



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

ÉVALUER

LES TECHNOLOGIES DE SANTÉ

AVIS ECONOMIQUE

NUBEQA (darolutamide)

Traitement du cancer de la prostate hormonosensible métastatique en association avec le docétaxel et un traitement par suppression androgénique

Validé par la CEESP le 23 janvier 2024

Sommaire

1. Avis de la CEESP relatif aux produits de santé	4
1.1. Avis de la CEESP	4
1.1.1. Sur le contexte	4
1.1.2. Sur l'analyse de l'efficience	5
1.1.3. Sur l'analyse d'impact budgétaire	6
1.1.4. Conclusion de la commission	7
1.1.5. Données complémentaires	7
1.2. Synthèse des réserves émises par la CEESP	8
2. Complément A. Contexte de la demande	10
3. Complément B. Tableaux de synthèse	12
3.1. Étude d'efficience : synthèse de l'analyse critique	12
3.2. Étude d'efficience : synthèse des résultats et de l'exploration de l'incertitude	21
3.3. Analyse d'impact budgétaire : synthèse de l'analyse critique	23
3.4. Analyse d'impact budgétaire : synthèse des résultats et de l'analyse de l'incertitude	33
4. Complément C. Analyse et résultats de l'étude d'efficience	36
4.1. Objectifs et choix structurants	36
4.1.1. Population d'analyse	36
4.1.2. Interventions comparées	37
4.2. Modélisation	37
4.2.1. Population simulée	37
4.2.2. Structure du modèle	39
4.2.3. Prise en compte de la dimension temporelle	39
4.2.4. Intégration des données cliniques dans le modèle	41
4.3. Identification, mesure et valorisation des utilités	44
4.4. Identification, mesure et valorisation des coûts	44
4.5. Validation du modèle	47
4.5.1. Validation interne	47
4.5.2. Validité externe	47
4.5.3. Validation croisée	49
4.6. Analyse de l'incertitude	52
4.6.1. Analyses de sensibilité sur les choix structurants de l'évaluation et sur les choix de modélisation	52
4.6.2. Analyses de sensibilité pour tester l'impact de la variabilité des paramètres du modèle	54
4.6.3. Analyses de scénario incluant abiratérone (générique) + docétaxel + ADT (hors AMM)	61

4.7.	Résultats de l'analyse de référence	62
4.7.1.	Résultats de l'analyse coût-résultat	62
4.7.2.	Résultats désagrégés (analyse de référence)	63
4.7.3.	Exploration de l'incertitude	64
4.7.4.	Résultats de l'analyse de sensibilité au prix de ZYTIGA (princeps)	69
4.7.5.	Résultats des analyses de sensibilité sur le prix de NUBEQA	70
4.7.6.	Résultats de l'analyse de scénario	77
4.7.7.	Résultats sur les coûts	79
5.	Complément D. Analyse d'impact budgétaire	80
5.1.	Présentation de la méthodologie	80
5.1.1.	Choix structurants de l'analyse d'impact budgétaire	80
5.1.2.	Options comparées	80
5.1.3.	Estimation des parts de marché	81
5.2.	Méthode et hypothèses	84
5.3.	Mesure et valorisation des coûts	84
5.4.	Données cliniques mobilisées	95
5.5.	Présentation des résultats et exploration de l'incertitude	96
5.5.1.	Présentation des populations	96
5.5.2.	Postes de coûts	98
5.5.3.	Impact budgétaire	107
5.5.4.	Analyses de sensibilité de l'analyse d'impact budgétaire	108
	Analyse de sensibilité déterministe	108
	Table des annexes	111
	Table des illustrations et des tableaux	118
	Références bibliographiques	124
	Abréviations et acronymes	125

Ce document ainsi que sa référence bibliographique sont téléchargeables sur www.has-sante.fr 

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

Haute Autorité de santé – Service communication et information

5 avenue du Stade de France – 93218 SAINT-DENIS LA PLAINE CEDEX. Tél. : +33 (0)1 55 93 70 00

© Haute Autorité de santé – janvier 2024 – ISBN : 978-2-11-172130-2

1. Avis de la CEESP relatif aux produits de santé

1.1. Avis de la CEESP

1.1.1. Sur le contexte

1.1.1.1. Informations générales

L'évaluation, présentée par la société Bayer Healthcare SAS, soutient une demande d'inscription de NUBEQA (darolutamide) sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et 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 des patients, hommes adultes, dans le traitement du cancer de la prostate hormonosensible métastatique (CPHSm) en association avec le docétaxel et un traitement par suppression androgénique (ADT). La demande de remboursement est superposable à l'indication de l'AMM obtenue le 27/02/2023 en procédure centralisée.

Au moment du dépôt de la demande, le tarif de responsabilité et le prix limite de vente en vigueur était de 3 460,00 € HT (3 665,54 € TTC), pour une boîte de 112 comprimés à la dose de 300 mg (J.O. n°0060 du 11/03/2021).

1.1.1.2. Revendications de l'industriel

L'industriel revendique :

- un service médical rendu important et une amélioration du service médical rendu modérée dans la stratégie thérapeutique (ASMR III) ;
- un RDCR de 275 907 €/QALY versus abiratérone (générique) + ADT au prix de 3 665,54 € TTC par boîte de 112 comprimés retenu dans la modélisation, invalidé par la CEESP et de 254 791 € par année de vie gagnée (AVG) retenu par la CEESP versus abiratérone (générique) + ADT au prix de 3 665,54 € TTC par boîte de 112 comprimés retenu dans la modélisation sur un horizon temporel restreint de 15 ans ;
- un impact budgétaire de [REDACTED] d'euros sur cinq ans au prix de 3 665,54 € TTC par boîte de 112 comprimés retenu dans la modélisation non invalidé par la CEESP.

Le chiffre d'affaires prévisionnel de NUBEQA (darolutamide) dans l'indication de la demande est estimé par l'industriel à [REDACTED] € sur la période correspondant à la 2^e année pleine suivant l'introduction de cette nouvelle indication.

L'industriel ne revendique aucune incidence sur l'organisation des soins, les pratiques professionnelles ou les conditions de prise en charge des malades.

1.1.1.3. Autre(s) indication(s) et extension(s) à venir

L'industriel mentionne que plusieurs études sont en cours mais ne précise pas si elles sont susceptibles de donner lieu à des extensions d'indication concernant NUBEQA.

1.1.1.4. Contribution d'association(s) de patients ou d'utilisateurs

Dans le cadre du dossier de droit commun, la contribution de deux associations françaises, CERHOM (Fin du cancer et début de l'homme) et APCLP (Association des Patients porteurs d'un Cancer Localisé de la Prostate) ont été transmises à la HAS.

1.1.2. Sur l'analyse de l'efficacité

L'analyse économique présentée a pour objectif d'évaluer l'efficacité de NUBEQA en association avec le docétaxel et la suppression androgénique (ADT) dans la prise en charge, en France, des patients atteints d'un CPHSm, afin de soutenir la demande d'extension d'indication de NUBEQA dans cette indication.

1.1.2.1. En ce qui concerne la conformité méthodologique

La méthode sur laquelle repose l'évaluation du darolutamide en association au docétaxel et à l'ADT n'est pas acceptable pour l'analyse coût-utilité en raison d'une réserve majeure.

L'évaluation économique du darolutamide en association au docétaxel et à l'ADT soulève une réserve majeure, une réserve importante et 6 réserves mineures (cf. tableau de synthèse des réserves).

La réserve majeure porte sur la méthode d'estimation des scores d'utilité associés aux différents états de santé (utilisation exclusive de données externes non justifiée), à l'origine d'une très forte incertitude sur les résultats du modèle, ne permettant pas de les retenir en analyse de référence.

La réserve importante porte sur l'intégration des données d'efficacité issues de la méta-analyse en réseau (MAR). Ce choix de modélisation est associé à une forte incertitude compte tenu de l'hétérogénéité des patients et des paramètres d'efficacité relative intégrés dans la modélisation. L'impact, partiellement exploré, sur les résultats se révèle être important.

1.1.2.2. En ce qui concerne l'efficacité

L'analyse de référence, fondée sur les années de vie gagnées ajustées par la qualité de vie (QALY), est invalidée par la réserve majeure portant sur la méthode d'estimation des scores d'utilité associés aux différents états de santé (cf. tableau de réserves et synthèse de l'analyse critique).

L'approche méthodologique retenue par l'industriel pour l'analyse en coût par année de vie gagnée (AVG) ne révèle pas de limites susceptibles d'invalidier l'analyse. Cependant, l'estimation du RDCR est associée à une incertitude, non explorée en raison de(s) :

- différences entre les caractéristiques de la population simulée et de la population française susceptible de bénéficier du darolutamide en association au docétaxel et à l'ADT. En particulier, la sévérité de la maladie de la population simulée (au sein de laquelle l'efficacité du darolutamide a été estimée) semble être plus élevée que celle de la population française ;
- l'hétérogénéité des patients inclus dans les essais cliniques sur lesquelles repose la MAR. Des différences notables peuvent être observées entre ces derniers, notamment en termes de stades de la maladie et de taux de PSA (Prostate Specific Antigen). Une discussion sur l'impact de ces différences sur les résultats de l'analyse de l'efficacité était attendue, à l'instar de ce qui a été proposé au sujet de la définition de la progression divergente d'un essai à l'autre.

Au prix revendiqué de 3 665,54 € TTC par boîte de 112 comprimés, sur un horizon temporel de 15 ans, selon les choix structurants et hypothèses retenues par l'industriel, l'analyse en termes d'années de vie gagnées du darolutamide en association au docétaxel et à l'ADT par rapport à l'abiratéron (générique) en association à l'ADT aboutit à :

- un différentiel de coûts totaux actualisés par patient de 155 303 € ;

- un différentiel de bénéfices de santé actualisés de 0,61 pour les années de vie gagnées ;
- un RDCR du darolutamide par rapport à l'abiratérone (générique) + ADT de 254 791 €/AVG ;
- l'exclusion de enzalutamide + ADT et apalutamide + ADT de la frontière d'efficience, dominés au sens strict par abiratérone (générique).

Les coûts d'acquisition et d'administration de l'association sur 15 ans (193 907 €) représente près de 80% du coût total de la prise en charge (244 790 €).

Les résultats de l'analyse de l'efficience en termes d'années de vie gagnées sont à interpréter avec précaution compte tenu de leur très forte sensibilité aux variations des efficacités relatives estimées à partir de la MAR. De plus, l'absence d'analyses de sensibilité déterministes ou probabilistes ne permet pas d'explorer correctement l'incertitude associée à l'estimation de ce RDCR exprimé en €/AVG.

1.1.3. Sur l'analyse d'impact budgétaire

L'objectif de l'analyse développée par l'industriel est d'évaluer les conséquences financières liées à l'arrivée sur le marché de darolutamide chez les hommes adultes atteints d'un CPHSm, en France.

1.1.3.1. En ce qui concerne la conformité méthodologique

La méthode sur laquelle repose l'évaluation de l'impact budgétaire de NUBEQA est acceptable, bien qu'elle soulève une réserve importante et 3 réserves mineures (cf. tableau de synthèse des réserves).

La réserve importante porte sur l'estimation de la population cible, dont une actualisation était attendue. L'estimation de la population cible retenue en analyse de référence est susceptible de sous-estimer les résultats de l'analyse.

1.1.3.2. En ce qui concerne l'impact budgétaire

Au prix revendiqué de 3 665,54 € TTC par boîte de 112 comprimés retenu dans la modélisation, sous les hypothèses faites par l'industriel, l'impact budgétaire cumulé sur 5 ans de l'introduction du darolutamide en association au docétaxel et à l'ADT est estimé à [REDACTED] € (soit une augmentation de 5,6% des dépenses totales dans l'indication sur 5 ans) pour une population rejointe estimée à [REDACTED] patients (soit 14% de la population rejointe totale).

L'impact budgétaire est essentiellement porté par le coût d'acquisition des traitements ([REDACTED] €). Le coût d'acquisition de l'association darolutamide + docétaxel + ADT est estimé à [REDACTED] € sur 5 ans, ce qui représente :

- près d'un tiers des dépenses liées à l'acquisition des traitements dans le scénario avec l'association darolutamide + docétaxel + ADT ;
- près de 16% des dépenses totales de ce scénario ([REDACTED] €).

La part des coûts d'acquisition des traitements dans les coûts totaux, augmente de 54% (scénario sans l'association darolutamide + docétaxel + ADT) à 58% (scénario avec l'association darolutamide + docétaxel + ADT).

L'estimation de l'impact budgétaire sur 5 ans est fortement susceptible d'être sous-estimée en raison de l'estimation de la population cible retenue par l'industriel. Considérer l'estimation de la population cible retenue dans l'avis de la Commission de la Transparence (16 212 patients par an) est associé à une augmentation de l'impact budgétaire sur 5 ans d'environ 20%.

Toutes choses égales par ailleurs, en considérant une baisse de 10%, 20% et 30% du prix revendiqué d'une boîte de darolutamide, l'impact budgétaire sur 5 ans s'élève, respectivement, à [REDACTED] € (-29%), [REDACTED] € (-58%) et [REDACTED] € (-87%). Ces variations pourraient s'expliquer par la

convergence du coût d'acquisition par cycle du darolutamide avec ceux des hormonothérapies de nouvelle génération (enzalutamide et apalutamide).

1.1.4. Conclusion de la commission

Compte tenu de ce qui précède, la Commission évaluation économique et de santé publique conclut que :

- l'analyse de référence, fondée sur les années de vie gagnées ajustées par la qualité de vie (QALYs), est invalidée par la réserve majeure portant sur la méthode d'estimation des scores d'utilité associés aux différents états de santé.
- l'analyse fondée sur les années de vie gagnées (AVG) ne révèle pas de limite majeure susceptible d'invalidiser le RDCR.
 - Au prix revendiqué de 3 665,54 € TTC par boîte de 112 comprimés et sous les hypothèses et choix méthodologiques retenus par l'industriel, NUBEQA est associé à :
 - un RDCR de 254 791 €/AVG par rapport à l'abiratérone (générique) + ADT, sur un horizon temporel de 15 ans.
 - l'exclusion de enzalutamide + ADT et apalutamide + ADT de la frontière d'efficacité est associée dominée au sens strict par abiratérone (générique).
 - Néanmoins, ces résultats doivent être lus avec précaution en raison :
 - d'une forte incertitude reposant sur l'intégration des données d'efficacité relative issues de la MAR au regard de l'hétérogénéité des patients et des efficacités relatives estimées ;
 - de l'absence des analyses de sensibilité déterministes et probabilistes (i.e. courbe d'acceptabilité).
- l'analyse de l'impact budgétaire ne révèle pas de limite majeure susceptible d'invalidiser le montant de l'impact budgétaire.
 - Au prix revendiqué de 3 665,54 € TTC par boîte de 112 comprimés et selon les hypothèses retenues dans la modélisation, l'impact budgétaire s'établit à [REDACTED] d'euros sur 5 ans, soit une augmentation de 5,6% des dépenses de l'Assurance Maladie pour le traitement de [REDACTED] patients.
 - Néanmoins ce résultat doit être lu avec prudence en raison de la probable sous-estimation de la population cible. En considérant une population cible de 16 212, retenue par la Commission de la Transparence, le résultat de l'analyse de l'impact budgétaire pourrait augmenter de 20%.

1.1.5. Données complémentaires

Considérant les sources d'incertitude identifiées, les résultats de l'analyse de l'efficacité ont besoin d'être corroborés par des données comparatives recueillies en vie réelle, visant notamment à documenter les scores d'utilité associés aux états de santé des patients retenus dans la modélisation.

1.2. 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'efficacité

Libellé de la réserve	-	+	++
Choix structurants			
Options comparées La non-exhaustivité des comparateurs inclus dans l'analyse principale est susceptible de ne pas refléter correctement la pratique clinique française (exclusion de l'association abiratéron + docé-taxel + ADT - associée à un faible taux d'utilisation).	-		
Modélisation			
Population simulée La transposabilité de la population simulée à la population française susceptible d'être traitée n'est pas assurée au regard des différences observées concernant la sévérité de la pathologie générant une incertitude non explorée.	-		
Modèle La justification des spécifications du modèle retenu en analyse de référence est insuffisante.	-		
Arrêt des traitements L'absence de modélisation d'arrêt de traitement pour le docétaxel n'est pas justifiée au regard des données cliniques de l'essai ARASENS.	-		
Traitements post-progression L'estimation de la répartition des traitements post-progression s'appuyant sur des données de faible niveau de preuves scientifiques (i.e. avis d'experts) n'est pas robuste méthodologiquement et est source d'une incertitude non explorée.	-		
Méthode d'estimation des courbes de survie L'intégration des données d'efficacité issues de la MAR est associée à des limites, principalement en raison de : – l'hétérogénéité non discutée entre les caractéristiques des patients des essais cliniques inclus dans la MAR, et dont l'impact sur les résultats n'est pas exploré et demeure inconnu ; – la prise en compte de l'estimation ponctuelle de <i>hazard ratios</i> afin d'extrapoler les données de SG et de SSP, dont les intervalles de confiance ne sont pas significatifs. Les analyses de sensibilité associées soulignent le fort impact de ces estimations sur les résultats.		+	
Mesure et valorisation des états de santé			
Le rationnel de la méthode d'estimation des scores d'utilité associés aux différents états de santé, reposant sur l'utilisation exclusive de données externes, n'est pas argumenté. Il est également à l'origine d'une très forte incertitude sur les résultats de l'analyse.			++

Résultats et analyses de sensibilité

Les analyses de sensibilité réalisées sur les paramètres liés à l'efficacité des interventions (analyses déterministes et analyses probabilistes) sont insuffisamment documentées.	-		
--	---	--	--

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

Libellé de la réserve	-	+	++
Le choix de l'horizon temporel retenu en analyse de référence n'est pas justifié, et son impact sur les résultats du modèle n'est pas exploré.	-		
Une actualisation de l'estimation de la population cible était attendue. L'estimation retenue est susceptible d'être en faveur de l'intervention et l'impact de ce choix sur les résultats n'a pas été exploré ni discuté.		+	
La non-exhaustivité des comparateurs inclus dans l'analyse principale est susceptible de ne pas refléter correctement la pratique clinique française (exclusion de l'association abiratérone + docétaxel + ADT) (en cohérence avec l'analyse d'efficacité).	-		
L'estimation de la répartition des traitements post-progression s'appuyant sur des données de faible niveau de preuves scientifiques (i.e. avis d'experts) n'est pas robuste méthodologiquement et est source d'une incertitude non explorée (en cohérence avec l'analyse de l'efficacité).	-		

2. Complément A. Contexte de la demande

Tableau 3. Contexte administratif

Objet	Description
Traitement	NUBEQA (darolutamide) 300 mg, comprimé pelliculé en per os 2 comprimés deux fois par jour (dose journalière totale 1 200 mg)
Laboratoire	BAYER HealthCare
Domaine thérapeutique	Oncologie
Motif de l'examen	Extension d'inscription
Listes concernées	Spécialités remboursables aux assurés sociaux Collectivités et divers services publics (CSP L.5123-2)
Indication de l'AMM	AMM centralisée en date du 27/02/2023 NUBEQA est indiqué pour le traitement de l'homme adulte dans le traitement du cancer de la prostate hormonosensible métastatique (CPHSm) en association avec le docétaxel et un traitement par suppression androgénique.
Indication demandée au remboursement	Indication superposable à celle de l'AMM « NUBEQA est indiqué chez l'homme adulte dans le traitement du cancer de la prostate hormonosensible métastatique (CPHSm) en association avec le docétaxel et un traitement par suppression androgénique ».
SMR revendiqué	Important
ASMR revendiquée	Modérée (III) dans la stratégie thérapeutique
Statut particulier	NA
Revendication d'incidence	Absence de revendication d'incidence sur l'organisation des soins, les pratiques professionnelles ou les conditions de prise en charge des malades.
Accès dérogatoire	NA
Prix publié au J.O.	Coût pour une boîte de 112 comprimés : 3 665,54 € TTC
Population cible revendiquée	Population cible : 13 500 patients par an
Dépense moyenne/patient	Dépense moyenne par patient : 244 790 € TTC pour une durée de traitement de 58 mois
Montants annuels remboursables	CA dans l'indication évaluée : ████████ d'euros en 2 ^e année pleine de commercialisation CA toutes indications confondues : ████████ d'euros en 2 ^e année pleine de commercialisation de l'indication évaluée
Commercialisation et prise en charge à l'étranger dans l'indication, telle que déclarée par l'industriel	Allemagne : 3 086,56 € HT par boîte de 28 jours Espagne : non commercialisé Italie : non commercialisé Royaume-Uni : non commercialisé

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

* Sauf mention contraire, le tableau porte sur l'indication ou les indications évaluées.

Tableau 4. Contexte clinique

Objet	Description (source industrielle)
Mécanisme d'action du produit évalué	Le principe actif de NUBEQA est le darolutamide. C'est un inhibiteur de la voie de signalisation des récepteurs aux androgènes bloquant la croissance des cellules cancéreuses. Il se lie directement et avec une forte affinité au domaine de liaison du ligand du récepteur, à l'origine d'une puissante activité antitumorale. Sa structure, spécifiques à cet inhibiteur des récepteurs aux androgènes, est associée à un très faible passage de la barrière hémato-encéphalique.
Pathologie concernée	Le cancer de la prostate se situe au 1^{er} rang de l'incidence des cancers chez l'homme (25% des cancers masculins) et survient majoritairement chez les hommes de plus de 65 ans. Il se situe au 3^e rang de l'incidence des décès par cancer chez l'homme, bien que son incidence et sa mortalité connaissent une diminution depuis quelques années. Trois types histologiques peuvent être différenciés : une forme prédominante, les adénocarcinomes, et deux formes rares : les carcinomes neuroendocrines et les sarcomes. Le pronostic et la stratégie thérapeutique dépendent du stade du cancer (localisé, localement avancé, avec extension ganglionnaire ou métastatique). Les cancers diagnostiqués d'emblée au stade métastatique (10 à 15% des cancers de la prostate) sont généralement agressifs, de mauvais pronostic et présentent une symptomatologie sévère liée notamment aux métastases osseuses et lymphatiques. Le taux de survie à 5 ans chez les patients métastatiques est de 29%. La survie médiane du CPHSm varie entre 13 et 75 mois et dépend de facteurs pronostiques tels que le taux de PSA, le score histo-pronostique de Gleason caractérisant le degré de différenciation de la tumeur, le volume tumoral et la présence de métastases osseuses ou viscérales.
Prise en charge thérapeutique	La suppression androgénique est le traitement de base du cancer de la prostate métastatique. L'intensification de l'ADT est un standard dans la prise en charge du cancer de la prostate métastatique. Cette intensification est discutée en fonction du patient (âge, comorbidités, traitements associés, etc.) et des caractéristiques de la maladie. Aussi, le traitement de 1^{ère} ligne au stade hormono-sensible du cancer de la prostate métastatique repose sur l'association thérapeutiques d'une ADT et : – d'une hormonothérapie de nouvelle génération (HTNG) telle que l'apalutamide, l'enzalutamide, l'acétate d'abiratéron, – associé chez les patients à haut risque nouvellement diagnostiqués à une chimiothérapie par un taxane (docétaxel), s'ils sont éligibles (+prednisone ou prednisolone).
Place revendiquée dans la stratégie thérapeutique	NUBEQA (darolutamide) est le premier traitement ayant l'AMM en association au docétaxel et l'ADT dans la prise en charge des patients CPHSm.

Tableau 5. Essais cliniques en cours

Nom de l'étude	Schéma de l'étude	Disponibilité des données
Dans la même indication : Traitement des patients atteints d'un cancer de la prostate hormonosensible métastatique		
ARANOTE	A randomized, double-blind, placebo-controlled Phase 3 study of darolutamide in addition to androgen deprivation therapy versus placebo plus ADT in men with metastatic hormone-sensitive prostate cancer (CPHSm)	2024
Dans d'autres indications		
DASL-HiCaP	A Randomized, double blind, placebo-controlled phase 3 trial of adding darolutamide to radiation and ADT in very high risk clinically localized PC	2027
ARASTEP	A randomized, double-blind, placebo-controlled Phase 3 study of darolutamide plus androgen deprivation therapy compared to placebo plus ADT in patients with high-risk biochemical recurrence (BCR) of prostate cancer	2028

3. Complément B. Tableaux de synthèse

3.1. Étude d'efficience : synthèse de l'analyse critique

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM	Réserve
Objectif		
Evaluer l'efficience du darolutamide en association avec du docétaxel et de l'ADT dans la prise en charge en France des patients atteints d'un cancer hormono-sensible métastatique (CPHSm).	L'objectif de l'évaluation économique est cohérent avec la demande de remboursement et l'AMM obtenue.	Aucune
Choix structurants		
Type d'analyse : ACE + ACU	Conforme aux recommandations méthodologiques.	Aucune
Perspective : restreinte au système de santé	La perspective adoptée est acceptable.	Aucune
Horizon temporel : 15 ans (durée déterminée) Le choix de l'horizon temporel repose sur : – l'histoire naturelle de la maladie et sa prise en charge ; – l'espérance de vie de la population générale (de 17,5 ans à 67 ans chez les hommes) et des patients atteints de CPHSm (taux de survie à 5 ans de 30 %) ; – le nombre de patients encore en vie à la fin de l'horizon temporel (respectivement 0,3% et de 4,4% pour les patients des bras ADT seul et darolutamide en association au docétaxel et à l'ADT). <i>Analyses de sensibilité : 10 ans (RDCR +22%), 20 ans (RDCR -5%)</i>	Le choix de l'industriel de retenir un horizon temporel à durée limitée (réduit à 15 ans) est acceptable compte tenu de : – l'histoire naturelle de la maladie ; – l'âge moyen des patients de l'indication évaluée ; – des données d'efficacité issues de l'essai clinique ARASENS (médiane de survie globale non atteinte dans le bras darolutamide + docétaxel et de 48,9 mois dans le groupe placebo + docétaxel) ; – de la durée de suivi disponible dans le cadre de l'essai clinique ARASENS (médiane de suivi, respectivement, de 43,7 mois et 42,4 mois dans les groupes darolutamide + docétaxel et placebo + docétaxel).	Aucune
Actualisation : 2,5% <i>Analyses de sensibilité : 0% (RDCR -9%), 4% (RDCR +5%)</i>	Conforme aux recommandations méthodologiques.	Aucune
Population d'analyse : patients atteints d'un CPHSm. Sous-population d'analyse : aucune analyse en sous-groupe n'a été conduite en raison d'une prise en charge non différenciée en fonction des caractéristiques de la maladie (les comparateurs semblant être utilisés en pratique courante indépendamment du volume tumoral des patients) et de l'absence de différence d'effet mise en évidence lors analyses en sous-population réalisée.	La population d'analyse correspond à la population de l'AMM, ainsi qu'à la demande de remboursement. La présentation des résultats de test d'interaction au sein de sous-groupes d'intérêt ne semble pas suggérer la réalisation d'analyses en sous-populations.	Aucune

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM	Réserve
Options comparées L'identification et le choix des stratégies thérapeutiques retenues se fondent sur les recommandations de l'Association Française d'Urologie (2022), une étude de marché KANTAR menée par l'industriel et l'avis d'experts. Intervention évaluée : darolutamide + docétaxel + ADT Comparateurs : – ADT seule ; – enzalutamide + ADT ; – apalutamide + ADT ; – docétaxel + ADT ; – abiratérone (princeps ou générique) + ADT. <i>Analyses de sensibilité : inclusion de l'association abiratérone + docétaxel + ADT (RDCR +64%).</i>	Le choix des stratégies comparées est clairement présenté et décrit. L'exclusion de l'association abiratérone + ADT + docétaxel de l'analyse de référence est discutable compte tenu : – des nouvelles recommandations françaises qui préconisent une intensification de la suppression androgénique par une hormonothérapie de nouvelle génération (HTNG) pour l'ensemble des patients métastasés, et l'instauration d'un traitement par docétaxel en complément de cette association pour les patients éligibles, de haut risque/haut volume d'emblée ; – de la disponibilité des données concernant l'association abiratérone + ADT + docétaxel. Les résultats d'un essai de phase III (PEACE-1) sont disponibles depuis avril 2022 comparant cette association au même bras comparateur qu'ARASENS (docétaxel + ADT) ; – de la proportion de patients à haut volume tumoral dans l'essai ARASENS. Le CHMP ayant demandé une analyse post hoc permettant d'identifier cette proportion. A l'inclusion, respectivement, 76% et 77% des patients des groupes darolutamide + docétaxel et docétaxel + ADT présentaient un haut volume tumoral ; – de l'impact sur les résultats de l'inclusion l'association. L'inclusion de l'association darolutamide + docétaxel + ADT modifie la frontière d'efficacité (composée alors successivement des interventions ADT, docétaxel + ADT, abiratérone + ADT, abiratérone + ADT + docétaxel et darolutamide + docétaxel + ADT). Le RDCR de l'intervention versus abiratérone + ADT + docétaxel augmente de 64% par rapport à celui exprimé en analyse de référence. Aussi, l'association abiratérone + docétaxel + ADT aurait pu être intégrée dans l'analyse principale. Néanmoins, l'exploration, dans une analyse de sensibilité de l'incertitude relative à ce scénario a permis d'explorer en partie l'incertitude relative à l'exclusion de l'association et le faible taux d'utilisation en pratique courante actuel (2%) est en faveur de l'exclusion de l'association dans l'analyse de référence.	Mineure
Modélisation		
Population simulée : patients inclus dans l'essai ARASENS. Analyse de la représentativité : comparaison des caractéristiques des patients de l'essai ARASENS avec les caractéristiques des patients : – de l'essai TITAN, essai pivot de apalutamide ;	La comparaison des caractéristiques des patients de l'essai ARASENS à celles des patients des essais TITAN et ARCHES ne permet pas de documenter la transposabilité de la population simulée à la population française attendue traitée, notamment en raison de l'absence de documentation des proportions de patients français au sein de ces études (multicentriques et internationales). De plus, la	Mineure

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM	Réserve
– de l'essai ARCHES, essai pivot de XTANDI ; – de l'étude de marché KANTAR.	transposabilité des caractéristiques des patients de l'essai TITAN à la population française avait alors été évaluée comme « non assurée », et il avait été soulevé que les patients de l'essai TITAN semblaient être en meilleur état de santé que les patients de l'étude KANTAR. La comparaison des caractéristiques des patients de la population simulée aux patients de l'étude KANTAR révèle que : – les patients de l'essai ARASENS semblent présenter un cancer de la prostate plus agressif que ceux de l'étude KANTAR. Respectivement 18% et 78% des patients de l'essai clinique ARASENS présentent un score de Gleason au diagnostic < 8 et ≥ 8, contre 56% et 44% pour les patients de l'étude KANTAR ; – les patients ayant un CPHSm métachrone semblent peu représentés dans l'essai clinique ARASENS par rapport à l'étude KANTAR (13% contre 43%) ; – les patients de l'essai ARASENS semblent être en meilleur état de santé que ceux de l'étude KANTAR au regard des proportions de patients ayant un score de ECOG égal à 0 / 1 / 2* de l'essai clinique ARASENS (71%/28%/0%) et de l'étude KANTAR (39%/49%/12%), qui ne sont pas similaires. Bien que la discussion de la transposabilité de la population simulée à la population française porte sur un nombre limité de caractéristiques, des différences ont pu être soulignées, notamment en termes d'état de santé des patients et d'agressivité de la maladie. La transposabilité des caractéristiques des patients de l'essai ARASENS à la population française n'est pas assurée, le potentiel impact sur les résultats est partiellement exploré.	
Modèle : Modèle de survie partitionnée Le choix de la structure du modèle repose sur l'histoire naturelle de la maladie. Il permet également de limiter le nombre d'hypothèses (utilisation des courbes de survie de ARASENS) et de modéliser les traitements ultérieurs de manière plus fine. Ce modèle comporte trois états de santé : – « Survie pré-progression » - SSP : stade CPHSm ; – « Survie post-progression » - SPP : stade CPRCm ; – « Décès » Les patients entrent dans le modèle dans l'état de santé « Pré-progression », dans lequel ils reçoivent l'un des traitements comparés. Les patients restent dans cet état jusqu'à progression ou décès.	La structure du modèle semble cohérente avec l'évolution de la maladie. Elle permet de prendre en compte la durée du traitement par docétaxel dans l'état SSP et les traitements ultérieurs dans l'état SPP. Le modèle de survie partitionnée est fréquemment retenu dans les évaluations économiques en oncologie. Néanmoins, une argumentation sur le choix du modèle par rapport aux autres types de modèle disponibles était attendue au regard de l'importante mobilisation de données externes pour renseigner les paramètres d'entrée du modèle (l'ensemble des données d'utilité et des données relatives aux comparateurs ne sont pas issues de l'essai ARASENS mais estimées à partir de sources externes). Le choix de fonder le critère de progression du modèle sur le temps jusqu'à résistance à la castration ou décès (ttCROD) (critère secondaire hiérarchisé – avec protection du risque alpha – de l'essai ARASENS) est acceptable. Ce critère	Mineure

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM	Réserve
La répartition de la cohorte simulée dans les différents états de santé est estimée à partir des aires sous les courbes de durée jusqu'à résistance à la castration ou décès (<i>ttCROD – Time to Resistance Or Death</i>) et de survie globale (SG) pour les différents bras de traitement pris en compte dans le modèle.	permet de prendre en compte la progression biologique et la progression radiologique. Ce choix diffère des autres avis déposés à la HAS (et mobilisés dans la méta-analyse en réseau - MAR) où seule la progression radiologique était prise en compte. Dans la mesure où ce critère est plus sensible à la progression de la maladie, ce choix de modélisation est fortement susceptible d'être conservateur. La modélisation de la progression se heurte à sa définition hétérogène dans les différents essais cliniques, rendant difficile la comparaison des critères de progression entre les comparateurs (plus ou moins restrictifs).	
Événements intercurrents Evènements indésirables : Seuls les événements au stade CPHSm sont pris en compte. Sélection des EI de grade ≥ 3 sur la fréquence ($\geq 1,5\%$) issus de : – l'essai ARASENS : darolutamide + docétaxel + ADT, docétaxel + ADT ; – l'avis d'efficacité de ZYTIGA, 2018 (1) : abiratéronne (générique) + ADT, ADT seule ; – la publication de Chi et al. 2019 (2) : apalutamide + ADT ; – la publication de Armstrong et al. 2019 (3) : enzalutamide + ADT ; Impact sur l'utilité et les coûts modélisé au premier cycle. Durée / Arrêt de traitement : – Docétaxel + ADT : 6 cycles de 21 jours (source : RCP docétaxel et essai ARASENS) ; – tous les autres traitements : jusqu'à progression (définie en fonction de la courbe de <i>ttCROD</i>) ; – impact sur les coûts seulement. <i>Analyses de sensibilité : Durée de traitement du darolutamide + docétaxel + ADT - jusqu'à arrêt de traitement défini selon la courbe ToT : RDCR -6% ; Durée de traitement du darolutamide + docétaxel + ADT : jusqu'à arrêt de traitement défini selon la courbe ToT et pour tous les autres traitements : jusqu'à arrêt de traitement (ToT obtenu en appliquant le HR observé entre la <i>ttCROD</i> du darolutamide + docétaxel + ADT et ses comparateurs à la ToT de NUBEQA + docétaxel + ADT) : RDCR -6%.</i>	Evènements indésirables : Le choix de retenir les EI ayant une fréquence égale ou supérieure à 1,5% de grade 3 ou 4 est acceptable. Le choix de ne pas modéliser la tolérance spécifique du stade CPRCm n'est pas discuté par l'industriel, bien que l'impact de ce choix sur les résultats soit attendu limité. Durée / Arrêt de traitement : L'hypothèse simplificatrice, d'un maintien des patients sous traitement jusqu'à leur progression, ne permet pas de rendre compte fidèlement des arrêts de traitement spécifiques des différents traitements modélisés. La réalisation d'analyses de sensibilité en scénarios a permis d'explorer l'incertitude relative à cet aspect de la modélisation et d'en souligner l'impact sur les résultats (RDCR diminuant d'environ 5%). Cependant la pertinence relative des analyses sensibilité proposées et l'absence de discussion sur les profils de tolérance des spécialités sont associées à une incertitude quant l'impact de cette hypothèse sur les résultats du modèle. La durée de traitement par docétaxel modélisée est identique pour l'ensemble des patients de l'état CPHSm traités par docétaxel. Aucun arrêt de traitement n'est donc modélisé. Or dans l'essai ARASENS, plus de 50% de patients des deux bras ont soit eu une interruption soit un retard dans l'administration de docétaxel. L'impact sur les résultats est attendu limité mais une incertitude non explorée demeure.	Mineure

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM	Réserve
Traitements post-progression : Prise en compte de trois lignes de traitements au stade CPRCm dont la répartition est dépendante du traitement reçu au stade CPHSm. Pour le bras NUBEQA + docétaxel + ADT : – La répartition du traitement de 1ère ligne en post-progression est estimé sur les données observées de l'essai ARASENS ; – La répartition de la 2e ligne et 3e ligne de traitement en post-progression est estimé sur avis d'experts. Pour les autres bras de traitement : la répartition des traitements se base sur l'avis d'expert. Impact pris en compte uniquement sur les coûts. <i>Analyse de sensibilité : non prise en compte des traitements post-progression (RDCR +1,5%)</i>	Traitement post-progression : L'utilisation d'avis d'expert pour modéliser la 2^e ligne et la 3^e ligne de traitement du bras NUBEQA + docétaxel + ADT et l'ensemble des lignes pour les autres traitements dans l'état post-progression n'est pas justifié. Néanmoins, une analyse de sensibilité permet d'explorer partiellement l'incertitude liée à ce choix. L'impact de la non prise en compte des traitements en post-progression sur le RDCR est faible (+1,5%).	Mineure
Gestion de la dimension temporelle Durée de simulation : 15 ans Cycles : 28 jours, avec correction de demi-cycle Hypothèses d'extrapolation Données d'efficacité : – Docétaxel + ADT : extrapolation des données de survie globale (SG) et de <i>Time to Resistance Or Death</i> (ttCROD) issus de l'essai ARASENS ; – NUBEQA + docétaxel + ADT : pour la SG et le ttCROD, application d'un <i>hazard ratio</i> (HR) (issu de la NMA) aux courbes extrapolées de docétaxel + ADT ; – Autres comparateurs : pour la SG et le ttCROD, application du HR issu de la méta-analyse (hypothèse des risques proportionnels versus docétaxel + ADT). Durée de traitement : hypothèse d'un maintien du traitement des patients jusqu'à progression (à l'exception du docétaxel). Persistance de l'effet traitement : – Hypothèse d'une persistance de l'effet de NUBEQA + docétaxel + ADT et des comparateurs sur la totalité durée de l'horizon temporel. <i>Analyses de sensibilité : extrapolation jointe des courbes de NUBEQA + docétaxel + ADT et de docétaxel + ADT pour la SG et la ttCROD (RDCR + 3%) ; Effet</i>	Gestion de la dimension temporelle : La durée de simulation est cohérente avec l'horizon temporel et la durée des cycles permet de considérer les différents schémas posologiques. Ces deux choix sont acceptables. Hypothèse d'extrapolation : Les choix concernant les hypothèses d'extrapolation sont bien décrits et sont acceptables. Durée de traitement : Cf. section « Durée / Arrêt de traitement » Persistance de l'effet traitement : L'hypothèse d'une persistance de l'effet traitement des différentes interventions est justifiée compte tenu des données disponibles semblant confirmer cette hypothèse pour les différentes HTNG dans l'indication et d'un mécanisme d'action semblable entre les HTNG et l'association évaluée. Les analyses de sensibilité proposées par l'industriel soulignent l'impact de cet aspect de la modélisation sur les résultats, avec un RDCR augmentant de +17% quand un effet traitement relatif décroissant	Aucune

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM	Réserve
<i>traitement relatif nul après la période d'observation (RDCR +45%) ; Effet traitement relatif décroissant dans le temps (RDCR +17%).</i>	dans le temps est considéré à partir du 48^e mois (fin de l'essai clinique). Le choix concernant la persistance de l'effet traitement est donc acceptable.	
Méthodes d'estimation des courbes de survie Sources de données : – Essai ARASENS pour le bras darolutamide + docétaxel + ADT et le bras docétaxel + ADT ; – Résultat de la MAR pour les autres comparateurs. Méthode d'estimation : – Docétaxel + ADT : extrapolation des courbes Kaplan-Meier (KM) de SG et de SSP/ttCROD issues de l'essai ARASENS au moyen de fonctions Weibull ; – Pour les autres traitements : application des HR issus de la MAR aux courbes extrapolées de SG et de ttCROD du docétaxel + ADT (hypothèse des risques proportionnels vérifiée entre docétaxel + ADT et l'ensemble des traitements pris en compte dans le modèle). Choix de la fonction d'extrapolation fondé sur (conformément aux recommandations du DSU du NICE) : – les critères d'ajustement statistiques AIC/BIC ; – l'inspection visuelle des courbes ; – la plausibilité clinique. <i>Analyses de sensibilité : Extrapolation jointe des courbes de darolutamide + docétaxel + ADT et de docétaxel + ADT (pour la SG et la ttCROD) (RDCR +3%) ;</i>	Méta-analyse en réseau (MAR) L'interprétation des résultats de la MAR est limitée par l'hétérogénéité des critères d'évaluation de la progression dans les essais inclus (cf. section « structure du modèle »). Bien que ces différences soient discutées par l'industriel, une incertitude non explorée relative aux estimations de la MAR persiste. L'hypothèse de transitivité est estimée plausible par l'industriel, bien que les populations des essais cliniques présentent des différences significatives, notamment en termes de taux de PSA, de localisation des atteintes tumorales (métastases osseuses), de stade de la maladie, de traitements ultérieurs, ou encore de score de Gleason. Aux différences relevées s'ajoute l'absence de données (notamment concernant le stade de la maladie) pour certaines des études incluses dans la MAR. L'incertitude relative à ces limites sur les résultats de la MAR, et plus largement du modèle, n'est pas discutée ni explorée par l'industriel dans son analyse de la validité de la MAR. De plus, la prise en compte des estimations ponctuelles des efficacités relatives sur la SSP et la SG estimées à partir de la MAR ne permet pas, pour la plupart, de rendre compte de leur non significativité statistique.	Importante
Validation		
Validation technique : le modèle générique et le modèle adapté à la France ont été vérifiés chacun par une personne différente, externe à leur élaboration. Validation interne : comparaison des données cliniques simulées avec celles de l'essai clinique ARASENS à différents temps (12, 24, 36 et 48 mois). Validation externe : Comparaison des données extrapolées du bras : – docétaxel + ADT aux données cliniques des études CHAARTED et STAMPEDE jusqu'à 60 mois ;	Validation interne : – Les estimations du modèle sont très proches des données de l'essai ARASENS pour ttCROD et pour la survie globale concernant les deux bras de traitement. – L'exercice de validation interne est acceptable. Validation externe : – La SSP estimée dans le bras docétaxel + ADT est fortement sous-estimée à partir de 36 mois en comparaison avec les données de CHAARTED et STAMPEDE ;	Aucune

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM	Réserve
- enzalutamide + ADT ont été comparées aux données cliniques de l'étude ARCHES jusqu'à 36 mois ; - apalutamide + ADT ont été comparées aux données cliniques de l'étude TITAN jusqu'à 24 mois. ; - abiratérone + ADT ont été comparées aux données cliniques de l'étude LATITUDE jusqu'à 36 mois ; - ADT ont été comparées aux données cliniques de plusieurs études disponibles – GETUG-AFU 15 (4), ARCHES (3), TITAN (2), LATITUDE (5), STAMPEDE (6) et CHAARTED (7) – jusqu'à 60 mois. Validation croisée : exercice de validation comparant les principaux choix structurant de l'évaluation avec les avis publiés par la HAS de apalutamide (8) et abiratérone (9) ainsi que les avis déposés auprès du NICE et du CADTH.	- A 36 mois : 24% pour l'extrapolation vs. 46% et 50% respectivement pour CHARTEED et STAMPEDE ; - A 60 mois : 7% pour l'extrapolation vs. 30% et 37% respectivement pour CHARTEED et STAMPEDE. - La SG estimée dans le bras docétaxel + ADT est légèrement sous-estimée à partir de 36 mois en comparaison avec les données de CHAARTED et STAMPEDE. - Les données extrapolées du bras enzalutamide + ADT sont sous-estimées à 36 mois pour la SSP (26 % vs. 62%) et pour la SG (69% vs. 80%). - Les données extrapolées du bras apalutamide + ADT sont sous-estimées à 24 mois pour la SSP (54% vs. 70%) et semblables pour la SG. - Les données extrapolées du bras abiratérone + ADT sont semblables en termes de SSP et de SG. - Les données extrapolées du bras ADT sont sous-estimées par rapport aux données de l'ensemble des études à partir de 24 mois pour la SSP et semblables pour la SG. L'exercice de validation externe est acceptable. Validation croisée : - L'exercice de validation croisée est réalisé conformément aux recommandations spécifiées dans le guide de l'évaluation médico-économique, et est acceptable.	

Estimation de l'utilité

Sources de données : - Aucune donnée de qualité de vie permettant d'estimer des scores d'utilité n'a été recueillie dans l'essai pivot ARASENS via le questionnaire EQ-5D-5L. - Les données d'utilité de l'essai TITAN (essai pivot de l'avis économique de ERLEADA [apalutamide] dans la même indication – CPHSm) ont été utilisées via le questionnaire ES-5D-5L. Ce choix est justifié par la similarité des patients de l'essai ARASENS et de l'essai TITAN. - Application de scores de désutilité sur les EI. Méthode d'estimation des scores d'utilité provenant de la littérature : - Application de la matrice de pondération française du questionnaire EQ-5D-5L (Andrade <i>et al.</i> (2020)) ;	La collecte des données et l'estimation des scores d'utilité posent problème compte tenu du faisceau de limites présenté ci-après : - En l'absence de collecte de données de qualité de vie utilisant un instrument générique (i.e. système EQ-5D) dans le cadre de l'essai clinique ARASENS, une discussion détaillée explicitant la raison pour laquelle les données de qualité de vie de l'essai ARASENS n'ont pas pu être utilisées était attendue. - L'intégration d'un questionnaire de qualité de vie spécifique au protocole de l'essai clinique n'est pas une justification suffisante pour ne pas prévoir également un questionnaire générique tel que l'EQ-5D-5L. A défaut, un questionnaire de qualité de vie spécifique, permettant de transformer les scores obtenus en scores EQ-5D via une fonction mapping validée, aurait pu être envisagé et a minima l'absence de recours à cette dernière aurait dû être justifiée et discutée.	Majeure
--	--	---------

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM	Réserve								
– Modèle de régression linéaire (modèle multivarié à mesures répétées et à effet mixte [MMMR]) pour estimer : • la désutilité associée à la progression ; • la désutilité associée à l'occurrence d'un EI de grade ¾ (quel que soit le traitement reçu). – Estimation des scores d'utilités introduit dans le modèle par état de santé, indépendamment du traitement reçu. – Un ajustement sur l'âge a été pris en compte. Scores d'utilité introduits dans le modèle <table><tr><th>Etat de santé</th><th>Utilité</th></tr><tr><td>Etat « survie sans progression métastatique » (stade CPHSm)</td><td>0,920 (NR)</td></tr><tr><td>Etat « survie post-progression métastatique » (stade CPRCm)</td><td>0,835 (NR)</td></tr><tr><td>Désutilités liées aux EI</td><td>0,041 (NR)</td></tr></table> <i>Analyses de sensibilité : application de la matrice de pondération de Van Hout et al. (RDCR +17%), utilités issues de l'avis du NICE – enzalutamide – matrice de Andrade et al. (RDCR -7%), utilités issues de l'avis du NICE – enzalutamide – matrice de Van Hout et al. (RDCR +12%), absence d'ajustement sur l'âge (RDCR -1,2%).</i>	Etat de santé	Utilité	Etat « survie sans progression métastatique » (stade CPHSm)	0,920 (NR)	Etat « survie post-progression métastatique » (stade CPRCm)	0,835 (NR)	Désutilités liées aux EI	0,041 (NR)	– Le choix de l'industriel de sélectionner des scores d'utilité issus de la littérature (essai TITAN) : • ne permet pas d'estimer le bénéfice de qualité de vie spécifique des données de l'essai ARASENS ; • et est également impacté par l'hétérogénéité identifiée lors de l'analyse critique de la MAR qui crée une incertitude sur la transposabilité des caractéristiques des populations à partir desquelles les scores d'utilité sont identifiés. La méthode d'estimation des scores d'utilité, reposant sur des données externes, non spécifiques des données d'efficacité modélisées, est associée à une incertitude non explorée, dont l'impact sur les résultats demeure inconnu. En conclusion, le choix des scores d'utilité dans l'analyse de référence n'est pas acceptable.	
Etat de santé	Utilité									
Etat « survie sans progression métastatique » (stade CPHSm)	0,920 (NR)									
Etat « survie post-progression métastatique » (stade CPRCm)	0,835 (NR)									
Désutilités liées aux EI	0,041 (NR)									

Estimation des coûts

Les tarifs des GHM étaient utilisés dès lors que le taux de sondage était inférieur à 20% ou l'erreur relative d'échantillonnage était jugé « mauvaise » dans l'étude nationale des coûts (ENC) 2019.

Les coûts sont exprimés en €2022 à partir de l'Indice des prix à la consommation « Ensemble des ménages – France métropolitaine – Service de Santé » base 2015. L'ensemble des ressources consommées et les coûts unitaires sont présentés dans le Complément C.

Les coûts pris en compte dans l'analyse sont :

- les coûts d'acquisition ;
- les coûts d'administration ;
- les coûts de suivi des traitements ;
- les coûts de suivi de la pathologie ;
- les coûts de prise en charge des événements indésirables ;

La présentation des coûts est claire et complète dans l'ensemble.

L'identification, la mesure et la valorisation des coûts est dans l'ensemble acceptable, à l'exception des coûts des traitements ultérieurs (cf. événements intercurrents).

L'impact sur la valorisation des coûts de l'utilisation de critères alternatifs différents pour estimer la SSP a été discuté. Néanmoins, l'impact sur les coûts d'acquisition et d'administration des traitements post-progression (la progression biologique arrivant le plus souvent avant la progression radiologique) pourrait être important. En effet, une analyse de sensibilité (un scénario extrême), où les traitements ultérieurs ne sont pas pris en compte, est associée à une augmentation du RDCR de 19%.

Aucune

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM	Réserve
– les coûts de la fin de vie ; – les coûts des transports sanitaires. <i>Analyses de sensibilité : variation du coût des ADT de +20% (RDCR +0,1%) et de -20% (RDCR -0,1%), coût abiratérone (princeps) (RDCR -15%) ; pondération coût abiratérone (80% générique et 20% princeps) (RDCR -3%), variation du coût du darolutamide -10% (RDCR -12%), -20% (RDCR -24%), -30% (RDCR -36%) ; coûts de abiratérone (princeps) et coût revendiqué du darolutamide -10% (RDCR -18%), -20% (RDCR -20%) et -30% (RDCR -24 %).</i>		

Exploration de l'incertitude

Analyses de sensibilité déterministes sur la variabilité des paramètres Paramètres d'efficacité, scores d'utilité, paramètres des coûts (cf. détail - complément C). Pour chaque paramètre issu d'une estimation, les IC ou un intervalle de valeurs probables ont été utilisées. Analyses de sensibilité en scénario (déterministes) Des analyses en scénarios sur les principaux choix structurants, hypothèses d'extrapolation, intégration des EI, sources des données d'utilités, des coûts d'acquisition ont été effectuées (cf. détail - complément C). Analyses de sensibilité probabilistes – Nombre d'itérations : 1000. – Choix des distributions (cf. détail - complément C) : • distribution normale pour les durées de traitement (dans les états SSP et SPP) ; • distribution beta pour les paramètres relatifs aux scores d'utilité ; • distribution gamma pour, les coûts unitaires d'acquisition des traitements, les coûts d'administration, les coûts de suivi, les coûts liés aux événements indésirables.	Les analyses de sensibilité réalisées sur les paramètres liés à l'efficacité des interventions (analyses déterministes et analyses probabilistes) sont insuffisamment documentées. Compte tenu de la pertinence de l'analyse en années de vie gagnées (€/AVG), une exploration complète de l'incertitude aurait pu être attendue (analyses de sensibilité déterministes sur les paramètres du modèle et probabilistes – courbe d'acceptabilité).	Mineure
---	--	---------

3.2. Étude d'efficacité : synthèse des résultats et de l'exploration de l'incertitude

Ces résultats doivent être lus en tenant compte des réserves formulées dans l'avis de la CEESP.

Résultats de l'analyse de référence

Résultats de l'analyse de l'efficacité

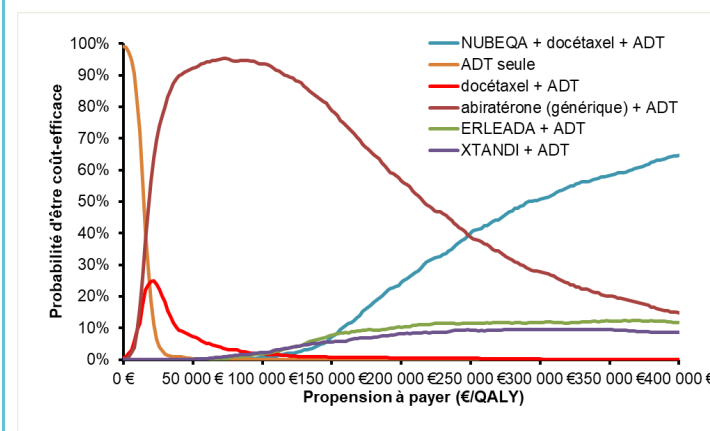
Stratégie	Coûts (€)	QALYs	AV	RDCR (€/AV)	RDCR (€/QALY)
ADT seule	71 565 €	3,20	3,73	Référence	Référence
Docétaxel + ADT	80 436 €	3,74	4,34	14 588 €/AVG vs. ADT seule	16 43 €/QALY vs. ADT seule
Abiratérone (générique) + ADT	89 487 €	4,25	4,87	17 635 €/AVG vs. docétaxel + ADT	17 635 €/QALY vs. docétaxel + ADT
Enzalutamide + ADT	145 733 €	4,14	4,83	Strictement dominé	Strictement dominé
Apalutamide + ADT	147 646 €	4,22	4,87	Strictement dominé	Strictement dominé
Darolutamide + docétaxel + ADT	244 790 €	4,82	5,48	254 791 €/AVG vs. abiratérone (générique) + ADT	275 907 €/QALY vs. abiratérone (générique) + ADT

Analyse probabiliste associée

Courbe d'acceptabilité multi-options

La probabilité de 50% pour le darolutamide en association au docétaxel et à l'ADT d'être coût-efficace est atteinte pour une disposition à payer de 250 000 €/QALY.

Courbe d'acceptabilité



Analyses déterministes (variabilité des bornes des paramètres)

L'abiratérone + ADT étant le plus proche de NUBEQA + docétaxel + ADT sur la frontière d'efficacité, l'analyse de sensibilité déterministe est faite par rapport à abiratérone (générique) + ADT.

Toutes choses égales par ailleurs, les 3 paramètres ayant le plus d'impact sur les résultats sont :

- le HR de la survie globale du bras NUBEQA + docétaxel + ADT, associé à un RDCR de 159 543 €/QALY pour la borne basse et 1 053 082 €/QALY pour la borne haute ;
- le HR de la survie globale du bras abiratérone (générique) + ADT, associé à un RDCR de 736 924 € pour la borne basse et 176 638 €/QALY pour la borne haute ;
- la valeur d'utilité dans l'état post-progression associé à un RDCR de 443 588 €/QALY pour la borne basse et 246 755 €/QALY pour la borne haute.

Frontière d'efficacité

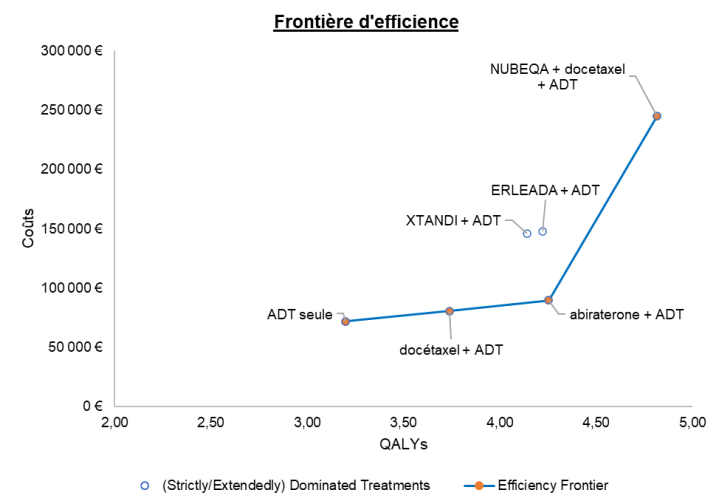
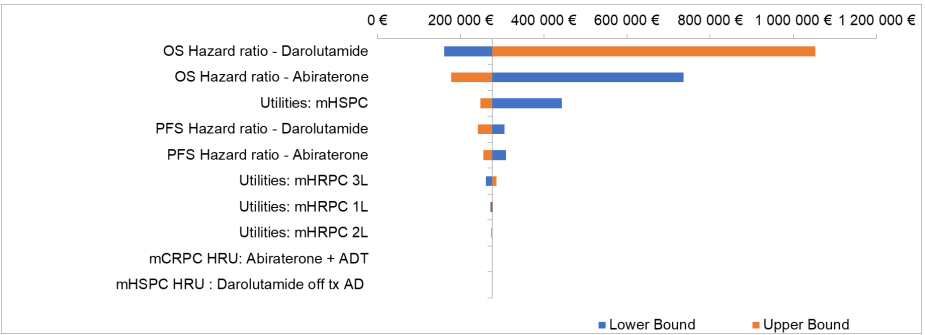


Diagramme de Tornado de l'analyse de sensibilité déterministe (NUBEQA + docé-taxel + ADT vs. abiraterone (générique) + ADT dans l'analyse de référence).



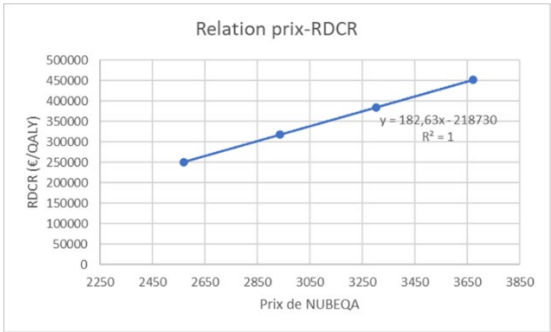
Analyse de sensibilité en scénario

Scénario alternatif	RDCR (€/QALY)	
Arrêt de l'effet traitement à 48 mois	510 945 €	+85%
Horizon temporel à 10 ans	337 378 €	+22%
Scores d'utilité calculées à partir de Van Hout et al.	323 329 €	+17%
Atténuation de l'effet traitement au-delà de 48 mois	321 473 €	+16%

Variation du RDCR en fonction du prix

$$RDCR = 90,344 \times \text{prix} - 55\,713$$

Evolution du RDCR en fonction des variations de prix



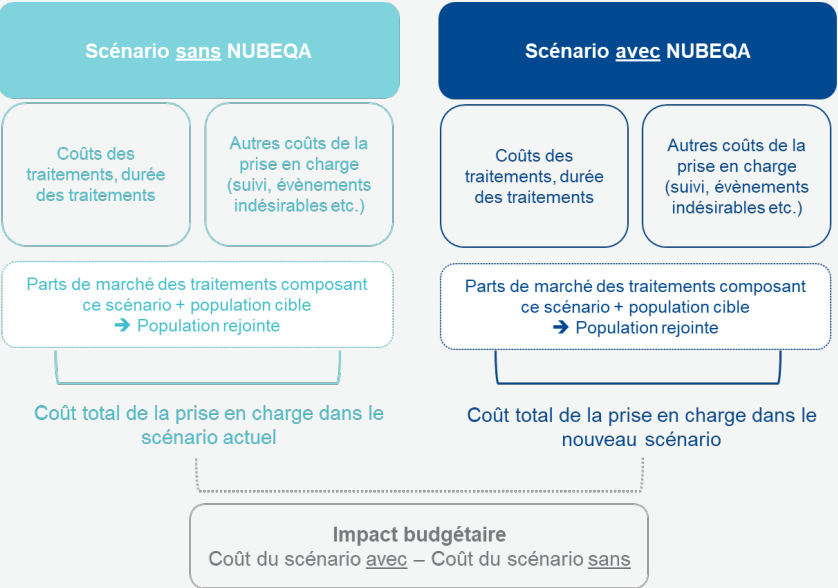
3.3. Analyse d'impact budgétaire : synthèse de l'analyse critique

Évaluation déposée par l'industriel					Analyse critique SEM	Réserve
Objectif						
Estimer les conséquences financières liées à l'arrivée sur le marché de darolutamide chez les hommes adultes atteints d'un CPHSm, en France.					L'objectif de l'AIB est conforme aux recommandations de la HAS. Il est cohérent avec celui de l'analyse de l'efficience.	Aucune
Choix structurants						
Perspective : Assurance Maladie obligatoire.					Conforme aux recommandations.	Aucune
Horizon temporel : 5 ans <i>Analyses de sensibilité</i> : Aucune.					Le choix de l'horizon temporel en analyse de référence est acceptable. Cependant, ce choix n'a pas été discuté ni justifié par l'industriel. L'absence d'analyse de sensibilité en scénario considérant un horizon temporel de 3 ans n'est pas discutée.	Mineure
Population d'analyse : correspond à la population de l'indication demandée au remboursement.					Conforme aux recommandations.	Aucune
Population cible : – La population cible du darolutamide + docétaxel + ADT correspond patients atteints d'un CPHSm. Elle est superposable à la population de l'extension d'indication pour laquelle une demande de remboursement a été formulée auprès de la Commission de la Transparence (CT) de la HAS ainsi qu'à la population de l'analyse du modèle d'analyse coût-résultat ; – La population cible est estimée à partir de la population cible estimée dans l'avis d'efficience de l'apolutamide (10). – Estimation : 13 500 patients par an					L'absence de mise à jour de l'estimation de la population cible n'est pas acceptable au regard de la disponibilité de données épidémiologiques françaises plus récentes. Ce choix retenu par l'industriel, en dépit d'une demande adressée lors de l'échange technique, tend à sous-estimer l'impact budgétaire, les données plus récentes faisant état d'une hausse de l'incidence du CPHSm (11). De plus, la présence d'une évolution du taux de l'incidence entre 2010 et 2018 aurait permis d'adapter l'estimation de la population rejointe chaque année. L'absence d'analyse de sensibilité en scénario sur l'estimation de la population ne permet pas d'explorer l'impact sur les résultats associé à l'estimation de ce paramètre. L'estimation de la population cible de darolutamide, en se basant sur l'incidence de 2018, est alors de 16 212 patients (soit une variation de +20%) associé à une augmentation de 20% de l'IB. Cette estimation est en cohérence avec la population estimée par la Commission de transparence.	Importante
Année 1	Année 2	Année 3	Année 4	Année 5		
Population CPHSm	13 500	13 500	13 500	13 500		

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM	Réserve
Scénarios comparés : – Le scénario « sans darolutamide » correspond à la prise en charge actuelle, avant la mise à disposition de darolutamide. – Le scénario « avec darolutamide » correspond à la prise en charge attendue lorsque darolutamide sera disponible dans le cadre de sa prise en charge de droit commun. Comparateurs : sélection (cohérente avec l'analyse de l'efficacité) fondée sur les recommandations françaises de l'AFU et les données relatives aux pratiques observées en vie réelle, à savoir : – XTANDI + ADT ; – ERLEADA + ADT ; – ZYTIGA (princeps) + ADT ; – abiratérone (générique) + ADT ; – docétaxel + ADT ; – ADT seule. <i>Analyses de sensibilité : Inclusion de l'association ZYTIGA (princeps) + docétaxel + ADT et abiratérone (générique) + docétaxel + ADT</i>	La définition des scénarios est cohérente avec le choix des comparateurs dans l'analyse de l'efficacité. L'analyse critique est identique à celle de l'efficacité, l'association abiratérone + docétaxel + ADT aurait pu être intégrée dans l'analyse principale.	Mineure

Modélisation de l'AIB et hypothèses

Approche du modèle – Approche multi-cohortes incidentes ouvertes permettant de modéliser : • l'entrée et la sortie des patients tout au long de l'horizon temporel ; • une population incidente annuelle évoluant vers un stade de la maladie ultérieur (CPRCm) ou le décès à partir de résultats calculés à partir du modèle coût-résultat du darolutamide + docétaxel + ADT ; • Chaque année, une cohorte incidente de patients entre et évolue selon les mêmes courbes. Pour chacun des comparateurs, la population rejointe annuelle est estimée à partir des données de parts de marché définies et de la population cible incidente de l'année considérée. – A chaque cycle d'un an : • la population rejointe débute un traitement et le poursuit jusqu'à progression selon la courbe de ttCROD ; • après la progression, les patients peuvent être traités par l'un des traitements du stade CPRCm (jusqu'à 3 lignes de traitement au stade CPRCm) sur une durée définie ;	Le choix d'un modèle multi-cohortes est acceptable et cohérent compte tenu de l'histoire de la maladie, de la prise en charge des patients faisant intervenir des séquences de traitements spécifiques et de l'impact de l'association évaluée sur la mortalité des patients.	Aucune
--	--	--------

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM	Réserve
- Chaque mois, les patients en pré- et en post-progression ont une probabilité de décès fonction de leur traitement dans l'état CPHSm, fondée sur les courbes de SG des traitements (issues de l'analyse de référence du modèle d'efficience) ; - Les flux de patients reposent sur les courbes extrapolées de temps jusqu'à résistance à la castration ou décès (ttCROD) et de survie globale (SG) issues de l'analyse de référence du modèle d'efficience. Structure du modèle d'impact budgétaire 		
Parts de marché et population rejointe Les populations rejointes dans le modèle reposent uniquement sur la distribution des parts de marché entre les comparateurs inclus dans l'analyse. Dans le scénario « avec darolutamide + docétaxel + ADT » : - les interventions retenues sont identiques à celles du scénario reflétant la prise en charge actuelle, à l'exception de l'ajout de darolutamide + docétaxel + ADT comme intervention thérapeutique ; - la diminution des parts de marché de docétaxel seul est plus marquée.	L'estimation des parts de marché dans les différents scénarios est acceptable et justifiée par l'industriel. Au regard des nouvelles recommandations, une intensification de l'utilisation de l'association abiratérone + docétaxel + ADT dans le scénario « sans NUBEQA » peut être attendue.	Aucune

Population rejointe incidente de darolutamide + docétaxel + ADT chaque année sur l'horizon temporel

Population rejointe incidente	Année 1	Année 2	Année 3	Année 4	Année 5
NUBEQA + docétaxel + ADT	■	■	■	■	■

Distribution des parts de marché dans le scénario « sans darolutamide + docétaxel + ADT »

Scénario « sans NUBEQA »	Année 1	Année 2	Année 3	Année 4	Année 5
NUBEQA + docétaxel + ADT	0%	0%	0%	0%	0%
XTANDI + ADT	22%	29%	32%	33%	33%
ERLEADA + ADT	25%	30%	33%	34%	34%
docétaxel + ADT	7%	5%	5%	5%	5%
ZYTIGA (princeps) + ADT	4%	4%	4%	3%	3%
abiratérone (générique) + ADT	12%	12%	12%	12%	12%
ADT seule	30%	20%	14%	13%	13%
TOTAL	100%	100%	100%	100%	100%

Distribution des parts de marché dans le scénario « avec darolutamide + docétaxel + ADT »

Scénario « avec NUBEQA »	Année 1	Année 2	Année 3	Année 4	Année 5
NUBEQA + docétaxel + ADT	■	■	■	■	■

Dans l'analyse de sensibilité en scénario se rapprochant des recommandations françaises, le scénario « avec darolutamide » aurait pu considérer une diminution de la part de marché de l'association ADT + docétaxel, en faveur de l'association ADT + darolutamide + docétaxel.

L'incertitude relative à leur estimation est explorée dans le cadre d'analyse de sensibilité en scénario explorant des hausses ainsi que des baisses de parts de marché.

Évaluation déposée par l'industriel						Analyse critique SEM	Réserve
XTANDI + ADT							
ERLEADA + ADT							
docétaxel + ADT							
ZYTIGA (princeps) + ADT							
abiratérone (générique) + ADT							
ADT seule							
TOTAL							
Analyses de sensibilité : scénario alternatif de pénétration de marché de l'association darolutamide + docétacel + ADT (Impact budgétaire [IB] +29%).							
Distribution des parts de marché dans le scénario « sans darolutamide + docétaxel + ADT »							
Scénario « sans NUBEQA »	Année 1	Année 2	Année 3	Année 4	Année 5		
NUBEQA + docétaxel + ADT	0%	0%	0%	0%	0%		
XTANDI + ADT	25%	30%	33%	32%	32%		
ERLEADA + ADT	27%	34%	34%	35%	35%		
docétaxel + ADT	5%	5%	5%	5%	5%		
ZYTIGA (princeps) + ADT	5%	5%	5%	5%	5%		
abiratérone (générique) + ADT	13%	13%	13%	13%	13%		
ADT seule	25%	13%	10%	10%	10%		
TOTAL	100%	100%	100%	100%	100%		

Distribution des parts de marché dans le scénario « avec darolutamide + docétaxel + ADT »

Scénario « avec NUBEQA »	Année 1	Année 2	Année 3	Année 4	Année 5
NUBEQA + docétaxel + ADT	■	■	■	■	■
XTANDI + ADT	■	■	■	■	■
ERLEADA + ADT	■	■	■	■	■
docétaxel + ADT	■	■	■	■	■
ZYTIGA (princeps) + ADT	■	■	■	■	■
abiratéronne (générique) + ADT	■	■	■	■	■
ADT seule	■	■	■	■	■
TOTAL	■	■	■	■	■

Analyses de sensibilité : scénario alternatif de pénétration de marché de l'association darolutamide + docétaxel + ADT, considérant une application plus stricte des recommandations françaises (IB -0,5%).

Distribution des parts de marché dans le scénario « sans darolutamide + docétaxel + ADT »

Scénario « sans NUBEQA »	Année 1	Année 2	Année 3	Année 4	Année 5
NUBEQA + docétaxel + ADT	0%	0%	0%	0%	0%
XTANDI + ADT	29%	32%	35%	35%	35%
ERLEADA + ADT	30%	34%	36%	38%	39%
docétaxel + ADT	7%	5%	5%	5%	5%
ZYTIGA (princeps) + ADT	4%	4%	4%	3%	3%

Évaluation déposée par l'industriel						Analyse critique SEM	Réserve
abiratérone (générique) + ADT	15%	15%	15%	15%	15%		
ADT seule	15%	10%	5%	4%	3%		
TOTAL	100%	100%	100%	100%	100%		
Distribution des parts de marché dans le scénario « avec darolutamide + docétaxel + ADT »							
Scénario « avec NUBEQA »	Année 1	Année 2	Année 3	Année 4	Année 5		
NUBEQA + docétaxel + ADT	■	■	■	■	■		
XTANDI + ADT	■	■	■	■	■		
ERLEADA + ADT	■	■	■	■	■		
docétaxel + ADT	■	■	■	■	■		
ZYTIGA (princeps) + ADT	■	■	■	■	■		
abiratérone (générique) + ADT	■	■	■	■	■		
ADT seule	■	■	■	■	■		
TOTAL	■	■	■	■	■		
Les hypothèses relatives à la modélisation de cette analyse en scénario sont :							
– l'ADT seule n'ayant plus sa place dans la stratégie thérapeutique, ses parts de marché vont drastiquement diminuer jusqu'à presque disparaître au profit des HTNG (apalutamide, enzalutamide et abiratérone (générique))							
– la grande majorité des patients sont traités par une HTNG (avec ou sans intensification par docétaxel)							
– le docétaxel + ADT n'ayant plus de place dans la stratégie thérapeutique sans intensification par une HTNG, les parts de marché vont diminuer drastiquement dans les années à venir. Dans le scénario « sans darolutamide + docétacel + ADT » la diminution des parts de marché de docétaxel est limitée du fait de l'absence d'autre alternative avec chimiothérapie ;							

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM	Réserve
– les prescriptions de ZYTIGA restent stables avec un ratio appliqué de 20% ZYTIGA (+ ADT) et 80% abiratéronne (+ ADT).		
Données cliniques mobilisées		
Les données cliniques nécessaires au calcul des coûts de l'impact budgétaire en analyse de référence sont similaires à celles utilisées dans l'analyse de l'efficience : Durée passée dans le stade CPHSm et les durées de traitement au stade CPHSm – Estimation fondée sur les courbes de ttCROD des traitements de 1^e ligne, issues de l'analyse de l'efficience (en suivant les choix d'extrapolation de l'analyse de référence) ; – <i>Analyses de sensibilité : prise en compte de la 2^{de} loi testée dans le modèle d'efficience pour l'estimation de la ttCROD dans l'AIB (IB -0,9%).</i> Probabilité de décès – Estimation fondée sur les courbes de SG des traitements de 1^e ligne, issues de l'analyse de l'efficience (en suivant les choix d'extrapolation de l'analyse de référence) ; – <i>Analyses de sensibilité : prise en compte de la 2^{de} loi testée dans le modèle d'efficience pour l'estimation de la SG dans l'AIB (IB +0,7%).</i> Durée des traitements de 1^{ère} ligne – Estimation fondée sur les courbes de ttCROD des traitements de 1^{ère} ligne, issues de l'analyse de l'efficience. <i>Analyses de sensibilité :</i> – <i>Prise en compte de la courbe de ToT (essai ARASENS) pour NUBEQA + docétaxel + ADT et docétaxel + ADT ;</i> – <i>Données non disponibles pour l'ensemble des comparateurs, hypothèses :</i> • <i>1^e analyse de sensibilité, ToT = PFS/ttCROD pour l'ensemble des comparateurs, IB -4% ;</i> • <i>2^{de} analyse, ToT obtenue via l'application du HR observé entre la ttCROD de NUBEQA + docétaxel + ADT et ses comparateurs à la ToT de NUBEQA + docétaxel + ADT, IB -0,3%.</i>	L'intégration des données cliniques et des paramètres d'efficacité mobilisés dans le cadre de l'AIB est clairement présentée, et cohérente avec l'analyse de l'efficience. L'analyse critique dans l'analyse de l'efficience s'applique également dans le cadre de l'AIB. L'utilisation d'avis d'expert pour modéliser la 2^e ligne et la 3^e ligne de traitement dans l'état post-progression est source d'incertitude. A minima, des analyses de sensibilité permettant d'explorer l'impact de l'estimation de ces paramètres sur les résultats du modèle étaient attendues (en cohérence avec l'analyse de l'efficience).	Mineure

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM	Réserve
Durée des traitements au stade CPRCm : durées moyennes issues de la littérature (identiques à l'analyse de l'efficience). Données d'incidence des EI – Sélection des événements indésirables (EI) de grades 3/4 apparus chez au moins 1,5% des patients pour au moins l'un des traitements de l'évaluation (cf. Complément D) ; – Application des coûts des EI au 1^{er} cycle du modèle. – <i>Analyses de sensibilité : exclusion des EI de l'AIB, IB -4%</i>		
Coûts pris en compte		
Les postes de consommation de ressources pris en compte dans le modèle d'impact budgétaire sont ceux considérés dans l'analyse d'efficience. A savoir : – coûts d'acquisition ; – coûts d'administration ; – coûts de suivi des traitements ; – coûts de suivi de la pathologie ; – coûts de prise en charge des événements indésirables ; – coûts de la fin de vie ; – coûts des transports sanitaires.	Conforme (en cohérence avec l'analyse critique relative à l'identification de la consommation des ressources dans le cadre de l'analyse de l'efficience). La description de l'identification de la consommation des ressources et de leur valorisation sont clairement réalisées.	Aucune
Analyses de sensibilité		
Analyses de sensibilité sur la variabilité des bornes des paramètres du modèle – Paramètres (liste complète dans le Complément D) : HR issus de la MAR (SG, ttCROD), Coût (acquisition, administration, suivi, fin de vie) ; – Choix des bornes : bornes arbitraires +/- 20% et IC_{95%} (quand disponible). Analyses de sensibilité en scénario – Efficacité (cf. section - Données cliniques mobilisées) • Extrapolations alternatives de la SG ; • Extrapolations alternatives de la ttCROD/SSP. – Durée de traitement : (cf. section - Données cliniques mobilisées) • darolutamide + docétaxel + ADT, jusqu'à arrêt de traitement défini selon la courbe ToT ; • darolutamide + docétaxel + ADT, jusqu'à arrêt de traitement défini selon la courbe ToT ET jusqu'à arrêt de traitement (ToT obtenu en appliquant le HR	Le choix des bornes de variation dans le cadre des analyses sensibilité pour les paramètres cliniques est acceptable.	Aucune

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM	Réserve
observé entre la ttCROD du darolutamide + docétaxel + ADT et ses comparateurs à la ToT du darolutamide + docétaxel + ADT). – Baisse du prix d'acquisition du darolutamide + docétaxel + ADT (prix PPTTC) : -10%, -20% et -30%. – Autres analyses (liste complète dans le Complément D) : comparateurs, parts de marché alternatives, exclusion des EI.		

3.4. Analyse d'impact budgétaire : synthèse des résultats et de l'analyse de l'incertitude

Ces résultats doivent être lus en tenant compte des réserves formulées dans l'avis de la CEESP.

Résultats de l'analyse d'impact budgétaire							Exploration de l'incertitude						
Présentation des populations							Analyse de sensibilité déterministe						
Effectifs des nouveaux patients, par traitement et par année							Principales analyses de sensibilité déterministes sur les paramètres						
		Année 1	Année 2	Année 3	Année 4	Année 5	Total	Para- mètres	Valeur de réf- érence	Analyses détermi- nistes		Résultats (Variation en %)	
										Borne basse	Borne haute	Borne basse	Borne haute
Population cible		13 500	13 500	13 500	13 500	13 500	67 500						
	Population rejointe Scénario SANS NUBEQA + docétaxel + ADT												
NUBEQA + docétaxel + ADT		0	0	0	0	0	0						
XTANDI + ADT		2 970	3 915	4 320	4 455	4 455	20 115						
ERLEADA + ADT		3 375	4 050	4 455	4 590	4 590	21 060						
docétaxel + ADT		945	675	675	675	675	3 645						
ZYTIGA (princeps) + ADT		540	540	540	405	405	2 430						
abiratérone (générique) + ADT		1 620	1 620	1 620	1 620	1 620	8 100						
ADT seule		4 050	2 700	1 890	1 755	1 755	12 150						
	Population rejointe Scénario AVEC NUBEQA + docétaxel + ADT												
NUBEQA + docétaxel + ADT													
XTANDI + ADT													
ERLEADA + ADT													
docétaxel + ADT													
ZYTIGA (princeps) + ADT													
abiratérone (générique) + ADT													

Impact budgétaire en analyse de référence : €					
Coûts d'acquisition					
NUBEQA	3 670,64 €	 (-20%)	 (+20%)	€ (-58%)	 (+57%)
XTANDI	2 968,20 €	 (-20%)	 (+20%)	 (+20%)	 (-22%)
ERLEADA	2 804,02 €	 (-20%)	 (+20%)	 (+16%)	 (-17%)
Données cliniques					
NUBEQA – HR ttCROD*	0,42	0,27 (IC 95%)	0,65 (IC 95%)	€ (+5%)	€ (-6%)
Principales analyses de sensibilité déterministes sur les choix structu- rants, parts de marché					

ADT seule

Effectifs des populations rejointes prévalentes, par traitement et par année (effectif en début d'année)

	Année 1	Année 2	Année 3	Année 4	Année 5	Total
Population rejointe prévalente	13 500	22 985	27 535	29 294	29 905	123 219
Population rejointe Scénario SANS NUBEQA + docétaxel + ADT						
NUBEQA + docétaxel + ADT	0	0	0	0	0	0
XTANDI + ADT	2 970	6 028	8 045	9 011	9 348	35 402
ERLEADA + ADT	3 375	6 654	8 983	10 214	10 702	39 928
docétaxel + ADT	945	1 336	1 429	1 417	1 406	6 533
ZYTIGA (princeps) + ADT	540	977	1 241	1 220	1 145	5 123
abiratéron (générique) + ADT	1 620	2 931	3 723	4 065	4 168	16 507
ADT seule	4 050	5 059	4 114	3 367	3 136	19 726
Population rejointe Scénario AVEC NUBEQA + docétaxel + ADT						
NUBEQA + docétaxel + ADT						
XTANDI + ADT						
ERLEADA + ADT						
docétaxel + ADT						
ZYTIGA (princeps) + ADT						
abiratéron (générique) + ADT						
ADT seule						

Impact budgétaire en analyse de référence : €

Paramètres	Analyse de sensibilité	Variation de l'IB
Parts de marché alternatives	Scénario présentant des parts de marché alternatives de pénétration de Nubeqa	+29%
Comparateurs	Prise en compte de l'association abiratéron + docétaxel + ADT (générique et princeps)	+9%
Evènements indésirables	Non prise en compte des EI	-5%
Durée de traitement	NUBEQA + docétaxel + ADT : jusqu'à arrêt de traitement défini selon la courbe ToT	-4%

Variation du prix d'acquisition du darolutamide

Paramètres	Analyse de sensibilité	Impact budgétaire (IB)	Variation de l'IB
Impact budgétaire en analyse de référence : €			
Coût d'acquisition du darolutamide	-10% (3 303,58 €)	€	-29%
	-20% (2 936,51 €)	€	-58%
	-30% (2 569,45 €)		-87%

Impact budgétaire

Années	Année 1	Année 2	Année 3	Année 4	Année 5	Cumul
Pré-progression	18 219 361 €	44 506 669 €	74 920 368 €	111 822 541 €	151 696 128 €	401 165 066 €
IB lié aux coûts d'acquisition						
IB lié aux coûts d'administration						
IB lié aux coûts de suivi pré-progression	62 729 €	184 012 €	374 191 €	644 955 €	971 364 €	2 237 251 €
IB lié aux coûts des événements indésirables	1 375 361 €	2 167 205 €	2 382 446 €	2 980 476 €	3 578 506 €	12 483 994 €
Post-progression	- 4 839 525 €	-15 559 886 €	-26 627 920 €	-36 724 527 €	-45 731 185 €	- 129 483 042 €
IB liés aux coûts des traitements ultérieurs	- 4 754 039 €	-15 164 694 €	-25 741 773 €	-35 231 989 €	-43 573 377 €	- 124 465 871 €
IB liés aux coûts de suivi post-progression	- 29 488 €	- 180 198 €	- 463 919 €	- 842 710 €	- 1 280 464 €	- 2 796 780 €
IB lié aux coûts de fin de vie	- 55 997 €	- 214 994 €	- 422 228 €	- 649 827 €	- 877 344 €	- 2 220 390 €
IB total						

4. Complément C. Analyse et résultats de l'étude d'efficacité

4.1. Objectifs et choix structurants

4.1.1. Population d'analyse

Identification de sous-populations d'analyse

Figure 1. Forest Plot de la survie globale - essai ARASENS - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – octobre 2023

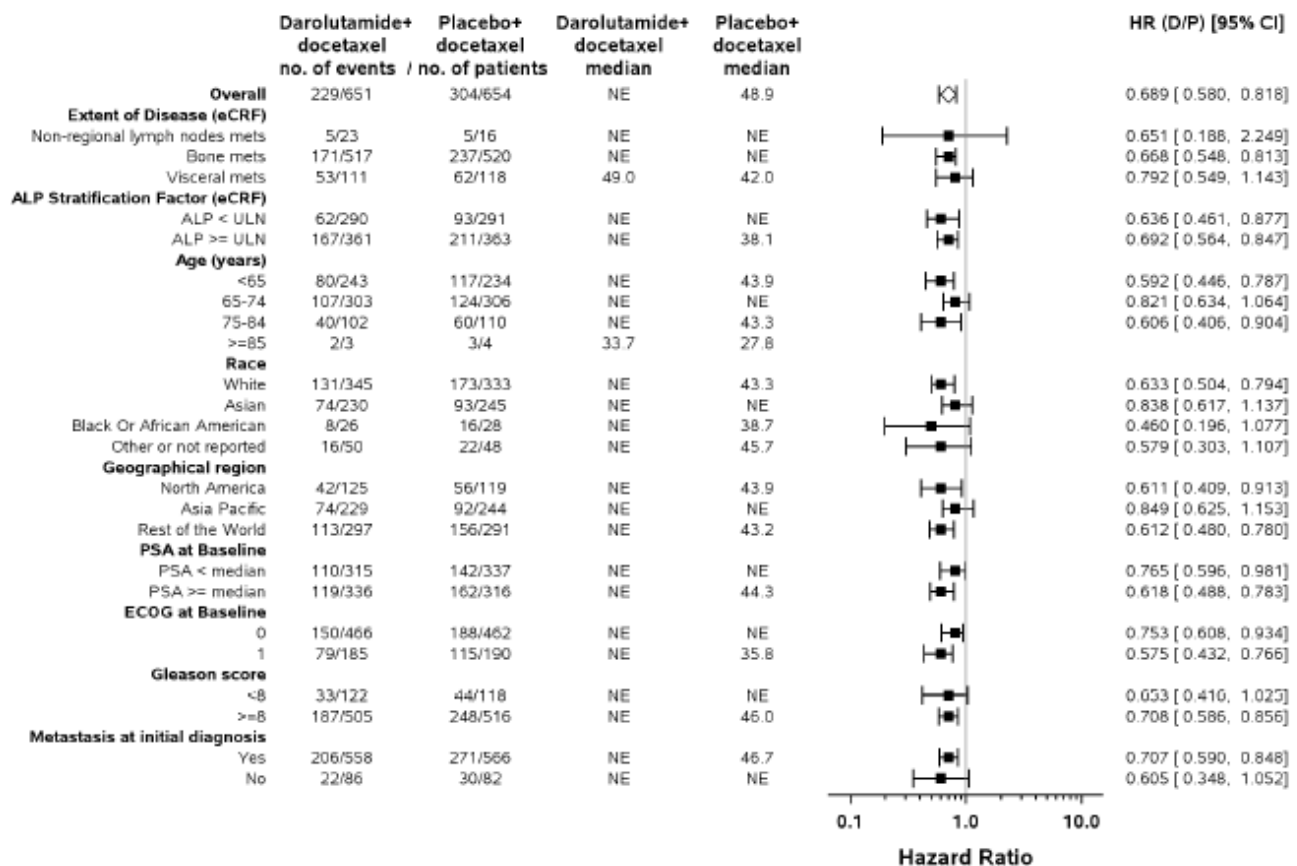
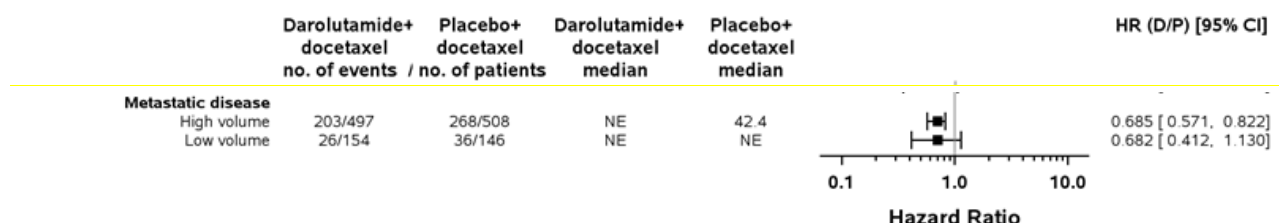


Figure 2. Analyse post-hoc de la survie globale selon le volume tumoral (étude ARASENS, gel de base en date du 25 octobre 2021, population FAS) - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – octobre 2023



4.1.2. Interventions comparées

Tableau 6. Présentation des comparateurs retenus - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – octobre 2023

Option thérapeutique	Taux d'utilisation en pratique courante en France (source : étude KANTAR)	Données cliniques disponibles	Inclus / exclus	Justification	Impact sur la portée de la conclusion
ADT seule	39%	Oui	Inclus	Anciennement recommandé mais encore prescrit en pratique courante	NA
abiratérone (générique) + ADT*	20%	Oui	Inclus	Présent dans les recommandations et prescrit en pratique courante	NA
ERLEADA + ADT	16%	Oui	Inclus	Présent dans les recommandations et prescrit en pratique courante	NA
XTANDI + ADT	15%	Oui	Inclus	Présent dans les recommandations et prescrit en pratique courante	NA
docétaxel + ADT	8%	Oui	Inclus	Anciennement recommandé et prescrit en pratique courante**	NA
abiratérone (générique) + docétaxel + ADT* (hors AMM)	2%	Oui	Inclus en analyse de scénario	Présent dans les recommandations (hors AMM)	NA

*Pour rappel, le libellé abiratérone (générique) représente le comparateur ZYTIGA et génériques, le cout d'acquisition du générique ayant été celui retenu dans l'analyse de référence

** L'intensification du traitement par suppression androgénique par le docétaxel seul, c'est-à-dire sans association à une hormonothérapie de nouvelle génération (HTNG), n'a plus de place dans la stratégie thérapeutique (ccAFU, 2022).

4.2. Modélisation

4.2.1. Population simulée

Tableau 7. Caractéristiques des patients inclus dans l'essai ARASENS - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – octobre 2023

	ARASENS (n=1 305)
Âge moyen	67 ans
CPHSm	
Récidive après traitement local (ou synchrone)	13% (n=168)
Nouvellement diagnostiqué (ou métachrone = de novo)	87% (n=1 124)
	Non renseignés : <1% (n=13)
Score ECOG	Non renseignés : <1% (n=2)
0	71% (n=928)

1	28% (n=375)
2+	0% (n=0)
Score de Gleason au diagnostic	Non renseignés : 4% (n=44)
<8	18% (n=240)
≥8	78% (n=1021)

Tableau 8. Caractéristiques des patients inclus dans les essais TITAN et ARCHES - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – octobre 2023

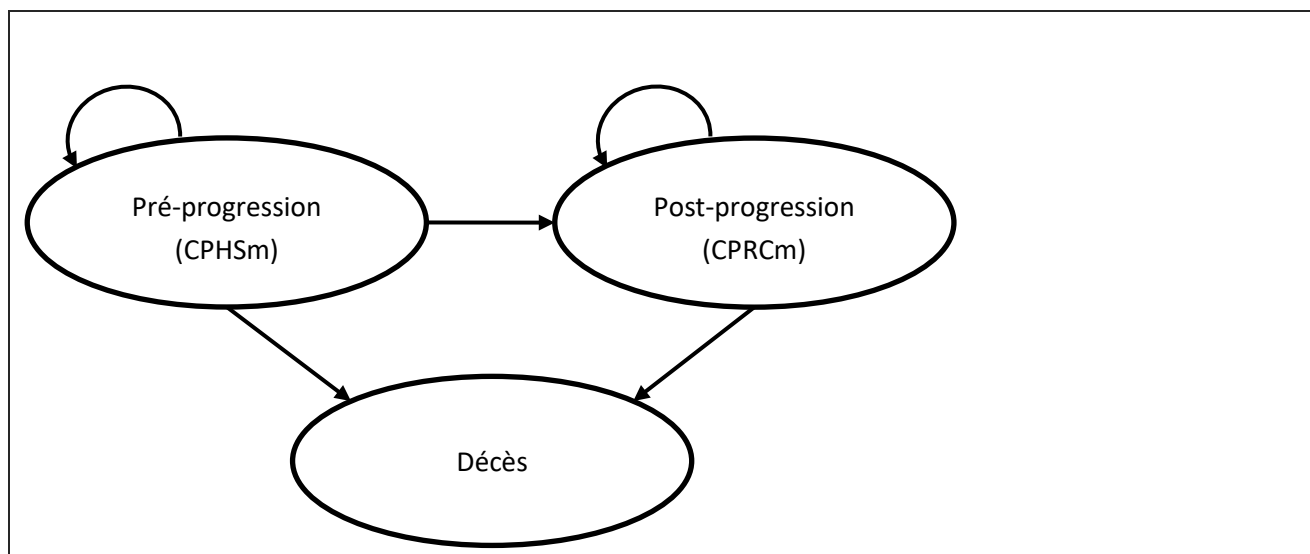
	TITAN (n=1 052)	ARCHES (n=1 150)
Âge moyen	68,4 ans	70 ans (médiane)
CPHSm		
Récidive après traitement local (ou métachrone)	19% (n=200)	15% (n=169)
Nouvellement diagnostiqué (ou synchrone = de novo)	81% (n=852)	67% (n=767) Inconnu : 18% (n=213)
Score ECOG		
0	64,3% (n=676)	78% (n=891)
1	35,6% (n=375)	22% (n=258)
2+	0,1% (n=1)	
Score de Gleason au diagnostic		
<8	32,6% (n=343)	31% (n=358)
≥8	67,4% (n=709)	66% (n=759)

Tableau 9. Caractéristiques des patients inclus dans l'étude KANTAR - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – octobre 2023

	KANTAR (n=902)
Âge moyen	< 65 ans : 12% 65 – 75 ans : 41% > 75 ans : 47%
CPHSm	
Récidive après traitement local (ou métachrone)	43% (n=380)
Nouvellement diagnostiqué (ou synchrone = de novo)	57% (n=522)
Score ECOG	
0	39% (n=352)
1	49% (n=442)
2+	12% (n=108)
Score de Gleason au diagnostic	
<8	56% (n=505)
≥8	44% (n=397)

4.2.2. Structure du modèle

Figure 3. Structure du modèle à 3 états de santé - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – octobre 2023



4.2.3. Prise en compte de la dimension temporelle

4.2.3.1. Hypothèses d'extrapolation

Figure 4. Vérification de l'hypothèse des risques proportionnels pour le ttCROD de ARASENS - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – octobre 2023

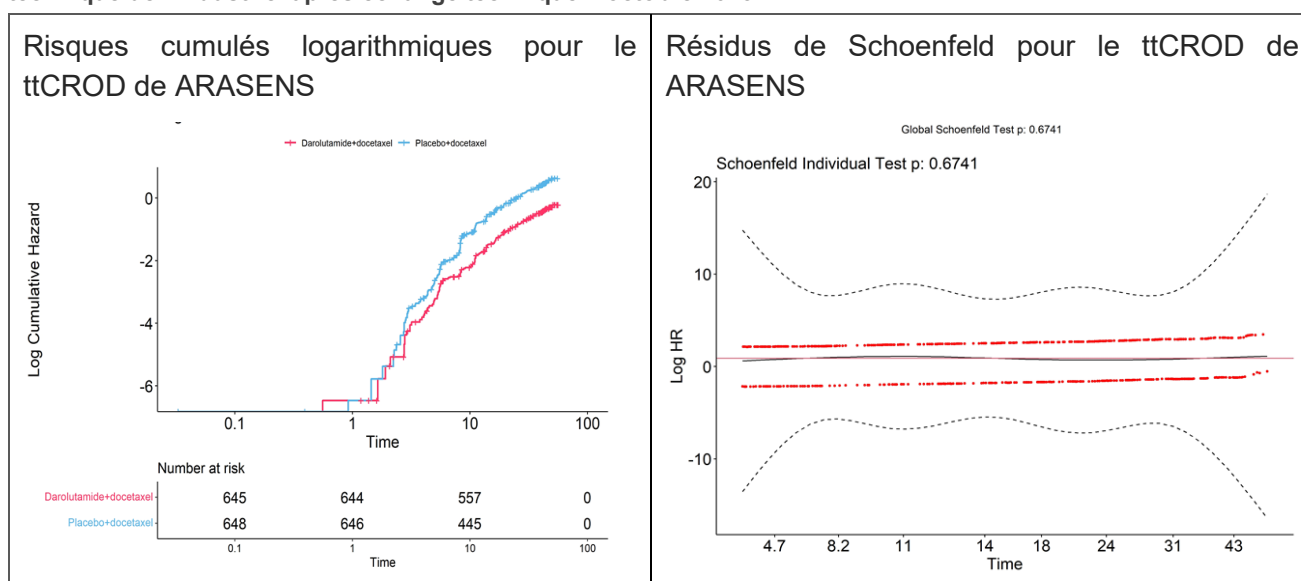


Figure 5. Vérification de l'hypothèse des risques proportionnels pour la SG de ARASENS - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – octobre 2023

Risques cumulés logarithmiques pour la SG de ARASENS	Résidus de Schoenfeld pour la SG d'ARASENS
--	--

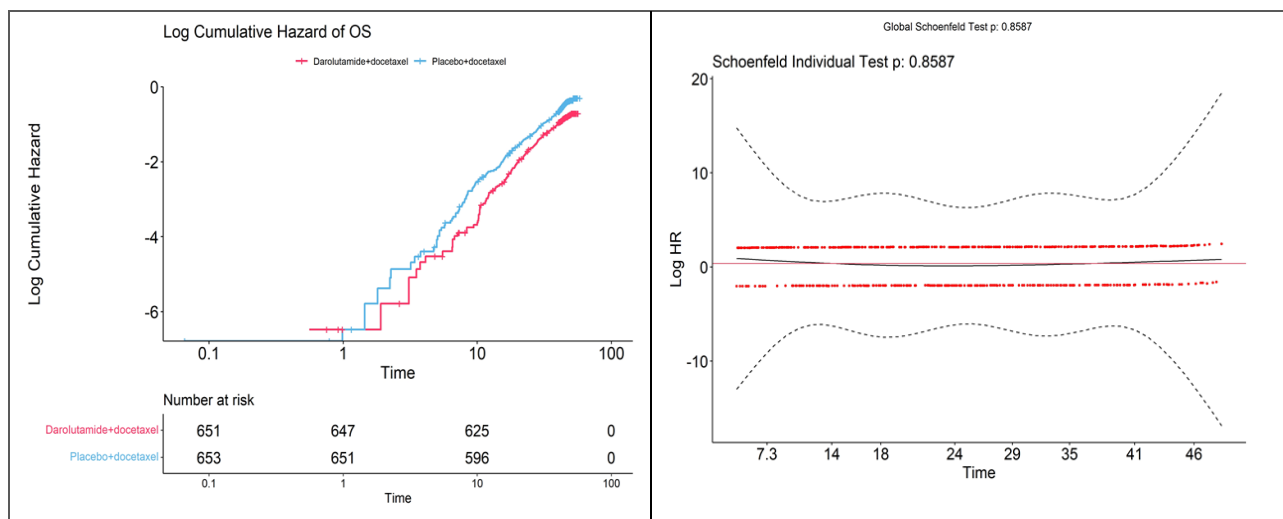


Tableau 10. Méthodes d'extrapolation utilisées pour l'estimation de la ttCROD et de la SG pour chacun des bras comparateurs - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – octobre 2023

Comparateur	Méthodes d'extrapolation utilisées pour le ttCROD et la SG
docétaxel + ADT	« Best fit »
NUBEQA + docétaxel + ADT	HR de la NMA appliqué au bras docétaxel + ADT
ADT seule	
ERLEADA + ADT	
XTANDI + ADT	
abiratéron (générique) + ADT	HR de ZYTIGA (princeps) de la NMA appliqué au bras docétaxel + ADT

4.2.4. Intégration des données cliniques dans le modèle

4.2.4.1. Méthodes retenues pour documenter l'efficacité dans le modèle

Survie globale

Figure 6. Fonctions d'extrapolation pour la survie globale – docétaxel + ADT - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – octobre 2023

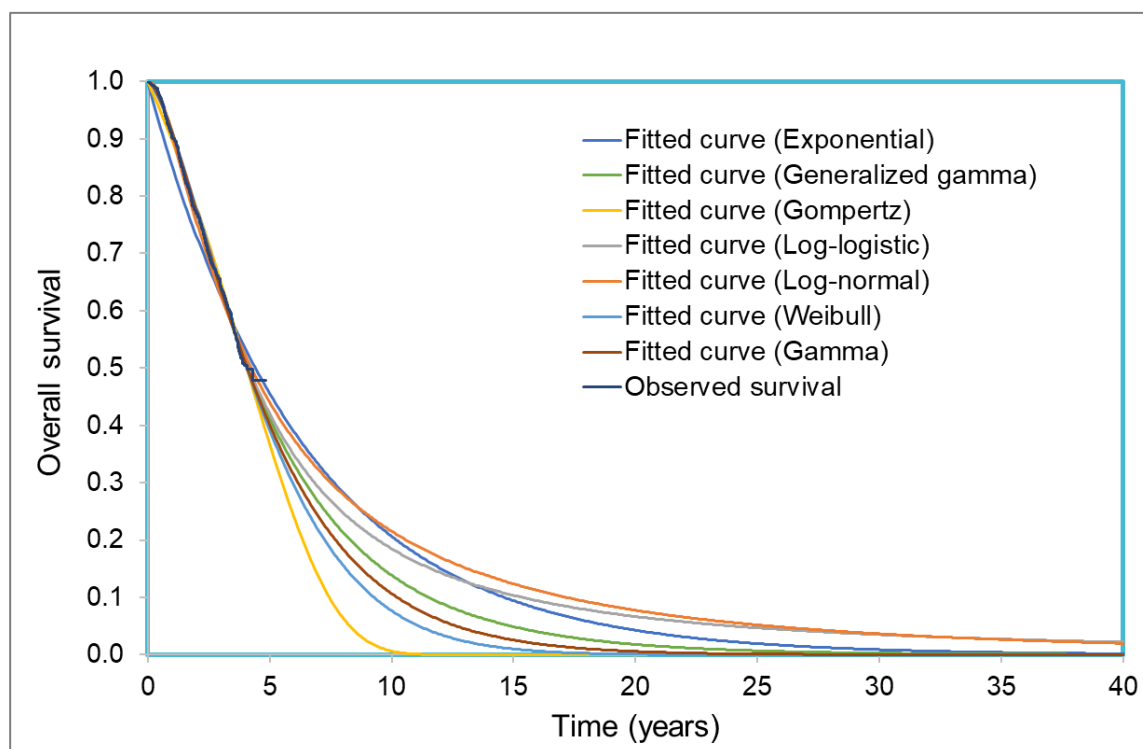


Tableau 11. Critères AIC/BIC pour l'extrapolation de la survie globale (SG) des patients traités par docétaxel + ADT - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – octobre 2023

Modèle	AIC	Rang	BIC	Rang
Exponentielle	3244,43	7	3248,92	7
Gamma	3201,67	1	3210,64	1
Gamma Généralisée	3202,97	3	3216,42	5
Gompertz	3216,80	6	3225,77	6
Log-Logistique	3202,26	2	3211,22	2
Log-Normale	3206,59	5	3215,56	4
Weibull	3203,43	4	3212,40	3

AIC : Akaike Information Criterion ; BIC : Bayesian Information Criterion

Survie sans progression

Figure 7. Fonctions d'extrapolation pour la survie sans progression pour les patients traités par docétaxel + ADT - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – octobre 2023

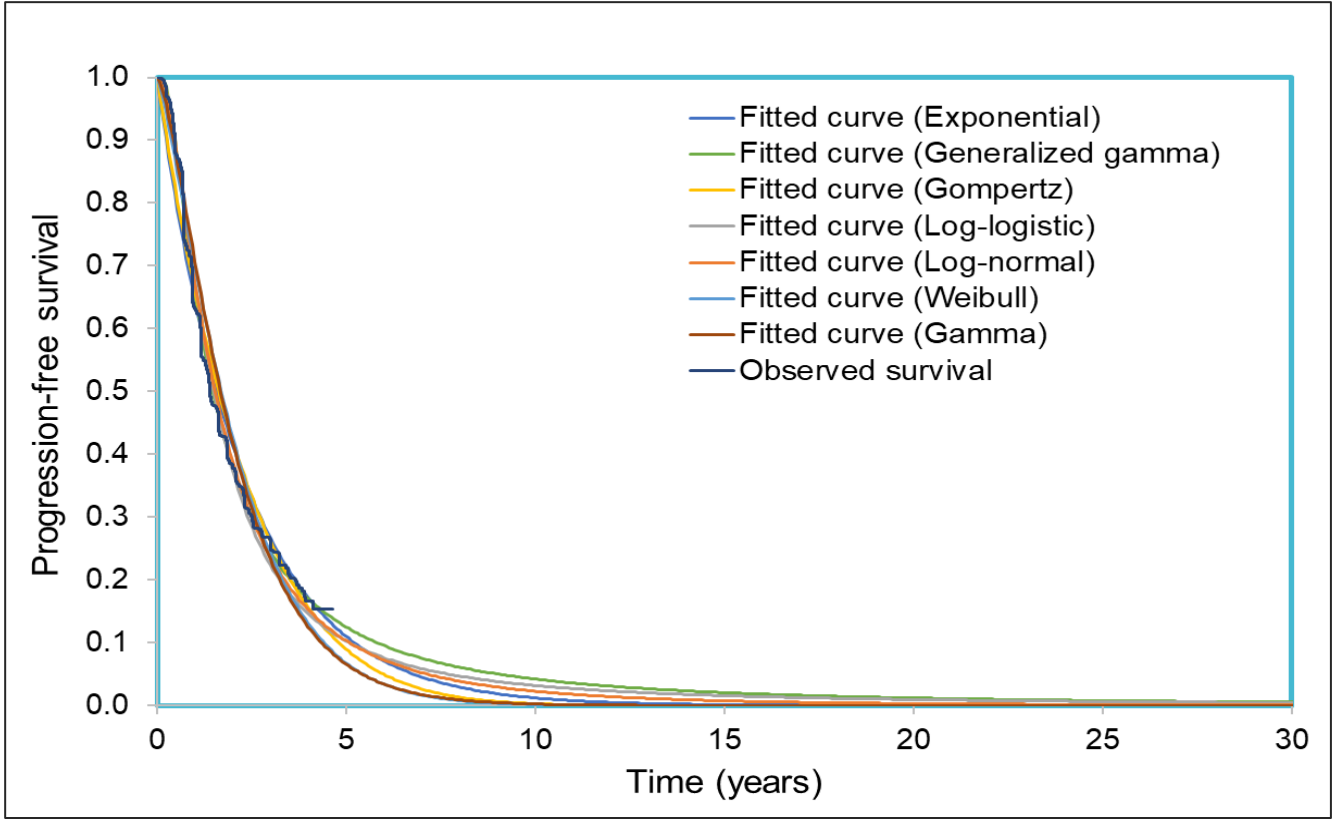


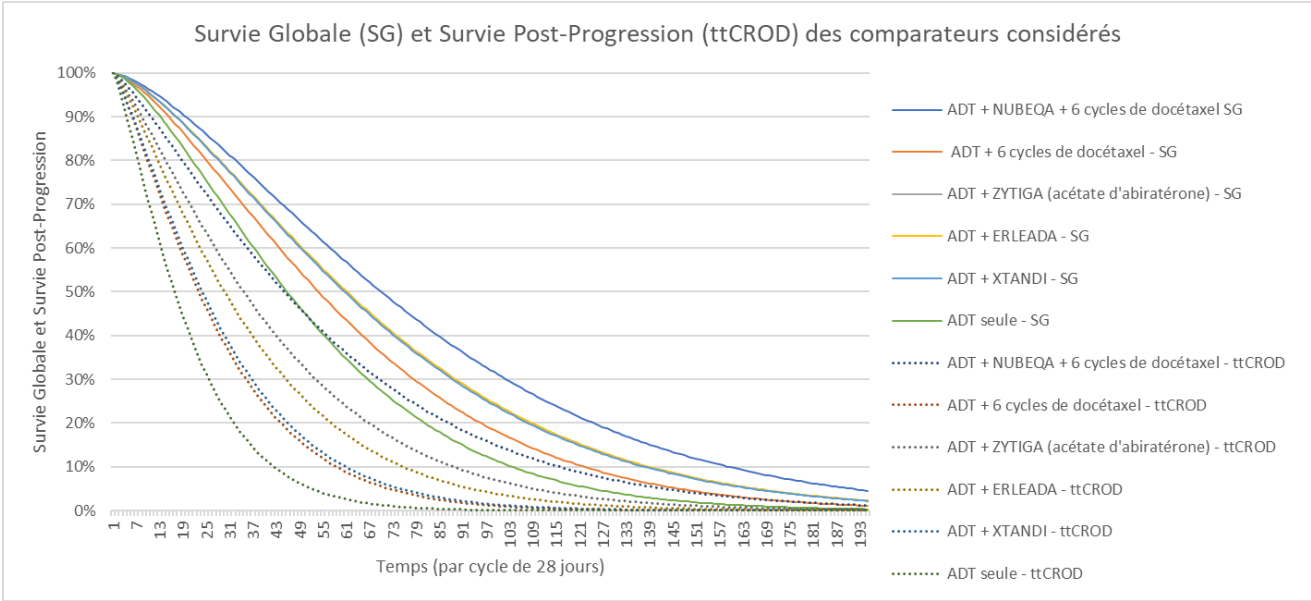
Tableau 12. Critères AIC/BIC et principaux résultats de survie pour l'extrapolation de la SSP des patients traités par docétaxel + ADT - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – octobre 2023

Modèle	AIC	Rang	BIC	Rang
Exponentielle	4166,69	7	4171,17	6
Gamma	4116,77	4	4125,74	4
Gamma Généralisée	4055,11	1	4068,56	1
Gompertz	4166,17	6	4175,14	7
Log-Logistique	4074,04	3	4083,00	3
Log-Normale	4060,62	2	4069,59	2
Weibull	4134,77	5	4143,74	5

AIC : Akaike Information Criterion; BIC : Bayesian Information Criterion

Données intégrées dans le modèle

Figure 8. Courbes extrapolées de survie globale (SG) et survie jusqu'à résistance à la castration ou décès (analyse de référence) - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – octobre 2023



4.2.4.2. Estimation des probabilités d'occurrence associées aux événements intercurrents

Tableau 13. Evènements indésirables considérés au stade CPHSm - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – octobre 2023

EI	NUBEQA + docétaxel + ADT	docétaxel + ADT	abiratéron (générique) + ADT*	ERLEADA + ADT	XTANDI + ADT	ADT seule	abiratéron (générique) + docétaxel + ADT* (hors AMM) analyse de sensibilité en scénario
Diminution du nombre de neutrophiles	23%	22%			0%	0%	
Diminution du nombre de leucocytes	17%	15%				0%	
Neutropénie	9%	10%	0%			1%	10%
Neutropénie fébrile	8%	7%	0%			0%	5%
Hypertension	6%	3%	20%	8%	3%	12%	12%
Anémie	5%	5%	2%	2%		4%	
Pneumonie	3%	3%				0%	
Hyperglycémie	3%	4%	5%			3%	
Augmentation en ALAT	3%	2%	5%			1%	
Augmentation en ASAT	3%	1%	3%			1%	
Leucopénie	2%	3%				0%	

Prise de poids	2%	1%		1%	0%		
Infection du tractus urinaire	2%	2%					
Douleur au dos	2%	2%	1%	2%	1%	3%	
Syncope	2%	2%					
Hyponatrémie	2%	1%					
Fatigue	2%	2%	1%	2%	1%	2%	
Augmentation des PAL sanguines	2%	2%		0%			
Douleurs osseuses	1%	3%	2%	1%	0%	3%	

* Pour rappel, le libellé abiratérone (générique) représente le comparateur ZYTIGA et génériques, le cout d'acquisition du générique ayant été celui retenu dans l'analyse de référence

4.3. Identification, mesure et valorisation des utilités

Tableau 14. Hypothèses et analyses de sensibilité spécifiques à l'évaluation de la qualité de vie - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – octobre 2023

Libellé	Hypothèse	Justification/référence	Analyses de sensibilité
Scores d'utilité associés aux états du modèle	Utilisation des données d'utilités présentées dans l'avis de ERLEADA calculées à partir de Andrade <i>et al.</i> (2020)	Population transposable, hypothèse validée par les experts	AS 8 : utilisation des données publiées dans l'avis de XTANDI au NICE afin de calculer des décréments relatifs entre les différents états de santé à appliquer à l'utilité CPHSm de ERLEADA (Andrade <i>et al.</i> (2020)) AS 9 : utilisation des données publiées dans l'avis de XTANDI au NICE afin de calculer des décréments relatifs entre les différents états de santé à appliquer à l'utilité CPHSm de ERLEADA (Van Hout <i>et al.</i> (2012)) AS 11 : utilisation des données d'utilité présentées dans l'avis de ERLEADA calculées à partir de Van Hout <i>et al.</i> (2012)
Ajustement sur l'âge des patients	Pris en compte en analyse de référence	Choix conservateur permettant de tenir compte des décréments d'utilité liés à l'âge	AS 26 : pas d'ajustement sur l'âge des patients

4.4. Identification, mesure et valorisation des coûts

Tous les coûts sont valorisés en Euros₂₀₂₂.

Tableau 15. Ressources consommées et coûts unitaires - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – octobre 2023

Ressource	Volume/fréquence	Coût unitaire	Coûts par cycle (28j)	
Coûts d'acquisition (CPHSm)				
NUBEQA	1 200 mg/j	3 670,64 €	3 670,64 €	Mesure : essai ARASENS + RCP de NUBEQA

				Valorisation : BdM-IT
XTANDI	160 mg/j	2 968,20 €	2 968,20 €	Mesure : RCP de XTANDI Valorisation : BdM-IT
ERLEADA	240 mg/j	2 804,02 €	2 617,09 €	Mesure : RCP ERLEADA Valorisation : BdM-IT
abiratéronne (géné-rique)	1 000 mg/j	944,41 €	881,45 €	Mesure : RCP ZYTIGA Valorisation : : Bdm-IT
docétaxel	75 mg/m ² /21j pendant 6 cycles	Intra-GHS		Mesure : RCP de TAXOTERE Valorisation : Intra-GHS
ADT	Moyenne pondérée des différents traitements ADT	-	1er cycle : 60,12 € Cycles ultérieurs : 57,67 €	Mesure : RCP des ADT + avis experts Valorisation : BdM-IT

Coûts d'administration (CPHSm)

docétaxel		497,47 €	663,29 €	ENCC 2019 : GHM 28Z07Z « Chimiothérapie pour tumeur, en séance »
ADT (tous traitements confondus)		7,00 €	2,36 €	Mesure : Avis économique de ZYTIGA Valorisation : Ameli

Coûts d'acquisition des traitements concomitants (CPHSm)

Prednisone	5 mg/jour	3,37 €	3,15 €	Mesure : RCP Valorisation : BdM-IT
------------	-----------	--------	--------	---------------------------------------

Coûts d'acquisition (CPRCm)

docétaxel	Cf. Coûts d'acquisition CPHSm			
ADT				
abiratéronne (géné-rique)				
XTANDI				
JEVTANA	25 mg/m ² /3 semaines	2 034,44 €	2 712,59 €	Mesure : RCP de JEV TANA
cabazitaxel				Valorisation : BdM-IT

Coûts d'administration (CPRCm)

docétaxel	Cf. Coûts d'administration rapportés au stade CPHSm			
ADT				

Coûts d'acquisition des traitements concomitants (CPRCm)

Prednisone	10 mg/jour (2 cps de 5 mg)	3,37 €	6,29 €	Mesure : RCP Valorisation : BdM-IT
NEULASTA (G-CSF)	6 mg/cycles	674,16 €	898,88 €	Mesure : RCP Valorisation : BdM-IT

Coûts d'administration des traitements concomitants (CPRCm)

NEULASTA (G-CSF)		7,00 €	9,3 €	Mesure : Avis économique de ZYTIGA Valorisation : Ameli
Coûts de suivi				
Initiation (CPHSm)	Patients traités par : NUBEQA + docétaxel + ADT / docétaxel + ADT 478,60 €/cycle Patients traités par : XTANDI + ADT / ERLEADA + ADT / abiratérone + ADT / docé- taxel + ADT / ADT seule 454,83 €/cycle			Mesure : avis ZYTIGA + avis d'experts Valorisation : Ameli (consulta- tions) + CCAM (actes tech- niques + TNB, NABM et Ameli (actes de biologie)
6 premiers cycles (CPHSm)	Patients traités par : XTANDI + ADT / ERLEADA + ADT / ADT seule 106,09 €/cycle Patients traités par : NUBEQA + docétaxel + ADT /docétaxel + ADT 117,96 €/cycle Patients traités par : abiratérone + ADT / docétaxel + ADT 110,14 €/cycle			
Cycles au-delà (CPHSm)	Patients traités par NUBEQA + docétaxel + ADT /docétaxel + ADT 71,35 €/cycle Patients traités par XTANDI + ADT / ERLEADA + ADT / abiratérone + ADT /ADT seule 64,04 €/cycle			
Stade CPRCm	Patients traités par abiratérone + ADT : 215,90 €/cycle Patients traités par XTANDI + ADT : 211,04 €/cycle Patients traités par docétaxel + ADT et JEVTANA ou cabazi- taxel + ADT : 213,54 €/cycle			
Coûts des évènements indésirables	-	[996 € ; 3400 €]	-	Mesure : essai ARASENS Valorisation : ENCC
Coûts de transports		108,62 €		Mesure et valorisation : rap- port IGAS 2016
Coûts de fin de vie	1 fois	5 777,40 €		ENCC 2019

4.5. Validation du modèle

4.5.1. Validation interne

Tableau 16. Validité interne, comparaisons des résultats du modèle à ceux de l'étude- Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – octobre 2023

Intervention	Source des données	12 mois	24 mois	36 mois	48 mois
ttCROD					
docétaxel + ADT	ttCROD prédite dans le modèle	69,9%	42,6%	24,3%	13,1%
	ttCROD dans l'essai ARASENS	63,1%	37,8%	25,0%	16,7%
NUBEQA + docétaxel + ADT	ttCROD prédite dans le modèle	86%	69,9%	55,1%	42,6%
	ttCROD dans l'essai ARASENS	84,4%	67,3%	55,2%	47,3%
SG					
docétaxel + ADT	SG prédite dans le modèle	91,3%	78%	64%	50,8%
	SG dans l'essai ARASENS	90,2%	76,8%	63,8%	50,4%
NUBEQA + docétaxel + ADT	SG prédite dans le modèle	94,0%	84,6%	74%	63,3%
	SG dans l'essai ARASENS	94,9%	83,1%	72,3%	62,7%

4.5.2. Validité externe

4.5.2.1. Validité externe : docétaxel + ADT

Tableau 17. Comparaison des données de la SSPr/ttCROD et de la SG pour docétaxel + ADT (ARASENS extrapolé, STAMPEDE et CHAARTED) - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – octobre 2023

	12 mois	24 mois	36 mois	48 mois	60 mois
Progression (ttCROD ou SSPr)					
CHAARTED (SSPr)	77%	60%	46%	39%	30%
STAMPEDE (SSPr)	81%	62%	50%	42%	37%
ARASENS (ttCROD)	63%	38%	25%	17%	NR
Extrapolations ARASENS (ttCROD)	70%	43%	24%	13%	7%
SG					
CHAARTED	90%	80%	75%	70%	NR
STAMPEDE	95%	83%	70%	60%	40%
ARASENS	90%	77%	64%	50%	NR
Extrapolations ARASENS	91%	78%	64%	51%	39%

4.5.2.2. Validité externe : XTANDI + ADT

Tableau 18. Comparaison des données de progression (ttCROD ou SSPr) et de SG pour XTANDI + ADT (données modélisées vs. ARCHES) - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – octobre 2023

	12 mois	24 mois	36 mois	48 mois	60 mois
Progression (ttCROD ou SSPr)					
ARCHES	85%	75%	62%	NR	NR
Données modélisées	71%	45%	26%	14%	8%
SG					
ARCHES	92%	87%	80%	NR	NR
Données modélisées	93%	81%	69%	57%	46%

Note : A 48 et 60 mois, le nombre de patients à risque est trop faible pour que les résultats puissent être interprétés.

4.5.2.3. Validité externe : ERLEADA + ADT

Tableau 19. Comparaison des données de progression (ttCROD ou SSPr) et de SG pour ERLEADA + ADT (données modélisées vs. TITAN) - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – octobre 2023

	12 mois	24 mois	36 mois	48 mois	60 mois
Progression (ttCROD ou SSPr)					
TITAN	80%	70%	NR	NR	NR
Données modélisées	77%	54%	36%	23%	14%
SG					
TITAN	90%	85%	NR	NR	NR
Données modélisées	93%	81%	69%	57%	46%

4.5.2.4. Validité externe : abiratérone (générique) (ou ZYTIGA (princeps)) + ADT

Tableau 20. Comparaison des données de progression (ttCROD ou SSPr) et de SG pour ZYTIGA (princeps) + ADT (données modélisées vs. LATITUDE) - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – octobre 2023

	12 mois	24 mois	36 mois	48 mois	60 mois
Progression (ttCROD ou SSPr)					
LATITUDE	75%	60%	47%	NR	NR
Données modélisées	81%	60%	43%	30%	20%
SG					
LATITUDE	92%	80%	70%	NR	NR
Données modélisées	93%	81%	69%	57%	46%

4.5.2.5. Validité externe : ADT seule

Tableau 21. Comparaison des données de progression (ttCROD ou SSPr) et de SG pour ADT seule (données modélisées vs. GETUG-AFU 15, ARCHES, TITAN, LATITUDE, STAMPEDE et CHAARTED) - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – octobre 2023

	12 mois	24 mois	36 mois	48 mois	60 mois
Progression (ttCROD ou SSPr)					
GETUG-AFU 15	56%	34%	25%	20%	18%
ARCHES	60%	NR	NR	NR	NR
TITAN	70%	48%	NR	NR	NR
LATITUDE	60%	30%	20%	NR	NR
STAMPEDE	69%	48%	35%	29%	25%
CHAARTED	65%	42%	33%	27%	25%
Données modélisées	58%	28%	12%	5%	2%
SG					
GETUG-AFU 15	88%	79%	62%	51%	42%
ARCHES	95%	80%	NR	NR	NR
TITAN	87%	72%	NR	NR	NR
LATITUDE	85%	70%	50%	NR	NR
STAMPEDE	90%	73%	59%	45%	36%
CHAARTED	92%	75%	69%	49%	39%
Données modélisées	89%	73%	57%	42%	30%

4.5.3. Validation croisée

Tableau 22. Comparaison des choix méthodologiques des modèles ERLEADA, ZYTIGA et NUBEQA- Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – octobre 2023

	ZYTIGA (Avis CEESP, 2018)	ERLEADA (Avis CEESP, 2020)	NUBEQA
Type d'analyse	ACU complétée par une ACE	ACU complétée par une ACE	ACU complétée par une ACE
Perspective	Collective tous payeurs	Collective tous payeurs	Collective tous payeurs
Horizon temporel	10 ans	15 ans	15 ans
Actualisation	4 %	2,5 %	2,5 %
Population d'analyse	Patients adultes atteints d'un CPHSm à haut risque nouvellement diagnostiqué en association avec un traitement par ADT et en association avec la prednisone ou la prednisolone	Hommes atteints d'un CPHSm en association avec un traitement par ADT	Hommes adultes atteints d'un CPHSm en association avec un traitement par ADT et docétaxel
Sous-population	Aucune	Aucune	Aucune

	ZYTIGA (Avis CEESP, 2018)	ERLEADA (Avis CEESP, 2020)	NUBEQA
Comparateur	ADT seule docétaxel + ADT	ADT seule docétaxel + ADT XTANDI + ADT ZYTIGA (princeps) + ADT	ADT seule docétaxel + ADT XTANDI + ADT ERLEADA + ADT ZYTIGA (princeps) + ADT valorisé au prix du générique (abiratéron) (analyse de sensibilité au prix du princeps)
Population simulée	Patients inclus dans l'essai LATITUDE	Population inclus dans l'essai TITAN	Patients inclus dans l'essai ARASENS
Structure du modèle	Modèle de survie partitionnée à 3 états de santé – Survie sans progression radiologique (SSPr) – Survie post-progression – Décès	Modèle de survie partitionnée à 3 états de santé : – Survie sans progression radiologique (SSPr) – Survie post-progression – Décès	Modèle de survie partitionnée à 3 états de santé – Survie sans progression définie à partir de la ttCROD – Suivi post-progression – Décès
Evaluation de l'efficacité	Extrapolation des courbes de SG et de SSPr de LATITUDE (la loi paramétrique Weibull est retenue en analyse de référence) pour les comparateurs utilisation d'une NMA puis application des HR	Extrapolation des courbes de SSPr et SG du bras ADT seule issue de TITAN (la loi paramétrique Weibull est retenue en analyse de référence). Pour les comparateurs utilisation d'une NMA puis application des HR à la courbe d'ADT seule extrapolée.	Extrapolation des de SG et du critère ttCROD de ARASENS (la loi paramétrique Weibull est retenue en analyse de référence) du bras docétaxel + ADT. Pour les comparateurs utilisation d'une NMA puis application des HR à la courbe de docétaxel + ADT extrapolée.
Evénements indésirables	Les fréquences observées dans le bras ADT seule de l'essai LATITUDE ont été utilisées pour l'ensemble des traitements	EI de grade 3/4 survenant chez plus de 1% des patients	EI de grade 3/4 survenant chez plus de 1,5% des patients
Scores d'utilité	EQ-5D-5L administré dans l'essai LATITUDE	EQ-5D-5L administré dans l'essai TITAN	Scores d'utilité présentés dans l'avis HAS de ERLEADA après vérification de la transposabilité des données entre TITAN et ARASENS
Poste de coûts	Acquisition & administration des traitements, coûts de transport, suivi, prise en charge de EI, événements osseux, fin de vie	Acquisition & administration des traitements, coûts de transport, suivi, prise en charge de EI, fin de vie Les consommations de ressources prise en compte dans le cadre du suivi des traitements et de la pathologie est le même que celles reportées dans l'avis économique de ZYTIGA.	Acquisition & administration des traitements, coûts de transport, suivi, prise en charge des EI, fin de vie. Les consommations de ressources prise en compte dans le cadre du suivi des traitements et de la pathologie est le même que celles reportées dans l'avis économique de ZYTIGA.

Tableau 23. Comparaison des résultats des modèles de ERLEADA et ZYTIGA au modèle NUBEQA- Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – octobre 2023

	Modèle ERLEADA - Avis CEESP, France (2020)	Modèle ZYTIGA - Avis CEESP, France (2018) (CPHSm HR NDx)	Modèle NUBEQA
Horizon temporel (HT)	15 ans	10 ans	15 ans
Survie totale (Années)			
NUBEQA + docétaxel + ADT		-	5,48
docétaxel + ADT	5,48	3,75	4,34
XTANDI + ADT	5,17	-	4,83
ERLEADA + ADT	5,83	-	4,87
ZYTIGA (princeps) + ADT	5,88	3,91	4,87
abiratéronne (générique) + ADT			4,87
ADT seule	4,47	3,03	3,73
Survie ajustée par la qualité de vie (QALY)			
NUBEQA + docétaxel + ADT		-	4,82
docétaxel + ADT	4,82	2,57	3,74
XTANDI + ADT	4,68	-	4,14
ERLEADA + ADT	5,15	-	4,22
ZYTIGA (princeps) + ADT	5,22	2,88	4,25
abiratéronne (générique) + ADT			4,25
ADT seule	3,89	2,05	3,20
Coûts totaux**			
NUBEQA + docétaxel + ADT	-	-	244 790 €
docétaxel + ADT	95 265 €	72 193 €	80 436 €
XTANDI + ADT	198 446 €	-	145 733 €
ERLEADA + ADT	220 065 €	-	147 646 €
ZYTIGA (princeps) + ADT	192 585 €	163 036 €	
abiratéronne (générique) + ADT			89 487 €
ADT seule	71 249 €	54 284 €	71 565 €
RDCR			
RDCR	ERLEADA + ADT et XTANDI + ADT dominés par ZYTIGA (princeps) + ADT RDCR ZYTIGA (princeps) + ADT vs. docétaxel + ADT : 243 907 €/QALY	RDCR ZYTIGA (princeps) + ADT vs. docétaxel + ADT : 291 612 €/ QALY	ERLEADA + ADT et XTANDI + ADT dominés par abiratéronne (générique) + ADT RDCR NUBEQA + docétaxel + ADT vs. abiratéronne (générique) + ADT : 275 907 €/QALY

	Modèle ERLEADA - Avis CEESP, France (2020)	Modèle ZYTIGA - Avis CEESP, France (2018) (CPHSm HR NDx)	Modèle NUBEQA
			RDCR NUBEQA + docétaxel + ADT vs. ZYTIGA (princeps) + ADT : 233 252 €/QALY

4.6. Exploration de l'incertitude

4.6.1. Analyses de sensibilité sur les choix structurants de l'évaluation et sur les choix de modélisation

4.6.1.1. Analyse déterministe

Tableau 24. Analyses de sensibilité déterministes sur les choix structurants et les choix de modélisation - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – octobre 2023

Paramètres	Analyse de référence	Analyse de sensibilité
Horizon temporel	15 ans	AS 1 : HT de 10 ans AS 2 : HT de 20 ans
Taux d'actualisation	2,5%	AS 3 : 0% AS 4 : 4%
Durée de traitement	Docétaxel + ADT : 6 cycles de 21 jours Tous les autres traitements : jusqu'à progression (définie en fonction de la courbe de ttCROD)	AS 24 : Docétaxel + ADT : 6 cycles de 21 jours NUBEQA + docétaxel + ADT : jusqu'à arrêt de traitement défini selon la courbe ToT Tous les autres traitements : jusqu'à progression (définie en fonction de la courbe de ttCROD) AS 25 : Docétaxel + ADT : 6 cycles de 21 jours NUBEQA + docétaxel + ADT : jusqu'à arrêt de traitement défini selon la courbe ToT Tous les autres traitements : jusqu'à arrêt de traitement (ToT obtenu en appliquant le HR observé entre la ttCROD de NUBEQA + docétaxel + ADT et ses comparateurs à la ToT de NUBEQA + docétaxel + ADT)
Extrapolation du ttCROD et de la SG de NUBEQA + docétaxel + ADT	Application d'un HR (issu de la NMA) aux courbes extrapolées de docétaxel + ADT pour la modélisation des comparateurs, y compris de NUBEQA + docétaxel + ADT	AS 5 : extrapolation jointe des courbes de NUBEQA + docétaxel + ADT et de docétaxel + ADT
Extrapolation de la SG	– docétaxel + ADT Extrapolation de la courbe de KM de l'essai ARASENS - Fonction Weibull – Tous les autres traitements	AS 6 : – docétaxel + ADT Extrapolation de la courbe de KM de l'essai ARASENS - Fonction Gamma – Tous les autres traitements

	Utilisation du HR de la méta-analyse appliquée à la courbe extrapolée de docétaxel + ADT	Utilisation du HR de la méta-analyse appliquée à la courbe extrapolée de docétaxel + ADT
Extrapolation du ttCROD	– docétaxel + ADT Extrapolation de la courbe de KM de l'essai ARASENS - Fonction Weibull – Tous les autres traitements Utilisation du HR de la méta-analyse appliquée à la courbe extrapolée de docétaxel + ADT	AS 7 : – docétaxel + ADT Extrapolation de la courbe de KM de l'essai ARASENS - Fonction Gamma – Tous les autres traitements Utilisation du HR de la méta-analyse appliquée à la courbe extrapolée de docétaxel + ADT
Prise en compte des EI dans le modèle	Prise en compte des EI dans le modèle	AS 8 : Non prise en compte des EI
Scores d'utilité associés aux états de santé du modèle	Utilisation des données d'utilités présentées dans l'avis de ERLEADA calculées à partir de Andrade <i>et al.</i>	AS 9 : utilisation des données publiées dans l'avis de XTANDI au NICE afin de calculer des décréments relatifs entre les différents états de santé à appliquer à l'utilité CPHSm de ERLEADA (Andrade <i>et al.</i> (2020)) AS 10 : utilisation des données publiées dans l'avis de XTANDI au NICE afin de calculer des décréments relatifs entre les différents états de santé à appliquer à l'utilité CPHSm de ERLEADA (Van hout <i>et al.</i> (2012)) AS 11 : utilisation des données d'utilité présentées dans l'avis de ERLEADA calculées à partir de Van Hout <i>et al.</i> (2012)
Ajustement des scores d'utilité sur l'âge des patients	Ajustement pris en compte	AS 26 : Pas d'ajustement
Coût d'acquisition des ADT	Prix des ADT	AS 12 : variation du coût des ADT de +20% AS 13 : variation du coût des ADT de -20%
Coût d'acquisition de ZYTIGA	Prix de l'abiratéronne (générique) (939,31 € TTC – 944,41 € TTC avec les honoraires de dispensation et de médicaments spécifiques)	AS 14 : Prix de ZYTIGA (princeps) (1 761,99 € TTC – 1 767,09 € TTC avec les honoraires de dispensation et de médicaments spécifiques) AS 15 : pondération du coût d'acquisition de l'intervention ZYTIGA ou générique : 80% abiratéronne et 20% ZYTIGA – objectif de pénétration des génériques (1108,95 € TTC)
Coût d'acquisition de NUBEQA	Coût revendiqué de NUBEQA	AS 16 : Coût revendiqué - 10% AS 17 : Coût revendiqué - 20% AS 18 : Coût revendiqué - 30%
Coût d'acquisition de ZYTIGA et de NUBEQA	Prix de l'abiratéronne (générique) et coût revendiqué de NUBEQA	AS 19 : Prix de ZYTIGA (princeps) et coût revendiqué de NUBEQA -10%, -20% et – 30%.

Prise en compte des lignes ultérieures de traitement	Oui selon la répartition décrite dans la section 5.7.2	AS 23 : Non
Persistance de l'effet traitement	Maintien de l'effet traitement	AS 20 : Arrêt de l'effet traitement à 48 mois AS 21 : Atténuation de l'effet traitement au-delà de 48 mois

4.6.2. Analyses de sensibilité pour tester l'impact de la variabilité des paramètres du modèle

Tableau 25. Analyses de sensibilité déterministes - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – octobre 2023

Variable	Valeur dans l'analyse de référence	Borne basse de l'analyse de sensibilité	Borne haute de l'analyse de sensibilité	Source/ justification des valeurs testées en analyse de sensibilité
Variables liées à l'efficacité				
PFS Hazard ratio – darolutamide	0,42	0,27	0,65	Via CODA samples
SSP Hazard ratio – docétaxel	N/A	N/A	N/A	Via CODA samples
SSP Hazard ratio – abiratérone	0,59	0,43	0,81	Via CODA samples
SSP Hazard ratio – apalutamide	0,73	0,43	1,21	Via CODA samples
SSP Hazard ratio – enzalutamide	0,95	0,57	1,58	Via CODA samples
SSP Hazard ratio - ADT	1,51	1,19	1,91	Via CODA samples
SSP Hazard ratio - abiraterone triple thérapie (hors AMM)	0,50	0,32	0,79	Via CODA samples
SG Hazard ratio – darolutamide	0,68	0,57	0,80	Via CODA samples
SG Hazard ratio – docétaxel	N/A	N/A	N/A	Via CODA samples
SG Hazard ratio – abiratérone	0,83	0,71	0,96	Via CODA samples
SG Hazard ratio – apalutamide	0,83	0,66	1,03	Via CODA samples
SG Hazard ratio – enzalutamide	0,84	0,66	1,06	Via CODA samples
SG Hazard ratio - ADT	1,27	1,15	1,41	Via CODA samples
SG Hazard ratio - abiraterone triple thérapie (hors AMM)	0,75	0,59	0,95	Via CODA samples
Variables de coût				
Coût administration intra-veineuse (IV)	497,47 €	184,51 €	343,45 €	IC95% calculé à partir de la loi gamma
Coût administration sous cutané (SC)	7,00 €	5,70 €	8,44 €	IC95% calculé à partir de la loi gamma

Coût admin par cycle – docé-taxel	663,29 €	539,68 €	799,46 €	IC95% calculé à partir de la loi gamma
Coût admin par cycle - ADT (1er cycle)	2,38 €	1,93 €	2,86 €	IC95% calculé à partir de la loi gamma
Coût admin par cycle - ADT (cycles suivants)	2,36 €	1,92 €	2,85 €	IC95% calculé à partir de la loi gamma
Coût admin par cycle – cabazi-taxel	663,29 €	539,68 €	799,46 €	IC95% calculé à partir de la loi gamma
Coût admin par cycle - Neu-lasta®	9,33 €	7,59 €	11,25 €	IC95% calculé à partir de la loi gamma
Durée de traitement ultérieur - 1 L	43,33	34,84	51,83	IC95% calculé à partir de la loi normale
Durée de traitement ultérieur - 2L	35,97	28,92	43,02	IC95% calculé à partir de la loi normale
Durée de traitement ultérieur - 3L	28,60	22,99	34,21	IC95% calculé à partir de la loi normale
Variables d'utilité				
Utilités : CPHSm	0,920	0,66	1,00	IC95% calculé à partir de la loi beta/multinormale
Utilités : CPRCm 1L	0,835	0,64	0,96	IC95% calculé à partir de la loi beta/multinormale
Utilités : CPRCm 2L	0,835	0,64	0,96	IC95% calculé à partir de la loi beta/multinormale
Utilités : CPRCm 3L	0,835	0,64	0,96	IC95% calculé à partir de la loi beta/multinormale
Utilités : CPRCm Off Treatment	0,835	0,64	0,96	IC95% calculé à partir de la loi beta/multinormale
EI disutilité - darolutamide	-0,0005	-0,0005	-0,0005	IC95% calculé à partir de la loi beta/multinormale
EI disutilité - docétaxel	-0,0004	-0,0004	-0,0004	IC95% calculé à partir de la loi beta/multinormale
EI disutilité – abiratérone	-0,0001	-0,0001	-0,0001	IC95% calculé à partir de la loi beta/multinormale
EI disutilité – apalutamide	-0,0001	-0,0001	-0,0001	IC95% calculé à partir de la loi beta/multinormale
EI disutilité - enzalutamide	0,0000	0,0000	0,0000	IC95% calculé à partir de la loi beta/multinormale
EI disutilité - ADT	-0,0001	-0,0001	-0,0001	IC95% calculé à partir de la loi beta/multinormale

EI disutilité - abiraterone triple thérapie (hors AMM)	-0,0001	-0,0001	-0,0001	IC95% calculé à partir de la loi beta/multinormale
CPHSm HRU: darolutamide	478,60 €	389,41 €	576,85 €	IC95% calculé à partir de la loi gamma
CPHSm HRU: darolutamide off Tx	454,83 €	370,07 €	548,20 €	IC95% calculé à partir de la loi gamma
CPHSm HRU: docétaxel	478,60 €	389,41 €	576,85 €	IC95% calculé à partir de la loi gamma
CPHSm HRU: abiratérone	454,83 €	370,07 €	548,20 €	IC95% calculé à partir de la loi gamma
CPHSm HRU: apalutamide	454,83 €	370,07 €	548,20 €	IC95% calculé à partir de la loi gamma
CPHSm HRU: enzalutamide	454,83 €	370,07 €	548,20 €	IC95% calculé à partir de la loi gamma
CPHSm HRU: ADT	454,83 €	370,07 €	548,20 €	IC95% calculé à partir de la loi gamma
CPHSm HRU: abiratérone triple thérapie (hors AMM)	478,60 €	389,41 €	576,85 €	IC95% calculé à partir de la loi gamma
CPHSm HRU : darolutamide 6 mois	117,96 €	95,98 €	142,18 €	IC95% calculé à partir de la loi gamma
CPHSm HRU : darolutamide off tx 6 mois	106,09 €	86,32 €	127,87 €	IC95% calculé à partir de la loi gamma
CPHSm HRU : docétaxel 6 mois	117,96 €	95,98 €	142,18 €	IC95% calculé à partir de la loi gamma
CPHSm HRU : abiratérone 6 mois	110,14 €	89,61 €	132,75 €	IC95% calculé à partir de la loi gamma
CPHSm HRU : apalutamide 6 mois	106,09 €	86,32 €	127,87 €	IC95% calculé à partir de la loi gamma
CPHSm HRU : enzalutamide 6 mois	106,09 €	86,32 €	127,87 €	IC95% calculé à partir de la loi gamma
CPHSm HRU : ADT 6 mois	106,09 €	86,32 €	127,87 €	IC95% calculé à partir de la loi gamma
CPHSm HRU : abiratérone triplet (hors AMM) 6 mois	122,03 €	99,29 €	147,08 €	IC95% calculé à partir de la loi gamma
CPHSm HRU : abiratérone triplet (hors AMM) off doce 6 mois	110,14 €	89,61 €	132,75 €	IC95% calculé à partir de la loi gamma
CPHSm HRU : darolutamide AD	71,35 €	58,05 €	86,00 €	IC95% calculé à partir de la loi gamma

CPHSm HRU : darolutamide off tx AD	64,04 €	52,11 €	77,19 €	IC95% calculé à partir de la loi gamma
CPHSm HRU : docétaxel AD	71,35 €	58,05 €	86,00 €	IC95% calculé à partir de la loi gamma
CPHSm HRU : abiratérone AD	64,04 €	52,11 €	77,19 €	IC95% calculé à partir de la loi gamma
CPHSm HRU : apalutamide AD	64,04 €	52,11 €	77,19 €	IC95% calculé à partir de la loi gamma
CPHSm HRU : enzalutamide AD	64,04 €	52,11 €	77,19 €	IC95% calculé à partir de la loi gamma
CPHSm HRU : ADT AD	64,04 €	52,11 €	77,19 €	IC95% calculé à partir de la loi gamma
CPHSm HRU : triplette AD	71,35 €	58,05 €	86,00 €	IC95% calculé à partir de la loi gamma
CPHSm HRU : abiratérone triplet (hors AMM) off doce 6 mois	64,04 €	52,11 €	77,19 €	IC95% calculé à partir de la loi gamma
CPRCm HRU: darolutamide + docétaxel + ADT	127,89 €	104,06 €	154,14 €	IC95% calculé à partir de la loi gamma
CPRCm HRU: docétaxel + ADT	113,35 €	92,22 €	136,62 €	IC95% calculé à partir de la loi gamma
CPRCm HRU: abiratérone + ADT	121,04 €	98,49 €	145,89 €	IC95% calculé à partir de la loi gamma
CPRCm HRU: apalutamide + ADT	108,03 €	87,90 €	130,21 €	IC95% calculé à partir de la loi gamma
CPRCm HRU: enzalutamide + ADT	100,15 €	81,49 €	120,71 €	IC95% calculé à partir de la loi gamma
CPRCm HRU: ADT alone	123,94 €	100,84 €	149,39 €	IC95% calculé à partir de la loi gamma
CPRCm HRU : abiratérone + docetaxel + ADT	94,88 €	77,20 €	114,36 €	IC95% calculé à partir de la loi gamma
Terminal cost – one-off	5 777,40 €	4 700,72 €	6 963,44 €	IC95% calculé à partir de la loi gamma
EI coûts - darolutamide	2 763,26 €	2 248,30 €	3 330,52 €	IC95% calculé à partir de la loi gamma
EI coûts - docétaxel	2 606,78 €	2 120,98 €	3 141,92 €	IC95% calculé à partir de la loi gamma
EI coûts – abiratérone	729,50 €	593,55 €	879,26 €	IC95% calculé à partir de la loi gamma

El coûts - apalutamide	300,10 €	244,17 €	361,70 €	IC95% calculé à partir de la loi gamma
El coûts - enzalutamide	117,83 €	95,87 €	142,02 €	IC95% calculé à partir de la loi gamma
El coûts - ADT	506,58 €	412,18 €	610,58 €	IC95% calculé à partir de la loi gamma
El coûts - abiratérone triple thérapie (hors AMM)	757,89 €	616,65 €	913,48 €	IC95% calculé à partir de la loi gamma

Tableau 26. Analyse de sensibilité probabiliste - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – octobre 2023

Variable	Loi de probabilité	Justification/référence
Variables liées à l'efficacité		
SSP Hazard ratio – NUBEQA + docétaxel + ADT docétaxel + ADT abiratérone (générique) + ADT ERLEADA + ADT XTANDI + ADT ADT seule abiratérone (générique) + docétaxel + ADT (hors AMM)	Via CODA samples	
SG Hazard ratio – NUBEQA + docétaxel + ADT Docétaxel + ADT Abiratérone (générique) + ADT ERLEADA + ADT XTANDI + ADT ADT seule abiratérone (générique) + docétaxel + ADT (hors AMM)		
Variables de coût		
Administration cost- intravenous infusion (IV)	Loi Gamma	Loi utilisée pour les valeurs supérieures à zéro
Administration cost- subcutaneous injection (SI)		
Admin costs per cycle – docétaxel ADT (1er cycle)		

Variable	Loi de probabilité	Justification/référence
ADT (cycle ultérieur) cabazitaxel Neulasta®		
Durée de traitement ultérieur – 1 L 2L 3L	Loi normale	
Variables d'utilité		
Utilités: CPHSm CPRCm 1L CPRCm 2L CPRCm 3L CPRCm Off Treatment	Loi beta/multinormale	Variation entre 0 et 1, c'est-à-dire les valeurs d'utilité et les probabilités
EI disutilité – NUBEQA + docétaxel + ADT docétaxel + ADT abiratérone (générique) + ADT ERLEADA + ADT XTANDI + ADT ADT seule abiratérone (générique) + docétaxel + ADT		
CPHSm HRU (initiation) : NUBEQA + docétaxel + ADT docétaxel + ADT abiratérone (générique) + ADT ERLEADA + ADT XTANDI + ADT ADT seule abiratérone (générique) + docétaxel + ADT	Loi gamma	Loi utilisée pour les valeurs supérieures à zéro
CPHSm HRU (6 premiers mois) : NUBEQA + docétaxel + ADT docétaxel + ADT abiratérone (générique) + ADT ERLEADA + ADT XTANDI + ADT		

Variable	Loi de probabilité	Justification/référence
ADT seule		
abiratérone (générique) + docétaxel + ADT		
CPHSm HRU (au-delà de 6 mois) :		
NUBEQA + docétaxel + ADT		
docétaxel + ADT		
abiratérone (générique) + ADT		
ERLEADA + ADT		
XTANDI + ADT		
ADT seule		
abiratérone (générique) + docétaxel + ADT (hors AMM)		
CPRCm HRU:		
NUBEQA + docétaxel + ADT		
docétaxel + ADT		
abiratérone (générique) + ADT		
ERLEADA + ADT		
XTANDI + ADT		
ADT seule		
abiratérone (générique) + docétaxel + ADT (hors AMM)		
Terminal cost - one-off		
Coûts EI –		
NUBEQA + docétaxel + ADT		
docétaxel + ADT		
abiratérone (générique) + ADT		
ERLEADA + ADT		
XTANDI + ADT		
ADT seule		
abiratérone (générique) + docétaxel + ADT (hors AMM)		

4.6.3. Analyses de sensibilité en scénario incluant abiratérone (générique) + docétaxel + ADT (hors AMM)

Figure 9. Réseau de la méta-analyse (NMA) incluant ZYTIGA (princeps) + docétaxel + ADT (étude PEACE-1) - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – octobre 2023

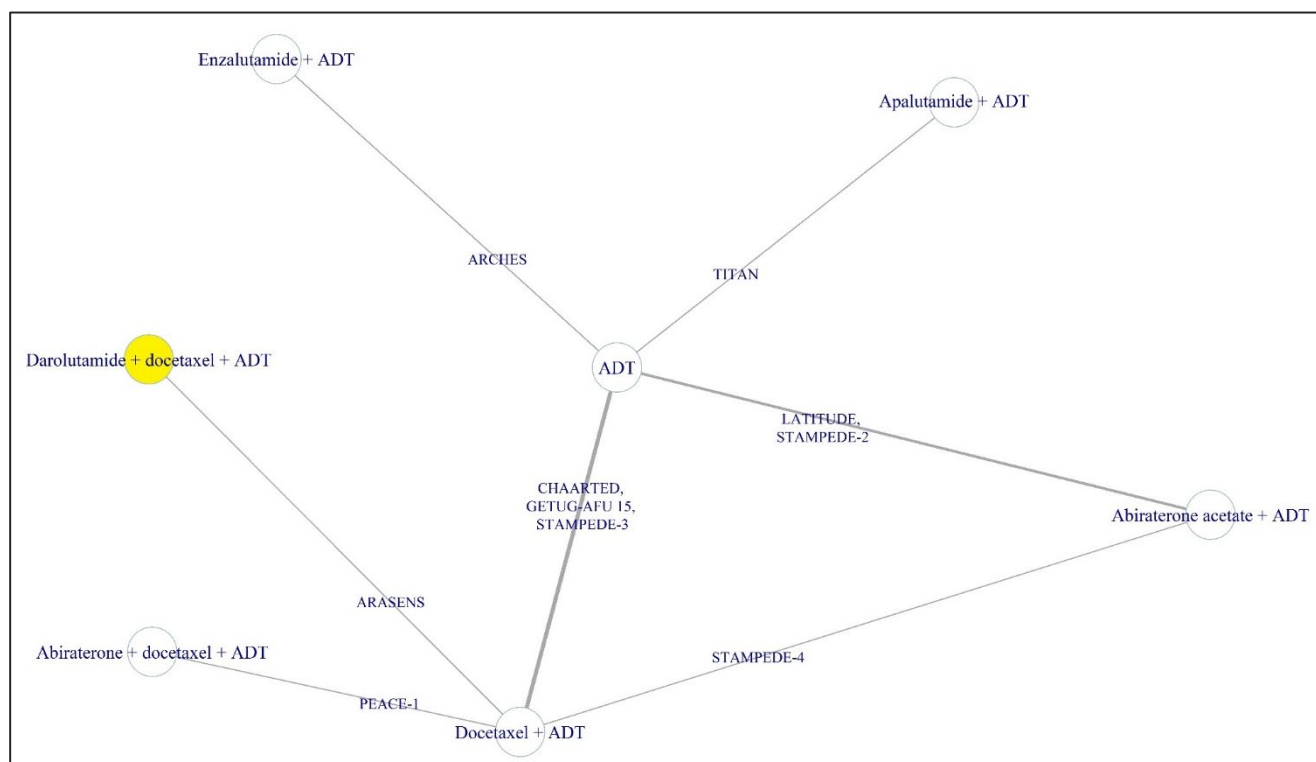


Tableau 27. Survie globale : HR des comparateurs vs. docétaxel + ADT (modèle FE) - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – octobre 2023

Traitements	HR (CrI 95%)
NUBEQA + docétaxel + ADT	0,67 (0,57 ; 0,80)
XTANDI + ADT	0,84 (0,66 ; 1,06)
ERLEADA + ADT	0,83 (0,66 ; 1,03)
ZYTIGA (princeps) + ADT	0,83 (0,71 ; 0,96)
ADT seule	1,27 (1,15 ; 1,41)
ZYTIGA (princeps) + docétaxel + ADT (hors AMM)	0,75 (0,59 ; 0,95)

Abréviations : HR : Hazard Ratio ; CrI : Intervalle de crédibilité

Tableau 28. ttCROD : HR des comparateurs vs. docétaxel + ADT (modèle RE) - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – octobre 2023

Traitements	HR (CrI 95%)
NUBEQA + docétaxel + ADT	0,42 (0,27 ; 0,65)
XTANDI + ADT	0,95 (0,57 ; 1,57)
ERLEADA + ADT	0,72 (0,43 ; 1,21)
ZYTIGA (princeps) + ADT	0,59 (0,43 ; 0,80)
ADT seule	1,51 (1,19 ; 1,91)

ZYTIGA (princeps) + docétaxel + ADT (hors AMM)	0,50 (0,31 ; 0,79)
--	--------------------

Abréviations : HR : Hazard Ratio ; CrI : Intervalle de crédibilité

4.7. Résultats de l’analyse de référence

4.7.1. Résultats de l’analyse coût-résultat

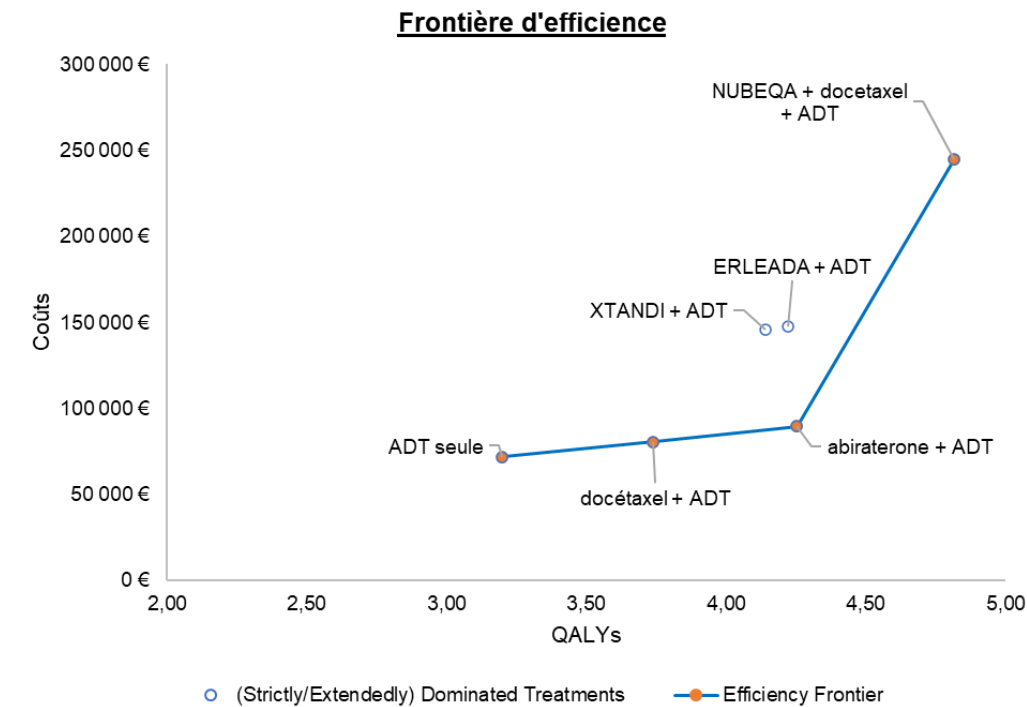
4.7.1.1. Résultats de l’analyse de référence sur la population simulée

Présentation par le RDCR

Tableau 29. Résultats de l’analyse principale de l’analyse de référence - Source : rapport technique de l’industriel après échange technique – octobre 2023

Interventions	Coûts totaux	Survie (années)	QALYs	RDCR Coût/AVG	RDCR Coût/QALY
ADT seule	71 565 €	3,73	3,20	Référence	Référence
docétaxel + ADT	80 436 €	4,34	3,74	14 588 €/AVG vs. ADT seule	16 43 €/QALY vs. ADT seule
abiratérone (générique) + ADT	89 487 €	4,87	4,25	17 635 €/AVG vs. docétaxel + ADT	17 635 €/QALY vs. docétaxel + ADT
XTANDI + ADT	145 733 €	4,83	4,14	Strictement dominé	Strictement dominé
ERLEADA + ADT	147 646 €	4,87	4,22	Strictement dominé	Strictement dominé
NUBEQA + docétaxel + ADT	244 790 €	5,48	4,82	254 791 €/AVG vs. abiratérone (générique) + ADT	275 907 €/QALY vs. abiratérone (générique) + ADT

Figure 10. Résultats de la frontière d'efficacité de l’analyse de référence (en coût/QALY) - Source : rapport technique de l’industriel après échange technique – octobre 2023



4.7.2. Résultats désagrégés (analyse de référence)

4.7.2.1. Critères principaux de santé

Tableau 30. Résultats de santé actualisés pour l'analyse de référence - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – octobre 2023

Résultats	NUBEQA + docé- taxel + ADT	docétaxel + ADT	abiraté- rone (gé- nérique) + ADT	ERLEADA + ADT	XTANDI + ADT	ADT seule
Survie totale (Années)	5,48	4,34	4,87	4,87	4,83	3,73
Survie pré-progression (CPHSm)	3,86	2,02	3,01	2,58	2,10	1,47
Survie post-progression (CPRCm)	1,62	2,32	1,86	2,29	2,73	2,26
Survie ajustée par la qualité de vie totale (QALY)	4,82	3,74	4,25	4,22	4,14	3,20
QALY CPHSm	3,50	1,85	2,74	2,35	1,92	1,35
QALY CPRCm	1,31	1,89	1,52	1,87	2,22	1,85
EIs	-0,000474	-0,000443	-0,000123	-0,000054	-0,000020	-0,000091

4.7.2.2. Résultats sur les coûts

Tableau 31. Coûts par poste de coûts (actualisés) pour l'analyse de référence - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – octobre 2023

Résultats	NUBEQA + docé- taxel + ADT	docétaxel + ADT	abiraté- rone (gé- nérique) + ADT	ERLEADA + ADT	XTANDI + ADT	ADT seule
Coût total	244 790 €	0 436 €	89 487 €	147 646 €	145 733 €	71 565 €
Coût total pré-progression (CPHSm)	200 594 €	11 285 €	42 791 €	96 296 €	89 048 €	5 269 €
Acquisition et administration des traitements	193 907 €	6 295 €	38 939 €	93 214 €	86 555 €	2 925 €
Suivi	3 924 €	2 383 €	3 122 €	2 782 €	2 375 €	1 838 €
Evènements indésirables	2 763 €	2 607 €	729 €	300 €	118 €	507 €
Coût total post progression (CPRCm)	39 379 €	64 032 €	41 702 €	46 356 €	51 680 €	61 062 €
Acquisition et administration des traitements	36 681 €	60 607 €	38 760 €	43 127 €	48 117 €	57 409 €
Suivi	2 697 €	3 426 €	2 942 €	3 229 €	3 563 €	3 652 €
Coûts de soins de fin de vie	4 818 €	5 119 €	4 994 €	4 994 €	5 005 €	5 234 €

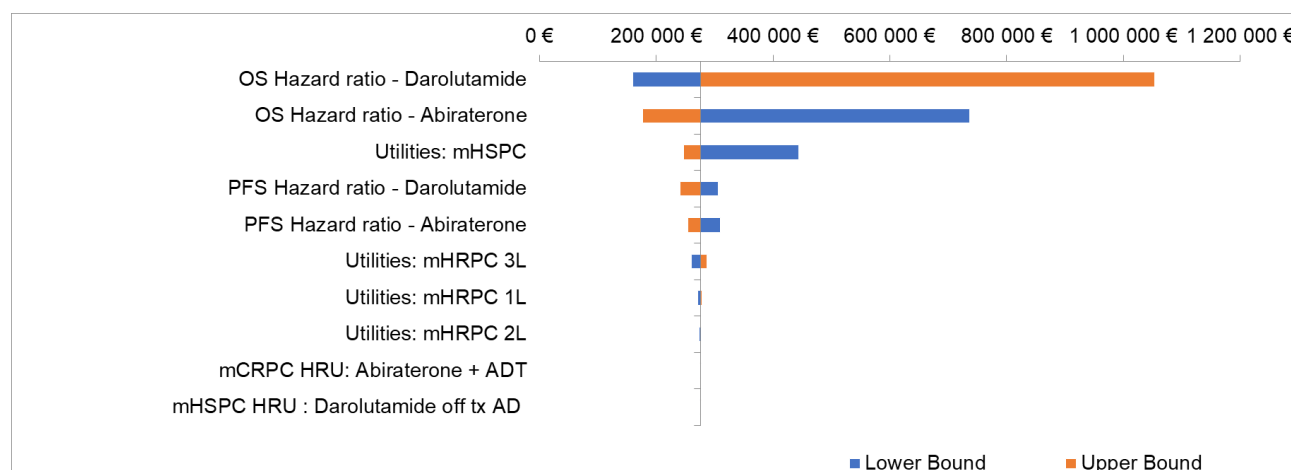
4.7.3. Exploration de l'incertitude

4.7.3.1. Analyse de sensibilité déterministe de NUBEQA + docétaxel + ADT vs. abiratérone (générique) + ADT (ASD)

Tableau 32. Résultats associés à la variabilité des 10 paramètres ayant le plus d'impact sur le RDCR de NUBEQA + docétaxel + ADT vs. abiratérone (générique) + ADT dans l'analyse de référence. - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – octobre 2023

Paramètres	RDCR Bas (€/QALY)	RDCR Haut (€/QALY)	Différence absolue (€/QALY)
Référence	275 907		
HR SG – NUBEQA + docétaxel + ADT	159 543	1 053 082	893 539
HR SG – abiratérone (générique) + ADT	736 924	176 638	560 286
Utilité au stade CPHSm	443 588	246 755	196 833
HR ttCROD – NUBEQA + ADT + docetaxel	306 032	240 895	65 137
ttCROD HR – abiratérone (générique) + ADT	309 418	253 711	55 708
Utilités au stade CPRCm 3L	260 778	286 796	26 017
Utilités au stade CPRCm 1L	271 547	278 837	7 290
Utilités au stade CPRCm 2L	273 228	277 689	4 461
Coûts de suivi au stade CPRCm abiratérone (générique) + ADT	276 881	274 834	2 047
Coûts de suivi au stade CPRCm NUBEQA + docétaxel + ADT	274 981	276 926	1 945

Figure 11. Diagramme de Tornado - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – octobre 2023



4.7.3.2. Analyse de sensibilité probabiliste (ASP)

Figure 12. Représentation du nuage de points (analyse multi-options) - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – octobre 2023

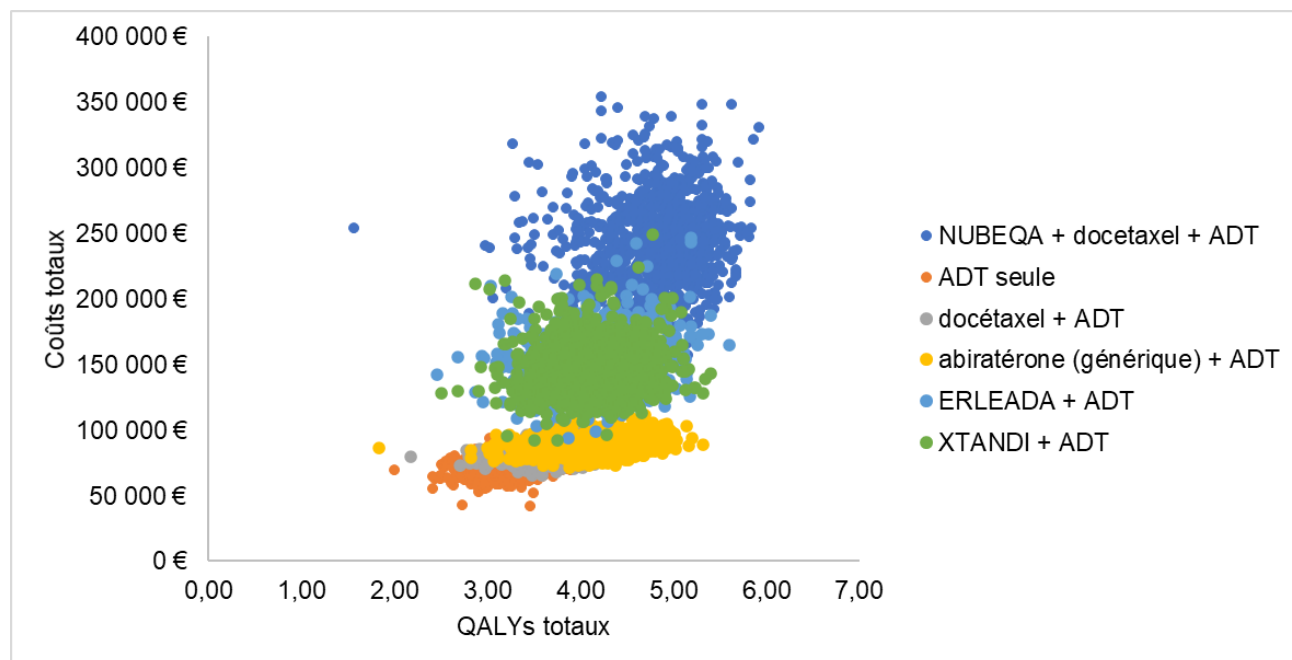


Figure 13. Représentation du nuage de points (analyse versus abiratéronne (générique) + ADT)) - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – octobre 2023

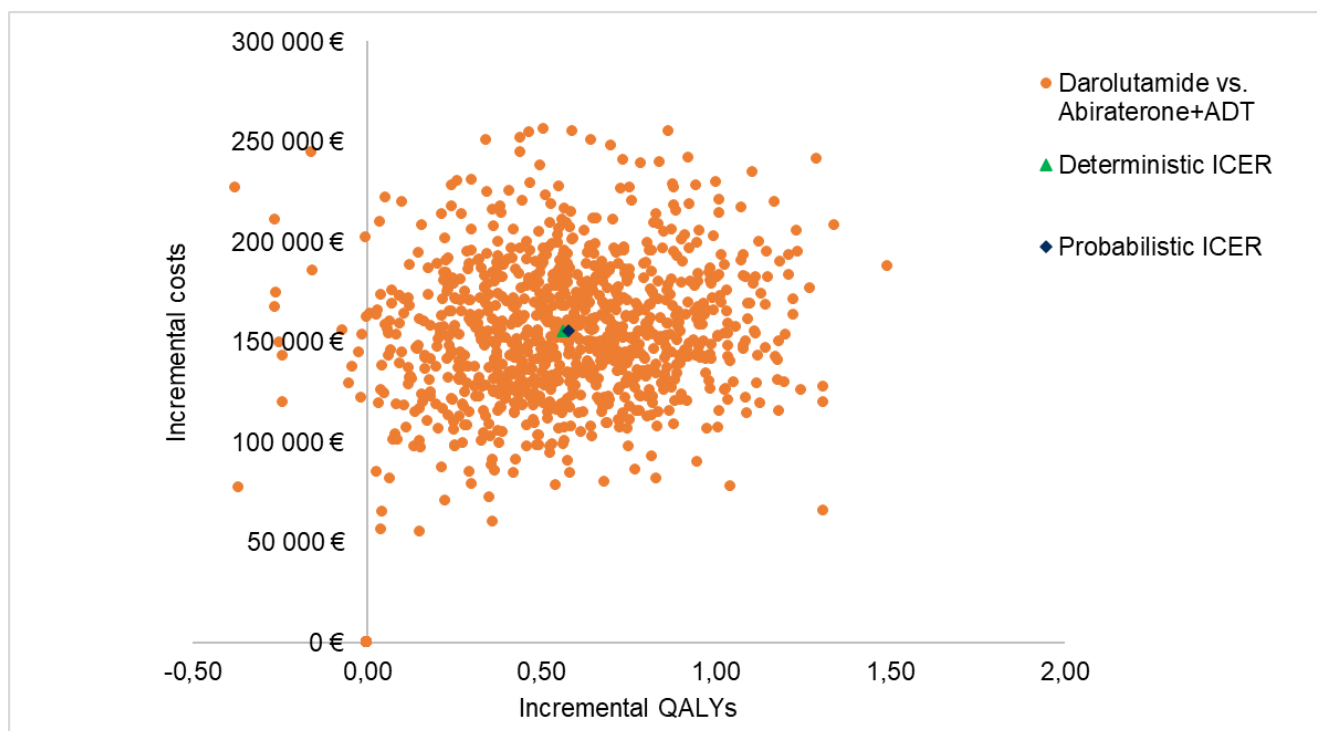
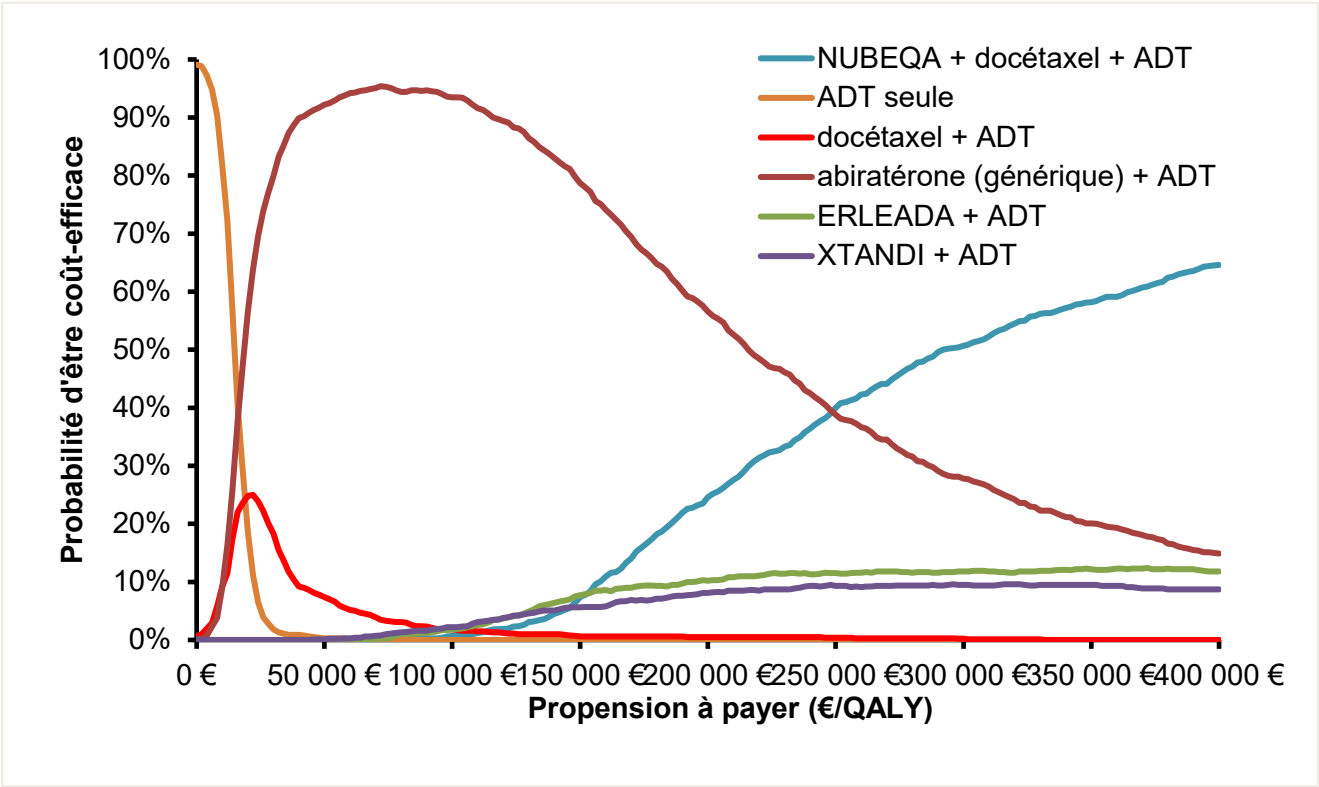


Figure 14. Représentation de la courbe d'acceptabilité multi-options - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – octobre 2023



4.7.3.3. Incertitude associée aux choix structurants et aux choix de modélisation

Tableau 33. Résultats des analyses de sensibilité sur les choix et hypothèses de modélisation - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – octobre 2023

Paramètres	Analyse de sensibilité	RDCR (vs abiratérone (générique) + ADT)	Variation du RDCR
RDCR analyse de référence : 275 907 €/QALY			
Horizon temporel	AS 1 : HT de 10 ans	AS 1 : 337 378 €/QALY	AS 1 : + 22%
	AS 2 : HT de 20 ans	AS 2 : 262 420 €/QALY	AS 2 : - 5%
Taux d'actualisation	AS 3 : 0%	AS 3 :251 414 €/QALY	AS 3 : - 9%
	AS 4 : 4%	AS 4 : 291 225 €/QALY	AS 4 : + 5%

Paramètres	Analyse de sensibilité	RDCR (vs abiratérone (générique) + ADT)	Variation du RDCR
Durée de traitement	AS 24 : Docétaxel + ADT : 6 cycles de 21 jours NUBEQA + docétaxel + ADT : jusqu'à arrêt de traitement défini selon la courbe ToT Tous les autres traitements : jusqu'à progression (définie en fonction de la courbe de ttCROD)	AS 24 : 262 232 €/QALY	AS 24 : - 5%
	AS 25 : Docétaxel + ADT : 6 cycles de 21 jours NUBEQA + docétaxel + ADT : jusqu'à arrêt de traitement défini selon la courbe ToT Tous les autres traitements : jusqu'à arrêt de traitement (ToT obtenu en appliquant le HR observé entre la ttCROD de NUBEQA + docétaxel + ADT et ses comparateurs à la ToT de NUBEQA + docétaxel + ADT)	AS 25 : 262 567 €/QALY	AS 25 : - 5%
Extrapolation de la survie globale (SG)	AS 5 : Extrapolation jointe des courbes de NUBEQA + docétaxel + ADT et de docétaxel + ADT (pour la SG et la ttCROD)	AS 5 : 283 672 €/QALY	AS 5 : + 3%
	AS 6 : – docétaxel + ADT Extrapolation de la courbe de KM de l'essai ARASENS - Fonction Gamma – Tous les autres traitements Utilisation du HR de la méta-analyse appliquée à la courbe extrapolée de docétaxel + ADT	AS 6 : 259 220 €/QALY	AS 6 : - 6%

Paramètres	Analyse de sensibilité	RDCR (vs abiratérone (générique) + ADT)	Variation du RDCR
Extrapolation du temps jusqu'à résistance à la castration ou le décès (ttCROD)	AS 7 : – docétaxel + ADT Extrapolation de la courbe de KM de l'essai ARASENS - Fonction Gamma – Tous les autres traitements Utilisation du HR de la méta-analyse appliquée à la courbe extrapolée de docétaxel + ADT	AS 7 : 276 777 €/QALY	AS 7 : + 0,3%
Prise en compte des événements indésirables (EI) dans le modèle	AS 8 : Non prise en compte des EI	AS 8 : 272 124 €/QALY	AS 8 : - 1%
Scores d'utilité associés aux états de santé du modèle	AS 9 : utilisation des données publiées dans l'avis de XTANDI au NICE afin de calculer des décrets relatifs entre les différents états de santé à appliquer à l'utilité CPHSm de ERLEADA (Andrade <i>et al.</i> (2020)) AS 10 : utilisation des données publiées dans l'avis de XTANDI au NICE afin de calculer des décrets relatifs entre les différents états de santé à appliquer à l'utilité CPHSm de ERLEADA (Van Hout <i>et al.</i> (2012)) AS 11 : utilisation des données d'utilité présentées dans l'avis de ERLEADA calculées à partir de Van Hout <i>et al.</i> (2012)	AS 9 : 255 387 €/QALY AS 10 : 308 052 €/QALY AS 11 : 323 329 €/QALY	AS 9 : - 7% AS 10 : + 12% AS 11 : + 17%
Ajustement des scores d'utilité sur l'âge des patients	AS 26 : pas d'ajustement	AS 26 : 267 144 €/QALY	AS 26 : - 1,2%
Coût d'acquisition des traitements	AS 12 : variation du coût des ADT de 20% AS 13 : variation du coût des ADT de -20%	AS 12 : 276 070 €/QALY AS 13 : 275 743 €/QALY	AS 12 : + 0,06% AS 13 : - 0,06%
Prise en compte des traitements ultérieurs	AS 23 : Pas de prise en compte de traitements ultérieurs	AS 23 : 280 023 €/QALY	AS 23 : +1,5%
Persistance de l'effet traitement	AS 20 : Arrêt de l'effet traitement à 48 mois AS 21 : Atténuation de l'effet traitement au-delà de 48 mois	AS 20 : 510 945 €/QALY* AS 21 : 321 473 €/QALY	AS 20 : + 85% AS 21 : +16%

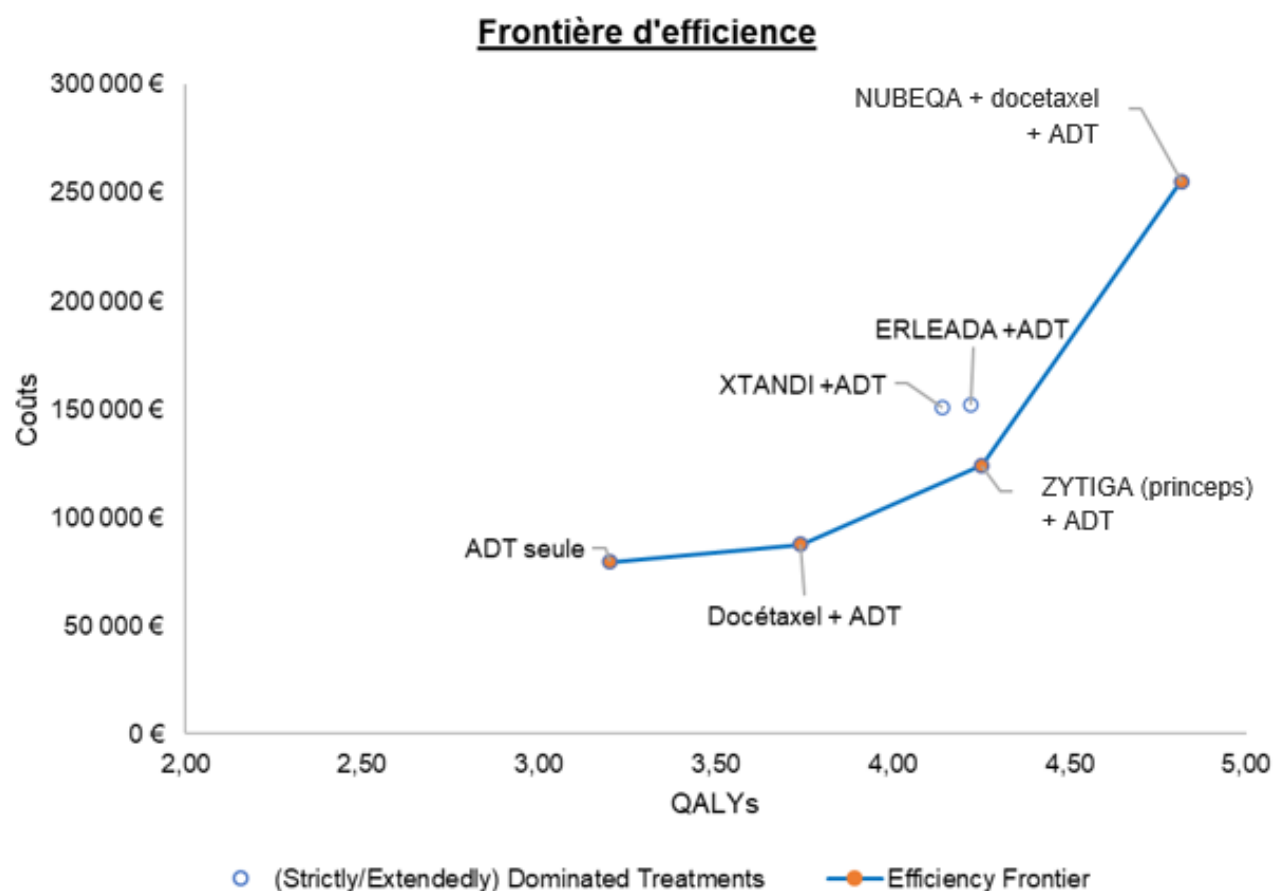
4.7.4. Résultats de l'analyse de sensibilité au prix de ZYTIGA (princeps)

4.7.4.1. Analyse de sensibilité sans prise en compte du générique abiratérone (AS 14)

Tableau 34. Résultats de l'analyse de sensibilité de l'analyse de référence prenant en compte le prix de ZYTIGA (princeps) au lieu de celui de abiratérone (générique) - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – octobre 2023

Interventions	Coûts totaux	Survie (années)	QALYs	RDCR Coût/AVG	RDCR Coût/QALY
ADT seule	79 419 €	3,73	3,20	Référence	Référence
docétaxel + ADT	87 428 €	4,34	3,74	13 169 €/AVG vs. ADT seule	14 834 €/QALY vs. ADT seule
ZYTIGA (princeps) + ADT	123 822 €	4,87	4,25	68 437 €/AVG vs. docétaxel + ADT	70 918 €/QALY vs. docétaxel + ADT
XTANDI + ADT	150 519 €	4,83	4,14	Strictement dominé	Strictement dominé
ERLEADA + ADT	151 933 €	4,87	4,22	Strictement dominé	Strictement dominé
NUBEQA + docétaxel + ADT	255 116 €	5,48	4,82	215 400 €/AVG vs. ZYTIGA (princeps) + ADT	233 252 €/QALY vs. ZYTIGA (princeps) + ADT

Figure 15. Résultat de la frontière d'efficacité (analyse de sensibilité de l'analyse de référence – prix de ZYTIGA (princeps)) - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – octobre 2023



4.7.5. Résultats des analyses de sensibilité sur le prix de NUBEQA

4.7.5.1. Analyse n°1 : Diminution du prix de NUBEQA de -10% (AS 16)

Tableau 35. Résultats de l'analyse où le prix de NUBEQA est diminué de 10% - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – octobre 2023

Interventions	Coûts totaux	Survie (années)	QALYs	RDCR Coût/AVG	RDCR Coût/QALY
ADT seule	71 565 €	3,73	3,20	Référence	Référence
docétaxel + ADT	80 436 €	4,34	3,74	14 588 €/AVG vs. ADT seule	16 432 €/QALY vs. ADT seule
abiratéronne (générique) + ADT	89 487 €	4,87	4,25	17 018 €/AVG vs. docétaxel + ADT	17 635 €/QALY vs. docétaxel + ADT
XTANDI + ADT	145 733 €	4,83	4,14	Strictement dominé	Strictement dominé
ERLEADA + ADT	147 646 €	4,87	4,22	Strictement dominé	Strictement dominé
NUBEQA + docétaxel + ADT	226 124 €	5,48	4,82	224 167 €/AVG vs. abiratéronne (générique) + ADT	242 745 €/QALY vs. abiratéronne (générique) + ADT

Figure 16. Nuage de points sur le plan coût-efficacité de l'analyse de sensibilité probabiliste multi-options de l'analyse où le prix de NUBEQA est diminué de 10% (1 000 itérations) - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – octobre 2023

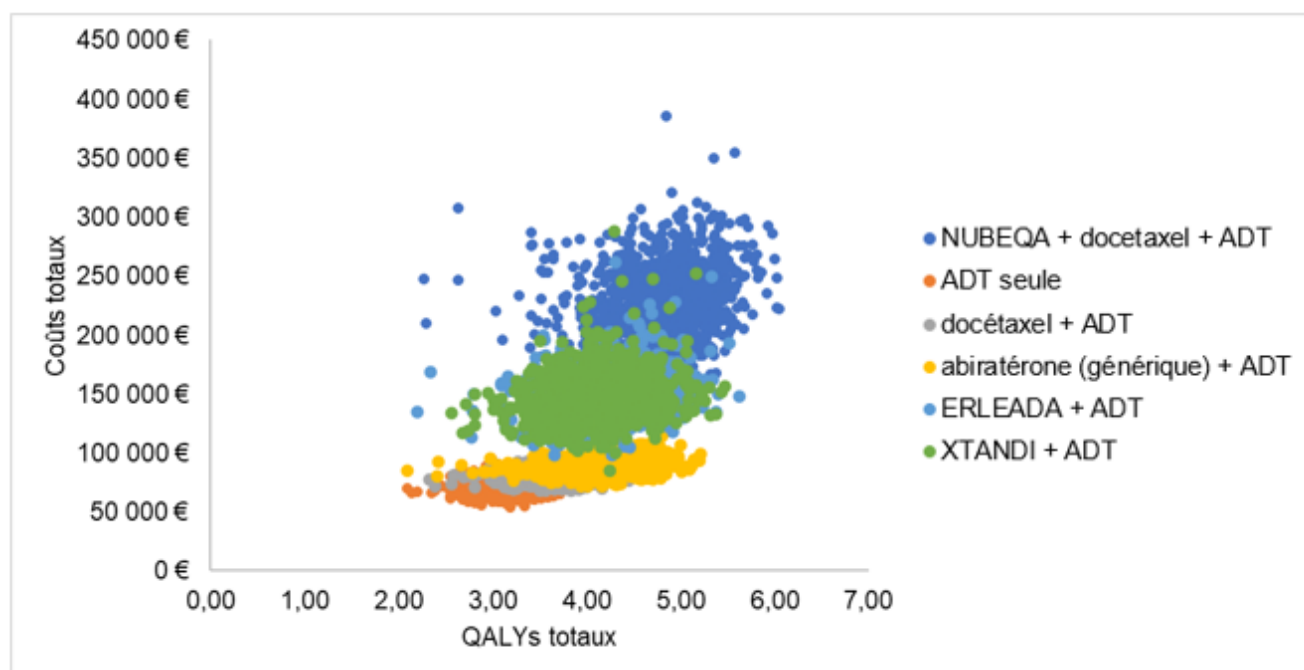


Figure 17. Nuage de points sur le plan coût-efficacité de l'analyse de sensibilité probabiliste versus abiratérone (générique) + ADT de l'analyse où le prix de NUBEQA est diminué de 10% (1 000 itérations) - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – octobre 2023

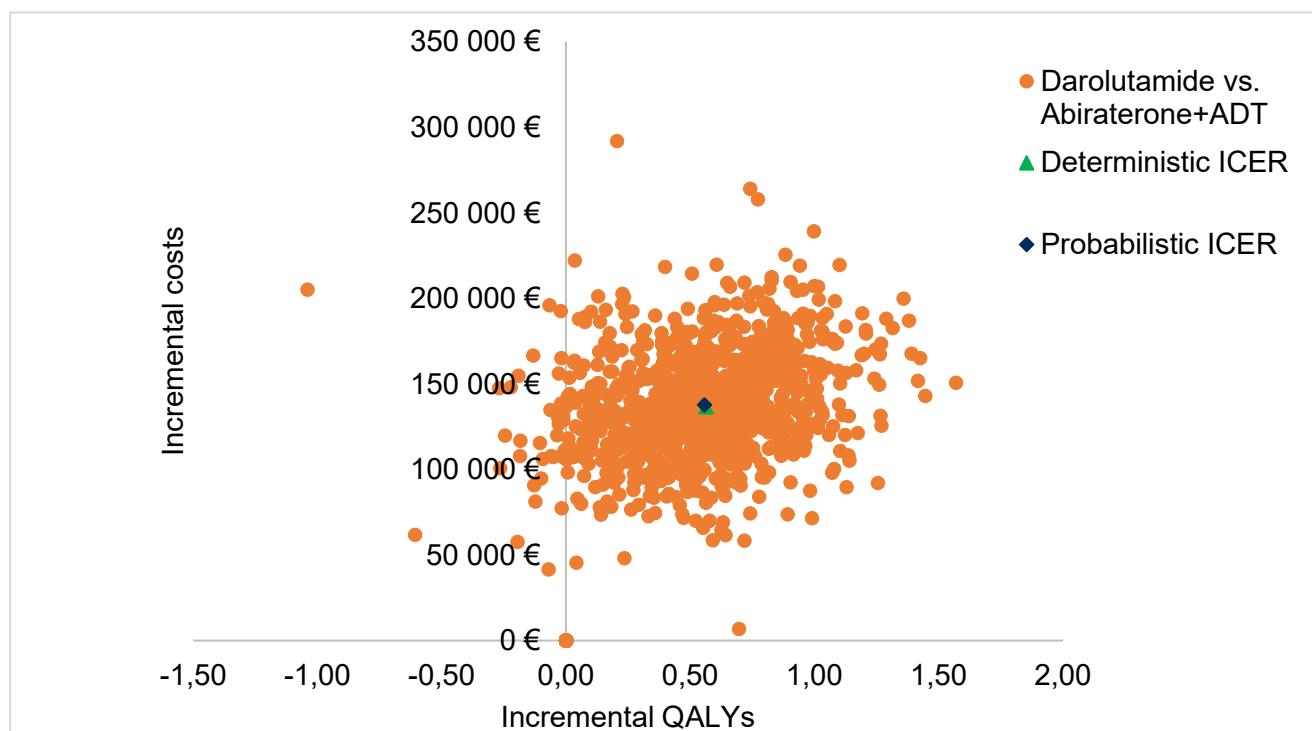
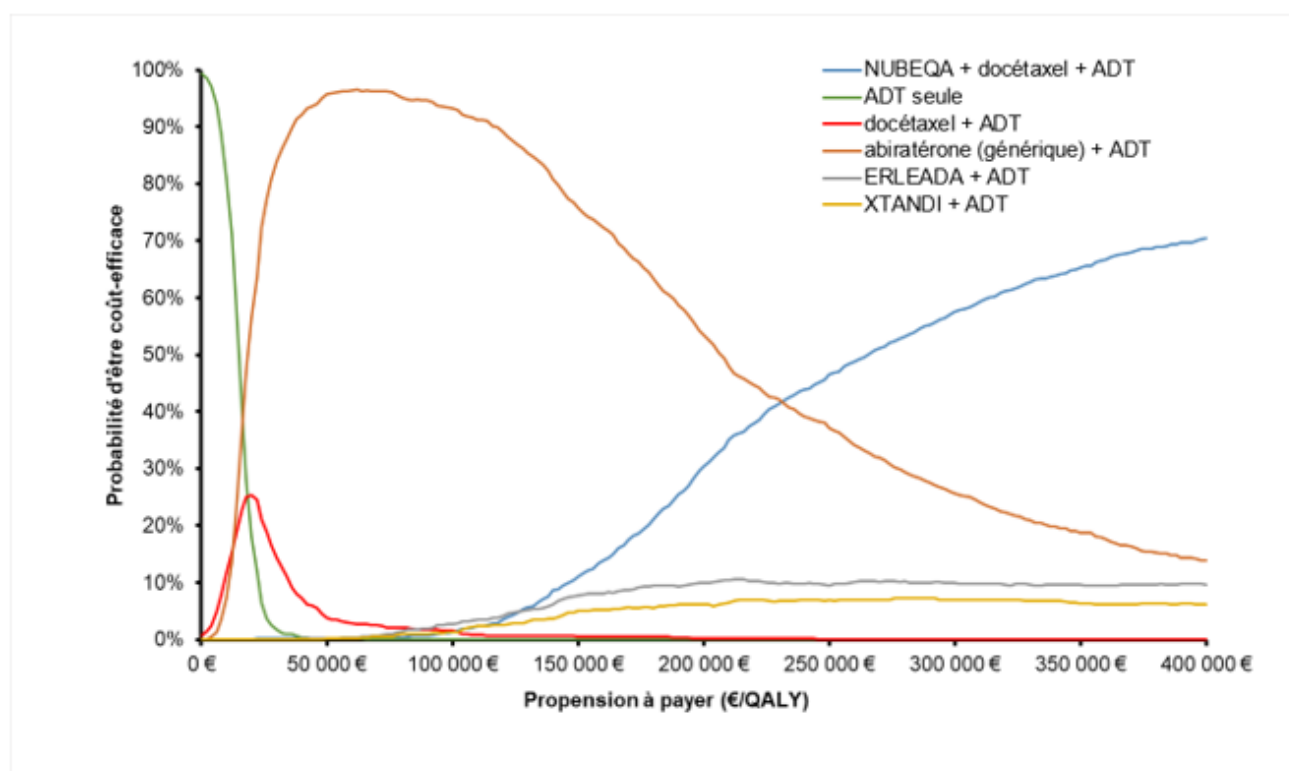


Figure 18. Courbe d'acceptabilité multi-options de l'analyse où le prix de NUBEQA est diminué de 10% - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – octobre 2023



4.7.5.2. Analyse n°2 : Diminution du prix de NUBEQA de -20% (AS 17)

Tableau 36. Résultats de l'analyse où le prix de NUBEQA est diminué de 20% - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – octobre 2023

Interventions	Coûts totaux	Survie (années)	QALYs	RDCR Coût/AVG	RDCR Coût/QALY
ADT seule	71 565 €	3,73	3,20	Référence	Référence
docétaxel + ADT	80 436 €	4,34	3,74	14 588 €/AVG vs. ADT seule	16 432 €/QALY vs. ADT seule
abiratéron (générique) + ADT	89 487 €	4,87	4,25	17 018 €/AVG vs. docétaxel + ADT	17 635 €/QALY vs. docétaxel + ADT
XTANDI + ADT	145 733 €	4,83	4,14	Strictement dominé	Strictement dominé
ERLEADA + ADT	147 646 €	4,87	4,22	Strictement dominé	Strictement dominé
NUBEQA + docétaxel + ADT	207 457 €	5,48	4,82	224 167 €/AVG vs. abiratéron (générique) + ADT	209 583 €/QALY vs. abiratéron (générique) + ADT

Figure 19. Nuage de points sur le plan coût-efficacité de l'analyse de sensibilité probabiliste multi-options de l'analyse où le prix de NUBEQA est diminué de 20% (1 000 itérations) - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – octobre 2023

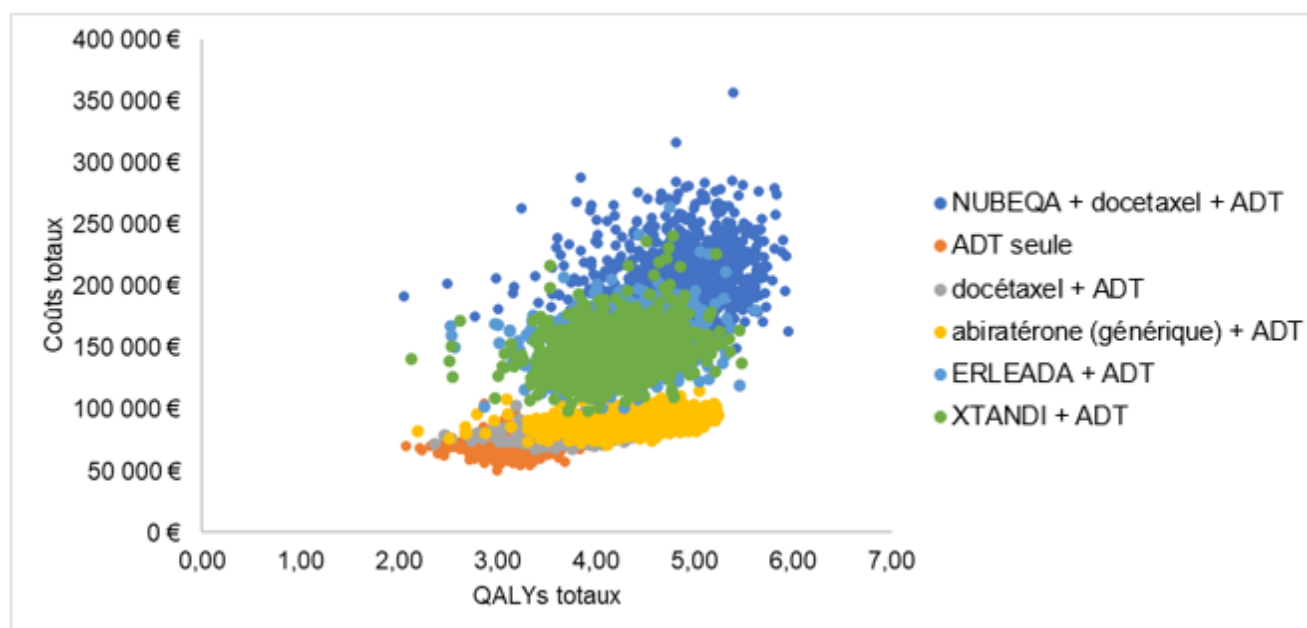


Figure 20. Nuage de points sur le plan coût-efficacité de l'analyse de sensibilité probabiliste versus abiratérone (générique) + ADT de l'analyse où le prix de NUBEQA est diminué de 20% (1 000 itérations) - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – octobre 2023

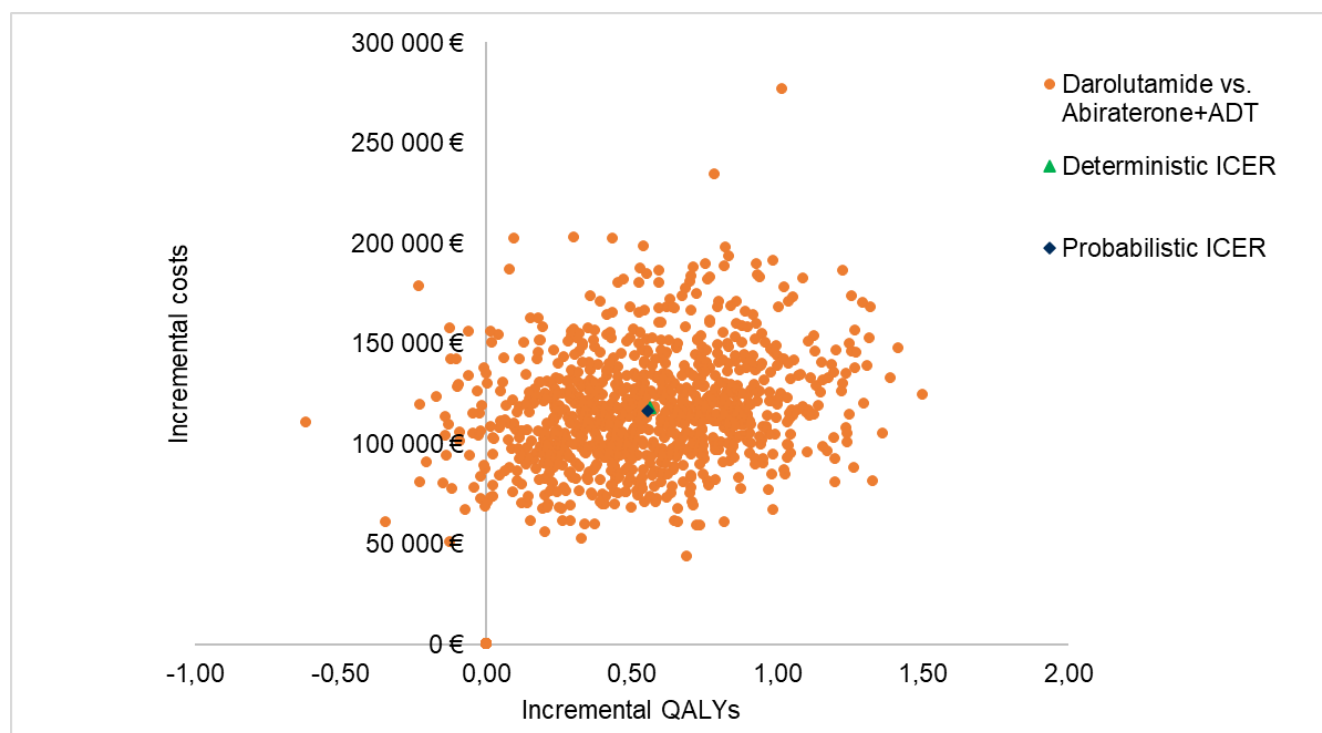
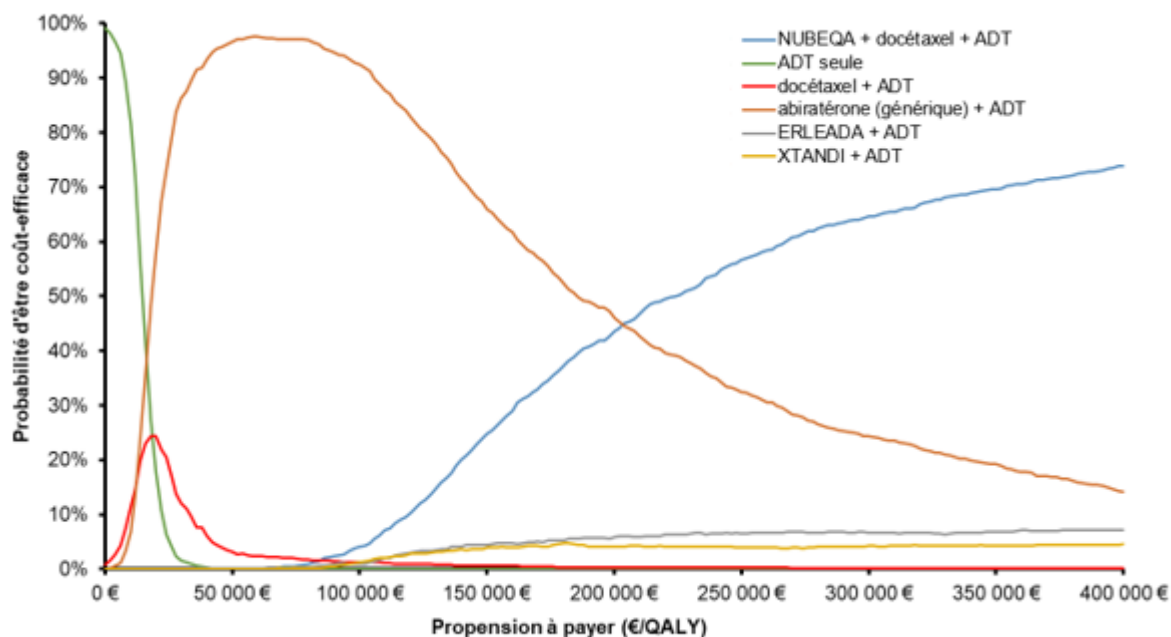


Figure 21. Courbe d'acceptabilité multi-options de l'analyse où le prix de NUBEQA est diminué de 20% - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – octobre 2023



4.7.5.3. Analyse n°3 : Diminution du prix de NUBEQA de -30% (AS 18)

Tableau 37. Résultats de l'analyse où le prix de NUBEQA est diminué de 30% - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – octobre 2023

Interventions	Coûts totaux	Survie (années)	QALYs	RDCR Coût/AVG	RDCR Coût/QALY
ADT seule	71 565 €	3,73	3,20	Référence	Référence
docétaxel + ADT	80 436 €	4,34	3,74	14 588 €/AVG vs. ADT seule	16 432 €/QALY vs. ADT seule
abiratéron (générique) + ADT	89 487 €	4,87	4,25	17 018 €/AVG vs. docétaxel + ADT	17 635 €/QALY vs. docétaxel + ADT
XTANDI + ADT	145 733 €	4,83	4,14	Strictement dominé	Strictement dominé
ERLEADA + ADT	147 646 €	4,87	4,22	Strictement dominé	Strictement dominé
NUBEQA + docétaxel + ADT	188 791 €	5,48	4,82	162 919 €/AVG vs. abiratéron (générique) + ADT	176 421 €/QALY vs. abiratéron (générique) + ADT

Figure 22. Nuage de points sur le plan coût-efficacité de l'analyse de sensibilité probabiliste multi-options de l'analyse où le prix de NUBEQA est diminué de 30% (1 000 itérations) - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – octobre 2023

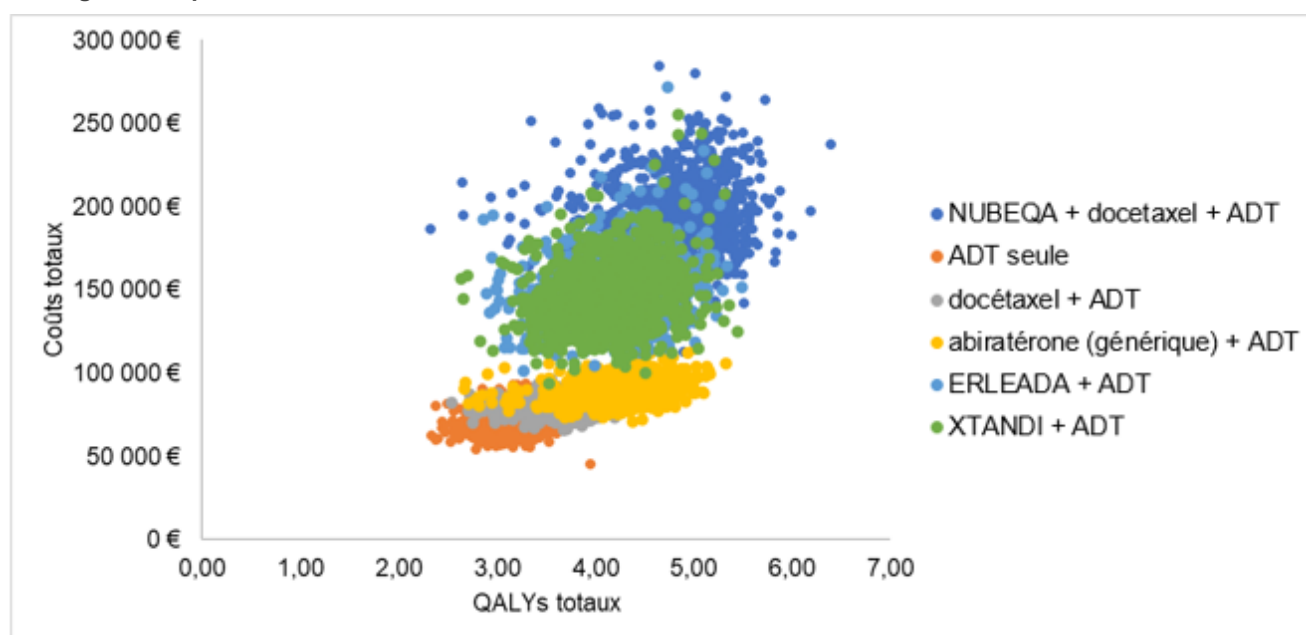


Figure 23. Nuage de points sur le plan coût-efficacité de l'analyse de sensibilité probabiliste versus abiratérone (générique) + ADT de l'analyse où le prix de NUBEQA est diminué de 30% (1 000 itérations) - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – octobre 2023

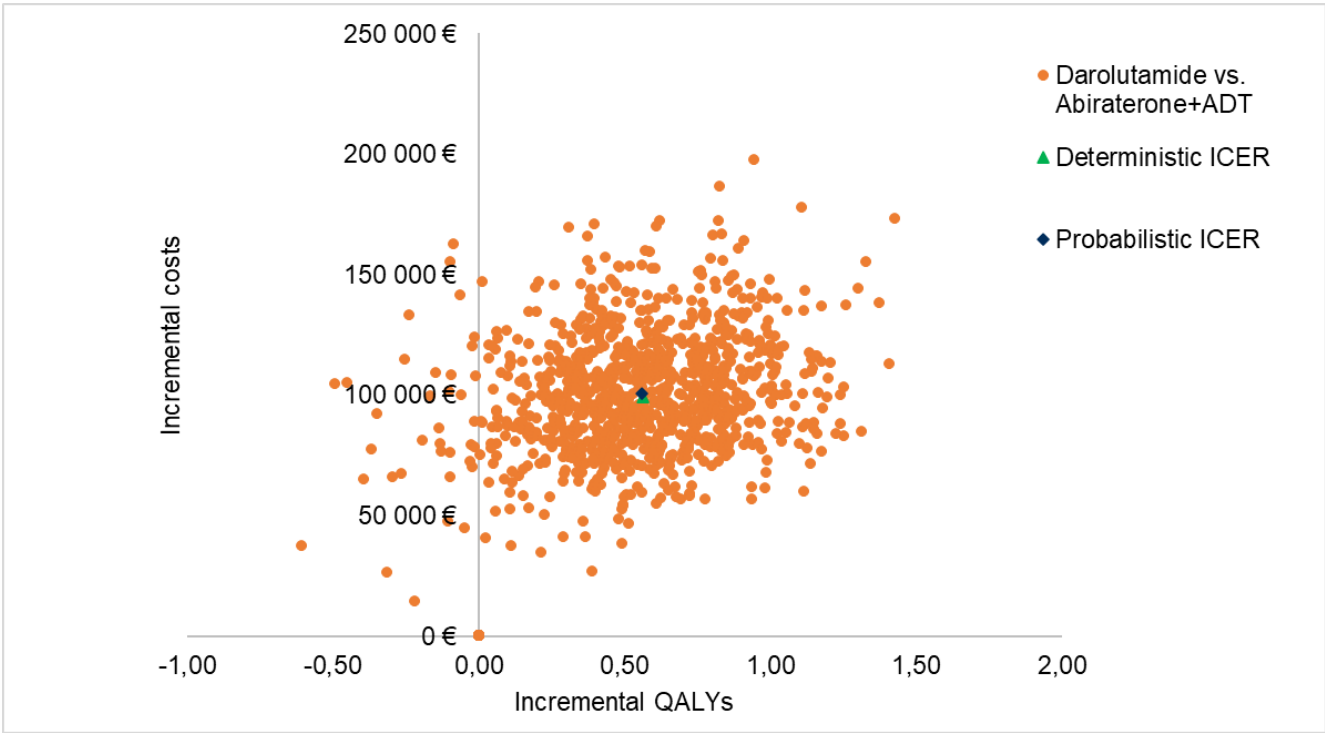
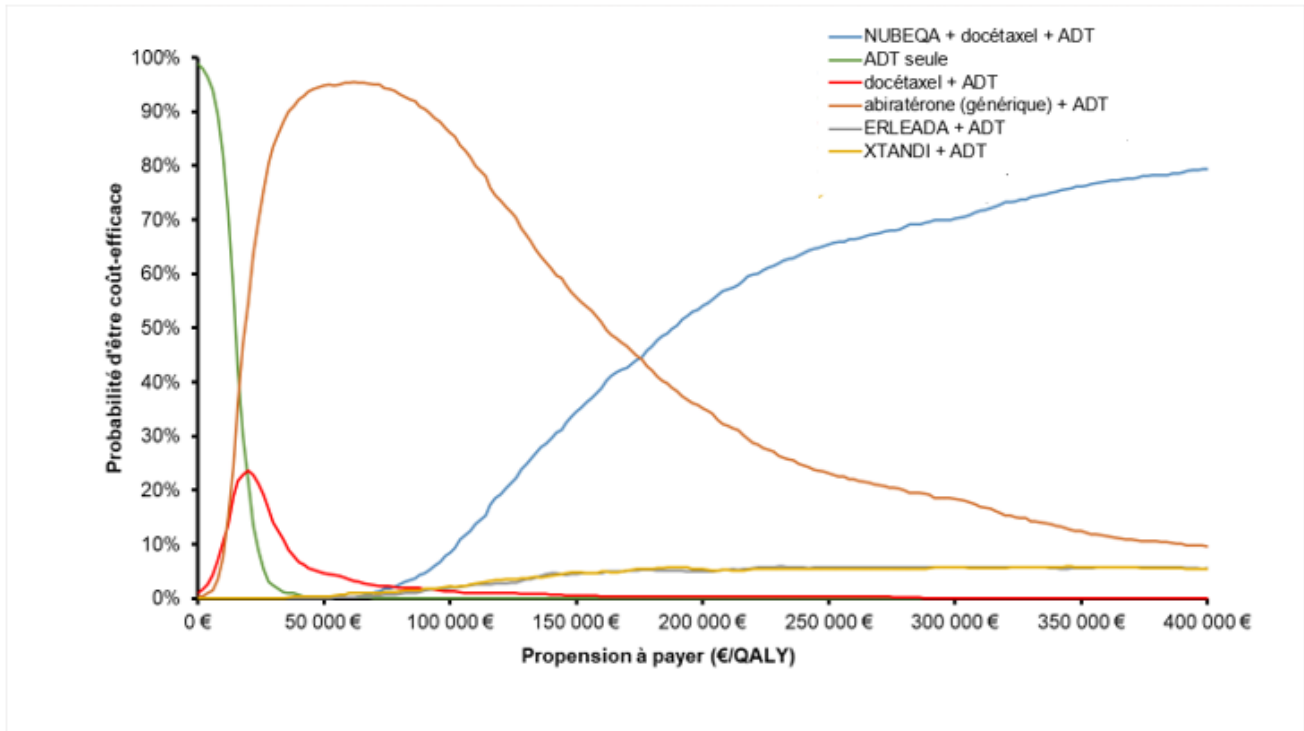
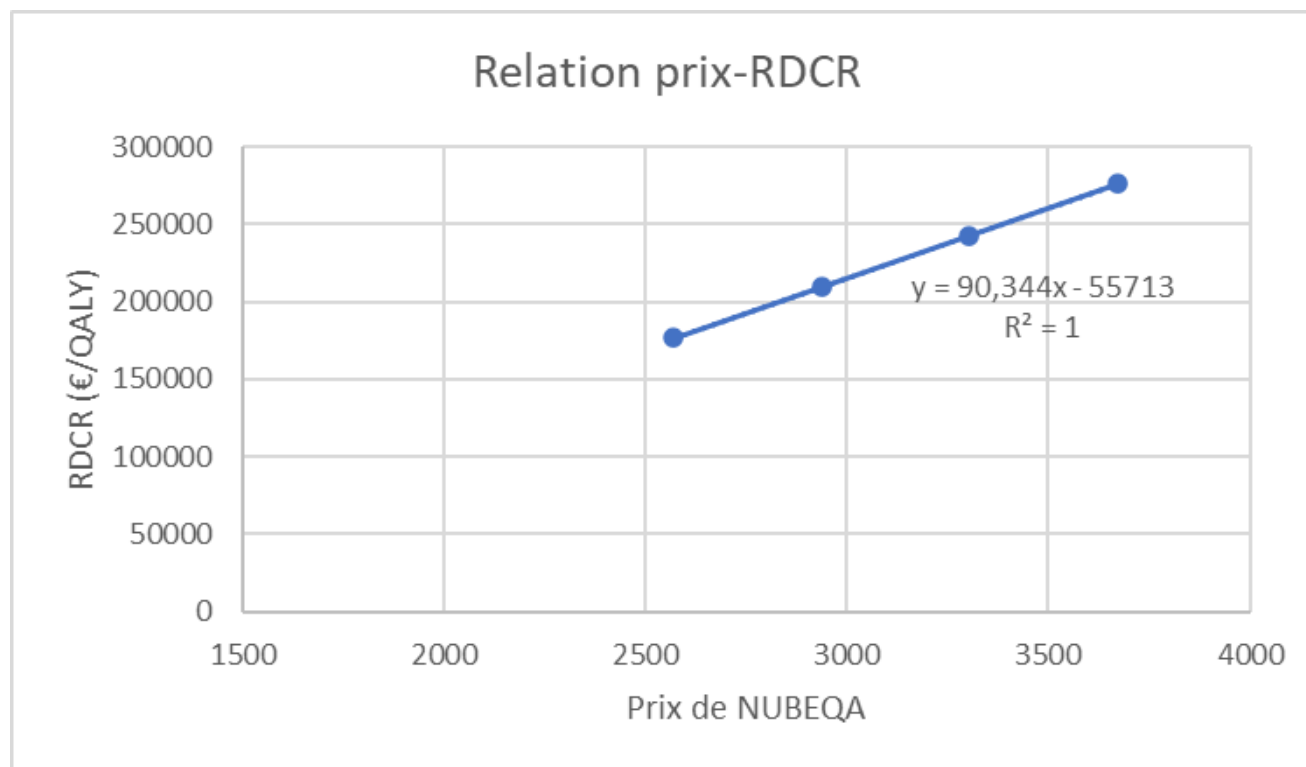


Figure 24. Courbe d'acceptabilité multi-options de l'analyse où le prix de NUBEQA est diminué de 30% - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – octobre 2023



4.7.5.4. Relation entre le prix de NUBEQA et le RDCR versus abiratérone (géné-rique) + ADT

Figure 25. Relation prix-RDCR - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – octobre 2023

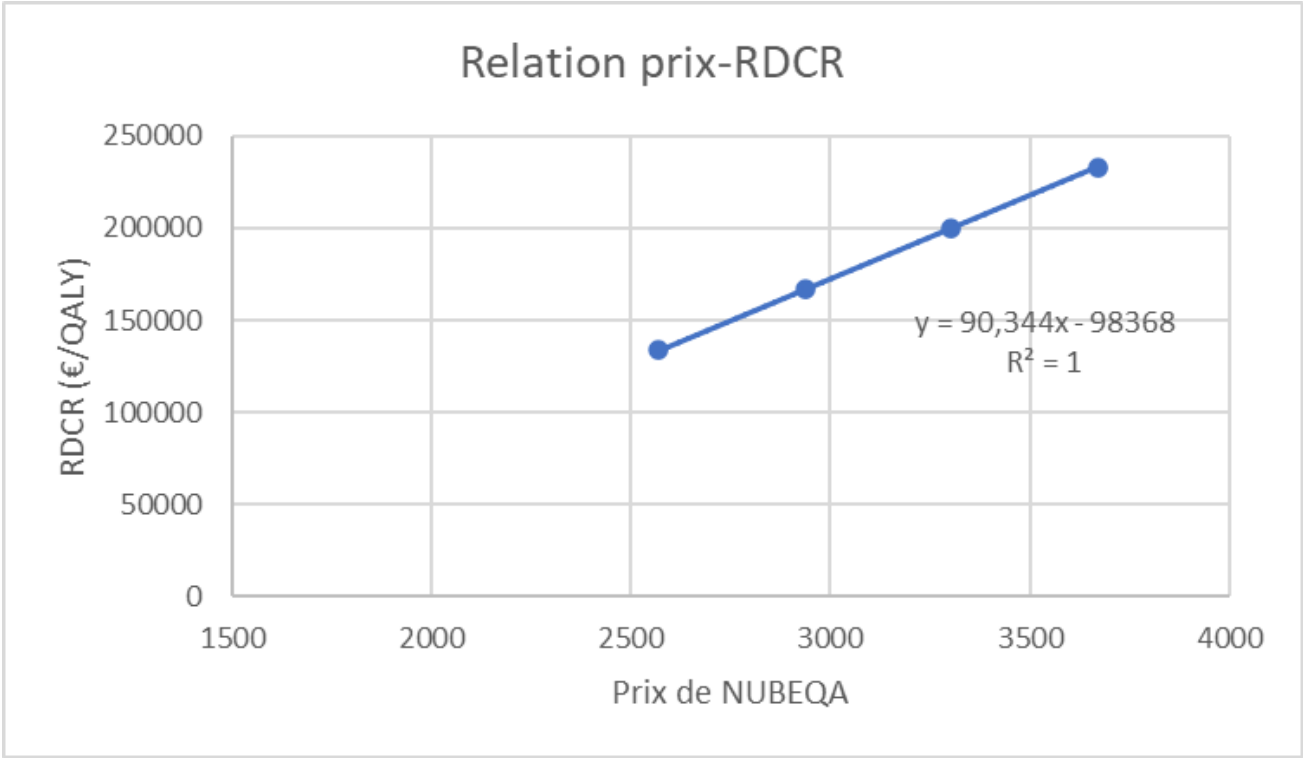


4.7.5.5. Analyse n°4 : prise en compte du prix de ZYTIGA et diminution du prix de NUBEQA de -10%, -20% et -30% (AS 19)

Tableau 38 : Résultats des analyses de sensibilité avec le prix de ZYTIGA (princeps) où le prix de NUBEQA est diminué de 10%, 20% et 30% - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – octobre 2023

Interventions	RDCR Coût/QALY (NUBEQA -10%)	RDCR Coût/QALY (NUBEQA -20%)	RDCR Coût/QALY (NUBEQA -30%)
ADT seule	Référence	Référence	Référence
docétaxel + ADT	14 834 €/QALY vs. ADT seule	14 834 €/QALY vs. ADT seule	14 834 €/QALY vs. ADT seule
ZYTIGA (princeps) + ADT	70 918 €/QALY vs. docétaxel + ADT	70 918 €/QALY vs. docétaxel + ADT	70 918 €/QALY vs. docétaxel + ADT
XTANDI + ADT	Strictement dominé	Strictement dominé	Strictement dominé
ERLEADA + ADT	Strictement dominé	Strictement dominé	Strictement dominé
NUBEQA + docétaxel + ADT	200 090 €/QALY vs. ZYTIGA (princeps) + ADT (-14%)	166 928 €/QALY vs. ZYTIGA (princeps) + ADT (-28%)	133 766 €/QALY vs. ZYTIGA (princeps) + ADT (-43%)

Figure 26. Relation prix-RDCR (avec prise en compte du prix de ZYTIGA (princeps)) - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – octobre 2023



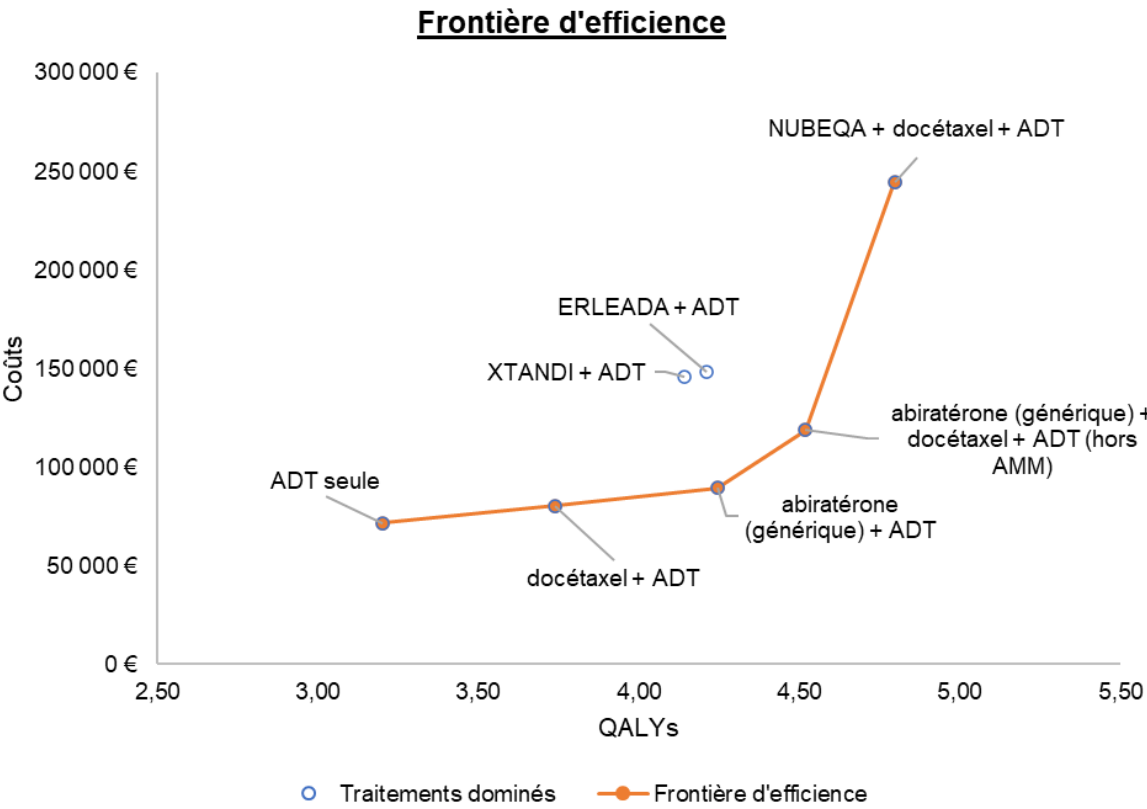
4.7.6. Résultats de l'analyse de sensibilité en scénario

Présentation par le RDCR

Tableau 39. Résultats de l'analyse principale de l'analyse de sensibilité en scénario - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – octobre 2023

Interventions	Coûts totaux	Survie (années)	QALYs	RDCR Coût/AVG	RDCR Coût/QALY
ADT seule	71 589 €	3,73	3,20	Référence	Référence
docétaxel + ADT	80 424 €	4,34	3,74	14 584 €/AVG vs. ADT seule	16 424 €/QALY vs. ADT seule
abiratérone (générique) + ADT	89 456 €	4,86	4,24	17 330 €/AVG vs. docétaxel + ADT	17 881 €/ QALY vs. docétaxel + ADT
abiratérone (générique) + docétaxel + ADT (hors AMM)	118 836 €	5,16	4,52	98 138 €/AVG vs abiratérone (générique) + ADT	107 043 €/ QALY vs. abiratérone (générique) + ADT
XTANDI + ADT	145 802 €	4,83	4,14	Strictement dominé	Strictement dominé
ERLEADA + ADT	147 993 €	4,86	4,21	Strictement dominé	Strictement dominé
NUBEQA + docétaxel + ADT	244 560 €	5,46	4,80	421 292 €/AVG vs. abiratérone (générique) + docétaxel + ADT	451 634 €/ QALY vs. abiratérone (générique) + docétaxel + ADT

Figure 27. Résultats de la frontière d'efficacité - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – octobre 2023



Critères principaux de santé

Tableau 40. Résultats de santé actualisés pour l'analyse de scénario - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – octobre 2023

Résultats	NUBEQA + docé- taxel + ADT	docétaxel + ADT	abiraté- rone (gé- nérique) + ADT	ERLEADA + ADT	XTANDI + ADT	ADT seule	abiratéron (gé- nérique) + docé- taxel + ADT (hors AMM)
Survie totale (An- nées)	5,46	4,34	4,86	4,86	4,83	3,73	5,16
Survie pré-pro- gression (CPHSm)	3,86	2,02	3,01	2,60	2,10	1,47	3,41
Survie post-pro- gression (CPRCm)	1,60	2,32	1,85	2,26	2,72	2,26	1,75
Survie ajustée par la qualité de vie totale (QALY)	4,80	3,74	4,24	4,21	4,14	3,20	4,52
QALY CPHSm	3,50	1,85	2,74	2,36	1,92	1,35	3,09
QALY CPRCm	1,30	1,89	1,50	1,85	2,22	1,85	1,43
EIs	- 0,000474	-0,000443	-0,000123	-0,000054	- 0,000020	- 0,000091	-0,000132

4.7.7. Résultats sur les coûts

Tableau 41. Coûts par poste de coûts (actualisés) pour l'analyse de scénario - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – octobre 2023

Résultats	NUBEQA + docétaxel + ADT	docé-taxel + ADT	abiratérone (générique) + ADT	ERLEADA + ADT	XTANDI + ADT	ADT seule	abiratérone (générique) + docétaxel + ADT (hors AMM)
Coût total	244 560 €	80 424 €	89 456 €	147 993 €	145 802 €	71 589 €	118 836 €
Coût total pré-progression (CPHSm)	200 525 €	11 273 €	42 858 €	96 769 €	89 137 €	5 271 €	51 025 €
Acquisition et administration des traitements	193 839 €	6 295 €	39 002 €	93 675 €	86 642 €	2 927 €	46 705 €
Suivi	3 923 €	2 371 €	3 127 €	2 794 €	2 377 €	1 838 €	3 562 €
Evènements indésirables	2 763 €	2 607 €	729 €	300 €	118 €	507 €	758 €
Coût total post progression (CPRCm)	39 210 €	64 032 €	41 600 €	46 227 €	51 659 €	61 084 €	62 895 €
Acquisition et administration des traitements	36 423 €	60 607 €	38 664 €	43 004 €	48 098 €	57 431 €	60 724 €
Suivi	2 687 €	3 426 €	2 937 €	3 223 €	3 562 €	3 654 €	2 171 €
Coûts de soins de fin de vie	4 825 €	5 119 €	4 997 €	4 997 €	5 006 €	5 234 €	4 915 €

5. Complément D. Analyse d'impact budgétaire

5.1. Présentation de la méthodologie

5.1.1. Choix structurants de l'analyse d'impact budgétaire

Population cible

La population concernée par cette analyse d'impact budgétaire correspond à la population de l'extension d'indication de NUBEQA pour laquelle une demande de remboursement a été formulée auprès de la Commission de la Transparence (CT) de la HAS.

Il s'agit de la population des patients atteints d'un CPHSm. L'indication précise que le traitement par NUBEQA se fait en association avec du docétaxel et un traitement par ADT. Cette population correspond aux patients inclus dans l'essai clinique ARASENS. Elle est superposable à la population d'analyse du modèle d'analyse coût-résultat.

La population cible est estimée à 13 500 patients par an, comme indiqué dans les précédents avis économique et de transparence publiés dans l'indication (10).

Population rejointe

Tableau 42. Population rejointe incidente de NUBEQA chaque année sur l'horizon temporel - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – octobre 2023

Population rejointe incidente	Année 1	Année 2	Année 3	Année 4	Année 5
NUBEQA + docétaxel + ADT					

5.1.2. Options comparées

Pratiques observés en vie réelle rejointe

Tableau 43. Parts de marché des traitements du CPHSm - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – octobre 2023

Traitement et association de traitements	Part de marché
ADT seule	39%
ZYTIGA (princeps) + ADT	20%
ERLEADA + ADT	16%
XTANDI + ADT	15%
docétaxel + ADT	8%
ZYTIGA (princeps) + docétaxel + ADT (association hors AMM)	2%
TOTAL	100%

Tableau 44. Proportion des associations avec de la radiothérapie, pour chaque traitement - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – octobre 2023

Traitement et association de traitements	En association avec de la radiothérapie
--	---

ADT seule	6%
XTANDI + ADT	4%
ZYTIGA (princeps) + ADT	4%
ERLEADA + ADT	3%
docétaxel + ADT	2%
ZYTIGA (princeps) + docétaxel + ADT (association hors AMM)	1%

Comparateurs retenus pour l'adaptation du modèle à la France

Tableau 45. Présentation des comparateurs retenus- Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – octobre 2023

Option thérapeutique	Taux d'utilisation en pratique courante en France (source : KANTAR)	Données cliniques disponibles	Inclus / exclus	Justification	Impact sur la portée de la conclusion
ADT seule	39%	Oui	Inclus	Encore utilisée en pratique courante bien que ne figurant plus dans les recommandations	NA
ZYTIGA (princeps) + ADT	20%	Oui	Inclus	Présent dans les recommandations et en pratique courante	NA
abiratérone (générique) + ADT	20%	Oui	Inclus	Présent dans les recommandations et en pratique courante	NA
ERLEADA + ADT	16%	Oui	Inclus	Présent dans les recommandations et en pratique courante	NA
XTANDI + ADT	15%	Oui	Inclus	Présent dans les recommandations et en pratique courante	NA
docétaxel + ADT	8%	Oui	Inclus	Présent dans les recommandations* et en pratique courante	NA
ZYTIGA (princeps) + docétaxel + ADT abiratérone (générique) + docétaxel + ADT Associations hors AMM	2%	Oui	Inclus en analyse de scénario	Présent dans les recommandations (hors AMM)	NA

5.1.3. Estimation des parts de marché

Analyse de référence

Tableau 46. Distribution des parts de marché dans le scénario « sans NUBEQA » - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – octobre 2023

Scénario « sans NUBEQA »	Année 1	Année 2	Année 3	Année 4	Année 5
NUBEQA + docétaxel + ADT	0%	0%	0%	0%	0%
XTANDI + ADT	22%	29%	32%	33%	33%
ERLEADA + ADT	25%	30%	33%	34%	34%
docétaxel + ADT	7%	5%	5%	5%	5%
ZYTIGA (princeps) + ADT	4%	4%	4%	3%	3%
abiratéron (générique) + ADT	12%	12%	12%	12%	12%
ADT seule	30%	20%	14%	13%	13%
TOTAL	100%	100%	100%	100%	100%

Tableau 47. Distribution des parts de marché dans le scénario « avec NUBEQA » - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – octobre 2023

Scénario « avec NUBEQA »	Année 1	Année 2	Année 3	Année 4	Année 5
NUBEQA + docétaxel + ADT	■	■	■	■	■
XTANDI + ADT	■	■	■	■	■
ERLEADA + ADT	■	■	■	■	■
docétaxel + ADT	■	■	■	■	■
ZYTIGA (princeps) + ADT	■	■	■	■	■
abiratéron (générique) + ADT	■	■	■	■	■
ADT seule	■	■	■	■	■
TOTAL	■	■	■	■	■

Analyse de sensibilité tenant compte de ZYTIGA (princeps) + docétaxel + ADT et abiratéron (générique) + docétaxel + ADT (utilisation hors AMM)

Tableau 48. Distribution des parts de marché dans le scénario « sans NUBEQA » (analyse de sensibilité) - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – octobre 2023

Scénario « sans NUBEQA »	Année 1	Année 2	Année 3	Année 4	Année 5
NUBEQA + docétaxel + ADT	0%	0%	0%	0%	0%
XTANDI + ADT	21%	27%	30%	30%	30%
ERLEADA + ADT	23%	28%	32%	33%	33%
docétaxel + ADT	5%	4%	3%	3%	3%
ZYTIGA (princeps) + ADT	3%	3%	3%	3%	3%
abiratéron (générique) + ADT	11%	11%	11%	11%	11%
ADT seule	30%	20%	14%	13%	13%
ZYTIGA (princeps) + docétaxel + ADT (hors AMM)	2%	2%	2%	2%	2%

abiratérone (générique) + docétaxel + ADT (hors AMM)	5%	5%	5%	5%	5%
TOTAL	100%	100%	100%	100%	100%

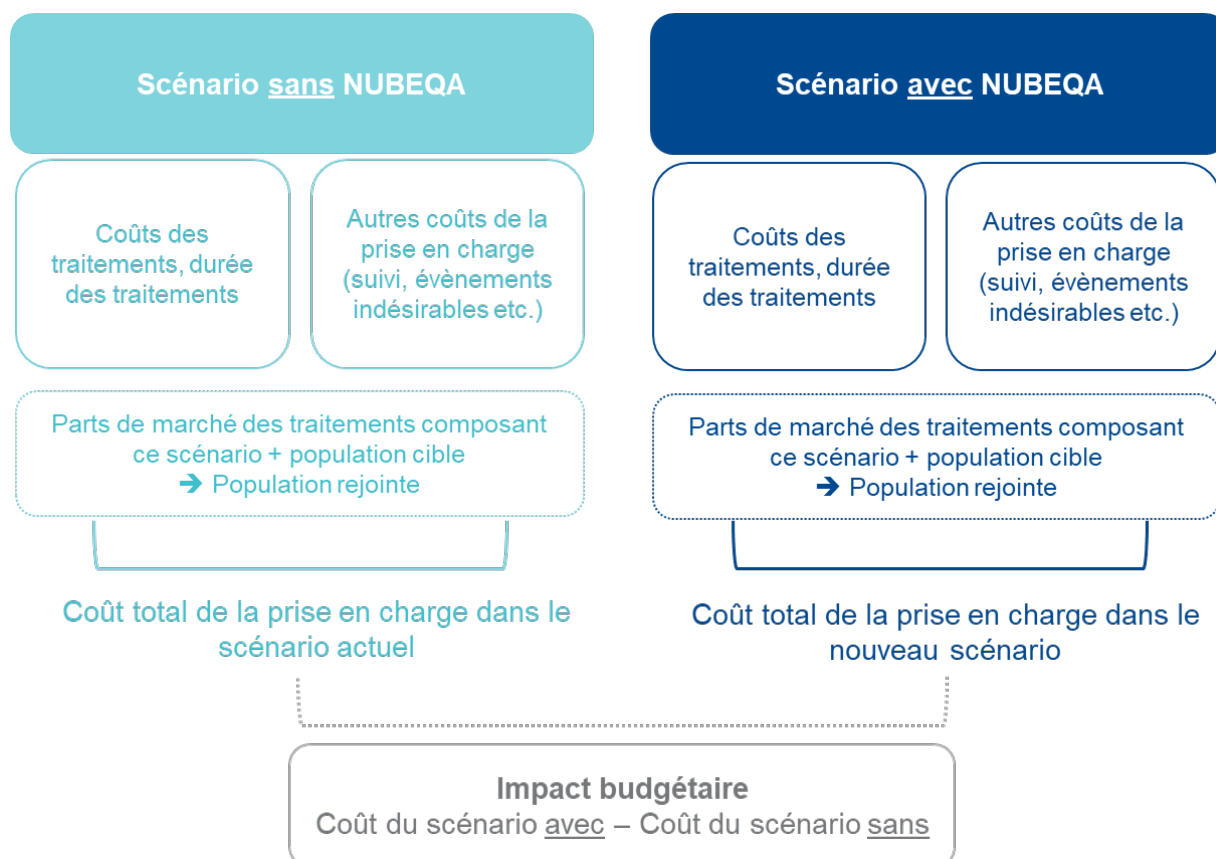
Tableau 49. Distribution des parts de marché dans le scénario "avec NUBEQA" (analyse de sensibilité) - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – octobre 2023

Scénario « sans NUBEQA »	Année 1	Année 2	Année 3	Année 4	Année 5
NUBEQA + docétaxel + ADT	■	■	■	■	■
XTANDI + ADT	■	■	■	■	■
ERLEADA + ADT	■	■	■	■	■
docétaxel + ADT	■	■	■	■	■
ZYTIGA (princeps) + ADT	■	■	■	■	■
abiratérone (générique) + ADT	■	■	■	■	■%
ADT seule	■	■	■	■	■
ZYTIGA (princeps) + docétaxel + ADT (hors AMM)	■	■	■	■	■
abiratérone (générique) + docétaxel + ADT (hors AMM)	■	■	■	■	■
TOTAL	■	■	■	■	■%

5.2. Méthode et hypothèses

Description générale du modèle

Figure 28. Structure du modèle d'impact budgétaire - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – octobre 2023



5.3. Mesure et valorisation des coûts

Les ressources consommées et les coûts unitaires permettant de les valoriser correspondent à ceux estimés dans le cadre de l'analyse d'efficience.

Pour rappel, les coûts intégrés dans l'AIB correspondent aux :

- coûts d'acquisition ;
- coûts d'administration ;
- coûts de suivi des traitements ;
- coûts de suivi de la pathologie ;
- coûts de prise en charge des événements indésirables ;
- coûts de la fin de vie ;
- coûts des transports sanitaires.

La perspective de l'analyse d'impact budgétaire est la perspective Assurance maladie. Seule les coûts pris en charge par l'Assurance maladie seront donc inclus dans cette analyse.

Tableau 50. Résumé de la prise en charge (acquisition et administration) des différents traitements pris en compte dans le modèle (stades CPHSm et CPRCm) - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – octobre 2023

Traitements		Coûts par cycle du modèle (28 jours)
NUBEQA + docétaxel + ADT	NUBEQA	Coût d'acquisition : 3 670,64 € par cycle Coût d'administration : 0 € (voie orale)
	docétaxel	Coût d'acquisition : 0 € (intra-GHS) Coût d'administration : 679,71 € par cycle
	ADT	Coût d'acquisition : 1er cycle : 57,67€ par cycle Cycles ultérieurs : 60,12 € par cycle Coût d'administration : 2,36 € par cycle
	Prednisone	Coûts d'acquisition : 3,15 € par cycle (6 cycles) Coût d'administration : 0 € par cycle (voie orale)
XTANDI + ADT	XTANDI	Coût d'acquisition : 2 968,20 € par cycle Coût d'administration : 0 € (voie orale)
	ADT	Coût d'acquisition Erreur ! Signet non défini. : 1er cycle : 57,67€ par cycle Cycles ultérieurs : 60,12 € par cycle Coût d'administration : 2,36 € par cycle
ERLEADA + ADT	ERLEADA	Coût d'acquisition : 2 617,09 € par cycle Coût d'administration : 0 € (voie orale)
	ADT	Coût d'acquisition Erreur ! Signet non défini. : 1er cycle : 57,67€ par cycle Cycles ultérieurs : 60,12 € par cycle Coût d'administration : 2,36 € par cycle
ZYTIGA (princeps) + ADT	ZYTIGA (princeps)	Coût d'acquisition : 1 649,28 € par cycle Coût d'administration : 0 € (voie orale)
	ADT	Coût d'acquisition Erreur ! Signet non défini. : 1er cycle : 57,67€ par cycle Cycles ultérieurs : 60,12 € par cycle Coût d'administration : 2,36 € par cycle
	Prednisone	Coût d'acquisition (CPHSm) : 3,15 € par cycle Coût d'acquisition (CPRCm) : 6,29 € par cycle Coût d'administration : 0 € par cycle (voie orale)
abiratéron (générique) + ADT	abiratéron (générique)	Coût d'acquisition : 881,45 € par cycle Coût d'administration : 0 € (voie orale)
	ADT	Coût d'acquisition Erreur ! Signet non défini. : 1er cycle : 57,67€ par cycle Cycles ultérieurs : 60,12 € par cycle

		Coût d'administration : 2,36 € par cycle
	Prednisone	Coût d'acquisition (CPHSm) : 3,15 € par cycle Coût d'acquisition (CPRCm) : 6,29 € par cycle Coût d'administration : 0 € par cycle (voie orale)
docétaxel + ADT	docétaxel	Coût d'acquisition : 0 € (intra-GHS) Coût d'administration : 679,71 € par cycle
	ADT	Coût d'acquisition Erreur ! Signet non défini. : 1er cycle : 57,67€ par cycle Cycles ultérieurs : 60,12 € par cycle Coût d'administration : 2,36 € par cycle
	Prednisone	Coût d'acquisition (CPHSm) : 3,15 € par cycle Coût d'acquisition (CPRCm) : 6,29 € par cycle Coût d'administration : 0 € par cycle (voie orale)
ADT	ADT	Coût d'acquisition Erreur ! Signet non défini. : 1er cycle : 57,67€ par cycle Cycles ultérieurs : 60,12 € par cycle Coût d'administration : 2,36 € par cycle
JEVTANA + ADT ou cabazitaxel + ADT (CPRCm)	JEVTANA ou cabazi- taxel*	Coût d'acquisition : 2 712,59 € Coût d'administration : 679,71 € par cycle
	ADT	Coût d'acquisition : 57,67€ par cycle Coût d'administration : 2,36 € par cycle
	G-CSF (NEULASTA)	Coût d'acquisition : 898,88 € Coût d'administration : 9,3 € par cycle
	Prednisone	Coût d'acquisition (CPRCm) : 6,29 € par cycle Coût d'administration : 0 € par cycle (voie orale)

Tableau 51. Coût de suivi des traitements et de la pathologie par cycle au stade CPHSm - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – octobre 2023

	Coût par suivi	Coût par cycle
Initiation		
Traitements à base de docétaxel : – NUBEQA + docétaxel + ADT – docétaxel + ADT – ZYTIGA (princeps) + docétaxel + ADT et abiratérone (générique) + docétaxel + ADT, associations hors AMM (en analyse de sensibilité)	387,40 €	387,40 €
Traitements sans docétaxel : – XTANDI + ADT – ERLEADA + ADT – ZYTIGA (princeps) + ADT – abiratérone (générique) + ADT – ADT seule	370,29 €	370,29 €
6 premiers mois de suivi (un suivi tous les deux mois)		
Traitements à base de docétaxel et sans ZYTIGA ou abiratérone : – NUBEQA + docétaxel + ADT – docétaxel + ADT	168,22 €	84,11 €
Traitements à base de docétaxel et avec ZYTIGA ou abiratérone : – ZYTIGA (princeps) + docétaxel + ADT et abiratérone (générique) + docétaxel + ADT, associations hors AMM (en analyse de sensibilité)	176,32 €	88,16 €
Traitements sans docétaxel et sans ZYTIGA ou abiratérone : – XTANDI + ADT – ERLEADA + ADT – ADT seule	151,11 €	75,56 €
Traitements sans docétaxel et avec ZYTIGA ou abiratérone : – ZYTIGA (princeps) + ADT – abiratérone (générique) + ADT	159,21 €	79,61 €
Au-delà (4 suivis par an)		
Traitements à base de docétaxel : – NUBEQA + docétaxel + ADT – docétaxel + ADT – ZYTIGA (princeps) + docétaxel + ADT et abiratérone (générique) + docétaxel + ADT, associations hors AMM (en analyse de sensibilité)	164,17 €	50,51 €
Traitements sans docétaxel : – XTANDI + ADT – ERLEADA + ADT – ZYTIGA (princeps) + ADT – abiratérone (générique) + ADT – ADT seule	147,06 €	45,25 €

Tableau 52. Valorisation des événements indésirables (coût unitaire) - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – octobre 2023

Evénements	Code CIM 10	Libellé	Coût moyen agrégé €2022	Coût (€ 2022) + coûts de transport
Diminution du nombre de neutrophiles	D70	Agranulocytose	1 809,69 €	1 918,32 €
Diminution du nombre de leucocytes	D70	Agranulocytose	1 809,69 €	1 918,32 €
Neutropénie	D70	Agranulocytose	1 809,69 €	1 918,32 €
Neutropénie fébrile	D70	Agranulocytose	1 809,69 €	1 918,32 €
Hypertension	I10	Hypertension essentielle	1 043,93 €	1 152,55 €
Anémie	D649	Anémie sans précision	1 171,21 €	1 279,84 €
Pneumonie	J189	Pneumopathie sans précision	1 641,83 €	1 750,45 €
Hyperglycémie	R739	Hyperglycémie, sans précision	1 258,77 €	1 367,40 €
Augmentation en ALAT	R740	Augmentation des taux de transaminase et d'acide lactique déshydrogénase	893,45 €	1 002,07 €
Augmentation en ASAT	R740	Augmentation des taux de transaminase et d'acide lactique déshydrogénase	893,45 €	1 002,07 €
Leucopénie	D70	Agranulocytose	1 809,69 €	1 918,32 €
Prise de poids	R635	Prise de poids anormale	977,00 €	1 085,62 €
Infection du tractus urinaire	N390	Infection des voies urinaires, siège non précisé	1 879,92 €	1 988,54 €
Douleur au dos	M549	Dorsalgie	839,14 €	947,76 €
Syncope	R55	Syncope et collapsus	899,77 €	1 008,39 €
Hyponatrémie	E8718	Hypo-osmolarité et hyponatrémies, autres et sans précision	1 564,21 €	1 672,83 €
Fatigue	R53+2	Fatigue [asthénie]	856,33 €	964,95 €
Augmentation des PAL sanguines	R748	Anomalies d'autres taux d'enzymes sériques	718,21 €	826,83 €
Douleurs osseuses	M898	Autres maladies osseuses précisées	931,45 €	1 040,07 €

Tableau 53. Durée moyenne en nuitée des événements indésirables - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – octobre 2023

Evénements	Code CIM 10	Durée Moyenne de Séjours (DMS)
Diminution du nombre de neutrophiles	D70	5,24
Diminution du nombre de leucocytes	D70	5,24
Neutropénie	D70	5,24
Neutropénie fébrile	D70	5,24
Hypertension	I10	3,51
Anémie	D649	2,82
Pneumonie	J189	6,44
Hyperglycémie	R739	1,91
Augmentation en ALAT	R740	1,98
Augmentation en ASAT	R740	1,98
Leucopénie	D70	5,24
Prise de poids	R635	2,67
Infection du tractus urinaire	N390	7,34
Douleur au dos	M549	2,29
Syncope	R55	2,58
Hyponatrémie	E8718	6,86
Fatigue	R53+2	1,80
Augmentation des PAL sanguines	R748	0,92
Douleurs osseuses	M898	2,34

Tableau 54. Valorisation des coûts de transports (coût unitaire) - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – octobre 2023

Transport	N transports effectués en 2015	Montants remboursés en 2015	Coût moyen d'un trajet en €2015	Distribution
Ambulances	14 547 132	1 321 738 525 €	90,9 €	23%
Véhicule sanitaires légers (VSL)	20 860 009	684 841 667 €	32,8 €	33%
Taxis	27 919 779	1 366 326 774 €	48,9 €	44%
Coût agrégé en €2015	53,26 €			
Coût actualisé en €2022	54,31 €			
Coût aller-retour €2022	108,62 €			

Tableau 55. Valorisation des coûts de fin de vie (coût unitaire) - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – octobre 2023

GHM associé au code Z515	N séjours Scansanté 2020, Public	N séjours Scansanté 2020, Privé	Tarif PUBLIC (€2022)	Tarif PRIVE (€2022)	Coût moyen (€2022)	Distribution
23Z02Z Soins Palliatifs, avec ou sans acte	67 384	21 392	6 595,17 €	4 802,26 €	6 363,92 €	93%
23Z02T Soins Palliatifs, avec ou sans acte, très courte durée	5 883	1 040	583,81 €	450,42 €	580,26 €	7%
Coût moyen agrégé	5 945,52 €					
Coûts moyen agrégé actualisé avec transport €2022	6 054,14 €					

Synthèse des coûts du modèle

Tableau 56. Ressources consommés, coûts unitaires et coûts par cycle - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – octobre 2023

Ressource	Volume/fréquence	Coût unitaire	Coûts par cycle (28j)
Coûts d'acquisition (CPHSm)			
NUBEQA	4 comprimés de 300mg par jour	3 670,64 €	3 670,64 €
XTANDI	160 mg par jour (4 comprimés de 40mg) en une seule prise quotidienne	2 968,20 €	2 968,20 €
ERLEADA	240 mg par jour (quatre comprimés de 60mg) en une seule prise quotidienne	2 804,02 €	2 617,09 €
ZYTIGA (princeps)	1 000 mg par jour, soit deux comprimés de 500mg par jour en une seule prise quotidienne	1 767,09 €	1 649,28 €
abiratérone (générique)	1 000 mg par jour, soit deux comprimés de 500mg par jour en une seule prise quotidienne	944,41 €	881,45 €
docétaxel	75 mg/m ² , tous les 21 jours pendant 6 cycles.	Intra-GHS	Intra-GHS
ADT (tous traitements confondus)	Moyenne pondérée des différents traitements ADT (répartition selon l'avis des experts)	-	Premier cycle - Coût d'acquisition : 60,12 € Cycles ultérieurs - Coûts d'acquisition : 57,67 €
Coûts d'administration (CPHSm)			
docétaxel	75 mg/m ² , tous les 21 jours pendant 6 cycles.	509,78 €	679,71 €
ADT (tous traitements confondus)	Cf. posologies des différents traitements listés ci-dessus	7,00 €	2,36 €
Coûts d'acquisition des traitements concomitants (CPHSm)			
Prednisone	5 mg/jour	3,37 €	3,15 €
Coûts d'acquisition (CPRCm)			
docétaxel	Cf. Coûts d'acquisition CPHSm		
ADT			
ZYTIGA (princeps)			
abiratérone (générique)			
XTANDI			
JEVTANA	25 mg/m ² par perfusion de 1 heure toutes les 3 semaines	2 034,44 €	2 712,59 €

cabazitaxel	25 mg/m² par perfusion de 1 heure toutes les 3 semaines	2 034,44 €	
Coûts d'administration (CPRCm)			
docétaxel / JEV TANA et cabazitaxel	Cf. Coûts d'administration rapportés au stade CPHSm		
ADT (tous traitements confondus)			
Coûts d'acquisition des traitements concomitants (CPRCm)			
Prednisone	10 mg/jour (2 comprimés de 5 mg)	3,37 €	6,29 €
NEULASTA (G-CSF)	6 mg/cycles de JEV TANA (ou cabazitaxel)	674,16 €	898,88 €
Coûts d'administration des traitements concomitants (CPRCm)			
NEULASTA (G-CSF)	A chaque cycle de JEV TANA (ou cabazitaxel)	7,00 €	9,3 €
Coûts de suivi			
Coûts de suivi initiation (CPHSm)			Patients traités par : – NUBEQA + docétaxel + ADT ; – docétaxel + ADT ; – ZYTIGA (princeps) + docétaxel + ADT (hors AMM) ; – abiratérone (générique) + docétaxel + ADT (hors AMM) : 387,40 € Patients traités par : – XTANDI + ADT ; – ERLEADA + ADT ; – ZYTIGA (princeps) + ADT ; – abiratérone (générique) + ADT ; – docétaxel + ADT ; – ADT seule : 370,29 €
Coûts de suivi 6 premiers cycles (CPHSm)			Patients traités par : – XTANDI + ADT ; – ERLEADA + ADT ; – ADT seule : 75,56 € Patients traités par : – NUBEQA + docétaxel + ADT ; – docétaxel + ADT : 84,11 € Patients traités par : – ZYTIGA (princeps) + ADT ; – abiratérone (générique) ; – docétaxel + ADT : 79,61 €

			Patients traités par : – ZYTIGA (princeps) + docétaxel + ADT (hors AMM) ; – abiratérone (générique) + docétaxel + ADT (hors AMM) : 88,16 €
Coûts de suivi des cycles au-delà (CPHSm)	-	-	Patients traités par – NUBEQA + docétaxel + ADT ; – docétaxel + ADT ; – ZYTIGA (princeps) + docétaxel + ADT (hors AMM) ; – abiratérone (générique) + docétaxel + ADT (hors AMM) : 50,51 € Patients traités par – XTANDI + ADT ; – ERLEADA + ADT ; – ZYTIGA (princeps) + ADT ; – abiratérone (générique)+ ADT ; – ADT seule : 45,25 €
Coûts de suivi au stade CPRCm (patients traités par ZYTIGA (princeps) + ADT et abiratérone (générique) + ADT)			196,88 €
Coûts de suivi au stade CPRCm (patients traités par XTANDI + ADT)			192,02 €
Coûts de suivi au stade CPRCm (patients traités par JEVANA (ou générique) + ADT)			194,52 €
Coûts de suivi au stade CPRCm (patients traités par docétaxel + ADT)			194,52 €
Coûts des événements indésirables			
Diminution du nombre de neutrophiles		1 918,32 €	
Diminution du nombre de leucocytes		1 918,32 €	
Neutropénie		1 918,32 €	
Neutropénie fébrile		1 918,32 €	
Hypertension		1 152,55 €	
Anémie		1 279,84 €	
Pneumonie		1 750,45 €	
Hyperglycémie		1 367,40 €	

Augmentation en ALAT		1 002,07 €	
Augmentation en ASAT		1 002,07 €	
Leucopénie		1 918,32 €	
Prise de poids		1 085,62 €	
Infection du tractus urinaire		1 988,54 €	
Douleur au dos		947,76 €	
Syncope		1 008,39 €	
Hyponatrémie		1 672,83 €	
Fatigue		964,95 €	
Augmentation des PAL sanguines		826,83 €	
Douleurs osseuses		1 040,07 €	
Coûts de transports			
Transports		108,62 €	
Coûts de fin de vie			
Fin de vie	1 fois	6 054,14 €	

5.4. Données cliniques mobilisées

Les données cliniques nécessaires au calcul des coûts de l'impact budgétaire en analyse de référence sont similaires à celles utilisées dans l'analyse de l'efficacité et concernent :

- la durée passée dans le stade CPHSm et les durées de traitement au stade CPHSm : elles sont estimées sur la base des courbes de ttCROD des traitements de 1ère ligne, issues de l'analyse de l'efficacité (choix d'extrapolation de l'analyse de référence), une analyse de sensibilité considérant la deuxième loi testée dans le modèle d'efficacité est menée pour l'estimation de la ttCROD dans le modèle d'impact budgétaire ;
- la probabilité de décès : estimée sur la base des courbes de SG des traitements de 1ère ligne, issues de l'analyse de l'efficacité (choix d'extrapolation de l'analyse de référence), une analyse de sensibilité considérant la deuxième loi testée dans le modèle d'efficacité est menée pour l'estimation de la SG dans le modèle d'impact budgétaire ;
- les durées des traitements de 1ère ligne : estimées sur la base des courbes de ttCROD des traitements de 1ère ligne, issues de l'analyse de l'efficacité. Suite à l'échange technique, deux analyses de sensibilité afin de prendre en compte la courbe de Time to Off Treatment (ToT) disponible dans l'essai ARASENS pour NUBEQA + docétaxel + ADT et docétaxel + ADT. Ces données n'étant pas disponibles pour l'ensemble des comparateurs, des hypothèses ont dû être faites. Dans la 1ère analyse de sensibilité, nous avons fait l'hypothèse que ToT = PFS/ttCROD pour l'ensemble des comparateurs. Dans la deuxième, la ToT a été obtenue en appliquant le HR observé entre la ttCROD de NUBEQA + docétaxel + ADT et ses comparateurs à la ToT de NUBEQA + docétaxel + ADT.
- les durées des traitements au stade CPRCm : durées moyennes issues de la littérature (les mêmes que celles considérées dans l'analyse de l'efficacité) ;
- les données d'incidence des EI.

5.5. Présentation des résultats et exploration de l'incertitude

5.5.1. Présentation des populations

Tableau 57. Effectifs des nouveaux patients, par traitement et par année - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – octobre 2023

	Année 1	Année 2	Année 3	Année 4	Année 5	Total
Population cible	13 500	13 500	13 500	13 500	13 500	67 500
Population rejointe						
Scénario SANS NUBEQA + docétaxel + ADT						
NUBEQA + docétaxel + ADT	0	0	0	0	0	0
XTANDI + ADT	2 970	3 915	4 320	4 455	4 455	20 115
ERLEADA + ADT	3 375	4 050	4 455	4 590	4 590	21 060
docétaxel + ADT	945	675	675	675	675	3 645
ZYTIGA (princeps) + ADT	540	540	540	405	405	2 430
abiratéronne (générique) + ADT	1 620	1 620	1 620	1 620	1 620	8 100
ADT seule	4 050	2 700	1 890	1 755	1 755	12 150
Population rejointe						
Scénario AVEC NUBEQA + docétaxel + ADT						
NUBEQA + docétaxel + ADT	■	■	■	■	■	■
XTANDI + ADT	■	■	■	■	■	■
ERLEADA + ADT	■	■	■	■	■	■
docétaxel + ADT	■	■	■	■	■	■
ZYTIGA (princeps) + ADT	■	■	■	■	■	■
abiratéronne (générique) + ADT	■	■	■	■	■	■
ADT seule	■	■	■	■	■	■

Tableau 58. Effectifs des populations rejointes prévalentes, par traitement et par année (effectif en début d'année) - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – octobre 2023

	Année 1	Année 2	Année 3	Année 4	Année 5	Total
Population rejointe prévalente	████	████	████	████	████	████219
Population rejointe						
Scénario SANS NUBEQA + docétaxel + ADT						
NUBEQA + docétaxel + ADT	0	0	0	0	0	0
XTANDI + ADT	2 970	6 028	8 045	9 011	9 348	35 402
ERLEADA + ADT	3 375	6 654	8 983	10 214	10 702	39 928
docétaxel + ADT	945	1 336	1 429	1 417	1 406	6 533
ZYTIGA (princeps) + ADT	540	977	1 241	1 220	1 145	5 123
abiratérone (générique) + ADT	1 620	2 931	3 723	4 065	4 168	16 507
ADT seule	4 050	5 059	4 114	3 367	3 136	19 726
Population rejointe						
Scénario AVEC NUBEQA + docétaxel + ADT						
NUBEQA + docétaxel + ADT	████	████	████	████	████	████
XTANDI + ADT	████	████	████	████	████	████
ERLEADA + ADT	████	████	████	████	████	████
docétaxel + ADT	██	████	██	██	██	████
ZYTIGA (princeps) + ADT	██	██	████	████	████	████
abiratérone (générique) + ADT	████	████	████	████	████	████
ADT seule	████	████	████	████	████	████

5.5.2. Postes de coûts

Tableau 59. Coûts décomposés par postes de coûts et par traitement des deux scénarios de l'analyse (Scénario « sans NUBEQA ») - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – octobre 2023

	Année 1	Année 2	Année 3	Année 4	Année 5	Cumul
SCENARIO « SANS NUBEQA »						
XTANDI + ADT						
Pré-progression	64 117 590 €	163 793 680 €	253 953 123 €	318 469 467 €	358 950 849 €	1 159 284 708 €
Acquisition des traitements	████████	████████	████████	████████	████████	████████
Administration des traitements	██████	██████	██████	██████	██████	██████ €
Suivi de la pathologie en pré-progression	2 244 987 €	4 209 567 €	5 728 733 €	6 719 092 €	7 288 609 €	26 190 988 €
Evènements indésirables	197 031 €	259 723 €	286 591 €	295 547 €	295 547 €	1 334 439 €
Post-progression	20 893 454 €	70 211 390 €	123 013 578 €	165 870 217 €	195 887 870 €	575 876 510 €
Traitements ultérieurs	20 751 536 €	69 337 458 €	120 750 337 €	161 791 046 €	189 855 346 €	562 485 723 €
Suivi de la pathologie en post-progression	141 918 €	873 932 €	2 263 241 €	4 079 171 €	6 032 524 €	13 390 787 €
Fin de vie	610 518 €	2 522 159 €	5 320 900 €	8 492 199 €	11 657 776 €	28 603 553 €
TOTAL	████████	████████	████████	████████	████████	████████
ERLEADA + ADT						
Pré-progression	66 455 696 €	166 740 266 €	258 598 665 €	329 720 186 €	379 006 366 €	1 200 521 178 €
Acquisition des traitements	████████	████████	████████	████████	████████	████████
Administration des traitements	██████	██████	██████	██████	██████	██████
Suivi de la pathologie en pré-progression	2 585 123 €	4 651 284 €	6 363 640 €	7 588 749 €	8 382 082 €	29 570 878 €
Evènements indésirables	612 678 €	735 213 €	808 735 €	833 242 €	833 242 €	3 823 109 €

	Année 1	Année 2	Année 3	Année 4	Année 5	Cumul
Post-progression	16 870 594 €	56 945 550 €	100 255 424 €	138 107 200 €	167 279 400 €	479 458 170 €
Traitements ultérieurs	16 744 977 €	56 176 294 €	98 283 718 €	134 551 505 €	161 982 829 €	467 739 324 €
Suivi de la pathologie en post-progression	125 617 €	769 256 €	1 971 706 €	3 555 695 €	5 296 571 €	11 718 846 €
Fin de vie	683 174 €	2 751 629 €	5 646 120 €	8 886 584 €	12 108 126 €	30 075 633 €
TOTAL						
ZYTIGA (princeps) + ADT						
Pré-progression	7 223 766 €	16 762 655 €	24 347 304 €	28 145 566 €	29 504 464 €	105 983 754 €
Acquisition des traitements						
Administration des traitements						
Suivi de la pathologie en pré-progression	426 326 €	691 818 €	884 633 €	918 292 €	943 144 €	3 864 213 €
Evènements indésirables	239 535 €	239 535 €	239 535 €	179 651 €	179 651 €	1 077 906 €
Post-progression	2 037 354 €	6 665 659 €	11 143 065 €	14 351 732 €	15 970 121 €	50 167 930 €
Traitements ultérieurs	2 020 206 €	6 563 822 €	10 894 901 €	13 927 420 €	15 378 471 €	48 784 819 €
Suivi de la pathologie en post-progression	17 148 €	101 837 €	248 164 €	424 312 €	591 650 €	1 383 111 €
Fin de vie	109 412 €	420 945 €	808 894 €	1 182 711 €	1 479 143 €	4 001 105 €
TOTAL						
abiratéronne (générique) + ADT						
Pré-progression	12 863 354 €	29 069 738 €	41 994 210 €	51 421 240 €	58 107 955 €	193 456 496 €
Acquisition des traitements						-
Administration des traitements						

	Année 1	Année 2	Année 3	Année 4	Année 5	Cumul
Suivi de la pathologie en pré-progression	1 278 979 €	2 075 454 €	2 653 898 €	3 065 178 €	3 351 713 €	12 425 222 €
Evènements indésirables	718 604 €	718 604 €	718 604 €	718 604 €	718 604 €	3 593 020 €
Post-progression	6 112 061 €	19 996 979 €	33 429 194 €	44 446 750 €	52 909 454 €	156 894 436 €
Traitements ultérieurs	6 060 617 €	19 691 467 €	32 684 702 €	43 162 695 €	51 060 216 €	152 659 696 €
Suivi de la pathologie en post-progression	51 444 €	305 512 €	744 492 €	1 284 055 €	1 849 238 €	4 234 740 €
Fin de vie	328 235 €	1 262 835 €	2 426 681 €	3 622 061 €	4 750 261 €	12 390 073 €
TOTAL						
docétaxel + ADT						
Pré-progression	5 049 305 €	4 989 419 €	5 406 801 €	5 781 524 €	6 056 131 €	27 283 183 €
Acquisition des traitements						
Administration des traitements						€
Suivi de la pathologie en pré-progression	750 852 €	943 422 €	1 061 825 €	1 131 063 €	1 166 963 €	5 054 127 €
Evènements indésirables	1 419 391 €	1 013 850 €	1 013 850 €	1 013 850 €	1 013 850 €	5 474 792 €
Post-progression	8 574 464 €	23 831 295 €	32 718 202 €	37 984 634 €	40 992 382 €	144 100 977 €
Traitements ultérieurs	8 527 030 €	23 568 915 €	32 154 113 €	37 112 906 €	39 845 486 €	141 208 450 €
Suivi de la pathologie en post-progression	47 434 €	262 380 €	564 089 €	871 728 €	1 146 896 €	2 892 527 €
Fin de vie	230 277 €	817 603 €	1 413 619 €	1 967 555 €	2 451 913 €	6 880 967 €
TOTAL						
ADT seule						
Pré-progression	6 070 068 €	8 195 929 €	8 550 054 €	8 578 845 €	8 605 130 €	40 000 025 €

	Année 1	Année 2	Année 3	Année 4	Année 5	Cumul
Acquisition des traitements						
Administration des traitements						
Suivi de la pathologie en pré-progression	2 966 389 €	3 435 085 €	3 032 607 €	2 700 503 €	2 539 005 €	14 673 588 €
Evènements indésirables	1 327 012 €	884 675 €	619 272 €	575 038 €	575 038 €	3 981 035 €
Post-progression	50 528 286 €	126 126 972 €	144 182 460 €	133 907 683 €	122 921 882 €	577 667 282 €
Traitements ultérieurs	50 242 028 €	124 645 463 €	141 315 712 €	130 065 882 €	118 547 453 €	564 816 538 €
Suivi de la pathologie en post-progression	286 258 €	1 481 509 €	2 866 748 €	3 841 801 €	4 374 429 €	12 850 744 €
Fin de vie	1 243 972 €	4 288 278 €	6 885 471 €	8 569 313 €	9 602 158 €	30 589 193 €
TOTAL						

Tableau 60. Coûts décomposés par postes de coûts et par traitement des deux scénarios de l'analyse (Scénario « avec NUBEQA ») - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – octobre 2023

	Année 1	Année 2	Année 3	Année 4	Année 5	Cumul
SCENARIO « AVEC NUBEQA »						
NUBEQA + docétaxel + ADT						
Pré-progression	38 782 030 €	100 356 874 €	167 755 558 €	238 699 990 €	314 359 533 €	859 953 984 €
Acquisition des traitements						
Administration des traitements						
Suivi de la pathologie en pré-progression	998 373 €	1 956 216 €	2 896 980 €	3 927 469 €	5 019 277 €	14 798 314 €
Evènements indésirables	1 921 348 €	2 561 798 €	2 988 764 €	3 629 214 €	4 269 663 €	15 370 787 €
Post-progression	2 939 843 €	10 807 723 €	21 073 959 €	32 516 510 €	45 120 487 €	112 458 524 €
Traitements ultérieurs	2 917 754 €	10 668 991 €	20 698 309 €	31 793 041 €	43 949 519 €	110 027 615 €

	Année 1	Année 2	Année 3	Année 4	Année 5	Cumul
Suivi de la pathologie en post-progression	22 089 €	138 732 €	375 650 €	723 469 €	1 170 968 €	2 430 909 €
Fin de vie	201 933 €	844 607 €	1 824 318 €	3 049 602 €	4 501 936 €	10 422 396 €
TOTAL						
XTANDI + ADT						
Pré-progression	58 288 717 €	142 412 452 €	213 197 372 €	257 938 255 €	276 544 679 €	948 381 476 €
Acquisition des traitements						
Administration des traitements						
Suivi de la pathologie en pré-progression	2 040 897 €	3 592 430 €	4 755 072 €	5 337 890 €	5 464 715 €	21 191 003 €
Evènements indésirables	179 119 €	214 943 €	232 855 €	223 899 €	205 987 €	1 056 804 €
Post-progression	18 994 049 €	61 776 714 €	104 280 311 €	136 219 115 €	154 042 999 €	475 313 188 €
Traitements ultérieurs	18 865 033 €	60 995 408 €	102 314 235 €	132 760 757 €	149 063 986 €	463 999 419 €
Suivi de la pathologie en post-progression	129 016 €	781 306 €	1 966 076 €	3 458 358 €	4 979 013 €	11 313 769 €
Fin de vie	555 016 €	2 233 776 €	4 569 111 €	7 111 943 €	9 475 197 €	23 945 044 €
TOTAL						
ERLEADA + ADT						
Pré-progression	53 164 557 €	133 392 213 €	208 379 858 €	265 502 999 €	301 035 018 €	961 474 643 €
Acquisition des traitements						
Administration des traitements						
Suivi de la pathologie en pré-progression	2 068 099 €	3 721 027 €	5 151 155 €	6 090 959 €	6 597 347 €	23 628 587 €
Evènements indésirables	490 142 €	588 171 €	661 692 €	661 692 €	637 185 €	3 038 881 €

	Année 1	Année 2	Année 3	Année 4	Année 5	Cumul
Post-progression	13 496 476 €	45 556 440 €	80 573 591 €	111 288 304 €	133 591 915 €	384 506 725 €
Traitements ultérieurs	13 395 982 €	44 941 035 €	78 993 621 €	108 429 767 €	129 339 022 €	375 099 427 €
Suivi de la pathologie en post-progression	100 494 €	615 405 €	1 579 970 €	2 858 537 €	4 252 893 €	9 407 298 €
Fin de vie	546 539 €	2 201 303 €	4 531 668 €	7 152 081 €	9 699 641 €	24 131 233 €
TOTAL						
ZYTIGA (princeps) + ADT						
Pré-progression	7 223 766 €	16 762 655 €	24 347 304 €	28 145 566 €	29 504 464 €	105 983 754 €
Acquisition des traitements						
Administration des traitements						
Suivi de la pathologie en pré-progression	426 326 €	691 818 €	884 633 €	918 292 €	943 144 €	3 864 213 €
Evènements indésirables	239 535 €	239 535 €	239 535 €	179 651 €	179 651 €	1 077 906 €
Post-progression	2 037 354 €	6 665 659 €	11 143 065 €	14 351 732 €	15 970 121 €	50 167 930 €
Traitements ultérieurs	2 020 206 €	6 563 822 €	10 894 901 €	13 927 420 €	15 378 471 €	48 784 819 €
Suivi de la pathologie en post-progression	17 148 €	101 837 €	248 164 €	424 312 €	591 650 €	1 383 111 €
Fin de vie	109 412 €	420 945 €	808 894 €	1 182 711 €	1 479 143 €	4 001 105 €
TOTAL						
abiratéronne (générique) + ADT						
Pré-progression	12 863 354 €	29 069 738 €	41 994 210 €	51 421 240 €	58 107 955 €	193 456 496 €
Acquisition des traitements						
Administration des traitements						

	Année 1	Année 2	Année 3	Année 4	Année 5	Cumul
Suivi de la pathologie en pré-progression	1 278 979 €	2 075 454 €	2 653 898 €	3 065 178 €	3 351 713 €	12 425 222 €
Evènements indésirables	718 604 €	718 604 €	718 604 €	718 604 €	718 604 €	3 593 020 €
Post-progression	6 112 061 €	19 996 979 €	33 429 194 €	44 446 750 €	52 909 454 €	156 894 436 €
Traitements ultérieurs	6 060 617 €	19 691 467 €	32 684 702 €	43 162 695 €	51 060 216 €	152 659 696 €
Suivi de la pathologie en post-progression	51 444 €	305 512 €	744 492 €	1 284 055 €	1 849 238 €	4 234 740 €
Fin de vie	328 235 €	1 262 835 €	2 426 681 €	3 622 061 €	4 750 261 €	12 390 073 €
TOTAL						
docétaxel + ADT						
Pré-progression	3 606 646 €	3 868 497 €	3 546 169 €	3 652 474 €	3 770 244 €	18 444 031 €
Acquisition des traitements						
Administration des traitements						
Suivi de la pathologie en pré-progression	536 323 €	718 613 €	725 182 €	727 541 €	727 680 €	3 435 339 €
Evènements indésirables	1 013 850 €	811 080 €	608 310 €	608 310 €	608 310 €	3 649 862 €
Post-progression	6 124 617 €	17 502 466 €	23 853 652 €	25 863 422 €	26 550 410 €	99 894 568 €
Traitements ultérieurs	6 090 736 €	17 312 539 €	23 440 230 €	25 239 902 €	25 757 757 €	97 841 165 €
Suivi de la pathologie en post-progression	33 881 €	189 927 €	413 422 €	623 520 €	792 653 €	2 053 403 €
Fin de vie	164 484 €	596 711 €	1 033 315 €	1 382 884 €	1 663 696 €	4 841 090 €
TOTAL						
ADT seule						
Pré-progression	6 070 068 €	8 195 929 €	8 550 054 €	8 578 845 €	8 605 130 €	40 000 025 €

	Année 1	Année 2	Année 3	Année 4	Année 5	Cumul
Acquisition des traitements						
Administration des traitements						-
Suivi de la pathologie en pré-progression	2 966 389 €	3 435 085 €	3 032 607 €	2 700 503 €	2 539 005 €	14 673 588 €
Evènements indésirables	1 327 012 €	884 675 €	619 272 €	575 038 €	575 038 €	3 981 035 €
Post-progression	50 528 286 €	126 126 972 €	144 182 460 €	133 907 683 €	122 921 882 €	577 667 282 €
Traitements ultérieurs	50 242 028 €	124 645 463 €	141 315 712 €	130 065 882 €	118 547 453 €	564 816 538 €
Suivi de la pathologie en post-progression	286 258 €	1 481 509 €	2 866 748 €	3 841 801 €	4 374 429 €	12 850 744 €
Fin de vie	1 243 972 €	4 288 278 €	6 885 471 €	8 569 313 €	9 602 158 €	30 589 193 €
TOTAL						

Tableau 61. Coûts décomposés par postes de coûts des deux scénarios de l'analyse (Scénario « sans NUBEQA ») - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – octobre 2023

	Année 1	Année 2	Année 3	Année 4	Année 5	Cumul
SCENARIO « SANS NUBEQA »						
Pré-progression	161 779 777 €	389 551 686 €	592 850 155 €	742 116 828 €	840 230 896 €	2 726 529 344 €
Acquisition des traitements						
Administration des traitements						
Suivi de la pathologie en pré-progression	10 252 657 €	16 006 630 €	19 725 335 €	22 122 876 €	23 671 517 €	91 779 016 €
Evènements indésirables	4 514 250 €	3 851 600 €	3 686 587 €	3 615 932 €	3 615 932 €	19 284 301 €
Post-progression	105 016 214 €	303 777 845 €	444 741 922 €	534 668 217 €	595 961 107 €	1 984 165 306 €
Traitements ultérieurs	104 346 395 €	299 983 419 €	436 083 482 €	520 611 454 €	576 669 800 €	1 937 694 550
Suivi de la pathologie en post-progression	669 819 €	3 794 426 €	8 658 440 €	14 056 763 €	19 291 307 €	46 470 756 €

	Année 1	Année 2	Année 3	Année 4	Année 5	Cumul
Fin de vie	3 205 588 €	12 063 449 €	22 501 686 €	32 720 423 €	42 049 376 €	112 540 523 €
TOTAL						

Tableau 62. Coûts décomposés par postes de coûts des deux scénarios de l'analyse (Scénario « avec NUBEQA ») - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – octobre 2023

	Année 1	Année 2	Année 3	Année 4	Année 5	Cumul
SCENARIO « AVEC NUBEQA »						
Pré-progression	179 999 138 €	434 058 355 €	667 770 523 €	853 939 368 €	991 927 024 €	3 127 694 409 €
Acquisition des traitements						
Dont NUBEQA + docétaxel + ADT						
Autre						
Administration des traitements						
Dont NUBEQA + docétaxel + ADT	3 225 548 €	4 747 976 €	5 700 774 €	6 919 774 €	8 199 611 €	28 793 683 €
Autre	1 962 695 €	2 166 263 €	2 064 737 €	2 233 788 €	2 402 464 €	10 829 947 €
Suivi de la pathologie en pré-progression	10 315 386 €	16 190 642 €	20 099 526 €	22 767 831 €	24 642 881 €	94 016 267 €
Evènements indésirables	5 889 611 €	6 018 805 €	6 069 032 €	6 596 408 €	7 194 439 €	31 768 295 €
Post-progression	100 232 686 €	288 432 954 €	418 536 230 €	498 593 518 €	551 107 266 €	1 856 902 655 €
Traitements ultérieurs	99 592 356 €	284 818 726 €	410 341 709 €	485 379 465 €	533 096 423 €	1 813 228 679 €
Suivi de la pathologie en post-progression	640 330 €	3 614 228 €	8 194 521 €	13 214 053 €	18 010 843 €	43 673 976 €
Fin de vie	3 149 591 €	11 848 456 €	22 079 458 €	32 070 596 €	41 172 032 €	110 320 133 €
TOTAL						

5.5.3. Impact budgétaire

Tableau 63. Impact budgétaire (IB) relatif à l'introduction de NUBEQA chez les patients atteints de CPHSm - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – octobre 2023

Années	Année 1	Année 2	Année 3	Année 4	Année 5	Cumul
Pré-progression	18 219 361 €	44 506 669 €	74 920 368 €	111 822 541 €	151 696 128 €	401 165 066 €
IB lié aux coûts d'acquisition	████████	████████	████████	████████	████████	████████
IB lié aux coûts d'administration	████████	████████	████████	████████	████████	████████
IB lié aux coûts de suivi pré-progression	62 729 €	184 012 €	374 191 €	644 955 €	971 364 €	2 237 251 €
IB lié aux coûts des évènements indésirables	1 375 361 €	2 167 205 €	2 382 446 €	2 980 476 €	3 578 506 €	12 483 994 €
Post-progression	- 4 839 525 €	-15 559 886 €	-26 627 920 €	-36 724 527 €	-45 731 185 €	- 129 483 042 €
IB liés aux coûts des traitements ultérieurs	- 4 754 039 €	-15 164 694 €	-25 741 773 €	-35 231 989 €	-43 573 377 €	- 124 465 871 €
IB liés aux coûts de suivi post-progression	- 29 488 €	- 180 198 €	- 463 919 €	- 842 710 €	- 1 280 464 €	- 2 796 780 €
IB lié aux coûts de fin de vie	- 55 997 €	- 214 994 €	- 422 228 €	- 649 827 €	- 877 344 €	- 2 220 390 €
IB total	████████	████████	████████	████████	████████	████████

5.5.4. Analyses de sensibilité de l'analyse d'impact budgétaire

Analyse de sensibilité déterministe

Tableau 64. Résultats de l'analyse de sensibilité déterministe (10 paramètres ayant le plus d'influence) - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – octobre 2023

Paramètres	Valeur de référence	Analyses déterministes		Résultats (Variation en %)	
		Borne basse	Borne haute	Borne basse	Borne haute
Impact budgétaire en analyse de référence : ██████████ €					
Coûts d'acquisition					
NUBEQA	3 670,64 €	██████████ (-20%)	██████████ (+20%)	██████████ (-58%)	██████████ (+57%)
XTANDI	2 968,20 €	██████████ (-20%)	██████████ (+20%)	██████████ (+20%)	██████████ (-22%)
ERLEADA	2 804,02 €	██████████ (-20%)	██████████ (+20%)	██████████ (+16%)	██████████ (-17%)
JEVTANA	2 034,44 €	██████████ (-20%)	██████████ (+20%)	██████████ (+1%)	██████████ (-2%)
Données cliniques					
NUBEQA – HR ttCROD*	0,42	0,27 (IC 95%)	0,65 (IC 95%)	██████████ (+5%)	██████████ (-6%)
ERLEADA – HR SG	0,83	0,66 (IC 95%)	1,03 (IC 95%)	██████████ (-4%)	██████████ (+3%)
NUBEQA – HR SG	0,68	0,57 (IC 95%)	0,80 (IC 95%)	██████████ (+3%)	██████████ (-4%)
XTANDI – HR SG	0,84	0,66 (IC 95%)	1,06 (IC 95%)	██████████ (-4%)	██████████ (+3%)
XTANDI – HR ttCROD*	0,95	0,57 (IC 95%)	1,57 (IC 95%)	██████████ (+2%)	██████████ (-4%)
ERLEADA – HR ttCROD*	0,72	0,43 (IC 95%)	1,21 (IC 95%)	██████████ (+2%)	██████████ (-3%)

Analyse de sensibilité sur les choix structurants, les parts de marché et les hypothèses de prix de NUBEQA

Tableau 65. Résultats des analyses de sensibilité sur les choix et hypothèses de modélisation - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – octobre 2023

Paramètres	Analyse de sensibilité	Impact budgétaire (IB)	Variation de l'IB
Impact budgétaire en analyse de référence : [REDACTED] €			
Extrapolation de la survie globale (SG)	Extrapolation jointe des courbes de NUBEQA + docétaxel + ADT et de docétaxel + ADT (pour la SG et la ttCROD)	[REDACTED] €	-0,8%
	– docétaxel + ADT Extrapolation de la courbe de KM de l'essai ARASENS Fonction Gamma – Tous les autres traitements Utilisation du HR de la méta-analyse appliquée à la courbe extrapolée de docétaxel + ADT	[REDACTED] €	+0,7%
Extrapolation du temps jusqu'à résistance à la castration ou le décès (ttCROD)	– docétaxel + ADT Extrapolation de la courbe de KM de l'essai ARASENS Fonction Gamma – Tous les autres traitements Utilisation du HR de la méta-analyse appliquée à la courbe extrapolée de docétaxel + ADT	[REDACTED] €	-0,9%
Durée de traitement	docétaxel + ADT : 6 cycles de 21 jours NUBEQA + docétaxel + ADT : jusqu'à arrêt de traitement défini selon la courbe ToT Tous les autres traitements : jusqu'à progression (définie en fonction de la courbe de ttCROD)	[REDACTED] €	-4,2%
	docétaxel + ADT : 6 cycles de 21 jours NUBEQA + docétaxel + ADT : jusqu'à arrêt de traitement défini selon la courbe ToT Tous les autres traitements : jusqu'à arrêt de traitement (ToT obtenu en appliquant le HR observé entre la ttCROD de NUBEQA + docétaxel + ADT et ses comparateurs à la ToT de NUBEQA + docétaxel + ADT)	[REDACTED] €	-0,3%

Prise en compte des évènements indésirables (EI) dans le modèle	Non prise en compte des EI	██████████ €	-4,6%
Coût d'acquisition de NUBEQA	Coût -10% (3 303,58 €)	██████████ €	-29,0%
	Coût -20% (2 936,51 €)	██████████	-57,9%
	Coût -30% (2 569,45 €)	██████████ €	-86,9%
Parts de marché alternatives	Scénario présentant des parts de marché alternatives de pénétration de Nubeqa	██████████ €	+28,9%
Parts de marché alternatives	Scénario présentant des parts de marché alternatives (diminution de l'ADT)	██████████ €	-0,5%
Compareurs	Prise en compte de l'association ZYTIGA (princeps) + docétaxel + ADT et abiratérone (générique) + docétaxel + ADT (association hors AMM)	██████████ €	+8,5%

Figure 29. Diagramme de Tornado - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – octobre 2023



Table des annexes

Annexe 1.	Documents supports	112
Annexe 2.	Échange technique avec l'industriel	113

Annexe 1. Documents supports

L'analyse critique évalue la recevabilité de l'évaluation économique au regard du guide méthodologique en vigueur (HAS, 2020).

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

- rapport de présentation en vue d'une soumission à la CEESP (dépôt le 12/04/2023) ;
- rapport technique « Rapport technique de l'analyse d'efficacité de NUBEQA dans l'indication CPHSm » (version 12/04/2023) ;
- version électronique du modèle économique au format Excel (version déposée le 12/04/2023) ;
- rapport technique « Rapport technique de l'analyse d'efficacité de NUBEQA dans l'indication CPHSm » (version actualisée du 25/10/2023) ;
- version électronique du modèle économique au format Excel (version déposée le 25/10/2023) ;
- rapport technique « Rapport technique de l'analyse d'impact budgétaire de NUBEQA dans l'indication CPHSm » (version 12/04/2023) ;
- version électronique du modèle économique au format Excel (version 12/04/2023) ;
- rapport technique « Rapport technique de l'analyse d'impact budgétaire de NUBEQA dans l'indication CPHSm » (version actualisée du 25/10/2023) ;
- version électronique du modèle économique au format Excel (version déposée le 30/10/2023) ;
- réponses aux questions techniques adressées le 25/10/2023.

Des documents complémentaires ont également été fournis dans le dossier :

- bibliographies du rapport de présentation et des rapports techniques.

Annexe 2. Échange technique 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.

L'échange technique est à l'initiative du SEM et n'a pas vocation à être systématique. Il a pour objectif de questionner certains choix méthodologiques retenus par l'industriel, sans visée d'exhaustivité à ce stade de l'expertise.

Ce point d'étape du processus d'expertise du dossier par le service n'a pas valeur de validation des choix et hypothèses retenus par l'industriel.

Les approches recommandées par la CEESP sont développées dans les guides méthodologiques dédiés à l'évaluation économique et à l'analyse d'impact budgétaire.

Les éléments en gras doivent être traités en priorité. Lorsque des modifications de l'analyse de référence sont demandées dans le modèle d'efficience ou les modèles d'impact budgétaire, l'ensemble des analyses de sensibilité doivent être mises à jour.

Le(s) rapport(s) technique(s) et le(s) modèle(s) mis à jour à la suite de l'échange technique doit(ent) être fourni(s). Les données brutes et les programmes statistiques (économétriques) relatifs à l'estimation des scores d'utilités doivent être fournies. Le rapport technique doit être mis à jour en identifiant clairement les éléments modifiés.

Tout dossier incomplet entraînera sa suspension.

Analyse d'efficience

Contexte, documentation et généralités

1. Pouvez-vous partager une version définitive du CSR de l'étude ARASENS ainsi que les extractions brutes sous la forme de tables (certaines tables mentionnées ne sont pas disponibles – notamment au sujet des traitements antérieurs des patients) ?
2. Dans la synthèse des données de tolérance (2.2), il est expliqué que le détail et la description des EI sont décrits dans le rapport d'étude en annexe du dossier. Pouvez-vous indiquer précisément à quel endroit ?
3. Une actualisation des recommandations de l'Association Française d'Urologie (AFU) est disponible depuis le 16/11/2022, pouvez-vous nous transmettre ce document et les intégrer dans le rapport technique (prise en charge, sélection des comparateurs, etc.) ?

Explication : Ces nouvelles recommandations sont seulement citées page 5.

4. Pouvez-vous discuter systématiquement l'utilisation de sources associées à un faible niveau de preuve (ex. avis d'experts) et leur impact sur l'incertitude associée aux résultats du modèle ?
5. Pouvez-vous nous faire parvenir les potentiels supports partagés à l'occasion des échanges avec l'(les) expert(s) sollicité(s) et nous indiquer les questions posées ?

Données cliniques

6. Concernant la méta-analyse en réseau :

- a. pouvez-vous davantage décrire et discuter les études mobilisées dans la méta-analyse en réseau (à titre indicatif et non exhaustif : les caractéristiques des patients, le critère principal, etc.) ?
- b. pouvez-vous argumenter l'identification des facteurs modificateurs d'effet dans l'estimation des efficacités relatives ?
7. Une actualisation de la revue systématique de la littérature (RSL) sur laquelle repose la comparaison indirecte (datant de mai 2022) est attendue, et si nécessaire de la méta-analyse en réseau.

Choix structurant de l'évaluation

Population d'analyse

8. En analyse de référence, pouvez-vous compléter l'analyse conduite sur la population totale par des analyses en sous-population définies en fonction du volume tumoral des patients (bas/haut – tel que définies dans la note d'intérêt thérapeutique - cf. p. 27) et actualiser la prise en charge modélisée de ces patients en tenant compte des recommandations de l'AFU ?

Explication : les patients de l'indication de l'AMM semblent hétérogènes, leur prise en charge semble différer notamment en fonction de leur profil (âge...), des caractéristiques leur maladie (volume tumoral, localisation des métastases, nombre de métastases...).

L'AFU a partagé des recommandations dans la prise en charge du cancer de la prostate métastatique hormonosensible. Ces recommandations préconisent, pour la prise en charge standard, une intensification de la suppression androgénique (SAd) via la mise en place d'une hormonothérapie de nouvelle génération (HTNG). L'instauration d'un traitement par docétaxel en plus de l'association l'HTNG + Sad peut être discutée pour les patients d'emblée métastatiques de haut volume/haut risque.

9. Dans les analyses en sous-groupe, l'effet traitement n'était pas statistiquement significatif dans notamment 3 sous-groupes (population 65-74 ans, population asiatique, score de Gleason <8). Pouvez-vous discuter de l'origine et de l'impact potentiel de ces caractéristiques sur l'efficacité ?

Comparateurs

10. Pouvez-vous préciser la place des différents comparateurs dans la stratégie thérapeutique en fonction de la nature des métastases (synchrones / métachrones) et du volume tumoral des patients (bas et haut volume), notamment l'utilisation du docétaxel ?

Choix de modélisation

Population simulée

11. Pouvez-vous davantage discuter des différences entre les caractéristiques des patients des études ARASENS, TITAN, ARCHES et KANTAR, et de l'incertitude associée sur les résultats de l'analyse de l'efficacité liée notamment aux variables suivantes : le type de CPHSm, l'âge, le score ECOG, le score de Gleason ?

12. Pouvez-vous discuter de l'impact des différences observées entre la population simulée et la population française susceptibles d'être traitée par darolutamide sur les résultats de l'analyse de l'efficacité ?

Données d'efficacité (intégrées dans le modèle)

13. Pouvez-vous décrire précisément le temps jusqu'à progression clinique (tel que défini dans l'essai clinique CHAARTED) ainsi que la survie sans défaillance (telle que définie dans les essais STAMPEDE-2, STAMPEDE-3 et STAMPEDE-4) ?

14. Dans le cadre de la comparaison indirecte, l'estimation des survies sans progression spécifiques des comparateurs repose sur des critères hétérogènes. Pouvez-vous discuter de l'impact attendu sur les résultats de l'utilisation de critères alternatifs différents pour estimer la survie sans progression associés aux comparateurs (survie sans progression radiologique, temps jusqu'à progression clinique et survie sans défaillance) ?

Structure du modèle et modélisation

15. Pouvez-vous développer la présentation de la structure du modèle économique utilisé et justifier plus précisément la définition des états de santé ?

Explication : le fichier Excel (Modèle efficience) semble exposer des éléments non présentés dans le rapport d'efficience. Pouvez-vous présenter ces éléments et mettre à jour, si nécessaire, le rapport ?

Gestion de la dimension temporelle

16. Pouvez-vous proposer les analyses de sensibilité, systématiquement demandées, explorant l'incertitude associée à la persistance de l'effet traitement dans le temps ? Des analyses de scénarios correspondant aux hypothèses explicites suivantes sont attendues :

- a. effet traitement relatif nul après la période d'observation ;
- b. effet traitement relatif nul après la durée de traitement ;
- c. effet traitement relatif décroissant dans le temps.

17. Concernant l'estimation des courbes de survie de la SG et de ttCROD du bras docétaxel + ADT, en l'absence d'une justification solide en termes de pertinence clinique, la loi d'extrapolation ayant l'ajustement statistique le plus conservateur doit être privilégiée.

Explication : La distribution Weibull ne présente pas les meilleurs indicateurs des ajustements statistiques. De plus, aucun argument clinique solide n'est avancé pour démontrer la plausibilité clinique.

Evènements intercurrents

18. D'une manière générale dans le rapport technique, il est attendu la présentation des différents évènements intercurrents (notamment les arrêts de traitement et les traitements ultérieurs) pouvant survenir au cours de la modélisation, la formulation explicite et la justification des choix et hypothèses associés, et la réalisation d'analyses de sensibilité permettant d'explorer l'incertitude générée. En particulier :

- a. pouvez-vous exprimer clairement la source pour l'identification et la répartition des traitements ultérieurs ?
- b. des arrêts de traitement sont-ils modélisés ? Si oui, comment sont-ils modélisés ? Si non, pouvez-vous présenter une analyse en scénario permettant d'explorer l'incertitude relative à ce choix de modélisation ?

19. Concernant les événements indésirables (EI), pouvez-vous discuter du choix d'avoir retenu dans l'analyse seulement les EI de l'étude ARASENS et non l'ensemble des EI de grade ≥ 4 ayant une survenue d'au moins 1,5% des patients quel que soit le bras de traitement ?

Identification, mesure et valorisation des utilités

L'utilisation de données non collectées dans l'étude génère une forte incertitude, dont l'impact sur les résultats sera évalué après réception des réponses aux questions adressées lors l'échange technique.

20. Pouvez-vous justifier l'absence de recueil de questionnaire EQ-5D-5L lors de l'essai pivot ARASENS et discuter des résultats relatifs aux questionnaires collectés (notamment le BPI-SF et le NCCN-FACT-FPSI-17) ?

21. En l'absence de données de qualité de vie collectée :

- a. une argumentation approfondie justifiant l'utilisation des données d'utilité de l'avis économique de ERLEADA en analyse de référence est attendue ;
- b. pouvez-vous discuter de l'impact de la mobilisation des données de l'avis économique de ERLEADA sur les résultats notamment au regard des différences de caractéristiques des patients et de la définition de la progression entre les différents modèles ?

22. Concernant la méthode de valorisation des scores d'utilité, pouvez-vous préciser si un ajustement sur l'âge des patients a été pris en compte ? Le cas échéant, justifier le choix de la méthode utilisée et explorer l'incertitude relative à sa prise en compte dans le cadre d'analyses en scénario (utilisation d'une méthode alternative, absence d'ajustement des utilités sur l'âge des patients, etc.).

Identification, mesure et valorisation des coûts

23. En lien avec la question n°14, pouvez-vous discuter de l'impact sur la valorisation des coûts de l'utilisation de critères alternatifs différents pour estimer la survie sans progression associés aux comparateurs ?

24. Concernant les honoraires de dispensation, pouvez-vous justifier l'absence de valorisation d'honoraires de dispensation lié à l'âge dans un contexte où une partie de la population modélisée à plus de 70 ans ainsi que celui lié aux conditionnements trimestriels ?

25. Pouvez-vous clarifier la méthode de valorisation de l'administration du docétaxel et du cabazitaxel ?

26. Pouvez-vous justifier le choix de l'administration à 100% du pegfilgrastim pour le traitement de G-CSH (cf. p.63 du rapport technique - analyse de l'efficacité) ? Cette hypothèse se repose sur des avis d'efficacité précédents et, au vu du temps écoulé, ne représente pas une justification suffisante.

27. Dans le tableau 31, pouvez-vous ajouter l'honoraire de dispensation pour le G-CSF ?

28. Concernant la valorisation des actes de biologie, pouvez-vous utiliser la méthode recommandée dans le guide de la HAS ? Si cela n'est pas possible, une justification est attendue.

Validation

29. Pouvez-vous discuter des différences entre les résultats du modèle et ceux de l'essai ARASENS ?

30. Pouvez-vous comparer les hypothèses (efficacité, durée de traitement, lignes ultérieures etc.) et les résultats de l'avis d'efficacité déposé à la HAS avec ceux déposés dans les autres agences HTA afin de compléter l'exercice de validité croisée ?

Résultats

31. Pouvez-vous documenter la répartition des patients dans les différents états de santé au cours du temps ?

Analyses de sensibilité

32. Il est attendu une présentation détaillée des analyses de sensibilité déterministes et probabilistes dans le rapport ?
33. Concernant les résultats de l'ASD, pouvez-vous présenter l'ensemble des paramètres pour ASD et non seulement les 10 paramètres ayant le plus d'impact dans le tableau et le diagramme de Tornado ?
34. Pouvez-vous proposer une analyse de sensibilité en scénario explorant l'incertitude relative à l'intégration de la radiothérapie dans l'analyse de l'efficacité (en tenant compte de sa place dans les recommandations de l'AFU) ?

Analyses d'impact budgétaire

Lorsque l'analyse d'impact budgétaire est liée à l'analyse de l'efficacité, toute modification de l'analyse d'efficacité entraîne une modification adaptée de l'AIB.

Choix structurant de l'évaluation

Population cible

35. Pouvez-vous présenter une estimation de la population cible considérant des données d'incidence et de prévalence plus récentes ?
36. Pouvez-vous, décrire la population cible pour chaque année en tenant compte des évolutions possibles de son estimation ?

Part de marché

37. En lien avec la question portant sur les comparateurs inclus dans l'analyse de l'efficacité (question n°9), pouvez-vous actualiser l'estimation des parts de marché ?

Explication : au regard de la littérature, il n'est plus attendu qu'une prise en charge par suppression androgénique seule soit utilisé dans l'indication.

38. Pouvez-vous présenter différentes hypothèses relatives au rythme de pénétration du darolutamide sur le marché ?

Table des illustrations et des tableaux

Table des figures

Figure 1. Forest Plot de la survie globale - essai ARASENS - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – octobre 2023	36
Figure 2. Analyse post-hoc de la survie globale selon le volume tumoral (étude ARASENS, gel de base en date du 25 octobre 2021, population FAS) - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – octobre 2023	36
Figure 3. Structure du modèle à 3 états de santé - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – octobre 2023	39
Figure 4. Vérification de l'hypothèse des risques proportionnels pour le ttCROD de ARASENS - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – octobre 2023	39
Figure 5. Vérification de l'hypothèse des risques proportionnels pour la SG de ARASENS - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – octobre 2023	39
Figure 6. Fonctions d'extrapolation pour la survie globale – docétaxel + ADT - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – octobre 2023	41
Figure 7. Fonctions d'extrapolation pour la survie sans progression pour les patients traités par docétaxel + ADT - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – octobre 2023	42
Figure 8. Courbes extrapolées de survie globale (SG) et survie jusqu'à résistance à la castration ou décès (analyse de référence) - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – octobre 2023	43
Figure 9. Réseau de la méta-analyse (NMA) incluant ZYTIGA (princeps) + docétaxel + ADT (étude PEACE-1) - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – octobre 2023	61
Figure 10. Résultats de la frontière d'efficacité de l'analyse de référence (en coût/QALY) - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – octobre 2023	62
Figure 11. Diagramme de Tornado - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – octobre 2023	64
Figure 12. Représentation du nuage de points (analyse multi-options) - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – octobre 2023	65
Figure 13. Représentation du nuage de points (analyse versus abiratéron (générique) + ADT)) - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – octobre 2023	65
Figure 14. Représentation de la courbe d'acceptabilité multi-options - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – octobre 2023	66
Figure 15. Résultat de la frontière d'efficacité (analyse de sensibilité de l'analyse de référence – prix de ZYTIGA (princeps)) - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – octobre 2023	69
Figure 16. Nuage de points sur le plan coût-efficacité de l'analyse de sensibilité probabiliste multi-options de l'analyse où le prix de NUBEQA est diminué de 10% (1 000 itérations) - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – octobre 2023	70

Figure 17. Nuage de points sur le plan coût-efficacité de l'analyse de sensibilité probabiliste versus abiratérone (générique) + ADT de l'analyse où le prix de NUBEQA est diminué de 10% (1 000 itérations) - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – octobre 2023	71
Figure 18. Courbe d'acceptabilité multi-options de l'analyse où le prix de NUBEQA est diminué de 10% - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – octobre 2023	71
Figure 19. Nuage de points sur le plan coût-efficacité de l'analyse de sensibilité probabiliste multi-options de l'analyse où le prix de NUBEQA est diminué de 20% (1 000 itérations) - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – octobre 2023	72
Figure 20. Nuage de points sur le plan coût-efficacité de l'analyse de sensibilité probabiliste versus abiratérone (générique) + ADT de l'analyse où le prix de NUBEQA est diminué de 20% (1 000 itérations) - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – octobre 2023	73
Figure 21. Courbe d'acceptabilité multi-options de l'analyse où le prix de NUBEQA est diminué de 20% - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – octobre 2023	73
Figure 22. Nuage de points sur le plan coût-efficacité de l'analyse de sensibilité probabiliste multi-options de l'analyse où le prix de NUBEQA est diminué de 30% (1 000 itérations) - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – octobre 2023	74
Figure 23. Nuage de points sur le plan coût-efficacité de l'analyse de sensibilité probabiliste versus abiratérone (générique) + ADT de l'analyse où le prix de NUBEQA est diminué de 30% (1 000 itérations) - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – octobre 2023	75
Figure 24. Courbe d'acceptabilité multi-options de l'analyse où le prix de NUBEQA est diminué de 30% - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – octobre 2023	75
Figure 25. Relation prix-RDCR - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – octobre 2023	76
Figure 26. Relation prix-RDCR (avec prise en compte du prix de ZYTIGA (princeps)) - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – octobre 2023	77
Figure 27. Résultats de la frontière d'efficience - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – octobre 2023	78
Figure 28. Structure du modèle d'impact budgétaire - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – octobre 2023	84
Figure 29. Diagramme de Tornado - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – octobre 2023	110

Table des tableaux

Tableau 1. Synthèse des réserves sur l'étude d'efficience	8
Tableau 2. Synthèse des réserves sur l'étude d'impact budgétaire	9
Tableau 3. Contexte administratif	10
Tableau 4. Contexte clinique	11
Tableau 5. Essais cliniques en cours	11
Tableau 6. Présentation des comparateurs retenus - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – octobre 2023	37
Tableau 7. Caractéristiques des patients inclus dans l'essai ARASENS - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – octobre 2023	37
Tableau 8. Caractéristiques des patients inclus dans les essais TITAN et ARCHES - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – octobre 2023	38
Tableau 9. Caractéristiques des patients inclus dans l'étude KANTAR - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – octobre 2023	38
Tableau 10. Méthodes d'extrapolation utilisées pour l'estimation de la ttCROD et de la SG pour chacun des bras comparateurs - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – octobre 2023	40
Tableau 11. Critères AIC/BIC pour l'extrapolation de la survie globale (SG) des patients traités par docétaxel + ADT - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – octobre 2023	41
Tableau 12. Critères AIC/BIC et principaux résultats de survie pour l'extrapolation de la SSP des patients traités par docétaxel + ADT - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – octobre 2023	42
Tableau 13. Evénements indésirables considérés au stade CPHSm - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – octobre 2023	43
Tableau 14. Hypothèses et analyses de sensibilité spécifiques à l'évaluation de la qualité de vie - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – octobre 2023	44
Tableau 15. Ressources consommées et coûts unitaires - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – octobre 2023	44
Tableau 16. Validité interne, comparaisons des résultats du modèle à ceux de l'étude- Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – octobre 2023	47
Tableau 17. Comparaison des données de la SSPr/ttCROD et de la SG pour docétaxel + ADT (ARASENS extrapolé, STAMPEDE et CHAARTED) - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – octobre 2023	47
Tableau 18. Comparaison des données de progression (ttCROD ou SSPr) et de SG pour XTANDI + ADT (données modélisées vs. ARCHES) - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – octobre 2023	48
Tableau 19. Comparaison des données de progression (ttCROD ou SSPr) et de SG pour ERLEADA + ADT (données modélisées vs. TITAN) - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – octobre 2023	48

Tableau 20. Comparaison des données de progression (ttCROD ou SSPr) et de SG pour ZYTIGA (princeps) + ADT (données modélisées vs. LATITUDE) - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – octobre 2023	48
Tableau 21. Comparaison des données de progression (ttCROD ou SSPr) et de SG pour ADT seule (données modélisées vs. GETUG-AFU 15, ARCHES, TITAN, LATITUDE, STAMPEDE et CHAARTED) - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – octobre 2023	49
Tableau 22. Comparaison des choix méthodologiques des modèles ERLEADA, ZYTIGA et NUBEQA- Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – octobre 2023	49
Tableau 23. Comparaison des résultats des modèles de ERLEADA et ZYTIGA au modèle NUBEQA- Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – octobre 2023	51
Tableau 24. Analyses de sensibilité déterministes sur les choix structurants et les choix de modélisation - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – octobre 2023	52
Tableau 25. Analyses de sensibilité déterministes - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – octobre 2023	54
Tableau 26. Analyse de sensibilité probabiliste - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – octobre 2023	58
Tableau 27. Survie globale : HR des comparateurs vs. docétaxel + ADT (modèle FE) - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – octobre 2023	61
Tableau 28. ttCROD : HR des comparateurs vs. docétaxel + ADT (modèle RE) - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – octobre 2023	61
Tableau 29. Résultats de l'analyse principale de l'analyse de référence - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – octobre 2023	62
Tableau 30. Résultats de santé actualisés pour l'analyse de référence - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – octobre 2023	63
Tableau 31. Coûts par poste de coûts (actualisés) pour l'analyse de référence - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – octobre 2023	63
Tableau 32. Résultats associés à la variabilité des 10 paramètres ayant le plus d'impact sur le RDCR de NUBEQA + docétaxel + ADT vs. abiratéron (générique) + ADT dans l'analyse de référence. - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – octobre 2023	64
Tableau 33. Résultats des analyses de sensibilité sur les choix et hypothèses de modélisation - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – octobre 2023	66
Tableau 34. Résultats de l'analyse de sensibilité de l'analyse de référence prenant en compte le prix de ZYTIGA (princeps) au lieu de celui de abiratéron (générique) - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – octobre 2023	69
Tableau 35. Résultats de l'analyse où le prix de NUBEQA est diminué de 10% - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – octobre 2023	70
Tableau 36. Résultats de l'analyse où le prix de NUBEQA est diminué de 20% - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – octobre 2023	72
Tableau 37. Résultats de l'analyse où le prix de NUBEQA est diminué de 30% - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – octobre 2023	74

Tableau 38 : Résultats des analyses de sensibilité avec le prix de ZYTIGA (princeps) où le prix de NUBEQA est diminué de 10%, 20% et 30% - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – octobre 2023	76
Tableau 39. Résultats de l'analyse principale de l'analyse de scénario - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – octobre 2023	77
Tableau 40. Résultats de santé actualisés pour l'analyse de scénario - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – octobre 2023	78
Tableau 41. Coûts par poste de coûts (actualisés) pour l'analyse de scénario - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – octobre 2023	79
Tableau 42. Population rejointe incidente de NUBEQA chaque année sur l'horizon temporel - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – octobre 2023	80
Tableau 43. Parts de marché des traitements du CPHSm - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – octobre 2023	80
Tableau 44. Proportion des associations avec de la radiothérapie, pour chaque traitement - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – octobre 2023	80
Tableau 45. Présentation des comparateurs retenus- Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – octobre 2023	81
Tableau 46. Distribution des parts de marché dans le scénario « sans NUBEQA » - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – octobre 2023	82
Tableau 47. Distribution des parts de marché dans le scénario « avec NUBEQA » - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – octobre 2023	82
Tableau 48. Distribution des parts de marché dans le scénario « sans NUBEQA » (analyse de sensibilité) - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – octobre 2023	82
Tableau 49. Distribution des parts de marché dans le scénario "avec NUBEQA" (analyse de sensibilité) - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – octobre 2023	83
Tableau 50. Résumé de la prise en charge (acquisition et administration) des différents traitements pris en compte dans le modèle (stades CPHSm et CPRCm) - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – octobre 2023	85
Tableau 51. Coût de suivi des traitements et de la pathologie par cycle au stade CPHSm - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – octobre 2023	87
Tableau 52. Valorisation des événements indésirables (coût unitaire) - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – octobre 2023	88
Tableau 53. Durée moyenne en nuitée des événements indésirables - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – octobre 2023	89
Tableau 54. Valorisation des coûts de transports (coût unitaire) - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – octobre 2023	89
Tableau 55. Valorisation des coûts de fin de vie (coût unitaire) - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – octobre 2023	90
Tableau 56. Ressources consommés, coûts unitaires et coûts par cycle - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – octobre 2023	91

Tableau 57. Effectifs des nouveaux patients, par traitement et par année - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – octobre 2023	96
Tableau 58. Effectifs des populations rejointes prévalentes, par traitement et par année (effectif en début d'année) - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – octobre 2023	97
Tableau 59. Coûts décomposés par postes de coûts et par traitement des deux scénarios de l'analyse (Scénario « sans NUBEQA ») - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – octobre 2023	98
Tableau 60. Coûts décomposés par postes de coûts et par traitement des deux scénarios de l'analyse (Scénario « avec NUBEQA ») - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – octobre 2023	101
Tableau 61. Coûts décomposés par postes de coûts des deux scénarios de l'analyse (Scénario « sans NUBEQA ») - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – octobre 2023	105
Tableau 62. Coûts décomposés par postes de coûts des deux scénarios de l'analyse (Scénario « avec NUBEQA ») - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – octobre 2023	106
Tableau 63. Impact budgétaire (IB) relatif à l'introduction de NUBEQA chez les patients atteints de CPHSm - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – octobre 2023	107
Tableau 64. Résultats de l'analyse de sensibilité déterministe (10 paramètres ayant le plus d'influence) - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – octobre 2023	108
Tableau 65. Résultats des analyses de sensibilité sur les choix et hypothèses de modélisation - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – octobre 2023	109

Références bibliographiques

1. Haute Autorité de Santé. Avis économique de ZYTIGA [Internet]. 2018. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2018-11/zytiga_10072018_avis_efficience.pdf
2. Chi KN, Agarwal N, Bjartell A, Chung BH, Pereira de Santana Gomes AJ, Given R, et al. Apalutamide for Metastatic, Castration-Sensitive Prostate Cancer. *N Engl J Med*. 4 juill 2019;381(1):13-24.
3. Armstrong AJ, Szmulewitz RZ, Petrylak DP, Holzbeierlein J, Villers A, Azad A, et al. ARCHES: A Randomized, Phase III Study of Androgen Deprivation Therapy With Enzalutamide or Placebo in Men With Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer. *Journal of Clinical Oncology* [Internet]. 22 juill 2019 [cité 25 janv 2023]; Disponible sur: <https://ascopubs.org/doi/pdf/10.1200/JCO.19.00799?role=tab>
4. Gravis G, Fizazi K, Joly F, Oudard S, Priou F, Esterni B, et al. Androgen-deprivation therapy alone or with docetaxel in non-castrate metastatic prostate cancer (GETUG-AFU 15): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. févr 2013;14(2):149-58.
5. Fizazi K, Tran N, Fein L, Matsubara N, Rodriguez-Antolin A, Alekseev BY, et al. Abiraterone plus Prednisone in Metastatic, Castration-Sensitive Prostate Cancer. *N Engl J Med*. 27 juill 2017;377(4):352-60.
6. James ND, Sydes MR, Clarke NW, Mason MD, Dearnaley DP, Spears MR, et al. Addition of docetaxel, zoledronic acid, or both to first-line long-term hormone therapy in prostate cancer (STAMPEDE): survival results from an adaptive, multiarm, multistage, platform randomised controlled trial. *Lancet*. 19 mars 2016;387(10024):1163-77.
7. Sweeney CJ, Chen YH, Carducci M, Liu G, Jarrard DF, Eisenberger M, et al. Chemohormonal Therapy in Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer. *N Engl J Med*. 20 août 2015;373(8):737-46.
8. Erleada (apalutamide) Traitement des hommes adultes atteints d'un cancer de la prostate métastatique hormonosensible (mHSPC) en association avec un traitement par suppression androgénique [Internet]. [cité 10 août 2022]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2020-11/erleada__16072020_avis_economique_2.pdf
9. Zytiga (acétate d'abiratéron) traitement du cancer métastatique de la prostate hormono-sensible (mHSPC) à haut risque nouvellement diagnostiqué chez les hommes adultes [Internet]. [cité 10 août 2022]. Disponible sur: https://has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2018-11/zytiga_10072018_avis_efficience.pdf
10. Haute Autorité de Santé. Avis de Transparence ERLEADA ins. [Internet]. [cité 6 févr 2023]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-18482_ERLEADA_PIC_EI_AvisDef_CT18482.pdf
11. INCa. Panorama des cancers en France - édition 2023 [Internet]. 2023 [cité 30 nov 2023]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Expertises-et-publications/Catalogue-des-publications/Panorama-des-cancers-en-France-edition-2023>

Abréviations et acronymes

ACR	Analyse coût-résultat
ACU	Analyse coût-utilité
ADT	Traitement par suppression androgénique
AIC	Akaike information criterion
AFU	Association française d'urologie
AMI	Actes médicaux infirmiers
AMM	Autorisation de mise sur le marché
AS	Analyses de sensibilité
ASD	Analyse de sensibilité déterministe (ou DSA en anglais)
ASMR	Amélioration du service médical rendu
ASP	Analyse de sensibilité probabiliste (ou PSA en anglais)
ATU	Autorisation temporaire d'utilisation
AV	Année de vie
AVG	Année de vie gagnée
BIC	Bayesian information criterion
CADTH	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
CEESP	Commission d'évaluation économique et de santé publique
CNEDIMTS	Commission nationale d'évaluation des dispositifs médicaux et des technologies de santé
CrI	Intervalle de crédibilité
CSR	Clinical study report
CT	Commission de la transparence
CPHSm	Cancer de la prostate hormonosensible métastatique
CPRCm	Cancer de la prostate résistant à la castration métastatique
DEAI	Direction de l'Evaluation et de l'Accès à l'Innovation
DIC	Deviance information criterion
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EI	Evènement indésirable
EMA	European medicines agency
ENC	Etude Nationale de Coûts
EQ-5D-5L	EuroQol 5 Dimensions 5 Levels
FE	Fixed effect
FFS	Failure free survival
G-CSF	Facteur de stimulation des colonies de granulocytes
GHM	Groupe homogène de malade
GHS	Groupe homogène de séjour

HAS	Haute Autorité de Santé
HR	Hazard Ratio
HT	Horizon temporel
HTA	Health technology assessment
IFD	Indemnité forfaitaire de déplacement
IM	Intra-musculaire
IPC	Indice des prix à la consommation
IV	Intra-veineux
KM	Kaplan Meier
MAR	Méta-analyse en réseau
MAU	Majoration acte unique
NHS	National Health System
NR	Non renseigné
HTNG	Hormonothérapie de nouvelle génération
NICE	National Institute for Clinical Evidence
NMA	Network Meta Analysis (méta-analyse en réseau)
PPTTC	Prix public toutes taxes comprises
PSA	Prostate Specific Antigen
QALY	Quality-adjusted life year (i.e. année de vie pondérée par la qualité)
RCP	Résumé des caractéristiques produit
RDCR	Ratio différentiel coût résultat
RE	Random effect
rPFS	Radiographic progression free survival (survie sans progression radiographique)
SG	Survie globale
SLR	Systematic literature review
SMR	Service medical rendu
SPP	Survie post-progression
SSP	Survie sans progression
ToT	Time on treatment
ttCROD	Time to castration resistance or death (temps jusqu'à résistance à la castration ou décès)

Retrouvez tous nos travaux sur
www.has-sante.fr

