



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

**ÉVALUER
LES TECHNOLOGIES DE SANTÉ**

AVIS ECONOMIQUE

**PLUVICTO
(lutetium [177Lu]
vipivotide tetraxetan)**

Traitement des adultes atteints d'un cancer de la prostate progressif, métastatique résistant à la castration, exprimant l'antigène membranaire spécifique de la prostate (PSMA)

Validé par la CEESP le 18 juillet 2023

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'efficacité	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'efficacité : synthèse de l'analyse critique	12
3.2. Étude d'efficacité : synthèse des résultats et de l'analyse de l'incertitude	24
3.3. Analyse d'impact budgétaire : synthèse de l'analyse critique	27
3.4. Analyse d'impact budgétaire : synthèse des résultats et de l'analyse de l'incertitude	33
4. Complément C. Analyse d'efficacité	35
4.1. Choix structurants	35
4.2. Modélisation	36
4.2.1. Données cliniques ajustées sur les abandons	36
4.2.2. Population simulée	37
4.2.3. Mesure et valorisation des états de santé en utilité	51
4.2.4. Mesure et valorisation des coûts	55
4.2.5. Validation	61
4.3. Présentation des résultats et exploration de l'incertitude	64
4.3.1. Résultats dans l'analyse de référence	64
4.3.2. Analyse de l'incertitude dans l'analyse de référence	65
5. Complément D. Analyse d'impact budgétaire	70
5.1.1. Choix structurants de l'analyse d'impact budgétaire	70
5.1.2. Méthode et hypothèses	71
5.2. Présentation des résultats et exploration de l'incertitude	72
5.2.1. Résultats de l'analyse d'impact budgétaire	72
5.2.2. Analyses de sensibilité de l'analyse d'impact budgétaire	74
Table des annexes	76
Table des illustrations et des tableaux	88
Références bibliographiques	91

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 – juillet 2023 – ISBN : 978-2-11-172091-6

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 Advanced Accelerator Applications, soutient une demande de première inscription de PLUVICTO (lutetium [177Lu] vipivotide tetraxetan) sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services publics.

La demande de remboursement concerne la population des patients atteints d'un cancer de la prostate métastatique résistant à la castration (CPRCm), exprimant l'antigène membranaire spécifique de la prostate (PSMA), qui ont progressé après un traitement antérieur incluant une hormonothérapie de nouvelle génération (HTNG) et une chimiothérapie par taxane. La demande de remboursement est superposable à l'indication de l'AMM obtenue le 09/12/2022 en procédure centralisée.

L'industriel estime la population cible au maximum à 5 675 patients par an.

Le montant de l'indemnité maximale en ATU/post-ATU publiée et en accès précoce au 26/01/2023 était de 20 420€ TTC (20 000€ HT).

1.1.1.2. Revendications de l'industriel

L'industriel revendique :

- un service médical rendu important et une amélioration du service médical rendu libellé modérée (ASMR III) ;
- un RDCR de 355 002 €/QALY versus cabazitaxel + BSOC au prix de [REDACTED] € retenu dans la modélisation ;
- un impact budgétaire de [REDACTED] d'euros sur cinq ans au prix de [REDACTED] € retenu dans la modélisation.

Le chiffre d'affaires prévisionnel de PLUVICTO (lutetium [177Lu] vipivotide tetraxetan) pour l'ensemble de ses indications est estimé par l'industriel à [REDACTED] d'euros TTC sur la période correspondant à la 2^e année pleine de commercialisation.

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 et sont susceptibles de donner lieu à des extensions d'indication concernant le cancer de la prostate métastatique.

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

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

1.1.2. Sur l'analyse de l'efficience

L'objectif de l'analyse développée par l'industriel est d'établir l'efficience de PLUVICTO par rapport aux autres stratégies cliniquement pertinentes chez les patients adultes atteints d'un cancer de la prostate progressif, métastatique résistant à la castration, exprimant des récepteurs au PSMA, et ayant été traités par une chimiothérapie par taxane et par au moins une hormonothérapie anti-androgénique.

1.1.2.1. En ce qui concerne la conformité méthodologique

La méthode sur laquelle repose l'analyse coût-résultat du produit dans la population de l'indication est acceptable, bien qu'elle soulève 3 réserves importantes et 5 réserves mineures (cf. tableau de synthèse des réserves) portant sur :

- la méthodologie peu robuste de la méta-analyse en réseau conduisant à une incertitude difficilement explorable sur l'estimation de l'efficacité relative de PLUVICTO + BSOC *versus* les autres traitements ; cette incertitude est liée :
 - à l'absence de justification du non ajustement des données de l'essai VISION sur les abandons, pouvant biaiser les résultats ;
 - au procédé d'analyse de l'hétérogénéité non documenté et impact de l'hétérogénéité des populations insuffisamment discutée, pouvant modifier les résultats.
- la justification insuffisante de l'hypothèse de maintien de l'effet de PLUVICTO dans le temps et l'absence d'analyse de sensibilité en scénario explorant cette hypothèse.
- l'intégration de scores d'utilité indépendants du traitement non justifiée, et malgré la mise en évidence d'un effet statistiquement significatif entre le traitement et l'utilité dans le modèle multivarié intégrant la variable traitement.

1.1.2.2. En ce qui concerne l'efficience

Sous les hypothèses et choix méthodologiques retenus par l'industriel, en analyse de référence, PLUVICTO + BSOC est associé à un coût supplémentaire de 88 919 € et un bénéfice incrémental de 0,250 QALY (et 0,277 en années de vie) par rapport au cabazitaxel + BSOC, ce qui correspond à un RDCR de 355 002 €/QALY (et 321 002 €/AV) sur un horizon temporel de 5 ans.

Toutes choses égales par ailleurs, les principaux paramètres affectant la variabilité du RDCR sont :

- les scores d'utilité pré et post-progression de la maladie pour les deux traitements qui varient de -28% à +28% ;
- le prix de PLUVICTO : des baisses de prix de ■ % et ■ % amènent à des RDCR vs. cabazitaxel de 269 729 €/QALY et 232 555 €/QALY respectivement. Des baisses de prix plus importantes seraient nécessaires, dans le cas où l'efficacité relative observée en vie réelle serait inférieure à celle obtenue *via* la comparaison indirecte.

D'après les analyses de sensibilité probabilistes, il faudrait consentir à une disposition à payer de 690 000 €/QALY pour atteindre une probabilité de 80% que PLUVICTO + BSOC soit coût-efficace.

L'estimation du RDCR est associée à une incertitude difficilement explorable. En effet, en analyse de référence, celui-ci est conditionné :

- à l'estimation de l'effet relatif des traitements issue de la méta-analyse en réseau dont la méthodologie est jugée peu robuste du fait des données cliniques mobilisées, au procédé d'analyse de l'hétérogénéité non documenté et à la discussion insuffisante de l'impact de l'hétérogénéité des populations sur l'estimation des HR ;
- à une hypothèse non conservatrice de maintien de l'effet de PLUVICTO dans le temps insuffisamment justifiée et non testée en analyse de sensibilité en scénario ;

- à l'estimation du gain en QALY des traitements à partir d'un modèle multivarié supposant l'indépendance du score d'utilité au traitement reçu, dont la pertinence n'est pas justifiée au regard des observations dans l'essai VISION. Ceci engendre une incertitude sur l'estimation du gain en QALY des traitements. Lorsque des scores dépendants du traitement sont testés, le RDCR fluctue selon les hypothèses émises pour le cabazitaxel : de +18% à l'exclusion de cabazitaxel de la frontière d'efficacité.

L'efficacité de PLUVICTO + BSOC par rapport à l'olaparib chez les patients BRCA1/2 positifs ne peut pas être évaluée en raison de l'absence de données cliniques selon le statut BRCA1/2 dans l'essai VISION.

1.1.3. Sur l'analyse d'impact budgétaire

1.1.3.1. En ce qui concerne la conformité méthodologique

La méthode sur laquelle repose l'évaluation de l'impact budgétaire de PLUVICTO est acceptable, bien qu'elle soulève 2 réserves importantes et 3 réserves mineures (cf. tableau de synthèse des réserves) portant sur :

- l'estimation de la population cible, dont la méthode de calcul est peu fragile du fait des limites de la source de données documentant la proportion de patients éligibles à une nouvelle ligne de traitement et à l'absence d'analyse de sensibilité appropriée. Les résultats présentés dans cet avis sont les résultats mis à jour par le SEM en retenant la population cible de l'avis de la Commission de la transparence d'avril 2023 ;
- l'estimation des coûts issue de l'analyse de référence du modèle d'efficacité est incertaine compte tenu des limites liées à l'estimation des effets traitements relatifs et à la méthode d'extrapolation des courbes de survie dans l'analyse de l'efficacité .

1.1.3.2. En ce qui concerne l'impact budgétaire

En retenant la population cible estimée par la Commission de la transparence (5 675 patients/an), l'introduction de PLUVICTO dans la prise en charge génère un impact budgétaire estimé à [REDACTED] millions d'euros cumulés sur 5 ans, pour le traitement de [REDACTED] patients par PLUVICTO (soit [REDACTED] % de la population totale traitée).

Cet impact budgétaire correspond à une dépense totale sur 5 ans de [REDACTED] d'euros dans le scénario sans PLUVICTO, contre [REDACTED] dans le scénario où PLUVICTO serait disponible, soit une hausse d'environ 147% des dépenses de l'Assurance Maladie dans cette indication.

L'impact budgétaire sur les coûts d'acquisition représente 90,1% du montant de l'impact budgétaire total.

Les limites de la modélisation de l'efficacité soulevées dans le modèle d'efficacité s'appliquent également à l'analyse d'impact budgétaire, générant une incertitude non explorée autour du montant réellement économisé dans les différents états.

Toutes choses égales par ailleurs, les paramètres qui ont le plus d'influence sur l'impact budgétaire sont le prix, les parts de marché et la population rejointe de PLUVICTO. Les analyses de sensibilité montrent qu'une variation d'un de ces paramètres de +/-10% ou 20% affecte de façon proportionnelle l'impact budgétaire.

1.1.4. Conclusion de la commission

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

- au prix revendiqué de [REDACTED] TTC par flacon et sous les hypothèses retenues par l'industriel, PLUVICTO + BSOC est associé à un RDCR de 355 002 € par QALY gagné (321 002 €/AV gagnée) *versus* cabazitaxel +BSOC sur 5 ans ;
- le produit est coût efficace dans 80% des cas pour une disposition à payer d'environ 690 000 €/QALY ;
- ce RDCR est caractérisé par une incertitude en partie non explorable exigeant de l'interpréter avec prudence du fait notamment des limites liées la méthode d'estimation de l'efficacité relative et des scores d'utilité des traitements ;
- l'évaluation économique proposée ne permet pas d'évaluer l'efficacité de PLUVICTO chez les patients BRCA1/2 positifs en raison de l'absence de données cliniques selon le statut BRCA1/2 dans l'essai VISION ;
- au prix revendiqué, et en retenant la population cible estimée par la Commission de la transparence (5 675 patients/an), la mise à disposition de PLUVICTO dans l'indication engendrerait une augmentation de 147% de l'impact budgétaire sur 5 ans (soit [REDACTED] d'euros) pour le traitement de [REDACTED] patients par PLUVICTO.

1.1.5. Données complémentaires

Considérant les sources d'incertitude identifiées, les résultats l'analyse économique ont besoin d'être corroborés par des données visant notamment à :

- documenter l'efficacité à long terme et la qualité de vie, notamment au moyen de données comparatives recueillies en vie réelle ;
- affiner l'estimation de la population cible au moyen de données quant aux séquences de traitement dans l'indication.

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'efficience

Libellé de la réserve	-	+	++
Choix structurants			
Absence de discussion sur l'impact de la proportion de patients avec un score ECOG ≥ 2 supérieure en pratique clinique et pour lequel un effet traitement non significatif sur la survie globale est observé dans l'essai VISION.	-		
Modélisation			
Incertitude associée à l'effet relatif des traitements estimé dans la méta-analyse en réseau comptenu de :1) l'absence d'ajustement des données de l'essai VISION sur les abandons non justifiée 2) l'analyse incomplète de l'hétérogénéité des populations et impact non suffisamment discuté.		+	
Méthode d'extrapolation des courbes de survie qui expose à un risque de surajustement du fait de l'absence de corrélation entre les dynamiques des HR estimés par des polynômes fractionnaires et les points d'inflexion du modèle flexible extrapolant la survie de BSOC.	-		
Application de l'effet traitement relatif maintenu dans le temps insuffisamment justifiée et non testée en analyse de sensibilité en scénario.		+	
Application des coûts de traitements subséquents indépendamment de la proportion de patients dans l'état SPP à chaque cycle.	-		
Mesure et valorisation des états de santé			
Absence de justification sur la non-sélection d'un modèle multivarié intégrant les scores d'utilité dépendants du traitement malgré la démonstration d'une différence significative entre les traitements.		+	
Mesure et valorisation des coûts			
Hypothèse d'intégration d'un suivi de la maladie limité à 4 mois en SSPr non justifiée et générant de l'incertitude sur l'estimation des coûts de suivi dans cet état de santé.	-		
Résultats et analyses de sensibilité			
Choix arbitraires des bornes de variations des paramètres inclus dans les analyses de sensibilité déterministes insuffisamment justifiés malgré la disponibilité de certains IC95% (âge, scores d'utilité).	-		

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

Libellé de la réserve	-	+	++
Choix structurants			
Méthode d'estimation de la population cible peu robuste notamment 1) au regard des limites de la source de données documentant la proportion de patients éligibles à une nouvelle ligne de traitement et 2) de l'absence d'analyse de sensibilité appropriée.		+	
Estimation des coûts			

Libellé de la réserve	-	+	++
Estimation des coûts issue de l'analyse de référence du modèle d'efficience incertaine compte tenu des limites liées à l'estimation des effets traitements relatifs et à la méthode d'extrapolation des courbes de survie.		+	
Hypothèse d'intégration d'un suivi de la maladie limité à 4 mois en SSPr non justifiée et générant de l'incertitude sur l'estimation des coûts de suivi dans cet état de santé.	-		
Application de l'intégralité des coûts de traitements subséquents en année 1, indépendamment de la proportion de patients en SPP chaque année, qui génère une surestimation de ce poste de coûts pour chaque cohorte incidente.	-		
Application non justifiée du coût du test diagnostique uniquement aux patients traités par PLUVICTO plutôt qu'à toute la population cible du scénario « Avec PLUVICTO », qui conduit à une légère surestimation de l'impact budgétaire.	-		

2. Complément A. Contexte de la demande

Tableau 3. Contexte administratif*

Objet	Description
Traitement	PLUVICTO (lutécium (177Lu) vipivotide tétraxétan) 1000 MBq/mL solution injectable pour perfusion de 7,4 GBq par voie intraveineuse toutes les 6 semaines (±1 semaine) jusqu'à un maximum de 6 doses
Laboratoire	Advanced Accelerator Applications
Domaine thérapeutique	Oncologie
Motif de l'examen	Primo-inscription
Listes concernées	Collectivités et divers services publics (CSP L.5123-2)
Indication de l'AMM	AMM centralisée en date du 09/12/2022 : « En association avec une suppression androgénique et avec ou sans hormonothérapie inhibitrice de la voie des androgènes est indiqué pour le traitement de patients adultes atteints d'un cancer de la prostate métastatique, résistant à la castration (CPRCm), progressif, positif à l'antigène membranaire spécifique de la prostate (PSMA) qui ont été traités par hormonothérapie inhibitrice de la voie des androgènes et par chimiothérapie à base de taxane »
Indication demandée au remboursement	En association avec une suppression androgénique et avec ou sans hormonothérapie inhibitrice de la voie des androgènes est indiqué pour le traitement de patients adultes atteints d'un cancer de la prostate métastatique, résistant à la castration (CPRCm), progressif, positif à l'antigène membranaire spécifique de la prostate (PSMA) qui ont été traités par hormonothérapie inhibitrice de la voie des androgènes et par chimiothérapie à base de taxane
SMR revendiqué	Important
ASMR revendiquée	III
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	ATU nominative depuis le 14/06/2022 (4 patients traités). ATU de cohorte depuis le 01/12/2021 (599 patients traités). Accès précoce depuis le 13/07/2022 Indication : Traitement des adultes atteints d'un cancer de la prostate progressif, métastatique, résistant à la castration, exprimant des récepteurs au PSMA et qui ont été traités par une chimiothérapie par taxane (pour les patients éligibles) et au moins une hormonothérapie dite de seconde génération
Indemnité maximale d'ATU	Coût pour une dose de 7,4 GBq : 20 420 € TTC (20 000 € HT)
Prévisions par année sur 3 ans dans l'indication de la demande	Chiffre d'affaires (HT) : ██████ en année 1, ██████ en année 2, ██████ en année 3. Population rejointe : ██████ patients en année 1, ██████ patients en année 2, ██████ patients en année 3.
Population cible revendiquée CA annuel toutes indications confondues	Population cible : 5 675 au maximum par an CA dans l'indication : ██████ d'euros HT à 2 ans

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	<p>Le principe actif du PLUVICTO est le lutécium-177 vipivotide tétraxétan, il s'agit d'un radioligand thérapeutique constitué d'une part d'une molécule présentant une affinité de liaison à l'antigène PSMA, hautement exprimé dans la majorité des adénocarcinomes prostatiques et d'autre part de l'isotope radioactif (177Lu).</p> <p>La liaison du ligand PSMA-617 à la protéine PSMA conduit à une internalisation par endocytose de l'isotope radioactif (177Lu) et à une rétention de la charge radioactive dans la cellule cancéreuse. Une fois internalisé, l'isotope radioactif continue de se désintégrer et d'irradier les cellules tumorales voisines.</p>
Pathologie concernée	Cancer de la prostate métastatique résistant à la castration
Prise en charge thérapeutique	<p>La prise en charge du CPRCm en France repose sur deux options thérapeutiques, à savoir les HTNG et les chimiothérapies à base de taxane. En cas d'échec de ces traitements, le cabazitaxel (JEVTANA) représente une option thérapeutique.</p> <p>Dans le sous-groupe particulier avec mutations des gènes BRCA1/2 (retrouvée chez 13,6% des patients), l'olaparib (LYNPARZA) dispose d'une AMM en monothérapie.</p>
Place revendiquée dans la stratégie thérapeutique	PLUVICTO est un traitement du CPRCm en association à une suppression androgénique avec ou sans hormonothérapie inhibitrice de la voie des androgènes chez des patients exprimant des récepteurs au PSMA qui ont progressé après un traitement antérieur incluant une hormonothérapie inhibitrice de la voie des androgènes et une chimiothérapie par taxane.

Dans le dossier déposé auprès de la CT, l'industriel déclare 2 études cliniques en cours concernant l'aire thérapeutique. Des demandes d'extension sont susceptibles dans les 3 années à venir.

Tableau 5. Essais cliniques en cours

Nom de l'étude	Schéma de l'étude	Disponibilité des données
<p>PSMAfore</p> <p>(Inclusions terminées le 8 août 2022 – 234 patients par bras avec cross over de 58 patients du bras comparateur – MHRA PSUR)</p> <p>NCT04689828</p>	<p>Étude internationale multicentrique de phase III randomisée comparative en ouvert portant sur 450 patients (n=225 par bras) visant à démontrer la supériorité de [177Lu]Lu-PSMA-617 à un changement d'hormonothérapie inhibitrice de la voie des androgènes chez les patients atteints d'un CPRC en progression ayant été au préalable traités par une hormonothérapie mais n'ayant pas encore été exposés à une chimiothérapie à base de taxane tant au stade hormonosensible qu'au stade résistant à la castration de leur cancer.</p>	<p>Fin de l'étude estimée au 29/01/2025</p> <p>Dernière mise à jour le 12/12/2022i</p> <p>Résultats préliminaires communiqués le 5/12/2022ii</p>
<p>PSMAddition</p> <p>(Début inclusions le 22 juin 2021 – 159 patients / bras à la date du 22 Septembre 2022 – MHRA PSUR)</p> <p>NCT04689828</p>	<p>Étude internationale multicentrique de phase III randomisée comparative en ouvert portant approximativement sur 1126 patients comparant l'efficacité et la tolérance de [177Lu] Lu-PSMA-617 en association avec le meilleur traitement de référence (BSOC) au meilleur traitement de référence (BSOC)</p>	<p>Fin de collecte des données pour l'analyse du critère de jugement principal estimée au 28/08/2024</p> <p>Fin de l'étude estimée au 11/02/2026</p> <p>Dernière mise à jour du 9/12/2022iii</p>

3. Complément B. Tableaux de synthèse

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

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM	Réserve
Objectif		
Évaluer l'efficacité de PLUVICTO par rapport aux autres stratégies cliniquement pertinentes chez les patients adultes atteints CPRCm exprimant l'antigène PSMA, ayant été traités par une chimiothérapie par taxane et par au moins une hormonothérapie anti-androgénique.	L'objectif de l'analyse est cohérent avec l'AMM et l'indication de la demande de remboursement.	Aucune
Choix structurants		
Type d'analyse : analyse coût-utilité (ACU) + analyse coût-efficacité (ACE)	Les types d'analyses sont conformes aux recommandations méthodologiques.	Aucune
Perspective : collective	Compte-tenu de l'absence de considération des conséquences pour l'ensemble des personnes ou institutions impliquées dans la prise en charge globale, dans le secteur domestique et médico-social, la perspective retenue est en réalité une perspective collective « restreinte au système de santé ».	Aucune
Horizon temporel : 5 ans (durée déterminée) Le choix de l'horizon temporel (HT) repose sur : <ul style="list-style-type: none"> – l'âge moyen des patients dans l'essai pivot (70 ans) et l'espérance de vie à la naissance en France ; – la survie globale (SG) inférieure à 5 ans en Suède (Mehtala et al. 2019) et en Allemagne (Notohardjo et al. 2020) dans l'indication étudiée ; – les HT choisis dans les évaluations économiques réalisées en Europe ou en Amérique du Nord dans l'indication étudiée (Peters et al. 2018 ; Barqawi et al. 2019). <i>Analyses de sensibilité : 2 ans (modification de la frontière d'efficacité : RDCR PLUVICTO vs. BSOC de 407 001€/QALY), 8 ans (RDCR PLUVICTO vs. cabazitaxel-0,1%), 10 ans (RDCR -0,2%)*</i> <i>*les variations de RDCR sont par défaut présentées vs cabazitaxel.</i>	Acceptable au regard du pronostic défavorable du CPRCm.	Aucune
Actualisation : 2,5%	Le taux d'actualisation est conforme aux recommandations méthodologiques.	Aucune

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM	Réserve
<p><i>Analyses de sensibilité : 0% (RDCR -1,6%), 4,5% (RDCR +1,3%)</i></p> <p>Population d'analyse : patients adultes atteints d'un CPRCm exprimant le PSMA, ayant été traités par une chimiothérapie par taxane et par au moins une hormonothérapie anti-androgénique.</p> <p>Sous-population d'analyse : absence d'analyse de la sous-population de patients BRCA1/2 positifs pour lesquels la prise en charge est différente. Ce choix est justifié par l'absence de données d'efficacité sur ce statut mutationnel dans l'essai clinique VISION. Lors de la période de recrutement des patients dans l'essai VISION, les résultats de l'étude PROfound, évaluant olaparib chez les patients atteints de cancer de la prostate et BRCA1/2 positifs, n'étaient pas connus (De Bono et al. 2020).</p>	<p>La population d'analyse correspond à l'indication pour laquelle une ASMR III est revendiquée.</p> <p>L'absence d'analyse en sous-population chez les patients BRCA1/2 positifs est justifiée par l'absence de données d'efficacité pour cette sous-population dans l'essai clinique VISION.</p> <p>La proportion de patients atteints d'un CPRCm et BRCA1/2 positifs représenterait environ 13,6% des patients de l'indication de PLUVICTO (Avis Commission de la Transparence d'olaparib 2021). Selon les données de l'accès précoce de PLUVICTO, 4,4% des patients ont reçu un traitement antérieur par olaparib.</p> <p>L'efficacité de PLUVICTO dans la sous-population de patients mutés BRCA1/2 ne peut pas être évaluée. Malgré la faible proportion de patients BRCA1/2 positifs, il n'est pas exclu que la réalisation d'analyse en sous-population selon le statut mutationnel puisse modifier les résultats de l'analyse de référence.</p>	Aucune
<p>Options comparées</p> <p>L'identification des interventions comparées repose sur :</p> <ul style="list-style-type: none"> – les recommandations du CCAFU (Comité de Cancérologie de l'Association française d'urologie) ; – l'observation de la pratique clinique française en 2^e ligne et plus à partir des résultats de l'étude de marché TRINITY, menée par l'industriel. Le recours aux données de 2^e ligne est justifié au regard de la place revendiquée de PLUVICTO dès la 1^{ère} ligne de traitement. L'industriel reconnaît néanmoins qu'une faible proportion de patients reçoit à la fois un traitement par HTNG et un taxane au stade hormonosensible (Leith et al. 2022). <p><i>Les interventions retenues en analyse de référence sont :</i></p> <ul style="list-style-type: none"> – Intervention évaluée : PLUVICTO en association au meilleur traitement de référence (BSOC) – Comparateurs : <ul style="list-style-type: none"> • BSOC seul • cabazitaxel + BSOC <p>La composition des traitements qui constituent le BSOC dans les bras PLUVICTO + BSOC et BSOC seul repose sur les données de l'essai VISION (cf. Tableau 7).</p>	<p>Options comparées et composition des bras BSOC</p> <p>L'identification des interventions comparées à partir des recommandations du CCAFU est acceptable.</p> <p>Dans l'essai VISION, environ 80% des patients avaient reçu ≥ 3 traitements systémiques antérieurs. La source de données informant sur les distributions des options thérapeutiques disponibles en pratique clinique n'a ainsi pas été mobilisée à la même ligne de traitement que celle de la population simulée. Néanmoins, au regard des données de l'étude TRINITY, la répartition des traitements est relativement similaire en 2^e et 3^e ligne et plus. Ce choix n'est pas de nature à modifier les conclusions quant aux options thérapeutiques retenues dans l'analyse.</p> <p>La transposabilité de la composition des BSOC à la pratique française a été discutée à partir de la publication des résultats de l'essai VISION (Sartor et al. 2021), dont les données ne correspondent pas à celles finalement retenues dans le modèle Excel. Les données d'une analyse spécifique sur les traitements des BSOC sont utilisées dans la modélisation, sans que celles-ci ne soient décrites, ni discutées par l'industriel dans son rapport.</p> <p>Sur la base de la publication de Sartor et al. (2021), les taux d'utilisation des traitements sont comparables, à l'exception du taux d'utilisation des HTNG, plus faible dans l'accès</p>	Aucune

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM	Réserve
<p>En l'absence de données pour le comparateur externe cabazitaxel, les traitements observés dans l'étude VISION tous bras confondus, ont été retenus.</p> <p>La composition des BSOC a été comparée aux données d'accès précoce de PLUVICTO pour discuter sa transposabilité à la pratique courante française.</p> <p>– <i>Comparateurs exclus</i> :</p> <ul style="list-style-type: none"> • olaparib qui dispose d'une AMM « en monothérapie pour le traitement des patients adultes atteints d'un CPRCm, avec mutation des gènes BRCA1/2 germinale et/ou somatique et qui ont progressé après un traitement antérieur incluant une HTNG » ; • radium 223 qui dispose d'une AMM « en cas de métastases osseuses symptomatiques et sans atteintes viscérales après deux lignes de traitements antérieurs ». <p><i>Analyses de sensibilité : inclusion d'olaparib (modification de la frontière d'efficience : RDCR PLUVICTO vs. olaparib de 4 347 574€/QALY), taux de recours des HTNG observé en pratique courante (RDCR -0,4%)</i></p>	<p>précoce (56,8% dans l'essai VISION <i>versus</i> 25,6% en pratique clinique française). Seul l'impact sur les coûts peut être testé, et apparaît marginal d'après l'analyse de sensibilité en scénario testant le taux de recours aux HTNG en vie réelle.</p> <p>Exclusion d'olaparib et du radium 223</p> <p>Olaparib est un comparateur pertinent de PLUVICTO dans la sous-population BRCA1/2 positif. Le choix d'exclure ce comparateur de l'analyse de référence est acceptable compte-tenu de l'impossibilité de mener des analyses en sous-population robustes selon le statut BRCA1/2 et de la proportion limitée de patients concernés.</p> <p>Une analyse de sensibilité en scénario a été menée afin de déterminer l'impact de l'intégration d'olaparib sur les résultats de l'analyse de référence, en considérant que l'efficacité de la population totale (ITT) de l'essai VISION est répliquable à la population BRCA1/2 positif. Cette analyse conduit à une modification de la frontière d'efficience et à un RDCR de 4,3 millions €/QALY <i>versus</i> cabazitaxel. En l'absence de données d'efficacité spécifiques à la sous-population BRCA1/2 positif, la portée de ce scénario est limitée. Si l'efficacité de PLUVICTO chez les patients BRCA1/2 positifs venait à être différente que celle observée dans la population ITT, l'impact sur les résultats pourrait être différent, néanmoins aucune donnée ne permet de faire de telles hypothèses.</p> <p>Le radium 223 est un comparateur pertinent pour les personnes présentant des métastases osseuses symptomatiques uniquement. Son exclusion est néanmoins acceptable compte-tenu de la faible proportion de patients répondant aux caractéristiques de l'AMM dans la ligne de traitement étudiée (inférieure à 10%).</p>	

Modélisation

Population simulée : les caractéristiques des patients à l'entrée du modèle correspondent à la population FAS de l'essai clinique VISION âge moyen : 70 ans ; poids : 88 kg ; PSA à l'inclusion : 321,8 ng/mL ; nombre moyen de lignes antérieures : 5,3 (cf Tableau 11).

Analyse de la représentativité : comparaison des caractéristiques des patients de la population simulée (âge, score ECOG, score Gleason, localisation des métastases, taux PSA, et historiques des traitements) à :

- la cohorte de patients français de l'étude TROPIC (essai de phase III randomisé international, ayant comparé l'efficacité du cabazitaxel à la

Le choix des études retenues pour analyser la représentativité est acceptable. Les données des patients traités dans le cadre de l'ATUc/Accès Précoce de PLUVICTO auraient toutefois dû être comparées (787 patients inclus dont 664 patients traités durant la période cumulée du 01/12/2021 au 31/01/2023).

La comparaison des patients français des études TROPIC et FUJI à la population simulée suggère que les caractéristiques démographiques telles que l'âge et les métastases osseuses sont comparables. Toutefois, des différences sont observées concernant :

- *le score ECOG* : proportion de patients avec un score ECOG ≥ 2 plus importante dans l'étude FUJI et l'accès précoce de PLUVICTO (38,9% dans l'étude FUJI, 14,7% dans l'accès précoce *versus* 7,6% dans l'essai VISION). Cette différence n'est pas

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM	Réserve
<p>mitoxantrone, chez les patients porteurs d'adénocarcinome de la prostate métastatique en progression pendant ou après docétaxel);</p> <ul style="list-style-type: none"> – la population de l'étude post-inscription du cabazitaxel (étude observationnelle française FUJI). Dans cette étude, le nombre de lignes de traitement antérieures diffèrent avec 43,4% de patients ayant reçu au moins une 3^e ligne de traitement dans l'étude FUJI, versus respectivement 95,8% et 94,6% des patients dans les bras PLUVICTO + BSOC et BSOC. L'industriel explique cette différence par l'évolution de la prise en charge au stade plus précoce. <p><i>Analyse de sensibilité : surface corporelle de 1,7 m² (RDCR +2,3%), poids moyen de la population française (RDCR -+2,6%).</i></p> 	<p>discutée par l'industriel. Les résultats de l'analyse en sous-groupe indiquent que le HR correspondant au score ECOG ≥ 2 n'est pas statistiquement significatif pour la SG. Ceci suggérerait une incertitude sur l'effet du traitement par rapport au score ECOG en vie réelle.</p> <ul style="list-style-type: none"> – <i>le score de Gleason</i> : proportion de patients ayant un score de Gleason compris entre 8 et 10 est de 59,4% dans l'essai VISION, comparativement à 49,1% dans l'étude FUJI. Cette différence n'est pas discutée par l'industriel. En l'absence d'analyse en sous-groupe conduite selon le score de Gleason, il n'est pas possible de déterminer l'impact de cette différence sur les résultats. 	Mineure
<p>Modèle : modèle de survie partitionnée</p> <p>États du modèle :</p> <ul style="list-style-type: none"> – « Survie sans progression radiologique » (SSPr) ; – « Survie après progression » (SPP) ; – « Décès ». <p>La structure du modèle est présentée dans la Figure 2.</p>	Le choix de la structure du modèle est acceptable compte tenu de l'histoire naturelle de la maladie et des données disponibles dans l'essai clinique VISION.	Aucune
<p>Événements intercurrents</p> <p>Effets indésirables (EI)</p> <ul style="list-style-type: none"> – EI de grade 3 et 4 observés dans les essais VISION et CARD (De Wit et al. 2019) ; – impact sur l'utilité et les coûts modélisé en une fois à l'entrée du modèle. <p>Événements squelettiques symptomatiques (ESS) :</p> <ul style="list-style-type: none"> – impact sur l'utilité et les coûts modélisé au 1^{er} cycle du modèle ; – la survenue des ESS et leurs distributions est spécifique du traitement reçu. <p><i>Analyse de sensibilité : distribution ESS moyenne identique entre les bras (RDCR 0,1%)</i></p> <p>Arrêts de traitement : correspondant à l'arrêt de traitement pour autre raison que la progression de la maladie dans le modèle.</p> <p>Traitements subséquents :</p>	<p>Effets indésirables : le choix de retenir les EI de grade 3-4 est acceptable, compte tenu du risque d'hospitalisation et par conséquent de l'impact sur les coûts. L'hypothèse selon laquelle les impacts des EI sont appliqués au 1^{er} cycle du modèle est acceptable.</p> <p>Événements squelettiques symptomatiques : contrairement à ce qui est présenté dans le rapport, les coûts liés aux ESS sont pris en compte à chaque cycle.</p> <p>Le choix de considérer une survenue des ESS spécifique du traitement reçu est acceptable compte-tenu de la démonstration du bénéfice clinique dans l'essai VISION.</p> <p>Le choix de considérer la distribution des ESS spécifique du traitement reçu n'est pas justifié par l'industriel. Toutefois, ce choix est testé en analyse de sensibilité en scénario et l'impact sur les résultats est négligeable.</p> <p>Arrêts de traitement : la méthode est acceptable.</p> <p>Traitements subséquents : le choix de considérer les traitements subséquents observés dans les essais VISION et CARD est justifié compte-tenu de la prise en considération de leur efficacité dans les données de survie modélisées.</p>	

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM	Réserve
<ul style="list-style-type: none"> – traitements observés dans les essais VISION et CARD, modélisé en une fois à l'entrée du modèle. 	<p>L'application des coûts des traitements subséquents en une fois dans le modèle ne permet pas de tenir compte de la proportion de patients en SPP au cours du temps dans chaque bras de traitement et de l'actualisation des coûts. Ce choix n'est ni discuté, ni exploré dans une analyse de sensibilité. Toutefois, la proportion de patients en SPP étant plus faible dans le bras PLUVICTO que dans les bras comparateurs, ce choix est défavorable au traitement évalué, et impacte uniquement les coûts.</p>	Mineure
<p>Gestion de la dimension temporelle</p> <p>Durée de simulation : 5 ans</p> <p>Cycles : 1 semaine, sans correction de demi-cycle</p> <p>Hypothèses d'extrapolation :</p> <ul style="list-style-type: none"> – Bras BSOC : les données observées pour le bras BSOC sont ajustées par une fonction paramétrique permettant leur extrapolation au-delà du suivi de l'essai clinique VISION dont le suivi médian est de 20,9 mois ; – Autres comparateurs : hypothèse d'un effet traitement relatif dépendant du temps versus BSOC-HTNG du fait du rejet de l'hypothèse des risques proportionnels pour une étude pour la SG (COU-AA-301) et 3 études pour la SSPr (VISION, PROfound et TROPIC) ; – L'effet traitement relatif non constant dans le temps est appliqué sur toute la durée de la simulation ; – Les scores d'utilité sont invariant dans le temps. <p><i>Analyses de sensibilité : risques proportionnels constants pour la SG et la SSPr (RDCR -44,2%), risques proportionnels constants uniquement pour la SG et méthode des polynômes fractionnaires pour la SSPr (RDCR -43,9%)</i></p>	<p>La durée de simulation est acceptable.</p> <p>La durée des cycles est acceptable compte-tenu de l'évolution de la maladie.</p> <p>Aucune correction de demi-cycle n'a été appliquée dans le modèle Excel, sans que cela n'ait été justifié par l'industriel. Néanmoins compte tenu de la durée des cycles de 1 semaine, l'impact de la correction de demi-cycle aurait probablement été marginal.</p> <p>Aucun élément sur le mécanisme d'action de PLUVICTO n'a été apporté pour valider le maintien de l'effet traitement jusqu'à la fin de la simulation. L'argument avancé par l'industriel, selon lequel les HR variant au cours du temps intègrent de manière implicite une diminution de l'efficacité de PLUVICTO <i>versus</i> BSOC est discutable. Si effectivement un déclin d'effet traitement est modélisé entre 18 mois et 5 ans, de 4% pour la SSPr et de 24% pour la SG, celui-ci reste dans des proportions faibles et aucun scénario testant par exemple un effet traitement relatif nul après la période d'observation ou la durée de traitement n'est proposé.</p> <p>→ L'impact sur le RDCR de l'hypothèse de maintien de l'effet traitement est inconnu.</p>	Importante
<p>Méthodes d'estimation des courbes de survie</p> <p>Sources de données :</p> <ul style="list-style-type: none"> – Essai clinique VISION <p>Étude de phase III de supériorité, multicentrique (10 pays et 85 centres dont 6 en France), randomisée (2 :1), conduite en ouvert ayant comparé PLUVICTO en association au BSOC (n=551) versus BSOC seul (n=280).</p> <p>Du fait du design en ouvert, le nombre d'abandons était plus élevé dans le bras BSOC notamment pour retrait de consentement (Cf. Tableau 8). Plusieurs méthodes d'ajustement des données de SSPr et SG sur les abandons ont été</p>	<p>Sources de données : les sources sont clairement présentées.</p> <p>Une étude de phase II randomisée australienne (TheraP) a comparé le cabazitaxel au PLUVICTO chez 200 patients. Cette étude concluait à une meilleure efficacité du PLUVICTO en termes de taux de réponse PSA et à une meilleure tolérance (Hofman et al. 2021). Ces résultats étaient publiés au moment de la conduite de la RSL. L'exclusion de l'étude TheraP du réseau de la MAR n'est pas justifié par l'industriel. Son inclusion aurait présenté l'avantage de faire reposer l'estimation de l'effet de PLUVICTO <i>versus</i> le cabazitaxel sur une comparaison directe dans le réseau de la MAR.</p> <p>Estimation de l'effet relatif des traitements dans la MAR</p>	

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM	Réserve
<p>menées. Toutes les analyses ont produit des HR plus proches de 1 que ceux des données non ajustées, bien que cette différence soit faible et raisonnablement cohérente.</p> <p>Résultats au cut-off du 27/01/2021 :</p> <ul style="list-style-type: none"> • SG (analyse FAS) : HR=0,62 IC95% [0,52 ; 0,74]. Médianes de SG de 15,3 mois pour PLUVICTO + BSOC et de 11,3 mois pour BSOC ; • SSP (analyse SSP-FAS) : HR=0,40 IC95% [0,29 ; 0,57]. Médianes de SSP de 8,7 mois pour PLUVICTO + BSOC et de 3,4 mois pour BSOC. <p>– Méta-analyse en réseau (MAR)</p> <p>Revue systématique de la littérature (RSL) : sélection de 17 essais. Le réseau retenu en analyse de référence inclut 7 essais qui étaient reliés par un bras comparateur commun HTNG (aussi nommé ARP_i). Le schéma de la MAR est présenté en Complément C (Figure 3).</p> <p>Méthode d'estimation des effets traitements :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Pour inclure l'essai VISION dans la MAR, une sous-population de patients a été analysée post hoc, et comprenait les patients du groupe BSOC qui avaient reçu uniquement une HTNG au moment de la randomisation. Cette approche est justifiée compte tenu de la stratification sur l'administration ou non d'un HTNG dans l'essai VISION et l'observation dans les analyses en sous-groupes d'un effet traitement similaire de PLUVICTO versus BSOC entre la population totale traitée par BSOC et celle traitée uniquement par HTNG (cf. Figure 3) ; • une approche se basant sur les polynômes fractionnaires (PF) de premier ordre $P1=-1$ pour la SSP_r et $P1=-0,5$ pour la SG ont été retenus sur la base du critère d'information de déviance (DIC). Ce type de modèle permet d'exprimer des HR variant au cours du temps ; • un modèle à effets fixes est utilisé, supposant un effet commun dans toutes les études incluses dans la MAR. Ce modèle a été retenu considérant la taille réduite du réseau. <p>Construction des courbes de survie :</p> <ul style="list-style-type: none"> • BSOC seul : les courbes de SSP_r et SG sont estimées par un modèle paramétrique Weibull flexible de type spline à 2 nœuds. Sélection de la 	<p>Les choix méthodologiques fondant la MAR sont dans l'ensemble correctement décrits et justifiés notamment vis-à-vis du rejet de l'hypothèse de proportionnalité des risques. Toutefois, une incertitude est associée à l'estimation de l'effet relatif des traitements, compte-tenu des points suivants :</p> <p>– <i>Type de données :</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Les données mobilisées de l'essai VISION dans la MAR ne sont pas ajustées sur les abandons. Ce choix n'a pas été justifié par l'industriel. Les analyses testant différentes méthodes d'ajustement sur les abandons suggèrent que l'efficacité de PLUVICTO est moindre après ajustement, les patients qui sont sortis de l'essai VISION ayant un état moins grave que ceux qui y sont restés. L'absence d'ajustement sur les abandons biaise probablement l'estimation des HR issus de la MAR, mais l'ampleur de l'impact de ce choix sur les résultats est inconnue. <p>– <i>Analyse de l'hétérogénéité :</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • La démarche adoptée pour analyser l'hétérogénéité des populations n'est pas documentée. La méthode d'identification des facteurs de confusions et de modificateurs de l'effet traitement n'est pas présentée. Finalement, l'analyse de l'hétérogénéité a porté sur le design des essais, certaines caractéristiques cliniques (cf. Tableau 14 : Résumé des caractéristiques de base des patients dans les études incluses dans la NMA Tableau 14) et les critères de jugement. La sélection des caractéristiques cliniques comparées n'est pas augmentée. Et aucun élément n'est apporté sur les potentiels modificateurs d'effet inconnus. • L'analyse de l'hétérogénéité a révélé une répartition des patients selon la sévérité différente d'un essai à l'autre. À titre d'exemple, les taux médians de PSA étaient plus faibles dans l'essai PROfound et CARD que dans VISION, respectivement 68 ng/ml, 62 ng/ml et 76 ng/ml. Et l'essai VISION a recruté des patients avec un taux médian de LDH plus faible que l'essai CARD (223 UI/L vs. 248 UI/L). Les patients inclus dans l'étude VISION semblent présenter une maladie plus grave, comme l'indique le nombre plus élevé de traitements antérieurs dont 40 % de traitement par cabazitaxel. La discussion des potentiels biais que ces différences pourraient générer sur les estimations des effets traitements est très insuffisante. L'industriel mentionne uniquement que les taux médians de LDH et de PSA étaient hautement significatifs pour la SG dans l'essai VISION. 	<p>Importante</p>

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM	Réserve
<p>distribution selon l'étude visuelle, les critères statistiques AIC et BIC, et la plausibilité clinique ;</p> <ul style="list-style-type: none"> • Autres comparateurs : courbes de survie estimées à partir des HR de la MAR vs. BSOC-HTNG, appliqués sur les courbes de survie extrapolées de BSOC (effet traitement relatif supposé non constant). <p><i>Analyses de sensibilité : différentes méthodes d'ajustement sur les abandons pour la SSPr (RDCR +1,2% à +3,2%) et pour la SG (RDCR -2,6%)¹, autres choix de distributions pour SSPr de BSOC (RDCR +0,1 à +2,3%) et pour la SG (RDCR -3,7% à -1,7%); autres modèles de PF (RDCR -2,9% à +0,5%), comparaison 2 à 2 de PLUVICTO + BSOC vs. cabazitaxel (RDCR +0%)</i></p>	<p>L'impact de l'hétérogénéité sur les résultats est inconnu car la faible densité du réseau et l'absence des données individuelles des patients (IPD) ne permet pas de mener une méta-régression sur les potentielles variables d'intérêts.</p> <p>Ainsi, une incertitude difficilement explorable est associée à l'effet relatif des traitements estimé dans la MAR du fait des données cliniques mobilisées et des limites méthodologiques relatives à l'analyse de l'hétérogénéité des populations.</p> <p>Méthode d'extrapolation des courbes de survie La démarche adoptée pour extrapoler les données observées du bras BSOC seul de l'essai VISION par une distribution puis l'application de HR non constant issus de la MAR est conforme méthodologiquement et homogène pour l'ensemble des comparateurs. Néanmoins, la méthode d'extrapolation des courbes de survie questionne du fait de l'absence de corrélation entre les dynamiques des HR estimés par les polynômes fractionnaires et les points d'inflexion du modèle flexible extrapolant la survie du bras BSOC. La validité méthodologique de l'approche et le risque de surajustement des données, en particulier pour la SG, n'ont pas été abordés par l'industriel. Si la distribution standard Weibull, ayant un bon ajustement statistique, est retenue pour extrapoler la SG du bras BSOC, le RDCR de PLUVICTO <i>versus</i> cabazitaxel augmente de 11%.</p>	Mineure
<p>Méthodes d'estimation des événements intercurrents</p> <p>Effets indésirables : sélection des EI avec un seuil de 1% dans l'un des deux bras de l'essai VISION. La fréquence de survenue des EI est estimée à partir de la proportion de patients ayant eu un EI dans les essais VISION et CARD, sans prise en compte de la récurrence. Ce choix est justifié par l'industriel compte-tenu de l'absence de données pour le comparateur externe.</p> <p>Événements squelettiques symptomatiques :</p> <ul style="list-style-type: none"> – Sources de données : essai VISION ; – Méthode d'estimation : estimation de probabilité de survenue des ESS à partir des courbes de Kaplan Meier du temps écoulé jusqu'au 1^{er} ESS extrapolées 	<p>Effets indésirables</p> <p>La source de données pour estimer la fréquence de survenue des EI est acceptable et la méthode de sélection des EI est décrite. La fréquence de survenue des EI retenue dans l'évaluation est estimée à partir des patients ayant eu au moins un événement et non de la fréquence totale d'événements observée au cours de l'essai. La prise en considération de la récurrence pour les bras de traitement de l'essai VISION aurait été préférable, compte-tenu de la disponibilité des données individuelles. Toutefois, l'approche reste acceptable dans un souci d'homogénéité entre les comparateurs.</p> <p>Événements squelettiques symptomatiques</p>	Aucune

¹ Les résultats de ces analyses de sensibilité en scénario sont à lire avec précaution. L'estimation des HR issus de la MAR ne repose pas sur les données de l'essai VISION ajustées sur les abandons. Seules les courbes de SSPr/SG du bras BSOC sont ajustées sur les abandons, sur lesquelles vont s'appliquer ensuite les HR estimés par la MAR.

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM	Réserve
<p>par une distribution log-normal pour PLUVICTO + BSOC et BSOC seul. Pour le cabazitaxel, il est fait l'hypothèse d'une équivalence avec la probabilité de survenue des ESS dans le bras PLUVICTO +BSOC. L'industriel justifie ce choix en comparant la courbe de KM de la ESS de PLUVICTO de l'essai VISION à celle du cabazitaxel dans l'essai CARD ;</p> <ul style="list-style-type: none"> - Distribution des ESS : estimée à partir des essai VISION et CARD. <p><i>Analyse de sensibilité : incidence totale (RDCR +0,4%), taux mensuel constant (RDCR +1,8 %), ESS du bras BSOC pour le cabazitaxel (RDCR -4,8%), application d'une distribution moyenne des ESS (RDCR +0,1%)</i></p> <p>Durée de traitement :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Sources de données : essai VISION et littérature pour les comparateurs externes ; - Méthodes d'estimations : la durée moyenne de traitement observée. <p>Traitements subséquents :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Recours (PLUVICTO :46%, BSOC 63% et cabazitaxel 36%) et répartition des traitements subséquents observés dans les essais VISION et CARD. Il est fait l'hypothèse d'un possible retraitement par PLUVICTO au stade SPP, qui concerne une proportion de patients inférieure à 1,5% dans les deux bras de l'essai VISION ; - Durées moyennes de traitement estimées à partir de la littérature (NICE ID1640 ERG rapport et Appdx Pelloux-Prayer et al., 2021) et d'hypothèses. <p><i>Analyse de sensibilité : recours aux traitements subséquents identique dans tous les bras (RDCR -+2,1%), absence de traitements subséquents (RDCR -0,1%)</i></p>	<p>L'hypothèse d'équivalence de la probabilité de survenue des ESS entre PLUVICTO et cabazitaxel est une hypothèse simplificatrice discutable compte-tenu de la disponibilité des données dans l'essai CARD. Toutefois, la comparaison des courbes d'ESS des deux traitements rassure sur la recevabilité de cette hypothèse. L'hypothèse selon laquelle la probabilité de survenue des ESS pour le bras cabazitaxel est équivalente à celle du bras PLUVICTO est explorée dans une analyse de sensibilité, qui propose un recours aux données du bras BSOC. Cette analyse montre un impact mineur sur les résultats (-4,8%).</p> <p>La méthode d'estimation des ESS retenue est justifiée et explorée en analyse de sensibilité et l'impact sur les résultats est négligeable.</p> <p>Durée de traitement</p> <p>Les sources documentant les durées de traitements et la méthode d'estimation sont acceptables, bien que les durées de traitements intégrées dans le modèle ne soient pas présentées par l'industriel dans le rapport technique. Ces informations se retrouvent uniquement dans le modèle Excel.</p> <p>Traitements subséquents</p> <p>Le choix des sources de données pour documenter le recours et la répartition des traitements subséquents est acceptable, bien que la transposabilité de la répartition des traitements subséquents dans l'essai VISION ne soit pas discutée au regard de la pratique clinique courante, documentée par l'étude TRINITY. Une analyse de sensibilité excluant les traitements subséquents montre néanmoins l'impact marginal de ces traitements sur les résultats.</p>	
Validation		
<p>Vérification technique : vérification de la programmation et test des valeurs extrêmes.</p> <p>Validation interne : comparaison de l'ajustement entre les extrapolations de la SSPr et de la SG et les courbe de KM observées dans l'essai VISION.</p> <p>Validation externe :</p>	<p>Validation interne :</p> <ul style="list-style-type: none"> - L'exercice de validation interne de la SG est acceptable ; - L'exercice de validation de la SSPr est acceptable malgré une légère surestimation de la SSPr du bras PLUVICTO, avec 42,7% et 28,8% de patients à respectivement 12 mois et 20 mois dans le modèle <i>versus</i> 35,8% et 19,4% dans l'essai VISION. 	Aucune

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM	Réserve
<ul style="list-style-type: none"> – comparaison des données de SG du cabazitaxel extrapolées dans le modèle aux données d'une étude en vie réelle réalisée au Royaume-Uni par l'industriel pour la soumission au NICE ; – comparaison des données de SG du BSOC seul extrapolées dans le modèle aux données de l'essai randomisé de phase III PROfound et de la littérature : Mehtala et al. 2019, Notohardjo et al. 2020 et Caffo et al. 2019. <p>Validation croisée : aucune évaluation médico-économique de PLUVICTO dans l'indication n'est disponible. Deux évaluations médico-économiques sont identifiées par l'industriel :</p> <ul style="list-style-type: none"> – l'évaluation de XTANDI (enzalutamide) dans le cancer métastatique de la prostate résistant à la castration après une chimiothérapie à base de docétaxel ; – l'évaluation de ZYTIGA (acétate d'abiratéron) dans le traitement du cancer métastatique de la prostate hormonosensible (mHSPC) à haut risque nouvellement diagnostiqué chez les hommes adultes. 	<p>Pour le bras BSOC, la SSPr modélisée semble légèrement sous-estimée à 20 mois (9,1% vs 14,4%).</p> <ul style="list-style-type: none"> – Aucun exercice de validation interne sur la survenue des ESS n'a été conduit. <p>Validation externe</p> <ul style="list-style-type: none"> – SG : surestimation de la SG modélisée du cabazitaxel par rapport aux données de la littérature anglaise entre 12 et 24 mois. Les différences de prise en charge entre l'Angleterre et la France pourraient en partie expliquer ces écarts. La SG extrapolée par le modèle pour le bras BSOC est acceptable bien que légèrement plus faible que celle reportée dans le bras contrôle de l'essai PROfound à 18 mois (28% vs. 36%) et les données de la littérature : 3% dans le modèle <i>versus</i> entre 8% et 15% dans la littérature (cf. Complément C). – L'exercice de validation externe de la SSPr est acceptable pour le BSOC. Toutefois, aucun exercice de validation externe pour la SSPr de cabazitaxel et PLUVICTO, n'a été proposée alors que l'essai TheraP disposant d'un suivi médian de 18,4 mois aurait potentiellement pu être mobilisé. <p>Validation croisée : compte-tenu de l'hétérogénéité entre les indications et les choix méthodologiques des évaluations économiques identifiées, la comparaison des résultats de ces évaluations ne permet pas à elle seule de constituer une validation croisée satisfaisante.</p>	

Estimation de l'utilité

Sources de données :

- Essai VISION : questionnaire EQ-5D-5L recueilli à l'inclusion, au début de chaque cycle de traitement, à la fin du traitement puis toutes les 8 semaines après la fin du traitement ;
- Littérature : désutilité associée aux EI et aux ESS.

Valorisation : fondée sur la matrice de pondérations françaises de la version 5L de l'EQ-5D (Andrade et al. 2020) ;

Méthode d'estimation :

- modèle mixte à mesures répétées (MMMR). Deux modèles avec et sans traitement ont été testés.

Sources et valorisation : les sources de données documentant les utilités et leur valorisation sont clairement présentées.

Estimation : l'utilisation d'un MMMR pour estimer les scores d'utilité permet de tenir compte de l'aspect longitudinal des mesures. Ce type de modèle est acceptable.

Deux limites liées à l'estimation des scores d'utilité sont identifiées :

- *Absence de justification et de documentation sur l'intégration des covariables retenues dans le MMMR :* justification clinique et annexe précisant leur inclusion dans l'équation du modèle, les résultats et les tests statistiques usuels;
- *Application de scores d'utilité indépendants du traitement non justifiée en analyse de référence au regard des données observées dans l'essai VISION.*

Importante

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM	Réserve									
<p>– les covariables incluses dans le modèle comprenaient l'âge, les scores d'utilité à inclusion, le statut ECOG à l'inclusion, le traitement prévu, l'état de santé et un terme d'interaction entre le traitement prévu et l'état de santé.</p> <p>– application de scores d'utilité par état de santé, supposés indépendants du traitement reçu ;</p> <p>– un décrétement d'utilité est appliqué à chaque EI, pour tous les comparateurs inclus dans le modèle.</p> <p>Scores d'utilité introduits dans le modèle</p> <table border="1" data-bbox="136 657 996 821"> <thead> <tr> <th>État de santé</th> <th>Moyenne (SE)</th> <th>95% IC</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Pré-progression</td> <td>0,858 (0.005)</td> <td>0,848, 0.868</td> </tr> <tr> <td>Post-progression</td> <td>0,823 (0.007)</td> <td>0,809, 0.838</td> </tr> </tbody> </table> <p><i>Analyses de sensibilité : scores d'utilité EQ-5D-3L (RDR+24,9%), scores d'utilité EQ-5D-5L brutes : sans MMMR (RDCR -1,6%), scores d'utilité EQ-5D-3L brutes (RDCR +22,4%), scores d'utilité spécifiques à chaque traitement : cabazitaxel = BSOC (RDCR -6,3%), scores d'utilité spécifiques à chaque traitement : cabazitaxel = PLUVICTO (RDCR à +18,6%), scores d'utilité spécifiques à chaque traitement : cabazitaxel = Peters et al. 2018 (RDCR à -15,9% vs. BSOC), désutilité non prise en compte (RDCR +1,8%)</i></p>	État de santé	Moyenne (SE)	95% IC	Pré-progression	0,858 (0.005)	0,848, 0.868	Post-progression	0,823 (0.007)	0,809, 0.838	<ul style="list-style-type: none"> Alors que l'utilité était significativement liée au traitement reçu après ajustement sur l'âge, le score ECOG, et l'utilité à l'inclusion dans le MMMR, l'industriel applique <i>in fine</i> des scores d'utilité indépendamment du traitement reçu. Même si ce choix pourrait être entendable dans une volonté d'assurer l'homogénéité des scores d'utilité entre les traitements, l'approche est méthodologiquement inappropriée et ne permet pas de modéliser l'effet observé dans l'essai VISION. De plus, en l'absence de discussion étayée, il n'est pas possible de savoir si des raisons valables justifieraient de ne pas retenir la significativité des résultats en analyse de référence. Par exemple, dans le cas où l'impact des abandons dans le bras BSOC serait de nature à biaiser la significativité des résultats d'utilité. La possibilité d'ajuster les données de qualité de vie sur les abandons n'a pas été abordée par l'industriel. <p>Dans ce contexte, il aurait été préférable d'intégrer des scores d'utilité dépendants du traitement en analyse de référence, en justifiant convenablement la source de données retenue pour le cabazitaxel et de tester en scénario des valeurs d'utilité indépendantes du traitement.</p> <ul style="list-style-type: none"> D'après les analyses de sensibilité en scénario testant des scores d'utilité dépendants du traitement, le RDCR fluctue selon les hypothèses formulées pour le cabazitaxel : de +19% (scores équivalents entre PLUVICTO et cabazitaxel) à l'exclusion du cabazitaxel de la frontière d'efficacité (scores du cabazitaxel issus de l'étude de Peters et al.2018). La fiabilité de ce dernier résultat est néanmoins fragile car les scores retenus (0,61 en SSP et 0,51 en SPP) faisaient référence en réalité à une autre étude dont la méthodologie (population, questionnaire utilisé, méthode d'estimation et de valorisation) n'a pas été décrite, ni comparée avec l'analyse économique de l'industriel. <p>→ La méthode d'intégration des scores d'utilité indépendamment du traitement est non justifiée et engendre une incertitude difficilement explorable sur l'estimation du gain en QALY des traitements inclus dans l'analyse.</p> <p>Désutilité : l'industriel a justifié le recours à des décrets d'utilité relatifs aux EI non spécifiques à l'indication étudiée, par leur indisponibilité dans la littérature. Il aurait été préférable de recourir à des décrets d'utilité propres à l'indication évaluée. Cependant, au vu de l'impact faible des désutilités liées aux EI sur le RDCR, il n'est pas attendu d'impact significatif de ce choix sur le résultat.</p>	
État de santé	Moyenne (SE)	95% IC									
Pré-progression	0,858 (0.005)	0,848, 0.868									
Post-progression	0,823 (0.007)	0,809, 0.838									

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM	Réserve
<p>Estimation des coûts</p> <p>Les coûts antérieurs à 2022 ont été actualisés à 2023 selon l'indice de prix à la consommation des biens et services de santé (IPC).</p> <p>Coûts d'acquisition : dosages et posologies décrites dans les RCP, prise en compte du poids moyen retrouvé dans l'essai VISION pour le cabazitaxel, avec une hypothèse d'absence de perte de reliquat. Valorisation sur la base des prix publics toutes taxes comprises (PPTTC) unitaires disponibles sur la base des médicaments et informations tarifaires (BdM-IT) ou de la liste en sus. L'honoraire de dispensation est ajouté pour les produits délivrés en officine.</p> <p>Prise en compte supplémentaire :</p> <ul style="list-style-type: none"> – PLUVICTO : coût de transport des radiopharmaceutiques. Ce choix est conservateur car ce coût s'applique au transport de plusieurs produits simultanément ; – cabazitaxel : coût des traitements en prémédications selon les modalités prévues dans son RCP. <p>Coût d'administration :</p> <ul style="list-style-type: none"> – Intraveineux : ENCC 2019 associés aux GHM 28Z07Z, pondéré par la répartition public / privé ; – Sous-cutanés : coût des soins délivré par les infirmiers à domicile à partir du NAGP, – Traitement de médecine nucléaire : ENCC 2019 associés aux GHM 17K09 de niveau 1 et 2, pondéré par la répartition public / privé ; <p>Suivi médical :</p> <ul style="list-style-type: none"> – nature et fréquence des consultations médicales, des actes techniques, des actes de biologie médicale issues des recommandations de l'AFU, de l'étude Pelloux-Prayer et al. 2021 et d'avis d'experts. Le suivi en SSPr et SPP est supposé identique ; – valorisation selon les bases de données de l'Assurance Maladie (ex : tarifs TNB, NABM, CCAM). <p>EI et ESS : ENCC 2019 associés aux GHM correspondants à chaque évènement pondéré par la répartition public / privé.</p>	<p>Plusieurs limites sont à souligner sur la mesure et la valorisation des ressources et la méthode d'intégration des coûts dans le modèle Excel soumis :</p> <ul style="list-style-type: none"> – Les sources de données mobilisées dans l'identification des ressources consommées ne sont pas toujours présentées. En particulier, la présentation de la composition des BSOC dans le rapport technique (Sartor et al. 2021) ne correspond pas aux données finalement retenues dans le modèle Excel, en termes de classe pharmaceutique et de distributions. Ces aspects n'ont pas été étayés par l'industriel. – L'estimation des coûts de suivi dans l'état SSP est incertaine dans la mesure où l'industriel considère dans le modèle Excel que le suivi de la maladie s'arrête après 4 mois dans l'état. Cette hypothèse n'a pas été présentée, ni justifiée dans le rapport technique, et n'est pas cohérente avec les recommandations de prise en charge. Toutefois, l'impact attendu sur les résultats est mineur compte tenu de la part limitée du coût de suivi en SSP sur les dépenses totales. – Dans le modèle Excel, le coût de transport des radiopharmaceutiques semble être ajouté par erreur deux fois au prix d'acquisition de PLUVICTO. Le coût d'acquisition total modélisé est de [REDACTED] euros TTC au lieu de [REDACTED] euros TTC. Par conséquent, le prix modélisé est erroné et en défaveur du produit évalué. Une nouvelle analyse de l'évolution du RDCR en fonction du prix de PLUVICTO a été menée par le SEM, en rectifiant ces aspects. – D'après son RCP, l'identification chez les patients de lésions positives au PSMA par tomographie par émission de positons (TEP) est un prérequis à l'administration de PLUVICTO. Conformément à l'objectif de l'ACU, le coût du test diagnostique aurait dû ne pas être appliqué ou être appliqué de manière indifférenciée à tous les comparateurs, plutôt qu'uniquement dans le bras PLUVICTO. Ce choix ne fait pas l'objet de réserve dans la mesure où il s'agit d'un choix défavorable au produit évalué. 	<p>Mineure</p>

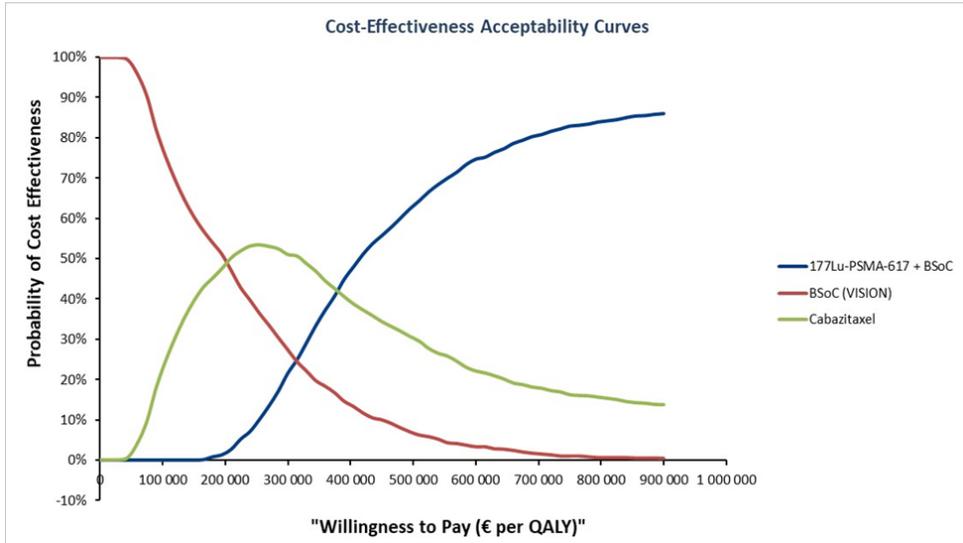
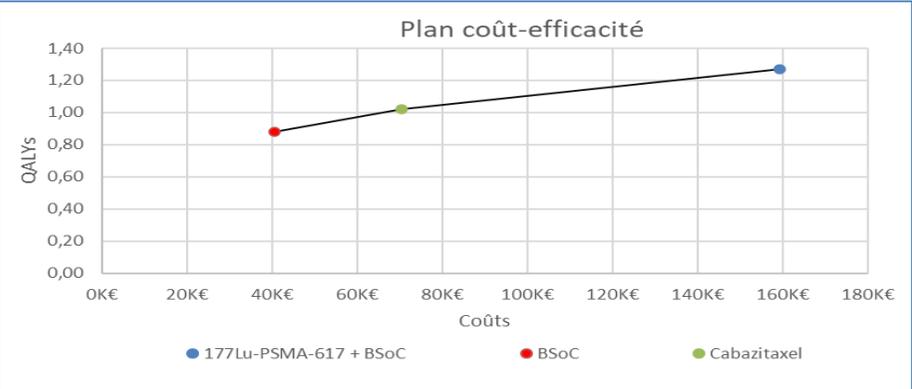
Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM	Réserve
<p>Transport sanitaire : appliqué pour chaque hospitalisation (administration des traitements, EI, ESS, soins de fin de vie). Valorisation à partir du DAMIR 2019 pour les transports remboursés, de l'étude de IRDES de 2017 et le barème kilométrique de 2022 pour les transports non remboursés.</p> <p>Traitements ultérieurs : coûts appliqués au 1^{er} cycle et comprenant les coûts d'acquisition, d'administration et de transport (méthodologie identique à celle décrite précédemment).</p> <p>Soins de fin de vie : ENCC 2019 MCO, SSR et HAD, hypothèse que 70,7% des patients décèdent à l'hôpital et 29,3% au domicile (Gisquet et al. 2012).</p> <p>Coût du test diagnostique : coût de l'acte CCAM ZZQL016 « Tomoscintigraphie du corps entier par émission de positons, avec tépographe dédié » ajouté au coût global associé au traitement PLUVICTO, en considérant le taux de dépistage positif de 86,6% dans l'essai VISION.</p> <p>Le détail des estimations de coûts par poste est rapporté dans le Complément C.</p> <p><i>Analyses de sensibilité : perte de reliquat du cabazitaxel (RDCR -2%)</i></p>		

Exploration de l'incertitude

<p>Analyse de sensibilité déterministe sur les paramètres</p> <ul style="list-style-type: none"> - Bornes sélectionnées : bornes arbitraires : +/- 10% ; - Paramètres explorés : les 15 paramètres impactant le plus le RDCR sont présentés (ex. scores d'utilité). <p>Analyse de sensibilité en scénario (liste complète dans le Tableau 46) :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Choix structurants : par ex. horizon temporel, taux d'actualisation ; - Hypothèses et choix méthodologiques de modélisation : par ex. modélisation de la SSPr (ou SG) ; modélisation de l'effet de traitement alternatif, modélisation des survenues des ESS, scores d'utilité... <p>Analyse de sensibilité probabiliste :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Exemples de distributions : <ul style="list-style-type: none"> • Paramètres de la MAR à PF : distribution Normale ; • Paramètres des fonctions de survie : distribution Normale multivariée ; • Scores d'utilité : distribution Beta ; • Incidence des EI : distribution Beta ; • Coûts : distribution Gamma. 	<p>Dans le cadre de l'analyse de sensibilité déterministe (ASD), quand disponible, l'utilisation des intervalles de confiance à 95 % pour les variables issues des essais cliniques (ou d'autres études mobilisées) était attendue. La présentation des paramètres statistiques disponibles pour les différentes variables est limitée et le choix d'utiliser des bornes arbitraires n'est pas toujours justifié (notamment concernant les caractéristiques des patients et les scores d'utilités). Néanmoins, les bornes arbitraires testées sur l'âge et les scores d'utilité permettent d'approximer leurs intervalles de confiance.</p> <p>Dans les ASD et les analyses de sensibilité probabilistes (ASP), les paramètres des PF et des fonctions de survie sont testés indépendamment. Si cela n'entrave pas la lecture des résultats de l'ASP, cette approche n'est pas pertinente pour les ASD. Une nouvelle ASD a été menée par le SEM en excluant ces paramètres.</p>	Mineure
--	---	---------

3.2. Étude d'efficacité : 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 de référence						Analyse probabiliste associée
Résultats						Courbe d'acceptabilité multi-options
Stratégie	Coûts (€)	QALYs	AV	RDCR (€/AV)	RDCR (€/QALY)	<p>La probabilité de 80% pour PLUVICTO d'être coût-efficace est atteinte pour une disposition à payer d'environ 700 000 €/QALY.</p> 
BSOC	40 654 €	0,881	1,104			
Cabazitaxel + BSOC	70 441 €	1,022	1,247	208 876 €	210 839 €	
PLUVICTO + BSOC	159 260 €	1,272	1,523	321 002 €	355 002 €	
Frontière d'efficacité en €/QALY						
						

Variation du RDCR en fonction du prix

Analyse de sensibilité déterministe

Dans les nouvelles analyses réalisées par le SEM, toutes choses égales par ailleurs, les principaux paramètres affectant la variabilité du RDCR vs. cabazitaxel sont ceux correspondant aux valeurs d'utilité pré et post-progression de la maladie pour les deux traitements (variations de $\pm 28\%$) et à la durée moyenne d'exposition au PLUVICTO (variations de $\pm 23\%$).

Variation du RDCR en fonction du prix de PLUVICTO (Analyse SEM) *

Variation du prix	RDCR vs. Cabazitaxel (€/QALY)	% variation par rapport à l'AR
Réduction de █ %	306 904	-14%
Réduction de █ %	269 729	-24%
Réduction de █ %	232 555	-34%
Augmentation de █	381 253	+7%

*En considérant le prix de PLUVICTO de █ euros TTC et en rectifiant le double compte du coût de transport des radiopharmaceutiques dans le modèle.

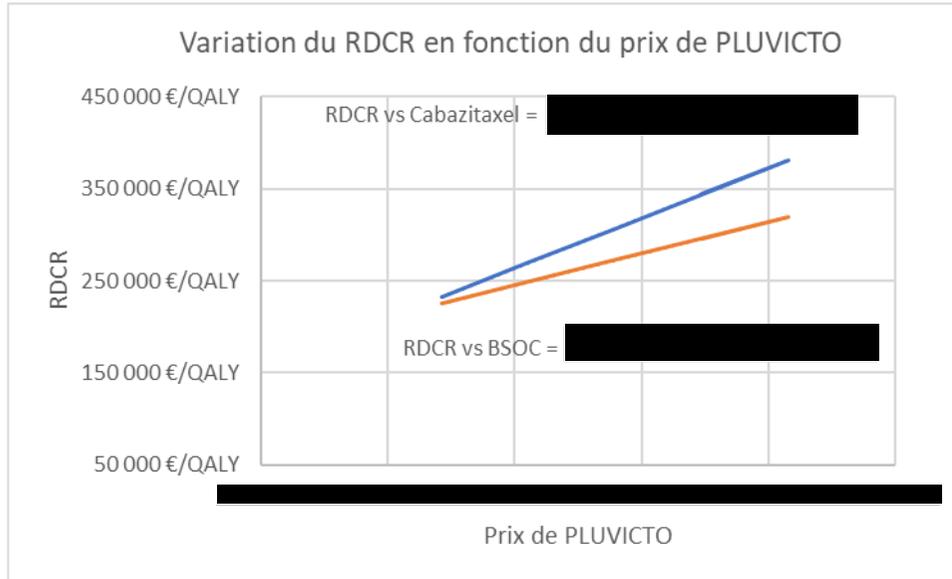


Diagramme de Tornado de PLUVICTO vs. cabazitaxel (analyse SEM)

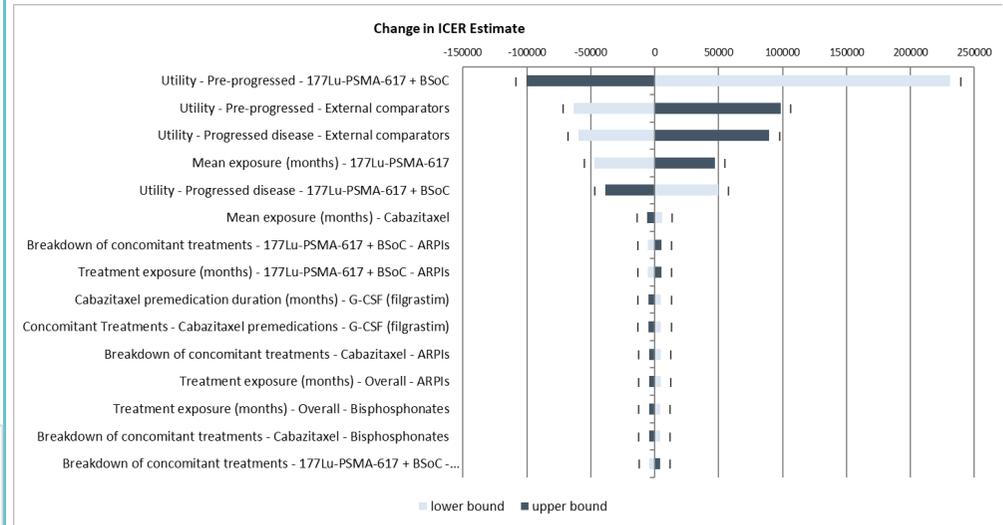
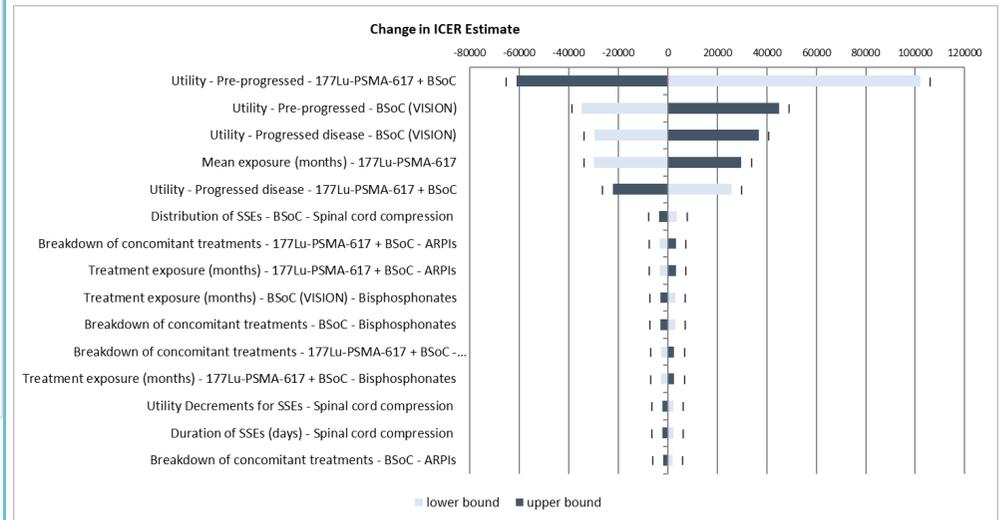


Diagramme de Tornado de PLUVICTO vs. BSOC (analyse SEM)



Analyse de l'incertitude

Principales hypothèses sources d'incertitude

Seules les analyses faisant varier le RDCR de plus de 10% sont reprises ici. L'ensemble des résultats des analyses de sensibilité en scénario sont présentés en Complément C.

Scénarios	QALYs incrémentaux		Coûts incrémentaux		RDCR (€/QALY)		Frontière d'efficacité modifiée	Si modifiée
	BSOC	Cabazitaxel	BSOC	Cabazitaxel	BSOC	Cabazitaxel		
Horizon temporel à 2 ans	0,290	0,218	117 857 €	88 486 €	407 001 € (34,3%)	406 824 € (14,6%)	Oui	Cabazitaxel dominé (dominance généralisée)
Scores d'utilité EQ-5D-3L estimés avec un MMR	0,309	0,200	118 606 €	88 819 €	383 765 € (26,7%)	443 364 € (24,9%)	Non	
Scores d'utilité EQ-5D-3L estimés avec les données brutes	0,318	0,204	118 606 €	88 819 €	373 484 € (23,3%)	434 662 € (22,4%)	Non	
Scores d'utilité spécifiques par traitement et utilités du bras PLUVICTO pour cabazitaxel	0,372	0,211	118 606 €	88 819 €	318 673 € (5,2%)	421 082 € (18,6%)	Non	

L'ajout d'olaparib dans une analyse de scénario faisant office de proxy d'une analyse en sous-population (les données sur les patients avec mutation BRCA1/2 n'étant pas disponibles) aboutit à une frontière d'efficacité composée du bras BSOC, olaparib et PLUVICTO. L'efficacité de PLUVICTO étant quasi similaire à celle d'olaparib (gain de 0,02 en faveur de PLUVICTO), le RDCR entre PLUVICTO et olaparib est très élevé.

Scénarios	QALYs incrémentaux			Coûts incrémentaux			RDCR (€/QALY)			Frontière d'efficacité
	BSOC	Cabazitaxel	Olaparib	BSOC	Cabazitaxel	Olaparib	BSOC	Cabazitaxel	Olaparib	
Ajout d'olaparib	0,391	0,250	0,02	118 606 €	88 819 €	83 379 €	302 976 € (0,0%)	355 002 € (0,0%)	4 347 574 €	La frontière est composée de BSOC, d'olaparib et PLUVICTO

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 PLUVICTO, dans la prise en charge des patients adultes atteints d'un CPRCm exprimant l'antigène PSMA qui ont été traités par hormonothérapie inhibitrice de la voie des androgènes et par chimiothérapie à base de taxane.	L'objectif de l'analyse est cohérent avec l'indication de la demande de remboursement et de l'AMM.	Aucune
Choix structurants		
Perspective : Assurance Maladie obligatoire (AMO)	Conforme aux recommandations méthodologiques.	Aucune
Horizon temporel : 5 ans <i>Analyses de sensibilité</i> : 3 ans (IB -49%)	Ce choix est acceptable et conforme aux recommandations méthodologiques de l'analyse d'impact budgétaire.	Aucune
Population d'analyse : identique à celle de l'analyse de l'efficacité. Sous-population d'analyse : absence d'analyse de la sous-population de patients BRCA1/2 positifs pour lesquels la prise en charge est différente.	La population d'analyse est cohérente avec celle de l'analyse de l'efficacité, à savoir la population totale de l'indication étudiée, sans distinction sur le statut BRCA1/2. L'absence d'analyse en sous-population chez les patients BRCA1/2 positifs est acceptable en raison de l'indisponibilité des données d'efficacité pour cette sous-population dans l'essai clinique VISION. Malgré la faible proportion de patients BRCA1/2 positifs (inférieure à 14%), et la substitution préférentielle du PLUVICTO au BSOC et au cabazitaxel, il n'est pas exclu que la réalisation d'analyse en sous-population selon le statut BRCA1/2 puisse impacter les résultats de l'impact budgétaire. Néanmoins, les données cliniques disponibles ne permettent pas d'estimer précisément l'impact budgétaire dans la sous-population de patients mutés BRCA1/2.	Aucune
Scénarios comparés : – Scénario « Sans PLUVICTO + BSOC », déterminé selon la prise en charge observée en France dans l'indication évaluée : BSOC seul, cabazitaxel + BSOC,	L'identification des scénarios comparés est conforme et cohérente avec l'ACU développée.	Aucune

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM	Réserve
<ul style="list-style-type: none"> – Scénario « Avec PLUVICTO », fondé sur des hypothèses de pénétration de PLUVICTO dans l'indication évaluée (cf. Parts de marché) : PLUVICTO + BSOC, BSOC seul, cabazitaxel + BSOC <p><i>Analyse de sensibilité en scénario : inclusion d'olaparib (IB-3%)</i></p>		
<p>Population cible :</p> <p>L'estimation de la population repose sur :</p> <ul style="list-style-type: none"> – l'incidence du cancer de la prostate estimée à 50 430 nouveaux cas/an en France selon Santé publique France ; – l'étude fournie pour l'Office Parlementaire d'Évaluation des Politiques de Santé (OPEPS) sur le cancer de la prostate qui permet d'estimer le pourcentage des différents stades au diagnostic avec : <ul style="list-style-type: none"> • 85% pour les stades localisés soit 42 866 patients ; • 3% pour les stades localement avancés soit 1 513 patients ; • 10% pour les stades métastatiques d'emblée soit 5 043 patients. – la littérature, qui documente la proportion de patients qui évoluent vers un stade métastatique avec : <ul style="list-style-type: none"> • 20% des patients au stade localisé au diagnostic, soit 8 753 patients ; • 40% des patients au stade localement avancé au diagnostic, soit 605 patients. – Parmi ces patients, 96% des patients reçoivent une hormonothérapie soit 13 652 et 48% des patients des deviennent hormono-résistants soit 6 553 – 86,6% expriment les récepteurs PSMA, soit 5 675 patients. – l'étude de marché TRINITY menée par l'industriel qui identifie la proportion de patients éligibles à une 2^e ligne de traitement à 51%, soit une population cible de 2 894 patients. <p><i>Analyse de sensibilité : population cible +/-10% (IB +/-10%)</i></p>	<p>La population cible est définie par l'industriel sur la base de l'avis de la Commission de la Transparence (CT) d'avril 2023, en apportant une précision supplémentaire sur la ligne de traitement.</p> <p>La méthode d'estimation de la population cible est discutable, pour les raisons suivantes :</p> <ul style="list-style-type: none"> – l'incidence annuelle est supposée stable chaque année. Cette hypothèse aurait mérité d'être plus discutée. – si le choix d'identifier la proportion de patients éligibles à une nouvelle ligne de traitement semble compréhensible, compte-tenu de l'indication d'AMM de PLUVICTO après un traitement par une HTNG et un taxane, sa documentation à partir de l'étude de marché TRINITY est fragile pour les raisons suivantes : <ul style="list-style-type: none"> • la séquence de traitement post-taxane considérée dans cette étude n'est pas cohérente avec les nouvelles recommandations de prise en charge qui privilégient une HTNG en 1^{ère} ligne avant un traitement par taxane. • la proportion de patients éligibles à une nouvelle ligne de traitement en 2^e (51%) ou 3^e ligne (23%) semble être sous-estimée au regard du taux de survie à 5 ans d'environ 29% au stade métastatique (Avis CT PLUVICTO avril 2023) et du profil de tolérance acceptable des traitements. En l'absence d'information sur les motifs d'inéligibilité des patients à recevoir une nouvelle ligne de traitement (décès ou contre-indication), il est difficile de valider ces données. <p>Ce filtre supplémentaire conduit à réduire la population cible de moitié par rapport à celle retenue par la CT. Cette hypothèse centrale dans l'AIB aurait dû faire l'objet d'une analyse de sensibilité. Les analyses de sensibilité déterministes conduites font varier arbitrairement la population cible de +/- 10% (2 604 à 3 183 patients), ce qui ne permet pas d'explorer pleinement l'incertitude entourant l'estimation de la population cible.</p>	<p>Importante</p>

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM	Réserve																														
	<p>Compte tenu de ses éléments, l'analyse d'impact budgétaire a été actualisée par le SEM, en retenant la population cible de l'avis CT (5 675 patients/an). En effet, en l'absence de consensus sur la séquence thérapeutique optimale au stade CPRCm, et de l'incertitude autour de la proportion de patients éligibles à une nouvelle ligne de traitement, il peut être supposé que la presque totalité des patients CPRCm recevra une HTNG et un taxane à un moment dans son parcours thérapeutique et deviendra ainsi éligible à un traitement par PLUVICTO. Dans cette nouvelle analyse, l'IB cumulé à 5 ans est doublé par rapport à l'analyse soumise par l'industriel et est estimé à [REDACTED] d'euros.</p>																															
Modélisation de l'AIB et hypothèses																																
<p>Modèle à cohortes incidentes avec suivi des patients incidents et prévalents.</p> <p>À la fin de chaque cycle, un certain nombre de patients traités sortent de la simulation pour cause de décès. Les patients prévalents vivants à la fin du cycle précédent et les patients incidents au début du cycle sont répartis entre les diverses options thérapeutiques disponibles, en fonction des parts de marché spécifiées pour chacune d'elles.</p>	<p>La structure du modèle prévalent-incident est cohérente avec l'histoire naturelle de la maladie.</p>	Aucune																														
Parts de marché et population rejointe																																
<p>Scénario SANS PLUVICTO</p> <p>L'estimation des parts de marché repose sur l'observation de la pratique clinique française en 2^e ligne et plus à partir des résultats d'une étude de marché, TRINITY, menée par l'industriel.</p> <table border="1" data-bbox="147 1067 958 1339"> <thead> <tr> <th></th> <th>2023</th> <th>2024</th> <th>2025</th> <th>2026</th> <th>2027</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>PLUVICTO</td> <td>0%</td> <td>0%</td> <td>0%</td> <td>0%</td> <td>0%</td> </tr> <tr> <td>BSoC</td> <td>53,3%</td> <td>53,3%</td> <td>53,3%</td> <td>53,3%</td> <td>53,3%</td> </tr> <tr> <td>Cabazitaxel</td> <td>46,7%</td> <td>46,7%</td> <td>46,7%</td> <td>46,7%</td> <td>46,7%</td> </tr> <tr> <td>TOTAL</td> <td>100%</td> <td>100%</td> <td>100%</td> <td>100%</td> <td>100%</td> </tr> </tbody> </table> <p>Scénario AVEC PLUVICTO</p>		2023	2024	2025	2026	2027	PLUVICTO	0%	0%	0%	0%	0%	BSoC	53,3%	53,3%	53,3%	53,3%	53,3%	Cabazitaxel	46,7%	46,7%	46,7%	46,7%	46,7%	TOTAL	100%	100%	100%	100%	100%	<p>Le choix d'estimer les parts de marché à partir de la pratique clinique observée en 2^e ligne et plus est justifié par l'industriel compte-tenu de la place revendiquée de PLUVICTO dans la stratégie thérapeutique et de la faible proportion de patients potentiellement éligibles à PLUVICTO dès la 1^{ère} ligne du CPRCm.</p> <p>Toutefois, les données disponibles dans l'indication, notamment celles de l'accès précoce, semblent positionner PLUVICTO plutôt en 3^e ligne et plus de traitement. En considérant les parts de marché en 3^e ligne et plus disponibles dans l'étude TRINITY, une variation mineure (environ 3%) des parts de marché est attendue.</p>	Aucune
	2023	2024	2025	2026	2027																											
PLUVICTO	0%	0%	0%	0%	0%																											
BSoC	53,3%	53,3%	53,3%	53,3%	53,3%																											
Cabazitaxel	46,7%	46,7%	46,7%	46,7%	46,7%																											
TOTAL	100%	100%	100%	100%	100%																											

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM					Réserve																														
<p>Sur la base de la population cible retenue par l'industriel, il est supposé que PLUVICTO pourra traiter █████ patients à l'horizon 2027. L'estimation du nombre croissant de patients a été calculé en se basant sur la cinétique du nombre de patients inclus dans l'accès précoce.</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>2023</th> <th>2024</th> <th>2025</th> <th>2026</th> <th>2027</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>PLUVICTO</td> <td>████</td> <td>████</td> <td>████</td> <td>████</td> <td>████</td> </tr> <tr> <td>BSoC</td> <td>████</td> <td>████</td> <td>████</td> <td>████</td> <td>████</td> </tr> <tr> <td>Cabazitaxel</td> <td>████</td> <td>████</td> <td>████</td> <td>████</td> <td>████</td> </tr> <tr> <td>TOTAL</td> <td>100%</td> <td>100%</td> <td>100%</td> <td>100%</td> <td>100%</td> </tr> </tbody> </table> <p><i>Analyses de sensibilité : parts de marché de PLUVICTO - diminution 10% (IB-10%), parts de marché de PLUVICTO - diminution 25% (IB-25%)</i></p>		2023	2024	2025	2026	2027	PLUVICTO	████	████	████	████	████	BSoC	████	████	████	████	████	Cabazitaxel	████	████	████	████	████	TOTAL	100%	100%	100%	100%	100%						
	2023	2024	2025	2026	2027																															
PLUVICTO	████	████	████	████	████																															
BSoC	████	████	████	████	████																															
Cabazitaxel	████	████	████	████	████																															
TOTAL	100%	100%	100%	100%	100%																															

Données cliniques mobilisées

Les données cliniques mobilisées dans le modèle sont celles du modèle d'analyse coût-efficacité :

- les données d'efficacité de SSPr et de SG ;
- l'incidence des ESS ;
- l'incidence des EI ;
- les durées de traitements dans l'état SSPr et SPP.

Ces données sont intégrées dans l'estimation des coûts cumulés de la prise en charge des patients qui reposent sur les traces de Markov du modèle d'efficience.

Les coûts appliqués au premier cycle du modèle ou estimés à la fin de la 1^{ère} année sont appliqués à chaque cohorte prévalente. Les coûts considérés sont :

- les coûts d'acquisition et d'administration en SSPr calculés sur la durée moyenne de traitement en SSPr ;
- les coûts d'acquisition et d'administration en SPP calculés sur la durée moyenne des traitements subséquents ;
- les coûts liés à la prise en charge des EI.

L'estimation des données cliniques, reposant sur le modèle de l'analyse d'efficience, elles font l'objet d'une analyse critique similaire.

En particulier, l'estimation des coûts issue de l'analyse de référence du modèle d'efficience est incertaine compte tenu :

- des limites liées à l'estimation des effets traitements relatifs dans la MAR :
 - 1) absence d'ajustement des données de l'essai VISION sur les abandons
 - 2) hétérogénéité des populations incluses dans les essais du réseau de la MAR ;
- de la méthode d'extrapolation des courbes de survie : absence de corrélation entre les dynamiques des HR estimés par des fonctions polynomiales et les points d'inflexion du modèle flexible extrapolant la survie du bras BSOC.

L'application des coûts de traitements subséquents au 1^{er} cycle du modèle pourrait être justifiée compte-tenu de la durée de traitement en SPP inférieure à 1 an. Toutefois, cette méthode d'intégration des coûts ne permet pas de considérer la proportion de patients dans l'état SPP au cours du temps.

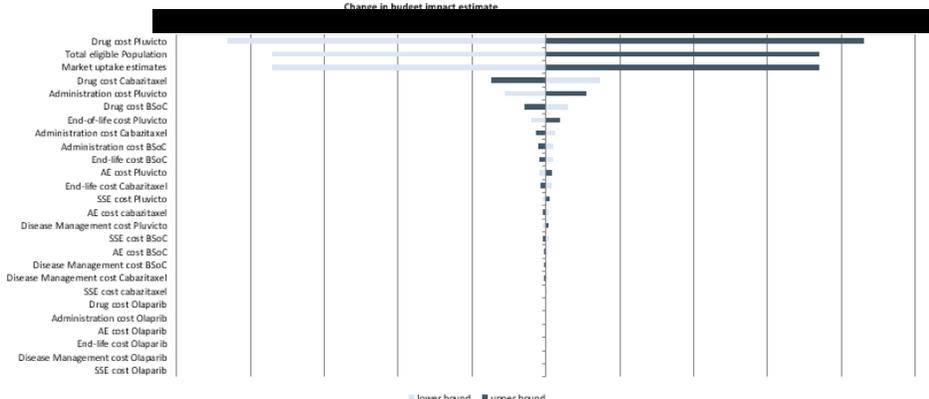
Importante

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM	Réserve
<p>– les coûts de suivi médical et de prise en charge des ESS cumulés sur 1 année.</p> <p>Les patients qui survivent après la 1^{ère} année (cohortes prévalentes) sont estimées à partir du différentiel des coûts cumulés de l'année n et de l'année n-1, notamment pour le suivi médical par état de santé et la prise en charge des ESS.</p> <p><i>Analyses de sensibilité : HR constant issus de la MAR (IB-0,3%), HR constant issus de la MAR uniquement pour la SG (IB-0,3%)</i></p>	<p>Compte-tenu de la structure du modèle dynamique avec des cohortes prévalentes et incidentes, le coût des traitements subséquents est appliqué dans son intégralité en année 1 à chaque cohorte incidente, ce qui génère une surestimation de ce poste de coûts. Ce choix, n'est ni discuté, ni exploré par l'industriel. Toutefois, il est attendu un impact mineur sur les résultats, compte tenu de la part faible de ce poste de coûts sur les dépenses totales.</p>	<p>Mineure</p>
<p>Coûts pris en compte</p>		
<p>La méthodologie et les postes de coûts pris en compte dans l'AIB sont identiques à celles de l'analyse de l'efficacité avec mise à jour pour tenir compte de la perspective AMO.</p> <p><i>Analyses de sensibilité : bras BSOC intégrant 100% d'HTNG (IB°-2%), durée de traitement de PLUVICTO : 5 doses (IB+11%) ou 4 doses (IB-13%)</i></p>	<p>L'estimation des coûts reposant sur la même méthodologie que l'ACU, elles font l'objet d'une analyse critique similaire et des réserves méthodologiques identiques. En particulier :</p> <ul style="list-style-type: none"> – l'application des coûts de suivi dans l'état SSPr supposée limitée à 4 mois. Cette hypothèse n'a pas été présentée, ni justifiée dans le rapport technique, et n'est pas cohérente avec les recommandations de prise en charge ; – la surestimation du coût d'acquisition de PLUVICTO du fait du double comptage du coût de transport des radiopharmaceutiques ; <p>Par ailleurs, l'application du coût du test diagnostique uniquement aux patients traités par PLUVICTO plutôt qu'à toute la population cible dans le scénario « AVEC PLUVICTO » n'est pas justifiée et n'a pas été testée en analyse de sensibilité. Ce choix est à l'origine d'une surestimation de l'impact budgétaire (IB) cumulé à 5 ans. L'inclusion du coût du test à la population totale du scénario « avec PLUVICTO » aurait néanmoins réduit marginalement l'IB compte tenu de la part faible de ce poste de coûts sur les dépenses totales (<1% des dépenses totales du scénario « avec PLUVICTO »).</p>	<p>Mineure</p> <p>Mineure</p>
<p>Analyses de sensibilité</p>		
<p>Analyses de sensibilité sur la variabilité des bornes des paramètres du modèle.</p> <ul style="list-style-type: none"> – Paramètres (liste complète dans le Complément D) : ex : population totale, parts de marché de PLUVICTO, coûts ; – Choix des bornes : bornes arbitraires 20% ; <p>Analyses de sensibilité en scénario</p>	<p>Acceptable.</p> <p>Les analyses de sensibilité en scénario menées sur la population cible ne permettent pas d'explorer pleinement l'incertitude associée à son estimation. (cf analyse sur l'estimation de la population cible).</p>	<p>Aucune</p>

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM	Réserve
<ul style="list-style-type: none">- Baisse du prix d'acquisition de PLUVICTO (prix PPTTC) : 10%, 20%, 30%- Autres analyses (liste complète dans le Complément D) : ex : population cible, parts de marché, nombre de doses de PLUVICTO, autres méthodes d'estimation des effets traitements...		

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						Analyse de l'incertitude
Population rejointe (Analyse SEM)						Analyse de sensibilité déterministe (Analyse SEM) Toutes choses égales par ailleurs, les paramètres qui ont le plus d'impact sur le montant de l'impact budgétaire sont ceux qui sont liés au coût d'acquisition de PLUVICTO ou à son déploiement (nombre de patients traités, parts de marché). Des variations respectives de 20% de ces paramètres entraînent des variations du montant de l'impact budgétaire de 23,7% à 20,3%. Diagramme de Tornado (Analyse SEM) 
	2023	2024	2025	2026	2027	
SANS PLUVICTO						
PLUVICTO	0	0	0	0	0	
BSoC	3027	3027	3027	3027	3027	
Cabazitaxel	2648	2648	2648	2648	2648	
Total	5675	5675	5675	5675	5675	
AVEC PLUVICTO						
PLUVICTO	■	■	■	■	■	
BSoC	■	■	■	■	■	
Cabazitaxel	■	■	■	■	■	
Total	5675	5675	5675	5675	5675	
Impact budgétaire (Analyse SEM)						
– L'impact budgétaire cumulé associé à l'arrivée de PLUVICTO est estimé à environ ■■■■■ € à 5 ans. – Le coût total de prise en charge des patients dans l'indication étudiée est estimé à environ ■■■■■ € dans le scénario sans PLUVICTO et à ■■■■■ € dans le scénario avec PLUVICTO sur 5 ans.						
Principales analyses de sensibilité en scénario (Analyse SEM)						
Les analyses de sensibilité en scénario qui ont le plus d'impact sur l'estimation de l'impact budgétaire portent sur l'horizon temporel, la variation des parts de marché, de la population cible et le nombre de doses de PLUVICTO.						

	2023	2024	2025	2026	2027/	Cumul
Acquisition	█	█	█	█	█	█
Administration	█	█	█	█	█	█
EI	1 535 037 €	2 022 151 €	2 478 041 €	2 747 828 €	2 872 729 €	11 655 786 €
ESS	-1 051 951 €	-1 006 772 €	-925 912 €	-692 057 €	-378 456 €	-4 055 147 €
Suivi	-159 645 €	5 337 €	-76 250 €	-95 152 €	-111 398 €	-437 110 €
Fin de vie	-3 172 293 €	-68 889 €	2 703 456 €	4 865 465 €	6 418 445 €	10 746 184 €
TOTAL	█	█	█	█	█	█

Paramètre	Analyse de sensibilité	Variation de l'IB
Analyse de référence	█	/
Horizon temporel de 3 ans	█	-48,6%
Diminution de 10% du nombre de patients traités	█	10,2%
Augmentation de 10% du nombre de patients traités	█	-10,2%
Parts de marché de PLUVICTO diminuées de 10%	█	-10,2%
Parts de marché de PLUVICTO diminuées de 25%	█	-25,4%
4 doses de PLUVICTO	█	-13,0%
5 doses de PLUVICTO	█	+11,2%

Variation du prix d'acquisition de PLUVICTO (Analyse SEM)

	Impact budgétaire	Variation de l'IB
Analyse de référence	█ €	/
Réduction de █	█ €	-12,1%
Réduction de █	█ €	-21,4%
Réduction de █	█ €	-30,8%

4. Complément C. Analyse d'efficience

4.1. Choix structurants

Tableau 6 : Répartition des différents traitements en France dans le CPRCm (Etude de marché France)

Type de traitement reçu	1L (post-taxane uniquement)	2L	3L	4L
HTNG*	70%	40%	43%	23%
Cabazitaxel	15%	39%	28%	23%
Docetaxel	4%	15%	5%	5%
Xofigo^	3%	2%	8%	8%
PARP	4%	9%	10%	11%
Autres#	4%	-5%	6%	30%

*HTNG inclus Zytiga (abiraterone acetate), abiraterone générique et Xtandi (enzalutamide)

^Les PARP comprennent Lynparza et Rubraca ; aperçu des données : il n'y a pas d'utilisation combinée des PARP en Allemagne, mais en France et au Royaume-Uni, les PARP sont utilisés en combinaison avec l'Abiratérone générique, Xtandi et Zytiga (en 2L, 3L et 4L).

#Autres traitements : Mitoxantrone, Ketoconazole, Provenge, autres agents de chimiothérapie (FR), essais cliniques (Drug development unit-DDU), autres traitements (UK : Dexamethasone, palliatif), etc.

Source : rapport technique de l'industriel, juin 2023

Tableau 7 : Composition des BSOC dans l'essai VISION -

Table S9. Standard care therapy

Treatment*	¹⁷⁷ Lu-PSMA-617 plus standard care (n=529)	Standard care alone (n=205)	Overall (n=734)
Medication – no. (%)	529 (100.0)	205 (100.0)	734 (100.0)
Radiotherapy – no. (%)	79 (14.9)	34 (16.6)	113 (15.4)
Other interventions – no. (%)	24 (4.5)	5 (2.4)	29 (4.0)
Standard-care anti-cancer medications[†] received by ≥1% of patients – no. (%)[‡]			
Gonadotropin-releasing hormone analogues	468 (88.5)	172 (83.9)	640 (87.2)
Glucocorticoids	335 (63.3)	134 (65.4)	469 (63.9)
Androgen receptor pathway inhibitors	278 (52.6)	139 (67.8)	417 (56.8)
Enzalutamide	157 (29.7)	87 (42.4)	244 (33.2)
Abiraterone	132 (25.0)	72 (35.1)	204 (27.8)
Apalutamide	10 (1.9)	1 (0.5)	11 (1.5)
Darolutamide	2 (0.4)	1 (0.5)	3 (0.4)
Denosumab	184 (34.8)	80 (39.0)	264 (36.0)
Bisphosphonates	45 (8.5)	28 (13.7)	73 (9.9)
Testosterone 5α reductase inhibitors	16 (3.0)	11 (5.4)	27 (3.7)
Degarelix acetate	12 (2.3)	1 (0.5)	13 (1.8)
Degarelix	6 (1.1)	5 (2.4)	11 (1.5)
Estrogens	12 (2.3)	1 (0.5)	13 (1.8)

*Data for all randomized patients who received at least one dose of their assigned treatment (standard care therapy and/or ¹⁷⁷Lu-PSMA-617)

[†]Standard-of-care supportive measures not shown, e.g. pain control, fluid hydration, etc.

[‡]Overall; ranked by overall frequency; coded using WHODrug Global version March 2020 B3, except for androgen receptor pathway inhibitors, which includes the drugs shown from the codes 'anti-androgens' and 'other hormone antagonists and related agents'.

Source : rapport technique de l'industriel, juin 2023

4.2. Modélisation

4.2.1. Données cliniques ajustées sur les abandons

Tableau 8 : Nombre d'abandons et raisons pour lesquelles les patients se sont retirés de l'étude par groupe de traitement : population en intention de traiter

Raison de retrait de l'étude	BSC/BSOC (n = 280)	only	Lu-PSMA-617 (n = 551)	+ BSC/BSOC
Décision de l'investigateur	1		0	
Perdu de vue	4		4	
Non consentement (protocole)	53		29	
Total (%)	58 (20.7%)		33 (6.0%)	

Source : rapport technique de l'industriel, juin 2023

Tableau 9 : Résultats des modèles de Cox avec différents modèles d'ajustement pour la censure précoce : Survie sans progression radiographique

Modèles	Hazard ratio	Borne basse de l'IC 95%	Borne haute de l'IC 95%	P value
Données originales sans ajustement pour les abandons	0.460	0.371	0.571	< 0.0001
Hsu et Taylor (2009) : modèle à covariables à l'inclusion	0.535	0.458	0.642	< 0.0001
Hsu et Taylor (2009) : modèle dépendant du temps	0.542	0.451	0.635	< 0.0001
IPCW : van der Wal et Geskus (2011)	0.540	0.421	0.693	< 0.0001
IPCW : Willems et al. (2018)	0.571	0.442	0.738	< 0.0001
Modèle à intervalle (Anderson-Bergman, 2017)	0.597	0.508	0.701	< 0.0001

Source : rapport technique de l'industriel, juin 2023

Tableau 10 : Résultats des modèles de Cox avec modèles de différence pour l'ajustement des abandons : Survie globale

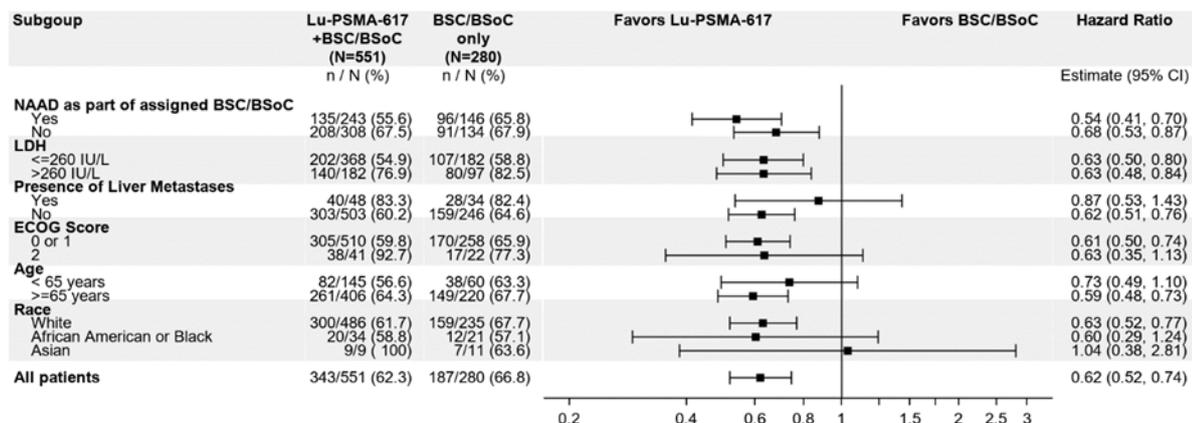
Méthodes	Hazard ratio	Borne basse de l'IC à 95%	Borne haute de l'IC à 95%	P value
Données originales sans ajustement pour les abandons	0.644	0.538	0.770	< 0.0001
Hsu et Taylor (2009) : modèle à covariables à l'inclusion	0.656	0.553	0.778	< 0.0001
Hsu et Taylor (2009) : modèle dépendant du temps	0.656	0.553	0.777	< 0.0001
IPCW : van der Wal et Geskus (2011)	0.695	0.574	0.842	0.0002
IPCW : Willems et al. (2018)	0.702	0.581	0.848	0.0002

Source : rapport technique de l'industriel, juin 2023

4.2.2. Population simulée

Analyse en sous-groupe

Figure 1 : Effet du traitement sur la SG par sous-groupes de patients (échantillon FAS, HR (IC à 95%))



Source : rapport technique de l'industriel, juin 2023

Analyse de la transposabilité

Tableau 11 : Caractéristiques des patients à l'inclusion des essais VISION, TROPIC et données de vraie vie post-inscription Cabazitaxel

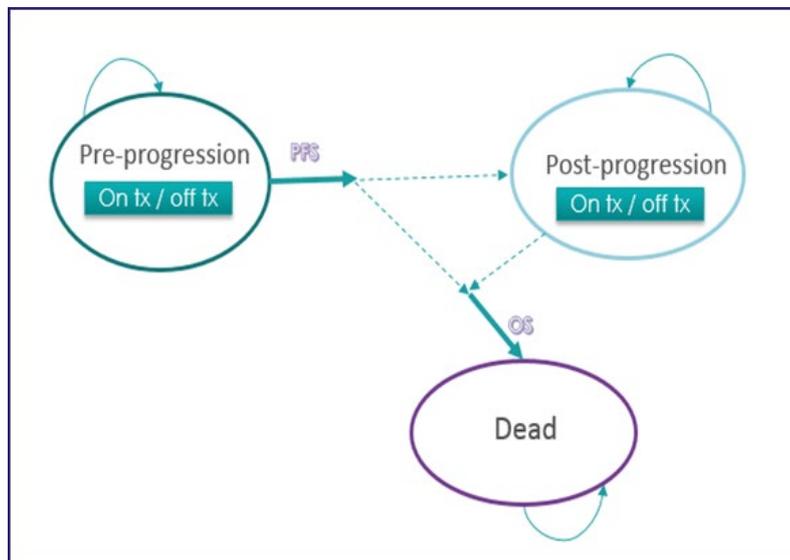
Etude	Vision		TROPIC (cohorte française)		RWD Cabazitaxel	Post-inscription Cabazitaxel
Bras de traitement (N)	PLUVICTO + BSoC (N=551)	BSoC uniquement (N=280)	Mitoxantrone (N=44)	Cabazitaxel (N=46)	Cohorte prospective (N=61)	Cohorte rétrospective (N=401)
Age médian (min-max)	71,0 (52-94)	72,0 (51-89)	65 (47-83)	68 (47-80)	72	70
Score ECOG (0-1) (%)	92,6%	92,1%	93%	96%	37,7%	61,6%
Score ECOG (<2) (%)	7,4%	7,6%				38,39%
Score Gleason – SG						
SG (2-3) (%)	0,7%	0,6%				
SG (4-7) (%)	32,8%	30,7%				
SG (4-5) (%)						2,30%
SG (6-7) (%)						48,6%
SG (8-10) (%)	58,7%	60,2%	-	-	25,2%	49,1%
Médiane SG	-	-	-	-	7	7
Localisation métastases						
Foie ou Poumon	21,3%	23,5%	-	-	-	-

Ganglions lymphatiques	50,1%	50,5%	-	-	32,8%	43,6%
Viscères			18%	24%	9,8%	7,2%
Os	91,2%	91,3%	96%	89%	83,6%	75,6%
PSA – ng/ml						
Moyenne	-	-	-	-	-	-
Médiane	92,2	90,7	100	127,5	109,5	112,5
Alcaline phosphate – IU/l						
Médiane	108,0	96,0	-	-	-	-
Antécédents HTNG no. (%)						
Au moins 1 HTNG	100%	100%	-	-	75,4%	81,5%
Nb lignes de traitements antérieures						
1	0,2%	0%	-	-	24,6%	17,9%
2	4%	5,4%	-	-	29,5%	38,7%
3+	95,8%	94,6%	-	-	45,9%	43,4%
Traitements antérieurs par chimiothérapies (y compris taxanes)						
1 régime	53,8%	52%	64%	65%	-	-
2 régimes	44,9%	46,9%	23%	28%	-	-
Docétaxel	97,9%	97,4%	100%	100%	98%	100%
Cabazitaxel	41,8%	42,9%	-	-	-	-

Source : rapport technique de l'industriel, juin 2023

4.2.2.1. Structure du modèle

Figure 2 : Structure du modèle



Source : rapport technique de l'industriel, juin 2023

4.2.2.2. Estimation des probabilités de transitions

4.2.2.2.1. Sources de données

Tableau 12 : Liste des sources de données cliniques

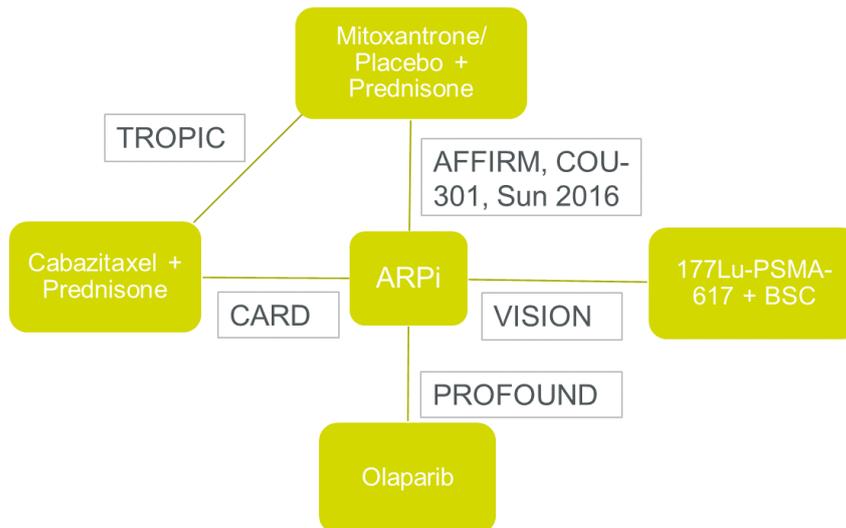
Source	Nature
Essai clinique VISION	<p>Essai clinique évaluant la SSPr et la SG de PLUVICTO + BSOC par rapport au BSOC seul en critère principal, ainsi que le temps jusqu'au premier ESS et la qualité de vie en critères secondaires.</p> <p>Les courbes de Kaplan-Meier issues de l'analyse sont utilisées pour le bras BSOC seul ainsi que les fréquences des événements indésirables pour PLUVICTO + BSOC et le bras BSOC seul.</p>
Méta-analyse en réseau	<p>Méta-analyse en réseau évaluant l'efficacité (SSPr et SG) des HTNG par rapport aux stratégies thérapeutiques comparées dans l'analyse.</p> <p>Deux approches ont été réalisées : NMA bayésienne produisant des HR constants et NMA avec polynômes fractionnés produisant des HR variant au cours du temps</p>
Littérature	<p>Fréquence des événements indésirables et des événements symptomatiques osseux pour les autres comparateurs.</p>
Extrapolation des résultats tout au long de l'horizon temporel	
Extrapolation de la SSPr et de la SG	<p>La SSPr et la SG seront extrapolées au-delà de la période observée dans l'essai clinique VISION, pour BSOC seul.</p> <p>Pour modéliser la SSPr et la SG, des fonctions paramétriques sont estimées à partir des courbes de Kaplan-Meier. Pour les autres stratégies, les HR variant au cours du temps issus de la méta-analyse en réseau seront utilisés pour obtenir la projection des courbes de SSPr et de SG.</p> <p>La courbe des délais jusqu'au premier ESS est estimée pour PLUVICTO + BSOC et BSOC seul à partir des données de l'essai VISION. Pour les autres comparateurs, la courbe de PLUVICTO + BSOC est utilisée.</p>

Source : rapport technique de l'industriel, juin 2023

4.2.2.3. Méta-analyse en réseau

En incluant VISION, la NMA comprenait un total de 7 RCT qui étaient reliés par un bras comparateur commun d'HTNG et de mitoxantrone/placebo plus prednisone. Pour inclure VISION dans la NMA, une sous-population distincte de patients a été analysée post hoc. Cette sous-population comprenait les patients du groupe BSOC qui avaient reçu une HTNG comme composant du BSOC au moment de la randomisation initiale. Cette cohorte sera dorénavant appelée "SOC-HTNG".

Figure 3 : Réseau de preuves (basé sur la méta-analyse de réseau du rapport des risques de survie globale)



Source : rapport technique de l'industriel, juin 2023

Analyse de l'hétérogénéité

Tableau 13 : Résumé des études incluses dans la méta-analyse en réseau

Identification de l'essai	Population d'analyse	Intervention (par bras de traitement)	N (par bras)	N (global)
TROPIC NCT00417079	Patients atteints de CPRCm réfractaires à l'hormonothérapie et précédemment traités par un schéma thérapeutique contenant du docétaxel	Mitoxantrone + Prednisone	377	755
		Cabazitaxel + Prednisone	378	
COU-AA-301 NCT00638690	Patients atteints de CPRCm ayant déjà reçu un traitement par docétaxel	Abiraterone + Prednisone/prednisolone	797	1,195
		Placebo + Prednisone/prednisolone	398	
AFFIRM NCT00974311	Patients atteints de CPRCm ayant déjà reçu un traitement par docétaxel	Enzalutamide	800	1,199
		Placebo	399	
NR (Sun et al., 2016)	Patients âgés de plus de 18 ans atteints de CPRCm	Abiraterone + Prednisone	143	214
		Placebo + Prednisone	71	
PROfound NCT02987543(short-term follow-up)	Patients atteints de CPRCm ayant progressé sous un agent hormonal antérieur	Olaparib	256	387
		Enzalutamide abiraterone	or 131	
PROfound NCT02987543(long-term follow-up)	Patients atteints de CPRCm ayant progressé sous un agent hormonal antérieur	Olaparib	256	387
		Enzalutamide abiraterone	or 131	
CARD NCT02485691	Patients atteints d'un CPRCm progressif et ayant reçu au moins trois cycles de docétaxel	Cabazitaxel	129	255
		Enzalutamide or abiraterone + prednisone	126	

VISION NCT03511664	Les patients atteints de CPRCm qui sont prétraités par des taxanes	PLUVICTO + SOC	551	831
		SOC	280	
Essais cliniques randomisés exclus*				
ALSYMPCA NCT00699751	Patients âgés de plus de 18 ans présentant un CPRCm progressif	Radium 223 + BSC	352	526
		Placebo + BSC	174	

*Pour réduire le réseau aux traitements utilisés en pratique clinique

Source : rapport technique de l'industriel, juin 2023

Tableau 14 : Résumé des caractéristiques de base des patients dans les études incluses dans la NMA

Etude	Intervention	N	Age, median	ECOG 0-1	Score Gleason ≤7, median	Race – Blanc (%)	Chirurgie antérieure	Taux PSA median ng/mL
TROPIC	Cabazitaxel + prednisone	378	68	93%	–	84%	52%	143.9 (51.1-416)
	Mitoxantrone + prednisone	377	67	91%	–	83%	54%	127.5 (44-419)
COU-AA-301	Abiraterone + prednisone/prednisolone	797	69	90%	43%	–	54%	129 (0.4-9,253)
	Placebo + prednisone/prednisolone	397	69	89%	41%	–	49%	138 (0.6-10,110)
AFFIRM	Enzalutamide	800	69	91%	45%	–	66%	108 (0.4-11,794)
	Placebo	399	69	92%	44%	–	61%	128 (0.6-19,000)
Sun et al. 2016	Abiraterone + prednisone	143	68.2*	92%	28%	–	27%	-
	Placebo + prednisone	71	67.7*	93%	23%	–	28%	-
PROfound	Olaparib	256	69	94.9%	≥8: 73%	–	–	68.2 (IQR: 24.1-294.4)
	Enzalutamide or abiraterone	131	69	96.9%	≥8: 75%	–	–	106.5 (IQR: 37.2-326.6)
CARD	Cabazitaxel	129	70	95.3%	≥8: 56.6%	–	–	62 (1.1-15,000)
	Enzalutamide or abiraterone + prednisone	126	71	94.4%	≥8: 64.3%	–	–	60.5 (1.5-2,868)
VISION	177Lu PSMA-617 + SoC	551	70	92.6%	33.5%	88.2 %	–	76.0 (0-6,988)
	ARPi	146	71	93.8%	39.0%	85.62 %	–	53.4 (0.19-5000)

*=mean value; **=mcg/L which is equivalent to ng/ml

BSC: best supportive care; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; IQR: interquartile range; PSA: Prostate-specific antigen; SoC: standard of care
 Source : rapport technique de l'industriel, juin 2023

Méthode d'estimation

Tableau 15 : Test de l'hypothèse des risques proportionnels pour les études rapportant des courbes de SSPr (n=6) et SG (n=7)

Publication/Nom de l'essai	Résultat	Test global Chi-sq., p valeur	Hypothèse des risques proportionnels validées
PSMA-617-01 (VISION Erreur ! Signet non défini.)	SG	2.21, p=0.1367	Oui
De Bono 2011 (TROPIC)	SG	0.87, p=0.3500	-
Hoskin 2014 (ALSYMPCA)*	SG	0.35, p=0.5532	Oui
De Wit 2019 (CARD)	SG	0.05, p=0.8164	Oui
De Bono 2020 (PROfound)	SG	0.00, p=0.9657	Oui
Scher 2012 (AFFIRM)	SG	0.83, p=0.3612	-
Fizazi 2012 (COU-AA-301 Erreur ! Signet non défini.)	SG	8.03, p=0.0046	Non
Sun 2016	SG	1.13, p=0.2884	Oui
PSMA-617-01 (VISION)	SSPr	9.49, p=0.0021	Non
De 2011 (TROPIC)	SSPr	9.49, p=0.0021	Non
De Wit 2019 (CARD)	SSPr	3.20, p=0.0735	Oui
De Bono 2020 (PROfound))	SSPr	6.28, p=0.0122	Non
Scher 2012 (AFFIRM)	SSPr	3.27, p=0.0706	Oui
Fizazi 2012 (COU-AA-301)	SSPr	0.05, p=0.8232	Oui

*Etude exclue de l'analyse

Source : rapport technique de l'industriel, juin 2023

Tableau 16 : Coefficients estimés par la NMA avec PF pour différents facteur polynomial pour la SSPr

	BSOC	Cabazitaxel	PLUVICTO
Fractional Polynomial (P=0.5)			
alpha	-1,88242	-2,041891	-3,18748
beta	-0,14264	-0,0532163	0,192718
DIC	5941,8		
Fractional Polynomial (P=-1)			
alpha	-1,80428	-1,678778	-2,297844
beta	-0,81652	-1,498281	-1,61442
DIC	5790,1		
Fractional Polynomial (P=-0.5)			
alpha	-1,84664	-1,661948	-2,027514
beta	-0,50259	-0,929392	-1,452711

DIC	5860,3
-----	--------

Source : rapport technique de l'industriel, juin 2023

Tableau 17 : Coefficients estimés par la NMA avec PF pour différents facteur polynomial pour la SG

	BSOC	Cabazitaxel	PLUVICTO
Fractional Polynomial (P=0.5)			
alpha	-3,82784	-3,305598	-4,603046
beta	0,335223	0,1067716	0,4047619
DIC	3283,1		
Fractional Polynomial (P=-1)			
alpha	-2,52218	-2,772312	-2,6563
beta	-1,78933	-1,262023	-4,766425
DIC	3238,9		
Fractional Polynomial (P=-0.5)			
alpha	-2,11229	-2,585058	-1,978385
beta	-1,87757	-1,043305	-3,818965
DIC	3208,2		

Source : rapport technique de l'industriel, juin 2023

Tableau 18 : Critères d'information sur la déviance et valeurs de la déviance résiduelle pour la survie globale à l'aide de modèles à effets fixes et à effets aléatoires

Valeur	Modèle à effets fixes	Modèle à effets aléatoires
DIC	15.579	13.630
Dbar	10.537	7.302
pD	5.042	6.328
gelman.diag	1.000	1.020

DIC = deviance information criteria; Dbar = posterior mean of the deviance; pD = effective number of parameters.

Source : rapport technique de l'industriel, juin 2023

Tableau 19 : Critères d'information sur la déviance et valeurs de déviance résiduelle pour la survie sans progression radiographique à l'aide de modèles à effets fixes et à effets aléatoires

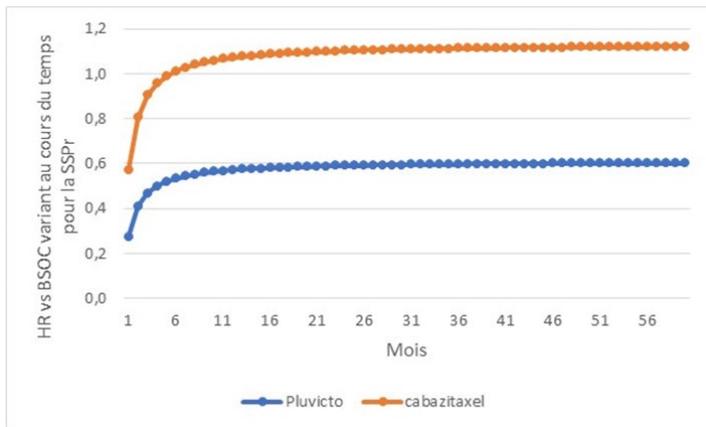
Valeur	Modèle à effets fixes	Modèle à effets aléatoires
DIC	17.671	11.083
Dbar	13.699	5.702
pD	3.972	5.382
gelman.diag	1.000	1.012

DIC = Deviance information criteria; Dbar = Posterior mean of the deviance; pD = Effective number of parameters.

Source : rapport technique de l'industriel, juin 2023

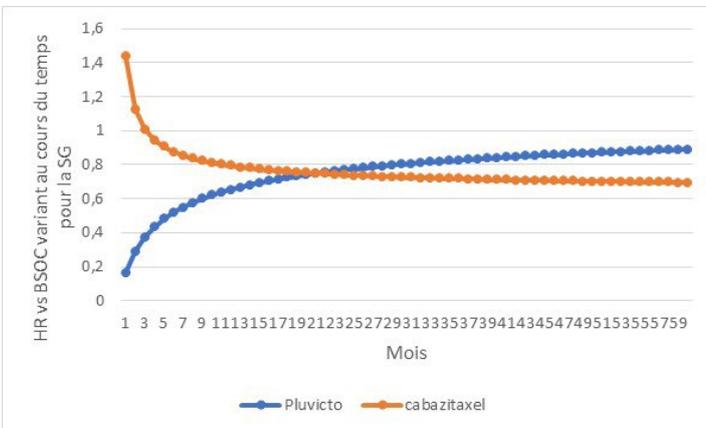
Résultats de la MAR

Figure 4 : HR vs BSOC variant au cours du temps pour la SSPr



Source : rapport technique de l'industriel, juin 2023

Figure 5 : HR vs BSOC variant au cours du temps pour la SG

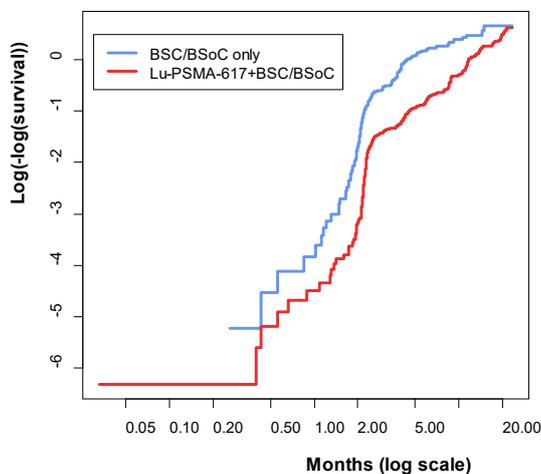


Source : rapport technique de l'industriel, juin 2023

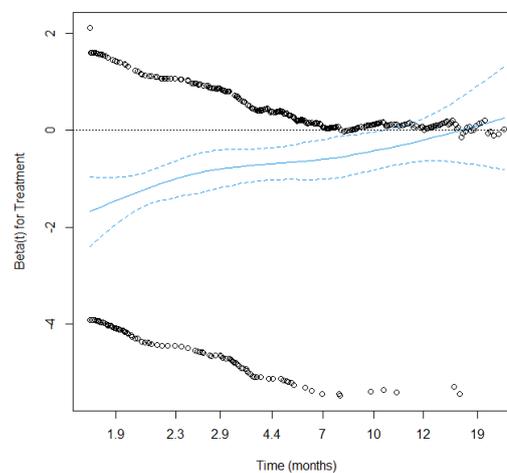
4.2.2.3.1. Estimation de la SSPr de l'essai VISION

Figure 6 : Graphique du log(-log(SSPr)) (a) et des résidus de Schoenfeld (b) pour la survie sans progression radiographique à partir des données de l'essai VISION

(a) Graphique du log(-log(SSPr))

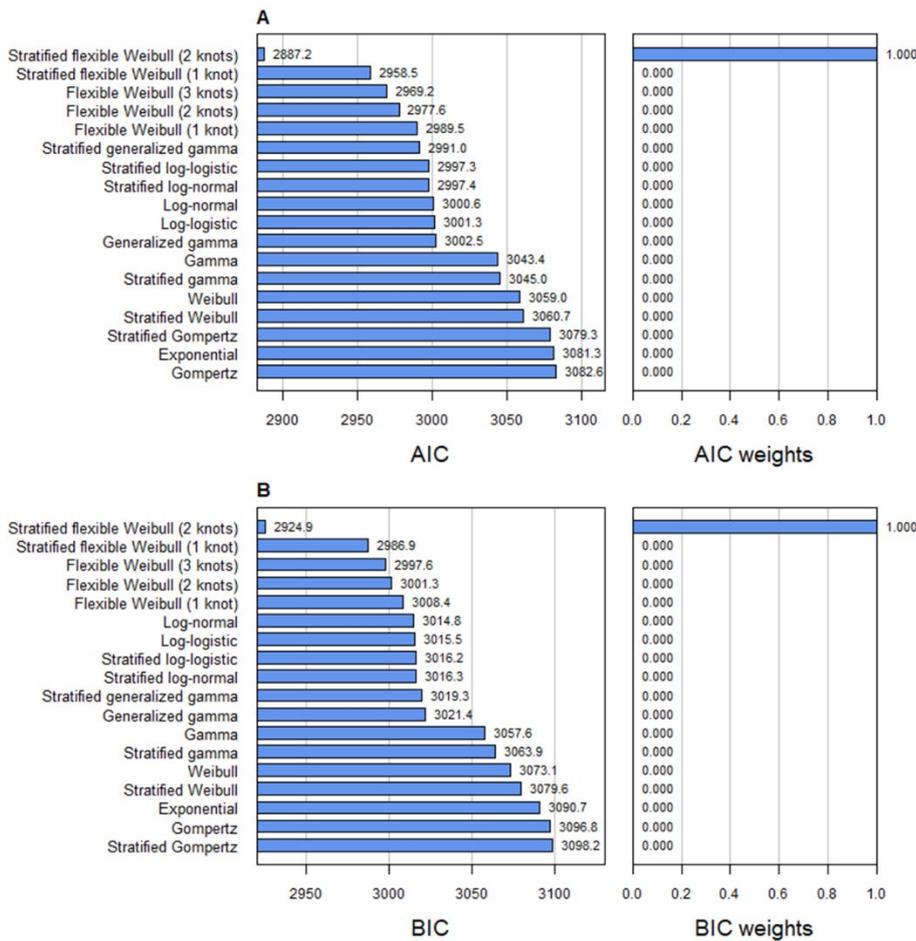


(b) Résidus de Schenfeld de la SSPr



Source : rapport technique de l'industriel, juin 2023

Figure 7 : Ajustement du modèle de survie sans progression radiographique : Critère d'information d'Akaike (A) et critère d'information bayésien (B)



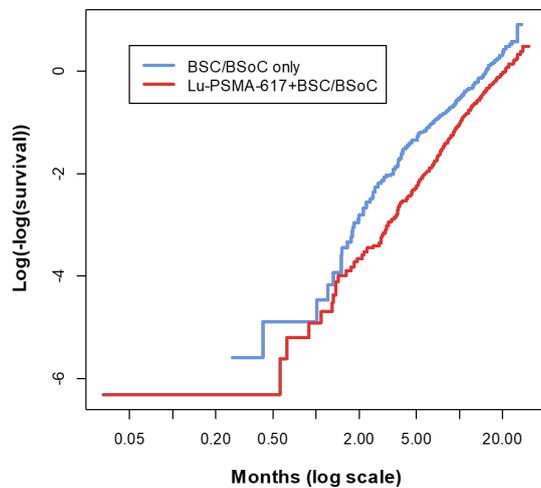
AIC = Akaike information criterion; BIC = Bayesian information criterion; Weights = la probabilité que chaque modèle soit le meilleur.

Source : rapport technique de l'industriel, juin 2023

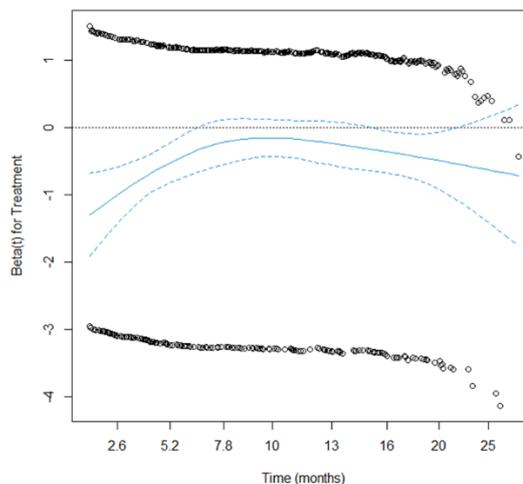
4.2.2.3.2. Estimation de la SG de l'essai VISION

Figure 8 : Graphique du log(-log(SG)) (a) et des résidus de Schoenfeld (b) pour la survie globale à partir des données de l'essai VISION

(a) Graphique du log(-log(SG))

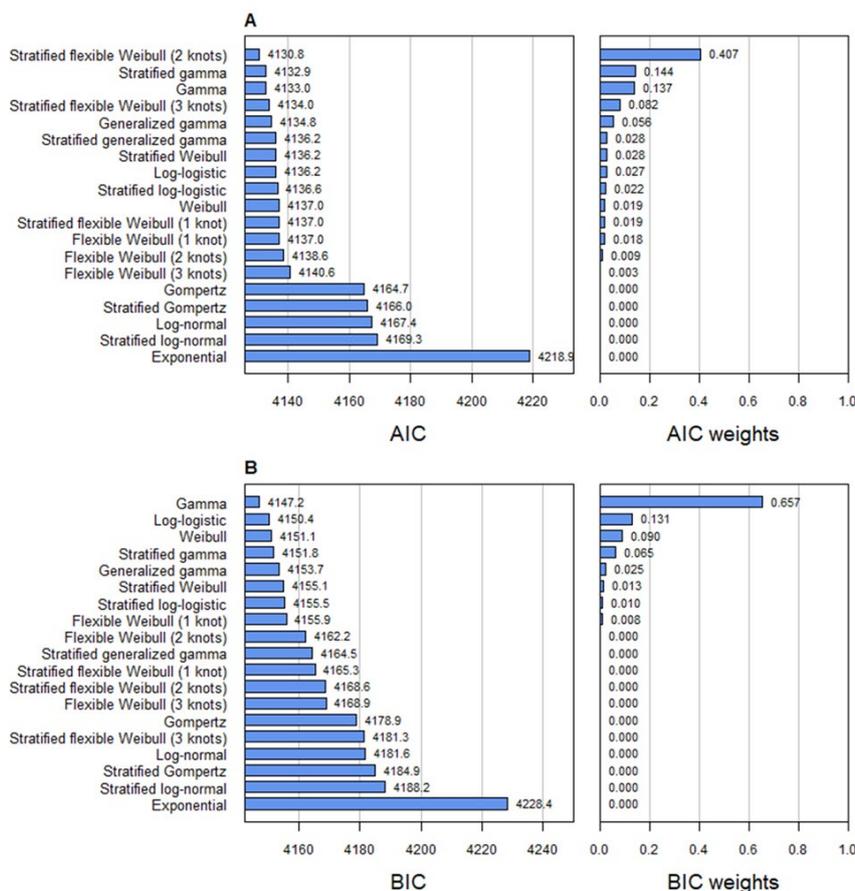


(b) Résidus de Schenfeld de la SG



Source : rapport technique de l'industriel, juin 2023

Figure 9 : Ajustement du modèle de survie globale : Critère d'information d'Akaike (A) et critère d'information bayésien (B)



Source : rapport technique de l'industriel, juin 2023

4.2.2.4. Estimation d'occurrence des événements intercurrents

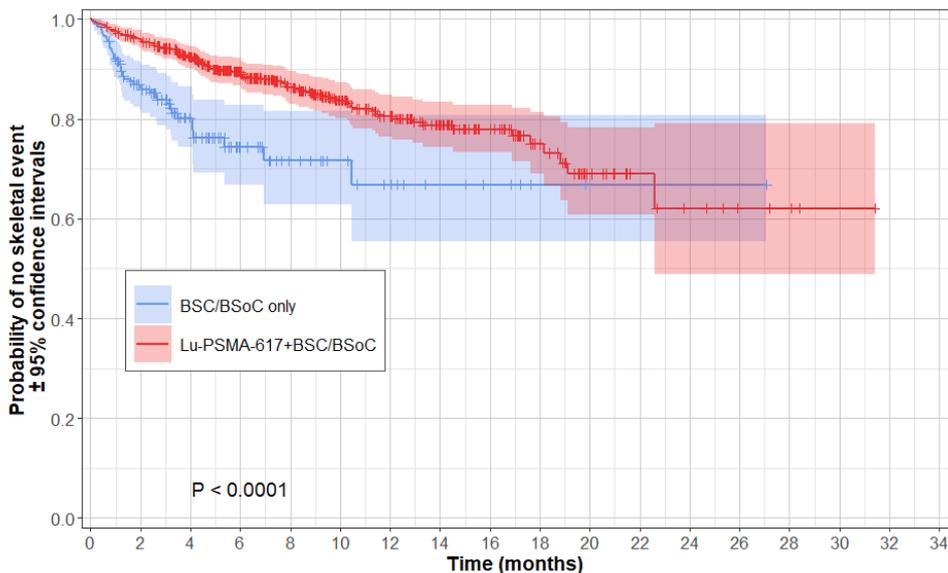
Événements squelettiques symptomatiques

Les ESS ont été inclus dans le modèle afin de saisir pleinement les avantages (en termes de qualité de vie et d'utilisation des ressources de santé) du traitement avec PLUVICTO par rapport aux comparateurs. La probabilité que les patients subissent un ESS a été modélisée selon trois approches différentes :

- En appliquant l'incidence totale de tout ESS observé dans VISION et les essais pivots des comparateurs, conformément à l'approche adoptée dans l'évaluation du NICE en cours pour l'olaparib (NICE ID1640). Les événements squelettiques symptomatiques sont supposés se produire lors de la progression de la maladie ; les coûts et les pertes d'utilité associés aux ESS sont calculés à ce moment-là ;
- Application d'un taux mensuel constant de tout ESS estimé à partir de VISION. Cette approche suppose un risque constant pour estimer les survenues d'ESS dans chaque cycle du modèle et est cohérente avec l'approche adoptée dans l'évaluation précédente de NICE, NICE TA316 (2014). Cependant, le risque constant a été estimé indépendamment de la progression de la maladie et est appliqué à tous les patients vivants. Bien que les ESS soient associés à la progression de la maladie, une analyse de la chronologie des ESS dans l'essai VISION a montré que la plupart des ESS sont survenus avant la progression radiographique. Les données n'étaient pas disponibles pour les comparateurs externes à l'étude VISION ; les autres comparateurs externes ont été considérés comme ayant le même taux d'ESS que PLUVICTO ;

- Utilisation de modèles de survie paramétriques ajustés aux données du VISION sur le temps écoulé jusqu'au premier ESS, extrapolées au-delà de l'horizon temporel de l'essai, pour calculer les ESS survenant dans chaque cycle du modèle. Cette approche est conforme à celle adoptée dans les évaluations précédentes aux de NICE, NICE TA316 (2014) et TA412 (2016).

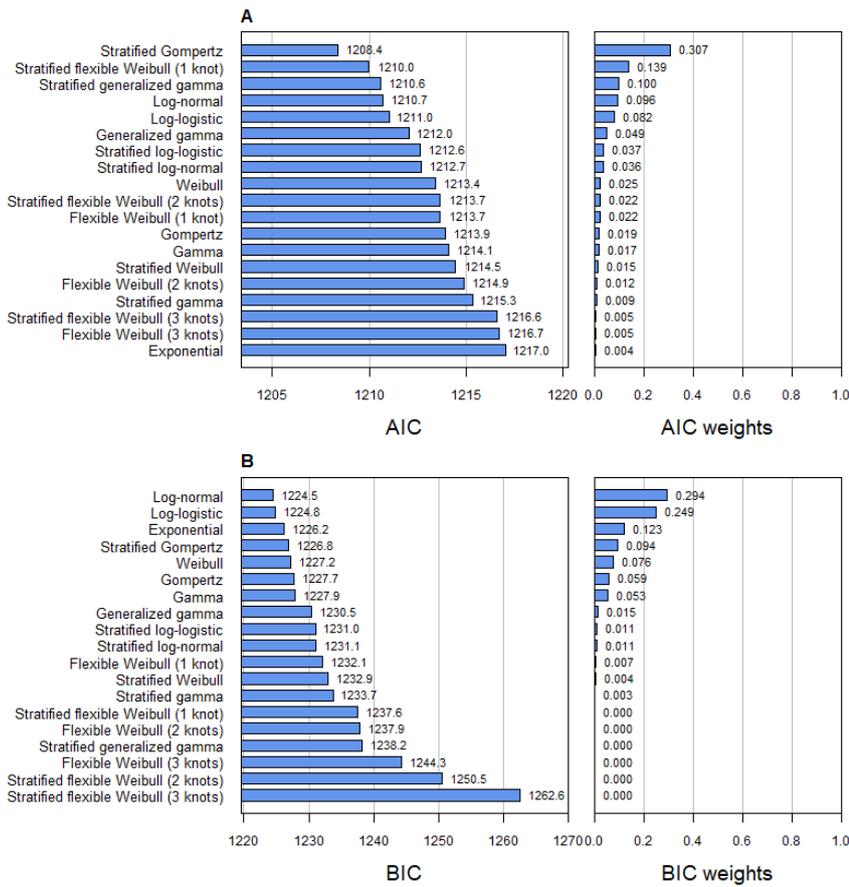
Figure 10 : Délai avant le premier événement squelettique symptomatique



	Number at risk																	
	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24	26	28	30	32	34
BSC/BSoC only	203	151	63	31	21	16	12	7	5	2	1	1	1	1	0	0	0	0
Lu-PSMA-617+BSC/BSoC	535	504	440	346	263	202	157	110	74	41	25	14	7	4	3	1	0	0

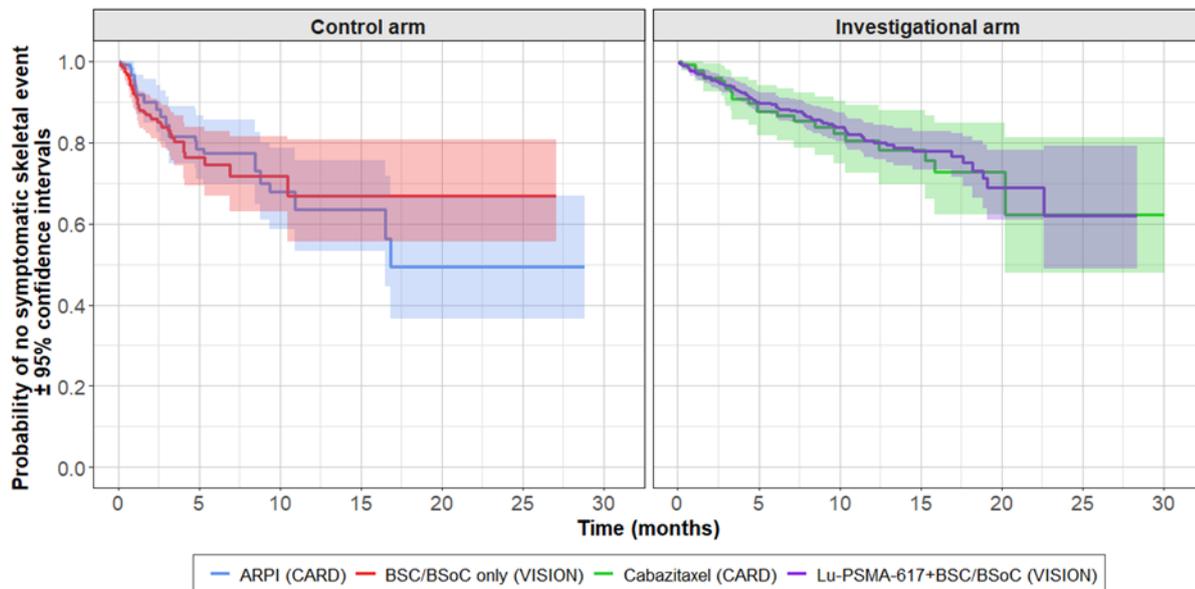
Source : rapport technique de l'industriel, juin 2023

Figure 11 : Délai avant le premier événement squelettique symptomatique : Statistiques d'ajustement du modèle - A (AIC) et B (BIC)



Source : rapport technique de l'industriel, juin 2023

Figure 12 : Comparaison du délai entre VISION et CARD avant le premier événement squelettique symptomatique



Source : rapport technique de l'industriel, juin 2023

Tableau 20 : Distribution des événements symptomatiques du squelette

ESS	PLUVICTO + BSOC	BSOC	Overall	Cabazitaxel
Irradiation des os	58.5%	61.1%	59.3%	69.3%
Fracture pathologique	17.1%	5.6%	13.6%	12.7%
Chirurgie osseuse	13.0%	9.3%	11.9%	2.6%
Compression de la moelle épinière	11.4%	24.1%	15.3%	15.3%

Source : rapport technique de l'industriel, juin 2023

Événements indésirables

Tableau 21 : Incidence des EI de grades 3-4

Événement indésirable	PLUVICTO + BSOC	BSOC	Cabazitaxel	Olaparib
Douleurs abdominales	0.9%	0.5%	0.8%	0.0%
Anémie	12.9%	4.9%	7.9%	21.5%
Asthénie	1.1%	1.0%	4.0%	0.0%
Douleurs dorsales	3.2%	3.4%	0.0%	0.8%
Douleurs osseuses	2.5%	2.4%	0.0%	0.0%
Dyspnée	1.3%	1.5%	0.0%	2.3%
Fatigue	5.9%	1.5%	0.0%	2.7%
Hypokaliémie	0.9%	0.0%	3.2%	0.0%
Faiblesse musculaire	1.1%	0.5%	0.0%	0.0%
Douleurs musculosquelettiques	0.0%	0.0%	1.6%	0.0%
Neutropénie	3.4%	0.5%	43.7%	0.0%
Thrombocytopénie	7.9%	1.0%	3.2%	0.0%
Lymphopénie	7.8%	0.5%	0.0%	0.0%
Leukopénie	2.5%	0.5%	31.7%	0.0%
Infection des voies urinaires	3.8%	0.5%	0.0%	1.6%
Hématurie	2.5%	0.5%	0.0%	0.0%
Insuffisance rénale aiguë	3.0%	2.4%	0.0%	0.0%
Compression de la moelle épinière	1.3%	5.4%	0.0%	0.0%
Hypertension artérielle	3.2%	1.5%	0.0%	0.0%

Source : rapport technique de l'industriel, juin 2023

Traitements subséquents

Tableau 22 : Taux de recours aux traitements subséquents

Traitements subséquents	PLUVICTO	BSoC	Moyenne de l'essai VISION	Cabazitaxel
Source (essai)	VISION	VISION	VISION	CARD
177Lu-PSMA-617	0,40%	1,10%	0,75%	0,00%
Cabazitaxel	14,88%	18,93%	16,25%	2,30%
Carboplatin	6,35%	8,93%	7,22%	6,50%
Docetaxel	4,90%	3,57%	4,45%	1,60%
Enzalutamide	2,18%	2,50%	2,29%	11,60%
Acétate d'abiratéron	3,10%	3,20%	4,46%	0,50%
Denosumab	2,90%	7,90%	1,99%	0,00%
Radium-223 dichloride	2,54%	5,36%	3,49%	4,70%
Radiothérapie	8,89%	11,07%	9,63%	8,70%
Total	46,15%	62,56%	50,52%	35,90%

Source : rapport technique de l'industriel, juin 2023

Tableau 23 : Durées moyennes d'utilisation des traitements subséquents

Traitements subséquents	Durées moyennes (mois)	Source
177Lu-PSMA-617	6,26	Docs industriels
Cabazitaxel	5,06	NICE ID1640 ERG rapport Table 51
Carboplatin	3,46	Hypothèse = exposition moyenne au bras SOC de VISION
Docetaxel	6,90	NICE ID1640 ERG rapport Table 51
Enzalutamide	8,30	NICE ID1640 ERG rapport Table 51
Acétate d'abiratéron	8,50	Hypothèse d'équivalence à l'olaparib
Radium-223 dichloride	5,52	NICE ID1640 ERG rapport Table 51
Denosumab	24,00	Appdx Pelloux-Prayer et al., 2021
	Nombre moyen d'administrations	Source
Radiothérapie	1,21	Supposé égal à la pré-progression

Source : rapport technique de l'industriel, juin 2023

4.2.3. Mesure et valorisation des états de santé en utilité

4.2.3.1. Sources de données

Tableau 24 : Statistiques descriptives des utilités de l'EQ-5D-5L basées estimées avec les pondérations françaises

Etat	Valeurs d'utilité EQ-5D, moyenne (SD) n		
	Tous les traitements	BSOC	PLUVICTO + BSOC
Pré-progression (excepté la baseline)	0.874 (0.165) n=3178	0.841 (0.192) n=529	0.881 (0.159) n=2649
Post-progression	0.841 (0.204) n=443	0.809 (0.297) n=72	0.847 (0.181) n=371
Baseline	0.870 (0.159) n=817	0.874 (0.156) n=272	0.868 (0.16) n=545
Cycle 1	0.846 (0.197) n=660	0.817 (0.224) n=172	0.856 (0.186) n=488
Cycle 2	0.873 (0.166) n=609	0.827 (0.211) n=125	0.886 (0.150) n=484
Cycle 3	0.887 (0.151) n=495	0.877 (0.146) n=68	0.889 (0.152) n=427
Cycle 4	0.887 (0.142) n=397	0.834 (0.212) n=39	0.892 (0.132) n=358
Cycle 5	0.887 (0.154) n=314	0.842 (0.215) n=29	0.892 (0.146) n=285
Cycle 6	0.893 (0.137) n=257	0.914 (0.078) n=18	0.891 (0.140) n=239
Cycle 7	0.885 (0.143) n=194	0.911 (0.094) n=15	0.883 (0.146) n=179
Cycle 8	0.904 (0.104) n=127	0.907 (0.101) n=8	0.904 (0.105) n=119
Cycle 9	0.878 (0.157) n=82	0.925 (0.0657) n=7	0.874 (0.162) n=75
Cycle 10	0.882 (0.167) n=49	0.838 (0.170) n=3	0.885 (0.168) n=46
Cycle 11	0.897 (0.108) n=30	0.877 (0.167) n=3	0.899 (0.104) n=27
Cycle 12	0.884 (0.199) n=17	1 (-) n=1	0.877 (0.203) n=16
Cycle 13	0.833 (0.261) n=10	0.953 (-) n=1	0.819 (0.273) n=9
Cycle 14	0.944 (0.099) n=7	1 (-) n=1	0.935 (0.105) n=6
Cycle 15	1 (0) n=2	-	1 (0) n=2
Cycle 16	0.958 (-) n=1	-	0.958 () n=1
Fin du traitement	0.812 (0.227) n=370	0.816 (0.239) n=111	0.811 (0.222) n=259

Source : rapport technique de l'industriel, juin 2023

Tableau 25 : Statistiques descriptives des utilités de l'EQ-5D-3L basées estimées avec les pondérations françaises

Etat	Valeurs d'utilité EQ-5D, moyenne (SD) n		
	Tous les traitements	BSOC	PLUVICTO + BSOC
Pré-progression (excepté la baseline)	0.675 (0.274) n=3178	0.613 (0.283) n=529	0.688 (0.270) n=2649
Post-progression	0.620 (0.288) n=443	0.619 (0.347) n=72	0.620 (0.276) n=371
Baseline	0.669 (0.260) n=817	0.674 (0.266) n=272	0.667 (0.257) n=545
Cycle 1	0.632 (0.280) n=660	0.598 (0.293) n=172	0.643 (0.274) n=488
Cycle 2	0.672 (0.271) n=609	0.598 (0.291) n=125	0.691 (0.263) n=484
Cycle 3	0.694 (0.261) n=495	0.668 (0.254) n=68	0.698 (0.263) n=427
Cycle 4	0.691 (0.269) n=397	0.592 (0.319) n=39	0.701 (0.261) n=358
Cycle 5	0.692 (0.267) n=314	0.594 (0.289) n=29	0.702 (0.263) n=285
Cycle 6	0.709 (0.266) n=257	0.721 (0.237) n=18	0.708 (0.269) n=239
Cycle 7	0.691 (0.268) n=194	0.713 (0.264) n=15	0.689 (0.269) n=179
Cycle 8	0.718 (0.250) n=127	0.721 (0.223) n=8	0.718 (0.253) n=119
Cycle 9	0.665 (0.288) n=82	0.736 (0.236) n=7	0.659 (0.293) n=75
Cycle 10	0.699 (0.277) n=49	0.564 (0.385) n=3	0.708 (0.272) n=46
Cycle 11	0.693 (0.281) n=30	0.691 (0.365) n=3	0.693 (0.279) n=27
Cycle 12	0.710 (0.286) n=17	1.000 (-) n=1	0.692 (0.285) n=16
Cycle 13	0.654 (0.314) n=10	0.888 (-) n=1	0.628 (0.322) n=9
Cycle 14	0.867 (0.185) n=7	1.000 (-) n=1	0.845 (0.192) n=6
Cycle 15	1.000 (0.000) n=2	-	1.000 (0.000) n=2
Cycle 16	0.839 (-) n=1	-	0.839 (-) n=1
Fin du traitement	0.580 (0.305) n=370	0.577 (0.311) n=111	0.581 (0.302) n=259

Source : rapport technique de l'industriel, juin 2023

4.2.3.2. Méthode d'estimation

Tableau 26 : Résumé des valeurs d'utilité issues de l'analyse du modèle mixte des données VISION (moyennes marginales par état de santé et traitement prévu au départ) pour l'EQ-5D-5L

Etats de santé	Moyenne (SE)	95% IC
Utilités spécifiques au traitement par état de santé		
Pré-progression		
PLUVICTO + SOC	0.872 (0.006)	0.861, 0.883
SOC	0.816 (0.01)	0.797, 0.835
Post-progression		
PLUVICTO + SOC	0.834 (0.008)	0.818, 0.85
SOC	0.793 (0.017)	0.759, 0.827
Utilités indépendantes du traitement par état de santé		
Pré-progression	0.858 (0.005)	0.848, 0.868
Post-progression	0.823 (0.007)	0.809, 0.838

Source : rapport technique de l'industriel, juin 2023

Tableau 27 : Résumé des valeurs d'utilité issues de l'analyse du modèle mixte des données VISION (moyennes marginales par état de santé et traitement prévu au départ) pour l'EQ-5D-3L

Etats de santé	Moyenne (SE)	95% IC
Utilités spécifiques au traitement par état de santé		
Pré-progression		
PLUVICTO + SOC	0.673 (0.008)	0.658, 0.688
SOC	0.583 (0.013)	0.557, 0.610
Post-progression		
PLUVICTO + SOC	0.596 (0.011)	0.574, 0.619
SOC	0.573 (0.024)	0.525, 0.621
Utilités indépendantes du traitement par état de santé		
Pré-progression	0.651 (0.007)	0.638, 0.665
Post-progression	0.585 (0.010)	0.565, 0.606

Source : rapport technique de l'industriel, juin 2023

Tableau 28 : Diminution de l'utilité associée aux événements symptomatiques du squelette

Etats de santé	Désutilité	Source	Durée
Irradiation des os	0.07	Fassler et al. (2011)	1 mois (4 cycles)
Fracture pathologique	0.13	Fassler et al. (2011)	2 mois (8 cycles)
Chirurgie des os	0.13	Supposée égale à une fracture osseuse pathologique	3 mois (12 cycles)
Compression de la moelle épinière	0.555	Fassler et al. (2011)	6 mois (24 cycles)

Source : rapport technique de l'industriel, juin 2023

Tableau 29 : Désutilité liées aux événements indésirables de grade 3-4

Événement indésirable	Désutilité	Source
Douleurs abdominales	0.069	Doyle et al. (2008)
Anémie	0.119	Swinburn et al. (2010)
Asthénie	0.115	Lloyd et al. (2006)
Douleurs dorsales	0.069	Doyle et al. (2008)
Douleurs osseuses	0.069	Doyle et al. (2008)
Dyspnée	0.050	NICE TA316 (2014)
Fatigue	0.115	Lloyd et al. (2006)
Hypokaliémie	0.000	NICE TA316 (2014)
Faiblesse musculaire	0.115	Assumption
Douleurs musculosquelettiques	0.069	Doyle et al. (2008)
Neutropénie	0.090	Nafees et al. (2008)
Thrombocytopénie	0.090	NICE TA391 (2016)
Lymphopénie	0.090	NICE TA259 (2016)
Leukopénie	0.090	NICE TA259 (2016)
Infection des voies urinaires	0.019	Birmingham and Ashe (2012)
Hématurie	0.019	Assumption
Insuffisance rénale aiguë	0.110	NICE (2019a)
Compression de la moelle épinière	0.220	Matza et al. (2012)
Hypertension artérielle	0.153	NICE TA259 (2016)

Source : rapport technique de l'industriel, juin 2023

4.2.4. Mesure et valorisation des coûts

Tableau 30 : Hypothèses et analyses de sensibilité spécifiques à l'évaluation des coûts

Libellé	Hypothèse retenue Analyse de référence	Justification / Référence	Analyse de scénario
Coûts d'acquisition des traitements 1L, concomitants et subséquents	Les coûts d'acquisition des traitements sont issus de la base des médicaments et informations tarifaires de l'Assurance Maladie ou de la liste en sus. Les honoraires de dispensation n'ont pas été appliqués pour les molécules relevant de la liste en sus, mais uniquement pour les chimiothérapies orales	La posologie de chaque traitement a été reprise dans le RCP puis confirmée par les experts pour déterminer le coût d'acquisition Le gaspillage n'est pas pris en compte	Surface corporelle de 1,7 m ² (Scénario 3a)
			Utilisation du poids moyen de la population française (Scénario 3b)
			Prise en compte du gaspillage (Scénario 9a)
			Proportion de patients recevant une 2ème ligne de traitement identique dans tous les bras de traitement (Scénario 9b)
	Traitements ultérieurs non pris en compte (Scénario 9c)		
Coûts administration des traitements	Coût du GHM 28Z07Z Coût du GHM 17K09 Coût des soins courants (infirmier à domicile) à partir du NAGP	Un coût d'administration s'applique pour les traitements administrés par voie intraveineuse, sous-cutanée et pour les thérapies de médecine nucléaire (des coûts d'administration ne s'appliquent pas pour des traitements par voie orale) L'administration des thérapies en IV est supposée réalisée en HDJ	-
Coût de suivi des patients par état de santé	Pour tous les traitements : Etat pré-progression : coût hebdomadaire issu des recommandations de l'AFU, de Pelloux-Prayer et al. et des avis d'experts Etat post-progression : coût hebdomadaire issu des recommandations de l'AFU, de Pelloux-Prayer et al. et des avis d'experts	Données publiées	-
Coûts liés aux effets indésirables	La règle de prise en compte des EI a été établie avec les experts cliniciens du comité scientifique : EI de garde 3 ou 4 survenant à une fréquence supérieure à 1%.	La prise en compte des EI dans le modèle est basée sur le taux et la sévérité des EI de l'essai VISION pour PLUVICTO et BSOC, et de l'essai CARD pour Cabazitaxel.	-

Coûts liés aux événements symptomatiques osseux	Valorisation des quatre principaux ESS Coût du GHM 08M25 selon les niveaux de sévérité	Le GHM 08M25 « Fractures pathologiques et autres tumeurs malignes de l'appareil musculo-squelettique » est le GHM le plus représenté pour les « DP C795 : Tumeur maligne secondaire des os et de la moelle osseuse » et « DP M809 : Ostéoporose avec fracture pathologique, sans précision »	-
Coûts de fin de vie	Coût du GHM 23Z02Z	Le GHM 23Z02Z « Soins palliatifs, avec ou sans acte » est le GHM le plus représenté pour le « DP Z515 : Soins palliatifs »	-

Source : rapport technique de l'industriel, juin 2023

Coût d'acquisition des traitements

Tableau 31 : Coûts des traitements de "1ère ligne"

Traitements 1L	Voie d'administration	Dose (mg)	Intensité (mg)	Taille de la boîte	Prix/boîte (€)	Coût/dose (€)	Coût pondéré /dose (€)	Posologie	
Radiopharmaceutique									
PLUVICTO	IV (médecine nucléaire)	7,40	7,40	7,40	██████	██████	██████	7.4 GBq injection toutes les 6 semaines	
HTNG									
HTNG	Abiraterone	Orale	1000,00	500,00	60,00	2189,52	72,98	72,98	1,000 mg en tablettes 4 x 250 mg une fois par jour
	Enzalutamide	Orale	160,00	40,00	112,00	2964,12	105,86	105,86	160 mg en capsules 4 x 40 mg une fois par jour
Chimiothérapie par taxane									
Cabazitaxel	IV	52,00	60,00	60,00	2034,44	1763,19	1763,19	25 mg/m2 injection IV toutes les 3 semaines	
Inhibiteur de PARP									
Olaparib	Orale	600,00	150,00	112,00	4418,10	157,79	157,79	300 mg (deux comprimés de 150 mg) pris deux fois par jour, soit une dose quotidienne totale de 600 mg. Prise jusqu'à progression de la maladie.	

Source : rapport technique de l'industriel, juin 2023

Coût d'administration et de fin de vie

Tableau 32 : Synthèse des coûts d'administration et de fin de vie

Ressources	Coût (€2023)	Source
Coût d'une injection IV	388,05 €	ENCC MCO 28Z07Z
Coût total d'une injection SC par un infirmier	7,01 €	Données Assurance Maladie Acte médico-infirmier (AMI) + majoration acte unique (MAU) + indemnité forfaitaire de déplacement (IFD)
Coûts d'administration des traitements de médecine nucléaire	4 139,93 €	ENCC MCO GHM 17K091 et 17K092
Coût de fin de vie	7 168,45 €	ENCC MCO GHM 23Z02Z SSR GME 2303A1, 2303B1 et 2303C1 HAS MPP 04

Source : rapport technique de l'industriel, juin 2023

Coût de suivi de la maladie

Tableau 33 : Ressources pour le suivi des patients

Ressources	Type	Fréquence	Source
Etat pré-progression			
Consultations	Oncologue	Tous les 3 mois.	Appendix Pelloux-Prayer et al., 2021 Recommandations AFU
Actes techniques	• Densitométrie osseuse	Tous les 3 ans.	Appendix Pelloux-Prayer et al., 2021
	• Scanographie	Tous les 3 à 6 mois.	CCAM
	• Scintigraphie osseuse	Tous les 3 mois.	Recommandations AFU
Examens biologiques	• PSA	Tous les 3 mois.	Appendix Pelloux-Prayer et al., 2021 NABM Recommandations AFU Avis experts
	• Hémogramme		
	• Créatininémie		
	• Tests hépatiques		
	• Calcémie		
	• Bilan lipidique et glycémie		
	• Testostérone		
• Albumine			
Etat post-progression			
Consultations	Oncologue	Tous les 3 mois.	Appendix Pelloux-Prayer et al., 2021 Recommandations AFU
Actes techniques	• Densitométrie osseuse	Tous les 3 ans.	Appendix Pelloux-Prayer et al., 2021
	• Scanographie	Tous les 3 à 6 mois.	CCAM
	• Scintigraphie osseuse	Tous les 3 mois.	Recommandations AFU

Examens biologiques	<ul style="list-style-type: none"> • PSA • Hémogramme • Créatininémie • Tests hépatiques • Calcémie • Bilan lipidique et glycémie • Testostérone • Albumine 	Tous les 3 mois.	Appendix Pelloux-Prayer et al., 2021 NABM Recommandations AFU Avis experts
----------------------------	---	------------------	---

Source : rapport technique de l'industriel, juin 2023

Tableau 34 : Ressources pour le suivi des patients

Ressources	Coût unitaire	Unité/jour	Coût hebdomadaire (€2023)
Consultations cliniques	99,02 €	0,011	7,59 €
PSA	9,45 €	0,011	0,72 €
Hémogramme	5,94 €	0,011	0,46 €
Créatininémie	1,62 €	0,011	0,12 €
Tests hépatiques	18,90 €	0,011	1,45 €
Calcémie	1,62 €	0,011	0,12 €
Bilan lipidique et glycémie	5,67 €	0,011	0,43 €
Testostérone	13,50 €	0,011	1,03 €
Albumine	1,62 €	0,011	0,12 €
Scanographie ≥ 3 territoires anatomiques avec injection de contraste	150,15 €	0,007	7,67 €
Scintigraphie osseuse	179,60 €	0,011	13,77 €
Densitométrie osseuse	42,54 €	0,001	0,27 €
Forfait pré-analytique	4,59 €	0,011	0,35 €
Forfait échantillon sanguin	1,35 €	0,011	0,10 €
Prélèvement d'échantillon sanguin	42,84 €	0,011	3,28 €
Coût états pré et post-progression	37,51€		

Source : rapport technique de l'industriel, juin 2023

Coût des évènements intercurrents

Tableau 35 : Coûts de la prise en charge des évènements indésirables de grade 3-4

Evénement indésirable	GHM	Coût pondéré/EI (€2019)	Coût pondéré actualisé/EI (€2023)
Anémie	16M11T à 16M113	2 889,09 €	2 866,73 €
Asthénie	23M20T à 23K03J	1 096,14 €	1 087,66 €
Douleurs dorsales	08M29T à 08M292	2 289,72 €	2 272,00 €
Douleurs osseuses	23M20T, 23M20Z et 23K03J	1 272,85 €	1 262,99 €
Dyspnée	04M111 à 04M112	1 923,35 €	1 908,46 €
Hypokaliémie	10M16T à 10M163	2 396,38 €	2 377,84 €
Faiblesse musculaire	08M151 à 08M153	3 042,64 €	3 019,09 €
Neutropénie	16M09T à 16M094	4 495,69 €	4 460,90 €
Thrombocytopénie	16M13T à 16M133	3 636,73 €	3 608,58 €
Infection des voies urinaires	11M041 à 11M043	3 315,54 €	3 289,88 €
Hématurie	11M12T à 11M123	1 723,18 €	1 709,84 €
Insuffisance rénale aiguë	11M06T à 11M063	3 009,83 €	2 986,53 €
Compression de la moelle épinière	01M121 à 01M124	6 577,62 €	6 526,71 €
Hypertension artérielle	05M15T à 05M154	3 290,50 €	3 265,03 €

Source : rapport technique de l'industriel, juin 2023

Tableau 36 : Valorisation des ESS à partir du GHM 08M25

	GHM 2021	Effectif privé 2021	Effectif public 2021	Coûts privés 2019 (€)	Coûts publics 2019 (€)	Coût pondéré 2019 (€)	Coût actualisé 2023 (€)
Irradiation des os	08M251	893	3997	1 630,00 €	2 245,00 €	2 132,69 €	2 116,18 €
Fracture pathologique	08M252	951	6276	3 981,00 €	4 234,00 €	4 200,71 €	4 168,19 €
Chirurgie osseuse	08M253	1247	7941	5 180,00 €	6 050,00 €	5 931,92 €	5 886,01 €
Compression de la moelle	08M254	392	1693	8 681,00 €	11 171,00 €	10 702,86 €	10 620,02€

Source : rapport technique de l'industriel, juin 2023

Coût de transport

Tableau 37 : Valorisation des coûts de transport

	Coût (2023)	Proportion	Source
Transport remboursé	110,77€	0,39	DAMIR 2019
Transport non remboursé	32,40€	0,61	IRDES 2017 et barème kilométrique 2022
Total (2023)	62,96€		

Source : rapport technique de l'industriel, juin 2023

Coût d'un test diagnostique

Le modèle inclut le coût d'un test diagnostique (réalisé par le biais d'une tomoscintigraphie) pour le dépistage des patients afin de déterminer s'ils sont PSMA-positifs et si PLUVICTO est une option thérapeutique appropriée. L'acte CCAM ZZQL016 « Tomoscintigraphie du corps entier par émission de positons, avec tépographe [caméra TEP] dédié » est donc considéré.

Le coût d'un test diagnostique est ajouté au coût global associé au traitement PLUVICTO. Le détail de la valorisation du coût de test diagnostique est présenté dans le Tableau 38.

Avec un taux de dépistage positif de 86,6% (CSR de l'essai VISION), ce coût est ainsi estimé à 925,56€ par patient traité.

Tableau 38 : Coût du test diagnostique

Acte CCAM	Intitulé	Tarif secteur 1 2022	Dépassement moyen d'honoraires (ADI)	Coût total €2023	Tarif des forfaits techniques des TEP – Forfait tomographe DAMIR 2019 actualisé (€2023)
ZZQL016	Tomoscintigraphie du corps entier par émission de positons, avec tépographe [caméra TEP] dédié	89,54 €	9,30%	97,37 €	704,17€
Coût/test	801,53€				
Taux de dépistage positif	86,6%				
Coût/patient traité	925,56€				

Source : rapport technique de l'industriel, juin 2023

4.2.5. Validation

Validation interne

Tableau 39 : Résultats de survie sans progression radiographique et survie globale simulées pour les différentes interventions de l'analyse

Evolution dans les différents états	PLUVICTO		BSOC		Cabazitaxel	
	SSP (%)	SG (%)	SSP (%)	SG (%)	SSP (%)	SG (%)
A 6 mois	60,36%	87,24%	33,30%	71,81%	37,68%	71,96%
A 12 mois	42,72%	68,53%	17,98%	48,39%	19,67%	52,14%
A 18 mois	31,70%	47,79%	10,75%	29,09%	11,26%	35,31%
A 20 mois	28,80%	40,80%	9,13%	23,54%	9,41%	30,13%
A 2 ans	24,22%	29,04%	6,81%	15,13%	6,81%	21,74%
A 3 ans	7,61%	7,61%	2,72%	2,92%	2,45%	6,64%
A 5 ans	0,21%	0,21%	0,05%	0,05%	0,31%	0,37%

Source : rapport technique de l'industriel, juin 2023

Validation externe

Tableau 40 : Validité externe des données d'efficacité du traitement Cabazitaxel

	Cabazitaxel (modèle d'efficience)	Cabazitaxel (RWE NICE)
Evolution dans les différents états	OS (%)	OS (%)
A 6 mois	71,96	71,49
A 12 mois	52,14	41,6
A 18 mois	35,31	22,05
A 24 mois	21,74	12,52
A 30 mois	12,5	7,67
A 3 ans	6,64	4,65
A 3 ans et demi	3,5	3,12
A 4 ans	1,8	2,66

Source : rapport technique de l'industriel, juin 2023

Tableau 41 : Validité externe des données d'efficacité des HTNG

Evolution dans les différents états	BSOC		Enzalutamide ou abiratérone (PROfound)	
	SSPr	SG	SSPr	SG
A 6 mois	33,3%	71,8%	24%	83%
A 12 mois	18,0%	48,4%	13%	53%
A 18 mois	10,6%	28,4%	-	36%

Source : rapport technique de l'industriel, juin 2023

Tableau 42 : Études de registre sur le cancer de la prostate métastatique résistant à la castration qui présentent des estimations de Kaplan-Meier

Publication	Caffo et al.	Mehtala et al. (2019)	Notohardjo et al. (2020)
Survie à 1 an (bras BSOC essai VISION = 49%)	38%	54%	42%
Survie à 2 ans (bras BSOC essai VISION = 15%)	16%	25%	15%
Survie à 3 ans (bras BSOC essai VISION = 3%)	8%	15%	8%

Source : rapport technique de l'industriel, juin 2023

Etude	Caffo et al. (2019)
Design de l'étude	Revue de littérature systématique évaluant les données de survie globale de patients atteints d'un CPRCm préalablement traités par docétaxel en 1L : <ul style="list-style-type: none"> - Comparaison des résultats de survie globale à partir de la 2L (cohorte de patients ayant été exposés au cabazitaxel vs. ceux ne l'ayant pas été) - Comparaison des résultats de survie globale à partir de la 3L (cohorte de patients ayant reçu HTNG 2L + cabazitaxel 3L vs. cohorte de patients ayant reçu une HTNG 2L + HTNG 3L)
Pays	Union Européenne, Etats-Unis
Traitement évalué	Cabazitaxel (73,0%), enzalutamide (20,2%), abiratérone (6,8%)
Indication	CPRCm 2L/3L
Caractéristiques des populations	Cohorte d'intérêt, i.e. population de patients ayant reçu HTNG 2L + HTNG 3L (n = 188) : <ul style="list-style-type: none"> - Diagnostic : non renseigné - GLEASON : 34% des patients GLEASON < 8, 51% des patients GLEASON ≥ 8, 15% données manquantes - ECOG : 77,3% des patients ECOG 0-1, 22,7% des patients ECOG 2

Etude	Mehtala et al. (2019)
Design de l'étude	Analyse de cohorte rétrospective évaluant la survie globale et l'incidence des seconds cancers primitifs chez des patients atteints de cancer de la prostate métastatique et CPRCm et présentant des métastases osseuses
Pays	Suède
Traitement évalué	Estramustine (68%), ketoconazole (47%), docétaxel (7%), abiratérone (6,8%)
Indication	CPm/CPRCm
Caractéristiques des populations	<ul style="list-style-type: none"> - Diagnostic : le temps médian depuis le diagnostic était de 4,7 ans - GLEASON : non renseigné - ECOG : non renseigné

Etude	Notohardjo et al. (2020)
Design de l'étude	Analyse de cohorte rétrospective évaluant la survie globale de patients atteints d'un CPRCm et recevant une troisième ligne de traitement
Pays	Pays-Bas
Traitement évalué	Traitements reçus en 3L : cabazitaxel (35%), abiratérone (23%), enzalutamide (21%), radium-223 (13%), docetaxel (8%)
Indication	CPRCm 3L
Caractéristiques des populations	<ul style="list-style-type: none"> - Diagnostic : non renseigné - GLEASON : non renseigné - ECOG : 9% des patients ECOG 0, 28% des patients ECOG 1, 13% des patients ECOG 2 et +, 50% données manquantes

4.3. Présentation des résultats et exploration de l'incertitude

4.3.1. Résultats dans l'analyse de référence

4.3.1.1. Résultats de l'étude de coût

Tableau 43 : Coûts par poste pour chaque intervention comparée, sur la durée totale de la simulation

Résultats de coûts	PLUVICTO	BSOC	Cabazitaxel
COUTS TOTAUX	159 260 €	40 654 €	70 441 €
Coûts incrémentaux	-	118 606 €	88 819 €
Coûts d'acquisition des médicaments	██████	0 €	12 930 €
Coûts d'administration des médicaments	██████	0 €	3 307 €
	██████	0 €	0 €
Coûts des traitements concomitants	██████	19 327 €	34 887 €
Coûts des interventions thérapeutiques	708 €	462 €	625 €
Coûts des traitements ultérieurs	5 803 €	8 902 €	5 914 €
Coûts de suivi			
Dans l'état sans progression	554 €	467 €	492 €
Dans l'état post-progression	731 €	1 008 €	1 199 €
Coûts liés aux ESS	1 699 €	2 955 €	1 637 €
Coûts liés aux EI	1 364 €	484 €	2 447 €
Coûts de fin de vie	6 970 €	7 049 €	7 002 €

Source : rapport technique de l'industriel, juin 2023

4.3.1.2. Résultats de l'étude des résultats de santé

Tableau 44 : Résultats d'efficacité exprimés en années de vie gagnées et en QALYs cumulés par patient

Résultats de santé	PLUVICTO + BSOC	BSOC (VISION)	Cabazitaxel
AVG TOTALES (actualisées)	1,523	1,104	1,247
AVG incrémentales	-	0,42	0,28
Sans progression	1,150	0,589	0,634
Post progression	0,374	0,515	0,613
QALYs TOTAUX (actualisés)	1,272	0,881	1,022
QALYs incrémentaux	-	0,391	0,250
Sans progression	0,987	0,505	0,544
Post progression	0,307	0,424	0,504
Désutilité lié aux ESS	-0,018	-0,047	-0,021
Désutilité lié aux EI	-0,003	-0,001	-0,005

Source : rapport technique de l'industriel, juin 2023

4.3.2. Analyse de l'incertitude dans l'analyse de référence

4.3.2.1. Analyse de l'incertitude liée aux paramètres

Analyse déterministe

Seuls les résultats de l'ASD sur le bénéfice monétaire net sont présentés dans le rapport technique.

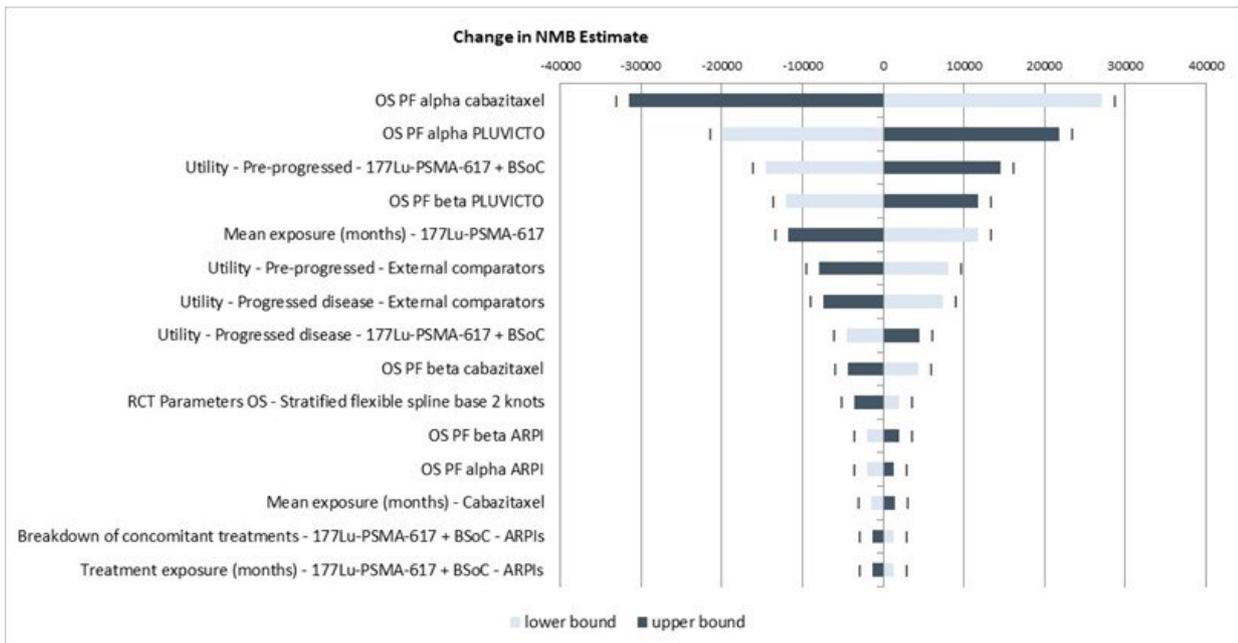
Les résultats de l'ASD sur le RDCR sont présentés dans le tableau de synthèse des résultats et de l'analyse de l'incertitude (nouvelle analyse réalisée par le SEM en excluant les variables liées aux paramètres des PF et des fonctions de survie).

Tableau 45 : Résultats des analyses de sensibilité déterministes de PLUVICTO vs Cabazitaxel

	Borne basse	Evolution BMNI par rapport à l'analyse de référence (Borne basse)(€)	Borne haute	Evolution BMNI par rapport à l'analyse de référence (Borne haute) (€)
OS PF alpha cabazitaxel	-2,33	-24 917 € (-52,1%)	-2,84	-83 478 € (60,4%)
OS PF alpha PLUVICTO	-1,78	-71 897 € (38,2%)	-2,18	-30 234 € (-41,9%)
Utilité - En cours - PLUVICTO + BSoC	0,77	-66 542 € (27,9%)	0,94	-37 539 € (-27,9%)
OS PF beta PLUVICTO	-3,44	-64 043 € (23,1%)	-4,20	-40 249 € (-22,7%)
Exposition moyenne (mois) - PLUVICTO	5,63	-40 279 € (-22,6%)	6,89	-63 802 € (22,6%)
Utilité – Pré-progression - cabazitaxel	0,77	-44 045 € (-15,4%)	0,94	-60 037 € (15,4%)
Utilité - Post- PLUVICTO - cabazitaxel	0,74	-44 629 € (-14,2%)	0,91	-59 453 € (14,2%)
Utilité – Post- PLUVICTO + BSoC	0,74	-56 560 € (8,7%)	0,91	-47 521 € (-8,7%)
OS PF beta cabazitaxel	-0,94	-47 675 € (-8,4%)	-1,15	-56 376 € (8,3%)
Paramètres RCT OS - Stratified flexible spline base 2 knots - BSOC	-3,10	-50 132 € (-3,7%)	-3,79	-55 667 € (7,0%)
OS PF bêta ARPI	-1,69	-53 996 € (3,8%)	-2,07	-50 036 € (-3,9%)
OS PF alpha ARPI	-1,90	-54 056 € (3,9%)	-2,32	-50 693 € (-2,6%)
Exposition moyenne (mois) - Cabazitaxel	4,55	-53 460 € (2,7%)	5,57	-50 621 € (-2,7%)
Répartition des traitements concomitants - PLUVICTO + BSoC - ARPIs	0,47	-50 745 € (-2,5%)	0,58	-53 336 € (2,5%)
Exposition au traitement (mois) - PLUVICTO + BSoC - ARPIs	8,03	-50 745 € (-2,5%)	9,81	-53 336 € (2,5%)

Source : rapport technique de l'industriel, juin 2023

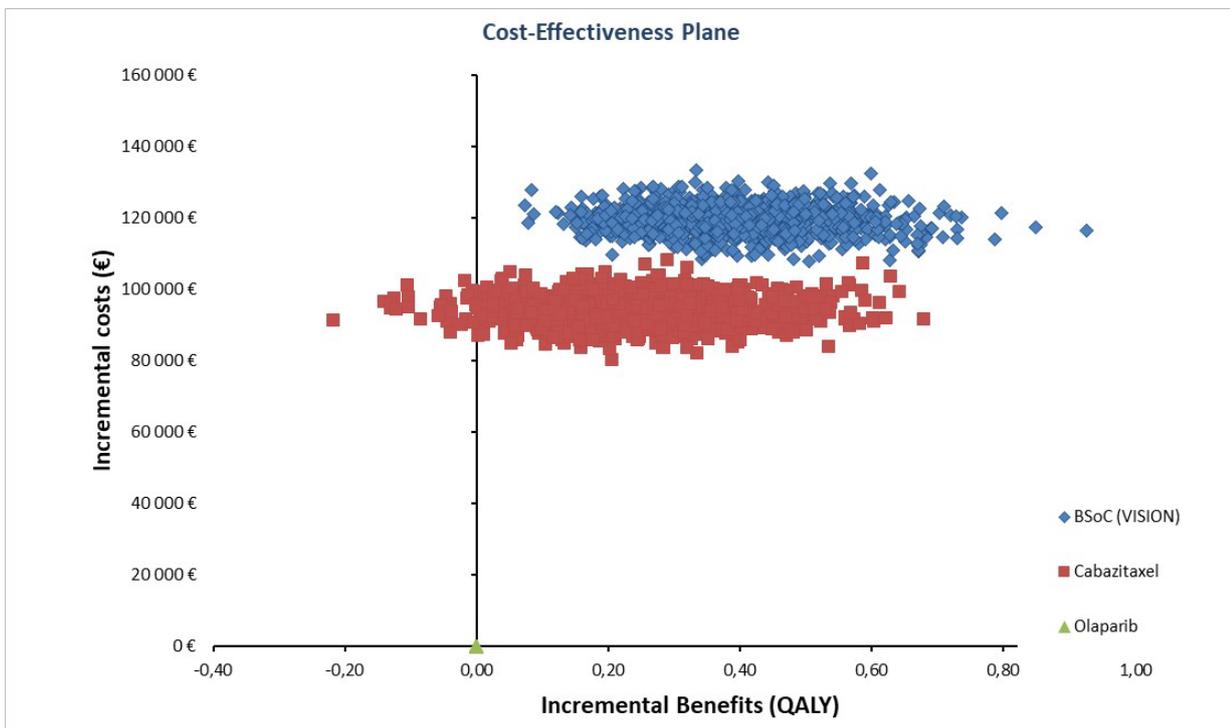
Figure 13 : Diagramme de Tornado de PLUVICTO vs Cabazitaxel



Source : rapport technique de l'industriel, juin 2023

Analyse de sensibilité probabiliste

Figure 14 : Plan coût-efficacité de l'analyse probabiliste PLUVICTO vs BSoC et Cabazitaxel



Source : rapport technique de l'industriel, juin 2023

Analyse de sensibilité en scénario

Tableau 46 : Résumé des résultats des analyses de sensibilité de scénarios en QALY gagné

Scénarios		QALYs incrémentaux		Coûts incrémentaux		RDCR (€/QALY)		Frontière d'efficacité modifiée	Si modifiée :
		BSOC	Cabazitaxel	BSOC	Cabazitaxel	BSOC	Cabazitaxel		
Horizon temporel et taux d'actualisation									
1a	Horizon temporel à 2 ans	0,290	0,218	117 857 €	88 486 €	407 001 € (34,3%)	406 824 € (14,6%)	Oui	Cabazitaxel dominé (dominance généralisée)
1b	Horizon temporel à 8 ans	0,391	0,250	118 688 €	88 750 €	303 199 € (0,1%)	354 567 € (-0,1%)	Non	-
1c	Horizon temporel à 10 ans	0,391	0,250	118 689 €	88 741 €	303 207 € (0,1%)	354 416 € (-0,2%)	Non	-
2a	Taux d'actualisation de 0%	0,401	0,254	118 656 €	88 849 €	295 631 € (-2,4%)	349 171 € (-1,6%)	Non	-
2b	Taux d'actualisation de 4,5%	0,384	0,247	118 568 €	88 796 €	308 742 € (1,9%)	359 566 € (1,3%)	Non	-
Population simulée									
3a	Surface corporelle = 1,7 m ²	0,391	0,250	118 701 €	90 884 €	303 220 € (0,1%)	363 255 € (2,3%)	Non	-
3b	Poids des patients = 72,4 kg	0,391	0,250	118 689 €	91 104 €	303 189 € (0,1%)	364 132 € (2,6%)	Non	-
Interventions comparées									
4a	Cabazitaxel uniquement		0,250		88 819 €		355 002 € (0,0%)	-	même RDCR que celui de la comparaison 2 à 2
Efficacité issue de VISION									
SSPr									
5a	Loi de Weibull flexible stratifiée à 1 nœud	0,392	0,250	118 595 €	88 830 €	302 783 € (-0,1%)	355 315 € (0,1%)	Non	-
5b	Loi de Weibull flexible à 3 nœuds	0,386	0,245	118 898 €	89 079 €	308 025 € (1,7%)	363 054 € (2,3%)	Non	-
5c	IPCW pour la SSPr	0,388	0,248	118 762 €	88 943 €	305 780 € (0,9%)	359 178 € (1,2%)	Non	-
5d	Imputation par intervalle pour la SSPr	0,384	0,243	119 003 €	89 186 €	309 720 € (2,2%)	366 446 € (3,2%)	Non	-
SG									

5e	Loi Gamma stratifiée pour la SG	0,425	0,260	118 489 €	88 703 €	278 977 € (-7,9%)	341 793 € (-3,7%)	Non	-
5f	Loi de Weibull stratifiée pour la SG	0,405	0,254	118 551 €	88 762 €	292 769 € (-3,4%)	349 130 € (-1,7%)	Non	-
5g	IPCW pour la SG	0,427	0,256	118 502 €	88 692 €	277 711 € (-8,3%)	345 938 € (-2,6%)	Non	-
Efficacité relative issue de la NMA									
6a	Méthode des polynômes fractionnés : pour la SSPr, P=-0,5	0,390	0,249	118 704 €	88 881 €	304 649 € (0,6%)	356 618 € (0,5%)	Non	-
6b	Méthode des polynômes fractionnés : pour la SG, P=-1	0,392	0,258	118 603 €	88 819 €	302 194 € (-0,3%)	344 745 € (-2,9%)	Non	-
6c	HR constants pour la SG et la SSPr (avec BSOC comme ancrage)	0,523	0,449	118 657 €	88 822 €	227 045 € (-25,1%)	197 967 € (-44,2%)	Oui	Cabazitaxel dominé (dominance généralisée)
6d	HR constants pour la SG et méthode des polynômes fractionnaires (HR variant au cours du temps) pour la SSPr	0,524	0,447	118 597 €	88 923 €	226 314 € (-25,3%)	199 134 € (-43,9%)	Oui	Cabazitaxel dominé (dominance généralisée)
ESS : Efficacité et distribution des événements									
7a	Incidence totale de tout ESS observé dans VISION	0,371	0,249	119 800 €	88 851 €	322 607 € (6,5%)	356 434 € (0,4%)	Non	-
7b	Application d'un taux mensuel constant de tout ESS estimé à partir de VISION	0,398	0,246	118 059 €	89 035 €	296 496 € (-2,1%)	361 223 € (1,8%)	Non	-
7c	ESS du bras BSOC pour les comparateurs externes	0,391	0,260	118 606 €	88 031 €	302 976 € (0,0%)	337 945 € (-4,8%)	Non	-
7d	Même distribution moyenne pour tous les traitements de l'analyse	0,378	0,250	119 004 €	88 910 €	315 154 € (4,0%)	355 366 € (0,1%)	Non	-
Utilités									
8a	Scores d'utilité EQ-5D-3L issus de VISION estimés avec des modèles mixtes	0,309	0,200	118 606 €	88 819 €	383 765 € (26,7%)	443 364 € (24,9%)	Non	-
8b	Scores d'utilité EQ-5D-5L issus de VISION estimés avec les données brutes	0,398	0,254	118 606 €	88 819 €	298 082 € (-1,6%)	349 485 € (-1,6%)	Non	-

8c	Scores d'utilité EQ-5D-3L issus de VISION estimés avec les données brutes	0,318	0,204	118 606 €	88 819 €	373 484 € (23,3%)	434 662 € (22,4%)	Non	-
8d	Utilités spécifiques par traitement : utilités du bras SOC pour cabazitaxel	0,372	0,267	118 606 €	88 819 €	318 673 € (5,2%)	332 532 € (-6,3%)	Non	-
8e	Utilités spécifiques par traitement : utilités du bras PLUVICTO pour cabazitaxel	0,372	0,211	118 606 €	88 819 €	318 673 € (5,2%)	421 082 € (18,6%)	Non	-
8f	Utilités spécifiques par traitement pour la SSPr : utilités de cabazitaxel issues de Peters 2017	0,367	0,298	118 606 €	88 819 €	323 394 € (6,7%)	298 483 € (-15,9%)	Oui	Cabazitaxel est dominé
8g	Désutilité non prise en compte	0,365	0,246	118 606 €	88 819 €	325 209 € (7,3%)	361 389 € (1,8%)	Non	-
Coûts									
9a	Gaspillage IV	0,391	0,250	118 525 €	87 080 €	302 770 € (-0,1%)	348 051 € (-2,0%)	Non	-
9b	Proportion de patients recevant une 2ème ligne de traitement identique dans tous les bras de traitement	0,391	0,250	120 869 €	86 961 €	308 756 € (1,9%)	347 574 € (-2,1%)	Non	-
9c	Traitements ultérieurs non pris en compte	0,391	0,250	121 705 €	88 930 €	310 892 € (2,6%)	355 443 € (0,1%)	Non	-
9d	Part des HTNG dans la composition du bras BSOC	0,391	0,250	116 610 €	88 450 €	297 877 € (-1,7%)	353 528 € (-0,4%)	Non	-
9e	Durée de traitement : dose moyenne d'utilisation de PLUVICTO	0,391	0,250	82 741 €	52 557 €	211 359 € (-30,2%)	210 065 € (-40,8%)	Oui	Cabazitaxel est dominé

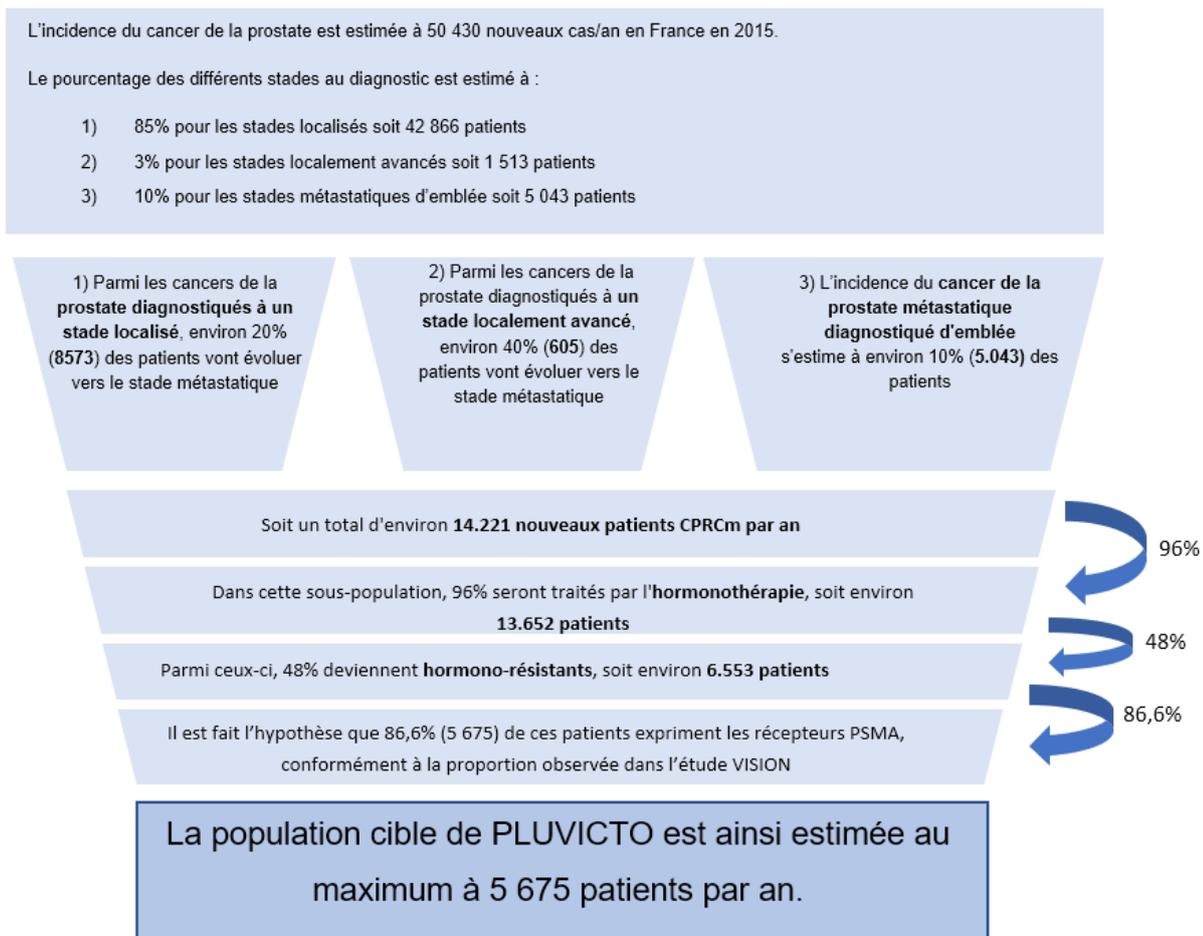
Source : rapport technique de l'industriel, juin 2023

5. Complément D. Analyse d'impact budgétaire

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

5.1.1.1. Population d'analyse et population cible

Figure 15 : Schéma de la population cible de PLUVICTO

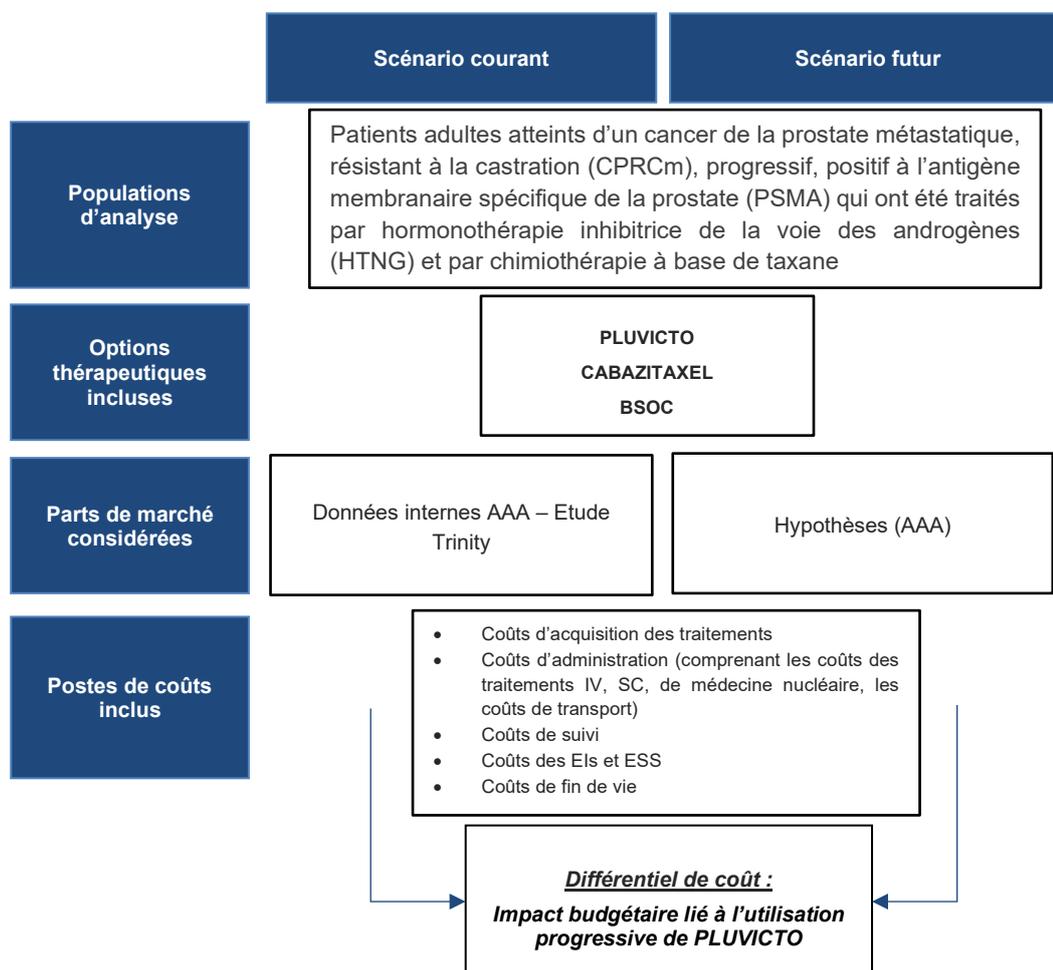


Source : rapport technique de l'industriel, juin 2023

5.1.2. Méthode et hypothèses

5.1.2.1. Description générale du modèle

Figure 16 : Structure du modèle d'analyse d'impact budgétaire



AAA : Advanced Accelerator Applications

Source : rapport technique de l'industriel, juin 2023

5.1.2.2. Parts de marché

Tableau 47 : Parts de marché des traitements pris en compte dans l'analyse de référence

	Scénario SANS PLUVICTO					Scénario AVEC PLUVICTO				
	2023	2024	2025	2026	2027	2023	2024	2025	2026	2027
PLUVICTO	0%	0%	0%	0%	0%	████	████	████	████	████
BSOC	53,3%	53,3%	53,3%	53,3%	53,3%	████	████	████	████	████
Cabazitaxel	46,7%	46,7%	46,7%	46,7%	46,7%	████	████	████	████	████
TOTAL	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%

Source : rapport technique de l'industriel, juin 2023

5.2. Présentation des résultats et exploration de l'incertitude

5.2.1. Résultats de l'analyse d'impact budgétaire

5.2.1.1. Populations cibles

Tableau 48 : Population cible incidente et prévalente (soumission initiale de l'industriel)

	2023	2024	2025	2026	2027	Cumul sur 5 ans
Population cible incidente	2894	2894	2894	2894	2894	14471
Population cible prévalente	2894	5789	8683	11577	14471	

Source : rapport technique de l'industriel, juin 2023

5.2.1.2. Coûts totaux et désagrégés par poste

Tableau 49 : Coûts de prise en charge dans le scénario SANS PLUVICTO (soumission initiale de l'industriel)

	2023	2024	2025	2026	2027	Cumul sur 5 ans
Coûts d'acquisition des traitements	81 458 783 €	81 458 783 €	81 458 783 €	81 458 783 €	81 458 783 €	407 293 917 €
Coûts d'administration	18 015 090 €	18 015 090 €	18 015 090 €	18 015 090 €	18 015 090 €	90 075 448 €
Coûts des EI	5 109 768 €	5 109 768 €	5 109 768 €	5 109 768 €	5 109 768 €	25 548 840 €
Coûts des ESS	3 482 327 €	4 816 615 €	5 653 948 €	6 256 672 €	6 724 669 €	26 934 231 €
Coûts de suivi	2 757 454 €	3 832 852 €	4 124 296 €	4 176 878 €	4 185 351 €	19 076 831 €
Coûts de fin de vie	10 333 725 €	16 952 193 €	19 735 458 €	20 508 877 €	20 686 119 €	88 216 373 €
TOTAL	121 157 147 €	130 185 301 €	134 097 344 €	135 526 068 €	136 179 779 €	657 145 640 €

Source : rapport technique de l'industriel, juin 2023

Tableau 50 : Coûts de prise en charge dans le scénario AVEC PLUVICTO (soumission initiale de l'industriel)

	2023	2024	2025	2026	2027	Cumul sur 5 ans
Coûts associés à PLUVICTO						
Coûts d'acquisition des traitements (TOTAL)*						
Dont Coûts d'acquisition de PLUVICTO**						
Coûts d'administration	18 613 936 €	24 520 718 €	30 048 860 €	33 320 309 €	34 834 868 €	141 338 692 €
Coûts des EI	2 952 655 €	3 889 625 €	4 766 532 €	5 285 469 €	5 525 718 €	22 419 999 €

Coûts des ESS	942 223 €	1 723 467 €	2 476 900 €	3 129 944 €	3 657 612 €	11 930 147 €
Coûts de suivi	1 089 492 €	1 778 092 €	2 221 252 €	2 517 985 €	2 670 098 €	10 276 919 €
Coûts de fin de vie	2 770 193 €	7 178 719 €	10 953 415 €	13 611 701 €	15 283 221 €	49 797 248 €
TOTAL PLUVICTO						
Coûts associés aux autres traitements						
Coûts d'acquisition des traitements						
Coûts d'administration	10 365 251 €	7 937 719 €	5 665 798 €	4 321 318 €	3 698 874 €	31 988 961 €
Coûts des EI	2 939 981 €	2 251 440 €	1 607 037 €	1 225 691 €	1 049 142 €	9 073 292 €
Coûts des ESS	2 003 609 €	2 302 068 €	2 164 882 €	1 970 678 €	1 833 235 €	10 274 472 €
Coûts de suivi	1 586 542 €	1 833 722 €	1 508 751 €	1 158 321 €	943 824 €	7 031 160 €
Coûts de fin de vie	5 945 663 €	8 361 229 €	7 767 576 €	6 231 647 €	5 027 419 €	33 333 534 €
TOTAL Autres traitements	69 709 576 €	58 578 141 €	44 333 066 €	34 447 350 €	29 277 685 €	236 345 818 €
TOTAL						€

Source : rapport technique de l'industriel, juin 2023

5.2.1.3. Impact budgétaire

Tableau 51 : Impact budgétaire net par postes de coûts et par an (soumission initiale de l'industriel)

Impact budgétaire net par poste de coûts	2023	2024	2025	2026	2027
Coûts d'acquisition des traitements					
Coûts d'administration	10 964 098 €	14 443 347 €	17 699 569 €	19 626 538 €	20 518 653 €
Coûts des EI	782 869 €	1 031 297 €	1 263 801 €	1 401 392 €	1 465 092 €
Coûts des ESS	-536 495 €	-791 080 €	-1 012 166 €	-1 156 049 €	-1 233 822 €
Coûts de suivi	-81 419 €	-221 038 €	-394 294 €	-500 572 €	-571 429 €
Coûts de fin de vie	-1 617 869 €	-1 412 246 €	-1 014 468 €	-665 529 €	-375 478 €
TOTAL Impact budgétaire net					

Source : rapport technique de l'industriel, juin 2023

Tableau 52 : Impact budgétaire cumulé par postes de coûts et par an (soumission initiale de l'industriel)

	2023	2024	2025	2026	2027
Acquisition	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
Administration	10 964 098 €	25 407 445 €	43 107 014 €	62 733 551 €	83 252 204 €
Coûts des EI	782 869 €	1 814 166 €	3 077 967 €	4 479 359 €	5 944 451 €
Coûts des ESS	-536 495 €	-1 327 575 €	-2 339 742 €	-3 495 791 €	-4 729 613 €
Coûts de suivi	-81 419 €	-302 457 €	-696 751 €	-1 197 323 €	-1 768 752 €
Coûts de fin de vie	-1 617 869 €	-3 030 115 €	-4 044 583 €	-4 710 112 €	-5 085 590 €
TOTAL	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████

Source : rapport technique de l'industriel, juin 2023

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

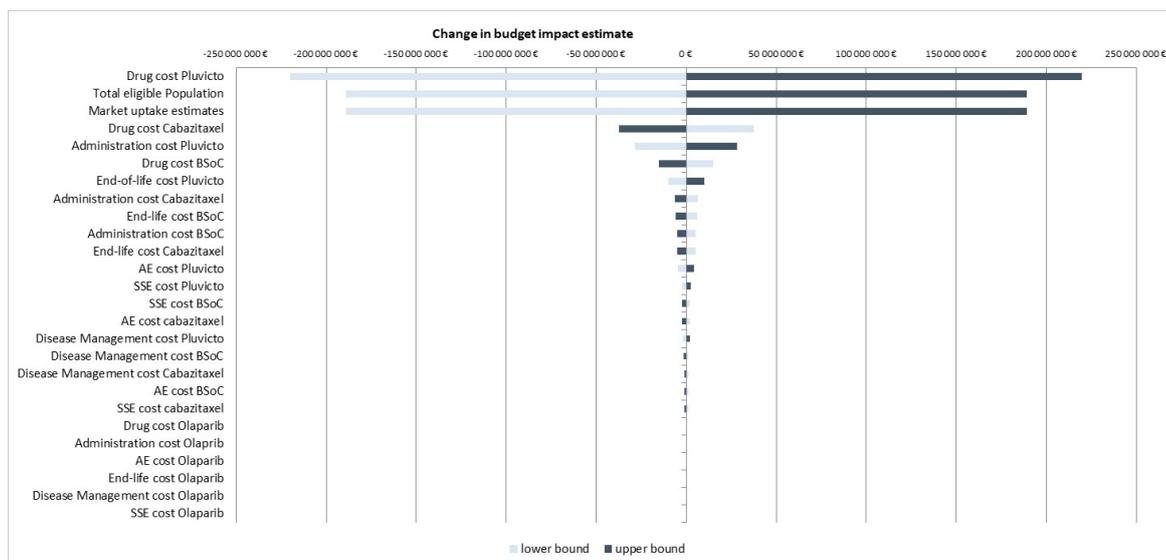
Analyse de sensibilité déterministe

Tableau 53 : Résultats de l'analyse de sensibilité déterministe sur le montant de l'impact budgétaire cumulé à 5 ans (soumission initiale de l'industriel)

Variation de ± 20% des postes de coûts suivants :	Borne basse		Borne haute	
	Résultats	Variation	Résultats	Variation
Coûts d'acquisition de PLUVICTO*	██████████	-24,0%	██████████	24,0%
Population totale éligible	██████████	-20,7%	██████████	20,7%
Parts de marché de PLUVICTO	██████████	-20,7%	██████████	20,7%
Coût d'acquisition de cabazitaxel	██████████	4,1%	██████████	-4,1%
Coût d'administration Pluvicto	██████████	-3,1%	██████████	3,1%
Coût d'acquisition du BSoC	██████████	1,6%	██████████	-1,6%
Coût de fin de vie de PLUVICTO	██████████	-1,1%	██████████	1,1%
Coût d'administration de cabazitaxel	██████████	0,7%	██████████	-0,7%
Coût de fin de vie du BSoC	██████████	0,7%	██████████	-0,7%
Coût d'administration du BSoC	██████████	0,6%	██████████	-0,6%
Coût de fin de vie de cabazitaxel	██████████	0,5%	██████████	-0,5%
Coût des EI de PLUVICTO	██████████	-0,5%	██████████	0,5%
Coût des SSE de PLUVICTO	██████████	-0,3%	██████████	0,3%
Coût des SSE du BSoC	██████████	0,2%	██████████	-0,2%
Coût des EI de cabazitaxel	██████████	0,2%	██████████	-0,2%
Coût de la prise en charge de la maladie PLUVICTO	██████████	-0,2%	██████████	0,2%
Coût de la prise en charge de la maladie BSoC	██████████	0,1%	██████████	-0,1%
Coût de la prise en charge de la maladie Cabazitaxel	██████████	0,1%	██████████	-0,1%
Coût des EI du BSoC	██████████	0,1%	██████████	-0,1%
Coût des SSE de cabazitaxel	██████████	0,1%	██████████	-0,1%

Source : rapport technique de l'industriel, juin 2023

Figure 17 : Diagramme de tornado de l'analyse de sensibilité déterministe sur le montant de l'impact budgétaire cumulé à 5 ans (soumission initiale de l'industriel)



Source : rapport technique de l'industriel, juin 2023

Analyse de sensibilité en scénario

Tableau 54 : Analyses de sensibilité en scénario (soumission initiale de l'industriel)

Paramètre	Analyse de sensibilité	Variation de l'IB
Analyse de référence		/
Horizon temporel de 3 ans		-48,3 %
Inclusion d'olaparib avec une part de marché de [REDACTED]		-3,2%
Inclusion d'olaparib avec une part de marché de [REDACTED] la 1ère année et 13,6% à 5 ans		-2,7%
Diminution de 10% du nombre de patients traités		-10%
Augmentation de 10% du nombre de patients traités		+10%
Parts de marché de PLUVICTO diminuées de 10%		-10%
Parts de marché de PLUVICTO diminuées de 25%		-25%
Bras BSOC intégrant 100% d'HTNG		-1,9%
HR constants issus d'une NMA bayésienne pour la SG et la SSPr		-0,3%
HR constants pour la SG et des HR variant au cours du temps pour la SSPr		-0,3%
4 doses de PLUVICTO		-13,2%
5 doses de PLUVICTO		+11,4%

Source : rapport technique de l'industriel, juin 2023

Table des annexes

Annexe 1.	Documents supports	77
Annexe 2.	Échange technique avec l'industriel	78

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 09/01/2023) ;
- Rapport technique de l'analyse économique (version du 09/01/2023 puis actualisée le 14/06/2023) ;
- Version électronique du modèle économique au format Excel (version du 09/01/2023 puis actualisée le 14/06/2023) ;
- Rapport technique de l'analyse d'impact budgétaire (version du 09/01/2023 puis actualisée le 14/06/2023) ;
- Version électronique du modèle d'impact budgétaire au format Excel (version du 09/01/2023 puis actualisée le 14/06/2023) ;
- Réponses aux questions techniques adressées le 30/05/2023.

Des documents complémentaires ont également été fournis dans le dossier :

- Bibliographies du rapport de présentation et des rapports techniques ;
- Documents supports (étude de marché, rapports de la MAR, rapport ATU/accès précoce, Global Value Dossier, compte-rendu du comité scientifique).

Annexe 2. Échange technique avec l'industriel

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

Avertissements

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 recommandées dans les modèles d'efficience et/ou 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 suite à l'échange technique doive(nt) être fourni(s). Les données brutes et les programmes statistiques (économétriques) relatifs à l'estimation à l'estimation des scores d'utilités doivent être fournies. Le rapport technique est mis à jour en identifiant clairement les éléments modifiés.

Tout dossier incomplet entraînera sa suspension.

Analyse d'efficience

Les questions développées plus loin invitent les auteurs à expliquer ou justifier certains choix méthodologiques et, le cas échéant, à les modifier faute d'arguments solides – notamment concernant les points synthétisés dans le tableau ci-dessous.

Tableau 1. Principaux éléments d'attention

Choix de l'industriel	Modification recommandée	Q
Point générale		
Impact de PLUVICTO et positionnement dans la stratégie thérapeutique : insuffisamment présentée/détaillée.	Clarification de la place de PLUVICTO dans la stratégie thérapeutique, et actualisation des rapports techniques en conséquence (i.e justification des comparateurs retenus à partir de l'étude de marché TRINITY, population cible etc...).	Q2, Q4, Q45...
Analyse d'efficience		
Population d'analyse : absence de réalisation d'analyse en sous-population.	Justifier l'absence de présentation d'analyse de la sous-population de patients mutés BRCA1/2 positif et présenter les données d'efficacité intégrées dans l'analyse complémentaire.	Q6 et Q42
Gestion de la dimension temporelle : méthode hétérogène selon le traitement.	Appliquer une méthode homogène entre les différents comparateurs en analyse de référence : application des effets traitements relatifs estimés au moyen de la comparaison indirecte (dont la méthode aura été ajustée en fonction de la vérification de l'hypothèse de proportionnalité des risques pour chaque comparateur).	Q17
Méta-analyse en réseau : estimation et intégration du HR versus PLUVICTO + BSOC.	Justifier ce choix ou appliquer un HR versus le traitement historique.	Q19

Intégration de l'effet traitement : application de HR constant dans le temps.	Appliquer une méthode robuste en analyse principale (i.e. polynôme fractionnaire ou autre approche robuste), si possible enrichie par des analyses de sensibilité en scénario conservatrices.	Q21 et 22
Analyse de sensibilité : absence de description de l'analyse de sensibilité probabiliste et analyse de sensibilité partielle.	Inclure les paramètres d'efficacité et de durée de traitement dans les analyses de sensibilité déterministe et probabiliste et présenter les distributions des paramètres inclus dans l'analyse probabiliste.	Q38 et 39
Présentation des résultats : présentation des résultats de l'analyse probabiliste selon une comparaison deux-à-deux.	Présenter les résultats de l'analyse de sensibilité probabiliste en intégrant l'ensemble des traitements retenus en analyse de référence, au regard de la comparaison multitraitements proposée.	Q41
Analyse d'impact budgétaire		
Comparateur et population d'analyse : approche différente entre l'ACU et l'AIB.	Proposer une approche homogène entre les comparateurs inclus dans l'ACU et l'AIB en analyse de référence.	Q44
Intégration des données d'efficacité : insuffisamment détaillée et estimation incertaine des coûts dans l'AIB.	Clarifier les données cliniques intégrées et la méthode de modélisation de la cohorte au cours du temps. L'estimation des coûts devra être actualisée en fonction des modifications apportées pour l'estimation des effets traitements relatifs dans l'analyse de référence du modèle d'efficience.	Q47 et 48
Coût : coût du test diagnostique de l'antigène PSMA non pris en compte.	Justifier ce choix, et le cas échéant l'inclure dans l'analyse de référence.	Q49
Analyse de sensibilité : absence d'analyse de sensibilité déterministe et en scénario.	Présenter et conduire des analyses de sensibilité explorant la variabilité des bornes inférieures et supérieures des paramètres et conduire des analyses de sensibilité en scénario sur les choix et hypothèses de modélisation.	Q51 et 52

Les questions posées peuvent amener l'industriel à proposer d'autres modifications non spécifiées par le service, dès lors qu'elles sont dûment argumentées.

Contexte, Impact revendiqué, prise en charge et pathologie

Toutes les sources de données mobilisées dans les rapports techniques doivent être présentées dans la section appropriée.

1. PLUVICTO dispose d'une autorisation d'accès précoce depuis juillet 2022 dans l'indication évaluée. Pouvez-vous présenter le nombre de patients traités depuis l'attribution de l'accès dérogatoire ainsi que leurs caractéristiques démographiques et cliniques (lignes antérieures, réponses observées, tolérance, durée de traitement, etc.) et préciser le nombre de patients éligibles au traitement qui n'ont pas été traités du fait de l'absence de disponibilité de PLUVICTO (rupture de stock, impossibilité logistique, etc.).
2. **Pouvez-vous clarifier la place de PLUVICTO dans la stratégie thérapeutique, notamment au regard des recommandations de prise en charge, de son libellé d'AMM et des caractéristiques des patients inclus dans l'essai VISION. Il est attendu de préciser le nombre moyen de lignes reçues au stade métastatique dans l'essai VISION.**

CHOIX STRUCTURANTS DE L'EVALUATION

Comparateurs

3. Concernant le choix des comparateurs dans l'analyse économique :
 - a. Pouvez-vous présenter un tableau récapitulatif des comparateurs retenus et non-retenus et une synthèse de la justification sur laquelle repose ce choix, au regard notamment de leur taux d'utilisation en pratique courante et des données cliniques disponibles.
 - b. Pouvez-vous discuter de l'impact de la sélection des comparateurs retenus sur la portée des résultats de l'analyse ?
4. **Pouvez-vous justifier le choix de retenir les données de prise en charge en 2e ligne et plus dans l'étude TRINITY, notamment au regard de la place de PLUVICTO dans la stratégie thérapeutique, de son libellé d'AMM et des données cliniques mobilisées dans le modèle, correspondant à des patients ayant reçu au moins 3 lignes de traitement ?**

Il est attendu que les données de l'étude TRINITY utilisées pour argumenter la sélection des comparateurs dans l'analyse et discuter la transposabilité du bras BSOC à la pratique courante française soient alignées au stade de prise en charge des patients inclus dans l'essai VISION (nombre de lignes antérieures).
5. Concernant les traitements de supports (BSOC) :
 - a. **Pouvez-vous présenter leur composition et les sources de données la documentant, pour les bras BSOC seul, cabazitaxel + BSOC et PLUVICTO + BSOC ?**
 - b. Pouvez-vous discuter de leur transposabilité à la pratique clinique courante française au regard des données disponibles dans l'indication étudiée ?
 - c. En l'absence de transposabilité à la pratique française, pouvez-vous proposer une analyse de sensibilité en scénario considérant la distribution des traitements observée en France ?

Population d'analyse

6. **Pouvez-vous justifier l'absence de sous-population d'analyse chez les patients BRCA1/2 positif, compte-tenu de la différence de prise en charge de ces patients ?**
7. Pouvez-vous présenter la proportion de patients mutés BRCA1/2 dans l'essai clinique VISION et en pratique courante ?
8. Pouvez-vous présenter les résultats d'analyses en sous-groupe de la SSPr et de la SG selon le statut mutationnel BRCA1/2 dans l'essai clinique VISION ? En cas d'indisponibilité des données, une discussion sur l'efficacité de PLUVICTO en termes de SSPr et de SG dans chacune des sous-populations est souhaitée.

CHOIX DE MODELISATION

Population simulée

9. Pouvez-vous présenter les caractéristiques de l'étude TROPIC et l'étude post-inscription du cabazitaxel utilisées dans l'analyse de la transposabilité de la population simulée à la population française de l'indication étudiée ?
10. Pouvez-vous présenter la proportion de patients dans chacune des catégories de scores ECOG et de score de GLEASON de l'étude post-inscription du cabazitaxel dans le tableau 31 p100 ?

Évènements intercurrents

D'une manière générale, la section portant sur les évènements intercurrents devrait présenter et justifier la méthode d'estimation (dont les sources de données utilisées) et leur intégration dans le modèle. Une mise à jour de la structure de cette section, en particulier pour les traitements subséquents et les arrêts de traitement, est attendue.

11. Concernant les traitements subséquents, pouvez-vous :
 - a. justifier le choix de les considérer dans l'analyse de référence ?
 - b. présenter les hypothèses de modélisation relatives aux traitements subséquents ? Ces hypothèses devront être dûment expliquées, justifiées et explorées en analyse de sensibilité.**
 - c. présenter les données relatives aux traitements subséquents intégrées dans le modèle (source de données, proportion de patients concernés, distribution pour chaque bras de traitements, durées de traitements modélisées).

12. Concernant les arrêts de traitements dans l'état SSPr, pouvez-vous :
 - a. présenter dans le rapport technique, les durées de traitement moyennes intégrées dans le modèle et celles observées dans l'essai clinique VISION ? La présentation des courbes de Kaplan-Meier de la durée de traitement est attendue, en précisant et documentant les principales raisons des arrêts de traitements.
 - b. justifier le choix de considérer la valeur minimum entre la durée moyenne de traitement et la durée correspondant au nombre total de doses pouvant être administrées et discuter ces durées de traitements, au regard de la pratique attendue en particulier pour PLUVICTO ?**
 - c. proposer des analyses de sensibilité en scénario testant des durées de traitement alternatives ?

13. Concernant les évènements squelettiques symptomatiques (ESS), pouvez-vous justifier et explorer, si pertinent, en analyse de sensibilité :
 - a. le choix de considérer les probabilités de survenue des ESS dépendantes du traitement reçu ?
 - b. le choix de considérer la distribution des ESS dépendante du traitement reçu ?

14. Au-delà de l'indisponibilité des données pour le comparateur externe cabazitaxel, pouvez-vous justifier le choix de l'absence de prise en compte de la récurrence des évènements indésirables (EI) en analyse de référence ?

Sources de données cliniques

- 15. Pouvez-vous identifier et décrire de manière synthétique les populations d'analyse (ITT et autres) sur lesquelles reposent les données cliniques intégrées dans le modèle (efficacité, tolérance, qualité de vie) et dans la comparaison indirecte ?**

16. Concernant les méthodes d'ajustement tenant compte des abandons réalisées pour les données de SSPr et de SG :
- Pouvez-vous justifier le choix de la méthode d'ajustement des données retenue en analyse de sensibilité en scénario ?
 - Pouvez-vous préciser comment l'ajustement des données est pris en compte dans la méta-analyse en réseau (MAR) ?
 - Pouvez-vous davantage discuter de l'impact des abandons sur l'estimation du RDCR en pratique clinique courante ?

Gestion de la dimension temporelle

17. **La méthode d'extrapolation des données d'efficacité des comparateurs retenus dans l'analyse n'est pas explicite et semble hétérogène, avec d'une part l'extrapolation des données de survie de l'essai VISION pour le bras BSOC seul et PLUVICTO + BSOC, et d'autre part l'application d'un HR constant issu de la MAR pour l'extrapolation de l'effet traitement du cabazitaxel. Dans le cadre d'une comparaison multitraitements, il est attendu que la méthode d'extrapolation soit homogène pour l'ensemble des comparateurs. Par ailleurs, les effets traitements relatifs doivent être estimés via une seule et même comparaison indirecte intégrant tous les traitements pris en compte dans le modèle en analyse de référence, et en adoptant un choix adapté avec l'analyse de l'hypothèse de proportionnalité des risques (cf. question 21).**

Méthode d'estimation des effets traitements

18. Il est attendu une présentation de la méthode de réalisation de la comparaison indirecte et de ses résultats dans le rapport technique (en plus de l'annexe), notamment sur les points suivants:
- Présentation et comparaison des principales caractéristiques des patients (score ECOG, score GLEASON, nombre de métastases, lignes antérieures etc.) et résultats des essais retenus et analyse critique de leur qualité ;
 - Présentation du réseau final retenu et justification des essais inclus au regard des comparateurs retenus ;**
 - Vérification ou tests des hypothèses spécifiques aux méthodes appropriés de l'effet de traitement relatif (ex. hypothèse de transitivité, cohérence des estimations). Des analyses de sensibilité spécifiques à la vérification de la robustesse des effets de traitement relatifs estimés sont attendues. ;
 - Identification des potentielles covariables d'interaction avec l'effet traitement et des facteurs de confusions, présentation de la répartition des covariables d'interaction dans les essais inclus, et mise en œuvre éventuelle de méthodes statistiques pour contrôler les biais liés à l'interaction des éventuels facteurs de confusion et l'effet de traitement ;
 - Présentation des résultats de la comparaison indirecte finalement intégrés dans le modèle.**
19. **Pouvez-vous justifier le choix de privilégier l'ancrage de la MAR sur le traitement PLUVICTO + BSOC plutôt que sur le traitement historique BSOC ? Sans argument recevable, l'analyse de référence devra être modifiée.**

20. Il est mentionné dans le rapport technique de l'efficience (p135) que pour inclure l'essai VISION dans la MAR une sous-population « SOC-HTNG » distincte a été analysée post hoc.

- a. Pouvez-vous étayer l'approche réalisée, et présenter les caractéristiques des patients traités par BSOC et ceux par HTNG uniquement, dans l'étude VISION ;**
- b. Pouvez-vous présenter les courbes de survies des patients pris en charge par HTNG uniquement, dans l'étude VISION ;
- c. Pouvez-vous présenter la composition (molécule en association ou en monothérapie) du sous-groupe HTNG (ou ARPI) dans chacune des études incluses dans la MAR ;
- d. Pouvez-vous commenter le comparateur finalement modélisé au regard de celui annoncé comme retenu dans l'analyse de référence à savoir le BSOC ? Une discussion sur l'impact du comparateur modélisé sur l'interprétation du RDCR de PLUVICTO versus BSOC est attendue (en termes de coûts et d'efficacité).**

21. Pouvez-vous justifier le choix de considérer une MAR à HR constant, au regard du rejet de l'hypothèse des risques proportionnels pour plusieurs essais du réseau, notamment l'essai clinique VISION ? Il est attendu une modification de l'analyse de référence.

Explication : Il est attendu l'utilisation d'une méthode appropriée pour introduire les HR estimés par la MAR en fonction du temps selon la vérification ou non de l'hypothèse de proportionnalité des risques qui doit être discutée pour chaque comparateur. Si cette hypothèse n'est pas vérifiée, d'autres modèles doivent être testés et retenus en analyse de référence, avec notamment des modèles considérant des HR non constants dans le temps. Une méthode appropriée et homogène pour tous les comparateurs doit être adoptée en analyse de référence (cf. question 17).

22. En plus des demandes formulées, toutes les analyses de sensibilité en scénario robustes et/ou conservatrices qui seraient jugées pertinentes pour explorer davantage l'incertitude entourant l'estimation de l'efficacité relative sont souhaitées.

IDENTIFICATION, MESURE ET VALORISATION DES UTILITES

23. Pouvez-vous indiquer la répartition des pourcentages de données manquantes ? Le cas échéant, pouvez-vous évaluer l'utilisation (ou la non-utilisation) d'une méthode d'imputation des données manquantes ?
- 24. Pouvez-vous fournir la documentation technique des modèles mixtes à mesures répétées ? Pouvez-vous justifier et documenter le choix des variables co-variables retenues dans les modèles mixtes à mesures répétées ?**
25. Pouvez-vous présenter une analyse de sensibilité en scénario intégrant des valeurs d'utilité indépendantes du traitement et testant des valeurs en post-progression issues de la littérature ?
26. Pouvez-vous d'une part présenter l'étude de Fassler et al. 2011 utilisée pour estimer le décrétement d'utilité associé aux ESS et d'autre part discuter des durées de résolution au regard de données de la littérature ?

IDENTIFICATION, MESURE ET VALORISATION DES COUTS

27. Pouvez-vous actualiser les coûts en euros 2023 (et non 2021) ou justifier que le changement n'a pas d'impact attendu ?
- 28. Pouvez-vous intégrer en analyse de référence, le coût du transport du médicament radiopharmaceutique de PLUVICTO ?**

29. Concernant l'estimation des coûts d'acquisition, pouvez-vous comparer la dose modélisée à celle effectivement reçue dans l'essai clinique VISION ? Une analyse de sensibilité en scénario testant la dose observée est attendue.
30. Pouvez-vous clarifier la source de données et la distribution des traitements concomitants dans les différents bras comparés et justifier ces choix au regard de la pratique et de la plausibilité clinique (en particulier le risque de double compte des HTNG) ?
- 31. Le suivi des patients dans l'état SSPr n'est pas décrit dans le rapport technique de l'analyse d'efficacité. Une documentation précise de l'identification et de la mesure des ressources consommées est attendue, en particulier pour le traitement PLUVICTO faisant l'objet d'une surveillance spécifique d'après son RCP.**
- 32. Pouvez-vous valoriser les coûts de prise en charge des événements indésirables à partir de l'étude ENC 2019 plutôt qu'à partir des données de la littérature ?**
33. La méthode de d'estimation du coût associé aux ESS n'est pas présentée dans le rapport technique de l'analyse d'efficacité. Pouvez-vous la préciser ?
34. La prise en charge d'un effet indésirable de grade 3-4 pouvant être considérée comme une urgence, pouvez-vous adopter l'estimation classique des coûts de transport (en prenant en compte le coût des ambulances et des SMUR) basée sur le rapport de la Cour des comptes de 2020 sur l'application des lois de financement de la sécurité sociale (RALFSS) ?
35. Concernant les coûts de fin de vie :
- Pouvez-vous justifier à partir de données de la littérature, l'hypothèse que 80% des patients reçoivent des soins palliatifs en fin de vie ?
 - Pouvez-vous justifier que la prise en charge des soins palliatifs se fait uniquement à l'hôpital (et non en HAD ou en SSR) ?

VALIDATION

36. En accord avec les demandes relatives à la méthode d'estimation de l'effet traitement, une actualisation de la validation interne est attendue. Tous écarts entre les courbes de survie modélisées et celles observées dans l'étude VISION devront être commentées, en discutant de l'impact sur les résultats du modèle.
- 37. L'étape de validation des simulations par le modèle du bras BSOC est peu claire (Tableau 80 p178) et semble insuffisante. Il est attendu une présentation approfondie de la validation externe du modèle, en particulier, pouvez-vous :**
- Présenter brièvement toutes les études citées dans le tableau 36 p116 (design de l'étude, pays, traitement évalué, indication, caractéristiques des populations) ;**
 - Proposer un exercice de validation externe plus complet en comparant au cours du temps la survie (SG et SSPr) modélisée à celle observée dans toutes les sources externes identifiées dans l'indication étudiée (cf exemple de tableau synthétique) ;**
 - Corriger le Tableau 80 (rapport technique de l'efficacité, p178) ;**
 - Discuter l'origine des différences éventuelles ?**

Explication : Le Tableau 36 (rapport technique de l'efficacité, p116) montre des écarts importants entre la SG à 2 ans modélisée dans le bras BSOC et celle issue de 3 sources de la littérature disposant de données à long terme, sans que cela ne soit discuté. Une sous-estimation du bras comparateur pourrait augmenter l'effet traitement par rapport à ce qui est observé en pratique clinique courante et ainsi être non conservateur.

Tableau donné à titre indicatif :

	Survie modélisée BSOC	Caffo et al. (2019)	Francini et al. (2019)	Mateo et al. (2018)	Ng et al. (2021)	[...]
SSPr						
12 mois						
24 mois						
36 mois						
48 mois						
60 mois						
SG						
12 mois						
24 mois						
36 mois						
48 mois						
60 mois						

ANALYSES DE SENSIBILITE

38. Dans l'analyse de sensibilité déterministe, pouvez-vous présenter dans un tableau synthétique intégrant les paramètres et les bornes testés, leurs sources ainsi qu'inclure les paramètres suivants :

- a. l'effet traitement relatif des comparateurs retenus ;
- b. les durées de traitement en SSPr ;
- c. les données cliniques relatives aux probabilités de survenue des ESS et des distributions des ESS.

39. Aucune description de l'analyse de sensibilité probabiliste n'a été présentée. Pouvez-vous présenter un tableau synthétique détaillant les paramètres inclus, leurs distributions (type, paramètres, justification). Tous les paramètres d'intérêt devront être intégrés dans l'analyse probabiliste et en particulier, les critères d'efficacité et les durées de traitements en SSPr.

40. Pouvez-vous proposer des analyses de sensibilité en scénario testant un déclin de l'efficacité de PLUVICTO au cours du temps telles que recommandées dans le guide méthodologique de la HAS de 2020 ? Une discussion autour du maintien de l'effet traitement au-delà des données observées est attendue, au regard en particulier de la cinétique intra tumorale du produit et de l'évolution clinique de la pathologie à ce stade de la maladie.

PRESENTATION DES RESULTATS

41. Pouvez-vous présenter tous les résultats de l'analyse de sensibilité probabiliste en intégrant l'ensemble des traitements retenus en analyse de référence, au regard de la comparaison multitraitements proposée ?

Explication : Dans le cadre d'une comparaison multitraitements, l'estimation des RDCR ne doit pas être conduite selon une comparaison deux à deux et les représentations graphiques du plan coût-efficacité et de la courbe d'acceptabilité doivent inclure tous les traitements considérés dans l'analyse.

42. En fonctions des réponses apportées à la question 6, et si l'inclusion d'olaparib demeure dans une analyse complémentaire :

- a. Pouvez-vous clarifier la population d'analyse retenue (ITT ou sous-population BRCA positif) et la discuter au regard de l'efficacité de PLUVICTO dans cette sous-population ? En fonction des éléments de réponse, une modification de la population d'analyse pourrait être envisagée.
- b. Pouvez-vous présenter l'ensemble des résultats des analyses de sensibilité (DSA, PSA, scénarios) ?

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 de modélisation

Horizon temporel

43. Pouvez-vous justifier le choix de l'horizon temporel retenu de 5 ans en analyse de référence et explorer ce choix en analyse de sensibilité en scénario ?

Comparateurs

44. Une cohérence entre les comparateurs retenus dans l'analyse d'efficacité et dans l'analyse d'impact budgétaire est attendue. Pouvez-vous modifier l'analyse de référence de l'impact budgétaire en miroir de celle de l'analyse d'efficacité ?

Population cible :

45. Concernant l'estimation de la population cible :
 - a. Pouvez-vous présenter graphiquement les étapes de calcul de la population cible en précisant toutes les références des sources de données mobilisées ?
 - b. Pouvez-vous justifier le choix de considérer que 51% des patients sont éligibles à une deuxième ligne de traitement au regard de la place de PLUVICTO dans la stratégie thérapeutique ?

Parts de marché et population rejointe

46. Pouvez-vous décrire les données et/ou les hypothèses de part de marché justifiant l'estimation du nombre de patients traités par PLUVICTO à l'horizon 2027 (█████ patients) ? La population rejointe devra être étayée au regard des capacités d'approvisionnement de la spécialité.

Données cliniques et modélisation de la cohorte au cours du temps

47. Pouvez-vous présenter toutes les données cliniques intégrées dans le modèle d'impact budgétaire ainsi que la méthode de modélisation des données d'efficacité selon l'évolution des patients au cours du temps ?

Explication : Il est dit, page 8 du rapport technique « Au sein de chaque stratégie, la répartition entre patients vivants et patients décédés est déterminée, non pas sur la base de taux de mortalité (ce qui aurait pu être une solution), mais par le biais des coûts cumulés issus du modèle coûts-efficacité. En effet, les coûts estimés par le modèle coût-efficacité au cours du temps (pour la 2ème année par exemple) prennent en compte les décès, étant donné qu'ils sont estimés sur les patients encore suivis et donc encore vivants ». Il est attendu des clarifications quant à cette méthode d'estimation du taux de décès dans le modèle.

Coûts

48. L'estimation des coûts devra être actualisée en fonction des modifications apportées pour l'estimation des effets traitements relatifs dans l'analyse de référence du modèle d'efficience.
49. Pouvez-vous apporter des éléments sur les modalités de réalisation du test diagnostique (imagerie TEP au Gallium-PSMA-11, autres techniques envisagées) de l'antigène membranaire spécifique de la prostate (PSMA) avant et après l'arrivée de PLUVICTO sur le marché ? En fonction des éléments de réponse, l'analyse de référence pourra être modifiée pour inclure le coût du test.

Analyse de l'incertitude

Afin d'explorer l'incertitude sur les résultats de l'AIB, il est attendu que les sources d'incertitude soient identifiées et que l'impact de ces sources d'incertitude sur les résultats de l'AIB soit analysé en faisant varier les paramètres, les hypothèses de l'AIB ainsi qu'en précisant le sens de leurs effets sur les résultats de l'AIB.

50. Pouvez-vous présenter et conduire des analyses de sensibilité explorant la variabilité des bornes inférieures et supérieures des paramètres intégrés dans l'AIB ?

51. Pouvez-vous conduire des analyses de sensibilité en scénario sur les choix et hypothèses de modélisation, notamment à titre indicatif et non exhaustif sur :
 - a. l'horizon temporel ;
 - b. la taille de la population cible ;
 - c. les parts de marché (en lien avec la question 4, plusieurs analyses sont attendues);
 - d. les paramètres cliniques mobilisés dans l'AIB (efficacité et durée de traitement).

Table des illustrations et des tableaux

Table des figures

Figure 1 : Effet du traitement sur la SG par sous-groupes de patients (échantillon FAS, HR (IC à 95%))	37
Figure 2 : Structure du modèle	38
Figure 3 : Réseau de preuves (basé sur la méta-analyse de réseau du rapport des risques de survie globale)	40
Figure 4 : HR vs BSOC variant au cours du temps pour la SSPr	44
Figure 5 : HR vs BSOC variant au cours du temps pour la SG	44
Figure 6 : Graphique du log(-log(SSPr)) (a) et des résidus de Schoenfeld (b) pour la survie sans progression radiographique à partir des données de l'essai VISION	44
Figure 7 : Ajustement du modèle de survie sans progression radiographique : Critère d'information d'Akaike (A) et critère d'information bayésien (B)	45
Figure 8 : Graphique du log(-log(SG)) (a) et des résidus de Schoenfeld (b) pour la survie globale à partir des données de l'essai VISION	45
Figure 9 : Ajustement du modèle de survie globale : Critère d'information d'Akaike (A) et critère d'information bayésien (B)	46
Figure 10 : Délai avant le premier événement squelettique symptomatique	47
Figure 11 : Délai avant le premier événement squelettique symptomatique : Statistiques d'ajustement du modèle - A (AIC) et B (BIC)	48
Figure 12 : Comparaison du délai entre VISION et CARD avant le premier événement squelettique symptomatique	48
Figure 13 : Diagramme de Tornado de PLUVICTO vs Cabazitaxel	66
Figure 14 : Plan coût-efficacité de l'analyse probabiliste PLUVICTO vs BSOC et Cabazitaxel	66
Figure 15 : Schéma de la population cible de PLUVICTO	70
Figure 16 : Structure du modèle d'analyse d'impact budgétaire	71
Figure 17 : Diagramme de tornado de l'analyse de sensibilité déterministe sur le montant de l'impact budgétaire cumulé à 5 ans (soumission initiale de l'industriel)	75

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	8
Tableau 3. Contexte administratif*	10
Tableau 4. Contexte clinique	11
Tableau 5. Essais cliniques en cours	11

Tableau 6 : Répartition des différents traitements en France dans le CPRCm (Etude de marché France)	35
Tableau 7 : Composition des BSOC dans l'essai VISION -	35
Tableau 8 : Nombre d'abandons et raisons pour lesquelles les patients se sont retirés de l'étude par groupe de traitement : population en intention de traiter	36
Tableau 9 : Résultats des modèles de Cox avec différents modèles d'ajustement pour la censure précoce : Survie sans progression radiographique	36
Tableau 10 : Résultats des modèles de Cox avec modèles de différence pour l'ajustement des abandons : Survie globale	36
Tableau 11 : Caractéristiques des patients à l'inclusion des essais VISION, TROPIC et données de vraie vie post-inscription Cabazitaxel	37
Tableau 12 : Liste des sources de données cliniques	39
Tableau 13 : Résumé des études incluses dans la méta-analyse en réseau	40
Tableau 14 : Résumé des caractéristiques de base des patients dans les études incluses dans la NMA	41
Tableau 15 : Test de l'hypothèse des risques proportionnels pour les études rapportant des courbes de SSPr (n=6) et SG (n=7)	42
Tableau 16 : Coefficients estimés par la NMA avec PF pour différents facteur polynomial pour la SSPr	42
Tableau 17 : Coefficients estimés par la NMA avec PF pour différents facteur polynomial pour la SG	43
Tableau 18 : Critères d'information sur la déviance et valeurs de la déviance résiduelle pour la survie globale à l'aide de modèles à effets fixes et à effets aléatoires	43
Tableau 19 : Critères d'information sur la déviance et valeurs de déviance résiduelle pour la survie sans progression radiographique à l'aide de modèles à effets fixes et à effets aléatoires	43
Tableau 20 : Distribution des événements symptomatiques du squelette	49
Tableau 21 : Incidence des EI de grades 3-4	49
Tableau 22 : Taux de recours aux traitements subséquents	50
Tableau 23 : Durées moyennes d'utilisation des traitements subséquents	50
Tableau 24 : Statistiques descriptives des utilités de l'EQ-5D-5L basées estimées avec les pondérations françaises	51
Tableau 25 : Statistiques descriptives des utilités de l'EQ-5D-3L basées estimées avec les pondérations françaises	52
Tableau 26 : Résumé des valeurs d'utilité issues de l'analyse du modèle mixte des données VISION (moyennes marginales par état de santé et traitement prévu au départ) pour l'EQ-5D-5L	53
Tableau 27 : Résumé des valeurs d'utilité issues de l'analyse du modèle mixte des données VISION (moyennes marginales par état de santé et traitement prévu au départ) pour l'EQ-5D-3L	53
Tableau 28 : Diminution de l'utilité associée aux événements symptomatiques du squelette	54
Tableau 29 : Désutilité liées aux événements indésirables de grade 3-4	54
Tableau 30 : Hypothèses et analyses de sensibilité spécifiques à l'évaluation des coûts	55

Tableau 31 : Coûts des traitements de "1ère ligne"	57
Tableau 32 : Synthèse des coûts d'administration et de fin de vie	58
Tableau 33 : Ressources pour le suivi des patients	58
Tableau 34 : Ressources pour le suivi des patients	59
Tableau 35 : Coûts de la prise en charge des événements indésirables de grade 3-4	60
Tableau 36 : Valorisation des ESS à partir du GHM 08M25	60
Tableau 37 : Valorisation des coûts de transport	60
Tableau 38 : Coût du test diagnostique	61
Tableau 39 : Résultats de survie sans progression radiographique et survie globale simulées pour les différentes interventions de l'analyse	61
Tableau 40 : Validité externe des données d'efficacité du traitement Cabazitaxel	62
Tableau 41 : Validité externe des données d'efficacité des HTNG	62
Tableau 42 : Études de registre sur le cancer de la prostate métastatique résistant à la castration qui présentent des estimations de Kaplan-Meier	62
Tableau 43 : Coûts par poste pour chaque intervention comparée, sur la durée totale de la simulation	64
Tableau 44 : Résultats d'efficacité exprimés en années de vie gagnées et en QALYs cumulés par patient	64
Tableau 45 : Résultats des analyses de sensibilité déterministes de PLUVICTO vs Cabazitaxel	65
Tableau 46 : Résumé des résultats des analyses de sensibilité de scénarios en QALY gagné	67
Tableau 47 : Parts de marché des traitements pris en compte dans l'analyse de référence	71
Tableau 48 : Population cible incidente et prévalente (soumission initiale de l'industriel)	72
Tableau 49 : Coûts de prise en charge dans le scénario SANS PLUVICTO (soumission initiale de l'industriel)	72
Tableau 50 : Coûts de prise en charge dans le scénario AVEC PLUVICTO (soumission initiale de l'industriel)	72
Tableau 51 : Impact budgétaire net par postes de coûts et par an (soumission initiale de l'industriel)	73
Tableau 52 : Impact budgétaire cumulé par postes de coûts et par an (soumission initiale de l'industriel)	74
Tableau 53 : Résultats de l'analyse de sensibilité déterministe sur le montant de l'impact budgétaire cumulé à 5 ans (soumission initiale de l'industriel)	74
Tableau 54 : Analyses de sensibilité en scénario (soumission initiale de l'industriel)	75

Références bibliographiques

Andrade LF, Ludwig K, Goni JMR, Oppe M, de Pourville G. A French Value Set for the EQ-5D-5L. *Pharmacoeconomics*. 2020 Apr;38(4):413-425. doi: 10.1007/s40273-019-00876-4.

Barqawi YK, Borrego ME, Roberts MH, Abraham I. Cost-effectiveness model of abiraterone plus prednisone, cabazitaxel plus prednisone and enzalutamide for visceral metastatic castration resistant prostate cancer therapy after docetaxel therapy resistance. *J Med Econ*. 2019 Nov;22(11):1202-1209

Caffo O, Wissing M, Biancini D, Bergman A, Thomsen F, Schmid S, et al. Survival outcomes from a cumulative analysis of worldwide observational studies on sequential use of new agents in metastatic castration-resistant prostate cancer. *Clinical Genitourinary Cancer*. 2019:1558-7673. doi:http://dx.doi.org/10.1016/j.clgc.2019.09.010.

De Bono, J., et al., Olaparib for Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. *New England Journal of Medicine*, 2020. 382(22): p. 2091-2102

De Bono, J.S., et al., Final overall survival (OS) analysis of PROfound: Olaparib vs physician's choice of enzalutamide or abiraterone in patients (pts) with metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC) and homologous recombination repair (HRR) gene alterations. *Annals of Oncology*. 2020

Defossez G et al. Estimations nationales de l'incidence et de la mortalité par cancer en France métropolitaine entre 1990 et 2018. Volume 1 – Tumeurs solides. Saint Maurice (Fra) : Santé publique France, 2019. 372 p. 2019

De Wit R, de Bono J, Sternberg CN, Fizazi K, Tombal B, Wülfing C, et al. Cabazitaxel versus Abiraterone or Enzalutamide in Metastatic Prostate Cancer. *N Engl J Med*. 2019 Dec 26;381(26):2506–18.

INSEE. Indice annuel des prix à la consommation - Base 2015 - Ensemble des ménages - France - Nomenclature Coicop : 06.2.1 - Services médicaux : <https://www.insee.fr/fr/statistiques/serie/001764798>

Gisquet E. Où meurt-on en France ? Analyse des certificats de décès (1993-2008). *InvS. Bulletin épidémiologique hebdomadaire*; 2012.

HAS. Avis de la Commission de la Transparence LYNPARZA. 2021 mai [Internet]. https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-19055_LYNPARZA_PECT_AvisDef_CT19055.pdf

Hofman MS, Emmett L, Sandhu S et al.[177Lu]Lu-PSMA-617 versus cabazitaxel in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer (TheraP): a randomised, open-label, phase 2 trial. *Lancet*. 2021; 397: 797-804

Leith A, Ribbands A, Kim J, Clayton E, Gillespie-Akar L, Yang L, Ghate SR. Impact of next-generation hormonal agents on treatment patterns among patients with metastatic hormone-sensitive prostate cancer: a real-world study from the United States, five European countries and Japan. *BMC Urol*. 2022 Mar 11;22(1):33.

Mehtala J, Zong J, Vassilev Z, Brobert G, Gabarro M, Stattin P, et al. Overall survival and second primary malignancies in men with metastatic prostate cancer. *PLoS ONE*. 2019;15(2)

Notohardjo J, Kuppen M, Westgeest H, van Moorselaar R, Mehra N, Coenen J, et al. Third-line life-prolonging drug treatment in a real-world metastatic castration-resistant prostate cancer population: results from the Dutch castration-resistant prostate cancer registry. *European Association of Urology*. 2020:2405-4569.

OPEPS. Office parlementaire d'évaluation des politiques de santé. Rapport sur le dépistage et le traitement du cancer de la prostate. 2009; Available from: <https://www.senat.fr/notice-rap-port/2008/r08-318-notice.html>

Pelloux-Prayer R, Schiele P, Oudard S, Gravis G, Kleinclaus F, Crehange G, Hennequin C, Morgans AK, Geoffrois L, Limat S, Thiery-Vuillemin A, Nerich V. Cost-effectiveness Analysis of Innovative Therapy for Patients with Newly Diagnosed Hormone-Sensitive Metastatic Prostate Cancer. *Clin Genitourin Cancer*. 2021 Oct;19(5):e326-e333.

Peters ML, de Meijer C, Wyndaele D, Noordzij W, Leliveld-Kors AM, van den Bosch J, van den Berg PH, Baka A, Gaultney JG. Dutch Economic Value of Radium-223 in Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. *Appl Health Econ Health Policy*. 2018 Feb;16(1):133-143.

Sartor O, de Bono J, Chi KN, Fizazi K, Herrmann K, Rahbar K, et al. Lutetium-177–PSMA-617 for Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. *New England Journal of Medicine*. 2021 Sep 16;385(12):1091–103

Soulié M, Rozet F, Hennequin C, Salomon L. Place de la chirurgie dans les tumeurs de la prostate à haut risque. *Cancer/Radiothérapie*. 2010 Oct 1;14(6):493–9

Trinity Primary Market Research 2022, EU3 Post-taxane Demand Study for Lu-PSMA-617_Final Report_v3.0 (AAA) : étude de marché interrogeant environ 200 oncologues dans 4 pays différents (Allemagne, UK, France, US) sur la répartition de l'utilisation des différents traitements de 1L, 2L, 3L et 4L

Abréviations et acronymes

ACE	Analyse coût-efficacité
ACU	Analyse coût-utilité
AFU	Association Française d'Urologie
AIC	Akaike Information Criteria
AMM	Autorisation de mise sur le marché
AMO	Assurance Maladie obligatoire
ARPi	Androgen receptor pathway inhibitor
ASD	Analyse de sensibilité déterministe
ASMR	Amélioration du service médical rendu
ASP	Analyse de sensibilité probabiliste
AV	Année de vie
BdM-IT	Base des médicaments et informations tarifaires
BIC	Bayesian Information Criteria
BSOC	Best Standard of Care
CCAFU	Comité de Cancérologie de l'Association française d'urologie
CCAM	Classification commune des actes médicaux
CEESP	Commission d'évaluation économique et de santé publique
CPRCm	Cancer de la Prostate Résistant à la Castration métastatique
CT	Commission de la Transparence
DAMIR	Base sur les Dépenses d'Assurance Maladie Inter-Régimes
DIC	Deviance Information Criterion
EI	Effet indésirable
ENCC	Étude nationale de coûts à méthodologie commune
EQ-ED	EuroQol 5 Dimensions
ESS	Événement squelettique symptomatique
FAS	Full Analysis Set
GHM	Groupe homogène de malades
HAD	Hospitalisation à domicile
HAS	Haute Autorité de santé
HR	Hazard ratio
HT	Horizon temporel

HTNG	Hormonothérapie de Nouvelle Génération
IB	Impact budgétaire
IC	Intervalle de Confiance
INSEE	Institut National de la Statistique et des Etudes Economiques
IPC	Indice des Prix à la Consommation
ITT	Intention de traiter
LDH	Lactate Deshydrogénase
MAR	Méta-analyse en réseau
MCO	Médecine, chirurgie, obstétrique
MMMR	Modèle mixte à mesures répétées
NABM	Nomenclature des actes de biologie médicale
NAGP	Nomenclature générale des actes professionnels
OPEPS	Office Parlementaire d'Évaluation des Politiques de Santé
PF	Polynôme fractionnaire
PPTTC	Prix publics toutes taxes comprises
PSA	Prostate specific antigen
PSMA	Antigène membranaire spécifique de la prostate
QALY	Quality-adjusted life year (i.e. année de vie pondérée par la qualité)
RCP	Résumé des Caractéristiques du Produit
RDCR	Ratio différentiel coût-résultat
RSL	Revue Systématique de la Littérature
SEM	Service évaluation des médicaments
SG	Survie globale
SPP	Survie post-progression
SSPr	Survie sans progression radiographique
SSR	Soins de Suite et de Réadaptation
TEP	Tomographie par émission de positons
TNB	Table nationale de biologie

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

