence que dans l'analyse complémentaire, quels que soient les paramètres et hypothèses testés dans les analyses de scénario, l'apalutamide + ADT au prix [redacted] reste dominé. Les analyses de sensibilité probabilistes mettent aussi en évidence l'efficacité similaire entre l'apalutamide, l'enzalutamide, l'acétate d'abiratérone et le docétaxel (tous associés à l'ADT), pour un coût toujours supérieur de l'apalutamide.

Finalement, le choix de considérer ou non une hypothèse d'équivalence entre les traitements comparés ne change pas la conclusion sur l'efficience. En effet, dans l'analyse de référence comme dans l'analyse complémentaire, au prix [redacted], le traitement par apalutamide + ADT est dominé par d'autres stratégies thérapeutiques disponibles toutes autant, voire plus efficaces et moins coûteuses. Le traitement par apalutamide + ADT n'est donc pas une stratégie efficiente.

1.3. Sur l'analyse d'impact budgétaire

L'objectif de l'évaluation est d'évaluer l'impact budgétaire à 5 ans de l'introduction de l'apalutamide et de l'enzalutamide sur les dépenses de l'assurance maladie dans le cadre de leur extension d'indication dans le traitement des hommes adultes atteints d'un mHSPC en association avec un traitement par ADT.

1.3.1. En ce qui concerne la conformité méthodologique

La méthode sur laquelle repose l'analyse coût-résultat d'apalutamide est acceptable bien qu'elle soulève 2 réserves importantes portant sur :

- la non prise en compte de la radiothérapie en analyse de scénario, l'impact de l'exclusion de ce comparateur est inconnu ;
- la discussion insuffisante de l'impact des hypothèses de part de marché sur le résultat.

1.3.2. En ce qui concerne l'impact budgétaire

Au prix [redacted] € TTC par boîte de 120 comprimés et selon les parts de marchés prévisionnelles envisagées par l'industriel, l'impact budgétaire de la mise à disposition de l'apalutamide et de l'enzalutamide dans la nouvelle indication revendiquée est estimé à environ [redacted] d'euros cumulés sur 5 ans pour le traitement de [redacted] patients-années, dont [redacted] patients-années traités par apalutamide + ADT et [redacted] patients-années traités par enzalutamide + ADT.

Cet impact budgétaire correspond à une dépense totale sur 5 ans de [redacted] d'euros dans le scénario avec apalutamide et enzalutamide, contre [redacted] d'euros dans le scénario actuel, soit une hausse d'environ 20% des dépenses de l'Assurance Maladie dans cette indication.

L'impact budgétaire sur les coûts d'acquisition (d'apalutamide et d'enzalutamide) représente 117% du montant de l'impact budgétaire total, soit [redacted] d'euros sur 5 ans, contrebalancé par l'hypothèse d'une économie de 272,1 millions d'euros sur 5 ans réalisée sur les traitements post-progression.

Une baisse du prix d'apalutamide entraine une diminution de l'impact budgétaire du même ordre.

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 [redacted] € TTC, quels que soient les hypothèses et les choix méthodologiques retenus par l'industriel (avec ou sans hypothèse d'équivalence d'efficacité des traitement comparés), apalutamide + ADT est dominé par le docétaxel + ADT (sous l'hypothèse d'efficacité équivalente) ou l'acétate d'abiratérone + ADT (considérant des

différentiels d'efficacité), sur un horizon temporel de 15 ans. L'incertitude autour de ce résultat est faible : apalutamide + ADT reste dominé dans tous les scénarios et analyses de sensibilité testés.

- Ces résultats soulignent la différence de prix d'apalutamide, plus cher que ses comparateurs, malgré une efficacité jugée équivalente. Ce différentiel en termes de coûts ne peut être justifié du point de vue de l'efficacité relative, et donc de l'efficience.
- Ces résultats démontrent qu'une baisse de prix d'apalutamide est nécessaire pour rendre cette stratégie efficiente :
  - une baisse de plus 85% du prix d'apalutamide est nécessaire pour qu'il revienne sur la frontière d'efficience si l'on considère une équivalence d'efficacité entre toutes les hormonothérapies et le docétaxel ;
  - une baisse de 17% du prix d'apalutamide est nécessaire pour qu'il revienne sur la frontière d'efficience si l'on considère une efficacité différente entre tous les traitements.
- L'impact budgétaire de l'arrivée concomitante sur le marché d'apalutamide et d'enzalutamide dans la même indication s'élève à [redacted] d'euros pour le traitement de [redacted] patients-années sur 5 ans, dont [redacted] patients-années traités par APA+ADT et [redacted] patients-années traités par ENZ+ADT. Ce montant représente une augmentation de la dépense pour l'Assurance Maladie de 20,6% dans l'indication évaluée.
- L'impact budgétaire sur les coûts d'acquisition tenant compte de l'arrivée concomitante de APA+ADT et ENZ+ADT, s'élève quant à lui à plus de [redacted] cumulé sur 5 ans, soit [redacted] % de l'impact budgétaire total.

1.5. Données complémentaires attendues

A la date de cet avis, les données de SG et de SSPr ne sont pas matures. Des données à long termes sont attendues.

Les séquences de traitements administrées en pratique après un traitement par hormonothérapie de nouvelle génération au stade métastatique hormonosensible et des données de qualité de vie post-progression 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	-	+	++
Objectif			
Description de l'objectif incohérent au regard des résultats finalement présentés. Il ne s'agit pas de l'évaluation de l'efficience d'apalutamide en considérant toutes les options thérapeutiques, mais de l'évaluation de l'efficience vs le traitement historique.		+	
Choix structurant			
Absence d'analyse en sous-population incohérente au regard des recommandations de prise en charge, des données disponibles et des arguments présentés sur les facteurs pronostiques et modificateurs des effets traitements.		+	
Exclusion de la radiothérapie insuffisamment justifiée et non explorée en analyse de sensibilité malgré la disponibilité des données.		+	
Modélisation			
Hypothèse d'équivalence sur la SSPr entre l'apalutamide et le docétaxel injustifiée.	-		
Absence d'analyse de sensibilité considérant une différenciation des durées de traitement des hormonothérapies. Impact sur les coûts et sur le résultat inconnu.	-		
Présentation des résultats et analyses de sensibilité			
Absence de présentation des résultats de l'analyse de référence en frontière d'efficience, contrairement à l'objectif de l'analyse décrit par le laboratoire. Les analyses de sensibilité ne sont pas non plus interprétables au regard de cet objectif. Seule l'analyse complémentaire sur les données d'efficacité est correctement présentée et peut être convenablement interprétée.		+	

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

Libellé de la réserve	-	+	++
Comparateurs			
Exclusion de la radiothérapie malgré une utilisation en pratique, décrit par l'étude KANTAR. L'impact de son inclusion sur le résultat est inconnu, aucun scénario n'est présenté la retenant comme comparateur.		+	
Analyses de sensibilité			
Discussion insuffisante de l'impact des hypothèse de parts de marché sur le résultat		+	

3. Annexe 1 – Contexte de la demande

3.1. Contexte administratif

Tableau 3. 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 27/01/2020 Traitement des hommes atteints d'un cancer de la prostate métastatique hormonosensible (mHSPC) en association avec un traitement par suppression androgénique.
Indication demandée au remboursement	Identique à celle de l'AMM.
SMR revendiqué	Important
ASMR revendiquée	III
Statut particulier	Non
ATU	ATU de cohorte (accordé par l'ANSM le 30/01/2020) Dans l'indication suivante de l'AMM.
Prix revendiqué	Le prix revendiqué d'un flacon de 120 comprimés est de [redacted].
Historique de remboursement	Primo-inscription en juin 2019 dans le traitement du cancer de la prostate résistant à la castration non métastatique (nmCRPC) avec un risque élevé de développer une maladie métastatique de la prostate Obtention d'un SMR important et ASMR III.
Estimations (industriel) - Population cible - Dépense moyenne/patient - CA annuel	La population cible incidente est estimée, par l'industriel, à 14 000 patients. Dépense annuelle moyenne par patient : [redacted] € TTC CA en 2ème année pleine de commercialisation pour la seule indication concernée par l'évaluation estimé à [redacted] M€.
Prise en charge à l'étranger	Dans le cadre de l'indication du présent dossier, la spécialité est commercialisée et remboursée en Allemagne.

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 4. Contexte clinique de la demande

Objet	Description (source industrielle)
Pathologie Concernée	Le cancer de la prostate est un cancer fréquent qui se situe au premier rang des cancers chez l'homme, 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	Actuellement, le seul traitement indiqué et recommandé, selon les recommandations françaises du Comité de Cancérologie de l'Association Française d'Urologie pour la prise en charge de l'ensemble des patients métastatiques hormonosensibles est le traitement par suppression androgénique (ADT). D'autres options thérapeutiques sont disponibles en association à l'ADT comme le docétaxel (Taxotere et docétaxel Zentiva) et Zytiga (acétate d'abiratérone), hormonothérapie de seconde génération, en association avec la prednisone ou la prednisolone. Toutefois les indications de ces deux traitements ciblent particulièrement des patients plus à risque de progression dits aussi haut volume pour le docétaxel ou haut risque pour l'acétate d'abiratérone.
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. Ainsi, le traitement par apalutamide provoque une réduction du volume tumoral en diminuant à la fois la prolifération cellulaire et en augmentant l'apoptose.
Place revendiquée dans la stratégie thérapeutique	L'apalutamide est un traitement en association à l'ADT est une nouvelle option de première intention dans la prise en charge des patients atteints d'un cancer de la prostate métastatique hormonosensible. L'apalutamide peut être proposé chez les patients métastatiques de novo ou après un traitement local avec ou sans la présence de facteurs de mauvais pronostics.

3.3. Essais cliniques en cours

A la date du 16 juillet 2020, sur le site clinicaltrials.gov, 12 essais cliniques de phases 3 concernant apalutamide sont enregistrés, tous dans le traitement du cancer de la prostate mais concernant différentes populations.

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

Contexte : extension d'indication de l'apalutamide dans le « traitement des hommes adultes atteints d'un cancer de la prostate métastatique hormonosensible. 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 en association à l'ADT chez les patients atteints d'un cancer de la prostate métastatique hormonosensible (mHSPC) en considérant toutes les options thérapeutiques recommandées et/ou utilisées en pratique courante.	L'objectif est cohérent avec la demande de remboursement et avec l'AMM obtenue mais il est incohérent les résultats de l'analyse de référence finalement présentés, qui décrivent l'efficience de l'apalutamide versus le traitement historique à base d'ADT seule. Une analyse complémentaire répondant à cet objectif a tout de même été conduite par l'industriel.	Réserve importante
Choix structurants		
Type d'analyse : analyse coût-utilité complétée par une analyse coût-efficacité, 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 pour les patients. *Analyse en scénario* : aucune	Conforme	Pas de réserve
Horizon temporel : vie entière fixé à 15 ans *Analyse en scénario* : 20 ans Analyse complémentaire : 10 ans	Le choix d'un horizon temporel vie entière de 15 ans n'est fondé que sur l'aspect visuel de l'extrapolation au long terme de données observées dans l'essai TITAN pour le bras comparateur. Compte tenu d'une durée de suivi médian courte dans l'essai (22,7 mois) et du manque de validation externe sur le long terme, l'incertitude autour des résultats obtenus à 15 est importante. On note un horizon temporel plus long que celui choisi pour l'analyse de l'acétate d'abiratérone chez les patients mHSCP qui était de 10 ans. L'industriel justifie ce choix au regard de la population « tout venant » traitée par apalutamide, contrairement à une population	Pas de réserve

	plus sévère (dite «haut risque») traitée par l'acétate d'abiratérone. Bien que cet argument soit acceptable pour justifier d'un l'horizon temporel différent, il soulève une incohérence avec l'absence d'analyse en sous-population, puisqu'un différentiel de pronostic est mis en avant pour justifier le différentiel de choix sur l'horizon temporel. Finalement, le choix de l'horizon temporel à 15 ans est acceptable bien qu'incertain (fondé sur les extrapolations). Cette incertitude est explorée dans le cadre d'une analyse complémentaire.	
Actualisation : 2,5%. *Analyse en scénario* : 0%, 4% et 6%.	Conforme	Pas de réserve
Population d'analyse : Hommes atteints d'un cancer de la prostate métastatique hormono-sensible (mHSPC) *Analyse en sous-population* : aucune, données d'efficacité disponibles jugées trop exploratoires pour conduire une analyse d'efficience en sous-population.	La population d'analyse est cohérente avec l'objectif et correspond à la population de l'indication pour laquelle une ASMR III est revendiquée. Les analyses exploratoires en sous-population (selon le niveau de risque/volume haut ou bas et le caractère nouvellement diagnostiqué ou non de la maladie métastatique) dans l'essai clinique TITAN ont montré des résultats d'efficacité jugés transposables pour l'apalutamide entre les différentes sous-populations. Ces éléments auraient dû être discutés pour les comparateurs. Au regard des données présentées, les options thérapeutiques semblent être identiques entre les sous-populations (dans des proportions d'administration variables), malgré des recommandations de prise en charge différentiées et la disponibilité des données cliniques spécifiques à ces sous-populations. Une différence de pronostic est évoquée pour justifier l'horizon temporel et aurait justifié une analyse en sous-population, même exploratoire, afin de conforter les résultats de l'analyse principale.	Réserve importante
Options comparées - Intervention : apalutamide (APA) + ADT. - Comparateurs **:** - Suppression androgénique (ADT) seule ; - Docétaxel (DOC) + ADT ;	La sélection des comparateurs à partir des recommandations et d'une étude des pratiques en vie réelle est acceptable. Cependant, un seul comparateur (ADT seule) a été considéré dans les résultats de l'analyse de référence.	Réserve importante

- Zytiga (acétate d'abiratérone, AAP) + ADT ; - Xtandi (enzalutamide, ENZ) + ADT. - Comparateur non retenu : radiothérapie (argument : utilisation en baisse). Ces comparateurs ont été sélectionnés à partir des recommandations françaises de l'AFU, de l'ESMO, de l'EAU ainsi que d'une étude de vie réelle (KANTAR). L'ensemble des suppresseurs androgéniques sont rassemblés en un seul bras comparateur (ADT seule). Aucune différence d'efficacité carcinologique n'a été démontrée entre ces modalités thérapeutiques dans la littérature ou sur dire d'experts.	La baisse de l'utilisation de la radiothérapie observée dans les dernières années de l'étude KANTAR n'est pas une justification suffisante pour exclure ce comparateur. L'impact du retrait de ce comparateur sur les résultats n'a pas été exploré par le laboratoire malgré la demande lors de l'échange technique et l'existence de données disponibles et mobilisées pour d'autres agences d'évaluation. L'impact de l'exclusion de ce comparateur sur les résultats n'est pas connu.	
Modélisation		
Population simulée : Population de l'essai de phase III TITAN, incluant 1 052 patients. D'après l'industriel, la transposabilité de la population de l'essai TITAN à la population française semble assurée. Elle a été évaluée à partir de la proportion de patients européens dans l'étude TITAN, de la cohérence des caractéristiques cliniques entre les patients mHSPC dans TITAN et dans l'étude de vie réelle KANTAR ainsi que dans d'autres études de la littérature (ARCHES, ENZAMET, CHAARTED, STAMPEDE, GETUG 15). Le tableau comparatif des caractéristiques des patients est présenté en annexe 4. *Analyse en scénario* : Aucune	Les patients de l'étude TITAN sont plus jeunes que ceux de l'enquête KANTAR (68 ans versus 72 ans respectivement). Ils semblent globalement en meilleur état de santé au regard des autres différences apparentes : la proportion de patients selon le score ECOG (ECOG >1 exclus de l'essai, soit 18% de la population d'analyse selon le détail des données KANTAR), score de Gleason, stade métastatique au diagnostic, le nombre de lésions osseuses à l'inclusion ou le volume de la maladie. L'impact de ces différences sur les résultats n'est pas connu. La transposabilité des caractéristiques des patients de TITAN à la population française n'est pas assurée.	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 progression radiologique (SSPr) = mHSPC - Survie post-progression (SPP) = mCRPC - Décès La structure du modèle est présentée en annexe 4.	La structure du modèle est classique en oncologie, bien qu'elle ne permette pas de modéliser de façon précise l'évolution des patients au travers des différentes lignes de traitements existantes dans l'états post-progression. Aussi, la définition de la progression dans le cancer de la prostate n'est pas homogène entre les différents essais cliniques réalisés, rendant difficile la comparaison des critères de progression entre les comparateurs (plus ou moins restrictifs).	Pas de réserve

Evénements intercurrents : Arrêt de traitement : les arrêts de traitement des patients sous APA+ADT sont modélisés via les courbes de durée de traitement (TTD) observées dans l'essai TITAN, une hypothèse d'équivalence de durée de traitement est faite pour ENZ+ADT et AAP+ADT. EI : de grade 3 et 4 survenus chez au moins 1% des patients quel que soit le bras de traitement de l'essai TITAN au stade mHSPC. Traitement post progression métastatique, résistant à la castration (stade mCRPC) : Modalisation en termes de coûts uniquement de 3 lignes de traitement administrées après la progression radiologique.	Acceptable	Pas de réserve
Gestion de la dimension temporelle : – Durée de simulation : 15 ans – Durée des cycles : une semaine **Méthode d'extrapolation :** Données d'efficacité : Extrapolation des courbes de SSPr et SG du bras ADT seule issue de TITAN via une fonction paramétrique puis application des hazard ratio (HR) issus de la méta-analyse en réseau (MAR) pour estimer les courbes de survie des comparateurs. L'hypothèse des risques proportionnels a été testée et est vérifiée pour tous les comparateurs. Les HR appliqués au bras ADT sont constants au cours du temps. Durée de traitement : Traitement par ADT poursuivi jusqu'au décès des patients. Extrapolation de la courbe de Kaplan Meier (KM) de la durée de traitement (TTD) du bras APA+ADT de l'essai TITAN. Il est fait une hypothèse d'équivalence de la durée de traitement entre APA+ADT et toutes les nouvelles hormonothérapies (NHT) AAP+ADT et ENZ+ADT. Le DOC+ADT est administré pour une durée fixe de 6 cycles (de 21 jours). *Analyse en scénario* : utilisation de la SSPr d'APA+ADT de TITAN.	Durée de simulation : cf horizon temporel Durée du cycle : conforme Méthode d'extrapolation : Acceptable. Les arrêts de traitement sous DOC n'ont pas été pris en compte mais l'impact sur les coûts est jugé négligeable par l'industriel au regard des coûts des NHT.	Pas de réserve
Méthode d'estimation des proportions de patients par état – % SSPr : estimation directe par la méthode de l'aire sous la courbe. – % SPP : estimation indirecte par %SG - %SSPr.	Conforme	Pas de réserve

<table>
<tr><td>- % décès : estimation avec aire sous la courbe de survie globale (1 - %SG).</td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>

Sources de données pour estimer les fonctions de survie (SG et SSPr)

- *Pour ADT seule*

Données de l'essai TITAN, étude de phase III (analyse intermédiaire)

<u>Survie globale et survie sans progression radiologique (co-critères principaux)</u> :

- Survie globale :

HR= 0,67 (IC95% [0,51 ;0,89] p=0,0053)

Médiane non atteinte dans les 2 bras.

➔ utilisation de la courbe de KM d'ADT seule

- Survie sans progression radiologique :

HR = 0,48 (IC95% [0,39 ;0,60] p<0,0001)

Médiane : non atteinte pour le groupe APA+ADT versus 22,08 mois (IC95% [18,46 ;32,92] dans le groupe ADT seule.

➔ utilisation de la courbe de KM d'ADT seule

- *Pour les comparateurs : utilisation des résultats de la méta-analyse en réseau*

En l'absence de comparaison directe disponible d'APA+ADT versus les autres comparateurs, une MAR a été réalisée. Après une revue systématique de la littérature, 5 essais cliniques incluant les comparateurs d'intérêts ont été sélectionnés : TITAN, ARCHES, CHAARTED, GETUG-AFU15 et STAMPEDE. Les résultats de la MAR sont présentés dans le tableau ci-dessous.

Tableau 5 Résultats de la MAR versus ADT seule

Intervention	SSPr HR (95% ICr)	SG HR (95% ICr)
PBO+ADT	Référence	Référence
APA+ADT	0,480 (0,391-0,60)	0,670 (0,506-0,89)
AAP+ADT	0,450 (0,384-0,54)	0,660 (0,544-0,79)
DOC+ADT	0,690 (0,559-0,83)	0,740 (0,646-0,84)
ENZ+ADT	0,390 (0,303 ;0,50)	0,810 (0,528-1,24)

Le tableau suivant présente les résultats des comparaisons avec APA+ADT comme référence. Seuls les HR de la comparaison APA+ADT versus ADT sont significatifs pour la SG et la SSPr. APA+ADT montre une meilleure efficacité que le DOC sur la SSPr mais pas sur la SG.

</td><td>

Méta-analyse en réseau

L'étude LATITUDE évaluant l'AAP dans son indication mHSPC chez les patients plus à risque (haut risque) a été exclue du réseau de la MAR. L'industriel justifie ce choix au regard du niveau de risque identifié comme un facteur modificateur de l'effet traitement. Cet élément renforce l'incohérence avec l'absence d'analyse en sous-population et interroge quant à la validité de la MAR au regard des variations observées sur ce critère parmi les populations des essais retenus.

L'homogénéité en termes de répartition des traitements inclus dans les bras ADT entre les différentes études utilisées dans la méta-analyse n'est pas documentée.

</td><td>Pas de réserve</td></tr>
</table>

Tous les HR obtenus d'APA+ADT versus les hormonothérapies sont quant à eux non significatifs aussi bien pour la SSPr que pour la SG. Le tableau ci-dessous reprend ces résultats.

Tableau 6 Résultats de la MAR versus APA+ADT

Intervention	SSPr HR (95% ICr)	SG HR (95% ICr)
APA+ADT	Référence	Référence
AAP+ADT	1 ,064 (0,810-1,399)	1,023 (0,729-1,435)
DOC+ADT	0,713 (0,534-0,952)	0,910 (0,666-1,241)
ENZ+ADT	1,241 (0,889-1,727)	0,829 (0,496-1,383)
PBO+ADT	0,484 (0,391-0,600)	0,672 (0.506-0,889)

Méthode d'estimation des courbes de survie (SG et SSPr)

- *Bras ADT*

Sélection de la fonction paramétrique fondée sur les recommandations de Latimer : critères AIC/BIC et plausibilité clinique.

- *Pour les comparateurs*

Au regard des résultats non statistiquement significatifs des comparaisons entre les hormonothérapies, une hypothèse d'équivalence à l'APA+ADT a été faite pour ENZ+ADT et AAP+ADT pour la SSPr et la SG. La même hypothèse a été faite pour le DOC malgré un effet statistiquement significatif en faveur d'APA sur la SSPr.

Finalement, seuls les HR de APA+ADT vs ADT sont utilisés en analyse de référence.

L'effet traitement appliqué est constant sur tout l'horizon temporel.

Le tableau ci-dessous synthétise les hypothèses de l'industriel. Les graphiques des courbes extrapolées sont reportés dans l'annexe 4.

Tableau 7 Synthèse des hypothèses d'extrapolation

Comparateur	Méthodes d'extrapolation utilisées pour la SSPr et la SG
ADT seule	Choix selon les critères AIC/BIC et avis de 2 experts SSPr = fonction Weibull SG = fonction Log-logistique
APA + ADT	HR de la MAR appliqué au bras ADT seule SSPr = 0,480 SG = 0,670

L'industriel précise que l'incertitude et le manque de précision liés aux effectifs inclus dans la MAR ne permettent pas de mettre en évidence la supériorité d'un traitement (AAP, APA ou ENZ) par rapport à un autre. L'hypothèse d'équivalence d'efficacité entre les hormonothérapies est acceptable, bien que tous les HR soient significatifs lorsqu'ils sont présentés versus ADT seule et que les probabilités bayésiennes d'être le meilleur des traitements ne favorisent pas APA.

Ces probabilités sont présentées dans le tableau ci-dessous et sont issues du rapport de la MAR de l'industriel.

Tableau 8 Résultats sur le « Rank 1 » issues de la MAR (source : rapport de la MAR)

Intervention	Prob (meilleur SG)	Prob (meilleur SSPr)
AAP+ADT	44,56%	13,87%
APA+ADT	38,47%	7,045%
DOC+ADT	4,23%	0,00%
ENZ+ADT	12,72%	79,08%
PLB+ADT	0,00%	0,00%

L'industriel a fait cette même hypothèse d'équivalence pour le DOC, alors que le HR issu de la MAR de la comparaison APA+ADT vs DOC+ADT sur la SSPr est significatif. Cette hypothèse n'est donc pas justifiée et

Réserve mineure

DOC + ADT ENZ + ADT AAP + ADT Hypothèse d'équivalence avec APA + ADT pour la SSPr et la SG *Analyse en scénario* **:** Utilisation de fonctions alternatives pour l'extrapolation des courbes de survie d'ADT seul : fonction exponentielle pour la SSPr et fonction Weibull pour la SG. Diminution de l'effet traitement à partir de 5 ans. *Analyse complémentaire* : Utilisation des HR issus de la MAR pour chaque traitement sur toute la durée de la simulation.	surestime potentiellement l'efficacité du DOC+ADT sur la SSPr. Dans l'analyse complémentaire utilisant les HR de la MAR, l'incertitude autour de la valeur des HR est prise en compte via les analyses de sensibilités déterministes et probabilistes intégrant la variabilité autour de ces paramètres, ce qui est plus informatif qu'une hypothèse d'équivalence.	
Estimation de la durée de traitement • *ADT (seule ou en association)* Les patients n'interrompent jamais le traitement par ADT (jusqu'au décès). • *Apalutamide* Source : essai TITAN Méthode : extrapolation de la TTD par un modèle paramétrique exponentielle. La courbe extrapolée est reportée en annexe 4. • *Acétate d'abiratérone et enzalutamide* Hypothèse d'équivalence avec l'apalutamide *Analyse en scénario :* Utilisation de l'extrapolation de la courbe de SSPr de d'APA+ADT pour les trois NHT (APA, AAP et ENZ) (+3,1% du RDCR) • *Docétaxel* Le DOC est administré en 6 cycles de 21 jours ou arrêté si progression • *Traitement en post-progression* Spécifique à chaque traitement inclus en post-progression et est fonction du traitement reçu au stade mHSPC. La durée de traitement est issue des données du registre européen des patients mCRPC. Les durées utilisées sont présentées en annexe 4.	**Durées de traitements des NHT** Absence d'analyse de sensibilité permettant de différentier la durée de traitement selon les NHT (APA, AAP et ENZ) du fait de l'hypothèse d'équivalence sur la SSPr en analyse de référence. L'impact sur le coût de traitement des comparateurs est inconnu.	Réserve mineure

Estimation des répartitions des traitements après récidive Modélisation (en termes de coûts uniquement) de 3 lignes de traitement administrées après la progression métastatique. La répartition de ces traitements de post-progression a été déterminée selon les résultats d'un questionnaire soumis à 7 praticiens. Le détail de la répartition de ces traitements est présenté en annexe 4. *Analyse en scénario* : Non prise en compte des traitements consécutifs.	Acceptable	Pas de réserve
Estimation des fréquences d'événements indésirables (EI) EI au stade mHSPC EI de grade 3/4 survenant chez plus de 1% quel que soit le bras de traitement de l'essai TITAN au stade mHSPC (18 EI ont été modélisés). Les fréquences des EI des autres comparateurs provenaient des essais STAMPEDE (AAP et DOC) et ARCHES (ENZ) Les pourcentages de survenue d'EI sont appliqués au 1er cycle en une seule fois. EI au stade mCRPC Les EI du stade mCRPC ne sont pas pris en compte. *Analyse en scénario* : non prise en compte des EI.	La sélection des EI toutes causes est justifiée par la disponibilité des données pour les comparateurs. Toutefois ce choix est attendu avoir un impact non négligeable, au moins pour APA+ADT versus ADT seule : le profil de tolérance de ces deux modalités de traitement est proche si l'on considère les EI toutes causes alors qu'un différentiel de 20% est observé lorsque seuls les EI liés au traitement sont retenus. Une discussion sur cette différence entre les EI toutes causes et les EI liés au traitement aurait été appréciable. Il était attendu d'avoir le pourcentage d'EI modélisés par rapport au EI observés pour l'ensemble des traitements comparés dans l'analyse d'efficience. Cette information n'a pas été transmise. En analyse de référence, au regard de l'hypothèse d'efficacité similaire entre APA+ADT, les autres NHT et le DOC+ADT, seule la comparaison sur la tolérance permet de distinguer les résultats de santé de ces traitements. De ce fait cette comparaison aurait mérité une plus grande rigueur.	Pas de réserve
Validation Validation interne : test de valeurs extrêmes, identification des erreurs de calculs, vérification des formules. Vérification par un 2ème modélisateur externe au projet. Validation externe : comparaison des données de survie entre différentes études cliniques disponibles.	Les données de survies modélisées semblent cohérentes avec celles disponibles dans les études rapportées. Toutefois peu de données à long terme sont disponibles et aucune validation n'est présentée au-delà de 50 mois, ce qui est à mettre en parallèle de l'horizon temporel de 15 ans. De plus, la majorité des études mobilisées pour la validation « externe » ont été mobilisées dans l'analyse de l'efficience, ce qui correspond donc d'avantage à un	Pas de réserve

<table>
<tr><td></td><td>contrôle de cohérence qu'à une validation externe à proprement parler.</td><td></td></tr>
<tr><td colspan="3">Identification, mesure et valorisation des résultats de santé</td></tr>
<tr><td>Source : Les valeurs d'utilité appliquées dans le modèle sont issues de questionnaires EQ-5D-5L de l'essai TITAN.
Application d'une matrice de pondération spécifique française à la version 5L (publication Andrade et al.)
Une régression linéaire (modèle multivarié à mesures répétées et à effet mixte) est utilisée pour estimer :
- la désutilité associée à l'occurrence d'un EI de grade 3/4 (quel que soit le traitement reçu) ;
- la désutilité associée à la progression.
Les utilités des états de santé mHSPC et mCRPC sont ainsi calculées à partir de ces résultats.
Les utilités sont spécifiques des états de santé. Les désutilités sont pondérées par les fréquences de EI spécifiques à chaque comparateur.

<u>Analyse en scénario</u> : Utilisation du mapping de van Hout et al. (Valorisation française 3L)

Tableau 9 Synthèse des données d'utilité
<table>
<tr><th>Etat de santé</th><th>Scores d'utilité EQ-5D-5L (référence)</th><th>Scores d'utilité EQ-5D-3L (scénario)</th></tr>
<tr><td>mHSPC</td><td>0,920</td><td>0,763</td></tr>
<tr><td>mCRPC</td><td>0,835</td><td>0,636</td></tr>
<tr><td>Désutilités liées aux EI</td><td>-0,041</td><td>-0,073</td></tr>
</table></td><td>Acceptable
Les valeurs d'utilité associées aux états de santé semblent élevées. Cela peut s'expliquer par la valorisation fondée sur la matrice de valorisation spécifique au questionnaire EQ-5D-5L.
Toutefois, à titre de validation, les données d'utilité de l'essai TITAN valorisées via les préférences spécifiques au questionnaires EQ-5D-3L (via un algorithme de mapping), sont cohérentes avec celles issues de l'essai LATITUDE ayant évaluée AAP+ADT vs ADT seule chez les patients à haut risque et nouvellement diagnostiqués.</td><td>Pas de réserve</td></tr>
<tr><td colspan="3">Identification, mesure et valorisation des coûts</td></tr>
<tr><td><u>Coûts pris en compte</u> :
- Coûts d'acquisition des médicaments au stade mHSPC</td><td>Acceptable
La méthode de mesure et de valorisation des coûts est acceptable.</td><td>Pas de réserve</td></tr>
</table>

- Coûts d'acquisition des médicaments au stade mCRPC (post progression) - Coûts d'administration des traitements - Coûts de transport - Suivi spécifique aux traitements administrés et lié à la maladie - Prise en charge des évènements indésirables - Coûts de fin de vie La synthèse des coûts pris en compte est présentée en annexe 4. *Analyse en scénario :* Modification du coût de l'APA : -30%, -15% et + 5% du coût d'acquisition de l'analyse de référence.	Les coûts des traitements ultérieurs sont incertains du fait de l'absence de recul sur les possibles séquences de traitements qui seront administrées au stade métastatique, suite à l'introduction des NHT au stade hormonosensible.	
Analyse de l'incertitude		
Choix structurants et hypothèses de modélisation - Horizon temporel : 20 ans (scénario 1) - Taux d'actualisation : 0%, 4% et 6% (scénario 2) - Extrapolation de la SSPr et de la SG (scénario 3) - Durée de traitement (scénario 4) - Prix de l'apalutamide : -30%, -15%, +5% (scénario 5) - EI : non pris en compte (scénario 6) - Coûts des traitements consécutifs : Non pris en compte (scénario 7) - Utilité : EQ-5D-5L valorisé à l'aide de la fonction de van Hout, pour obtenir des valeurs en 3L (scénario 8) - Observance : estimée à 80% (scénario 9) - Effet traitement : diminution de l'effet du traitement (scénario 10) Analyses déterministes et probabilistes : paramètres du modèle (caractéristiques de la population simulée, taux d'actualisation, 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 ±20%).	Les résultats des analyses de sensibilité n'ont pas été présentés selon un raisonnement en frontière d'efficience (considérant les situations de dominance et calculant les RDCR versus les derniers comparateurs sur la frontière d'efficience). Seules les variations du ratio d'APA+ADT vs ADT seule sont présentées ce qui ne correspond pas à la frontière d'efficience de l'analyse de référence et ne permet pas l'interprétation des analyses de sensibilité.	Réserve importante

4.2. Résultats

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

Analyse de référence :

Sous l'hypothèse d'une efficacité équivalente entre apalutamide, les autres NHT et le docétaxel, l'industriel n'interprète que le RDCR d'APA+ADT vs ADT. Cette présentation des résultats n'est pas conforme, puisque tous les comparateurs sont finalement exclus du calcul de la frontière d'efficience à l'exception de l'ADT. Ce RDCR ne répond pas à l'objectif de l'évaluation dans la stratégie thérapeutique, mais plutôt à son évaluation vs le traitement historique à base d'ADT, sans considération des autres options thérapeutiques.
Cette présentation n'est pas conforme aux recommandations de la HAS.

Le tableau ci-dessous reprend les résultats tels que présentés par le laboratoire. L'analyse de la HAS selon la frontière d'efficience a été rajoutée en gras dans les colonnes de calculs des RDCR.

Tableau 10 Résultats de l'analyse de référence en termes de QALY et d'AdV

Intervention	Coûts totaux €	AdV	QALY	RDCR	
				Coût/AVG	**Coût/QALY**
ADT seule	71 249	4,47	3,89	Référence	Référence
DOC+ADT	82 565	5,83	5,19	9 313 €/AVG vs. ADT seule	8 686 €/QALY vs. ADT seule
AAP+ADT	189 792	5,83	5,16	Efficacité équivalente à DOC + ADT **Analyse HAS* : Dominé**	Non pertinent au vu des hypothèses **Analyse HAS* : Dominé**
ENZ+ADT	203 621	5,83	5,19	Efficacité équivalente à DOC + ADT **Analyse HAS* : Dominé**	Non pertinent au vu des hypothèses **Analyse HAS* : Dominé**

Analyse de sensibilité

> Analyses en scénario présentées par l'industriel
Seuls les RDCR de APA+ADT vs ADT ont été présentés, ce qui ne permet pas l'interprétation de ces résultats. Aucune discussion sur les potentielles variations de la frontière d'efficience en fonction du scénario n'est apportée.

> Analyse de sensibilité déterministe (ASD)
Seules les variations du résultat d'APA+ADT vs ADT sont présentées, ce qui n'est pas conforme à l'objectif de l'évaluation de l'industriel. Ces résultats correspondent à l'évaluation d'APA+ADT vs le traitement historique à base d'ADT, sans considération des autres options thérapeutiques. Les résultats présentés en ASD auraient dû prendre en compte l'ensemble des comparateurs de l'analyse et le RDCR aurait dû être calculé selon un raisonnement en frontière d'efficience.

> Analyse de sensibilité probabiliste (ASP)
Le graphique ci-dessous reprend les résultats des 1000 simulations réalisées pour tous les comparateurs. On observe très distinctement que, du fait de l'hypothèse d'équivalence d'efficacité, l'efficacité des NHT+ADT et du DOC+ADT est superposable, pour un coût des NHT bien supérieur. On observe que le traitement par APA+ADT est le plus cher de tous.

APA+ADT	220 065	5,83	5,15	Efficacité équivalente à DOC + ADT **Analyse HAS* : Dominé**	Non pertinent au vu des hypothèses **Analyse HAS* : Dominé**

interprétation de la HAS rajouté par rapport au tableau présenté dans le rapport technique.

Selon la HAS, sous l'hypothèse d'équivalence d'efficacité des traitements réalisée par l'industriel, le traitement APA+ADT est moins efficace et plus couteux que les autres comparateurs. L'ensemble des NHT sont dominées par le DOC+ADT.

Malgré l'absence d'interprétation des résultats en frontière d'efficience, l'industriel les a tout de même présenté dans le plan coût-efficacité, venant supporter l'interprétation de la HAS. La frontière d'efficience est composée de l'ADT seule et du DOC+ADT.

Figure 1 Résultat en frontière d'efficience de l'analyse de référence - Plan coût-efficacité

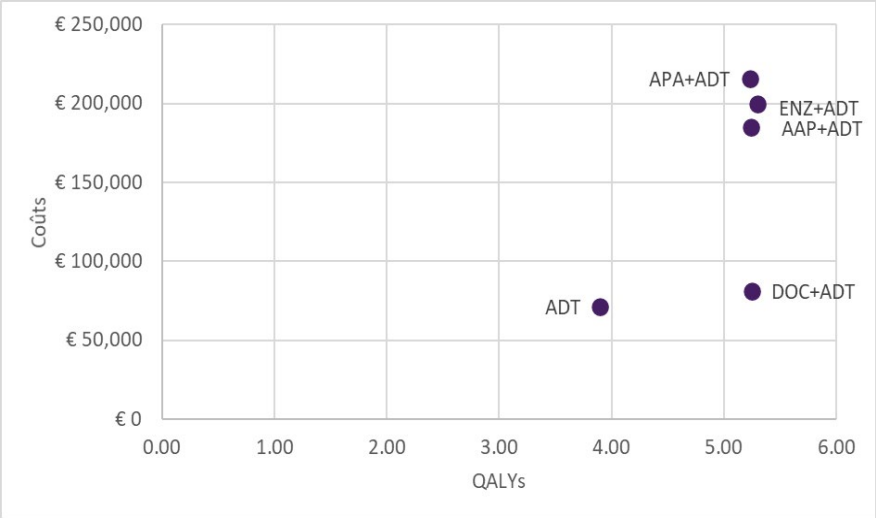
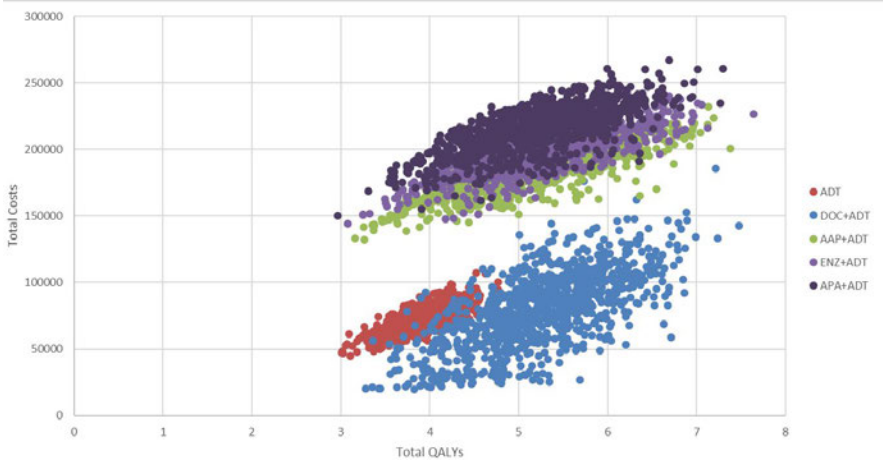


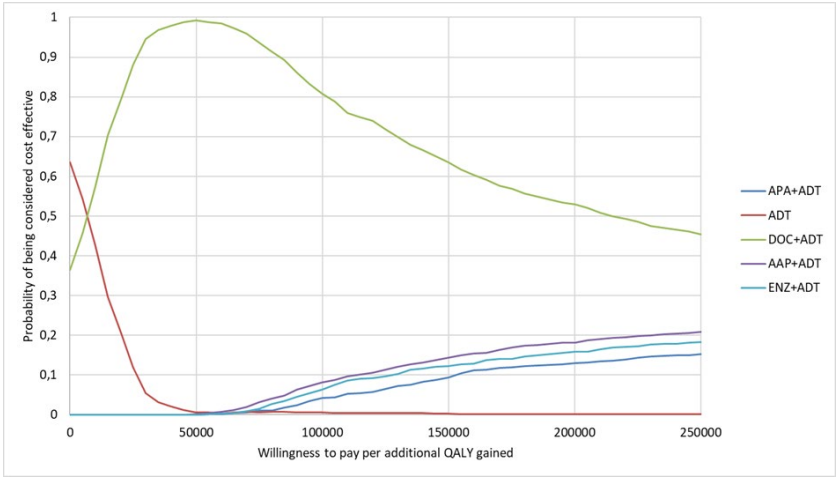
Figure 2 Résultats des 1 000 simulation de l'ASP – analyse de référence



> Courbe d'acceptabilité multi option

Le traitement par docétaxel apparait comme la stratégie la plus coût-efficace à partir d'une disposition à payer de 10 000€/QALY et jusqu'au-delà de 250 000 €/QALY. Il ne semble pas y avoir de seuil de disposition à payer pour que le traitement APA+ADT soit la stratégie avec la plus grande probabilité d'être coût-efficace.

Figure 3 Courbe d'acceptabilité multi option – analyse de référence



Analyse complémentaire : Utilisation des HR de la MAR

> Analyse complémentaire : inclusion de tous les comparateurs et utilisation des HR de la MAR

Dans cette analyse, APA+ADT et ENZ+ADT sont dominés par AAP+ADT : ils sont plus chers et moins efficaces.

Les patients traités par APA+ADT gagneraient 5,15 QALY pour un coût total de 220 065 € contre 5,22 QALY gagnés pour les patients traités par AAP+ADT, pour un coût total de 192 585 €. Le même constat est fait pour les résultats en termes d'année de vie gagnées.

Le tableau ci-dessous est repris du rapport de l'industriel et présente les résultats en détail.

Tableau 11 Résultats de l'analyse complémentaire en termes de QALY et d'AdV

Intervention	Coûts totaux	AdV	QALY	RDCR	
				Coût/AVG	**Coût/QALY**
ADT seule	71 249€	4,47	3,89	Référence	Référence
DOC+ADT	95 265€	5,48	4,82	23 739 €/AVG	25 732€/QALY
AAP+ADT	192 585€	5,88	5,22	241 556 €/AVG	243 907€/QALY
ENZ+ADT	198 446 €	5,17	4,68	Dominé	Dominé
APA+ADT	220 065 €	5,83	5,15	Dominé	Dominé

Les résultats sont présentés dans le graphique ci-dessous dans le plan coût-efficacité. La frontière d'efficience est composée d'ADT, du DOC+ADT et de AAP+ADT.

Analyse de sensibilité de l'analyse complémentaire

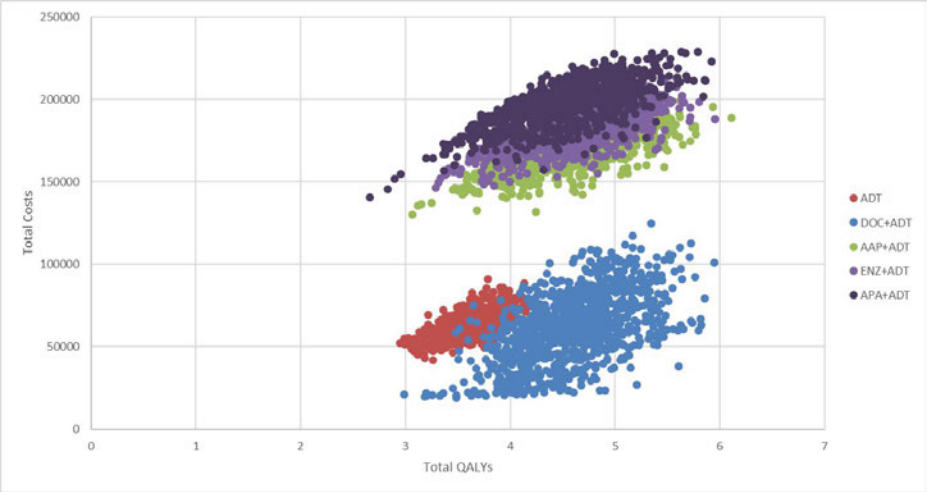
> Analyse de sensibilité déterministe

L'ASD a été conduite uniquement pour la comparaison d'APA+ADT à ADT seul. Ces résultats ne sont pas interprétables au regard de la place d'APA+ADT et d'ADT sur la frontière d'efficience.

> Analyse de sensibilité probabiliste

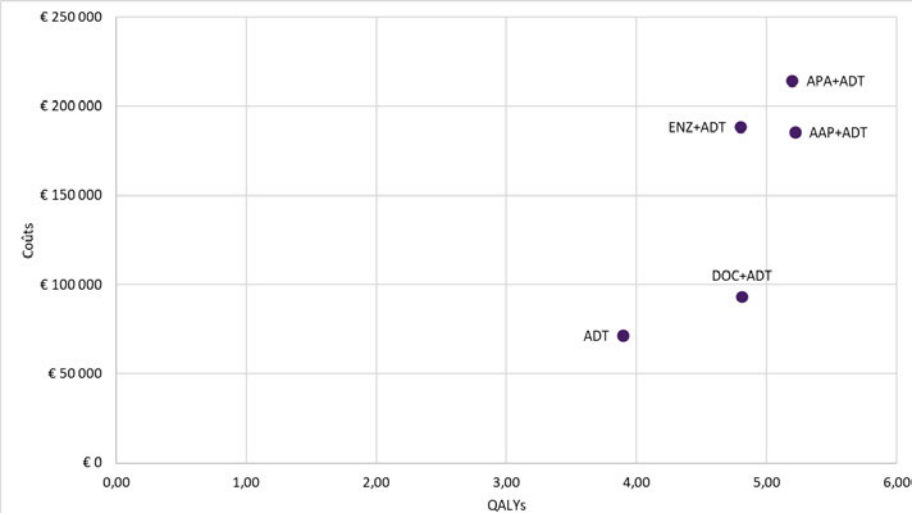
Les résultats des 1 000 simulations pour chaque comparateur sont présentées dans le graphique ci-dessous.

Figure 5 Résultats des 1 000 simulation de l'ASP – analyse complémentaire



On observe que les résultats d'efficacité des hormonothérapies en termes de QALY gagnés sont encore une fois strictement superposables. Il n'est pas non

Figure 4 Résultat en frontière d'efficience de l'analyse complémentaire - Plan coût-efficacité

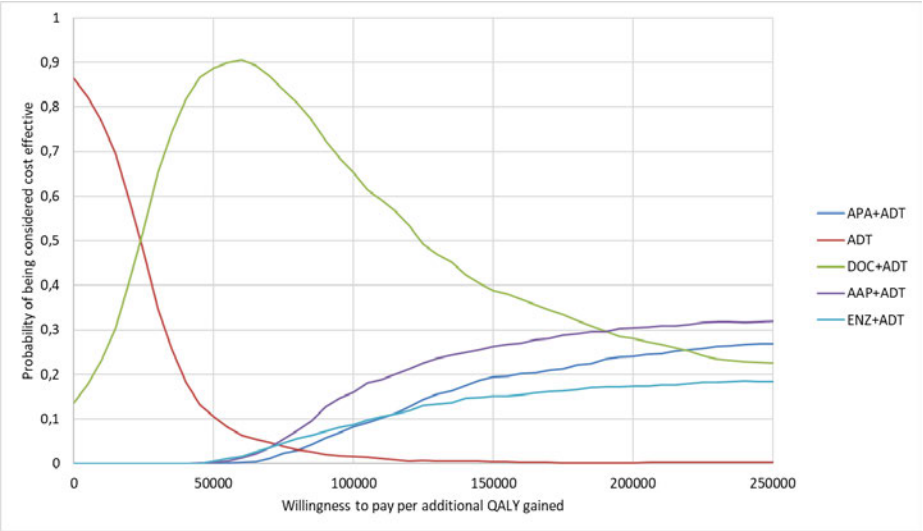


plus évident de différencier l'efficacité du docétaxel de celle des hormonothérapies au regard de l'étendue de son nuage de points. En revanche, on note un surcoût du traitement par APA+ADT, qui n'est donc pas supporté par un gain en QALY.

>Courbe d'acceptabilité multi-options

Le docétaxel apparait comme la stratégie la plus coût-efficace à partir d'une disposition à payer de 10 000 €/QALY. A partir de 195 000 €/QALY c'est le traitement par AAP+ADT qui aurait la plus grande probabilité d'être efficient. Il ne semble pas y avoir de seuil de disposition à payer pour que le traitement APA+ADT soit la stratégie avec la plus grande probabilité d'être coût-efficace.

Figure 6 Courbe d'acceptabilité multi option – analyse complémentaire



> Autres scénarios présentés par l'industriel :

Dix scénarios sont présentés, dans lesquels la stratégie APA+ADT reste dominée.

Les scénarios sur le coût d'acquisition d'apalutamide sont présentés dans le tableau ci-dessous. Une baisse de 30% du prix d'apalutamide le rendrait moins cher et moins efficace que le dernier traitement sur la frontière, soit l'AAP+ADT.

Tableau 12 Variation du prix d'apalutamide – analyse complémentaire

Variation du prix de l'APA	Variation du RDCR (€/QALY)
+ 5%	Dominé
[redacted] (prix revendiqué)	**Dominé**
- 15%	Dominé
- 30%	Moins cher, moins efficace que AAP+ADT

Conclusion de la HAS sur les résultats

La présentation des résultats de l'analyse de référence n'est pas conforme aux recommandations de la HAS. Les résultats quantitatifs ne sont pas présentés et interprétés en cohérence avec l'objectif de l'évaluation économique. L'évaluation de l'efficience impose que les interventions qui composent la frontière d'efficience soient identifiées et les résultats soient présentées en termes de dominance ou de ratios différentiels coût-résultat.

Dans l'analyse de référence, l'industriel pose une hypothèse d'équivalence d'efficacité entre les hormonothérapies et le docétaxel, puis invalide les résultats de cette analyse en frontière d'efficience au regard de cette même hypothèse. L'industriel explique que les différentiels de QALY ne sont pas représentatifs de la réalité puisqu'ils sont influencés par la valorisation des EI, jugée trop en défaveur de leur produit.

Cet argument n'est pas recevable puisqu'il amène à invalider plusieurs choix de modélisation, pourtant présentés et justifiés par le laboratoire lui-même, tels que :

- L'inclusion de tous les comparateurs pertinents ;
- L'hypothèse d'équivalence d'efficacité ;
- La méthode de prise en compte des EI.

Considérant les résultats de l'analyse complémentaire utilisant les HR de la MAR, les analyses de sensibilité probabilistes mettent bien en évidence l'efficacité similaire des traitements par APA+ADT, ENZ+ADT, AAP+ADT et DOC+ADT via les nuages de points superposables sur l'axe des QALY. Le surcoût du traitement par APA+ADT par rapport à tous ses comparateurs est lui aussi mis en évidence, et ne peut donc pas être compensé pas un gain en efficacité.

Finalement, le choix de considérer ou non une hypothèse d'équivalence entre les traitements ne change pas la conclusion sur l'efficience. En effet, l'analyse de référence ainsi que l'analyse complémentaire concluent que le traitement APA+ADT est dominé par d'autres stratégies thérapeutiques disponibles.

Du point de vue de l'efficience, cette absence de démonstration d'une différence d'efficacité ne justifie pas le différentiel de coût mesuré.

5. Annexe 3 – Synthèse de l'analyse critique de l'étude d'impact budgétaire

5.1. Méthode

Si l'analyse d'impact budgétaire diffère d'une analyse coût-efficacité dans ses objectifs, de nombreux éléments sont communs aux deux analyses. Les données sources d'efficacité et de tolérance ainsi que les ressources prises en compte (valorisation différente car changement de perspective) sont identiques. Ces éléments ont été discutés dans le cadre de l'analyse critique de l'analyse coût-efficacité. Les critiques formulées et leur impact potentiel sur les conclusions restent valables dans le cadre de l'analyse d'impact budgétaire. Seuls les éléments propres à l'analyse d'impact budgétaire (AIB) sont présentés et discutés dans cette section.

Evaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEESP	Réserve CEESP
Objectif		
Evaluer l'impact budgétaire à 5 ans de l'introduction de l'apalutamide et de l'enzalutamide sur les dépenses de l'assurance maladie dans le cadre de l'extension d'indication : *traitement des hommes adultes atteints d'un cancer de la prostate métastatique hormonosensible (mHSPC) en association avec un traitement par suppression androgénique (ADT).*	Acceptable	Pas de réserve
Perspective et horizon temporel		
Perspective : Assurance maladie Horizon temporel : 5 ans Aucune actualisation des résultats n'est réalisée.	Acceptable	Pas de réserve
Population		
La population d'analyse correspond à l'extension d'indication d'apalutamide chez les patients atteints d'un mHSPC. La population cible est évaluée à **14 000 patients** par an, comprenant : - les patients diagnostiqués au stade métastatique : 5 000 patients par an - les patients au stade avancé au diagnostic évoluant vers un stade métastatique : 8 200 patients - les patients au stade localement avancé au diagnostic évoluant vers un stade métastatique : 600 patients par an	Acceptable	Pas de réserve

Comparateurs		
Les comparateurs inclus dans l'analyse ont été sélectionnés en fonction des recommandations cliniques ainsi que l'utilisation en pratique des traitements via les résultats d'une enquête de prescription réalisée par KANTAR. La liste suivante a été retenue : - apalutamide + ADT : **APA + ADT** - docétaxel + ADT : **DOC + ADT** - acétate d'abiratérone + ADT : **AAP + ADT** - enzalutamide + ADT : **ENZ + ADT** L'industriel a exclu la radiothérapie, au regard de son utilisation en baisse d'après l'étude KANTAR. L'extension d'indication d'enzalutamide en France chez les patients mHSPC devrait être concomitante à celle d'apalutamide. Au regard de l'objectif de l'analyse, le scénario de référence exclue donc apalutamide et enzalutamide (monde SANS). Le modèle d'impact budgétaire prend en compte les lignes ultérieures de traitement (stade mCRPC).	L'exclusion de la radiothérapie est insuffisamment justifiée, puisqu'on observe d'après l'enquête KANTAR qu'elle est en moyenne presque autant utilisée que l'acétate d'abiraterone sur la période de 2017 à 2019 : 12% de prescription d'acétate d'abiraterone, contre 11% de prescription de radiothérapie chez les patients mHSPC. A minima, un scénario aurait permis de connaitre l'impact de son inclusion dans l'analyse.	Réserve importante (exclusion de la RT)
Scénarios comparés		
Monde « **sans APA+ADT <u>et</u> ENZ+ADT** » dans lequel ADT seule, DOC+ADT et AAP+ADT seront pris en compte. Monde « **avec APA+ADT <u>et</u> ENZ+ADT** » dans lequel ADT seule, DOC + ADT, AAP+ADT, ENZ+ADT et APA+ADT seront pris en compte.	Acceptable au regard de l'objectif de l'analyse, et de la dynamique du marché dans cette indication.	Pas de réserve
Parts de marché et estimation de la population rejointe		
Les parts de marché ont été estimées mensuellement. Les moyennes annuelles ont été reprises dans les tableaux ci-dessous. Dans le « monde sans » elles ont été déterminées à partir de l'enquête de prescription menée par KANTAR HEALTH France :	Les résultats de l'étude KANTAR montrent bien l'hétérogénéité importante de la prise en charge des patients au stade mHSCP en fonction qu'il s'agisse d'une récurrence, d'un diagnostic de novo, d'un cancer haut ou bas volume, ou alors haut ou faible risque.	Pas de réserve

Tableau 13 Parts de marché dans le monde SANS

Monde sans APA et ENZ	Année 1	Année 2	Année 3	Année 4	Année 5
ADT seule	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
AAP + ADT	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
DOC + ADT	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Dans le « monde avec », les parts de marché ont été évaluées au regard des résultats de l'enquête KANTAR d'intention de prescription. L'industriel a fait une hypothèse où apalutamide et enzalutamide se partagent le marché presque équitablement à partir de l'année 3. Dès l'année 2, les deux traitements représentent [redacted] % des prescriptions.

Il n'est pas envisagé qu'ils prennent des parts de marché au docétaxel, dont la part reste constante.

Tableau 14 Parts de marché dans le monde AVEC

Monde avec APA et ENZ	Année 1	Année 2	Année 3	Année 4	Année 5
APA + ADT	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
ENZ + ADT	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
ADT seule	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
AAP + ADT	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
DOC + ADT	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

<u>Monde sans APA+ADT et ENZ+ADT</u>

Les parts de marché estimées semblent surestimer l'utilisation de l'acétate d'abiraterone au regard des résultats de l'étude KANTAR, qui, en moyenne, estime son utilisation plutôt autour de [redacted] % au dernier semestre de l'étude (S1 2019).

L'inclusion de la RT aurait peut-être permis de limiter cette incertitude autour du poids donné au traitement par AAP+ADT.

Aucun scénario faisant varier cette hypothèse n'est présenté. L'impact est inconnu.

<u>Monde avec APA+ADT et ENZ+ADT</u>

L'enquête sur l'intention de prescription n'est pas discutée.

L'hypothèse considérant qu'APA+ADT et ENZ+ADT ne prendraient aucune part de marché au DOC+ADT questionne quant à sa place en tant que comparateur, notamment en l'absence d'analyse en sous-population.

L'hypothèse d'une baisse d'utilisation sur l'horizon temporel de AAP+ADT interroge sur la définition de ces sous-populations.

Les parts de marché utilisées dans les scénarios alternatifs ne sont pas décrites, ne permettant pas d'apprécier l'intérêt de ces scénarios et d'appréhender l'impact de ces hypothèses sur le résultat.

Globalement, l'estimation des parts de marché semble complexe dans le contexte de cette indication où de nombreuses hormonothérapies de nouvelle génération se partageront le marché, avec pour certaines, des indications plus restreintes. Se pose ensuite la question

Une analyse de scénario faisant varier ces parts de marché est présentés. La population rejointe a été calculée en appliquant ces parts de marché à la population cible incidente.	de la place de la chimiothérapie par docétaxel parmi les hormonothérapies, qui, d'après les hypothèses du laboratoire, serait utilisée dans une sous-population de patients aux caractéristiques spécifiques (jeune âge, cancer de novo, …). L'incertitude générée par l'estimation de ces parts de marché, tant dans le monde sans que dans le monde avec, est importante, d'autant plus que les scénarios présentés ne sont pas interprétables.	
Modélisation		
Approche dynamique : permet l'entrée et la sortie des individus tout au long de l'horizon temporel. Le modèle repose sur les courbes extrapolées de SSPr et de SG du modèle d'efficience. Il est fait la même hypothèse d'équivalence d'efficacité sur la SSPr et la SG entre APA, ENZ, AAP et DOC. Les courbes extrapolées depuis les données de TITAN permettent d'estimer à chaque cycle la proportion de patient dans chaque état de santé (comme dans le modèle d'efficience). Chaque année une cohorte incidente rentre dans le modèle au stade mHSPC et évolue selon les mêmes proportions que dans le modèle d'efficience. A chaque cycle d'un mois, la population entrant dans le modèle débute un traitement et le poursuit jusqu'à progression ou décès selon la courbe de SSPr et de SG. Les coûts d'acquisition dans l'état mHSPC ont été valorisés en prenant en compte le temps en SSPr comme durée de traitement (analyse de scénario utilisant la TTD). Les EI sont pris en compte en termes de coûts dans l'état mHSPC. Dans l'état mCRPC, un coût mensuel est appliqué à chaque cycle du modèle pour les patients ayant progressé. Le calcul de ce coût mensuel suit la même méthode que celle utilisée dans l'analyse d'efficience : - hypothèse de 3 lignes de traitement au stade mCRPC,	Acceptable	Pas de réserve

<table>
<tr><td>- sélection des traitements et répartition des patients entre les différents traitements administrés via avis d'expert (prise en compte du traitement reçu à la ligne précédente)
- Durée de traitement issue de la littérature et spécifique à la ligne de traitement.</td><td></td><td></td></tr>
<tr><td colspan="3">Mesure et valorisation des coûts</td></tr>
<tr><td>Prise en compte des coûts directs médicaux et non médicaux, valorisés selon la perspective de l'Assurance Maladie.
Les postes de coûts pris en compte ainsi que les sources de données utilisées pour la valorisation sont présentés ci-dessous.
Tableau 15 Postes de coût pris en compte dans l'AIB
<table>
<tr><th>Poste de coût</th><th>Sources</th></tr>
<tr><td>Coûts d'acquisition des traitements</td><td>Prix : base de données BDM-IT
Posologie : essais cliniques ou RCP
Durée de traitement mHSPC: SPPr ou nombre de cycles de chimiothérapie. ADT administré à vie.
Durée de traitement mCRCP : d'après registre européen du cancer de la prostate.</td></tr>
<tr><td>Coûts d'administration des traitements injectables</td><td>ADT : acte infirmier + coût de transport = 87,10€
DOC et Jevtana au stade mCRPC : ATIH et honoraires médicaux de l'ENCC + transport = 470,73€</td></tr>
<tr><td>Coûts de suivi</td><td>Coûts unitaires issus d'Ameli, CCAM, NABM.
<u>Dans l'état mHSPC</u> : type d'actes, d'examens et de consultations ainsi que leur fréquence repris du dossier d'efficience de Zytiga dans son indication au stade mHSCP.
1er mois = 368,91€
6 mois suivant = 147,21€/mois (156,93€ pour AAP)
Au-delà = 144,78€/mois</td></tr>
</table></td><td>Acceptable</td><td>Pas de réserve</td></tr>
</table>

	Dans l'état mCRPC : suivi repris des recommandations de la société européenne d'urologie de 2015, en fonction du traitement reçu.
Coûts de prise en charge des EI	Choix des EI issus de TITAN. Valorisation uniquement des prises en charge hospitalières via tarifs de l'ATIH + honoraires médicaux de l'ENCC + transport
Coûts de transport	IGAS 2016 + actualisation IPC = 85 € pour 1 aller-retour
Coût des soins de fin de vie	Hypothèse selon avis d'expert : 61% des patients reçoivent des soins palliatifs Valorisation : tarifs ATIH et honoraires médicaux de l'ENCC = 4 885 €

Le tableau ci-dessous présente les coûts annuels appliqués au stade mCRPC, en fonction du traitement reçu au stade mHSPC.

Tableau 16 Coûts annuels dans l'état mCRPC

Traitement reçu au stade mHSPC	APA+ ADT	ENZ+ ADT	ADT	DOC+ ADT	AAP+ ADT
Coût annuel de traitement post progression (mCRPC)	47 581 €		63 589 €	75 672 €	48 676 €
Coût de suivi (mCRPC)	2 557 €			3 410 €	

Analyse de sensibilité		
Analyse de sensibilité déterministe : Variation arbitraire de plus ou moins 20% des paramètres suivants : - Population cible ;	La présentation des analyses de sensibilité déterministe est acceptable.	Réserve importante (analyses sur les parts de marché)

- Surface corporelle moyenne ; - Coûts : d'acquisition, d'administration de transport, de suivi ; - Observance des traitements ; - Durée moyenne de traitement au stade mHSPC ; - Taux d'évènement indésirables. <u>Analyse en scénario</u> : Scénario 1 : Prise en compte de l'octroi de l'ATU de Xtandi (disponible dans le « monde sans ») Scénario 2 : Prise en compte de l'arrivée du Darolutamide de façon concomitante à APA (hypothèse : prix équivalence à APA) Scénario 3 : Variation de coût d'APA : -30%, -15% et +5% Scénario 4 : durée de traitement de APA, ENZ et AAP selon l'extrapolation de la courbe TTTD Scénario 5 : EI non pris en compte dans le modèle Scénario 6 : variation des parts de marché	En revanche, les scénarios sur les parts de marché (#1 ; #2 et #6) ne sont pas clairement explicités (pas de discussion des parts de marché alternatives utilisées), ce qui ne permet pas d'apprécier l'impact sur le résultat.	

5.2. Résultats

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

5.2.1. Sur les populations

Selon les hypothèses de parts de marché de l'industriel, la population rejointe traitée par APA+ADT et ENZ+ADT est de [redacted] patients-années sur 5 ans, dont [redacted] patients-années traités par APA+ADT et [redacted] patients-années traités par ENZ+ADT.

Le tableau ci-dessous reprend les résultats sur les populations par traitement dans les deux mondes avec et sans APA+ADT et ENZ+ADT:

Tableau 17 Nombre de patient-année par traitement – analyse de référence

Population	Année 1	Année 2	Année 3	Année 4	Année 5	TOTAL
mHSPC						
Monde « sans APA+ ADT et ENZ+ADT »						
AAP + ADT	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
DOC + ADT	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
ADT seule	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Monde « avec APA+ADT et ENZ+ADT »						
APA + ADT	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
ENZ + ADT	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
AAP + ADT	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
DOC + ADT	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
ADT seule	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

5.2.2. Sur les coûts

Dans le monde où APA+ADT et ENZ+ADT ne sont pas disponibles chez les patients mHSPC, la dépense totale sur 5 ans cumulés est estimée à [redacted] **d'euros** dont :

- Environ [redacted] d'euros pour les coûts d'acquisition et d'administration des traitements du stade mHSPC, soit environ 41% de la dépense totale ;
- [redacted] d'euros pour les coûts de suivi au stade mHSPC, soit environ 15% de la dépense totale ;
- [redacted] d'euros pour les coûts d'acquisition et d'administration des traitements au stade mCRPC, soit environ 33% de la dépense totale.

Dans le monde avec APA+ADT et ENZ+ADT sur le marché chez ls patients mHSPC, la dépense totale sur 5 cumulés est estimée à [redacted] **d'euros** dont :

- [redacted] d'euros pour les coûts d'acquisition et d'administration des traitements au stade mHSPC, dont [redacted] liés directement coût de APA+ADT et ENZ+ADT, soit 39,7% de la dépense totale.
- [redacted] d'euros pour les coûts de suivi au stade mHSCP ;
- [redacted] d'euros pour les coûts d'acquisition et d'administration des traitements au stade mCRPC, soit environ 23% de la dépense totale.

La dépense associée au coût d'acquisition d'APA+ADT est proche de [redacted] d'euros. Celle associée aux coûts d'acquisition d'ENZ+ADT est d'environ [redacted] d'euros.

Les coûts annuels totaux en fonction de la disponibilité ou non d'apalutamide et enzalutamide chez les patients mHSCP sont présentés dans la figure ci-dessous.

Figure 7 Coûts totaux annuels – Analyse de référence

5.2.3. Résultats de l'impact budgétaire

L'impact budgétaire de l'introduction d'apalutamide et enzalutamide au stade mHSPC est estimé par le laboratoire à plus [redacted] **d'euros cumulés sur 5 ans**, soit une augmentation de la dépense pour l'Assurance Maladie de 20,6 % par rapport au monde sans apalutamide et enzalutamide. L'impact budgétaire sur les coûts d'acquisition s'élève quant à lui à plus de [redacted] d'euros, soit [redacted] % de l'impact budgétaire total.

Le montant de l'impact budgétaire total est largement influencé par les dépenses estimées au stade mCRPC. En effet, l'introduction d'apalutamide et d'enzalutamide au stade mHSPC permettrait de réaliser une économie de 272,1 millions d'euros sur 5 ans sur les traitements au stade mCRPC.

Les résultats de l'impact budgétaire par poste de coût sont présentés dans le tableau ci-dessous (en M€).

Tableau 18 Résultats de l'impact budgétaire – analyse de référence

	Année 1	Année 2	Année 3	Année 4	Année 5	TOTAL
Coûts différentiels d'acquisition des traitements **(mHSPC)**	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Coûts différentiels d'administration des traitements **(mHSPC)**	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Coûts différentiels d'acquisition et d'administration des traitements **(mCRPC)**	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Coûts différentiels de suivi des traitements **(mHSPC)**	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Coûts différentiels de suivi des traitements **(mCRPC)**	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Coûts différentiels des EI **(mHSPC)**	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Coûts différentiels de fin de vie	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Impact budgétaire total	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

5.2.4. Analyses de sensibilité

► Analyses déterministes

Les paramètres ayant le plus d'impact sur les résultats sont :

- les coûts d'acquisition des hormonothérapies nouvelle génération : une variation de +/- 20% de ces coûts engendre une variation de l'impact budgétaire du même ordre ;
- le taux d'observance : une diminution de 20% de l'observance engendre une variation de l'impact budgétaire du même ordre ;
- le coût des lignes ultérieures de traitement : variation de +/- 20% de ces coûts engendre une variation de -5% à +7% de l'impact budgétaire.

Le graphique de tornado ci-dessous reprend ces résultats.

Figure 8 Analyses de sensibilité déterministes – Analyse de référence

► Analyses de scénario

Les scénarios avec baisse de prix d'apalutamide de -30% et -15% font diminuer l'impact budgétaire du même ordre.

Le scénario faisant varier les parts de marché n'est pas explicité, les résultats ne peuvent pas être interprétés.

6. Annexe 4 – Eléments complémentaires à l'analyse critique de l'efficience

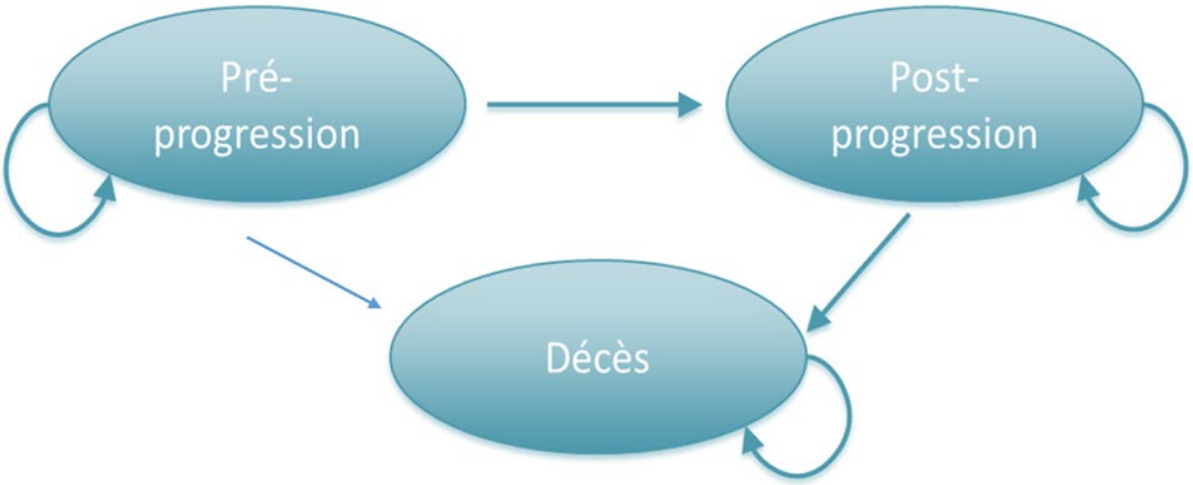
► Comparaison des caractéristiques de la population d'analyse à la population française

Tableau 19 Caractéristiques des patients inclus dans l'essai TITAN et celles des patients de l'étude KANTAR (source : réponses aux questions techniques de l'industriel)

	Apalutamide (N = 525)	Contrôle (N = 527)	Total (N = 1052)	KANTAR
Age (années)				
Moyenne (Ecart-type)	68,9 (8,11)	67,9 (8,42)	**68,4 (8,28)**	**70,8**
< 65 ans	149 (28,4 %)	182 (34,5 %)	331 (31,5 %)	**47%**
65 – 69 ans	136 (25,9 %)	108 (20,5 %)	244 (23,2 %)	
70 – 74 ans	107 (20,4 %)	124 (23,5 %)	**231 (22,0 %)**	**19%**
≥ 75 ans	133 (25,3 %)	113 (21,4 %)	**246 (23,4 %)**	**35%**
Statut ECOG				
0	328 (62,5 %)	348 (66,0 %)	676 (64,3 %)	**40%**
1	197 (37,5 %)	178 (33,8 %)	375 (35,6 %)	**60%**
2	0	1 (0,2 %)	1 (0,1 %)	
Score de Gleason au diagnostic initial				
< 8	174 (33,1 %)	169 (32,1 %)	**343 (32,6 %)**	**52%**
≥ 8	351 (66,9 %)	358 (67,9 %)	**709 (67,4 %)**	**48%**
Stade métastatique au diagnostic				
M0 / MX	114 (21,7 %)	86 (16,3 %)	**200 (19,0 %)**	**49%**
M1	411 (78,3 %)	441 (83,7 %)	**852 (81,0 %)**	**61%**
Extension de la maladie à l'inclusion dans l'essai				
Os	525 (100,0 %)	527 (100,0 %)	**1 052 (100,0 %)**	**77%**
Os seulement	289 (55,0 %)	269 (51,0 %)	**558 (53,0 %)**	**44%**
Ganglions lymphatiques	199 (37,9 %)	219 (51,0 %)	**418 (39,7 %)**	**46%**
Viscères	56 (10,7 %)	72 (13,7 %)	**128 (12,2 %)**	**10%**
Nombre de lésions osseuses à l'inclusion dans l'essai				
≤ 10	318 (60,6 %)	331 (62,8 %)	**649 (61,7 %)**	**86%**
> 10	207 (39,4 %)	196 (37,2 %)	**403 (38,3 %)**	**14%**
Volume de la maladie[c]				
Haut volume	325 (61,9 %)	335 (63,6 %)	**660 (62,7 %)**	**49%**
Bas volume	200 (38,1 %)	192 (36,4 %)	**392 (37,3 %)**	**51%**

► Structure du modèle

Figure 9 Structure du modèle à 3 états de santé (source : rapport technique de l'industriel)



► Extrapolation des courbes de survie

Figure 10 Extrapolation de la SSPr du bras ADT depuis les données de TITAN (source : rapport technique de l'industriel)

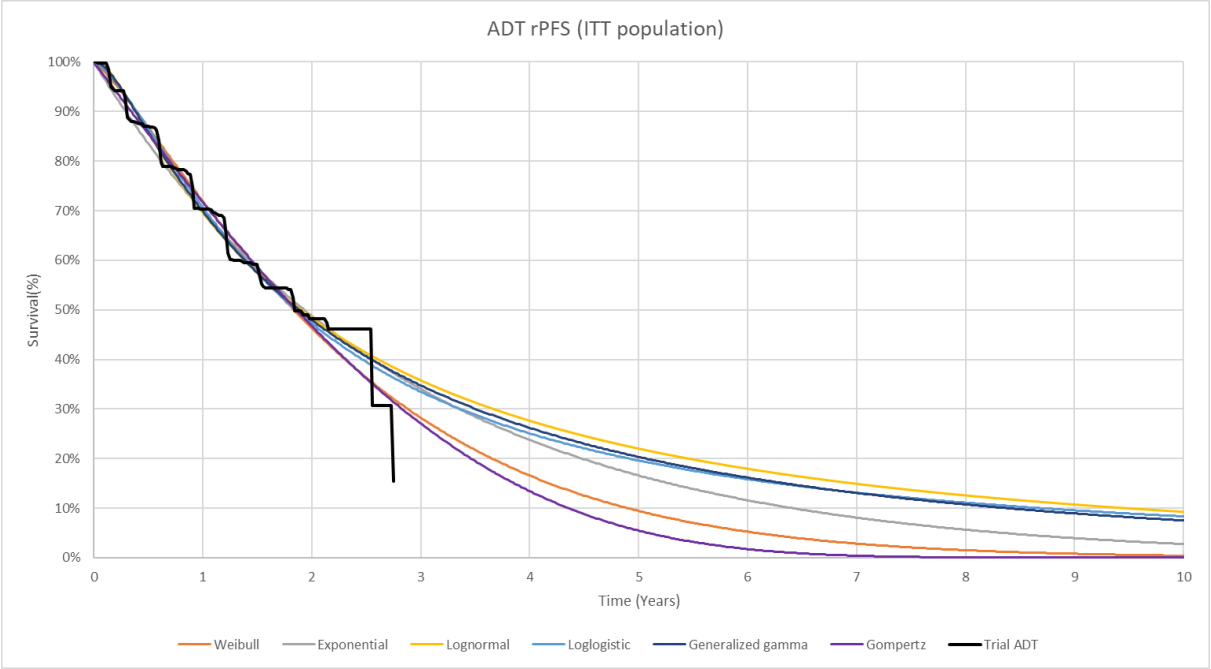


Figure 11 Extrapolation de la SG du bras ADT depuis les données de TITAN (source : rapport technique de l'industriel)

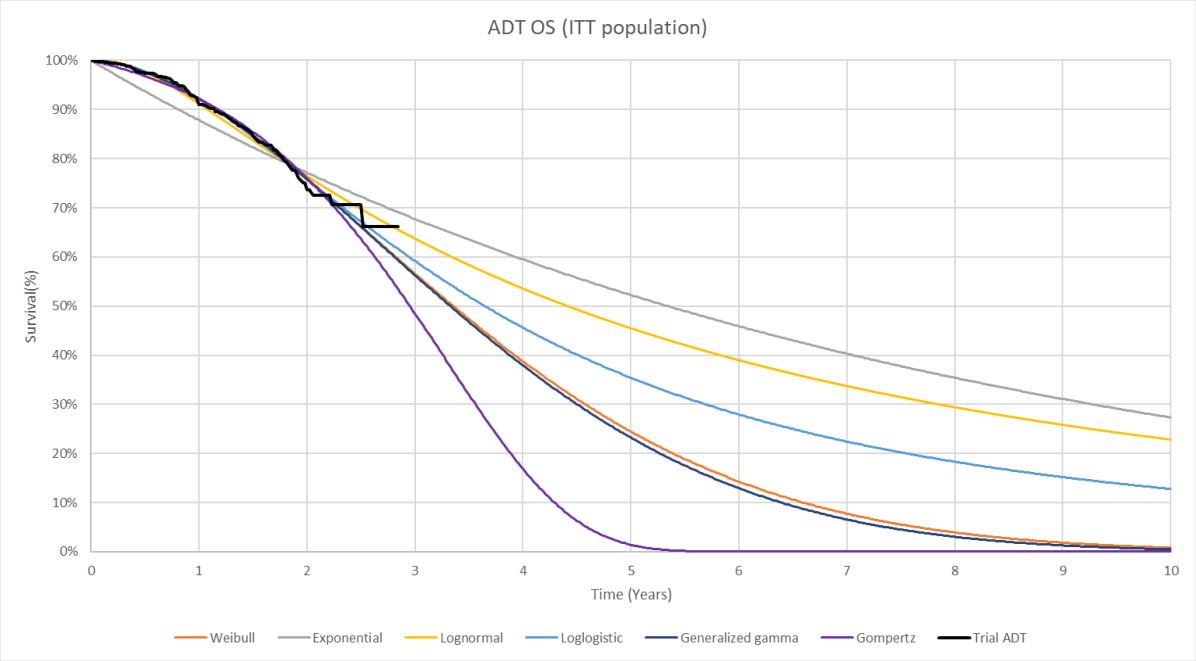


Figure 12 Extrapolation de la durée de traitement du bras APA+ADT depuis les données de TITAN (source : rapport technique de l'industriel)

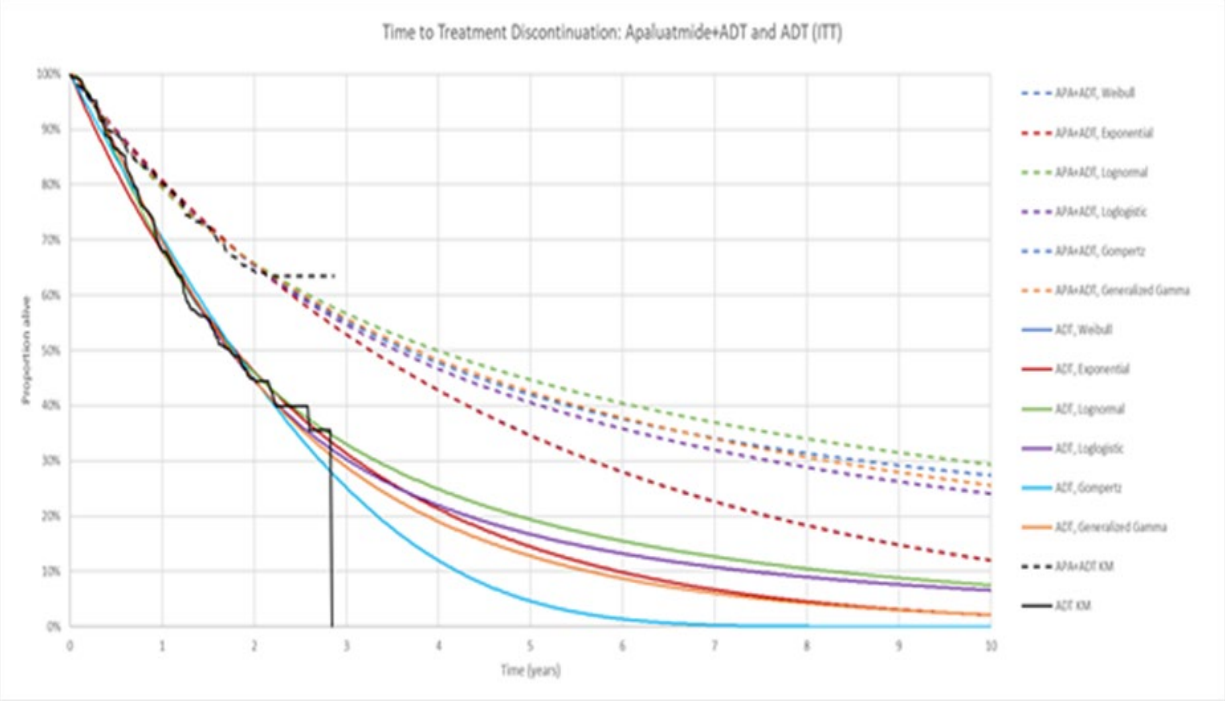


Figure 13 Courbes de SSPr extrapolées de tous les comparateurs de l'analyse de référence : efficacité équivalente entre APA+ADT, ENZ+ADT, AAP+ADT et DOC+ADT (source : modèle Excel de l'industriel)

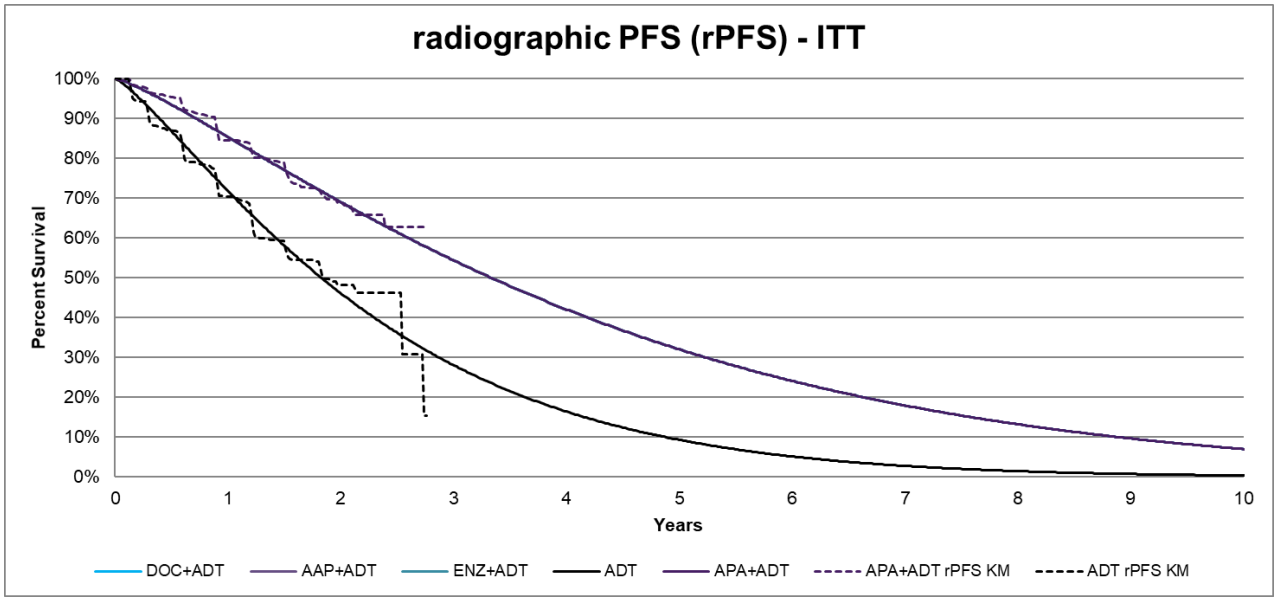


Figure 14 Courbes de SG extrapolées de tous les comparateurs de l'analyse de référence : efficacité équivalente entre APA+ADT, ENZ+ADT, AAP+ADT et DOC+ADT (source : modèle Excel de l'industriel)

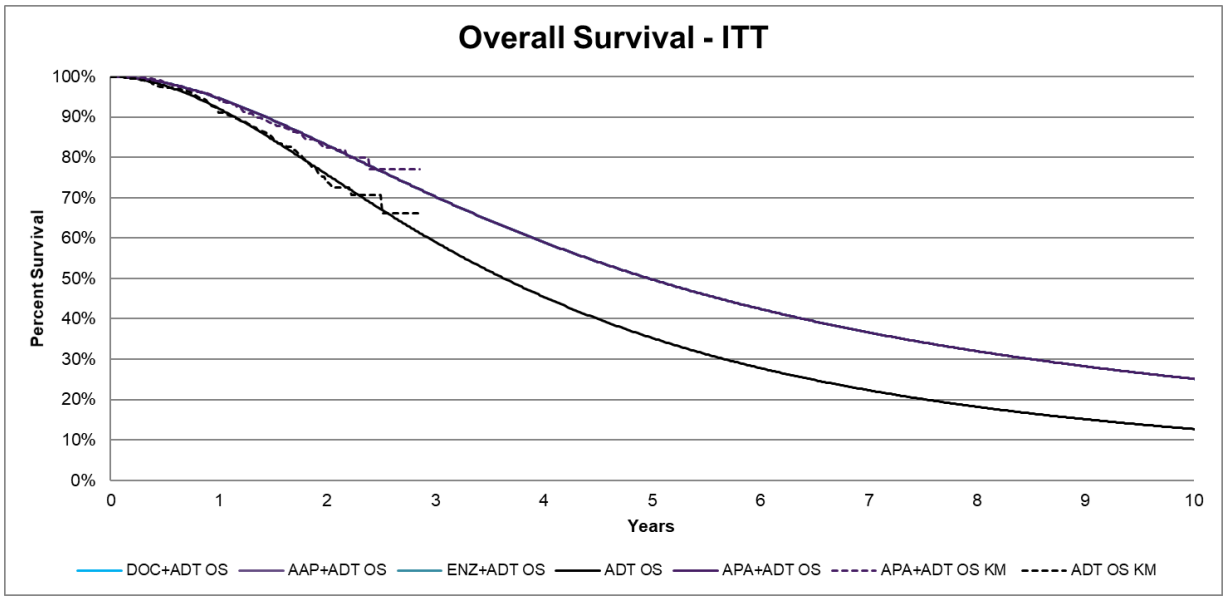


Figure 15 Courbe de SSPr extrapolées de tous les comparateurs de l'analyse complémentaire : utilisation des HR de la MAR (source : modèle Excel de l'industriel)

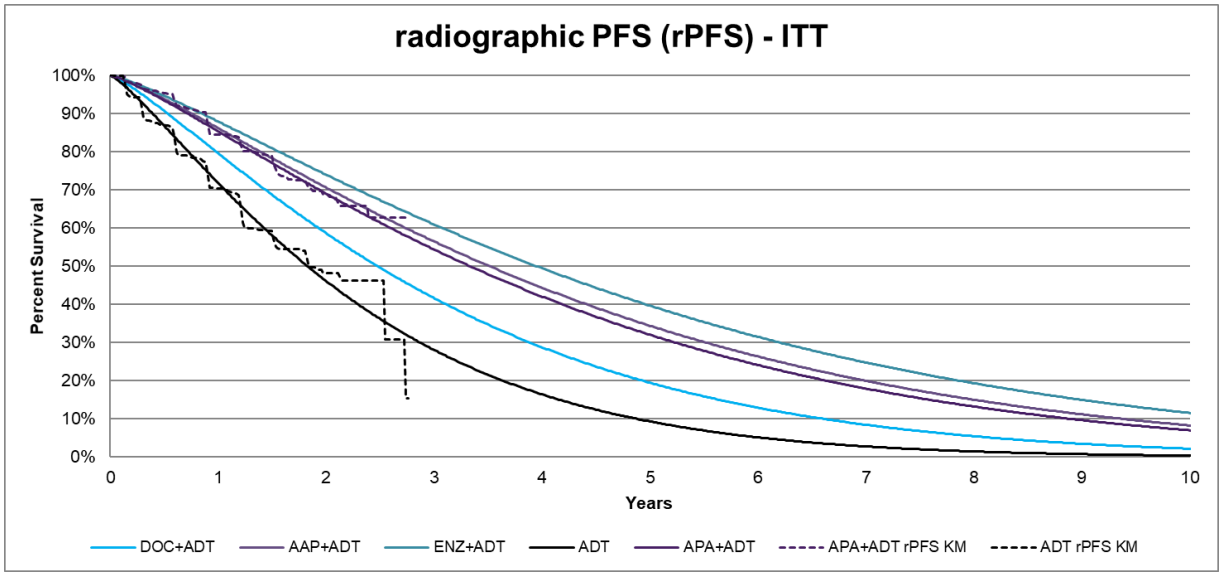
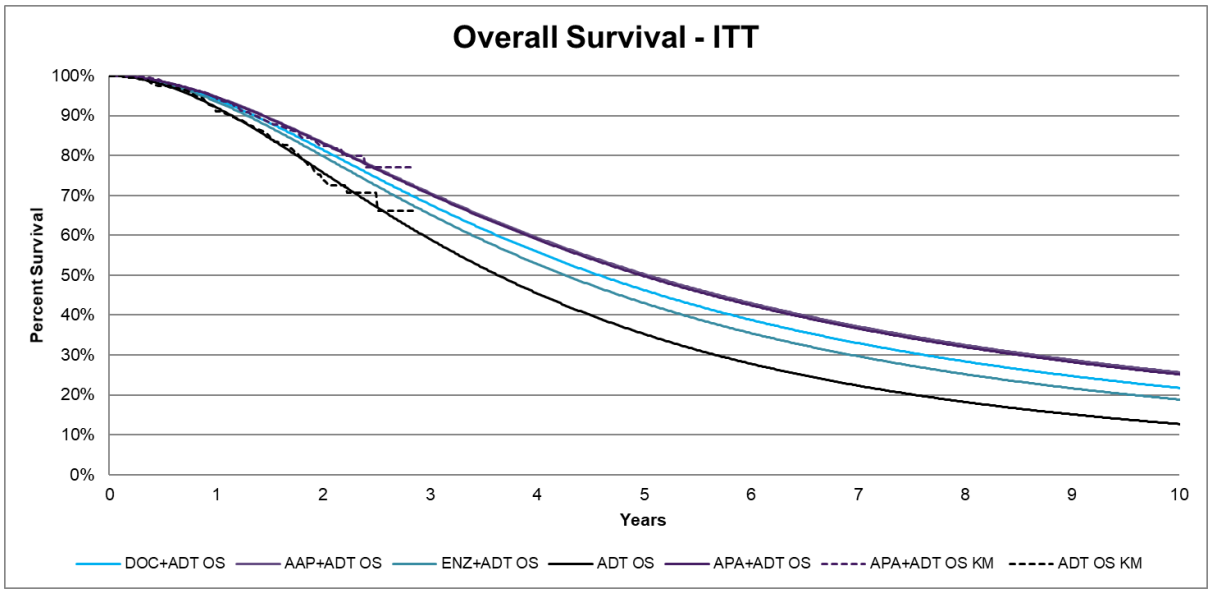


Figure 16 Courbe de SG extrapolées de tous les comparateurs de l'analyse complémentaire : utilisation des HR de la MAR (source : modèle Excel de l'industriel)



► Hypothèse des durées de traitement en post-progression utilisée pour le calcul du coût de traitement

Tableau 20 Durées des lignes de traitement au stade mCRPC (état « Post-progression » du modèle) dans le registre européen du cancer de la prostate (NCT02236637) (source : rapport technique de l'industriel)

Ligne de traitement dans le registre européen du cancer de la prostate	Durée médiane (IC95%)	Ligne mCRPC (état « Post-progression du modèle) correspondante dans le modèle
1ère ligne mCRPC, chimionaïfs	10,0 mois [8,8 ; 11,5]	- 1ère ligne mCRPC après traitement au stade mHSPC par : ○ ADT seule ○ AAP + ADT
2ème ligne mCRPC post-chimiothérapie	8,3 mois [5,8 ; 10,2]	- 1ère ligne mCRPC après traitement par DOC + ADT au stade mHSPC - 2ème lignes mCRPC après traitement au stade mHSPC par : ○ ADT seule ○ AAP + ADT
Toutes lignes mCRPC post-chimiothérapie	6,6 mois [5,3 ; 8,6]	- 2ème ligne mCRPC après traitement DOC + ADT au stade mHSPC - 3è lignes mCRPC après traitement au stade mHSPC par : ○ ADT seule ○ AAP + ADT ○ DOC + ADT

► Répartition des lignes de traitements dans l'état post-progression

Tableau 21 Distribution des traitements au sein des trois lignes de traitement mCRPC (source : rapport technique de l'industriel)

Traitement nmCRPC	Traitement mCRPC	L1	L2	L3
ADT seule	AAP+ADT	57,1%	28,6%	7,1%
	ENZ+ADT	14,3%	0,0%	28,6%
	DOC+ADT	28,6%	71,4%	0,0%
	CAB+ADT	0,0%	0,0%	64,3%
AAP +ADT	AAP+ADT	0,0%	0,0%	5,6%
	ENZ+ADT	0,0%	14,3%	80,6%
	DOC+ADT	100,0%	0,0%	0,0%
	CAB+ADT	0,0%	85,7%	13,9%
APA+ADT	AAP+ADT	0,0%	14,3%	38,9%
	ENZ+ADT	0,0%	7,1%	38,9%
	DOC+ADT	100,0%	0,0%	0,0%
	CAB+ADT	0.0%	78,6%	22,2%
ENZ+ADT	AAP+ADT	0,0%	14,3%	38,9%
	ENZ+ADT	0,0%	7,1%	38,9%
	DOC+ADT	100,0%	0,0%	0,0%
	CAB+ADT	0.0%	78,6%	22,2%

DOC+ADT	AAP+ADT	78,6%	7,1%	7,1%
	ENZ+ADT	14,3%	0,0%	64,3%
	DOC+ADT	0,0%	28,6%	0,0%
	CAB+ADT	7,1%	64,3%	28,6%

► Synthèse des coûts utilisés dans le modèle

	Coûts	Sources, hypothèses
Coût d'acquisition mensuel du traitement du mHSPC		
ADT seule	108,22€	BdM et RCP
Apalutamide+ADT	3 525,82€ + ADT	
Enzalutamide+ADT	2 964,07€ + ADT	
Acétate abiratérone + ADT	2 840,04€ + ADT	
Docétaxel + prédnisone	Intra-GHS + 65,65€ + ADT	
Coût d'acquisition mensuel du traitement du mCRPC		
ADT seule	109,49€	BdM, RCP, registre européen
Acétate d'abiratérone+ ADT + prednisone	2 840,04€ + ADT	
Enzalutamide+ADT	2 964,07€ + ADT	
Docétaxel+ADT + prednisone	Intra-GHS + 3,37€ + ADT	
Cabazitaxel+ADT + prednisone+G-CSF	4 186,10€+788,70€+3,37€+ADT	
Docétaxel + prédnisone	Intra-GHS + 65,65€ + ADT	
Coût d'administration		
Administration par voie sous-cutanée	87,75€	Acte de soin infirmier (2,65€) + transport
Administration par voie intra-veineuse	410,22€ + transport = 495,32€	Pour DOC + Jevtana GHM 28Z07Z 17M06T
Coûts de transport	85,10€ A/R	IGAS 2016, actualisé en € 2019
Coût de suivi des patients		
Etat survie sans progression radiologique	Initiation : 446,09€ 6 premiers mois : 208,36€ Au-delà de 6 mois : 205,93€	Issue de l'évaluation de l'efficience AAP (hypothèse validée par un comité scientifique d'experts cliniciens, que le suivi des patients mHSPC était le même que celui des patients mHSPC HR NDx)
Etat survie post-progression	Jvetana+ADT et DOC+ADT : 294,99€ ENZ+ADT : 292,18€ AAP+ADT : 297,58€	Recommandation 2015 de la société européenne d'urologie
Coûts de gestion des EI	Selon le traitement	ENCC 2016
Coût de fin de vie	7 742,60€	Appliqué à 61% des patients (avis d'experts) GHM 23Z02Z

7. Annexe 5 – 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

Lors de cet échange technique, les auteurs sont invités à expliquer ou justifier certains choix, et faute d'arguments solides, à les modifier dans l'analyse de référence.
Les éléments en gras doivent être traités en priorité. Lorsque des modifications de l'analyse de référence sont demandées dans le modèle d'efficience, l'ensemble des analyses de sensibilité doivent être mises à jour ainsi que le modèle d'impact budgétaire le cas échéant.
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.

Tout dossier incomplet entraînera sa suspension.

Généralités

1) Pourriez-vous discuter l'impact revendiqué sur l'organisation des soins au regard de l'absence d'impact revendiqué sur les pratiques professionnelles ? De plus, l'acétate d'abiratérone étant déjà disponible sous des modalités de traitement proches (ce qui est conforté par l'hypothèse d'équivalence sur l'efficacité faite dans le dossier) pourriez-vous préciser l'impact attendu de la mise à disposition de l'apalutamide dans cette indication ?

2) **Concernant le recours à l'avis d'experts, il est attendu que la génération des données ainsi que leur utilisation soient rigoureusement présentées dans l'ensemble du dossier :**

   a. **Deux recueils d'avis experts sont utilisés dans le dossier : l'un sous forme de comité scientifique, l'autre sous forme de questionnaires issus de la précédente soumission d'évaluation médico-économique pour l'acétate d'abiratérone dans le mHSPC. Merci de préciser à chaque mention d'avis d'expert à quelle source il est fait référence (comité scientifique ou questionnaires).**

   b. **Concernant le comité scientifique, pouvez-vous confirmer qu'il s'agit bien de la version finale du compte rendu qui a été fournie en annexe 3 ? En effet, des commentaires subsistent et le nom des experts cliniciens sensés composer ce comité n'est pas mentionné, à la différence de celui de l'ensemble des autres participants (Janssen, Heva Heor et l'expert économiste de la santé) ce qui interroge quant à leur participation effective à ce comité. Le rôle des deux experts cliniciens devrait être précisé au regard des autres participants au comité scientifique et de leur nombre.**

   c. **Concernant le questionnaire envoyé aux experts, merci de préciser clairement les noms des experts l'ayant complété. Il est attendu que la méthode d'agrégation des réponses soit explicitée.**

3) Des premiers résultats de l'étude PEACE-1 sont-ils disponibles ? Si oui, merci de communiquer toutes les informations disponibles (caractéristiques des patients, données de survie…).

4) Pourriez-vous préciser les dates des prochains cut-off de l'essai TITAN ?

Choix structurant

Horizon temporel

5) Concernant l'horizon temporel et la durée de simulation, la justification apportée fait mention d'une médiane de survie atteinte à 5 ans.
   a. Pourriez-vous mentionner les sources relatives à cette donnée et justifier leur transposabilité à l'indication évaluée ?
   b. Pourriez-vous préciser le lien établi entre la médiane de survie et la durée finalement retenue pour l'horizon temporel ?

6) Pourriez-vous préciser quels sont les éléments qui justifient de retenir une durée de simulation de 15 ans par rapport à la durée de 10 ans retenue dans l'avis d'efficience de l'acétate d'abiratérone que vous aviez déposé il y a 2 ans dans le mHSPC ? Il est attendu que ces éléments soient mis au regard :

- **de vos hypothèses sur la superposabilité des populations des deux traitements et sur l'équivalence d'efficacité des hormonothérapies de nouvelle génération ;**
- **de la durée de suivi médiane disponible dans l'essai TITAN.**

Sauf argument contraire, il est attendu que le choix de l'horizon temporel de l'analyse de référence soit cohérent entre les deux analyses. Il est également attendu l'ajout d'une analyse de sensibilité testant des hypothèses haute et basse par rapport à l'horizon temporel retenu en analyse de référence.

Population d'analyse

7) Il est attendu une présentation de la population d'analyse (patients de l'indication attendus être traités en pratique courante française) à partir des différentes sources disponibles.

8) Pourriez-vous quantifier la part de patients avec un score ECOG supérieur à 1 (exclus de l'essai TITAN et donc de la population simulée) dans la population d'analyse ?

9) Dans quelle mesure les résultats cliniques en termes de survies médianes reportées dans le tableau 1 pour le comparateur ADT sont comparables à ce qui peut être observé dans l'essai TITAN au regard des populations incluses : « all comers » pour TITAN, patients à haut risque, ou haut volume pour d'autres ?

10) Existe-t-il des données de suivi de patients « all comers » sous ADT ? Ou alors de patients à bas volume ou faible risque ?

11) Il est attendu une discussion sur les différentes populations des indications respectives des traitements du mHSPC (nouvellement diagnostiqués, haut risque, haut volume).
   a. Pourriez-vous préciser les éventuelles zones de recoupement des différentes sous-populations, en quantifiant le nombre de patients et leur part respective dans la population totale de l'indication évaluée ?
   b. En particulier, pourriez-vous comparer la taille de la population cible de l'apalutamide à celle de l'acétate d'abiratérone chez les patients hormonosensibles ?
   c. La pertinence et faisabilité d'analyses en sous-groupe devrait être discutée.

Comparateurs

12) **Il est attendu, en lien avec la modélisation proposée et la présentation des résultats (question 56) que les NHT (l'acetate d'abiratérone et l'enzalutamide) soient intégrées dans l'analyse de référence. C'est-à-dire qu'elles doivent être inclues dans la modélisation, telles que présentées dans le rapport technique actuel, <u>et</u> que les résultats de la modélisation pour ces thérapies soient présentés sur la frontière d'efficience (contrairement au rapport technique actuel).**

13) Pourriez-vous documenter la répartition des traitements considérés dans le comparateur « ADT » tel qu'administré dans l'essai TITAN et le comparer au regard de la définition établie pour la pratique française et des données observées dans l'étude KANTAR pour en discuter la transposabilité ? Il est attendu une discussion sur l'éventuelle variabilité dans la définition de ce traitement dans l'ensemble des études mobilisées pour l'analyse de l'efficience (y compris essais retenus dans le cadre de la méta-analyse en réseau).

14) Dans la figure 9 du rapport technique, on observe que le traitement par ADT seule reste l'option la plus souvent prescrite.

    a. Il est attendu une discussion des résultats de l'étude KANTAR au regard des résultats cliniques publiés et des recommandations qui favorisent l'utilisation de l'acétate d'abiratérone et du docétaxel dans cette population.

    b. Quelle est la validité de la répartition moyenne présentée et issue de l'étude KANTAR, calculée sur plusieurs années avant l'utilisation de ces traitements ?

    c. Il est attendu la présentation de la répartition des patients au sein des traitements disponibles depuis l'obtention de l'AMM de l'acétate d'abiratérone dans cette indication. Une évolution est-elle observée ?

15) Pourquoi ne pas avoir inclus la radiothérapie comme comparateur contrairement à l'affirmation des cliniciens (cf compte rendu du comité scientifique) et qu'il s'agit du 2ème traitement le plus utilisé pour les patients en progression ou nouvellement diagnostiqués à faible risque ?

<u>Explication de la question</u> : *La faible utilisation de la radiothérapie observée dans les dernières années de l'étude KANTAR n'est pas une justification suffisante pour exclure ce comparateur, puisqu'apparemment il s'agit d'une pratique nouvelle et donc probablement en montée de charge, au même titre que l'enzalutamide qui pourtant est inclus. Il semblerait que les experts n'aient pas la même expérience que ce qui est représenté dans les résultats de l'étude KANTAR. Il est attendu une discussion de ce point, et l'intégration, a minima, de la radiothérapie en analyse de scénario.*

Modélisation

Population simulée

16) Il est attendu une présentation et une discussion sur la représentativité de la population de l'essai TITAN (population simulée) par rapport à la population française de l'indication (population d'analyse).

    a. Pourriez-vous fournir une comparaison des caractéristiques des patients de l'essai TITAN à ceux de l'étude KANTAR ?

    b. Les cliniciens ont soulevé une différence entre les patients de l'étude KANTAR et ceux de l'essai TITAN dans la répartition des patients haut-bas volume, quel est l'impact attendu d'une telle différence ?

    c. Quelle est la proportion de patients diagnostiqués de novo ? Cette proportion est-elle similaire à celle décrite dans la population cible ? Si non, quel est l'impact sur le résultat de l'essai ?

    d. Pourriez-vous préciser le traitement préalable par docétaxel (critère d'inclusion dans l'essai TITAN : « un maintien de la réponse au docétaxel (stabilité de la maladie ou

amélioration ») ? Ce traitement préalable par docétaxel est-il utilisé en pratique courante française ? Les patients recevant ce traitement préalable ont-ils des caractéristiques particulières ? Pourriez-vous préciser pourquoi initier un autre traitement si un maintien de la réponse est observé ?

Méthode d'extrapolation et d'intégration des effets traitements relatifs

17) Concernant la définition de la SSP :
    a. Pourriez-vous confirmer que la SSP radiologique telle que définie comme co-critère de jugement principal dans l'essai TITAN est utilisée dans l'analyse de l'efficience ?
    b. Pourriez-vous présenter et discuter les résultats de SSP issus de l'essai TITAN concernant les analyses de sensibilité menées sur la définition de la SSPr ainsi que les éventuels résultats disponibles sur les autres définitions de la SSP (clinique, biologique) ?
    c. Concernant le passage dans l'état SPP, a-t-on vérifié que le traitement par suppression androgénique était efficace, mesurée par une testostéronémie < 50ng/ml (comme précisé page 21 du rapport technique) ?
    d. Comment est considéré dans le cadre de la méta-analyse en réseau l'éventuelle hétérogénéité dans la définition du critère de SSP ?

18) Pourriez-vous fournir, pour chaque extrapolation (SSPr, SG et TTTD) un tableau récapitulatif de chaque fonction testée en ligne, et en colonne la valeur et le rang d'adéquation avec : les critères AIC/BIC, l'avis d'expert, les données externes disponibles ?

19) Il est en particulier attendu une argumentation détaillée et reposant autant que possible sur des données disponibles à 5 ans pour justifier le choix de la fonction d'extrapolation de la SG d'ADT seule.

Explication de la question : *Le choix de privilégier en analyse de référence la fonction log-logistique sur dire d'experts plutôt que la fonction Weibull qui maximise les critères statistiques AIC/BIC devrait être d'avantage étayé compte tenu de l'impact de ce choix sur les résultats (le RDCR augmente de 75% dans l'analyse en scénario 3b considérant la fonction Weibull).*

20) Il est attendu une discussion sur l'exclusion de l'essai LATITUDE (essai pivot de l'acétate d'abiratérone dans son indication mHSPC) du réseau de la méta-analyse.

21) Il est attendu que les différences observées dans les caractéristiques des patients des différents essais retenus dans la méta-analyse en réseau soient discutées au regard des variations des effets traitements relatifs liées à ces caractéristiques pour les différents essais, lorsque l'information est disponible.

    A titre informatif, sont notamment identifiés à partir des informations du tableau 26 du rapport technique : le score ECOG et le score Gleason dans l'essai GETUG-AFU 15, et le traitement préalable au stade localisé dans l'essai STAMPEDE, en plus du statut métastatique au diagnostic (pour lequel des éléments complémentaires sont attendus quant à une potentielle modification de l'effet des traitements comparés).

22) Avez-vous des éléments de précisions concernant l'absence d'information sur le volume de la maladie dans l'essai STAMPEDE, non renseigné (cf tableau 26 du rapport technique) pour le bras acétate d'abiratérone mais renseigné pour le bras docétaxel du même essai ?

23) Pourriez-vous préciser cette phrase : « l'absence de biais majeurs dans les résultats de la NMA présentés ci-après semble limité. » (page 83 du rapport technique) ? Considérez-vous que la méta-analyse en réseau conduite présente de trop nombreux biais ?

24) Afin de valider l'hypothèse de proportionnalité des risques, pourriez-vous présenter les graphiques de logarithme de risque cumulé pour l'ensemble des traitements évalués ?

25) Il est attendu en particulier une <u>discussion détaillée</u> et argumentée présentant l'ensemble des éléments disponibles pour la validation de l'hypothèse de proportionnalité de risques entre docétaxel et ADT seule, tant sur la SG <u>que sur la SSP</u>. En cas de non vérification de cette hypothèse, il est attendu qu'une méthode d'estimation des effets traitements relatifs appropriée soit mise en œuvre.

26) Merci de présenter sous forme de tableau les HR finalement utilisés (d'après les éléments du rapport technique) dans l'analyse, soit ceux vs ADT seule, et non pas ceux vs APA+ADT actuellement présentés dans le rapport technique.

27) Il est attendu que le HR de APA+ADT vs ADT seule issu de la méta-analyse en réseau, et ses IC95%, soient utilisés dans l'analyse de référence proposée et les analyses de sensibilité associées.

28) Si ce sont bien les HR vs ADT seule qui sont appliqués, pourquoi ne pas avoir utilisé ceux des comparateurs vs ADT seule qui eux sont significatifs ?

a. De plus, le HR du DOC pour la SG n'est pas non plus significatif vs APA, alors pourquoi avoir quand même utilisé le HR ? A défaut d'une justification recevable, il est attendu que l'approche en analyse de référence soit cohérente : non utilisation des HR pour tous les comparateurs pour lesquels le résultat n'est pas significatif.

b. Il est attendu une analyse complémentaire (complète, intégrant les analyses de sensibilité) appliquant les valeurs centrales des HR de la méta-analyse en réseau à tous les comparateurs.

29) Pourriez-vous présenter et discuter les résultats de l'étude de Marchiani et al ?

30) Pourriez-vous préciser pourquoi aucun des scénarios de la méta-analyse en réseau n'est testé dans le cadre d'une analyse de sensibilité ?

Durée de traitement

31) Suite à des incohérences relevées dans le rapport technique (tableau 33 et pages 75-76 notamment), pourriez-vous préciser si la TTTD ou la SSPr est utilisée pour estimer la durée de traitement ?

32) S'il s'agit de la TTTD qui a été privilégiée plutôt que la SSPr pour l'estimation de la durée de traitement, pourriez-vous justifier ce choix ? En effet, le choix de la TTTD nécessite de faire des hypothèses supplémentaires pour les comparateurs pour lesquels cette donnée n'est pas disponible, contrairement aux données SSP qui sont disponibles.

33) Il est précisé dans la définition de la durée de traitement de l'essai TITAN que « dans le cadre d'une progression radiologique sans progression clinique observée et instauration d'un traitement alternatif, le traitement devait être poursuivi jusqu'à ce qu'une progression clinique soit observée ». Cette définition est-elle compatible avec l'utilisation de la SSPr pour estimer la durée de traitement ?

34) Quel que soit le choix retenu, il est attendu :

a. une comparaison de la durée de SSPr et de la TTTD observée dans l'essai TITAN.

b. une analyse de sensibilité testant le choix alternatif (TTTD avec hypothèse d'équivalence pour les NHT ou approche homogène considérant la SSPr).

35) Pourriez-vous préciser pourquoi d'éventuels arrêts de traitement ne sont pas considérés pour le docétaxel ? Si le nombre de cycles d'administration du docétaxel n'impactera pas ses coûts d'acquisition compte tenu d'une tarification intra-GHS, un impact sur les coûts d'administration pourrait être attendu. Sauf justification, il est attendu qu'une approche homogène soit retenue pour les traitements comparés.

36) Concernant la durée de traitement post-progression :

a. **Le choix synthétisé tableau 33 du rapport technique n'a pas été développé ni étayé précédemment dans le rapport. Il est attendu que ce choix ainsi que les alternatives et éléments de justifications soient présentés.**

b. **A minima, les traitements ultérieurs observés dans l'essai TITAN devraient être présentés et comparés à ceux rapportés dans le registre européen du cancer de la prostate afin de pouvoir discuter de la transposabilité de cette source.**

Evènements indésirables

37) **Il est attendu une discussion sur la possibilité de ne modéliser que les EI liés aux traitements. Dans le cas d'une impossibilité documentée et justifiée, l'impact de ce choix devra être renseigné.**

Explication de la question : *Il est rapporté tableau 10 du rapport technique 96,8% pour le bras apalutamide et 96,6% pour le bras ADT de l'essai TITAN d'EI. Lorsque seuls les EI liés au traitement sont reportés, ces pourcentages passent respectivement à 60,1% et 41,6%. Considérer l'ensemble des EI sans distinction de l'imputabilité au traitement revient à modéliser un profil de tolérance proche entre l'ADT seule et l'apalutamide, alors qu'en considérant uniquement les EI liés au traitement, le profil de tolérance plus défavorable lié à l'ajout d'apalutamide au traitement par ADT ressort. Considérant que le choix de retenir les EI toute cause est en faveur d'apalutamide (en termes d'évaluation du différentiel de tolérance), et au regard des données disponibles pour les comparateurs, il est attendu que soit envisagée une sélection alternative des EI privilégiant les EI liés aux traitements évalués. Dans le cas où cette information ne serait pas disponible pour les autres traitements comparés, l'impact de ce choix devra être quantifié.*

38) **Pourriez-vous discuter la prise en compte d'éventuels EI spécifiques aux autres NHT qui n'auraient pas été retenus du fait d'une sélection fondée sur les données de l'essai TITAN ? Une comparaison indirecte sur la tolérance est-elle disponible et réalisable ?**

Explication de la question *: Au regard de l'hypothèse d'efficacité similaire des NHT, seule la comparaison sur la tolérance permet de distinguer les résultats de santé de ces traitements. De ce fait, afin de pouvoir disposer d'une comparaison valide entre ces traitements dans l'évaluation médico-économique, il est attendu une prise en compte rigoureuse et détaillée des différents profils de tolérance dans la modélisation proposée.*

39) **Il est attendu que soit présenté le pourcentage d'EI modélisés par rapport au pourcentage d'EI observés dans les différents essais cliniques pour chacun des traitements comparés. Si un déséquilibre est observé et qu'il ne peut être corrigé par une méthode de sélection des EI modélisés alternative, une analyse de sensibilité pourra renseigner son impact (en pondérant arbitrairement les fréquences des EI modélisés pour aboutir aux fréquences observées par exemple).**

Validation

40) Pourriez-vous discuter de la validation externe conduite, importante compte tenu de l'immaturité des données disponibles dans l'essai TITAN, considérant que l'ensemble des sources mobilisées a été utilisé dans la méta-analyse en réseau ?

Mesure et valorisation des utilités

41) Pourriez-vous discuter le nombre de questionnaires EQ-5D-5L disponibles au 2ème cycle de traitement (724 au regard de la figure 8 du rapport technique) par rapport au nombre total de patients inclus dans l'essai TITAN (n=1 052) ?

42) Merci de présenter le nombre de patients ayant complété le questionnaire EQ-5D-5L à chaque temps en complétant le tableau 2 de l'annexe 1a avec les données de chaque cycle disponible.

43) Pourriez-vous valoriser les données des questionnaires EQ-5D-5L via la matrice de pondération française spécifique à la version 5L du questionnaire EQ-5D[1] ? Il est attendu que la valorisation par la matrice de pondération 3L soit renseignée dans le cadre d'une analyse de sensibilité.

44) Concernant l'estimation des valeurs d'utilité nécessaires à la modélisation au moyen d'un modèle multivarié à mesures répétées et à effet mixte :

a. Vous écrivez que ce modèle permet de mesurer « l'utilité associée au traitement par APA + ADT ». Toutefois, les données d'utilité intégrées dans la modélisation ne distinguent pas le traitement reçu au stade mHSPC. Pourriez-vous préciser si seules les données de qualité de vie du bras apalutamide de l'essai TITAN ont été utilisées pour ces estimations ou si l'ensemble des données de qualité de vie (intégrant le bras placebo + ADT) ont été mobilisées ?

b. A partir des données de qualité de vie issues de l'essai TITAN, une différence est-elle observée, après valorisation par les préférences française, entre les bras placebo + ADT et apalutamide + ADT ?

45) Il est attendu une discussion sur l'adéquation des scores d'utilité mesurés à partir de l'essai TITAN à d'autres sources disponibles. Ces sources alternatives devront faire l'objet d'une analyse de sensibilité. En particulier :

a. Les résultats de qualité de vie issus de l'essai TITAN sont-ils cohérents avec ceux issus de l'essai LATITUDE mobilisés dans l'évaluation de l'efficience de l'acétate d'abiratérone dans le mHSPC ?

b. Il est attendu une discussion sur les différences entre les valeurs d'utilité issues de TITAN pour le stade mCRPC et celles récoltées dans le registre européen du cancer de la prostate.

Mesure et valorisation des coûts

46) Pourriez-vous discuter de la transposabilité de la surface corporelle retenue au contexte de traitement des patients français ? Un impact sur les coûts de traitement par cabazitaxel au stade mCRPC pourrait être attendu.

47) Les coûts hospitaliers ont été valorisés à partir de l'ENC 2016, pourquoi ne pas avoir utilisé la version 2017 qui est disponible ?

48) Concernant l'observance :

a. La prise en compte d'un paramètre d'observance n'est-elle pas incompatible avec l'utilisation de la TTTD ? N'y-a-t-il pas un double compte en considérant ces deux mesures ?

b. La référence associée aux 80% de taux d'observance n'est pas suffisamment détaillée. Que veut dire MPR moyen ? Quelle est la définition de l'observance utilisée dans le GERS ? Comment est-elle mesurée ?

c. Quelle est l'observance dans l'essai TITAN ? Une discussion sur la transposabilité de la valeur retenue à la situation évaluée est attendue.

d. En cas d'absence de données précises sur l'observance attendue dans l'indication évaluée il est attendu que l'analyse de référence retienne l'hypothèse conservatrice d'une observance égale à 100% pour tous les traitements.

49) En lien avec la question 31) merci de clarifier le choix des données utilisées pour estimer le coût du traitement par HTN : il est indiqué dans les tableaux 33 et 39 que le

[1] Andrade, L.F., Ludwig, K., Goni, J.M.R. et al. A French Value Set for the EQ-5D-5L. PharmacoEconomics (2020). https://doi.org/10.1007/s40273-019-00876-4

traitement est administré jusqu'à progression, or il est indiqué dans la section 6.8.3 que la TTTD est utilisée pour estimer ce coût.

50) Concernant la durée de traitement post-progression, en complément de la question 36), pourriez-vous préciser les éléments présents Tableau 44 :

   a. Quels éléments permettent de faire l'hypothèse d'une survie identique entre les patients 2e ligne post-chimiothérapie et ceux post HTN ?

   b. Merci de préciser dans le rapport du registre où se trouvent les données correspondant à la durée de traitement.

51) Le coût d'administration des ADT de 580,63€ présenté dans le rapport technique n'est pas retrouvé dans le modèle. Merci de préciser comment ce chiffre a été obtenu et la fréquence à laquelle il correspond (coût annuel).

52) Concernant les coûts de suivi :

   a. Il ne semble pas que les experts cliniciens aient été interrogés sur la nature du suivi des patients, contrairement à ce qui est décrit dans la section 6.8.5.1 page 109. Pourriez-vous clarifier ce point ?

   b. Pourriez-vous préciser comment a été définie la mesure des ressources consommées dans l'état pré-progression à partir du protocole de l'étude PEACE1/GETUG-AFU 21 ?

   c. Les recommandations 2015 de la société européenne d'urologie mobilisées pour la mesure des ressources consommées dans l'état post-progression n'étaient-elles pas mobilisables pour l'état pré-progression ?

   d. Pourriez-vous préciser si les coûts de suivi liés à l'état de santé post-progression sont imputés à l'intégralité des patients dans cet état de santé, indépendamment de la durée du traitement post-progression reçu ?

   e. Tableau 52 : merci de préciser les fréquences auxquelles sont appliquées ces coûts (mensuelle, annuelle).

54) Concernant la valorisation des coûts des EI :

a. Pourriez-vous précisez pourquoi seule une prise en charge hospitalière a été retenue ?

b. Il est attendu que le coût total de prise en charge des EI, pondéré de la fréquence de survenue modélisée, soit présenté pour chaque traitement du mHSPC comparé.

55) Concernant les traitements ultérieurs :

a. Tableau 53 et 54 : Pourquoi le cabazitaxel n'est pas pris en compte dans les coûts de traitement au stade mCRPC ?

b. Pourriez-vous préciser la première ligne du Tableau 55 : l'apalutamide n'est pas supposé être administré au stade mCRPC ?

c. Pourriez-vous préciser les modalités de traitement par G-CSF retenues pour le docétaxel et le cabazitaxel ?

Résultats et analyses de sensibilité

56) Il est attendu que l'ensemble des comparateurs soient présentés sur la frontière d'efficience, même dans le cadre d'une hypothèse d'efficacité similaire des NHT.

Explication de la question : *L'hypothèse d'équivalence d'efficacité des NHT induit des résultats en AVG équivalents entre les NHT, mais les delta de coûts et de QALY calculés ne remettent pas en cause le calcul d'un RDCR en coûts par QALY.*

57) Il n'est pas utile de présenter de façon détaillée les résultats de l'analyse sans actualisation.

58) Concernant l'analyse de sensibilité déterministe :

a. Il est attendu que les effets de la variation d'un paramètre qui s'appliquent de la même manière pour l'ensemble des comparateurs soit testée en faisant varier ce paramètre de manière simultanée pour l'ensemble des comparateurs.

b. En particulier, pourriez-vous tester le décrément d'utilité lié aux EI estimé à partir de l'essai TITAN sans pondération des fréquences des EI modélisées pour chaque traitement (la valeur du décrément serait testée de façon uniforme pour l'ensemble des traitements comparés) ?

59) Concernant l'analyse sur le prix revendiqué de l'apalutamide :

a. Pourriez-vous préciser à partir de quelle variation de prix d'apalutamide cette stratégie n'est plus dominée par les autres NHT ?

b. Pourriez-vous présenter, pour le prix à partir duquel l'apalutamide n'est plus dominé par les autres NHT, la droite et l'équation qui relie la variation du prix de l'apalutamide à la variation du RDCR ?

60) Il est attendu que les variations autour des HR issus de la méta-analyse en réseau soient inclus dans l'analyse de sensibilité probabiliste, comme c'est déjà le cas dans l'analyse proposée, même en considérant une hypothèse d'équivalence pour la valeur centrale de l'efficacité relative des NHT. Dans ce cadre, une présentation adaptée des résultats de cette analyse est attendue :

a. En faisant figurer les nuages de points de l'enzalutamide et l'acétate d'abiratérone dans le plan coût-efficacité. Ces derniers devront permettre de justifier l'hypothèse d'équivalence d'efficacité retenue pour les NHT au regard de l'incertitude issue de la méta-analyse en réseau.

b. En intégrant l'enzalutamide et l'acétate d'abiratérone dans les courbes d'acceptabilité présentées.

61) Il est attendu un scénario faisant l'hypothèse d'une diminution de l'effet traitement (constant sur tout l'horizon temporel en analyse de référence) en l'absence de médianes atteintes et de données au long terme disponibles.

62) Une analyse complémentaire avec les résultats de la méta-analyse en réseau est attendue (cf question 28)28)b).

63) Une analyse de scénario sur la durée de traitement est attendue en utilisant soit la SSP soit la TTTD en fonction de ce qui est considéré actuellement en analyse de référence (cf question 34)b).

64) Concernant la discussion des résultats, seules les analyses en scénario conduisant à une variation jugée mineure des résultats (inférieure à ±10%) sont discutées. Pourquoi ne pas privilégier une discussion sur les analyses ayant un impact important sur les résultats ?

Impact budgétaire

Il est attendu que les demandes formulées dans le l'analyse de l'efficience s'appliquent à l'analyse de l'impact budgétaire dès lors que cela est pertinent. En particulier, les éventuelles sous-populations d'analyses, les comparateurs à intégrer, les hypothèses sur la durée de traitement et l'observance, la prise en compte des EI sont attendus être impacté dans l'AIB en fonction des réponses qui seront apportées.

1) Pourriez-vous, sans modifier les scénarios comparés, clarifier l'objectif de l'AIB déposée tel que décrit puisqu'il semble s'agir davantage de l'estimation de l'impact budgétaire des deux NHT ENZ+ADT et APA+ADT ?

Estimation des parts de marché

2) Le modèle d'impact budgétaire considère des cycles mensuels, ainsi il est attendu une présentation des parts de marché mensuelles considérées et introduites dans le modèle.

3) Dans le monde sans APA+ADT, il est fait l'hypothèse que [redacted] de patients seront sous [redacted] que sous [redacted]T. Il est attendu une discussion de cette hypothèse alors que les essais cliniques montrent un bénéfice en faveur de AAP+ADT vs ADT seule dans son indication mHSPC, et qu'il est expliqué un peu plus tôt dans le dossier qu'[redacted] est recommandé dans la globalité de la population malgré son AMM plus restrictive.

4) D'une manière générale, il attendu une discussion approfondie des hypothèses faites sur les parts de marché dans le monde avec [redacted] notamment :

a. L'évolution des parts de marché n'apparait pas cohérente entre les NHT. En effet, dès l'année 1, ENZ+ADT aurait déjà presque [redacted] des parts de marché, et son utilisation viendrait à [redacted] dans le temps. Il est fait l'hypothèse inverse pour [redacted] qui arriverait en année 1 avec [redacted] des parts de marché qui [redacted] progressivement dans le temps. La part d'AAP+ADT (seule NHT disponible jusqu'alors) serait de seulement [redacted].

Existe-t-il des données d'ATU permettant de justifier ces hypothèses (répartition des parts de marché dès l'année 1 et leur croissance ou décroissance les années suivantes) ? Si non, sur quels arguments se fondent ces hypothèses ? En l'absence de discussion et de justification suffisante, il est attendu une répartition des parts de marché similaire entre les deux produits en analyse de référence.

b. Pourquoi l'utilisation de [redacted] diminue-t-elle sur tout l'horizon temporel ? Quel est l'argument permettant d'estimer qu[redacted] sera moins utilisé que [redacted] en particulier chez les patients [redacted] ?

c. **Pourquoi l'arrivée des traitements par APA+ADT et ENZ+ADT [redacted] parts de marché de [redacted] ? L'indication d'apalutamide et l'essai clinique d'enzalutamide comprennent pourtant les patients haut volume ciblés par l'indication [redacted] et les résultats de la NMA montrent un gain d'efficacité des NHT. De plus, aucune analyse dans ce sous-groupe de patients n'a été jugée pertinente. Il est donc attendu une discussion étayée sur le choix de parts de marché de [redacted], et une modification de cette hypothèse en l'absence d'argument recevable.**

Valorisation des coûts

5) **A plusieurs endroits dans le rapport technique de l'AIB est évoqué l'ENC pour la valorisation des coûts hospitaliers. Pourquoi les tarifs des GHS ne sont-ils pas utilisés ? Ce choix ne correspond pas à la perspective AMO qui est recommandée et indiquée comme étant retenue pour l'analyse.**

6) **Pourriez-vous préciser le rationnel de considérer des décès et des coûts liés aux soins palliatifs mais pas des coûts de traitements ultérieurs ? Il est attendu :**

   a. **que l'ensemble des coûts intervenant dans l'horizon temporel considérés soient intégrés,**

   b. **et que les données de mortalité et de progression sur 5 ans utilisées dans l'AIB soient présentées.**

7) **Merci de présenter les coûts de gestion des EI par intervention après pondération de la fréquence de survenue relative à chaque intervention.**

Résultats et analyses de sensibilité

8) Comme pour l'analyse de l'efficience, concernant l'analyse de sensibilité déterministe, pourquoi les paramètres sont-ils testés un à un pour chaque traitement séparément ? En particulier pour les postes de coûts qui s'appliquent uniformément à l'ensemble des traitements ?

9) Pourriez-vous préciser les pourcentages de variation de l'impact budgétaire dans les résultats de l'analyse de sensibilité déterministe (par exemple en complément quantitatif des informations présentées sous le diagramme de Tornado figure 6) ?

10) **Il est attendu au moins un scénario considérant des parts de marché alternatives à celles de l'analyse de référence, sans modification des traitements retenus dans l'AIB. Les analyses en scénario 1 et 2 comparent des scénarios de traitements disponibles alternatifs et pas uniquement des parts de marchés toutes choses égales par ailleurs. Par ailleurs, pourriez-vous nommer le scénario 2 (comme cela est fait pour le scénario 1) ?**

11) Dans les tableaux de résultat (par exemple le tableau 19), pourriez-vous rajouter une ligne de total par poste de coût (acquisition, administration…) ainsi qu'une colonne de total sur les 5 années ?

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 :

- Rapports techniques des modèles d'efficience et d'impact budgétaire, version janvier 2020 ;
- Version électronique des modèles d'efficience et d'impact budgétaire au format Excel, version janvier 2020 ;
- Rapports techniques des modèles d'efficience et d'impact budgétaire, version actualisée d'avril 2020 ;
- Version électronique des modèles d'efficience et d'impact budgétaire au format Excel, version actualisée d'avril 2020) ;
- Réponses aux questions techniques adressées le 30 avril 2020.

Des documents complémentaires ont également été fournis dans le dossier :

- Bibliographies des rapports techniques de l'analyse de l'efficience et d'impact budgétaire.

~

N° ISBN : 978-2-11-155622-5

HAS

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