



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

ÉVALUER

LES TECHNOLOGIES DE SANTÉ

AVIS ECONOMIQUE

Opdivo (nivolumab)

Cancer urothélial infiltrant le
muscle à haut risque de récurrence

Validé par la CEESP le 30 août 2022

Sommaire

1. Avis de la CEESP relatif aux produits de santé	3
1.1. Avis de la CEESP	3
1.1.1. Sur le contexte	3
1.1.2. Sur l'analyse de l'efficience	4
1.1.3. Sur l'analyse d'impact budgétaire	4
1.1.4. Conclusion de la commission	5
1.1.5. Données complémentaires	5
1.2. Synthèse des réserves émises par la CEESP	5
2. Contexte de la demande	7
3. Tableaux de synthèse	10
3.1. Étude d'efficience : synthèse de l'analyse critique	10
3.2. Étude d'efficience : synthèse des résultats et de l'analyse de l'incertitude	26
3.3. Analyse d'impact budgétaire : synthèse de l'analyse critique	34
3.4. Analyse d'impact budgétaire : synthèse des résultats et de l'analyse de l'incertitude	39
4. Compléments de l'étude d'efficience	41
4.1. Modélisation	41
4.1.1. Population simulée	41
4.1.2. Structure du modèle	42
4.1.3. Estimation des probabilités de transition	42
4.2. Mesure et valorisation des états de santé en utilité	48
4.3. Mesure et valorisation des coûts	49
4.4. Analyse de l'incertitude	64
5. Complément à l'analyse d'impact budgétaire	72
5.1. Choix structurants de l'analyse d'impact budgétaire	72
5.2. Estimation des coûts	72
5.3. Analyses de sensibilité de l'analyse d'impact budgétaire	73
Table des annexes	78
Table des illustrations et des tableaux	83
Références bibliographiques	86
Abréviations et acronymes	87

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 – août 2022 – ISBN :

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 Bristol Myers Squibb, soutient une demande d'inscription de Opdivo (nivolumab) sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services publics dans le cadre d'une extension d'indication.

La demande de remboursement concerne la population des patients adultes atteints de carcinome urothélial infiltrant le muscle (CUIM) à haut risque de récurrence après exérèse complète, dont les cellules tumorales expriment PD-L1 au seuil $\geq 1\%$:

- ayant reçu une chimiothérapie néoadjuvante ;
- ou n'ayant pas reçu de chimiothérapie néoadjuvante et non éligibles/ou ayant refusé une chimiothérapie adjuvante à base de cisplatine.

La demande de remboursement est plus restreinte que l'indication de l'AMM obtenue le 01/04/2022 en procédure centralisée, du fait de la limitation aux patients ayant reçu une chimiothérapie néoadjuvante ou n'ayant pas reçu de chimiothérapie néoadjuvante et non éligibles/ou ayant refusé une chimiothérapie adjuvante à base de cisplatine.

L'industriel estime la population cible à 1 000 patients maximum par an.

Au moment du dépôt de la demande, le prix limite de vente en vigueur était de 2 430,14 € pour 24 ml (JORF n°0101 du 30 avril 2019).

1.1.1.2. Revendications de l'industriel

L'industriel revendique :

- un service médical rendu important et une amélioration du service médical rendu modérée (ASMR III) ;
- un RDCR **-non retenu par la CEESP-** de 33 401 €/QALY versus la surveillance sur un horizon temporel de 15 ans au prix retenu dans la modélisation ;
- un impact budgétaire **-non retenu par la CEESP-** de [REDACTED] d'euros sur trois ans au prix retenu dans la modélisation.

Le chiffre d'affaires prévisionnel de Opdivo (nivolumab) 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 suivant l'introduction de cette nouvelle indication.

L'industriel revendique un impact sur :

- l'organisation des soins, du fait de la prise en charge médicamenteuse des patients pendant un an, alors que la prise en charge actuelle repose sur la surveillance active ;
- les pratiques professionnelles, du fait de la mise en œuvre d'un traitement actif et de la nécessité de déterminer le niveau d'expression du marqueur PD-L1 ;

- les modes de prise en charge des patients, du fait de la prise en charge hospitalière régulière pour l'administration du traitement durant au maximum un an.

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 l'utilisation du nivolumab dans les carcinomes urothéliaux.

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

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 deux réserves importantes relatives à la modélisation et à la validation d'une hypothèse sous-jacente et six réserves mineures (cf. tableau de synthèse des réserves).

1.1.2.2. En ce qui concerne l'efficience

La Commission d'évaluation économique et de santé publique conclut que sous les hypothèses retenues par l'industriel, le produit est associé à un RDCR de 33 401 € par QALY gagné (22 341 €/AV gagnée) versus la surveillance sur 15 ans et la probabilité de 80% pour nivolumab d'être efficient est atteinte pour une disposition à payer d'environ 45 000 €/QALY. Néanmoins, l'analyse intègre plusieurs sources d'incertitude :

- la transposabilité de la population simulée à la population susceptible d'être traitée en pratique,
- l'effet relatif du traitement du fait de données immatures pour définir l'évolution en cas de progression dans la maladie,
- la progression dans la maladie après récurrence loco-régionale,
- la mortalité après récurrence loco-régionale ou à distance,
- la qualité de vie après progression.

Le cumul des sources d'incertitude conduit la CEESP à conclure que **le RDCR estimé est associé à une incertitude globale majeure**.

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 est acceptable, bien qu'elle soulève une réserve importante, relative à la modélisation (cf. tableau de synthèse des réserves).

1.1.3.2. En ce qui concerne l'impact budgétaire

L'impact budgétaire sur un horizon temporel de 3 ans de l'introduction et de la diffusion de nivolumab est estimé à [REDACTED] d'euros correspondant à une augmentation des coûts totaux de 137% pour une population rejointe incidente traitée par nivolumab estimée à [REDACTED] patients.

Néanmoins, l'estimation de l'impact budgétaire sur un horizon temporel de 3 ans de l'introduction et de la diffusion de nivolumab est associée à une **incertitude globale majeure**.

1.1.4. Conclusion de la commission

Compte tenu de ce qui précède, la Commission évaluation économique et de santé publique conclut que l'incertitude générée par les choix méthodologiques retenus dans la modélisation et par la variabilité statistique des paramètres ne permet pas de définir les conditions de l'efficacité du produit versus la surveillance avec un degré acceptable d'incertitude, ce qui conduit la CEESP à ne pas retenir le résultat estimé.

Les résultats de l'analyse d'impact budgétaire, fondée sur le même modèle que l'analyse d'efficacité, sont également associés à une incertitude globale majeure, ce qui conduit la CEESP à ne pas retenir le résultat estimé.

1.1.5. Données complémentaires

Considérant les sources d'incertitude identifiées, les résultats de l'analyse de l'efficacité ont besoin d'être corroborés par des données recueillies en vie réelle, visant notamment à documenter l'efficacité du nivolumab à long terme.

1.2. Synthèse des réserves émises par la CEESP

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

Réserve mineure (-) : élément non conforme aux recommandations en vigueur, mais qui est justifié ou dont l'impact attendu sur les conclusions est négligeable.

Réserve importante (+) : élément non conforme aux recommandations en vigueur, avec un impact attendu important sur les conclusions (en particulier en termes d'incertitude).

Réserve majeure (++) : élément non conforme aux recommandations en vigueur qui invalide tout ou partie de l'étude économique.

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

Libellé de la réserve	-	+	++
Modélisation			
Les données limitées ne permettent pas d'assurer la transposabilité de la population simulée à la population d'analyse, susceptible de recevoir le traitement en pratique courante de soins.	-		
L'estimation de la progression des individus dans le modèle est fragilisée par trois choix méthodologiques : – le recours à des données immatures sur la nature de la progression (récidive loco-régionale, récidive à distance et décès), et les hypothèses de répartition qui en découlent, – les données mobilisées excluant les observations de progression concomitante vers une récurrence loco-régionale et à distance, alors que cette progression est observée en pratique courante, – l'estimation des probabilités de transition après récurrence loco-régionale, alimentée par les données immatures d'une étude qui n'avait pas pour objectif d'estimer ce résultat.		+	
Manque de validation externe de l'hypothèse de guérison à 5 ans et exploration partielle de l'incertitude associée à ce choix		+	
Manque de validation externe de la survie sans progression	-		
Manque de validation externe de l'évolution après récurrence loco-régionale	-		
Manque de validation externe de la survie globale	-		
Mesure et valorisation des états de santé			

Libellé de la réserve	-	+	++
Exploration insuffisante de l'incertitude entourant les scores d'utilité dans les états de santé post-récidive	-		

Mesure et valorisation des coûts

Absence de prise en compte de la radiothérapie dans les traitements ultérieurs au stade métastatique	-		
--	---	--	--

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

Libellé de la réserve	-	+	++
L'estimation de la progression des individus dans le modèle est fragilisée par trois choix méthodologiques : – le recours à des données immatures sur la nature de la progression (récidive loco-régionale, récidive à distance et décès), et les hypothèses de répartition qui en découlent, – les données mobilisées excluant les observations de progression concomitante vers une récurrence loco-régionale et à distance alors que cette progression est observée en pratique courante, – l'estimation des probabilités de transition après récurrence loco-régionale, alimentée par les données immatures d'une étude qui n'avaient pas pour objectif d'estimer ce résultat.		+	

2. Contexte de la demande

Tableau 3. Contexte administratif*

Objet	Description
Traitement	Opdivo (nivolumab) 10 mg/ml, solution à diluer pour perfusion.
Laboratoire	Bristol Myers Squibb
Domaine thérapeutique	Cancérologie
Motif de l'examen	Extension d'indication
Listes concernées	Collectivités et divers services publics (CSP L.5123-2)
Indication de l'AMM	AMM centralisée en date du 01/04/2022 Monothérapie dans le traitement adjuvant des patients adultes atteints de carcinome urothélial infiltrant le muscle à haut risque de récurrence après exérèse complète, dont les cellules tumorales expriment PD-L1 au seuil $\geq 1\%$
Indication demandée au remboursement	Traitement adjuvant des patients adultes atteints de carcinome urothélial infiltrant le muscle (CUIM) à haut risque de récurrence après exérèse complète, dont les cellules tumorales expriment PD-L1 au seuil $\geq 1\%$: – Ayant reçu une chimiothérapie néoadjuvante ; – Ou n'ayant pas reçu de chimiothérapie néoadjuvante et non éligibles/ou ayant refusé une chimiothérapie adjuvante à base de cisplatine
SMR revendiqué	Important
ASMR revendiquée	III (modérée) dans la stratégie thérapeutique
Statut particulier	Sans objet
Accès dérogatoire	Une autorisation d'accès précoce post-AMM a été octroyée par la HAS le 13 juillet 2022
Prix publié au J.O.	Coût pour une dose de 24 ml : 2481,18 € TTC (10,34€ TTC par mg), prix en vigueur depuis le 30/04/2019
Population cible	Population cible : 1 000 patients par an au maximum.
Dépense moyenne/patient CA annuel	Coût de traitement annuel équivalent : 41 932 € TTC pour une durée de traitement de 7,7 mois CA dans l'indication : [REDACTED] d'euros TTC par an (à 2 ans) CA toutes indications confondues : [REDACTED] d'euros TTC par an (à 2 ans)
Commercialisation et prise en charge à l'étranger dans l'indication, telle que déclarée par l'industriel	Allemagne : non remboursé / non commercialisé Espagne : non remboursé / non commercialisé Italie : non remboursé / non commercialisé Royaume-Uni : non remboursé / non commercialisé

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

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

Tableau 4. Contexte clinique

Objet	Description (source industrielle)
Mécanisme d'action du produit évalué	Le principe actif d'Opdivo est le nivolumab.

	Le nivolumab est une immunothérapie spécifique, conçue pour réactiver le système de défense immunitaire contre les tumeurs. En se liant au récepteur PD-1 des lymphocytes T activés, le nivolumab bloque la liaison avec les ligands PD-L1 et PD-L2, ce qui permet de rétablir la réponse immunitaire spécifique antitumorale des lymphocytes T.
Pathologie concernée	Cancer urothélial infiltrant le muscle à haut risque de récurrence. Le cancer de la vessie est le 2ème cancer urologique le plus fréquent en France avec une incidence correspondant à 13 074 nouveaux cas en France en 2018. L'incidence des tumeurs des voies excrétrices urinaires supérieures (TVES) était de 1 073 nouveaux cas en France en 2018. Le carcinome urothélial touche majoritairement (90-95% des cas) la vessie, mais peut également se développer au niveau des voies excrétrices supérieures (TVES) dans 5-10% des cas (uretère ou pelvis rénal). Bien que la majorité des patients soient diagnostiqués à un stade de maladie non invasive, 15 à 25 % des carcinomes urothéliaux présentent ou évoluent vers une maladie invasive c'est-à-dire une atteinte musculaire ou métastatique. Une fois qu'il a envahi la musculature, le carcinome urothélial de la vessie est une maladie agressive qui nécessite un traitement pluridisciplinaire comprenant une chirurgie radicale (cystectomie) ou une radiothérapie avec ou sans chimiothérapie. La survie globale dépend entre autres du stade pathologique. La prise en charge et le pronostic des patients diffèrent selon que le carcinome urothélial a envahi ou non le tissu musculaire, ou s'est répandu à distance avec l'apparition de métastases. Malgré la chirurgie, les récurrences sont fréquentes et plus de 50% des patients évolueront vers un stade métastatique dans les deux ans suivant la cystectomie radicale. Le pronostic vital de ces patients est engagé avec une médiane de survie globale inférieure à 15 mois au stade métastatique. Le « haut risque » de récurrence se définit selon la taille de la tumeur et l'envahissement ganglionnaire. Le carcinome urothélial présente un caractère invalidant (dysfonctions sexuelles et urinaires). En effet, pour les patients atteints de tumeur de la vessie infiltrant le muscle, l'acte chirurgical d'ablation totale de la vessie altère la fonction urinaire des patients (une rééducation spécifique est nécessaire afin de permettre au patient de vidanger ses urines d'une manière non naturelle) et il est recommandé qu'elle s'accompagne de l'ablation de la prostate et des vésicules séminales chez l'homme, ainsi que de l'utérus et de la partie antérieure du vagin chez la femme.
Prise en charge thérapeutique	Au stade localisé, selon les recommandations françaises de l'AFU ainsi que les recommandations européennes de l'ESMO et de l'EAU ; Pour les patients atteints de tumeur de la vessie infiltrant le muscle (TVIM), une chirurgie précédée d'une chimiothérapie néoadjuvante à base de cisplatine est le traitement de référence. Il est recommandé que la cystectomie (ablation totale de la vessie) s'accompagne de l'ablation de la prostate et des vésicules séminales chez l'homme, ainsi que de l'utérus et de la partie antérieure du vagin chez la femme. Cependant, il est à noter que 50% des patients avec une TVIM sont inéligibles à une chimiothérapie à base de cisplatine en néoadjuvant du fait d'une clairance de la créatinine <60 mL/min, ou d'une altération de l'état général (PS > 1%). Pour les patients atteints de tumeurs des voies excrétrices urinaires supérieures (TVES) infiltrant le muscle, la chirurgie est le traitement de référence et peut être précédée d'une chimiothérapie à base de cisplatine. En adjuvant, pour les patients atteints de TVIM, une simple surveillance est recommandée (une chimiothérapie adjuvante à base de cisplatine peut être débattue pour les patients à haut risque de récurrence, éligibles et n'ayant pas été préalablement traité par chimiothérapie à base de cisplatine en néoadjuvant). Pour les patients atteints de TVES infiltrant le muscle, une chimiothérapie adjuvante à base de cisplatine est recommandée si les patients sont éligibles et n'ont pas été traités par chimiothérapie à base de cisplatine en néoadjuvant.
Place revendiquée dans la stratégie thérapeutique	Traitement à privilégier chez les patients atteints de carcinome urothélial infiltrant le muscle et à haut risque de récurrence après exérèse complète, dont les cellules tumorales expriment PD-L1 au seuil ≥1% : – n'ayant pas reçu de chimiothérapie néoadjuvante et non éligibles/ou ayant refusé une chimiothérapie adjuvante à base de cisplatine ;

– ou ayant reçu une chimiothérapie néoadjuvante.

AFU : association française d'urologie ; EAU : European Association of Urology ; ESMO : European Society for Medical Oncology.

Les études en cours dans les carcinomes urothéliaux sont présentées dans le tableau ci-dessous.

Tableau 5 : Etudes en cours relatives à OPDIVO dans les carcinomes urothéliaux

Nom de l'étude	Schéma de l'étude	Disponibilité des données
PIVOT IO 009 CA045-009	Phase III, randomisée, évaluant l'association nivolumab + NKTR-214 en néoadjuvant et adjuvant versus nivolumab en monothérapie versus le standard de traitement chez des patients atteints de carcinome urothélial inéligibles au cisplatine	Août 2023*
CheckMate 901	Phase III, randomisée en ouvert évaluant l'association nivolumab + ipilimumab ou nivolumab en association à la chimiothérapie versus chimiothérapie chez des patients atteints de carcinome urothélial non résécable ou métastatique non précédemment traités	Octobre 2023*
ENERGIZE CA017-078	Phase III, randomisée évaluant la chimiothérapie néoadjuvante seule versus la chimiothérapie néoadjuvante en combinaison avec nivolumab ou nivolumab et BMS-986205, suivi d'un traitement adjuvant avec nivolumab ou nivolumab et BMS-986205 chez des patients atteints d'un carcinome urothélial infiltrant le muscle	Avril 2024*

*date prévue pour laquelle le dernier patient devrait être examiné pour collecter les données du critère de jugement principal (source : clinical trial.gov)

3. Tableaux de synthèse

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

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM	Réserve
Objectif		
Evaluer l'efficience de nivolumab dans la prise en charge adjuvante du carcinome urothélial infiltrant le muscle chez les adultes à haut risque de récurrence après exérèse complète, dont les cellules tumorales expriment PD-L1 au seuil $\geq 1\%$: – ayant reçu une chimiothérapie néoadjuvante, – ou n'ayant pas reçu de chimiothérapie néoadjuvante et non éligible/ou ayant refusé une chimiothérapie adjuvante à base de cisplatine, en considérant toutes les options thérapeutiques pertinentes.	L'objectif présenté est cohérent avec la demande de remboursement.	Aucune
Choix structurants		
Type d'analyse : ACE + ACU	Conforme	Aucune
Perspective : système de santé	Conforme	Aucune
Horizon temporel : 15 ans et 25 ans <i>Analyses de sensibilité à 15 ans : 10 ans (RDCR +30,5%), 20 ans (RDCR -13,2%), 30 ans (RDCR -21,5%)</i> <i>Analyses de sensibilité à 25 ans : 10 ans (RDCR +61,6%), 20 ans (RDCR +7,5%), 30 ans (RDCR -2,8%)</i>	Des analyses complètes, y compris des analyses de sensibilité, ont été fournies pour deux horizons temporels : 15 ans et 25 ans. Le choix d'un horizon temporel de 15 ans limite la prise en compte de l'impact attendu du traitement mais réduit l'incertitude. Il s'agit d'un choix qui ne favorise pas le produit évalué. Le choix d'un horizon temporel à 25 ans est susceptible de tenir compte d'une grande partie de l'impact attendu du traitement, au prix d'une forte incertitude. La CEESP retient l'horizon de 15 ans en analyse de référence et signale que le RDCR à cette échéance est sans doute surestimé compte-tenu des bénéfices attendus au-delà de 15 ans.	Aucune

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM	Réserve
Actualisation : 2,5%/an <i>Analyses de sensibilité à 15 ans</i> : 0% (RDCR -13,1%), 4,5%/an (RDCR +11,4%) <i>Analyses de sensibilité à 25 ans</i> : 0% (RDCR -16,7%), 4,5%/an (RDCR +15,0%)	Conforme	Aucune
Population d'analyse : patients adultes atteints de carcinome urothélial infiltrant le muscle (CUIM) à haut risque de récurrence après exérèse complète, dont les cellules tumorales expriment PD-L1 au seuil $\geq 1\%$: – Ayant reçu une chimiothérapie néoadjuvante ; – Ou n'ayant pas reçu de chimiothérapie néoadjuvante et non éligibles / ou ayant refusé une chimiothérapie adjuvante à base de cisplatine Sous-population d'analyse : sans objet.	La population d'analyse est cohérente avec l'objectif de l'évaluation.	Aucune
Options comparées Intervention évaluée : nivolumab Compareurs : surveillance active	Compte-tenu de la limitation du périmètre de la demande de remboursement, et par conséquent de l'évaluation économique, aux patients ayant reçu une chimiothérapie néoadjuvante ou non éligibles ou ayant refusé une chimiothérapie adjuvante à base de cisplatine, la surveillance active est la stratégie de comparaison cohérente avec l'objectif de l'évaluation.	Aucune

Modélisation

Population simulée : population de l'essai CheckMate 274 exprimant PD-L1 $\geq 1\%$ (soit 282 des 709 patients inclus). Analyse de la représentativité : cf. Tableau 6. Caractéristiques des patients inclus dans les études CheckMate 274 (PD-L1 $\geq 1\%$) et [REDACTED] (TVIM-HR) en complément. – Mise en regard des caractéristiques des patients de l'étude exprimant PD-L1 $\geq 1\%$ à celles de la sous-population des patients français de la même étude (n=16) Comparaison des patients de l'étude exprimant PD-L1 $\geq 1\%$ aux patients de l'étude [REDACTED] n'ayant pas reçu de chimiothérapie adjuvante. <i>Analyse de sensibilité à 15 ans</i> : poids et âge des patients de l'étude [REDACTED], RDCR +10,0% <i>Analyse de sensibilité à 25 ans</i> : poids et âge des patients de l'étude [REDACTED], RDCR +15,2%	La comparaison de la population de l'étude aux patients du registre [REDACTED] est limitée car ce dernier n'inclut que des patients atteints de tumeur de vessie infiltrant le muscle (TVIM). Or la population d'analyse comprend également des patients atteints de tumeur de la voie excrétrice supérieure (TVES) (18,4% de la population de l'essai clinique), le statut PD-L1 n'était pas renseigné. Enfin, la comparaison était limitée aux patients n'ayant pas reçu de chimiothérapie adjuvante. La population de l'essai clinique est plus jeune, a moins souvent fumé, a un stade de tumeur et un statut ganglionnaire moins avancé et a été	Mineure
---	--	---------

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM	Réserve
	moins souvent traitée par chimiothérapie néoadjuvante que la population de l'étude [REDACTED], ce qui pourrait limiter la transposabilité des résultats observés dans la simulation, à la population susceptible de recevoir le traitement en pratique courante. L'analyse explore l'incertitude associée à l'espérance de vie et au coût du traitement mais ne tient pas compte d'une éventuelle variation d'efficacité selon les caractéristiques des patients.	
Modèle : semi-Markov à 4 états Etats du modèle : – Survie sans maladie – Récidive loco-régionale (RL) – Récidive à distance (RD) – Décès La représentation graphique du modèle est présentée en Figure 1. Structure du modèle en complément. Le modèle de type semi-Markov intègre des fonctions de risque dépendantes du temps.	Le choix d'un modèle de type Markov est adapté à une situation où le recul sur le devenir des patients au cours du développement clinique ne permet pas d'observer suffisamment d'événements définissant les états de santé. Le choix des états est représentatif de l'évolution attendue dans la maladie. Il permet notamment de distinguer des états de santé associés à des coûts spécifiques, compte-tenu de la prise en charge attendue, ou à une mortalité spécifique. Cependant, dans l'essai clinique, il est observé une part importante de patients expérimentant simultanément une récidive à distance et une récidive loco-régionale. Cette possibilité n'est pas modélisée.	Aucune
Gestion de la dimension temporelle Durée de simulation : 25 ans Cycles : 1 semaine (7 jours), avec correction de demi-cycle Hypothèses d'extrapolation : – Un patient en état de survie sans maladie à 5 ans est considéré comme guéri et rejoint la mortalité de la population générale, sans possibilité de récidive du cancer initial ; – L'effet du traitement persiste pendant les 5 premières années, après une durée de traitement de 1 an ; – La probabilité de rester dans l'état « survie sans maladie » est dépendante du traitement reçu ;	La durée de simulation est adaptée à l'horizon temporel retenu. La correction de demi-cycle est peu justifiée compte-tenu de la durée du cycle et de l'horizon temporel mais n'est pas susceptible d'avoir un impact important sur le résultat.	

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM	Réserve
– Pour les patients qui ne restent pas dans l'état « survie sans maladie », la probabilité d'évoluer d'une récurrence locale vers une récurrence à distance ou vers le décès est indépendante du traitement reçu ; – La probabilité d'évoluer d'une récurrence à distance vers le décès est indépendante du traitement reçu initialement mais dépend de l'éligibilité au cisplatine. <i>Analyses de sensibilité à 15 ans : rémission à partir de 4 ans (RDCR +0,5%), rémission à partir de 6 ans (RDCR +0,5%), rémission à partir de 8 ans (RDCR +1,4%), effet traitement nul après 24 mois (RDCR +27,6%), effet traitement nul après 54 mois (RDCR +13,2%)</i> <i>Analyse de sensibilité à 25 ans : rémission à partir de 4 ans (RDCR +0,5%), rémission à partir de 6 ans (RDCR +0,5%), rémission à partir de 8 ans (RDCR +1,5%), effet traitement nul après 24 mois (RDCR +55,2%), effet traitement nul après 54 mois (RDCR +35,9%)</i>	L'hypothèse de guérison définitive à 5 ans repose d'une part sur les données observées dans l'étude [REDACTED] fondée sur les observations de la cohorte [REDACTED]. Celle-ci intègre les observations des patients avec un recul maximum de [REDACTED] ans, et d'autre part, sur la confirmation par le comité scientifique de cette hypothèse au cours d'une réunion. Le suivi maximal de [REDACTED] ans limite la possibilité de valider l'hypothèse de guérison à 5 ans. Néanmoins, les événements semblent plus nombreux dans les premières années. Dans l'essai clinique, à l'échéance de 5 ans, 70% des patients [REDACTED] avaient expérimenté un des événements modélisés ; [REDACTED] patients étaient encore à risque d'événement. Au dernier gel de la base de données, 40% des patients dans le bras placebo et 60% dans le bras nivolumab étaient toujours en vie ou sans récurrence. L'hypothèse du maintien de l'effet traitement repose sur la limitation à 5 ans de la modélisation d'un effet traitement, la durée de traitement maximale d'1 an, l'observation des courbes de survie des traitements avec une durée médiane de survie à 24,4 mois (99,7% des patients ayant alors fini leur traitement), et l'observation d'un effet maintenu (mais réduit) du nivolumab par rapport à ipilimumab dans le suivi au-delà de 4 ans de patients traités pour mélanome. Concernant les courbes de Kaplan-Meier, l'observation de censures et l'absence de présentation du nombre de sujets à risque limitent la portée du graphique présenté. La transposition de l'effet traitement dans le mélanome au cancer urothélial est limitée par la différence de comparateur. Néanmoins, des analyses en scénario simulant	

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM	Réserve
	une durée d'effet nulle après 24 mois ou 54 mois permettent d'explorer l'incertitude associée à l'hypothèse posée.	
Estimation des courbes de survie Sources de données : – Sous-population exprimant PD-L1 $\geq 1\%$ dans l'essai CheckMate 274 (n=282) pour l'estimation de la probabilité de rester dans l'état « survie sans maladie » jusqu'à 5 ans et pour l'estimation de la nature de l'évènement en cas de sortie de l'état « survie sans maladie » ou de la sortie de l'état « récurrence loco-régionale » la première année – Revue systématique de la littérature pour estimer la nature de l'évènement après progression pour les années 2 à 5 – Données ITT de l'essai CheckMate 274 pour estimer la probabilité de rester dans l'état « récurrence loco-régionale » (soit les données de 151 patients) – Revue systématique de la littérature pour estimer les probabilités de transition vers le décès à partir de l'état récurrence à distance (patients non-éligibles au cisplatine) – Méta-analyse en réseau pour estimer les probabilités de transition vers le décès à partir de l'état récurrence à distance (patients éligibles au cisplatine), retenant 2 études (cf. Figure 2. Liste des études incluses dans la méta-analyse en réseau et Tableau 7. Caractéristiques des patients des bras MVAC des études prises en compte dans la méta-analyse en complément). Méthode et données intégrées dans le modèle : – L'extrapolation des données de survie sans maladie, de survie après une récurrence loco-régionale et de survie après une récurrence à distance s'appuie sur l'algorithme de Latimer. – A partir de l'état « survie sans maladie », l'industriel conclut à la validité de l'hypothèse des risques proportionnels et extrapole les courbes de Kaplan-Meier à l'aide d'un modèle dépendant dont une des co-variables est l'effet traitement en retenant la fonction spline odds 1 nœud. – La répartition dans les états après progression reprend les observations annuelles dans la population d'analyse (répartition des patients qui ne restent pas dans l'état SSM entre les 3 états possibles) pour l'année 1 (cf. Figure 3. Répartition des événements relatifs à la survie sans maladie, patients PD-L1 $\geq 1\%$ de l'étude CheckMate 274 en complément) et des données externes (Mittra et al. 2012). Pour les années 2 à 5 en analyse de référence (cf. Tableau 8. Répartition annuelle des récurrences locales et à distance, dans Mittra et al. en complément), le laboratoire reprend la progression du nombre de récurrences d'une année à l'autre et la répartition entre les 2 types de récurrence pour estimer la part des patients dans chaque état. La part des patients dans l'état décès est estimé comme le complément à 100% après estimation des récurrences loco-régionales et à distance (cf. Tableau 9. Répartition annuelle des récurrences locales, à distance, et des décès dans le modèle : données implémentées dans le modèle en complément). – Les données de progression à partir de l'état « récurrence loco-régionale » ont été extrapolées à l'aide d'une fonction paramétrique exponentielle. Les données de l'essai sont mobilisées pour extrapoler la probabilité de rester dans l'état « récurrence loco-régionale ». La répartition entre les 2 états (récurrence à distance ou décès) est estimée en reprenant la	La levée d'aveugle n'ayant pas été réalisée pour les données de survie globale et les événements de récurrence étant compétitifs avec le décès, l'industriel ne peut que modéliser un effet traitement sur la survie sans maladie sans intégrer la nature de l'évènement qui intervient (récurrence loco-régionale, récurrence à distance ou décès). Il fait l'hypothèse que, si la survie sans maladie est dépendante du traitement, la nature de l'évènement qui survient ne dépend pas du traitement reçu et reprend, pour les patients qui progressent, la répartition dans les différents états observée pour la totalité de la population de l'essai clinique exprimant PD-L1 $\geq 1\%$. Cette hypothèse, liée à la contrainte de données non encore disponibles, n'est pas cohérente avec le choix de la mortalité comme critère de jugement. Elle est explorée en analyse de sensibilité dans des scénarios explorant une répartition fondée sur différents temps, mais l'ensemble des analyses appliquent la même répartition dans les deux bras de traitement et sont donc d'une portée limitée. Concernant l'extrapolation à partir de l'état « survie sans maladie », la justification de la méthode d'extrapolation est clairement présentée. L'incertitude associée à l'hypothèse des risques proportionnels est explorée en analyse de	Importante

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM	Réserve
répartition des événements observée dans l'essai (cf. Tableau 10. Répartition annuelle de transition de l'état « Récidive loco-régionale » vers un autre état de santé (population ITT de l'étude CheckMate 274) en complément). – A partir de l'état « récidive à distance », faute d'observations suffisantes dans l'essai, la probabilité de décès est estimée à partir des données de l'étude de Santis et al. (gemcitabine-carboplatine) extrapolées par une fonction spline Normale 1 nœud pour les patients non éligibles au cisplatine et par l'extrapolation des données de l'étude de Bellmunt et al. (gemcitabine-cisplatine) extrapolées par une fonction spline Hazard 2 nœuds et application d'un HR (MVAC et HD-MVAC) pour les patients éligibles au cisplatine. Traitements post-progression : – dans l'état récidive loco-régionale : chirurgie (1 séjour), radiothérapie (5 séances par semaine pendant 6 semaines, selon les recommandations) ou chimiothérapie (4,5 mois, à partir des données [REDACTED]) – dans l'état récidive à distance : traitement systémique, durée de traitement en fonction du protocole : cisplatine-gemcitabine (3,75 mois, Bellmunt et al. 2012), Méthotrexate + vinblastine + doxorubicine + cisplatine (MVAC) (4,83 mois (von der Maase, 2005), carboplatine-gemcitabine (3,20 mois, de Santis et al., 2012). <i>Analyses de sensibilité à 15 ans : extrapolation de la survie sans maladie par la fonction spline odds 2 nœuds (RDCR +2,0%), extrapolation de la survie sans maladie par la fonction spline normale 1 nœud (RDCR +4,5%), extrapolation indépendante de la survie sans maladie (RDCR +5,5%), répartition dans les états après progression constante dans le temps (RDCR +2,0%), répartition des événements après progression estimées à partir de l'étude [REDACTED] (RDCR +5,8%), répartition des événements survenant après progression sur les données de la population ITT (RDCR -3,2%), extrapolation de la survie après récidive loco-régionale par la fonction gamma (RDCR -0,1%), extrapolation de la survie après récidive à distance des patients non-éligibles au cisplatine à partir de la fonction spline Hazard 1 nœud (RDCR -0,1%), extrapolation de la survie après récidive à distance des patients éligibles au cisplatine à partir de la fonction spline Odds 2 nœuds (RDCR 0,0%), traitement à 100% par cisplatine pour estimer la survie après récidive à distance (RDCR -2,1%), traitement à 100% par gemcitabine pour estimer la survie après récidive à distance (RDCR +3,6%), traitement à 100% des patients éligibles par avélumab (RDCR -2,2%).</i> <i>Analyses de sensibilité à 25 ans : extrapolation de la survie sans maladie par la fonction spline odds 2 nœuds (RDCR +1,9%), extrapolation de la survie sans maladie par la fonction spline normale 1 nœud (RDCR +4,2%), extrapolation indépendante de la survie sans maladie (RDCR +5,4%), répartition dans les états après progression constante dans le temps (RDCR +1,9%), répartition des événements après progression estimées à partir de l'étude [REDACTED] (RDCR +6,1%), répartition des événements survenant après progression sur les données de la population ITT (RDCR -3,0%), extrapolation de la survie après récidive loco-régionale par la fonction gamma (RDCR -0,2%), extrapolation de la survie après récidive à distance des patients non-éligibles au cisplatine à partir de la fonction spline Hazard 1 nœud (RDCR -0,1%), extrapolation de la survie après récidive à distance des patients éligibles au cisplatine à partir de la fonction spline Odds 2 nœuds (RDCR -0,1%), traitement à 100% par cisplatine pour estimer la survie après récidive à distance (RDCR -2,8%), traitement à 100% par gemcitabine pour estimer la survie après récidive à distance (RDCR +5,0%), traitement à 100% des patients éligibles par avélumab (RDCR -2,5%).</i>	sensibilité. Le choix de la fonction d'extrapolation pour la survie sans maladie est clairement présenté et correctement justifié. Concernant l'évolution à partir de l'état « récidive loco-régionale », le choix de la fonction d'extrapolation pour la récidive loco-régionale est clairement présenté et correctement justifié. Pour estimer les états dans lesquels les patients progressent, le nombre d'observations pour estimer la répartition dans les états de santé après progression est limité, que ce soit dans l'étude CheckMate 274 ou dans l'étude Mitra et al. Parmi les 151 patients observés dans l'essai clinique, 5 patients ayant eu une récidive à distance avant une récidive loco-régionale et 87 patients ayant eu simultanément une récidive loco-régionale et à distance ont été exclus de l'analyse et l'estimation ne porte finalement que sur 59 patients à risque. L'estimation des probabilités de transition à partir de l'état « récidive loco-régionale » repose sur un nombre très faible d'événements, ce qui génère une incertitude très forte sur le résultat. En outre, l'estimation repose sur l'hypothèse que la répartition entre les différents types d'événements observée dans l'essai clinique est représentative de l'histoire naturelle de la maladie, ce qui est une hypothèse fragile compte-tenu du nombre d'événements observés. En conclusion, la méthode d'estimation de la progression dans la maladie intègre plusieurs hypothèses non robustes. L'estimation est fragile et à l'origine d'une incertitude forte.	

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM	Réserve
Voir également le Tableau 11. Synthèse des hypothèses et des choix de modélisation en complément.	L'extrapolation du risque de décès après récurrence à distance à partir des essais cliniques est correctement présentée et justifiée. L'estimation de l'effet relatif des différents traitements envisageables à partir de l'état « récurrence à distance » s'appuie sur une méta-analyse en réseau pour laquelle la comparabilité des études est limitée du fait des données partiellement rapportées dans les études sources. Ainsi, l'approche retenue soulève des problèmes de validité. Néanmoins, ces estimations ne portent pas sur l'effet relatif du traitement évalué, ce qui limite la portée de la critique sur le résultat, et les analyses de sensibilité présentées permettent d'explorer l'incertitude associée au choix retenu en analyse de référence.	
Événements intercurrents Evènements indésirables : EI de grade 1-2 et de grade 3-4 observés dans l'essai CheckMate 274 à une fréquence $\geq 1\%$ dans l'un des bras. La possibilité de récurrence des EI est prise en compte dans le modèle. Seuls les EI de grade 3-4 sont pris en compte dans les utilités et les coûts. Les EI de grade 1-2 ne sont pris en compte que dans les coûts, lorsqu'ils ont un impact cliniquement significatif. En analyse de référence, seuls les EI du bras nivolumab sont intégrés dans le modèle. L'impact sur l'utilité et les coûts est modélisé en une fois au premier cycle sous traitement. <i>Analyse de sensibilité à 15 ans : intégration des EI dans le bras surveillance (RDCR -0,2%), pas de prise en compte des coûts des EI (RDCR -0,5%), doublement des EI du bras nivolumab (RDCR +0,4%).</i> <i>Analyse de sensibilité à 25 ans : intégration des EI dans le bras surveillance (RDCR -0,1%), pas de prise en compte des coûts des EI (RDCR -0,5%), doublement des EI du bras nivolumab (RDCR +0,4%).</i> Durée de traitement : la durée de traitement observée dans l'essai clinique est intégrée dans le modèle, à partir des données dans la population en ITT, soit 7,7 mois pour le bras nivolumab, sans extrapolation compte-tenu de la durée maximale de 12 mois autorisée dans le RCP. <i>Analyse de sensibilité à 15 ans : durée de traitement maximale autorisée soit 12 mois (RDCR +77,6%)</i> <i>Analyse de sensibilité à 25 ans : durée de traitement maximale autorisée soit 12 mois (RDCR +71,9%)</i>	La méthode de sélection des EI conduit à intégrer dans la modélisation 68% des EI de grade 3-4 observés dans le bras nivolumab et 58% des EI de grade 3-4 observés dans le bras surveillance active. La durée de traitement est correctement modélisée au regard des données disponibles. L'incertitude est explorée en analyse de sensibilité.	Aucune

Évaluation déposée par l'industriel					Analyse critique SEM	Réserve																							
Validation																													
Validation interne : L'industriel a comparé les résultats simulés par le modèle à ceux de l'étude CheckMate 274. Cette comparaison a été réalisée jusqu'à 36 mois au vu de la maturité des données issue de CheckMate 274. <table><tr><th>Intervention</th><th>Source des données</th><th>12 mois</th><th>24 mois</th><th>36 mois</th></tr><tr><td rowspan="2">Surveillance</td><td>SSM simulée dans le modèle</td><td>44,6%</td><td>36,3%</td><td>32,8%</td></tr><tr><td>SSM dans l'étude CheckMate 274</td><td>46,3%</td><td>37,4%</td><td>33,6%</td></tr><tr><td rowspan="2">Nivolumab</td><td>SSM simulée dans le modèle</td><td>66,9%</td><td>58,8%</td><td>54,9%</td></tr><tr><td>SSM dans l'étude CheckMate 274</td><td>67,6%</td><td>58,7%</td><td>53,4%</td></tr></table>					Intervention	Source des données	12 mois	24 mois	36 mois	Surveillance	SSM simulée dans le modèle	44,6%	36,3%	32,8%	SSM dans l'étude CheckMate 274	46,3%	37,4%	33,6%	Nivolumab	SSM simulée dans le modèle	66,9%	58,8%	54,9%	SSM dans l'étude CheckMate 274	67,6%	58,7%	53,4%	Les éléments documentant la validité interne du modèle sont acceptables. Les résultats en termes de survie sans maladie obtenus grâce à la modélisation sont légèrement en faveur du nivolumab mais très proches de ceux de l'étude CheckMate 274.	Aucune
Intervention	Source des données	12 mois	24 mois	36 mois																									
Surveillance	SSM simulée dans le modèle	44,6%	36,3%	32,8%																									
	SSM dans l'étude CheckMate 274	46,3%	37,4%	33,6%																									
Nivolumab	SSM simulée dans le modèle	66,9%	58,8%	54,9%																									
	SSM dans l'étude CheckMate 274	67,6%	58,7%	53,4%																									
Validation externe : L'industriel a comparé les données obtenues par la modélisation aux données de l'étude [REDACTED]. La validation externe a concerné les données de survie dans les états de santé « Survie Sans Maladie », « Récidive loco-régionale », « Récidive à distance » et décès.					L'hypothèse de guérison des patients à partir de 5 ans n'a pas fait l'objet d'une validation externe. La durée de suivi de l'étude [REDACTED] ne permet pas de quantifier l'incertitude liée à cette hypothèse de façon suffisante au vu de l'horizon temporel retenu en analyse de référence. L'absence d'analyse n'intégrant pas d'hypothèse de guérison limite l'exploration de l'incertitude associée à cette hypothèse.	Importante																							
Survie sans maladie : l'industriel a comparé les données de SSM du bras placebo extrapolées à partir des données de l'étude CheckMate 274, aux données de SSM des patients à haut risque non pris en charge par une chimiothérapie adjuvante dans l'étude [REDACTED]. (Cf. Tableau 12. Validité externe, comparaison des résultats du modèle (bras surveillance) à ceux de [REDACTED] – Survie sans maladie, en complément).					Le modèle développé par l'industriel sous-estime légèrement la survie sans maladie comparé à l'étude [REDACTED]. Cette différence est justifiée par l'industriel par la différence de conception entre CheckMate 274 et L'étude [REDACTED]. En effet le suivi lors de l'essai pivot est plus régulier comparé au suivi des patients dans le cadre de l'étude [REDACTED] qui est une étude observationnelle.	Mineure																							

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM	Réserve
Survie après une récurrence loco-régionale (RL) : L'industriel a réalisé une revue ciblée de la littérature afin d'identifier des données permettant une validation externe de la modélisation de cet état de santé. Celle-ci s'est révélée infructueuse. Survie après une récurrence à distance (RD) : l'industriel a comparé la survie après une récurrence à distance des patients traités par gemcitabine + cisplatine, ou par gemcitabine + carboplatine, simulée par le modèle à la survie après récurrence à distance observée dans l'étude [REDACTED] (Cf. Tableau 13. Validité externe, mise en regard des résultats du modèle et de ceux de [REDACTED] – Survie après une récurrence à distance, en complément). Données de survie globale (SG) : l'industriel a validé les données de survie globale en comparant les résultats de la modélisation aux données de l'étude [REDACTED] (Cf. Figure 4. Mise en regard de la survie globale de l'étude [REDACTED] (sans chimiothérapie adjuvante) et du modèle, en complément). Validation croisée : Aucune modélisation n'était à disposition dans l'indication évaluée pour mener une validation croisée.	Au vu de l'absence de données issues de la littérature, l'industriel a souligné la maturité des données de l'étude [REDACTED] mobilisées pour calibrer le modèle, qui a permis de sélectionner la fonction d'extrapolation dans l'état de récurrence loco-régionale. La durée de suivi de l'étude [REDACTED] étant limitée à [REDACTED] années, et compte tenu de l'horizon temporel retenu en analyse de référence, une forte incertitude entoure la validité externe de la survie après une récurrence loco-régionale au-delà de cet horizon temporel. Les résultats de survie globale obtenus par la modélisation sont compris dans l'intervalle de confiance des données de l'étude [REDACTED] jusqu'à 36 mois. Au-delà, une différence entre les résultats simulés par le modèle et ceux observés dans l'étude [REDACTED] est notée. Selon l'industriel, cette différence pourrait s'expliquer par la variabilité de prise en charge entre les études cliniques et celles en vie réelle. Ceci soulève une limite à la validité externe de la survie après une récurrence à distance. En effet, la proportion de patients traités par [REDACTED] qui représenterait 26% de la pratique courante n'a pas été prise en compte dans l'examen de la validité externe. La SG modélisée du bras surveillance était comprise dans l'intervalle de confiance à 95% de la SG issue de l'étude [REDACTED]	Mineure Mineure
Estimation de l'utilité		
Hypothèses relatives aux scores d'utilité : – l'utilité ne dépend pas du traitement reçu dans l'état de santé « survie sans maladie » et le décrétement d'utilité lié aux EI est pris en compte dans le score d'utilité		

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM	Réserve

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM	Réserve
<i>Analyses de sensibilité à 25 ans : intégration des valeurs brutes (RDCR 0,0%), décréments d'utilité liés aux EI issus de CheckMate 274 (RDCR 0,0%), analyse non ajustée par l'âge (RDCR -22,8%)</i>		
Estimation des coûts		
Les coûts pris en compte sont : les coûts des traitements, les coûts d'administration des traitements, les coûts de suivi médical, les coûts de prise en charge des EI, les coûts des traitements ultérieurs, les coûts de fin de vie, les coûts de transport sanitaire lié aux actes médicaux. Les coûts utilisés dans cette évaluation sont exprimés en €2021, avec une actualisation à partir de l'indice des prix à la consommation (IPC) des services de santé issu du site de l'INSEE si besoin. Coûts d'acquisition des traitements : le comparateur retenu étant la surveillance, l'industriel n'applique pas d'autre coût d'acquisition que celui du nivolumab. Le coût d'acquisition de nivolumab est calculé sur la base de la posologie décrite dans les RCP ainsi que la durée de traitement recommandée (cf. Tableau 15. Posologie de nivolumab dans l'état de santé « Survie Sans Maladie » et Tableau 16. Coûts d'acquisition des traitements dans l'état de santé « Survie Sans Maladie », en complément). Coûts des traitements ultérieurs : l'industriel a recours aux données de l'étude [REDACTED] pour renseigner les ressources de ce poste de coûts. Ce choix était motivé par le suivi limité de l'étude CheckMate 274 et un souci de valorisation des ressources consommées au plus proche de la pratique française. Les patients en état de récurrence loco-régionale étaient pris en charge par radiothérapie, par chirurgie ou par chimiothérapie. La distribution des patients en fonction de leur mode de prise en charge est détaillée dans le Tableau 17. Distribution des traitements ultérieurs selon le traitement reçu dans l'état de santé « Récurrence loco-régionale » en complément. La valorisation des coûts d'une prise en charge à base de radiothérapie a été réalisée par l'identification des GHM associés au code CIM 10 : « Z5101 » à savoir « séance d'irradiation ». Le calcul du coût de prise en charge par radiothérapie est présenté dans le Tableau 18. Valorisation de la radiothérapie, en complément. La valorisation des coûts d'une prise en charge basée sur la chirurgie a été réalisée à partir de la racine du GHM « Interventions sur les reins et les uretères et chirurgie majeure de la vessie pour une affection tumorale ». Un coût pondéré a été calculé à partir des GHM associés à cette racine. Le calcul du coût de prise en charge par chirurgie est présenté dans le Tableau 19. Valorisation de la chirurgie, en complément. La valorisation des coûts d'une prise en charge basée sur la chimiothérapie a été effectuée à partir des protocoles identifiés comme traitements ultérieurs dans l'étude [REDACTED]. L'industriel a retenu 4 protocoles qui représentaient 75% des protocoles utilisés. Ces protocoles étaient : - Cisplatine + Gemcitabine ; - Carboplatine + Gemcitabine ; - MVAC ;	La méthode de valorisation des coûts est clairement présentée et acceptable. L'estimation des différents postes de coûts est globalement conforme et recevable. L'industriel ne prend en compte que les coûts des traitements systémiques. Il ne considère pas les coûts inhérents à la radiothérapie bien qu'elle ait été retrouvée dans les données de traitements ultérieurs de l'étude [REDACTED]. En effet, parmi les [REDACTED] patients qui avaient bénéficié d'une chimiothérapie pour le traitement d'une récurrence à distance, [REDACTED] ont bénéficié d'une chimiothérapie associée à de la radiothérapie. Il n'est pas attendu d'impact important de ce choix sur le résultat.	Aucune Mineure

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM	Réserve
– Taxol + Gemcitabine. L'industriel a appliqué la durée moyenne d'administration observée dans l'étude [REDACTED] c'est-à-dire 4,5 mois à raison de 3 injections par mois. Les molécules des protocoles Cisplatine-Gemcitabine sont financées au travers du tarif du GHS correspondant à une administration de chimiothérapie. Ainsi, l'industriel a appliqué un coût de 1 357,86€ par cycle soit 6 110,37€, coûts de transport compris, sur la base des 4,5 cycles moyens décrits dans l'étude [REDACTED] La prise en charge des patients en état de récurrence à distance est basée sur les chimiothérapies observées à partir des données de l'étude [REDACTED]. Les traitements pris en compte, leurs proportions et leurs posologies respectives sont présentés dans les Tableaux 20. Traitements utilisés en 1L en France, à partir de l'étude [REDACTED] et Tableau 21. Posologies des traitements systémiques dans l'état de santé « Récurrence à distance », présentés en complément. Les molécules des protocoles Cisplatine-Gemcitabine, MVAC et Carboplatine-Gemcitabine sont financées au travers du tarif du GHS correspondant à une administration de chimiothérapie. Coût d'administration : les protocoles de chimiothérapie et le nivolumab étant administrés par voie intraveineuse (IV), l'industriel a considéré un coût d'administration à l'hôpital à chacune des administrations. Le coût d'administration est estimé à partir des données du GHM 28Z07Z « Chimiothérapie pour tumeur, en séance » correspondant et valorisé à partir de l'ENCC 2018. L'industriel a soustrait du coût du GHM les coûts de structure ainsi que les charges directes des spécialités pharmaceutiques facturables en sus. La répartition public/privé du nombre de chirurgies pour carcinome urothélial observée en 2019 dans l'étude MINOTAUR a été prise en compte (cf. Tableau 22. Répartition en 2019 des chirurgies pour carcinome urothélial, étude MINOTAUR, en complément). L'industriel a fait l'hypothèse que 50% des patients étaient pris en charge à raison d'une administration de nivolumab toutes les 2 semaines, et 50% à raison d'une administration toutes les 4 semaines. Un coût de transport aller-retour est pris en compte pour chaque séance d'administration du traitement. Les coûts de l'administration intraveineuse sont présentés dans le Tableau 23. Coût de l'administration intraveineuse, en complément. <i>Analyse de sensibilité à 15 ans : 100% de traitement toutes les deux semaines (5,6%), 100% des patients traités toutes les 4 semaines (-5,6%)</i> <i>Analyse de sensibilité à 25 ans : 100% de traitement toutes les deux semaines (5,2%), 100% des patients traités toutes les 4 semaines (-5,2%)</i> Suivi médical : L'industriel intègre des coûts de suivi propres à chacun des états de santé considérés dans le modèle.		

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM	Réserve
Les consommations de soins en ambulatoires ont été estimées à partir du guide du parcours de soins des patients atteints d'un cancer de la vessie de la HAS et de l'Inca de juillet 2012. Les ressources consommées dans le cadre du bilan initial pré-traitement et post-traitement ont été basées sur les recommandations du Comité de cancérologie de l'AFU. Les consommations de soins hospitaliers ont été estimées à partir des données de l'étude [REDACTED] Les ressources de soins consommées dans l'état de santé « Survie Sans Maladie » sont présentées dans le Tableau 24. Ressources pour le suivi des patients dans l'état de santé « Survie Sans Maladie », en complément. Les ressources de soins consommées dans les états de santé « Récidive loco-régionale » et « Récidive à distance » sont présentées dans le Tableau 25. Ressources pour le suivi des patients dans les états de santé « Récidive loco-régionale » et « Récidive à distance », en complément. L'industriel a intégré dans la modélisation des coûts de suivi liés aux traitements, notamment pour le dosage de la TSH des patients traités par nivolumab (Cf. Tableau 26. Ressources pour le suivi des patients selon les traitements administrés du modèle, en complément). Les soins de suivi consommés en ambulatoire ont été valorisés à partir des nomenclatures de l'assurance maladie (Cf. Tableau 27 à Tableau 31, en complément). L'industriel a valorisé les coûts de suivi hospitaliers par un coût moyen pour chacun des états SSM, RL et RD. Ce coût moyen a été calculé à partir des données de l'étude [REDACTED] (Cf. Tableau 25. Ressources pour le suivi des patients dans les états de santé « Récidive loco-régionale » et « Récidive à distance », en complément). Les coûts de suivi mensuels (toutes les 4 semaines) implémentés dans le modèle, pour chaque état de santé, sont résumés dans le Tableau 33. Coûts de suivi mensuel implémentés dans le modèle, en complément. Événements indésirables : les coûts moyens de prise en charge des EI de grade 3-4 sont calculés à partir de la répartition des GHM correspondants via l'ENCC 2018. Les coûts des EI de grade 1-2 sont estimés à partir de l'étude de Mickisch et al.. Le détail de la valorisation des coûts des EI est présenté dans le Tableau 34. Valorisation des événements indésirables inclus dans le modèle, en complément. Transport sanitaire : l'industriel a pris en compte les coûts de transport sanitaire pour les trajets vers et de l'hôpital, à chaque occurrence d'EI de grade 3-4, l'administration de traitements intraveineux ou d'une prise en charge à l'hôpital. Un coût de transport en fonction des hospitalisations observées selon les états de santé dans l'étude [REDACTED] a été appliqué (Cf. Tableau 35. Nombre moyen d'hospitalisations d'après l'étude [REDACTED]. La valorisation du poste de coût relatif au transport sanitaire a été réalisé sur la base du coût moyen d'un trajet identifier dans le rapport des Comptes de la Sécurité Sociale 2016. (Cf. Tableau 36. Coût de transport, en complément) Soins de fin de vie : La prise en charge ainsi que les coûts qui en découlent varient en fonction de l'établissement de survenue du décès :		

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM	Réserve
– Les décès survenant en établissement MCO ont été valorisés par un coût ENC 2018 du GHM 23Z02Z pondéré public/privé : Soins Palliatifs, avec ou sans acte. – Les décès survenant en établissement SSR ont été valorisés par un coût moyen ENC 2018 des GME 2303A1, 2303B1 et 2303C pondérés public/privé. – Les décès survenant en HAD ont été valorisés par le coût ENC 2018 du MPP 4 « Soins palliatifs ». – Les décès qui surviennent en maison de retraite, à domicile ou « Autres » ont été valorisés par une consultation avec un médecin généraliste. La valorisation des coûts de fin de vie tous lieux de décès confondus est présentée dans le Tableau 37. Valorisation des coûts de fin de vie tous lieux de décès confondus, en complément. La synthèse des hypothèses et choix méthodologiques relatifs aux coûts est présentée dans le complément C (cf. Tableau 39. Synthèse des ressources consommées et des coûts unitaires inclus dans le modèle et Tableau 40. Coûts par patient et par état de santé intégrés dans le modèle (€) en complément).		

Analyse de l'incertitude

Choix structurants : horizon temporel (10 ans, 20 ans et 30 ans), taux d'actualisation (0% et 4,5%), population simulée à partir des caractéristiques des patients de l'étude [REDACTED] prix alternatifs de nivolumab (-5%, -10%, -20%). (cf. Tableau 41. Analyses de sensibilité relatives aux choix structurants de l'évaluation et Tableau 42. Analyses de sensibilité sur les prix des molécules en complément).

Hypothèses et choix méthodologiques de modélisation :

- Estimation de l'efficacité dans l'état de santé SSM : extrapolation de la courbe de DFS de CheckMate 274 par une fonction *spline* odds 2 nœuds, extrapolation de la courbe de DFS de CheckMate 274 par une fonction *spline* normale 1 nœud, extrapolation indépendante de la courbe de DFS de CheckMate 274 par deux fonction *spline* odds 1 nœud ;
- Estimation de l'efficacité dans l'état de santé RL : extrapolation de la courbe de survie après récurrence loco-régionale de l'étude CheckMate 274 (patients ITT) par une fonction gamma ;
- Estimation de l'efficacité dans l'état de santé RD : patients éligibles au cisplatine : courbe de Bellmunt et al. extrapolée par une fonction *spline* odds 2 nœuds, patients non éligibles au cisplatine : courbe de De Santis et al. extrapolée par une fonction *spline* hazard 1 nœud ;
- Diminution de l'effet traitement : effet traitement nul à 24 mois, effet traitement nul à 56 mois ;
- Guérison des patients dans l'état de santé SSM : guérison à partir de 4 ans, guérison à partir de 6 ans et guérison à partir de 8 ans ;
- Probabilité de transition depuis l'état de santé SSM vers les autres états de santé du modèle : probabilités de transition constantes dans le temps, probabilités de transition variables (annuelles) au cours du temps à partir de l'étude [REDACTED] probabilités de transition variables (annuelles) au cours du temps à partir des données CheckMate 274 (population ITT) ;

Les analyses de sensibilité sont correctement présentées et contribuent à documenter l'incertitude entourant le résultat.

Aucune

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM	Réserve
– Répartition des traitements au stade RD : 100% des patients de l'état de santé RD sont traités par cisplatine (évolution des patients selon la courbe extrapolée de Bellmunt et al.), 100% des patients de l'état de santé RD sont traités par carboplatine (évolution des patients selon la courbe extrapolée de De Santis et al.), 100% des patients traités par chimiothérapie au stade RD éligibles bénéficient d'un traitement d'entretien par avélumab (évolution des patients selon la courbe extrapolée de Powles et al.) ; – Événements indésirables uniquement dans le bras nivolumab : événements indésirables dans les deux bras de l'étude CheckMate 274, coûts des événements indésirables non pris en compte, occurrence des événements indésirables de grade 3-4 doublée dans le bras nivolumab ; – Valeur d'utilité issues de l'étude CheckMate 274 (modèle mixte à mesures répétées, MMMR) : valeur d'utilité issues de l'étude CheckMate 274 (analyse descriptive), prise en considération d'un décrement d'utilité lié à la survenue d'un EI, utilisation d'un MMMR, sans considérer l'ajustement sur l'âge moyen de la population simulée ; – Administration du nivolumab : toutes les 2 semaines : 100%, toutes les 4 semaines : 100% ; Les analyses de sensibilité sur les choix de modélisation sont présentées plus en détail dans le Tableau 44. Analyses de sensibilité sur les choix de modélisation en complément. Analyse déterministe sur les paramètres : l'industriel a réalisé des analyses de sensibilité déterministes univariées pour chacun des paramètres du modèle. Ces analyses ont été réalisées en faisant varier les valeurs des paramètres entre les bornes minimales et maximales de leurs IC_{95%}. En cas de non-disponibilité de ces données, des variations de $\pm 20\%$ des valeurs moyennes ont été appliquées. Les paramètres testés, leurs valeurs ainsi que les résultats des analyses de sensibilité déterministes sont présentées dans le Tableau 43. Paramètres testés dans l'analyse de sensibilité déterministe, en complément. Analyse probabiliste (liste des variables incluses) : – Variables d'efficacité : SSM et survie après une RL (distribution normale multivariée, avec corrélation entre les paramètres de forme et d'échelle), HR de la SG en RD (distribution log-normale), distribution des traitements ultérieurs (loi de distribution Béta) ; – Variables de tolérance : fréquence des EI (loi de distribution Béta) ; – Variables d'utilité : utilité en SSM, en RL et en RD (loi de distribution Béta) ; – Variables de coûts : coût d'acquisition, d'administration, de suivi en SSM, de suivi en RL, de suivi en RD et coût de suivi spécifique des traitements (loi de distribution Gamma). Les paramètres testés dans l'analyse de sensibilité probabiliste ainsi que les distributions des probabilités sont présentés plus en détail dans le Tableau 45. Paramètres testés dans l'analyse de sensibilité probabiliste et distributions des probabilités, en complément.	L'industriel a fait le choix de tester l'impact sur les résultats, de variations dans les valeurs de tous les paramètres du modèle. Ce choix permet d'apprécier l'ampleur de l'effet de chaque variable sur les résultats.	

3.2. Étude d'efficience : synthèse des résultats et de l'analyse de l'incertitude

Résultats de l'analyse de référence à 15 ans

Résultats

Interven-tions	Coûts totaux	AVs	QALYs	RDCR €/AVG	RDCR €/QALY
Surveil-lance	68 556 €	5,27	3,29	-	-
Nivolu-mab	115 894 €	7,39	4,71	22 341 €/AVG	33 401 €/QALY

Résultats de santé désagregés

Intervention	Années de vie	QALYs			
	Total	Total	SSM	RL	RD
Surveillance	5,27	3,29	2,61	0,18	0,50
Nivolumab	7,39	4,71	4,25	0,12	0,34

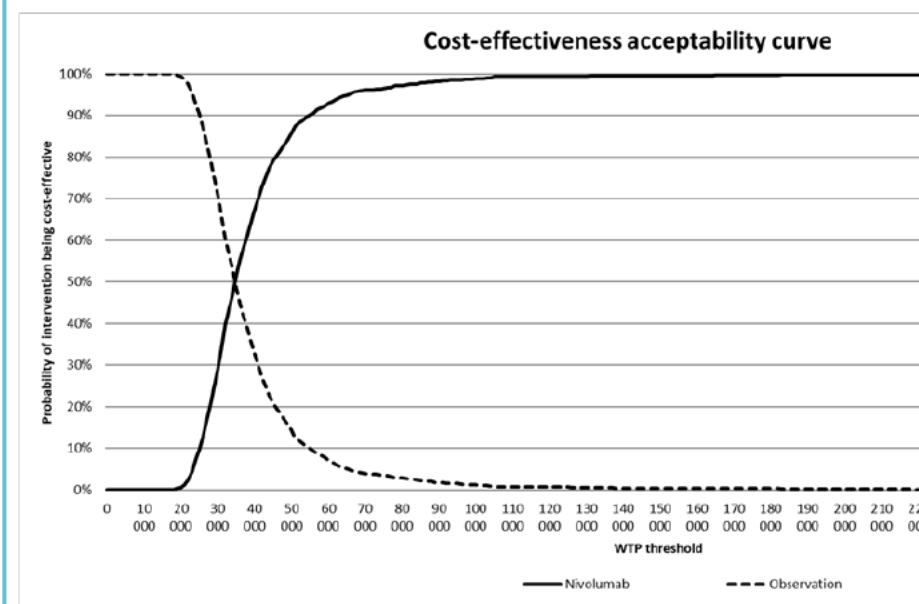
Résultats de coûts désagregés

	Coût total	Coût d'acqui-sition	Coût d'admi-nistra-tion et de mo-nitoring	Coût des EI	Coût suivi de la mala-die	Coût des traite-ments ul-térieurs	Coût de fin de vie
Surveil-lance	68 556 €	-	-	-	28 598 €	36 855 €	3 103 €
Nivolu-mab	115 894 €		6 599 €	259 €	39 433 €		2 379 €

Analyse probabiliste associée à 15 ans

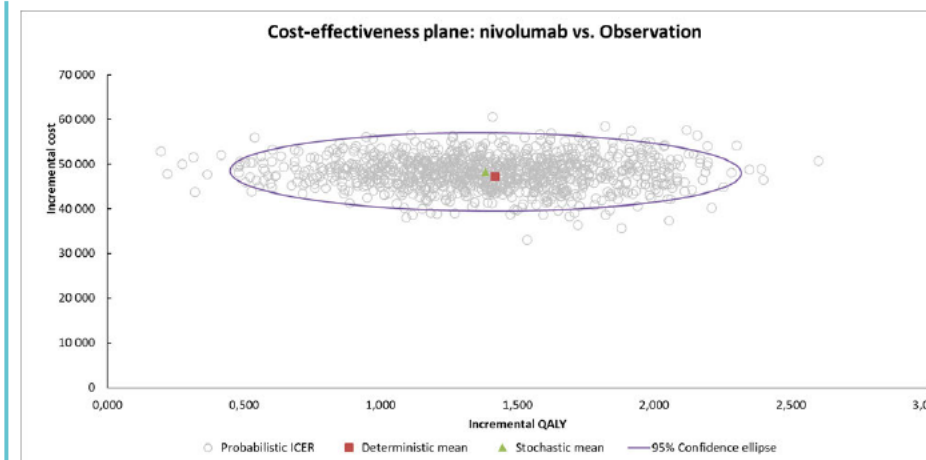
La probabilité de 80% pour nivolumab d'être efficace est atteinte pour une disposition à payer d'environ 45 000 €/QALY

Courbe d'acceptabilité



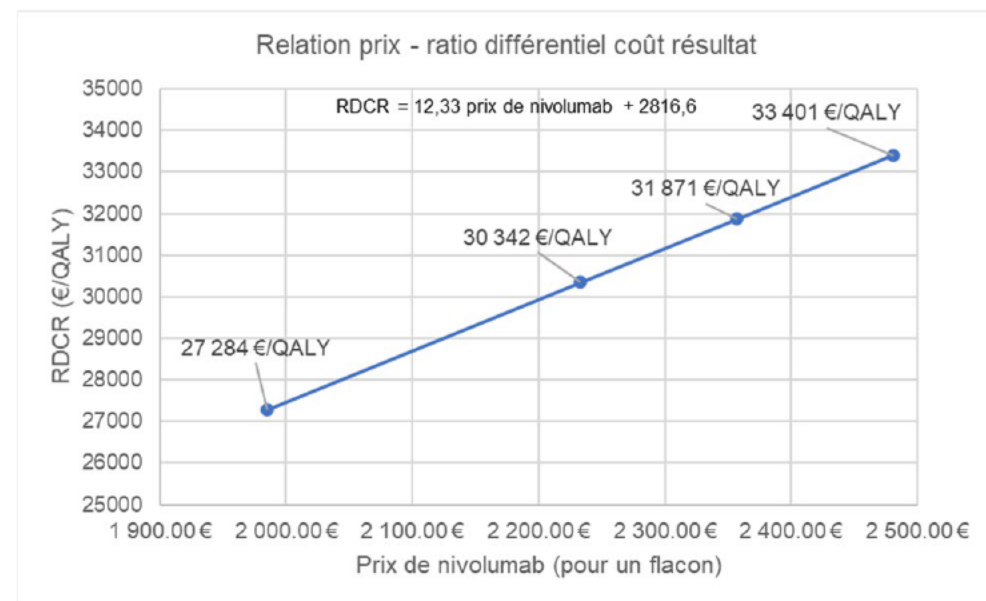
Plan coût-efficacité du RDCR (1000 itérations)

Tous les résultats des simulations de l'analyse de sensibilité probabiliste se situent dans le quadrant Nord-Est du plan coût-efficacité, ce qui indique que nivolumab est plus cher et plus efficace que la surveillance dans toutes les simulations de l'analyse de sensibilité probabiliste.



Variation du RDCR en fonction du prix à 15 ans

Les baisses de prix ont un impact linéaire sur le RDCR.



Baisse de prix et variation du RDCR ;

	RDCR (€/QALY)	Variation relative du RDCR
Analyse de référence : 33 401 (€/QALY)		
Scénario 13A : Baisse de prix de nivolumab de 5%	31 871	-4,6%
Scénario 13B : Baisse de prix de nivolumab de 10%	30 342	-9,2%
Scénario 13C : Baisse de prix de nivolumab de 20%	27 284	-18,3%

Analyse de l'incertitude à 15 ans

Principales hypothèses sources d'incertitude

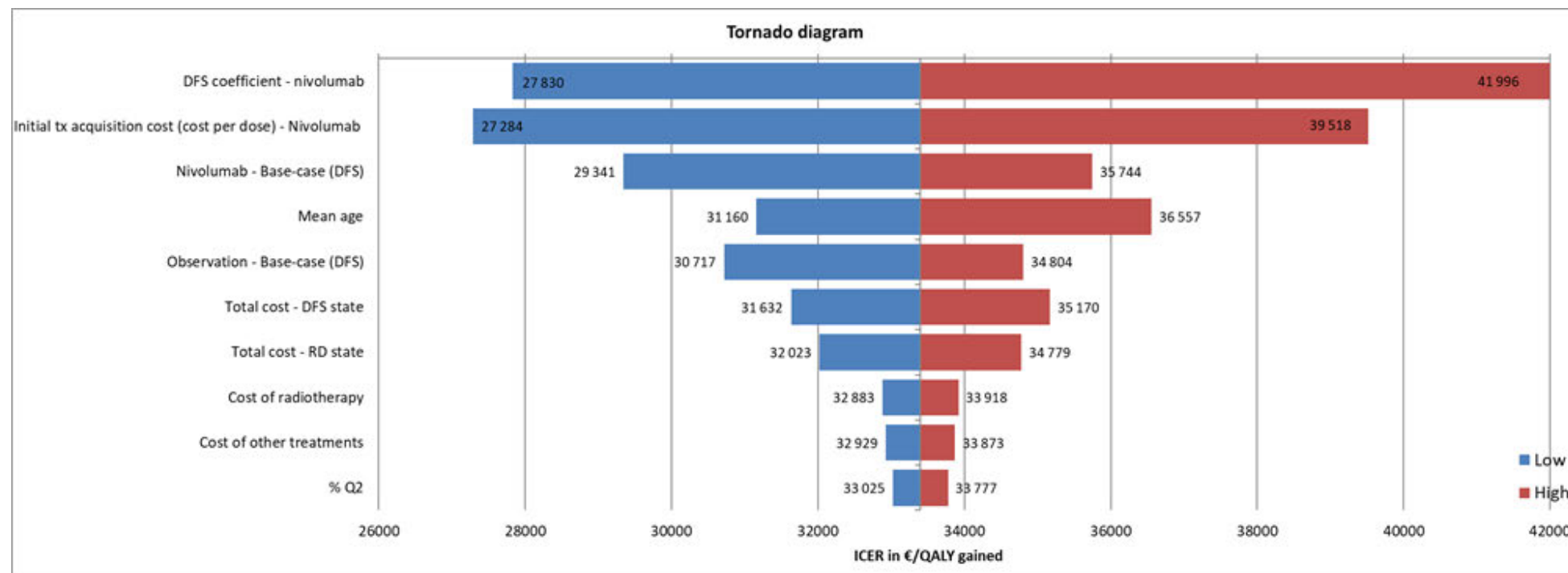
Le détail des analyses est présenté dans le tableau de l'analyse critique dans les parties correspondant aux analyses. Seules les analyses faisant varier le RDCR de plus de 10% sont reprises ici (cf. Tableau 47. Analyses de sensibilité relatives aux choix structurants de l'évaluation complémentaire considérant un horizon temporel de 15 ans et Tableau 48. Analyses de sensibilité sur les choix de modélisation de l'évaluation complémentaire considérant un horizon temporel de 15 ans, en complément)

Analyse principale : 33 401 (€/QALY)	Variation du RDCR	
Scénario 1A : 10 ans	43 599	30,5%
Scénario 1B : 20 ans	29 003	-13,2%
Scénario 1C : 30 ans	26 228	-21,5%
Scénario 2A : 0%	29 028	-13,1%
Scénario 2B : 4,5%	37 201	11,4%
Scénario 3 : Population simulée à partir des caractéristiques des patients de l'étude [REDACTED]	36 724	10,0%
Scénario 11C : Utilités non ajustées sur l'âge moyen	26 232	-21,5%
Scénario 15A : Efficacité relative de nivolumab nulle à partir de 24 mois	42 629	27,6%
Scénario 15B : Efficacité relative de nivolumab nulle à partir de 54 mois	37 799	13,2%
Scénario 16 : Durée de traitement égale à 12 mois	59 324	77,6%

Principales variables sources d'incertitude statistique à 15 ans

Les résultats des 10 paramètres qui influencent le plus l'évaluation de l'efficacité sont présentés ci-dessous sous forme de diagramme de Tornado, classés par ordre décroissant d'étendue de l'intervalle (voir aussi le Tableau 49. Résultats de l'analyse de sensibilité déterministe sur les variables du modèle de l'évaluation complémentaire considérant un horizon temporel de 15 ans, en complément).

L'analyse de sensibilité déterministe univariée sur les paramètres du modèle montre que le paramètre ayant le plus d'influence sur le RDCR est le paramètre de la spline, qui reflète l'efficacité relative de nivolumab, représenté par la variable « DFS coefficient-nivolumab ». Viennent ensuite le coût d'acquisition de nivolumab ainsi que l'âge moyen des patients. Les autres paramètres entraînent des variations marginales du résultat toutes inférieures ou égales à 7%.



Nota Bene : Cost of other treatments représente le coût de la chimiothérapie administrée au stade récidive locale.

Résultats de l'analyse de référence à 25 ans

Résultats

Interventions	Coûts totaux	AVs	QALYs	RDCR €/AVG	RDCR €/QALY
Surveillance	77 259 €	6,44	3,99	-	-
Nivolumab	128 345 €	9,34	5,88	17 611€/AVG	26 988€/QALY

Résultats de santé désagrégés

Intervention	Années de vie	QALYs			
	Total	Total	SSM	RL	RD
Surveillance	6,44	3,99	3,27	0,18	0,53
Nivolumab	9,34	5,88	5,39	0,12	0,37

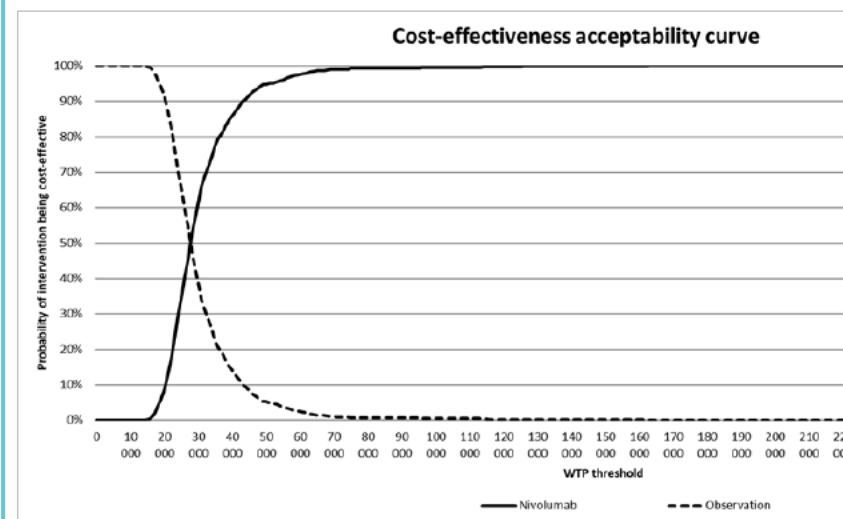
Résultats de coûts désagrégés

	Coût total	Coût d'acquisition	Coût d'administration et de monitoring	Coût des EI	Coût suivi de la maladie	Coût des traitements ultérieurs	Coût de fin de vie
Surveillance	77 259€	-	-	-	34 401 €	39 407 €	3 451 €
Nivolumab	128 345€	██████	6 599 €	259 €	49 509 €	██████ €	2 953 €

Analyse probabiliste associée à 25 ans

La probabilité de 80% pour nivolumab d'être efficace est atteinte pour une disposition à payer d'environ 40 000 €/QALY

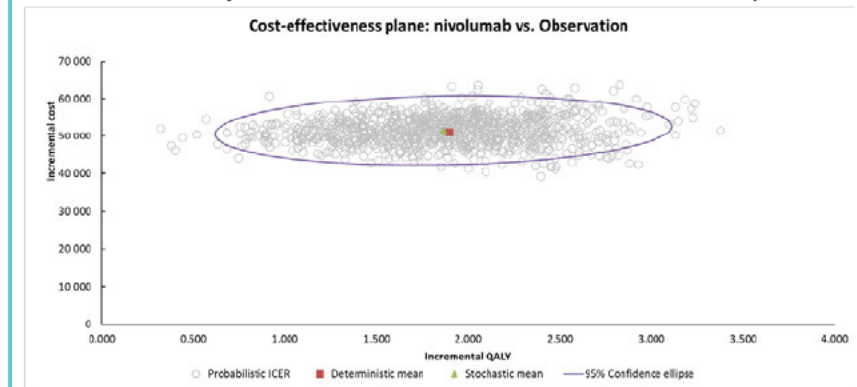
Courbe d'acceptabilité



Plan coût-efficacité du RDCR (1000 itérations)

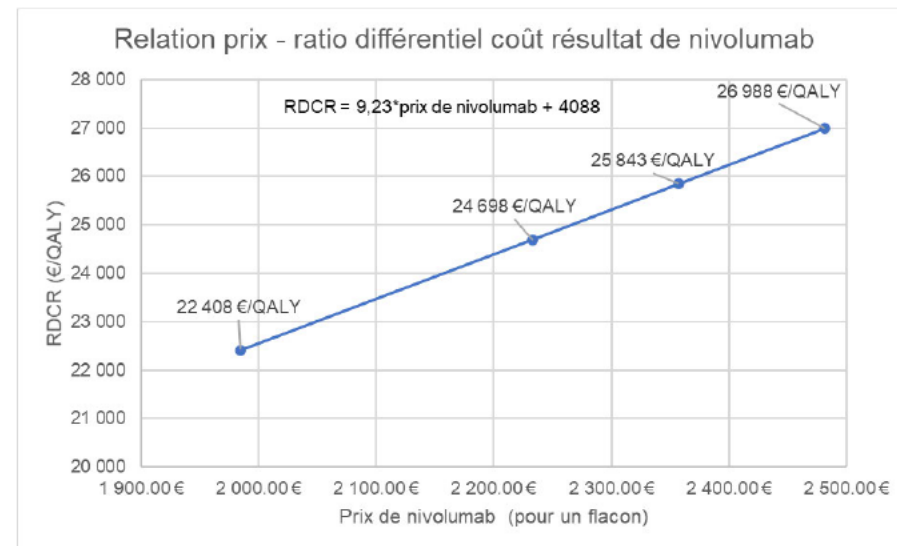
Tous les résultats des simulations de l'analyse de sensibilité probabiliste se situent dans le quadrant Nord-Est du plan coût-efficacité, ce qui indique que nivolumab est plus cher et plus efficace que la surveillance dans 100% des simulations

de l'analyse de sensibilité probabiliste.



Variation du RDCR en fonction du prix à 25 ans

Les baisses de prix ont un impact linéaire sur le RDCR.



Baisse de prix et variation du RDCR

	RDCR (€/QALY)	Variation relative du RDCR
Analyse de référence : 26 988 (€/QALY)		
Baisse de prix de nivolumab de 5%	25 843	-4,2%
Baisse de prix de nivolumab de 10%	24 698	-8,5%
Baisse de prix de nivolumab de 20%	22 408	-17,0%

Analyse de l'incertitude à 25 ans

Principales hypothèses sources d'incertitude

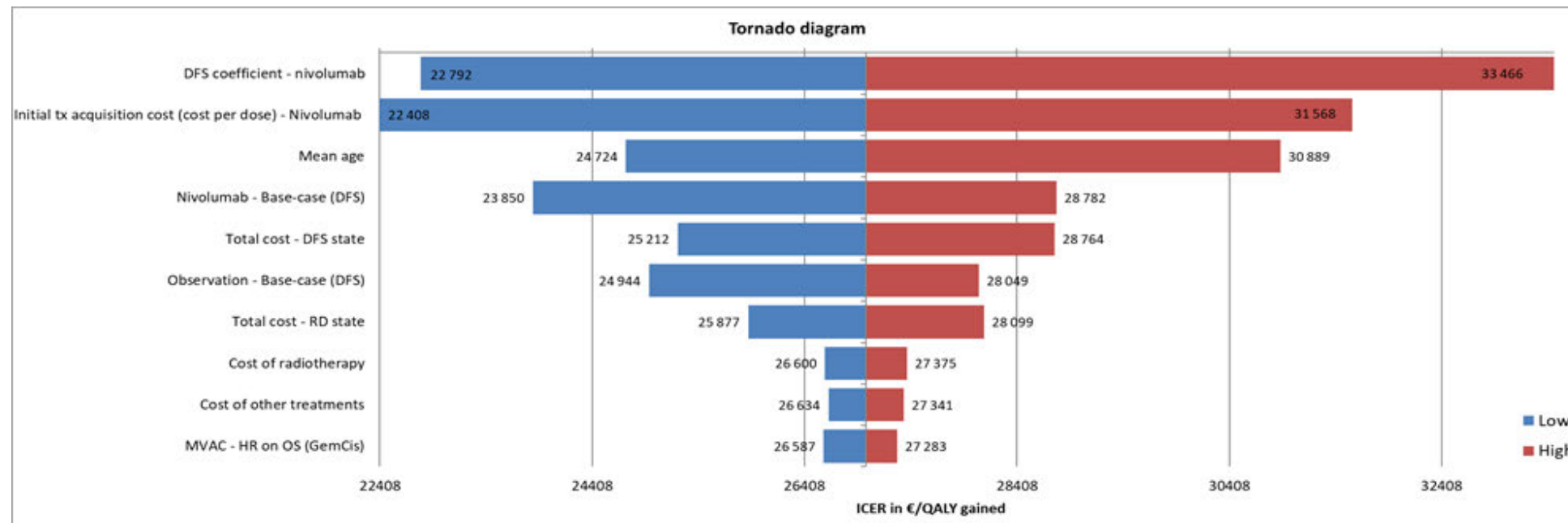
Le détail des analyses est présenté dans le tableau de l'analyse critique dans les parties correspondant aux analyses. Seules les analyses faisant varier le RDCR de plus de 10% sont reprises ici

Analyse principale : 26 988 €/QALY	Variation du RDCR	
Horizon temporel fixé à 10 ans	43 599	61,6%
Taux d'actualisation fixé à 0%	22 471	-16,7%
Taux d'actualisation fixé à 4,5%	31 039	15,0%
Population simulée à partir des caractéristiques des patients de l'étude [REDACTED]	31 100	15,2%
Utilités non ajustées sur l'âge moyen	20 837	-22,8%
Diminution de l'efficacité de nivolumab à 24 mois	41 878	55,2%
Diminution de l'efficacité de nivolumab à 56 mois	36 676	35,9%
Durée de traitement égale à 12 mois	46 397	71,9%

Principales variables sources d'incertitude statistique à 25 ans

Les résultats des 10 paramètres qui influencent le plus l'évaluation de l'efficacité sont présentés ci-dessous sous forme de diagramme de Tornado classés par ordre décroissant d'étendue de l'intervalle (voir aussi le Tableau 46. Résultats de l'analyse de sensibilité déterministe à 25 ans en complément).

L'analyse de sensibilité déterministe univariée sur les paramètres du modèle montre que le paramètre ayant le plus d'influence sur le RDCR est le paramètre de la spline qui reflète l'efficacité relative de nivolumab représenté par la variable « DFS coefficient-nivolumab ». Viennent ensuite le coût d'acquisition de nivolumab ainsi que l'âge moyen des patients. Les autres paramètres entraînent des variations marginales du résultat toutes inférieures à 7%.



Nota Bene : Cost of other treatments représente le coût de la chimiothérapie administrée au stade récidive locale.

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

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM	Réserve
Objectif : Déterminer l'impact financier de l'introduction et de la diffusion de nivolumab dans le traitement adjuvant des patients adultes atteints de carcinome urothélial infiltrant le muscle (CUIM) à haut risque de récurrence après exérèse complète, dont les cellules tumorales expriment PD-L1 au seuil $\geq 1\%$: – Ayant reçu une chimiothérapie néoadjuvante, – Ou n'ayant pas reçu de chimiothérapie néoadjuvante et non éligibles/ou ayant refusé une chimiothérapie adjuvante à base de cisplatine,	L'objectif est cohérent avec la demande de remboursement.	Aucune
Perspective : Assurance Maladie obligatoire	Conforme	Aucune
Horizon temporel : 3 ans. L'industriel explore en analyse de sensibilité un horizon temporel de 5 ans.	Conforme L'industriel justifie le choix de cette durée par la forte incertitude qui entoure l'estimation de l'impact budgétaire au regard des alternatives thérapeutiques qui pourraient être mises sur le marché au-delà de 3 ans.	Aucune
Population cible : La population cible de nivolumab correspond aux patients adultes atteints de carcinome urothélial infiltrant le muscle à haut risque de récurrence après exérèse complète, dont les cellules tumorales expriment PD-L1 au seuil $\geq 1\%$: – Ayant reçu une chimiothérapie néoadjuvante ; – Ou n'ayant pas reçu de chimiothérapie néoadjuvante et non éligibles/ou ayant refusé une chimiothérapie adjuvante à base de cisplatine. L'industriel estime la population cible en année 1 à 822 patients. Cette population cible a été obtenue en croisant : – les données d'une étude réalisée à partir du PMSI (étude MINOTAUR), qui ont permis de renseigner le nombre de patients bénéficiant d'une exérèse complète pour un carcinome urothélial infiltrant le muscle ; – les données de la cohorte nationale [REDACTED], exploitées grâce aux résultats de l'étude [REDACTED] qui n'a cependant inclus que les patients atteints de TVIM et qui a permis de	La population cible correspond à la demande de remboursement. Les patients atteints de TVES représentent, d'après l'industriel, entre 5% et 10% de la population de remboursement. La non-prise en compte des patients atteints de TVES dans l'étude [REDACTED] limite la portée des résultats de cette analyse du fait que cette étude a permis de renseigner une partie importante des postes de coûts intégrés dans le modèle.	Aucune

renseigner la proportion de patients non éligibles ou ayant refusé un traitement par chimiothérapie à base de cisplatine ;

- les données récoltées par l'industriel au cours des essais cliniques qu'il a menés dans le carcinome urothélial. Ces données ont permis de renseigner la proportion de patients dont les cellules tumorales expriment PD-L1 au seuil $\geq 1\%$.

L'algorithme de calcul de la population cible est présenté dans la Figure 5. Calcul de population cible de nivolumab dans l'indication, en complément.

Les populations cibles en années 2 et 3 sont obtenues par l'application d'un taux de croissance annuel égal à 0,38% à la population cible de l'année 1. Ce taux de croissance a été calculé à partir des données de l'étude MINOTAUR, et plus précisément sur la base des données d'incidence entre 2015 et 2020.

Population cible	Année 1	Année 2	Année 3
Nivolumab	822	825	829

Scénarios comparés :

- Environnement « sans nivolumab » : surveillance seule ;
- Environnement « avec nivolumab » : surveillance seule, nivolumab.

Acceptable

Au regard des recommandations françaises de l'AFU, et européennes de l'EAU relatives à la prise en charge des patients atteints d'un carcinome urothélial, l'industriel a retenu comme seul comparateur pertinent au nivolumab, la surveillance. La non-intégration de potentielles autres immunothérapies dans l'indication, qui viendraient à être disponibles sur le marché, en tant que comparateurs, constitue une limite à la transposabilité des résultats en pratique courante mais représente toutefois un choix conservateur.

Aucune

Estimations des parts de marché :

Parts de marché dans l'environnement « sans nivolumab » :

Traitement	Année 1	Année 2	Année 3
Nivolumab	0%	0%	0%
Surveillance	100%	100%	100%

Acceptable

Aucune

Parts de marché dans l'environnement « avec nivolumab » :

L'introduction et la diffusion de nivolumab sur le marché français ont été estimées à partir d'hypothèses de diffusion basées sur l'évolution des parts de marché des immunothérapies dans

L'industriel estime que la diffusion de nivolumab serait plus ralentie par rapport à celle observée pour le traitement du mélanome, prise comme modèle afin d'estimer les parts de marché de nivolumab dans la présente

le traitement adjuvant du mélanome et du bénéfice sur la SSM observé dans l'essai Check-Mate-274.

Traitement	Année 1	Année 2	Année 3
Nivolumab			
Pic en fin d'année	■	■	■
Part de marché lissée	■	■	■
Surveillance			
Part de marché lissée	■	■	■

indication. Cette diffusion ralentie résulterait d'un manque de connaissance des professionnels de la santé concernant les immunothérapies pour le traitement des carcinomes urothéliaux.

Cependant, le besoin médical étant non couvert dans l'indication visée, nivolumab pourrait être plus rapidement prescrit par rapport à la surveillance seule. La CEESP a simulé à titre exploratoire un scénario testant une part de marché lissée de ■ en année 1, qui augmenterait l'impact budgétaire de 13,72%.

Modélisation :

Structure du modèle :

Dynamique de population : cohorte incidente.

Les cohortes incidentes entrent dans le modèle annuellement et sont suivies jusqu'à la fin de l'horizon temporel.

Le modèle estime la différence de coût total entre les deux scénarios.

Données cliniques intégrées dans le modèle :

Les données cliniques nécessaires au calcul des coûts de l'impact budgétaire en analyse de référence sont celles utilisées dans l'analyse de l'efficacité. Ainsi, la proportion de patients présents dans les différents états de santé est estimée, chaque semaine, à partir des traces de Markov du modèle d'efficacité. Les coûts correspondant à chaque état de santé sont appliqués à chaque cohorte simulée en prenant en compte ces proportions.

La structure du modèle est acceptable.

L'analyse d'impact budgétaire repose sur une modélisation similaire à celle de l'efficacité. Dès lors, elle est associée aux mêmes limites et incertitudes, sur un horizon temporel moindre.

Importante.

Estimation des coûts :

Les postes de coût considérés sont identiques à ceux considérés dans l'analyse d'efficacité à savoir : les coûts des traitements (des états SSM, RL et RD), les coûts d'administration des traitements, les coûts de suivi médical, les coûts de prise en charge des EI) ainsi que les coûts de fin de vie et les coûts de transport.

Par rapport à l'analyse d'efficacité soumise conjointement à la présente analyse d'impact budgétaire, les coûts suivants sont valorisés de manière identique entre les deux analyses :

Acceptable

Aucune

- Coûts d'acquisition : valorisés à partir des Prix Publics Toutes Taxes Comprises (PPTTC) disponibles sur la base de l'Assurance Maladie (BdM_IT) et des posologies des différents traitements ;
- Coût des événements indésirables : valorisés à partir de la littérature (publication de Mickisch et al. 2010) ou des recommandations françaises ;
- Coûts des actes techniques, valorisés à partir de la Classification Commune des Actes Médicaux (CCAM), version 65 (Assurance Maladie – CCAM) ;
- Coûts des actes biologiques ; valorisés à partir des tarifs de l'Assurance Maladie (Table Nationale de Biologie – TNB, Nomenclature des Actes de Biologie Médicale – NABM et site de l'assurance maladie (Assurance Maladie – BdM_IT) ;
- Coûts de transports : valorisés à partir du rapport des comptes de la sécurité sociale 2016

Des différences dans la valorisation des coûts suivants sont à noter par rapport à l'analyse d'efficacité pour les coûts suivants :

- Coût de l'administration intraveineuse (IV) (hospitalisation) : le même Groupe Homogène de Malade (GHM) est sélectionné mais la valorisation est réalisée à partir du tarif des Groupes Homogènes de Séjours (GHS) publiés par l'Agence Technique de l'Information sur l'Hospitalisation (ATIH) ;
- Coût de prise en charge des thérapies ultérieures (radiothérapie et chirurgie) : les mêmes GHM que ceux de l'analyse d'efficacité ont été utilisés. La valorisation a reposé sur les tarifs des GHS publiés par l'ATIH ;
- Coûts des EILT : les mêmes GHM que ceux de l'analyse d'efficacité ont été utilisés mais valorisation à partir des tarifs des GHS.
- Coûts des consultations médicales, valorisés à partir des tarifs conventionnels de l'Assurance maladie (Assurance Maladie – BdM_IT).
- Coûts des hospitalisations, valorisés à partir de l'étude [REDACTED] en perspective assurance maladie.

L'identification et la comptabilisation des ressources consommées est détaillée dans le Tableau 50. Coût moyen par patient pour chaque traitement, en complément.

L'industriel applique un coût relatif au test PD-L1 de 140€ aux patients traités par nivolumab. Ce coût est obtenu en additionnant le coût d'un test PD-L1 au coût d'un test PD-L1 pondéré par la proportion de patients susceptibles d'être éligible à un traitement par nivolumab (40%), parmi la proportion de patients constituant le complément à la population cible (60%)

Le fait de recourir à une valorisation des GHS au lieu des GHM permet d'avoir une valorisation basée sur les tarifs des prestations hospitalières en accord avec la perspective de l'assurance maladie obligatoire demandée pour l'AIB.

Dans la mesure où l'introduction de nivolumab est susceptible de produire une modification importante des pratiques courantes dans l'indication concernée, il aurait été préférable d'appliquer, en analyse de référence, un coût de test PD-L1 pour l'ensemble des patients du scénario « avec nivolumab ». Néanmoins le choix retenu ne favorise pas le nivolumab et a peu d'impact sur l'estimation de l'impact budgétaire.

Analyses de sensibilité :

Une variation de +/-10% de la valeur de référence a été testées en analyse de sensibilité (cf. Tableau 51. Résultats associés à la variabilité des 10 paramètres ayant le plus d'impact sur

L'exploration de l'incertitude est acceptable.

Aucune

l'impact budgétaire de nivolumab vs. Surveillance dans l'ASD de l'analyse de référence, en complément).

Vingt analyses en scénario ont simulé des variations notamment sur le prix d'acquisition de nivolumab, la répartition des parts de marché, l'horizon temporel, la posologie de nivolumab, la proportion de patients éligibles aux chimiothérapies lors des lignes de traitement ultérieurs, ainsi que la proportion de patients TVES. (cf. Tableau 52. Synthèse des résultats cumulés des analyses de sensibilité sur un horizon temporel de 3 ans, en complément).

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

Résultats de l'analyse d'impact budgétaire						Analyse de l'incertitude		
Population rejointe						Analyse de sensibilité déterministe		
	Produit	Année 1	Année 2	Année 3	Cumul	Une analyse de sensibilité déterministe a été réalisée en intégrant une variation de ±10% sur les paramètres du modèle. Les résultats de l'analyse de l'incertitude sont présentés dans le Tableau 51. Résultats associés à la variabilité des 10 paramètres ayant le plus d'impact sur l'impact budgétaire de nivolumab vs. Surveillance dans l'ASD de l'analyse de référence, en complément. Tous les paramètres testés sont associés à une variation faible de l'impact budgétaire au maximum de 10%.		
Population cible		822	825	829	2 476	Analyses de sensibilité sur les choix structurants		
Environnement sans nivolumab								
Population rejointe	Surveillance	822	825	829	2 476	Les paramètres ayant le plus d'influence sur l'impact budgétaire sont le choix d'un horizon temporel fixé à 5 ans (+78%), la durée de traitement par nivolumab fixée à 12 mois (+58,1%), la variation de 20% de la taille de la population cible (de -19,3% à 21,1%).		
Environnement avec nivolumab								
Populations rejointes	Nivolumab	■	■	■	■	Par ailleurs, la diminution du prix d'acquisition de nivolumab de 20% entraîne une variation de l'impact budgétaire de la même amplitude (-19,2%).		
	Surveillance	■	■	■	■			
Résultats de l'impact budgétaire de l'analyse de référence						Résultats des analyses de scénario sur le prix de nivolumab		
Dans l'environnement où nivolumab n'est pas commercialisé, le total cumulé de la dépense à 3 ans est estimées à ■ d'euros.						TTC		
Dans l'environnement où nivolumab est commercialisé, le total cumulé de la dépense à 3 ans est estimée à ■ d'euros, parmi lesquelles les coûts d'acquisition de nivolumab représentent ■ d'euros soit 55,2% des dépenses totales.						Impact bud- gétaire		
L'impact budgétaire sur un horizon temporel de 3 années de l'introduction et de la diffusion de nivolumab est estimé à ■ d'euros correspondant à une augmentation des coûts totaux de 137% pour une population rejointe incidente traitée par nivolumab estimée ■ patients. Le coût d'acquisition des traitements est le poste de coût étant le plus impacté avec une augmentation nette de ■ d'euros.						Variation de l'impact budgétaire		
Postes de coûts		Coût total incrémental (milliers d'euros) marché avec vs. sans nivolumab				Analyse de ré- férence		
Coût d'acquisition des traitements (milliers d'€)		■				Diminution de 5%		
Coût d'administration des traitements (milliers d'€)		8 981,4				Diminution de 10%		
						Diminution de 20%		

Coût de surveillance (monitoring) lié à nivolumab (milliers d'€)	985,9
Coût de prise en charge des EIs (milliers d'€)	451,4
Coûts des traitements ultérieurs en RL (milliers d'€)	██████
Coûts des traitements ultérieurs en RD (milliers d'€)	██████
Coût de suivi médical dans les états SSM, RL, RD (milliers d'€)	-8 526,7
Coût des transports (milliers d'€)	3 218,6
Coût de fin de vie (milliers d'€)	-948,8
Reste à charge (milliers d'€)	0
Coûts totaux (milliers d'€)	██████

Les résultats de l'AIB par année, cumulés sur 3 années dans les environnements avec et sans nivolumab sont présentés dans Tableau 52. Synthèse des résultats cumulés des analyses de sensibilité sur un horizon temporel de 3 ans, en complément.

4. Compléments de l'étude d'efficience

4.1. Modélisation

4.1.1. Population simulée

Analyse de la représentativité de la population simulée

Tableau 6. Caractéristiques des patients inclus dans les études CheckMate 274 (PD-L1≥1%) et [REDACTED] (TVIM-HR)

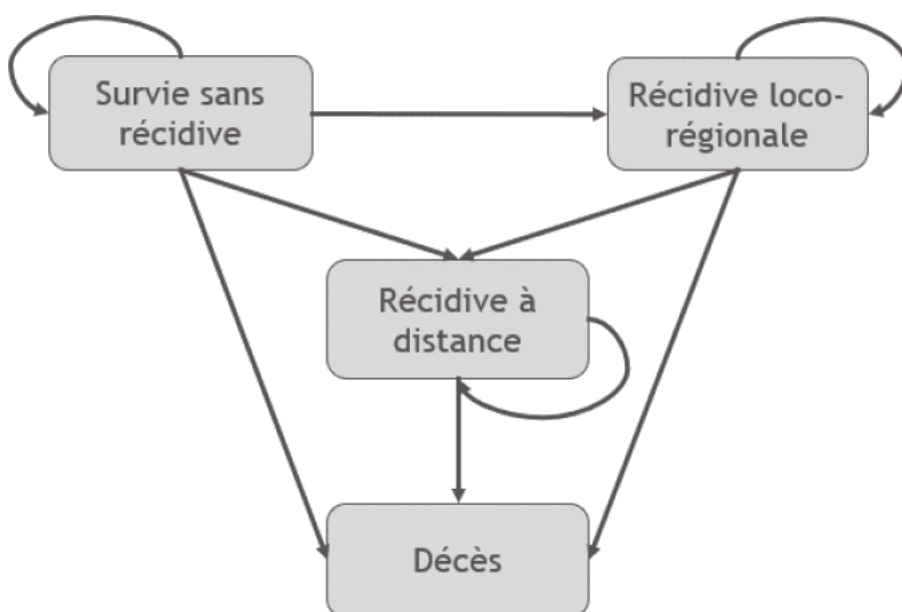
	CheckMate 274 (PD-L1≥1%) (N=282)	CheckMate 274 (PD-L1≥1%, Fran- çais) (N=16)	[REDACTED] Population TVIM-HR (sans chimiothérapie adjuvante) ([REDACTED])
Age			
Moyenne, années (écart-type)	65,2 (9,5)	63,8 (10,5)	[REDACTED]
<65 ans, n (%)	128 (45,4)	9 (56,3)	[REDACTED]
≥65 ans, n (%)	154 (54,6)	7 (43,8)	[REDACTED]
Sexe, n (%)			
Homme	213 (75,5)	10 (62,5)	[REDACTED]
Femme	69 (24,5)	6 (37,5)	[REDACTED]
Statut tabagique, n (%)			
Actuel/ancien	197 (69,9)	12 (75,0)	[REDACTED]
Jamais fumé	82 (29,1)	3 (18,8)	[REDACTED]
Non rapporté	3 (1,1)	1 (6,3)	[REDACTED]
France, n (%)			
Patients français	16 (5,7)	16 (100)	[REDACTED]
Origine de la tumeur lors du diagnostic initial, n (%)			
Vessie	230 (81,6)	16 (100)	[REDACTED]
Voies excrétrices supérieures	52 (18,4)	0 (0,0)	[REDACTED]
Antécédent de traitement, n (%)			
Traitement néoadjuvant antérieur à base de cisplatine sans radiothérapie adjuvante	118 (41,8)	5 (31,3)	[REDACTED]
Stade pathologique de la tumeur à l'exérèse, n (%)			
<pT2	14 (5,7)	0 (0,0)	[REDACTED]
pT2	45 (16,0)	1 (6,3)	[REDACTED]
pT3	170 (60,3)	12 (75,0)	[REDACTED]
pT4a	50 (17,7)	3 (18,8)	[REDACTED]
Non rapporté	1 (0,3)	0 (0,0)	[REDACTED]

Statut ganglionnaire au moment de l'exérèse, n (%)			
N-	76 (27,0)	5 (31,3)	██████
N+	126 (44,7)	7 (43,8)	██████
N0/x	80 (28,4)	4 (25,0)	██████

Abréviations : PD-L1 : Programmed Death-Ligand 1. TVIM-HR : Tumeur de la Vessie Infiltrant le Muscle – Haut Risque de récurrence.
Source : dossier technique de l'industriel

4.1.2. Structure du modèle

Figure 1. Structure du modèle



Source : rapport technique de l'industriel

4.1.3. Estimation des probabilités de transition

Sources de données

Figure 2. Liste des études incluses dans la méta-analyse en réseau



Abréviations : Gem-Cis : gemcitabine + cisplatine ; MVAC : méthotrexate + vinblastine + doxorubicine + cisplatine ; HD-MVAC : méthotrexate + vinblastine + doxorubicine + cisplatine dose dense

Source : dossier technique de l'industriel

Tableau 7. Caractéristiques des patients des bras MVAC des études prises en compte dans la méta-analyse

	Von der Maase 2005 (n=202)	Sternberg 2006 (n=129)
Age, années		

Médiane	63,0	62
Sexe, n (%)		
Homme	160 (79,2%)	107 (82,9%)
Origine de la tumeur lors du diagnostic initial, n (%)		
Vessie	NR	106 (82%)
Voies excrétrices supérieures	NR	23 (28%)
Antécédent de traitement, n (%)		
Radiothérapie	23 (11,4%)	26 (20%)
Chirurgie	79 (39,1%)	94 (73%)
Thérapie intravésicale	23 (11,4%)	NR
Stade métastatique, n (%)		
M0	72 (35,6%)	NR
M1	127 (62,9%)	NR
Mx	3 (1,5%)	NR

Abréviations : NR : non renseigné

Source : dossier technique de l'industriel

Données introduites dans le modèle

Figure 3. Répartition des événements relatifs à la survie sans maladie, patients PD-L1 $\geq$ 1% de l'étude CheckMate 274

Protocol: CA209274		Reason for Censoring, Disease Free Survival (Primary definition) All Randomized Subjects with PD-L1 expression $\geq$ 1%		Page 1 of 2
		Placebo N = 142	Nivolumab N = 140	
NUMBER OF EVENTS (%)		85 (59.9)	56 (40.0)	
TYPE OF EVENTS (%)				
DISEASE AT BASELINE		0	0	
RECURRENCE		79 (55.6)	51 (36.4)	
DISTANT RECURRENCE		54 (38.0)	41 (29.3)	
LOCAL NON-UROTHELIAL TRACT		20 (14.1)	7 (5.0)	
LOCAL UROTHELIAL TRACT INVASIVE		3 (2.1)	1 (0.7)	
LOCAL UROTHELIAL TRACT NON-INVASIVE		3 (2.1)	1 (0.7)	
DEATH		6 (4.2)	5 (3.6)	

Source : dossier technique de l'industriel

Tableau 8. Répartition annuelle des récurrences locales et à distance, dans Mitra et al.

	Année 1	Année 2	Année 3	Année 4	Année 5
Récurrences locales, n	39	23	7	5	4
Récurrences à distance, n	119	81	37	17	6
Total, n	158	104	44	22	10
Proportions parmi les récurrences locales et à distance					
Récurrences locales (exemple de calcul dans la première colonne), %	39/158=24,7%	22,1%	15,9%	22,7%	40,0%

Récidives à distance (exemple de calcul dans la première colonne), %	119/158=75,3%	77,8%	84,1%	77,3%	60,0%
--	---------------	-------	-------	-------	-------

Source : dossier technique de l'industriel

Tableau 9. Répartition annuelle des récidives locales, à distance, et des décès dans le modèle : données implémentées dans le modèle

	Année 1 Données issues de CheckMate 274	Année 2	Année 3	Année 4	Année 5
Récidive locale, % (n/N)	24,8% (35/141)	22,2%	16,0%	16,0%	16,0%
Récidive à distance, % (n/N)	67,4% (95/141)	67,4%	67,4%	61,9%	48,1%
Décès, % (n/N)	7,8% (11/141)	10,4%	16,6%	22,1%	35,9%
Total, %	100%	100%	100%	100%	100%

Source : dossier technique de l'industriel

Tableau 10. Répartition annuelle de transition de l'état « Récidive loco-régionale » vers un autre état de santé (population ITT de l'étude CheckMate 274)

Nombre d'événements à partir de la récidive locale (n)	Nivolumab (n = 25)	Placebo (n = 34)	Total (N=59)
Récidive à distance	3	4	7
Décès	6	8	14
Total	9	12	21
Proportion d'événements à partir de la récidive locale (%)			
Récidive à distance	33,3%	33,3%	33,3%
Décès	66,7%	66,7%	66,7%

Abréviations : ITT : Intention de Traiter.

Source : dossier technique de l'industriel

Tableau 11. Synthèse des hypothèses et des choix de modélisation

Libellé	Analyse de référence	Justification/référence	Analyses de sensibilité
Choix structurants			
Horizon temporel	25 ans (horizon déterminé) Analyse complémentaire : 15 ans	Histoire naturelle de la pathologie : — TVIM : survie globale à 5 ans : 50% (9,50), — TVES : survie globale à 3 ans : 67% (3,8). Données en vie réelle : — TVIM à haut risque de récidive : survie globale à 5 ans : 33% (17).	Scénario 1A : 10 ans Scénario 1B : 20 ans Scénario 1C : 30 ans

Libellé	Analyse de référence	Justification/référence	Analyses de sensibilité
		Espérance de vie à 65 ans en population générale : ~20 ans (27)	
Taux d'actualisation	2,5%	Recommandation HAS.	Scénario 2A : 0% Scénario 2B : 4,5%
Population simulée			
Caractéristiques de la population simulée	Age moyen à l'entrée du modèle : 65,2 ans Poids corporel moyen à l'entrée du modèle : 73,90 kg Proportion d'hommes : 75,5%	Etude CheckMate 274, population PD-L1 ≥ 1%.	Scénario 3 : Etude [REDACTED] (17) Age moyen à l'entrée du modèle : [REDACTED] Poids corporel moyen à l'entrée du modèle : [REDACTED] Proportion d'hommes : [REDACTED]
Gestion de la dimension temporelle			
Durée des cycles	1 semaine	Compatible avec la prise en charge de la maladie (traitement, suivi, évolution, ...).	Non
Intégration des données cliniques dans le modèle			
Méthode d'estimation de l'efficacité Etat de santé SSM	Extrapolation de la courbe de DFS (Disease Free Survival) de CheckMate 274 (patients PD-L1 ≥ 1%) par une fonction spline odds 1 nœud.	Fonction d'extrapolation sélectionnée selon l'algorithme de Latimer.	Scénario 4A : Extrapolation de la courbe de DFS (Disease Free Survival) de CheckMate 274 par une fonction spline odds 2 nœuds. Scénario 4B : Extrapolation de la courbe de DFS (Disease Free Survival) de CheckMate 274 par une fonction spline normale 1 nœud. Scénario 14 : Extrapolation indépendante de la courbe de SSM de CheckMate 274
Hypothèse de maintien de l'effet traitement	Hypothèse de maintien de l'effet traitement au-delà de la période de traitement et d'observation	La durée de traitement (1 an maximale) est inférieure à la durée de suivi médian (24 mois) et maximal (54 mois).	Scénario 15A : Effet traitement relatif nul entre 24 et 60 mois, puis application de la mortalité en population générale. Scénario 15B : Effet traitement relatif nul entre 54 et 60 mois, puis application de la mortalité générale.
Hypothèse de guérison des	Dans l'état de santé SSM, les patients qui n'ont pas évolué	L'étude [REDACTED] (follow-up médian : [REDACTED] ans) a mis en évidence que la	Scénario 5A :

Libellé	Analyse de référence	Justification/référence	Analyses de sensibilité
patients dans l'état de santé SSM	au bout de 5 ans ont été considérés en guérison et la mortalité de la population générale leur est appliquée.	majorité des récurrences avaient lieu dans les ■ premières années (■).	Les patients ont été considérés guéris à partir de 4 ans. Scénario 5B : Les patients ont été considérés guéris à partir de 6 ans. Scénario 5C : Les patients ont été considérés guéris à partir de 8 ans.
Probabilités de transition depuis l'état de santé SSM vers les autres états de santé du modèle	Probabilités de transition annuelles dans les différents états de santé en fonction des données de CheckMate 274.	Données de l'étude clinique qui a permis de déterminer l'efficacité de nivolumab.	Scénario 6A : Probabilités de transition annuelles dans les différents états de santé estimées dans l'étude ■ Scénario 6B : Probabilités de transition constantes dans le temps dans les différents états de santé estimées dans l'étude CheckMate 274
Méthode d'estimation de l'efficacité Etat de santé RL	Extrapolation de la courbe de survie après récurrence loco-régionale de CheckMate 274 (patients ITT) par une fonction exponentielle. Probabilité de transition dans les différents états de santé en fonction des données de CheckMate 274 (patients ITT).	Fonction d'extrapolation sélectionnée selon l'algorithme de Latimer.	Scénario 7 : Extrapolation de la courbe de survie après récurrence loco-régionale de CheckMate 274 (patients ITT) par une fonction Gamma.
Méthode d'estimation de l'efficacité Etat de santé RD	Patients éligibles au cisplatine : courbe de Bellmunt et al. extrapolée par une fonction spline Hazard 2 nœuds. Patients non éligibles au cisplatine : courbe de De Santis et al. extrapolée par une fonction spline normale 1 nœud.	Fonctions d'extrapolation sélectionnées selon l'algorithme de Latimer.	Scénario 8A : Patients éligibles au cisplatine : courbe de Bellmunt et al. extrapolée par une fonction spline odds 2 nœuds. Scénario 8B : Patients non éligibles au cisplatine : courbe de De Santis et al. extrapolée par une fonction spline hazard 1 nœud.
Prise en compte des événements indésirables (EIs) dans le modèle	Pas de prise en compte des EIs dans le bras « surveillance active »	Actuellement, les patients ne bénéficient pas de traitement actif. De plus, choix conservateur, en défaveur de nivolumab.	Scénario 9A : Evénements indésirables dans les deux bras de l'étude CheckMate 274

Libellé	Analyse de référence	Justification/référence	Analyses de sensibilité
			Scénario 9B : Coûts des événements indésirables non pris en compte Scénario 9C : Occurrence des événements indésirables de grade 3-4 doublée dans le bras nivolumab
Arrêt de traitement	Sources de données : étude clinique CheckMate 274 Méthode de modélisation : utilisation de la courbe de Kaplan-Meier de durée de traitement		Non
Répartition des traitements au stade RD	Répartition des traitements ultérieurs définie à partir de l'étude [REDACTED]	Prise en compte de la pratique clinique française	Scénario 10A : 100% des patients de l'état de santé RD sont traités par cisplatine (évolution des patients selon la courbe extrapolée de Bellmunt et al.) Scénario 10B : 100% des patients de l'état de santé RD sont traités par carboplatine (évolution des patients selon la courbe extrapolée de De Santis et al.) Scénario 10C : 100% des patients sous chimiothérapie bénéficient d'un traitement de maintenance par avélumab. (évolution des patients selon la courbe extrapolée Powles et al.)

Source : dossier technique de l'industriel

Tableau 12. Validité externe, comparaison des résultats du modèle (bras surveillance) à ceux de [REDACTED] – Survie sans maladie

Source	12 mois	24 mois	36 mois	48 mois
SSM prédite dans le modèle (surveillance)	44,6%	36,3%	32,8%	30,5%
SSM dans l'étude [REDACTED] [Intervalle de confiance à 95%]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Source : dossier technique de l'industriel

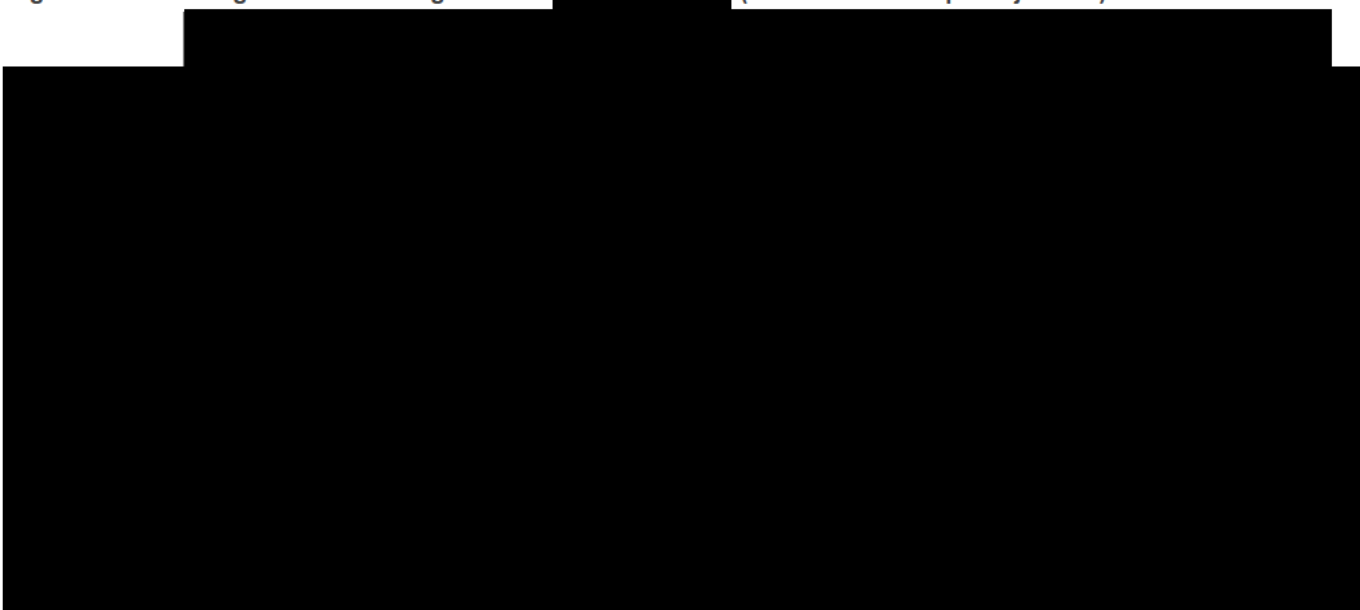
Tableau 13. Validité externe, mise en regard des résultats du modèle et de ceux de [REDACTED] – Survie après une récurrence à distance

Source	12 mois	18 mois	24 mois	36 mois	48 mois
--------	---------	---------	---------	---------	---------

Taux de survie des patients traités par cisplatine + gemcitabine (estimations du modèle d'après Bellmunt et al.) (%)	50,6%	29,2%	25,2%	17,6%	14,4%
Taux de survie des patients traités par carboplatine + gemcitabine (estimations du modèle d'après De Santis et al.) (%)	37,7%	21,6%	12,9%	5,1%	2,3%
Survie après une RD dans l'étude [intervalle de confiance à 95%]					

Source : dossier technique de l'industriel

Figure 4. Mise en regard de la survie globale de (sans chimiothérapie adjuvante) et du modèle



Source : dossier technique de l'industriel

4.2. Mesure et valorisation des états de santé en utilité

Tableau 14. Taux de réponse au questionnaire EQ5D-3L au cours de l'étude CheckMate 274 par traitement et par état de santé, chez les patients dont les cellules tumorales exprimaient PD-L1 $\geq 1\%$.

Visites	Placebo N = 142			Nivolumab N = 140		
	SSM	RL	RD	SSM	RL	RD
Inclusion	138/142 (97,2)	0/0	0/0	133/140 (95,0)	0/0	0/0
Période de traitement						
Semaine 5	120/129 (93,0)	0/0	0/0	122/128 (95,3)	0/0	0/0
Semaine 9	111/118 (94,1)	0/1 (0,0)	1/1 (100,0)	113/120 (94,2)	0/0	1/1 (100,0)
Semaine 13	82/89 (92,1)	½ (50,0)	8/12 (66,7)	98/106 (92,5)	2/2 (100,0)	4/4 (100,0)
Semaine 17	70/79 (88,6)	½ (50,0)	7/12 (58,3)	89/96 (92,7)	0/0	3/3 (100,0)
Semaine 21	73/76 (96,1)	0/1 (0,0)	9/9 (100,0)	79/92 (85,9)	1/1 (100,0)	3/3 (100,0)
Semaine 25	63/72 (87,5)	1/1 (100,0)	5/6 (83,3)	76/86 (88,4)	2/2 (100,0)	½ (50,0)
Semaine 31	58/67 (86,6)	1/1 (100,0)	1/1 (100,0)	68/82 (82,9)	0/0	1/1 (100,0)

Semaine 37	52/59 (88,1)	1/1 (100,0)	3/3 (100,0)	63/76 (82,9)	0/0	1/1 (100,0)
Semaine 43	46/54 (85,2)	0/0	2/2 (100,0)	59/71 (83,1)	0/0	1/1 (100,0)
Semaine 49	42/48 (87,5)	0/0	0/1 (0,0)	51/59 (86,4)	0/0	1/1 (100,0)
Suivi						
Suivi 1	47/70 (67,1)	9/11 (81,8)	35/39 (89,7)	74/94 (78,7)	5/7 (71,4)	19/24 (79,2)
Suivi 2	43/57 (75,4)	10/11 (90,9)	26/33 (78,8)	70/82 (85,4)	3/6 (50,0)	16/25 (64,0)

Source : dossier technique de l'industriel

4.3. Mesure et valorisation des coûts

Tableau 15. Posologie de nivolumab dans l'état de santé « Survie Sans Maladie »

Traitement	Posologie	Durée de traitement	Sources
Nivolumab	240mg, toutes les 2 semaines	Durée maximum de 1 an	RCP et étude Check-Mate 274
	480mg, toutes les 4 semaines		

Source : dossier technique de l'industriel

Tableau 16. Coûts d'acquisition des traitements dans l'état de santé « Survie Sans Maladie »

Traitement	Financement	Conditionnement	PPTC par conditionnement
Nivolumab	Hors GHS	Flacon de 24 ml	2 481,18 €

Source : dossier technique de l'industriel

Tableau 17. Distribution des traitements ultérieurs selon le traitement reçu dans l'état de santé « Récidive loco-régionale »

	Utilisation N = 22	Sources
Radiothérapie, n (%)	██████	██████
Chirurgie, n (%)	██████	
Chimiothérapie, n (%)	██████	██████ et Complément à 100%, avis d'expert en cas d'envahissement ganglionnaire.

Source : dossier technique de l'industriel

Tableau 18. Valorisation de la radiothérapie

GHM	Nom du GHM	Nombre de séjours PMSI 2020 – PUBLIC	Coût complet hors structure, Public €2018
28Z18Z	Radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité, en séances	1 190 746	170,11 €
28Z23Z	Techniques complexes d'irradiation externe avec repositionnement, en séances	484 350	158,00 €

28Z11Z	Techniques spéciales d'irradiation externe, en séances	84 753	658,82 €
28Z24Z	Techniques complexes d'irradiation externe sans repositionnement, en séances	73 886	141,53 €
Coût moyen pondéré d'une séance, €2018		188,35 €	
Coût actualisé d'une séance, €2021		183,50 €	
Coûts d'une séance, avec transport, €2021		288,54 €	
Coût total de la séquence, avec transport, €2021		8 656,20 €	

Source : dossier technique de l'industriel

Tableau 19. Valorisation de la chirurgie

GHM	Nom du GHM	Nombre de séjours PMSI 2020 – PUBLIC	Nombre de séjours PMSI 2020 – PRIVE	Coût complet 'hors structure' – PUBLIC (€2018)	Coût complet 'hors structure' – PRIVE (€2018)
11C021	Interventions sur les reins et les uretères et chirurgie majeure de la vessie pour une affection tumorale, niveau 1	3309	3091	7 255,29 €	5 484,30 €
11C022	Interventions sur les reins et les uretères et chirurgie majeure de la vessie pour une affection tumorale, niveau 2	3042	2738	9 060,52 €	7 665,53 €
11C023	Interventions sur les reins et les uretères et chirurgie majeure de la vessie pour une affection tumorale, niveau 3	1899	1514	13 646,03 €	10 588,44 €
11C024	Interventions sur les reins et les uretères et chirurgie majeure de la vessie pour une affection tumorale, niveau 4	1156	937	25 245,94 €	15 943,97 €
Coût moyen pondéré €2018	9 927,55 €				
Coût actualisé €2021	9 722,41 €				
Coûts avec transports €2021	9 827,45 €				
Coûts avec transports et visite pré-anesthésique €2021	9 921,43 €				

Source : dossier technique de l'industriel

Tableau 20. Traitements utilisés en 1L en France, à partir de l'étude [REDACTED]

Catégorie	Protocole	Nombre (n= [REDACTED])	Pourcentage (%)
A base de cisplatine	Cisplatine + Gemcitabine	[REDACTED]	[REDACTED]
	MVAC	[REDACTED]	[REDACTED]
A base de carboplatine	Carboplatine + Gemcitabine	[REDACTED]	[REDACTED]

Source : dossier technique de l'industriel

Tableau 21. Posologies des traitements systémiques dans l'état de santé « Récidive à distance »

Traitement	Posologie	Durée de traitement	Sources
Cisplatine-Gemcitabine	Cisplatine : 70 mg/m ² , tous les 28 jours Gemcitabine : 1000mg/m ² à J1, J8, J15 du cycle	3,75 mois	Bellmunt et al. (2012)
MVAC	Méthotrexate : 30mg/m ² à J1, J15, J22 Vinblastine : 3mg/m ² à J2, J15, J22 Adriamycine : 30mg/m ² à J2 Cisplatine : 70mg/m ² à J2	4,83 mois	von der Maase (2005)
Carboplatine-Gemcitabine	Carboplatine : 400 mg /m ² , tous les 21 jours Gemcitabine : 1000mg/m ² à J1, J8, J15 du cycle	3,20 mois	De Santis et al. (2012)
Avélumab	200 mg, toutes les 2 semaines	5,75 mois	Etude clinique JAVELIN BLADDER 100

Source : dossier technique de l'industriel

Tableau 22. Répartition en 2019 des chirurgies pour carcinome urothélial, étude MINOTAUR

	N séjours MINOTAUR 2019 Public	N séjours MINOTAUR 2019 Privé
Nombre de séjours, n (%)	1 745 (49%)	1 804 (51%)

Source : dossier technique de l'industriel

Tableau 23. Coût de l'administration intraveineuse

GHM	Coût complet hors structure, Public €2018	Coût complet hors structure, Privé €2018	Coût complet sans les spécialités en sus, Public €2018	Coût complet sans les spécialités en sus, Privé €2018
28Z07Z « Chimiothérapie pour tumeur, en séances »	1 170,85 €	939,29 €	471,67 €	249,60 €
Coût moyen pondéré €2018	358,79€			
Coût actualisé €2021	347,58 €			

Coûts avec transports €2021	452,62 €
--	----------

Source : dossier technique de l'industriel

Tableau 24. Ressources pour le suivi des patients dans l'état de santé « Survie Sans Maladie »

Ressource	Fréquence dans l'état de santé « Survie Sans Maladie »	Source
Consultations médicales		
Médecin généraliste	à 3 mois puis tous les 6 mois	Guide ALD
Oncologue	0	Recommandions de prise en charge AFU
Urologue	1 fois tous les 3 mois	Recommandions de prise en charge AFU
Anesthésiste	0	-
Actes biologiques		
Bilan sanguin		
Hémogramme	1 fois tous les 3 mois	Guide ALD et Recommandions de prise en charge AFU
Ionogramme	1 fois tous les 3 mois	Guide ALD et Recommandions de prise en charge AFU
Urémie et Créatinémie	1 fois tous les 3 mois	Guide ALD et Recommandions de prise en charge AFU
Dosage de la vitamine B12	1 fois tous les 3 mois	Guide ALD et Recommandions de prise en charge AFU
Glycémie	1 fois à l'instauration et à la fin du traitement	Guide ALD et Recommandions de prise en charge AFU
ASAT/ALAT	1 fois à l'instauration et à la fin du traitement	Guide ALD et Recommandions de prise en charge AFU
Phosphatases alcalines	1 fois à l'instauration et à la fin du traitement	Guide ALD et Recommandions de prise en charge AFU
Dosage gamma GT	1 fois à l'instauration et à la fin du traitement	Guide ALD et Recommandions de prise en charge AFU
Dosage bilirubine	1 fois à l'instauration et à la fin du traitement	Guide ALD et Recommandions de prise en charge AFU
LDH	1 fois à l'instauration et à la fin du traitement	Guide ALD et Recommandions de prise en charge AFU
TP et TCA	1 fois à l'instauration et à la fin du traitement	Guide ALD et Recommandions de prise en charge AFU
Dosage fibrinogène	1 fois à l'instauration et à la fin du traitement	Guide ALD et Recommandions de prise en charge AFU
Albuminémie	1 fois à l'instauration et à la fin du traitement	Guide ALD et Recommandions de prise en charge AFU

Electrophorèse des protéines	1 fois à l'instauration et à la fin du traitement	Guide ALD et Recommandions de prise en charge AFU
CRP	1 fois à l'instauration et à la fin du traitement	Guide ALD et Recommandions de prise en charge AFU
Bilan endocrinien		
Dosage TSH, T3, T4	Spécifique aux immunothérapies	Guide ALD et Recommandions de prise en charge AFU
Bilan urinaire		
Protéinurie	1 fois à l'instauration et à la fin du traitement	Guide ALD et Recommandions de prise en charge AFU
ECBU	1 fois tous les 3 mois	Guide ALD et Recommandions de prise en charge AFU
Bilan infectieux		
VIH	1 fois à l'instauration et à la fin du traitement	Guide ALD et Recommandions de prise en charge AFU
VHC	1 fois à l'instauration et à la fin du traitement	Guide ALD et Recommandions de prise en charge AFU
VHB	1 fois à l'instauration et à la fin du traitement	Guide ALD et Recommandions de prise en charge AFU
CMV	1 fois à l'instauration et à la fin du traitement	Guide ALD et Recommandions de prise en charge AFU
Bilan immunologique		
Anticorps anti-nucléaire	1 fois à l'instauration et à la fin du traitement	Guide ALD et Recommandions de prise en charge AFU
Anti TPO	1 fois à l'instauration et à la fin du traitement	Guide ALD et Recommandions de prise en charge AFU
Antithyroglobuline	1 fois à l'instauration et à la fin du traitement	Guide ALD et Recommandions de prise en charge AFU
Test niveau d'expression PD-L1	1 fois à l'instauration du traitement, pour 38,57% des patients	Proportion observée dans l'étude clinique CheckMate 274
Actes d'imagerie		
Imagerie	1 fois par mois	██████████ (coût mensuel, qui prend en considération la fréquence d'imagerie moyenne)
Autre suivi hospitalier		
Hospitalisation	1 fois par mois	██████████ (coût mensuel, qui prend en considération la fréquence d'hospitalisation moyenne)

Source : dossier technique de l'industriel

Tableau 25. Ressources pour le suivi des patients dans les états de santé « Récidive loco-régionale » et « Récidive à distance »

Ressource	Fréquence dans les états de santé « Récidive loco-régionale » ou « Récidive à distance »	Sources
Consultations médicales		
Médecin généraliste	A définir	Guide ALD
Oncologue	1 fois tous les 3 mois	Recommandions de prise en charge AFU
Urologue	NA	Recommandions de prise en charge AFU
Anesthésiste	« Récidive loco-régionale » : 1 fois dans le cadre de la radiothérapie ou de la chirurgie « Récidive à distance » : 0 fois	Guide ALD
Actes biologiques		
Bilan sanguin		
Hémogramme	1 fois tous les 3 mois	Guide ALD et Recommandions de prise en charge AFU
Ionogramme	1 fois tous les 3 mois	Guide ALD et Recommandions de prise en charge AFU
Urémie et Créatinémie	1 fois tous les 3 mois	Guide ALD et Recommandions de prise en charge AFU
Dosage de la vitamine B12	1 fois tous les 3 mois	Guide ALD et Recommandions de prise en charge AFU
Glycémie	1 fois à l'instauration et à la fin du traitement	Guide ALD et Recommandions de prise en charge AFU
ASAT/ALAT	1 fois à l'instauration et à la fin du traitement	Guide ALD et Recommandions de prise en charge AFU
Phosphatases alcalines	1 fois à l'instauration et à la fin du traitement	Guide ALD et Recommandions de prise en charge AFU
Dosage gamma GT	1 fois à l'instauration et à la fin du traitement	Guide ALD et Recommandions de prise en charge AFU
Dosage bilirubine	1 fois à l'instauration et à la fin du traitement	Guide ALD et Recommandions de prise en charge AFU
LDH	1 fois à l'instauration et à la fin du traitement	Guide ALD et Recommandions de prise en charge AFU
TP et TCA	1 fois à l'instauration et à la fin du traitement	Guide ALD et Recommandions de prise en charge AFU
Dosage fibrinogène	1 fois à l'instauration et à la fin du traitement	Guide ALD et Recommandions de prise en charge AFU
Albuminémie	1 fois à l'instauration et à la fin du traitement	Guide ALD et Recommandions de prise en charge AFU

Electrophorèse des protéines	1 fois à l'instauration et à la fin du traitement	Guide ALD et Recommandations de prise en charge AFU
CRP	1 fois à l'instauration et à la fin du traitement	Guide ALD et Recommandations de prise en charge AFU
Bilan urinaire		
Protéinurie	1 fois à l'instauration et à la fin du traitement	Guide ALD et Recommandations de prise en charge AFU
ECBU	1 fois tous les 3 mois	Guide ALD et Recommandations de prise en charge AFU
Actes d'imagerie		
Imagerie	1 fois par mois	Etude [REDACTED] (coût mensuel, qui prend en considération la fréquence d'imagerie moyenne)
Autre suivi hospitalier		
Hospitalisation	1 fois par mois	Etude [REDACTED] (coût mensuel, qui prend en considération la fréquence d'hospitalisation moyenne)

Source : dossier technique de l'industriel

Tableau 26. Ressources pour le suivi des patients selon les traitements administrés du modèle

Ressource	Fréquence par état de santé		Source
	Nivolumab	Surveillance	
Dosage TSH	à l'initiation puis à S8 puis chaque année	0 fois	HAS – Hyperthyroïdie (2019)

Source : dossier technique de l'industriel

Tableau 27. Valorisation des consultations médicales

Médecin	Nombre total d'actes réalisés – 2018	Honoraires totaux – 2018	Coût moyen calculé par consultation (en € 2018)	Coût actualisé (en € 2021), sans transport
Médecin généraliste	221 608 806	7 092 315 910,17 €	32,00 €	32,10 €
Oncologue	1 034 536	37 676 038,42 €	36,42 €	37,37€
Urologue	2 891 504	293 725 975,36 €	101,58 €	104,22 €
Anesthésiste	12 741 421	1 167 117 682,61 €	91,60 €	93,98 €

Source : dossier technique de l'industriel

Tableau 28. Valorisation des actes biologiques du bilan initial de pré-traitement et de fin de traitement

Acte de biologie	Désignation	Code NABM	Cotation	Tarif (en €)
Bilan sanguin				
Hémogramme	Hémogramme y compris plaquettes (NFS, NFP)	1104	22B	5,94€
Ionogramme	Sang : ionogramme complet (na + k + cl + co2 + protides)	1610	20B	5,40€
Urémie et Créatinémie	Sang : urée et créatinine	0593	7B	1,89 €

Dosage B12	Vitamine b 12 (dosage) (sang)	1374	35B	9,45 €
Glycémie	Sang : glucose (glycémie)	0552	5B	1,35 €
ASAT/ALAT	Transaminases (ALAT et ASAT, TGP et TGO)(sang)	0522	9B	2,43 €
Phosphatases alcalines	Phosphatases alcalines (ph. Alc.) (sang)	0514	5B	1,35 €
Dosage gamma GT	Gamma glutamyl transferase (gammagt, ggt) (sang)	0519	5B	1,35 €
Dosage bilirubine	Sang : bilirubine (bil)	1601	6B	1,62 €
LDH	Lactate déshydrogénase (LDH) (sang)	0521	6B	1,62 €
TP et TCA	Exploration de base de l'hémostase (TP + TCA + plaq.)	1128	42B	11,34 €
Dosage fibrinogène	Fibrinogène (facteur I) : dosage fonctionnel	0174	15B	4,05 €
Albuminémie	Albumine (dosage) (sang)	1806	6B	1,62 €
Electrophorèse des protéines	Electrophorèse des protéines sériques (protéinogramme)	0570	48B	12,96 €
CRP	CRP (Protéine C Réactive) (dosage) (sang)	1804	8B	2,16 €
Bilan endocrinien				
Dosage TSH, T3, T4	T.S.H. + T3 Libre + T4 Libre (sang)	1212	52B	14,04 €
Bilan urinaire				
Protéinurie	Ur. : Albuminurie : dosage	1133	14B	3,78€
ECBU	Ex-Microbio Urines (ECBU)	5201	60B	16,20 €
Bilan infectieux				
Test viral VIH	Infection à VIH1 et 2 : sd de dépistage	0388	42B	11,34 €
Test viral hépatite C	Hépatite C (VHC) : sd de dépistage : Ac anti-VHC	3784	45B	12,15 €
Test viral hépatite B	Hépatite B (VHB) : dépistage et/ou diagnostic	4500	145B	39,15 €
Test viral CMV	Infection à CMV : recherche des IgG et des IgM	1260	80B	21,60 €
Bilan immunologique				
Anticorps anti-nucléaire	MAI NSO : Ac anti-antigènes nucléaires solubles : dépistage	1456	40B	10,80 €
Anti TPO	Thyroïde : AutoAc antithyroperoxydase par METH marqueur	1487	60B	16,20 €
Anti-thyroglobuline	Thyroïde : AutoAc antithyroglobuline par METH marqueur	1484	55B	14,85 €
Test niveau d'expression PD-L1	Anapath. : immunohistochimie sur coupes en paraffine ou résine	0017	200B	54,00 €

Source : dossier technique de l'industriel

Tableau 29. Valorisation des actes biologiques du bilan de suivi

Acte de biologie	Désignation	Code NABM	Cotation	Tarif (en €)
Bilan sanguin				
Hémogramme	Hémogramme y compris plaquettes (NFS, NFP)	1104	22B	5,94 €

Ionogramme	Sang : ionogramme complet (Na + K + Cl + CO2 + Protides)	1610	20B	5,40€
Urémie et Créatinémie	Sang : urée et créatinine	0593	7B	1,89 €
Dosage B12	Vitamine B 12 (dosage) (sang)	1374	35B	9,45 €
Bilan endocrinien				
Dosage TSH, T3, T4	T.S.H. + T3 Libre + T4 Libre (sang)	1212	52B	14,04 €
Bilan urinaire				
ECBU	Ex-Microbio Urines (ECBU)	5201	60B	16,20 €

Source : dossier technique de l'industriel

Tableau 30. Forfaits appliqués aux actes biologiques

Forfaits appliqués aux actes biologiques	Code NABM	Cotation	Tarif (en €)
Forfait sécurité pour le traitement d'un échantillon sanguin	9105	5B	1,35 €
Forfait de prise en charge pré-analytique du patient	9005	17B	4,59 €
Prélèvement par ponction veineuse directe	4,725 €		

Source : dossier technique de l'industriel

Tableau 31. Valorisation des actes de biologie médicale

Etat de santé	Traitement par nivolumab	Survie sans maladie	Récidive loco-régionale	Récidive à distance
Coût de suivi toutes les 4 semaines	-	49,55€	95,18€	95,18€
Coût de suivi à l'initiation et à l'arrêt du traitement	196,43€	-	-	-

Source : dossier technique de l'industriel

Tableau 32. Valorisation des hospitalisations et des actes d'imagerie en vie réelle

	Coût moyen mensuel par patient		Coût moyen pour 4 semaines par patient*	
	Hospitalisation	Imagerie	Hospitalisation	Imagerie
Etat « Survie sans maladie »	██████	██████	██████	██████
Etat Récidive loco-régionale	██████	██████	██████	██████
Etat « Récidive à distance »	██████	██████	██████	██████

Source : dossier technique de l'industriel

Tableau 33. Coûts de suivi mensuel implémentés dans le modèle

Etat de santé	SSM avant 5 ans	SSM après 5 ans	RL	RD
Coût de suivi toutes les 4 semaines	372,70 €	407,24 €	1 778,62 €	2 540,33 €

Source : dossier technique de l'industriel

Tableau 34. Valorisation des événements indésirables inclus dans le modèle

Type d'EI	Grade	Coût (€2021)	Références
Prurit	1-2	28,34 €	Mickisch et al 2010 (hypothèse de similarité « Rash »)
	3-4	1 771,71 €	ENCC 2018
Éruption cutanée	1-2	28,34 €	Mickisch et al 2010
	3-4	1 339,38 €	ENCC 2018
Éruption maculo-papulaire	1-2	28,34 €	Mickisch et al 2010
	3-4	1 339,38 €	ENCC 2018
Peau sèche	1-2	0,00 €	Absence d'impact clinique significatif
	3-4	0,00 €	ENCC 2018
Fatigue	1-2	32,91 €	Mickisch et al 2010
	3-4	1 381,62 €	ENCC 2018
Asthénie	1-2	32,91 €	Mickisch et al 2010
	3-4	1 412,47 €	ENCC 2018
Diarrhée	1-2	37,48 €	Mickisch et al 2010
	3-4	1 586,99 €	ENCC 2018
Nausée	1-2	66,72 €	Mickisch et al 2010
	3-4	1 233,38 €	ENCC 2018
Bouche sèche	1-2	88,16 €	Hypothèse : substitut salivaire type Artisial, 1 flacon par semaine durant la durée moyenne de l'EI.
	3-4	910,99 €	ENCC 2018
Vomissement	1-2	66,72 €	Mickisch et al 2010
	3-4	1 233,38 €	ENCC 2018
Augmentation de la lipase	1-2	0,00 €	Absence d'impact clinique significatif
	3-4	1 053,63 €	ENCC 2018
Augmentation de l'amylase	1-2	0,00 €	Absence d'impact clinique significatif
	3-4	1 053,63 €	ENCC 2018
Augmentation de l'ALAT	1-2	0,00 €	Absence d'impact clinique significatif
	3-4	1 053,63 €	ENCC 2018
Augmentation de l'ASAT	1-2	0,00 €	Absence d'impact clinique significatif

	3-4	1 053,63 €	ENCC 2018
Hyperthyroïdie	1-2	0,00€	Compte-tenu du caractère transitoire de l'EI dans l'essai (médiane de résolution : 8,14 semaines), et le délai d'efficacité des anti-thyroïdiens de synthèse, aucun coût n'est appliqué.
	3-4	2 763,83 €	ENCC 2018
Hypothyroïdie	1-2	87,34 €	Levothyrox 100µg sur toute la durée de l'effet indésirable, en conditionnement de 3 mois.
	3-4	3 186,66 €	ENCC 2018
Arthralgie	1-2	117,72 €	Une boîte de paracétamol par semaine sur toute la durée de l'effet indésirable.
	3-4	1 413,34 €	ENCC 2018
Myalgie	1-2	91,56 €	Une boîte de paracétamol par semaine sur toute la durée de l'effet indésirable.
	3-4	1 189,17 €	ENCC 2018
Diminution de l'appétit	1-2	0,00 €	Absence d'impact clinique significatif
	3-4	3 660,17 €	ENCC 2018
Pneumopathie	1-2	38,94 €	Recommandation applicable dans le cadre d'une pneumopathie infectieuse en ambulatoire du sujet âgé : amoxicilline + acide clavulanique pendant 2 semaines.
	3-4	3 660,17 €	ENCC 2018
Dyspnée	1-2	4,78 €	Un inhalateur de Ventoline®.
	3-4	1 211,68 €	ENCC 2018
Réaction au site d'injection	1-2	0,00 €	Intra-GHS
	3-4	43,89€	Coût d'une consultation en dermatologique en France

Source : dossier technique de l'industriel

Tableau 35. Nombre moyen d'hospitalisations d'après l'étude [REDACTED]

Etat de santé	Nombre moyen mensuel d'hospitalisations par patient	Nombre moyen pour 4 semaines par patient*
Survie sans maladie	[REDACTED]	[REDACTED]
Récidive loco-régionale	[REDACTED]	[REDACTED]
Récidive à distance	[REDACTED]	[REDACTED]

Source : dossier technique de l'industriel

Tableau 36. Coût de transport

Transport	Nombre de trajets en 2015	Dépenses assurance maladie en 2015	Coût moyen assurance maladie €2015	Distribution

Ambulances	14 000 000	1 306 000 000 €	91,0 €	21%
Taxis	27 000 000	1 344 000 000 €	49,0 €	40%
Véhicules sanitaires légers (VSL)	21 000 000	676 000 000 €	33,0 €	31%
Autres	5 000 000	107 000 000 €	24,0 €	7%
Coût moyen pondéré en €2015	50,90 €			
Coût actualisé en €2021	52,52 €			
Coût aller-retour €2021	105,04 €			

Source : dossier technique de l'industriel

Tableau 37. Valorisation des coûts de fin de vie tous lieux de décès confondus

Lieu de décès	Distribution (%)	Coût (2021)
Hôpital ou Clinique	59,20	7 345,51 €
MCO	83,30	7 394,99 €
SSR	10,80	8 375,26 €
HAD	5,80	4 935,09 €
Maison de retraite	13,50	32,10 €
Maison domicile	26,00	32,10 €
Autres	1,30	32,10 €
Coût total pondéré (€2021) en tous lieux confondus	4 364,76 €	

Source : dossier technique de l'industriel

Tableau 38. Synthèse des sources de valorisation des coûts

Poste de coût	Sources	Année de l'euro dans la publication initiale	Année de l'euro dans le modèle
Coûts d'acquisition des traitements	Site de l'Assurance Maladie (BdM_IT)	PPTTC en €2021	€2021
Coûts d'administration des traitements	ENCC	€2018	Actualisés en €2021 Grâce à l'IPC – Base 2015 – Ensemble des ménages – France métropolitaine – Nomenclature Coicop : 06 – Santé, entre Décembre 2018 et Avril 2021. (INSEE – Série 001764069).
Coûts de suivi médical : Consultations	Site de l'assurance maladie (BdM_IT)	€2018	Actualisés en €2021 grâce à : l'IPC – Base 2015 – Ensemble des ménages – France métropolitaine – Nomenclature Coicop : 06.2.1.2 – Médecins spécialistes entre Décembre 2018 et Avril 2021 (INSEE – Série 001764083).

			l'IPC – Base 2015 – Ensemble des ménages – France métropolitaine- Nomenclature Coicop : 06.2.1.1 – Médecins généralistes entre Décembre 2018 et Avril 2021 (INSEE – Série 001764082).
Coûts de suivi médical : Actes biologiques	Tarifs de l'Assurance Maladie (TNB et NABM) (BdM_IT)	€2021	€2021
Coûts de suivi : Actes d'imagerie	Etude [REDACTED]	€2020	Actualisés en €2021 Grâce à l'IPC – Base 2015 – Ensemble des ménages – France métropolitaine – Nomenclature Coicop : 06 – Santé, entre décembre 2018 et avril 2021. (INSEE – Série 001764069).
Coût de suivi : Hospitalisations	Etude [REDACTED]	€2020	Actualisés en €2021 Grâce à l'IPC – Base 2015 – Ensemble des ménages – France métropolitaine – Nomenclature Coicop : 06 – Santé, entre décembre 2018 et avril 2021. (INSEE – Série 001764069).
Coûts de prise en charge des EI	ENCC	€2018	Actualisés en €2021 Grâce à l'IPC – Base 2015 – Ensemble des ménages – France métropolitaine – Nomenclature Coicop : 06 – Santé, entre décembre 2018 et avril 2021. (INSEE – Série 001764069).
Coûts de fin de vie	ENCC MCO, SSR et HAD	€2018	Actualisés en €2021 Grâce à l'IPC – Base 2015 – Ensemble des ménages – France métropolitaine – Nomenclature Coicop : 06 – Santé, entre décembre 2018 et avril 2021. (INSEE – Série 001764069).
Coûts de transports sanitaires	Rapport de l'Inspection Générale des Affaires Sociales (IGAS) de 2016	€2015	Actualisés en €2021 Grâce à l'IPC – Base 2015 – Ensemble des ménages – France métropolitaine – Nomenclature Coicop : 06.2.3.2 – Cures thermales, transport sanitaire et location de matériel thérapeutique entre décembre 2015 et avril 2021 (INSEE – Série 001764088).

Source : dossier technique de l'industriel

Tableau 39. Synthèse des ressources consommées et des coûts unitaires inclus dans le modèle

Ressource	Volume/fréquence	Coût unitaire Coût par cycle	Sources
Coût d'acquisition			
Traitement évalué : nivolumab	240 mg toutes les 2 semaines	2 481,18€/administration	Volume : RCP
	480 mg toutes les 4 semaines	4 962,18€/administration	Valorisation : BdM-IT, Ameli
Coût d'administration			
Coût d'administration en IV	A chaque administration par intraveineuse	347,58 €	Répartition public/privé : étude MINOTAUR (la répartition des chirurgies était considérée comme

			un proxy des administrations au stade adjuvant) (année 2019) (15) Valorisation : ENCC 2018 (GHM code 28Z07Z)
Transport	A chaque administration par intraveineuse	105,04 €	Rapport des Comptes de la Sécurité Sociale (2019)
Coûts de suivi			
Consultation spécialiste :	SSM : – Oncologue : 0, – Urologue : tous les 3 mois. Récidive loco-régionale : – Oncologue : tous les 3 mois, – Urologue : 0, – Anesthésiste 1 fois. Récidive à distance : – Oncologue : tous les 3 mois, – Urologue : 0.	Oncologue : 37,37 € Urologue : 104,22 € Anesthésiste : 93,98 €	Volume : Recommandations de prise en charge de l'AFU Valorisation : Ameli Dépassement : Ameli
Consultation médecin généraliste	À 3 mois puis tous les 6 mois.	32,10 €	Volume : Guide ALD 30 Vessie Valorisation : Ameli Dépassement : Ameli
Test biologique	SSM : Tableau 24. Ressources pour le suivi des patients dans l'état de santé « Survie Sans Maladie » et Tableau 25. Ressources pour le suivi des patients dans les états de santé « Récidive loco-régionale » et « Récidive à distance »	Coût par état de santé pour 4 semaines : – SSM : 49,55€, – RL et RD : 95,18€ Coûts liés à nivolumab : 196,43€ à l'initiation et à l'arrêt.	Volume : Guide ALD 30 Vessie, avis d'expert Valorisation : NABM pour les cotations, tarifs conventionnels pour les valeurs des B, TB
Examens et suivi hospitalier	Examens : Tableau 24. Ressources pour le suivi des patients dans l'état de santé « Survie Sans Maladie » et Tableau 25. Ressources pour le suivi des patients dans les états de santé « Récidive loco-régionale » et « Récidive à distance » Suivi hospitalier : Fréquence déjà considérée dans la valorisation	-	Volume : Recommandations et [REDACTED] Valorisation : CCAM et [REDACTED]
Coût des traitements ultérieurs			
Radiothérapie	Indifférenciée quel que soit le traitement reçu au stade adjuvant.	8 656,20€	Volume : Recommandations Valorisation : ENC 2018 dont transport

Chirurgie	Indifférenciée quel que soit le traitement reçu au stade adjuvant.	9 921,43€	Volume : ██████ Valorisation : ENC 2018 dont transport
Avélumab	Analyse en scénario	Flacon de 10 ml : 856,99 €	Volume : 4 flacons par mois durant la durée de l'étude JAVELIN. Valorisation : BdM-IT, Ameli
Carboplatine-Gemcitabine	Cf. Tableau 26. Ressources pour le suivi des patients selon les traitements administrés du modèle	0€ (Intra GHS)	Volume : Étude ██████ Valorisation : BdM-IT, Ameli
Cisplatine-Gemcitabine		0€ (Intra GHS)	Volume : Étude ██████ Valorisation : BdM-IT, Ameli
MVAC		0€ (Intra GHS)	Volume : Étude ██████ Valorisation : BdM-IT, Ameli
Coûts liés aux événements indésirables			
Traitement évalué : nivolumab	Etude CheckMate 274	Voir Tableau 34. Valorisation des évènements indésirables inclus dans le modèle	Fréquence : Etude Check-Mate 274 Valorisation : ENCC 2018 et Publication Mickisch et al 2010 et recommandations françaises.
Coûts de fin de vie			
Fin de vie	Au cycle précédent le décès	4 364,76 €	ENCC 2018 actualisés en €2021

Source : dossier technique de l'industriel

Tableau 40. Coûts par patient et par état de santé intégrés dans le modèle (€)

Variable	Nivolumab	Surveillance
Etat « Survie sans maladie »		
Coût d'acquisition – par flacon de 24 ml – pour 4 semaines	2 481,18 €	0
Monitoring – appliqué en 1 fois	532,86 €	0
Coût d'administration traitements IV – pour 4 semaines	347,58 €	
Coût de transport (traitements IV) – pour 4 semaines	105,04 €	
Coûts de suivi (1 à 4 ans) – pour 4 semaines	372,70 €	
Coûts de suivi (après 5 ans) – pour 4 semaines	407,24 €	
Etat « Récidive loco-régionale »		
Traitements post-progression	8 656,20 €	
Coût d'une séquence de radiothérapie (5 séances) dont transports (pour ██████ des patients) – appliqué en 1 fois		
Traitements post-progression	9 921,43 €	
Chirurgie (dont transports et visite pré-anesthésique) (pour ██████ des patients) – appliqué en 1 fois		

Traitements post-progression	6 110,37 €
Coût des traitements médicamenteux (pour █████% des patients) – appliqué en 1 fois	
Coûts de suivi – pour 4 semaines	1 778,62 €
Etat « Récidive à distance »	
Coûts de suivi – pour 4 semaines	2 540,33 €
Etat « Décès »	
Coûts de fin de vie (appliqué en 1 fois)	4 364,76 €

Source : dossier technique de l'industriel

4.4. Analyse de l'incertitude

Tableau 41. Analyses de sensibilité relatives aux choix structurants de l'évaluation

	RDCR (€/QALY)	Variation relative du RDCR
Analyse de référence : 26 988 (€/QALY)		
Scénario 1A : 10 ans	43 599	61,6%
Scénario 1B : 20 ans	29 003	7,5%
Scénario 1C : 30 ans	26 228	-2,8%
Scénario 2A : 0%	22 471	-16,7%
Scénario 2B : 4,5%	31 039	15,0%
Scénario 3 : Population simulée à partir des caractéristiques des patients de l'étude █████	31 100	15,2%

Source : dossier technique de l'industriel

Tableau 42. Analyses de sensibilité sur les prix des molécules

	RDCR (€/QALY)	Variation relative du RDCR
Analyse de référence : 26 988 (€/QALY)		
Scénario 13A : Baisse de prix de nivolumab de 5%	25 843	-4,2%
Scénario 13B : Baisse de prix de nivolumab de 10%	24 698	-8,5%
Scénario 13C : Baisse de prix de nivolumab de 20%	22 408	-17,0%

Source : dossier technique de l'industriel

Tableau 43. Paramètres testés dans l'analyse de sensibilité déterministe

Variable	Valeur dans l'analyse de référence	Borne basse de la ASD	Borne haute de la ASD	Source/ justification des valeurs testées en ASD
Choix de modélisation				
Taux d'actualisation	2,5%	0%	4,5%	Recommandation de la HAS

Age moyen	65,20	60,2	70,2	Variation de +/- 20%
Poids corporel moyen	73,25	58,60	87,90	Variation de +/- 20%
Surface corporelle moyenne	1,79	1,43	2,15	Variation de +/- 20%
Valeurs d'efficacité et de survie				
Paramètre de la spline représentant l'efficacité relative de nivolumab	0,92	0,746	1,104	Variation de +/- 20%
Survie dans l'état RL : paramètre de l'exponentielle	0,04	0,032	0,048	Variation de +/- 20%
Survie dans l'état RD : HR de MVAC vs CisGem	0,92	0,74	1,13	Bellmunt et al.
Survie dans l'état RD : paramètre 1 de la spline appliquée à CarbGem	-2,24	-1,79	-2,68	Variation de +/- 20%
Survie dans l'état RD : paramètre 2 de la spline appliquée à CarbGem	0,93	0,75	1,12	Variation de +/- 20%
Survie dans l'état RD : paramètre 2 de la spline appliquée à CarbGem	-0,03	-0,02	-0,04	Variation de +/- 20%
Variables d'utilité				
Utilité en SSM	0,823	0,805	0,861	Intervalle de confiance à 95%
Utilité en RL	0,693	0,647	0,738	Intervalle de confiance à 95%
Utilité en RD	0,664	0,634	0,695	Intervalle de confiance à 95%
Variables de coût				
Coût d'acquisition de Nivolumab	2 481,18€	1 984,92€	2 977,38	Variation de +/- 20%

Coût du test immunohistochimique PD-L1	140,00€	112,00€	160,00€	Variation en fonction de la proportion attendue de patient PD-L1 $\geq 1\%$
Coût d'administration de Nivolumab	399,71€	319,77€	479,65€	Variation de +/- 20%
Coût de prise en charge des EI	259,33€	207,47€	311,20€	Variation de +/- 20%
Coût de suivi en SSM	462,75€	370,20€	555,30€	Variation de +/- 20%
Coût de suivi en RL	1 767,51€	1 414,01€	2 121,02€	Variation de +/- 20%
Coût de suivi en RD	2 518,31€	2 014,65€	3 021,97€	Variation de +/- 20%
Coût de fin de vie	4 364,39€	3 491,51€	5 237,26€	Variation de +/- 20%
Coût des traitements ultérieurs en RL – radiothérapie	9 722,41€	7 777,93€	11 666,89€	Variation de +/- 20%
Coût des traitements ultérieurs en RL – chirurgie	287,50€	230,00€	345,00€	Variation de +/- 20%
Coût des traitements ultérieurs en RL – chimiothérapie				Variation de +/- 20%

Source : dossier technique de l'industriel

Tableau 44. Analyses de sensibilité sur les choix de modélisation

	RDCR (€/QALY)	Variation relative du RDCR
Analyse de référence : 26 988 (€/QALY)		
Scénario 4A : SSM : Fonction spline odds 2 nœuds	27 509	1,9%
Scénario 4B : SSM : Fonction spline normale 1 nœud	28 111	4,2%
Scénario 5A : Mortalité générale appliquée à 4 ans	27 115	0,5%
Scénario 5B : Mortalité générale appliquée à 6 ans	27 132	0,5%
Scénario 5C : Mortalité générale appliquée à 8 ans	27 405	1,5%
Scénario 6A : Probabilité de transition constante dans le temps	27 498	1,9%
Scénario 6B : Probabilités de transition variables (annuelles) au cours du temps à partir de l'étude	28 634	6,1%
Scénario 6C : Probabilités de transition variables (annuelles) au cours du temps à partir de l'étude CheckMate 274 (population ITT)	26 174	-3,0%
Scénario 7 : Survie après une RL : Fonction gamma	26 943	-0,2%

Scénario 8A : Survie RD de l'étude Bellmunt : Fonction spline odds 2 nœuds	26 971	-0,1%
Scénario 8B : Survie RD de l'étude De Santis : Fonction spline hazard 1 nœud	26 965	-0,1%
Scénario 9A : EI dans les deux bras	26 948	-0,1%
Scénario 9B : Coûts des EI non pris en compte	26 851	-0,5%
Scénario 9C : Occurrence doublée des EI de grade 3-4 dans le bras nivolumab	27 096	+0,4%
Scénario 10A : 100% des patients sont traités par cisplatine	26 222	-2,8%
Scénario 10B : 100% des patients sont traités par carboplatine	28 333	5,0%
Scénario 10C : 100% des patients éligibles sont traités par avélumab	26 309	-2,5%
Scénario 11A : Utilités CheckMate 274 (analyse descriptive)	26 988	0,0%
Scénario 11B : Décrément d'utilité lié à la survenue d'un EI	26 995	0,0%
Scénario 11C : Utilités non ajustées sur l'âge moyen	20 837	-22,8%
Scénario 12A : Nivolumab toutes les 2 semaines (100%)	28 396	5,2%
Scénario 12B : Nivolumab toutes les 4 semaines (100%)	25 580	-5,2%
Scénario 14 : SSM : Extrapolation indépendante	28 444	5,4%
Scénario 15A : Diminution de l'efficacité de nivolumab à 24 mois	41 878	55,2%
Scénario 15B : Diminution de l'efficacité de nivolumab à 56 mois	36 676	35,9%
Scénario 16 : Durée de traitement égale à 12 mois	46 397	71,9%

Source : dossier technique de l'industriel

Tableau 45. Paramètres testés dans l'analyse de sensibilité probabiliste et distributions des probabilités

Variables	Distributions	Justification
Variables d'efficacité		
SSM	Distribution normale multivariée, avec corrélation entre les paramètres de forme et d'échelle.	Permet de tenir compte de la corrélation entre les paramètres de la loi. Matrice de covariance calculée sur les données de l'essai pivot
Survie après une RL		
Survie en RD		
HR de la SG en RD	Log-normale	Supérieure à 0 Paramétrée sur la moyenne et l'écart type
Distribution des traitements ultérieurs	Loi de distribution Béta	Permet de maintenir les valeurs dans l'intervalle [0 ; 1] Paramétrée par la moyenne de l'étude Check-Mate 274 et l'écart type égal à 10% de la moyenne
Variables de tolérance		
Fréquence des EI	Loi de distribution Béta	Permet de maintenir les valeurs dans l'intervalle [0 ; 1]

Variables	Distributions	Justification
		Paramétrée par la moyenne de l'étude Check-Mate 274 et l'écart type égal à 10% de la moyenne
Variables d'utilité		
Utilité en SSM	Loi de distribution Béta	Permet de maintenir les valeurs dans l'intervalle [0 ; 1] Paramétrée par la moyenne et l'écart type de l'étude CheckMate 274
Utilité en RL	Loi de distribution Béta	
Utilité en RD	Loi de distribution Béta	
Variables de coût		
Coût d'acquisition	Loi de distribution Gamma	Supérieure à 0 Paramétrée par la moyenne et l'écart type égale à 10% de la moyenne
Coût d'administration	Loi de distribution Gamma	
Coût de suivi en SSM	Loi de distribution Gamma	
Coût de suivi en RL	Loi de distribution Gamma	
Coût de suivi en RD	Loi de distribution Gamma	
Coût de suivi spécifique des traitements	Loi de distribution Gamma	
Coût des soins de fin de vie agrégé	Loi de distribution Gamma	
Coût de prise en charge des EI	Loi de distribution Gamma	

Source : dossier technique de l'industriel

Tableau 46. Résultats de l'analyse de sensibilité déterministe à 25 ans

Paramètres	RDCR (€/QALY)		RDCR : Variation relative (%)	
	Borne basse	Borne haute	Borne basse	Borne haute
Analyse de référence : 26 988 (€/QALY)				
Paramètre de la spline représentant l'efficacité relative de nivolumab (0,746 / 0,92 / 1,104)	22 792	33 466	-15,5%	24,0%
Coût d'acquisition de nivolumab (1984,92 / 2481,18 / 2977,38)	22 408	31 568	-17,0%	17,0%
Âge moyen (60,2 / 65,2 / 70,2)	24 724	30 889	-8,4%	14,5%
Utilité en SSM : bras Nivolumab (0,805 / 0,833 / 0,861)	23 850	28 782	-11,6%	6,6%
Coût dans l'état SSM (370,2 / 462,75 / 555,30)	25 212	28 764	-6,6%	6,6%
Utilité en SSM : bras surveillance	24 944	28 049	-7,6%	3,9%

(0,784 / 0,813 / 0,841)				
Coûts de suivi en RD (2014,65 / 2518,31 / 3021,97)	25 877	28 099	-4,1%	4,1%
Coût des traitements ultérieurs en RL – Radiothérapie (7777,93 / 9722,41 / 11666,89)	26 600	27 375	-1,4%	1,4%
Coût des traitements ultérieurs en RL – chimiothérapie [REDACTED]	26 634	27 341	-1,3%	1,3%
Survie dans l'état RD : HR de MVAC vs CisGem 0,74 / 0,92 / 1,13)	26 587	27 283	-1,5%	1,1%

Source : dossier technique de l'industriel

Tableau 47. Analyses de sensibilité relatives aux choix structurants de l'évaluation complémentaire considérant un horizon temporel de 15 ans

	RDCR (€/QALY)	Variation relative du RDCR
Analyse de référence : 33 401 (€/QALY)		
Scénario 1A : 10 ans	43 599	30,5%
Scénario 1B : 20 ans	29 003	-13,2%
Scénario 1C : 30 ans	26 228	-21,5%
Scénario 2A : 0%	29 028	-13,1%
Scénario 2B : 4,5%	37 201	11,4%
Scénario 3 : Population simulée à partir des caractéristiques des patients de l'étude [REDACTED]	36 724	10,0%

Source : dossier technique de l'industriel

Tableau 48. Analyses de sensibilité sur les choix de modélisation de l'évaluation complémentaire considérant un horizon temporel de 15 ans

	RDCR (€/QALY)	Variation relative du RDCR
Analyse de référence : 33 401 (€/QALY)		
Scénario 4A : SSM : Fonction spline odds 2 nœuds	34 079	2,0%
Scénario 4B : SSM : Fonction spline normale 1 nœud	34 899	4,5%
Scénario 5A : Mortalité générale appliquée à 4 ans	33 558	0,5%
Scénario 5B : Mortalité générale appliquée à 6 ans	33 565	0,5%
Scénario 5C : Mortalité générale appliquée à 8 ans	33 858	1,4%
Scénario 6A : Probabilité de transition constante dans le temps	34 054	2,0%
Scénario 6B : Probabilités de transition variables (annuelles) au cours du temps à partir de l'étude [REDACTED]	35 348	5,8%
Scénario 6C : Probabilités de transition variables (annuelles) au cours du temps à partir de l'étude CheckMate 274 (population ITT)	32 337	-3,2%

Scénario 7 : Survie après une RL : Fonction gamma	33 370	-0,1%
Scénario 8A : Survie RD de l'étude Bellmunt : Fonction spline odds 2 nœuds	33 396	-0,0%
Scénario 8B : Survie RD de l'étude De Santis : Fonction spline hazard 1 nœud	33 375	-0,1%
Scénario 9A : EI dans les deux bras	33 348	-0,2%
Scénario 9B : Coûts des EI non pris en compte	33 218	-0,5%
Scénario 9C : Occurrence doublée des EI de grade 3-4 dans le bras nivolumab	33 546	0,4%
Scénario 10A : 100% des patients sont traités par cisplatine	32 697	-2,1%
Scénario 10B : 100% des patients sont traités par carboplatine	34 610	3,6%
Scénario 10C : 100% des patients éligibles sont traités par avélumab	32 671	-2,2%
Scénario 11A : Utilités CheckMate 274 (analyse descriptive)	33 477	0,2%
Scénario 11B : Décrément d'utilité lié à la survenue d'un EI	33 412	0,0%
Scénario 11C : Utilités non ajustées sur l'âge moyen	26 232	-21,5%
Scénario 12A : Nivolumab toutes les 2 semaines (100%)	35 281	5,6%
Scénario 12B : Nivolumab toutes les 4 semaines (100%)	31 520	-5,6%
Scénario 14 : SSM : Extrapolation indépendante	35 235	5,5%
Scénario 15A : Efficacité relative de nivolumab nulle à partir de 24 mois	42 629	27,6%
Scénario 15B : Efficacité relative de nivolumab nulle à partir de 54 mois	37 799	13,2%
Scénario 16 : Durée de traitement égale à 12 mois	59 324	77,6%

Source : dossier technique de l'industriel

Tableau 49. Résultats de l'analyse de sensibilité déterministe sur les variables du modèle de l'évaluation complémentaire considérant un horizon temporel de 15 ans

Paramètres	RDCR (€/QALY)		RDCR : Variation relative (%)	
	Borne basse	Borne haute	Borne basse	Borne haute
Analyse de référence : 33 401 (€/QALY)				
Paramètre de la spline représentant l'efficacité relative de nivolumab (0,746 / 0,92 / 1,104)	27 830	41 996	-16,7%	25,7%
Coût d'acquisition de nivolumab (1984,92 / 2481,18 / 2977,38)	27 284	39 518	-18,3%	18,3%
Utilité en SSM : bras Nivolumab (0,805 / 0,833 / 0,861)	29 341	35 744	-12,2%	7,0%
Âge moyen (60,2 / 65,2 / 70,2)	31 160	36 557	-6,7%	9,4%
Utilité en SSM : bras surveillance (0,784 / 0,813 / 0,841)	30 717	34 804	-8,0%	4,2%

Coût dans l'état SSM (370,2 / 462,75 / 555,30)	31 632	35 170	-5,3%	5,3%
Coûts de suivi en RD (2014,65 / 2518,31 / 3021,97)	32 023	34 779	-4,1%	4,1%
Coût des traitements ultérieurs en RL – Radiothérapie (7777,93 / 9722,41 / 11666,89)	32 883	33 918	-1,6%	1,5%
Coût des traitements ultérieurs en RL – chimiothérapie [REDACTED]	32 929	33 873	-1,4%	1,4%
Fréquence d'administration toutes les 2 semaines de nivolumab	33 025	33 777	-1,1%	1,1%

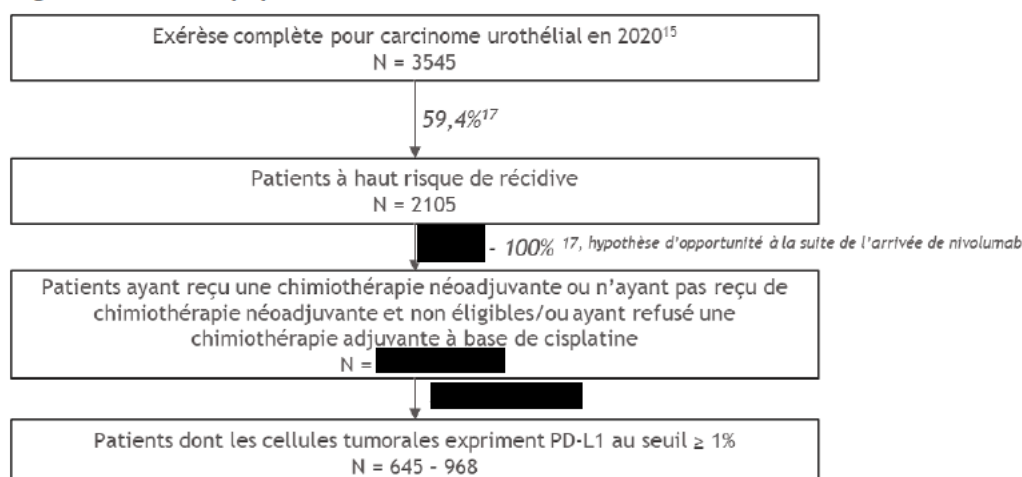
Source : dossier technique de l'industriel

5. Complément à l'analyse d'impact budgétaire

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

Population d'analyse et population cible

Figure 5. Calcul de population cible de nivolumab dans l'indication



Source : dossier technique de l'industriel

5.2. Estimation des coûts

Tableau 50. Coût moyen par patient pour chaque traitement

	Année 1	Année 2	Année 3	Total
Nivolumab				
Coût d'acquisition des traitements (€)	41 932	0	0	41 932
Coût d'administration des traitements (€)	4 854	0	0	4 854
Coût de surveillance (monitoring) lié à nivolumab (€)	533	0	0	533
Coût de prise en charge des EIs (€)	244	0	0	244
Coûts des traitements ultérieurs en RL (€)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Coûts des traitements ultérieurs en RD (€)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Coût de suivi médical dans les états SSM, RL, RD (€)	8 373	8 558	6 464	23 395
Coût des transports sanitaires (€)	2 112	287	232	2 631

Coût de fin de vie (€)	409	553	339	1 302
Reste à charge (€)	-100	-100	-100	-300
Coûts totaux (€)	████	████	████	████
Surveillance				
Coût d'acquisition des traitements (€)	0	0	0	0
Coût d'administration des traitements (€)	0	0	0	0
Coût de surveillance (monitoring) lié à nivolumab (€)	0	0	0	0
Coût de prise en charge des Els (€)	0	0	0	0
Coûts des traitements ultérieurs en RL (€)	████	████	████	████
Coûts des traitements ultérieurs en RD (€)	████	████	████	████
Coût de suivi médical dans les états SSM, RL, RD (€)	11 678	10 628	7 104	29 405
Coût des transports sanitaires (€)	370	299	212	881
Coût de fin de vie (€)	738	826	437	2 001
Reste à charge (€)	-100	-100	-100	-300
Coûts totaux (€)	████	████	████	████

Source : dossier technique de l'industriel

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

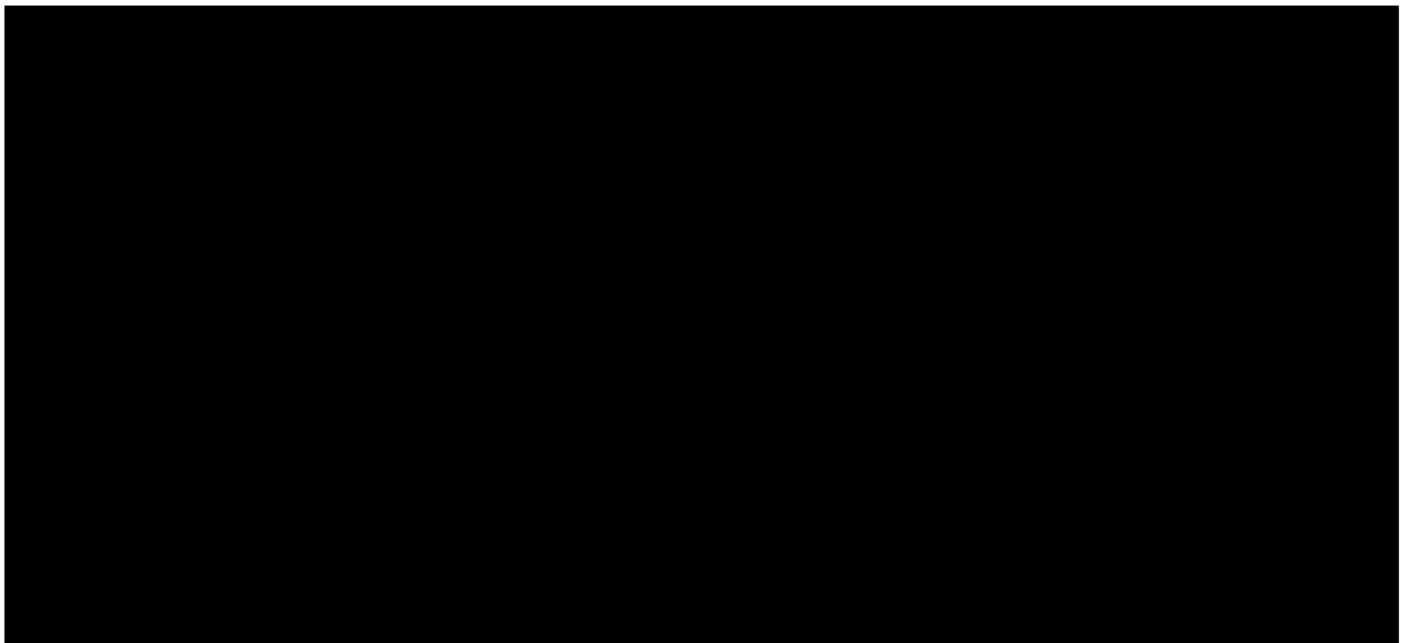
Tableau 51. Résultats associés à la variabilité des 10 paramètres ayant le plus d'impact sur l'impact budgétaire de nivolumab vs. Surveillance dans l'ASD de l'analyse de référence

Paramètres	Base case	Variation	IB borne basse	IB borne haute	% de variation borne basse	% de variation borne haute
Number of radical surgery each year	3646.00	±10	████	████	-10.00%	10.00%
Proportion of patients eligible for nivolumab PD-L1≥1%	88.30%	±10	████	████	-10.00%	10.00%
Proportion of patients at high risk of recurrence	59.40%	±10	████	████	-10.00%	10.00%
Proportion of patients with PD-L1≥1%	████	±10	████	████	-10.00%	10.00%

Nivolumab cost per cycle	2481.18	±10			-9.56%	9.56%
Market share_Niv_Y3		±10			-2.19%	5.69%
Market share_Niv_Y2		±10			-3.77%	3.77%
Market share_Niv_Y1		±10			-2.06%	2.06%
Disease managment cost_DR	2753.67	±10			1.14%	-1.14%
Nivolumab administration cost	382.98	±10			-1.11%	1.11%

Source : dossier technique de l'industriel

Figure 6 Diagramme en tornade de l'analyse de sensibilité déterministe sur les variables du modèle impactant le plus l'impact budgétaire



Source : dossier technique de l'industriel

Tableau 52. Synthèse des résultats cumulés des analyses de sensibilité sur un horizon temporel de 3 ans

Analyse de sensibilité	Coût total (millions d'€)		Coût incrémental (millions d'€)	Coût incrémental (%)	Variation par rapport à l'analyse de référence (%)
	Sans Nivolumab	Avec Nivolumab			
Analyse de référence				+137%	-
Analyses de sensibilité					
Scénario 1 : 5 ans				+113%	+78,2%
Scénario 2 : 12 mois				+217%	+58,1%
Scénario 3A : -10% de parts de marché				+123%	-10,1%

Scénario 3B : +10% de parts de marché	■	■	■	+150%	+9,9%
Scénario 4A : Borne basse de la population cible	■	■	■	+137%	-19,3%
Scénario 4B : Borne haute de la population cible	■	■	■	+137%	+21,1%
Scénario 5A : baisse de prix de 5%	■	■	■	+130%	-4,9%
Scénario 5B : baisse de prix de 10%	■	■	■	+124%	-9,6%
Scénario 5C : baisse de prix de 20%	■	■	■	+110%	-19,2%
Scénario 6A : Toutes les 2 semaines : 100%	■	■	■	+142%	+3,6%
Scénario 6B : Toutes les 4 semaines : 100%	■	■	■	+132%	-3,8%
Scénario 7A : 100% des patients traités par cisplatine	■	■	■	+131%	-0,7%
Scénario 7B : 100% des patients traités par carboplatine	■	■	■	+148%	+1,1%
Scénario 7C : 100% des patients éligibles au stade RD bénéficient d'un traitement de maintenance par avélumab	■	■	■	+117%	-2,3%
Scénario 8A : Coût de suivi en SSM - 10%	■	■	■	+138%	-0,6%
Scénario 8B : Coût en SSM + 10%€	■	■	■	+135%	<1%
Scénario 9A : Coût de suivi en RL -10%	■	■	■	+139%	<1%
Scénario 9B : Coût de suivi en RL +10%	■	■	■	+135%	-0,4%

Scénario 10A : Coût de suivi en RD -10%				+147%	1,1%
Scénario 10B : Coût de suivi en RD +10%				+128%	-1,2%
Scénario 11 : Pa- tients TVES à haut risque 49,4%				+137%	-4,8%
Scénario 12 : Pa- tients TVES à haut risque 69,4%				+137%	+4,9%
Scénario 13 : Coût du test de 54 € pour l'ensemble des pa- tients du scénario « avec nivolumab »				+137%	-0,15%
Scénario 14 : Coût de l'ensemble des tests réalisés pour pouvoir identifier les patients PD-L1≥ 1% (140 €) pour l'ensemble des pa- tients du scénario « avec nivolumab »				+137%	+0,11%

Source : dossier technique de l'industriel.

Tableau 53 Résultats de l'AIB de référence par année et cumulés sur 3 ans, en milliers d'euros

	Année 1	Année 2	Année 3	Total
Scénario sans nivolumab				
Surveillance				
Nombre de nouveaux patients traités, n	822	825	829	2 476
Coût d'acquisition des traitements (milliers d'€)	0	0	0	0
Coût d'administration des traitements (milliers d'€)	0	0	0	0
Coût de surveillance (monitoring) lié à nivolumab (milliers d'€)	0	0	0	0
Coût des EIs (milliers d'€)	0	0	0	0
Coûts des traitements ultérieurs en RL (milliers d'€)				
Coûts des traitements ultérieurs en RD (milliers d'€)				
Coût de suivi médical dans les états SSM, RL, RD (milliers d'€)	9 603,2	17 962,4	24 017,4	51 583,0
Coût de fin de vie (milliers d'€)	606,8	1 288,7	1 653,1	3 548,6
Coût des transports (milliers d'€)	304,3	539,4	719,7	1 563,4
Reste à charge (milliers d'€)	-82,2	-82,5	-82,9	-247,6

Coûts totaux (milliers d'€)	■	■	■	■
Scénario avec nivolumab				
Nivolumab				
Nombre de nouveaux patients traités, n	■	■	■	■
Coût d'acquisition des traitements (milliers d'€)	■	■	■	■
Coût d'administration des traitements (milliers d'€)	1 916,0	3 445,8	3 619,6	8 981,4
Coût de surveillance (monitoring) lié à nivolumab (milliers d'€)	210,3	378,2	397,3	985,9
Coût des Els (milliers d'€)	96,3	173,2	181,9	451,4
Coûts des traitements ultérieurs en RL (milliers d'€)	202,8	391,5	447	1 041,3
Coûts des traitements ultérieurs en RD (milliers d'€)	85,1	168,4	199,4	452,9
Coût de suivi médical dans les états SSM, RL, RD (milliers d'€)	3 305,0	9 055,3	14 654,4	27 014,7
Coût de fin de vie (milliers d'€)	161,6	508,8	831,6	1 502,0
Coût des transports (milliers d'€)	833,4	1 603,4	1 862,7	4 299,5
Reste à charge (milliers d'€)	-39,5	-71	-74,6	-185,0
Coûts totaux (milliers d'€)	■	■	■	■
Surveillance				
Nombre de nouveaux patients traités, n	■	■	■	■
Coût d'acquisition des traitements (milliers d'€)	0	0	0	0
Coût d'administration des traitements (milliers d'€)	0	0	0	0
Coût de surveillance (monitoring) lié à nivolumab (milliers d'€)	0	0	0	0
Coût des Els (milliers d'€)	0	0	0	0
Coûts des traitements ultérieurs en RL (milliers d'€)	324,1	109	74,7	507,8
Coûts des traitements ultérieurs en RD (milliers d'€)	■	■	■	■
Coût de suivi médical dans les états SSM, RL, RD (milliers d'€)	4 993,6	5 835,9	5 212,1	16 041,6
Coût de fin de vie (milliers d'€)	315,5	438,7	343,6	1 097,8
Coût des transports (milliers d'€)	158,2	168,8	155,3	482,3
Reste à charge (milliers d'€)	-42,8	-11,6	-8,3	-62,6
Coûts totaux (milliers d'€)	■	■	■	■

Source : dossier technique de l'industriel

Table des annexes

Documents supports	79
Échange technique avec l'industriel	80

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 19 avril 2022, mis à jour le 13 juin 2022) ;
- Rapport technique « Analyse d'efficience d'Opdivo (nivolumab) » et « Analyse d'impact budgétaire d'Opdivo (nivolumab) (version du 19 avril 2022, mis à jour le 13 juin 2022) ainsi que leurs annexes ;
- Versions électroniques des modèles économiques au format Excel (version du 19 avril 2022, mis à jour le 13 juin 2022) ;
- Réponses aux questions techniques adressées le 13 juin 2022.

Des documents complémentaires ont également été fournis dans le dossier :

- Bibliographies du rapport de présentation et des rapports techniques ;
- Compte-rendu de la rencontre pré-dépôt du 24 juin 2021 ;
- Documents supports.

Annexe 2. Échange technique avec l'industriel

La liste de questions techniques ci-dessous a été adressée à l'industriel. L'industriel a adressé des réponses écrites à la HAS le 13 juin 2022.

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.

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

1. Pouvez-vous indiquer : les chiffres d'affaires annuels attendus à 2 ans (en précisant HT et TTC) pour l'ensemble des indications et l'indication évaluée ? si la dépense moyenne annuelle par patient présentée dans le rapport de présentation est exprimée en HT ou en TTC ? le montant remboursable par an dans l'indication évaluée ?

CHOIX STRUCTURANTS DE L'EVALUATION

Horizon temporel

2. Pouvez-vous nous fournir des analyses complètes (y compris des analyses de sensibilité) à un horizon temporel de 15 ans et des analyses de sensibilité à 10 ans et à 20 ans, en précisant le nombre de patients en vie à la fin de la simulation dans chaque bras ? *Explication : les données cliniques indiquent que, pour le bras nivolumab, moins de la moitié des événements permettant d'estimer la survie sans maladie sont observés, ce qui est à l'origine d'une incertitude sur l'extrapolation à long terme des résultats.*

CHOIX DE MODELISATION

Choix et structure du modèle

3. Pouvez-vous discuter la robustesse de l'hypothèse d'une guérison définitive en l'absence de récurrence à 5 ans, l'étude [REDACTED] ayant un suivi maximal à 6 ans ? Le cas échéant, des analyses testant l'incertitude autour de cette hypothèse, dans le sens d'une guérison plus tardive ou sans hypothèse de guérison, sont attendues.

Probabilités de transition

4. Pouvez-vous préciser la façon dont sont extrapolées les courbes de survie sans maladie des bras nivolumab et placebo et en particulier si une courbe est extrapolée puis un HR est appliqué pour déduire la seconde courbe (en référence à la vérification de l'hypothèse des risques proportionnels et au modèle dépendant), et dans ce cas, préciser quelle courbe est extrapolée et mentionner le HR appliqué, ou si les deux courbes sont extrapolées de façon indépendante avec le même modèle ? Le cas échéant, si un HR est appliqué, une analyse de sensibilité retenant l'extrapolation indépendante à partir d'un même modèle pour les deux bras de traitement est attendue.
5. Pouvez-vous discuter la validité de l'approche retenue pour estimer les probabilités de transition des patients qui ne restent pas dans l'état « survie sans maladie » vers la récurrence loco-régionale, la récurrence à distance et vers le décès à partir de l'étude CheckMate 274 compte-tenu : de
 - l'objectif et des critères de jugement de l'étude CheckMate 274
 - de l'écart de population entre les données mobilisées (ITT) et la population d'analyse (CPS >1%)

- de la maturité des données observées dans l'essai clinique sur les événements d'intérêt.

D'une façon générale, une présentation des données cliniques extraites du CSR et de leur traitement avant intégration dans la modélisation est attendue dans le rapport technique. Les effectifs sur lesquels sont estimés les probabilités de transition (tableau 16) devraient être présentés ainsi que la maturité des données au regard des événements attendus.

6. Pouvez-vous discuter la validité de l'approche retenue pour estimer les probabilités de transition des patients qui ne restent pas dans l'état « récurrence loco-régionale » vers la récurrence à distance et vers le décès à partir de l'étude CheckMate 274 compte-tenu :
 - de l'objectif et des critères de jugement de l'étude CheckMate 274
 - de l'écart de population entre les données mobilisées et la population d'analyse
 - de la maturité des données observées dans l'essai clinique sur les événements d'intérêt.

D'une façon générale, une présentation des données cliniques extraites du CSR et de leur traitement avant intégration dans la modélisation est attendue dans le rapport technique. Les effectifs sur lesquels sont estimés les probabilités de transition (tableau 16) devraient être présentés ainsi que la maturité des données au regard des événements attendus.

Evènements intercurrents

7. Pouvez-vous préciser quelle part des EI de grade 3-4 observés dans l'essai clinique sont pris en compte dans la modélisation pour chaque bras de traitement ? *Explication : sauf erreur de notre part cette information n'est donnée que tous grades confondus (page 72 du rapport technique).*
8. Pouvez-vous préciser la part de patients encore sous traitement au moment du gel de la base de données et, si ce taux est important, proposer une analyse de sensibilité explorant l'incertitude associée à la durée de traitement ?

IDENTIFICATION, MESURE ET VALORISATION DES UTILITES

9. Pouvez-vous discuter le fait que le score d'utilité associé au traitement par nivolumab pour l'état SSM est plus élevé que celui associé au placebo dans le même état au regard des EILT dus au traitement par nivolumab ?
10. Pouvez-vous fournir l'ensemble des éléments relatifs à la régression (variables intégrées, coefficients estimés et seuils de significativité des scores estimés) ? ID

IDENTIFICATION, MESURE ET VALORISATION DES COUTS

11. Pouvez-vous explorer en analyse de sensibilité la non prise en compte des coûts inhérents à la prise en charge des EILT ?
12. Pouvez-vous présenter un tableau synthétisant les coûts par patient intégrés au modèle (par état de santé et par bras de traitement en y distinguant les différents postes de coûts) ? VA

VALIDATION

13. Pouvez-vous nous préciser les modalités d'exercice et le type d'activité des experts cliniciens sollicités dans le conseil scientifique (cf. annexe 13 du guide méthodologique HAS) ?

ANALYSES DE SENSIBILITE

14. Pouvez-vous nous fournir des analyses explorant l'incertitude autour :
 - de l'hypothèse de guérison définitive à 5 ans (cf. question 6)

- du maintien de l'effet traitement au-delà des données observées dans l'essai clinique (Cf. guide méthodologique)
- de l'estimation de la survie sans maladie issue de l'essai clinique

15. Pouvez-vous préciser dans le tableau des résultats de l'analyse de sensibilité déterministe les valeurs des paramètres testés ? il est attendu la présentation de la valeur du paramètre en analyse de référence ainsi que les valeurs relatives aux bornes basse et haute.

Analyse 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.

ESTIMATION DE LA POPULATION CIBLE

16. Pouvez-vous tester, dans une analyse de sensibilité, l'hypothèse selon laquelle la proportion des patients à haut risque de récurrence est la même dans les deux sous-populations (TVIM et TVES) ?

IDENTIFICATION, MESURE ET VALORISATION DES COUTS

17. Dans la mesure que l'introduction de nivolumab est susceptible de produire une modification importante des pratiques courantes dans l'indication concernée, pouvez-vous appliquer le coût du test PD-L1 à tous les patients du scénario avec nivolumab ?

Table des illustrations et des tableaux

Table des figures

Figure 1. Structure du modèle	42
Figure 2. Liste des études incluses dans la méta-analyse en réseau	42
Figure 3. Répartition des événements relatifs à la survie sans maladie, patients PD-L1 $\geq$ 1% de l'étude CheckMate 274	43
Figure 4. Mise en regard de la survie globale de l'étude [REDACTED] (sans chimiothérapie adjuvante) et du modèle	48
Figure 5. Calcul de population cible de nivolumab dans l'indication	72
Figure 6 Diagramme en tornade de l'analyse de sensibilité déterministe sur les variables du modèle impactant le plus l'impact budgétaire	74

Table des tableaux

Tableau 1. Synthèse des réserves sur l'étude d'efficience	5
Tableau 2. Synthèse des réserves sur l'étude d'impact budgétaire	6
Tableau 3. Contexte administratif*	7
Tableau 4. Contexte clinique	7
Tableau 5 : Etudes en cours relatives à OPDIVO dans les carcinomes urothéliaux	9
Tableau 6. Caractéristiques des patients inclus dans les études CheckMate 274 (PD-L1 $\geq$ 1%) et [REDACTED] (TVIM-HR)	41
Tableau 7. Caractéristiques des patients des bras MVAC des études prises en compte dans la méta-analyse	42
Tableau 8. Répartition annuelle des récurrences locales et à distance, dans Mitra et al.	43
Tableau 9. Répartition annuelle des récurrences locales, à distance, et des décès dans le modèle : données implémentées dans le modèle	44
Tableau 10. Répartition annuelle de transition de l'état « Récidive loco-régionale » vers un autre état de santé (population ITT de l'étude CheckMate 274)	44
Tableau 11. Synthèse des hypothèses et des choix de modélisation	44
Tableau 12. Validité externe, comparaison des résultats du modèle (bras surveillance) à ceux de [REDACTED] – Survie sans maladie	47
Tableau 13. Validité externe, mise en regard des résultats du modèle et de ceux de [REDACTED] – Survie après une récurrence à distance	47
Tableau 14. Taux de réponse au questionnaire EQ5D-3L au cours de l'étude CheckMate 274 par traitement et par état de santé, chez les patients dont les cellules tumorales exprimaient PD-L1 $\geq$ 1%.	48
Tableau 15. Posologie de nivolumab dans l'état de santé « Survie Sans Maladie »	49
Tableau 16. Coûts d'acquisition des traitements dans l'état de santé « Survie Sans Maladie »	49

Tableau 17. Distribution des traitements ultérieurs selon le traitement reçu dans l'état de santé « Récidive loco-régionale »	49
Tableau 18. Valorisation de la radiothérapie	49
Tableau 19. Valorisation de la chirurgie	50
Tableau 20. Traitements utilisés en 1L en France, à partir de l'étude [REDACTED]	51
Tableau 21. Posologies des traitements systémiques dans l'état de santé « Récidive à distance »	51
Tableau 22. Répartition en 2019 des chirurgies pour carcinome urothélial, étude MINOTAUR	51
Tableau 23. Coût de l'administration intraveineuse	51
Tableau 24. Ressources pour le suivi des patients dans l'état de santé « Survie Sans Maladie »	52
Tableau 25. Ressources pour le suivi des patients dans les états de santé « Récidive loco-régionale » et « Récidive à distance »	54
Tableau 26. Ressources pour le suivi des patients selon les traitements administrés du modèle	55
Tableau 27. Valorisation des consultations médicales	55
Tableau 28. Valorisation des actes biologiques du bilan initial de pré-traitement et de fin de traitement	55
Tableau 29. Valorisation des actes biologiques du bilan de suivi	56
Tableau 30. Forfaits appliqués aux actes biologiques	57
Tableau 31. Valorisation des actes de biologie médicale	57
Tableau 32. Valorisation des hospitalisations et des actes d'imagerie en vie réelle	57
Tableau 33. Coûts de suivi mensuel implémentés dans le modèle	58
Tableau 34. Valorisation des événements indésirables inclus dans le modèle	58
Tableau 35. Nombre moyen d'hospitalisations d'après l'étude [REDACTED]	59
Tableau 36. Coût de transport	59
Tableau 37. Valorisation des coûts de fin de vie tous lieux de décès confondus	60
Tableau 38. Synthèse des sources de valorisation des coûts	60
Tableau 39. Synthèse des ressources consommées et des coûts unitaires inclus dans le modèle	61
Tableau 40. Coûts par patient et par état de santé intégrés dans le modèle (€)	63
Tableau 41. Analyses de sensibilité relatives aux choix structurants de l'évaluation	64
Tableau 42. Analyses de sensibilité sur les prix des molécules	64
Tableau 43. Paramètres testés dans l'analyse de sensibilité déterministe	64
Tableau 44. Analyses de sensibilité sur les choix de modélisation	66
Tableau 45. Paramètres testés dans l'analyse de sensibilité probabiliste et distributions des probabilités	67
Tableau 46. Résultats de l'analyse de sensibilité déterministe à 25 ans	68
Tableau 47. Analyses de sensibilité relatives aux choix structurants de l'évaluation complémentaire considérant un horizon temporel de 15 ans	69

Tableau 48. Analyses de sensibilité sur les choix de modélisation de l'évaluation complémentaire considérant un horizon temporel de 15 ans	69
Tableau 49. Résultats de l'analyse de sensibilité déterministe sur les variables du modèle de l'évaluation complémentaire considérant un horizon temporel de 15 ans	70
Tableau 50. Coût moyen par patient pour chaque traitement	72
Tableau 51. Résultats associés à la variabilité des 10 paramètres ayant le plus d'impact sur l'impact budgétaire de nivolumab vs. Surveillance dans l'ASD de l'analyse de référence	73
Tableau 52. Synthèse des résultats cumulés des analyses de sensibilité sur un horizon temporel de 3 ans	74
Tableau 53 Résultats de l'AIB de référence par année et cumulés sur 3 ans, en milliers d'euros	76

Références bibliographiques

- Bellmunt J, von der Maase H, Mead GM, Skoneczna I, De Santis M, Daugaard G, et al. Randomized phase III study comparing paclitaxel/cisplatin/gemcitabine and gemcitabine/cisplatin in patients with locally advanced or metastatic urothelial cancer without prior systemic therapy: EORTC Intergroup Study 30987. *J Clin Oncol*. 2012 Apr 1;30(10):1107–13.
- Chevalier J, de Pouvourville G. Valuing EQ-5D using Time Trade-Off in France. *Eur J Health Econ*. 2013 Feb;14(1):57–66.
- De Santis M, Bellmunt J, Mead G, Kerst JM, Leahy M, Maroto P, et al. Randomized phase II/III trial assessing gemcitabine/carboplatin and methotrexate/carboplatin/vinblastine in patients with advanced urothelial cancer who are unfit for cisplatin-based chemotherapy: EORTC study 30986. *J Clin Oncol*. 2012 Jan 10;30(2):191–9.
- European Association of Urolog. EAU Guidelines on Upper Urinary Tract Urothelial Carcinoma. the Netherlands: European Association of Urology. 2021;38.
- European Association of Urology. EAU Guidelines on Muscle-invasive and metastatic bladder Cancer. The Netherlands: European Association of Urology. 2021;94.
- HAS et INCa. Guide ALD 30 Cancer de la vessie. [Internet]. [cited 2021 Nov 16]. Available from: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2010-07/ald_30_lap_vessie_inca_has_web.pdf
- Haute Autorité de Santé. Choix méthodologiques pour l'évaluation économique à la HAS. HAS; 2020.
- Latimer NR. Survival Analysis For Economic Evaluations Alongside Clinical Trials - Extrapolation with Patient-Level Data [Internet]. London: National Institute for Health and Care Excellence (NICE); 2013 [cited 2022 Jan 21]. (NICE Decision Support Unit Technical Support Documents). Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK395885/>
- Mickisch G, Gore M, Escudier B, Procopio G, Walzer S, Nuijten M. Costs of managing adverse events in the treatment of first-line metastatic renal cell carcinoma: bevacizumab in combination with interferon- α 2a compared with sunitinib. *Br J Cancer*. 2010 Jan 5;102(1):80–6.
- Mitra AP, Quinn DI, Dorff TB, Skinner EC, Schuckman AK, Miranda G, et al. Factors influencing post-recurrence survival in bladder cancer following radical cystectomy. *BJU Int*. mars 2012;109(6):846-54.
- Powles T, Park SH, Voog E, Caserta C, Valderrama BP, Gurney H, et al. Avelumab Maintenance Therapy for Advanced or Metastatic Urothelial Carcinoma. *New England Journal of Medicine*. 2020 Sep 24;383(13):1218–30.
- Rapport BMS. Observational study CA209-6J6 (Muscle-invasive bladder cancer in France: Burden of disease on patients who have undergone radical resection, a cohort-based study). 2021 Dec.
- Recommandations françaises du Comité de cancérologie de l'AFU - actualisation 2020–2022 : tumeurs de la voie excrétrice urinaire supérieure [Internet]. 2020 [cited 2021 Nov 4]. Available from: <https://www.urofrance.org/base-bibliographique/recommandations-francaises-du-comite-de-cancerologie-de-lafu-actualisation-15>
- von der Maase H, Sengelov L, Roberts JT, Ricci S, Dogliotti L, Oliver T, et al. Long-term survival results of a randomized trial comparing gemcitabine plus cisplatin, with methotrexate, vinblastine, doxorubicin, plus cisplatin in patients with bladder cancer. *J Clin Oncol*. 2005 Jul 20;23(21):4602–8.

Abréviations et acronymes

ACE	Analyse coût-efficacité
ACU	Analyse coût-utilité
AFU	Association française d'urologie
ALD	Affection de longue durée
AMM	Autorisation de mise sur le marché
ASD	Analyse de sensibilité déterministe
ASMR	Amélioration du service médical rendu
ASP	Analyse de sensibilité probabiliste
AV	Année de vie
CA	Chiffre d'affaires
CCAM	Classification commune des actes médicaux
CEESP	Commission d'évaluation économique et de santé publique
CNEDIMTS	Commission nationale d'évaluation des dispositifs médicaux et des technologies de santé
CUIM	Carcinome urothélial infiltrant le muscle
DFS	Disease-free survival
EAU	European Association of Urology
EI	Evènement indésirable
ENCC	Echelle nationale des coûts
ESMO	European Society for Medical Oncology
GHM	Groupe homogène de malades
GHS	Groupe homogène de séjours
HAD	Hospitalisation à domicile
HAS	Haute Autorité de santé
HD-MVAC	Méthotrexate + vinblastine + doxorubicine + cisplatine dose dense
HR	Hazard-ratio
HT	Hors taxe
IPC	Indice des prix à la consommation
ITT	Intention de traiter
MCO	Médecine chirurgie obstétrique
MMMR	Modèle mixte à mesures répétées

MVAC	Méthotrexate + vinblastine + doxorubicine + cisplatine
NABM	Nomenclature des actes de biologie médicale
PD-L1	Programmed death-ligand 1
PMSI	Programme de médicalisation des systèmes d'information
QALY	Quality-adjusted life year (i.e. année de vie pondérée par la qualité)
RD	Récidive à distance
RDCR	Ratio différentiel coût-résultat
RL	Récidive loco-régionale
SEM	Service évaluation des médicaments
SG	Survie globale
SMR	Service médical rendu
SSM	Survie sans maladie
TNB	Table nationale de biologie
TTC	Toutes taxes comprise
TVES	Tumeur de la voie excrétrice supérieure
TVIM	Tumeur de vessie infiltrant le muscle
TVIM-HR	Tumeur de vessie infiltrant le muscle - haut risque de récurrence

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

