
ÉVALUER

LES TECHNOLOGIES DE SANTÉ

AVIS ECONOMIQUE

PADCEV (enfortumab vedotin)

Carcinome urothélial localement avancé ou métastatique, ayant reçu précédemment une chimiothérapie à base de sels de platine et un anti-PD1/PD-L1

Validé par la CEESP le 11 octobre 2022

Sommaire

1. Avis de la CEESP relatif aux produits de santé	4
1.1. Avis de la CEESP	4
1.1.1. Sur le contexte	4
1.1.2. Sur l'analyse de l'efficience	5
1.1.3. Sur l'analyse d'impact budgétaire	6
1.1.4. Conclusion de la commission	6
1.1.5. Données complémentaires	6
1.2. Synthèse des réserves émises par la CEESP	6
2. Complément A. Contexte de la demande	8
3. Tableaux de synthèse	11
3.1. Étude d'efficience : synthèse de l'analyse critique	11
3.2. Étude d'efficience : synthèse des résultats et de l'analyse de l'incertitude	25
4. Compléments de l'analyse de l'efficience	28
4.1. Choix structurants	28
4.1.1. Sélection des comparateurs	28
4.2. Modélisation	30
4.2.1. Population simulée	30
4.2.2. Structure du modèle	35
4.2.3. Estimation des courbes de survies	37
4.3. Mesure et valorisation des états de santé en utilité	46
4.4. Mesure et valorisation des coûts	48
4.4.1. Coûts d'acquisition	48
4.4.2. Coûts d'administration	50
4.4.3. Suivi de la maladie	50
4.4.4. Traitement ultérieurs (analyse de sensibilité uniquement)	60
4.4.5. Prise en charge des événements indésirables	61
4.4.6. Soins palliatifs	64
4.4.7. Synthèse des coûts par cycle	65
4.4.8. Validation	69
4.5. Présentation des résultats et exploration de l'incertitude	70
4.5.1. Résultats dans l'analyse de référence	70
4.5.2. Analyse de l'incertitude dans l'analyse de référence	73
Table des annexes	78
Table des illustrations et des tableaux	84

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 Astellas Pharma France, soutient une demande de première inscription de PADCEV (enfortumab vedotin) sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et des médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services publics

La demande de remboursement concerne la population des patients adultes atteints de carcinome urothélial localement avancé ou métastatique, ayant reçu précédemment une chimiothérapie à base de sels de platine et un inhibiteur du récepteur de mort programmée-1 ou un inhibiteur du ligand du récepteur de mort programmée-1. La demande de remboursement est superposable à l'indication de l'AMM obtenue le 13/04/2022 en procédure centralisée.

L'industriel estime la population cible à 2 915 patients par an maximum.

Les prix d'accès précoce étaient de 1 011 € HT pour le flacon de 30 mg et 674 € HT pour le flacon de 20 mg.

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) dans la stratégie thérapeutique ;
- un RDCR de 198 796 €/QALY versus un bras comparateur unique (bras DPV) composé des chimiothérapies à base de taxanes (docétaxel, paclitaxel) et de la vinflunine, aux prix de [REDACTED] € pour le flacon de 30 mg et de [REDACTED] € pour le flacon de 20 mg retenus dans la modélisation.

Le chiffre d'affaires prévisionnel de PADCEV (enfortumab vedotin) pour l'ensemble de ses indications est estimé par l'industriel à [REDACTED] d'euros TTC sur la période correspondant à la 2^e année pleine de commercialisation.

L'industriel revendique une incidence sur l'organisation des soins.

1.1.1.3. Autres indications et extensions à venir

L'industriel mentionne que plusieurs études sont en cours et sont susceptibles de donner lieu à des extensions d'indication concernant le cancer urothélial, le carcinome urothélial localement avancé ou métastatique, le cancer de la vessie infiltrant le muscle, une tumeur solide localement avancé ou métastatique.

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

Aucune contribution d'association de patients n'a été transmise dans le cadre de l'évaluation de ce dossier en droit commun. Néanmoins, une contribution d'association de patients a été transmise dans le cadre de l'accès précoce.

1.1.2. Sur l'analyse de l'efficience

L'objectif de l'analyse développée par l'industriel est d'établir l'efficience d'enfortumab vedotin (EV) dans la stratégie thérapeutique de prise en charge de l'indication qui fait l'objet de la demande de remboursement.

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 4 réserves mineures (cf. tableau de synthèse des réserves).

1.1.2.2. En ce qui concerne l'efficience

Au prix revendiqué, sur un horizon temporel de 5 ans, et selon les hypothèses retenues dans la modélisation, la comparaison d'EV à DPV aboutit à :

- un surcoût total actualisé de 63 220 € par patient, résultant du différentiel entre les coûts totaux actualisés s'élevant à 73 955 € pour le bras EV et à 10 735 € pour le bras DPV. Les coûts du bras EV sont portés à ■■■ % par l'acquisition du produit ;
- un gain de santé actualisé de 0,33 années de vie (AV) et de 0,32 années de vie ajustées sur la qualité de vie (QALY), résultant du différentiel entre les bénéfices cliniques de 1,16 QALY pour le bras EV et 0,85 QALY pour le bras DPV ;
- un RDCR de 194 269 €/AVG et de 198 796 €/QALY.

Les analyses de sensibilité déterministes sur les hypothèses et choix de modélisation indiquent que les choix relatifs à l'acquisition d'EV (coûts d'acquisition et intensité de dose), à la valorisation économique de l'administration de traitements post-progression, à l'estimation du différentiel d'utilité entre les états pré- et post-progression, et à la modélisation de la survie globale sont ceux dont l'impact sur les résultats est le plus important.

Les analyses de sensibilité déterministes sur la variabilité des paramètres indiquent que le poids moyen, les coûts d'administration et les scores d'utilité associés aux états de santé sont les paramètres dont l'impact sur les résultats est le plus important.

L'analyse de sensibilité probabiliste sur la variabilité des paramètres indique que pour une disposition à payer d'environ 241 000 € par QALY, le traitement par EV a une probabilité de 80% d'être efficient.

La portée de l'analyse de l'efficience et les résultats produits sont limités notamment par les données cliniques comparatives à disposition issues exclusivement de l'essai pivot EV-301.

- Le choix des options thérapeutiques comparées couvre environ 50% de la prise en charge actuelle française, correspondant aux traitements recommandés dans l'indication : les chimiothérapies à base de taxanes en monothérapie (docétaxel et paclitaxel) et la vinflunine. Les options non couvertes sont des options thérapeutiques faiblement prescrites et non recommandées dans l'indication visée ainsi que les soins de supports, actuellement administrés à 37% des patients d'après les données de l'étude EVEREST. Il n'est pas attendu que l'intégration des soins de supports modifie la frontière d'efficience et par conséquent la comparaison d'EV à DPV.
- Compte-tenu des critères d'inclusion dans l'essai pivot EV-301, les patients ayant un score de statut de performance ECOG supérieur à 1 ne sont pas représentés dans la population sur laquelle repose la simulation, alors que les données d'utilisation recueillies dans la cadre de l'accès précoce indiquent que 16,5% des patients qui bénéficient du produit ont un score ECOG égal à 2.

1.1.3. Sur l'analyse d'impact budgétaire

Selon les termes de l'accord cadre du 5 mars 2021 conclu entre le CEPS et le Leem, lorsque le CA prévisionnel en 2^e année de commercialisation est estimé inférieur à 50 millions d'euros, le choix d'intégrer dans le dossier une analyse d'impact budgétaire est laissé à la libre appréciation de l'industriel. Dans le cadre de ce dossier, aucune analyse d'impact budgétaire n'a été fournie par l'industriel.

1.1.4. Conclusion de la commission

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

- Aux prix retenus dans la modélisation, enfortumab vedotin est associé à un RDCR de 198 796 € par QALY gagné (194 269 €/AV gagnée) versus les chimiothérapies à base de taxanes (docétaxel, paclitaxel) et la vinflunine, sur un horizon temporel de 5 ans ;
- La probabilité qu'enfortumab vedotin soit l'intervention la plus coût-efficace est de 80% pour un seuil de disposition à payer de 241 000 €/QALY ;
- Le coût total d'enfortumab vedotin est principalement porté par le coût d'acquisition du produit (■ % du coût total). A titre indicatif, et toute chose égale par ailleurs, des diminutions de ■ % et ■ % du prix retenu dans la modélisation sont associées à des diminutions respectives du RDCR de 29% et de 42% s'établissant alors à 140 430 €/QALY et 115 417 €/QALY.
- L'incertitude générée par les choix méthodologiques retenus dans la modélisation et par la variabilité des paramètres a été testée au travers des analyses en scénario et des analyses de sensibilité déterministes et probabilistes.
- L'analyse économique et ses résultats sont limités notamment par les données cliniques disponibles. D'une part, les soins de supports, alternative considérée pour une partie des patients de l'indication, ne figurent pas parmi les options comparées. Et d'autre part, l'état de santé général de la population simulée est restreint aux patients dont le score ECOG est de 0 ou 1, alors que l'AMM n'est pas restreinte sur ce critère.

1.1.5. Données complémentaires

Considérant les sources d'incertitude identifiées, les résultats de l'analyse de l'efficience ont besoin d'être corroborés par des données recueillies en vie réelle, visant notamment à documenter l'utilisation du produit en vie réelle et les caractéristiques de la population traités par PADCEV, ainsi que la prise en charge des patients notamment selon leur état de santé dans l'indication.

1.2. Synthèse des réserves émises par la CEESP

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

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

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

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

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

Libellé de la réserve	-	+	++
Modélisation			
Population simulée			
Représentativité de la population simulée à la population française de l'indication limitée par l'absence de patients ayant un score ECOG supérieur à 1.	-		
Evènements indésirables			
Non-ajustement sur la durée de résolution des EI (pour certains, supérieure à un cycle) s'agissant de leur impact sur l'utilité.	-		
Mesure et valorisation des états de santé			
Absence d'exploration de l'incertitude ou a minima de discussion de l'impact sur les résultats des données manquantes concernant l'estimation du score d'utilité de l'état survie post-progression.	-		
Analyses de sensibilité			
Absence de conduite d'analyse de sensibilité déterministe relative à la spécification des paramètres des fonctions paramétriques suivies par les courbes de SSP et de durée de traitement.	-		

2. Complément A. Contexte de la demande

Tableau 2. Contexte administratif*

Objet	Description
Traitement	PADCEV 20mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion, flacon en verre de type I de 10mL PADCEV 30mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion, flacon en verre de type I de 10 mL
Laboratoire	Astellas Pharma FRANCE
Domaine thérapeutique	Oncologie – carcinome urothélial
Motif de l'examen	Primo-inscription
Listes concernées	Spécialités remboursables aux assurés sociaux Collectivités et divers services publics (CSP L.5123-2)
Indication de l'AMM	AMM centralisée en date du 13/04/2022 En monothérapie dans le traitement des patients adultes atteints de carcinome urothélial localement avancé ou métastatique, ayant reçu précédemment une chimiothérapie à base de sels de platine et un inhibiteur du récepteur de mort programmée-1 ou un inhibiteur du ligand du récepteur de mort programmée-1.
Indication demandée au remboursement	En monothérapie dans le traitement des patients adultes atteints de carcinome urothélial localement avancé ou métastatique, ayant reçu précédemment une chimiothérapie à base de sels de platine et un inhibiteur du récepteur de mort programmée-1 ou un inhibiteur du ligand du récepteur de mort programmée-1.
SMR revendiqué	Important
ASMR revendiquée	III dans la stratégie thérapeutique
Statut particulier	Non concerné
Accès dérogatoire	Autorisations d'accès compassionnel (AAC) délivrées depuis juillet 2021 dans l'indication demandée au remboursement (178 patients traités au 10/11/2021). Autorisation d'accès précoce obtenue le 16/06/2022 dans l'indication demandée au remboursement.
Prix d'accès dérogatoire	Coût pour une dose de 30 mg : 1 011 € HT Coût pour une dose de 20 mg : 674 € HT
Population cible	Population cible : 2 915 patients par an maximum
Dépense moyenne/patient	Dépense moyenne annuelle : ████████ € TTC
Montant remboursable CA annuel	Montant remboursable dans l'indication : ████████ d'euros TTC ████████ d'euros HT) en 2 ^e année de commercialisation
Commercialisation et prise en charge à l'étranger dans l'indication, telle que déclarée par l'industriel	Allemagne ████████ € HT par flacon de 30mg et ████████ € HT par flacon de 20mg Espagne : non commercialisé Italie : non commercialisé Royaume-Uni : commercialisé

AMM : autorisation de mise sur le marché ; ASMR : amélioration du service médical rendu ; ATU : autorisation temporaire d'utilisation ; CA : chiffre d'affaire ; 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 3. Contexte clinique

Objet	Description (source industrielle)
Mécanisme d'action du produit évalué	Le principe actif du PADCEV est l'enfortumab vedotin. Il s'agit d'un conjugué anticorps-médicament ciblant la nectine-4, une protéine d'adhésion située à la surface des cellules urothéliales cancéreuses. Il comprend un anticorps de type IgG1 kappa humain, conjugué à l'agent de perturbation des microtubules monométhylauristatine E (MMAE). Ce médicament entraîne une libération de la MMAE qui déstabilise le réseau de microtubules au sein de la cellule engendrant ainsi la mort cellulaire par apoptose.
Pathologie concernée	Le cancer urothélial est une maladie grave, rare et invalidante. En France, 13 074 nouveaux cas de cancer de vessie ont été diagnostiqués en 2018 (avec 5 335 décès), dont 81 % chez l'homme. Il s'agit d'un cancer rare avant 50 ans¹. Il occupe la 4^{ème} place en incidence et le 7^{ème} rang des décès tous cancers confondus². Les tumeurs de vessie sont le plus souvent des carcinomes urothéliaux (carcinome à cellules transitionnelles noté dans 90% des cas). Les tumeurs de la vessie infiltrantes du muscle (TVIM) représentent 20 à 30% des diagnostics³. Le cancer urothélial est une maladie qui engage le pronostic vital, et invalidante dont les complications détériorent de manière importante la qualité de vie des patients.
Prise en charge thérapeutique	Selon l'ESMO, après rechute d'un traitement par une chimiothérapie à base de sels de platine et d'un traitement par immunothérapie (anti-PD1 ou anti-PD-L1), les alternatives disponibles sont l'enfortumab vedotin, les chimiothérapies à base de taxanes (docétaxel, paclitaxel), la vinflunine.
Place revendiquée dans la stratégie thérapeutique	Traitement de première intention chez les patients adultes atteints de carcinome urothélial localement avancé ou métastatique, ayant reçu précédemment une chimiothérapie à base de sels de platine et un inhibiteur du récepteur de mort programmée-1 ou un inhibiteur du ligand du récepteur de mort programmée-1.

Tableau 4. Essais cliniques en cours

Nom de l'étude	Schéma de l'étude	Disponibilité des données
Cancer urothélial		
EV 103	A randomized, multi-cohort, open-label, multicenter study, global, phase 1 of Enfortumab Vedotin (ASG-22CE) as Monotherapy or in Combination With Other Anticancer Therapies for the Treatment of Urothelial Cancer	31 juillet 2023
Carcinome urothélial localement avancé ou métastatique		
EV 302	An Open-label, Randomized, Controlled Phase 3 Study of Enfortumab Vedotin in Combination With Pembrolizumab Versus Chemotherapy Alone in Previously Untreated Locally Advanced or Metastatic Urothelial Cancer	30 novembre 2023
Cancer de la vessie infiltrant le muscle		
EV 303/KEYNOTE 905	A Randomized, open-label Phase 3 Study Evaluating Cystectomy With Perioperative Pembrolizumab and Cystectomy With Perioperative Enfortumab Vedotin and Pembrolizumab Versus Cystectomy Alone in Cisplatin-Ineligible Participants With Muscle-Invasive Bladder Cancer	15 décembre 2027
EV 304/KEYNOTE B15	A Phase 3, Randomized, Open-label Study to Evaluate Perioperative Enfortumab Vedotin Plus Pembrolizumab (MK-3475) Versus Neoadjuvant	23 juin 2026

¹ Santé Publique France – INCa. Disponible en ligne : <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-ettraumatismes/cancers/cancer-du-sein/documents/rapport-synthese/estimations-nationales-de-l-incidence-et-de-lamortalite-par-cancer-en-france-metropolitaine-entre-1990-et-2018-volume-1-tumeurs-solides-etud> (consulté le 14 janvier 2022)

² Rouprêt M., et al, « Recommandations française du Comité de cancérologie de l'AFU - actualisation 2020-2022 : tumeurs de la vessie, » Progrès en urologie, vol. 30, pp. S78-S135, 2020.

³ HAS. Guide ALD – Cancer de la vessie – Mai 2010

Nom de l'étude	Schéma de l'étude	Disponibilité des données
	Gemcitabine and Cisplatin in Cisplatin-eligible Participants With Muscle-invasive Bladder Cancer	
Tumeur solide localement avancé ou métastatique		
EV-202	An Open-label, Multicenter, Multicohort, Phase 2 Study to Evaluate Enfortumab Vedotin in Subjects With Previously Treated Locally Advanced or Metastatic Malignant Solid Tumors	30 avril 2024

3. Tableaux de synthèse

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

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM	Réserve
Objectif		
Évaluer l'efficience de PADCEV (enfortumab vedotin, EV) comparativement aux stratégies thérapeutiques utilisées actuellement dans la prise en charge des patients adultes atteints de carcinome urothélial localement avancé ou métastatique, ayant reçu précédemment une chimiothérapie à base de sels de platine et un inhibiteur du récepteur de mort programmée-1 ou un inhibiteur du ligand du récepteur de mort programmée-1.	L'objectif de l'évaluation économique est cohérent avec la demande de remboursement et à l'AMM,	Aucune
Choix structurants		
Type d'analyse : ACE + ACU	Conforme aux recommandations méthodologiques.	Aucune
Perspective : restreinte au système de santé	Conforme aux recommandations méthodologiques.	Aucune
Horizon temporel : durée déterminée de 5 ans Le choix de l'horizon temporel repose sur : – Les données de survies publiées dans l'indication, faisant état notamment d'une survie à 5 ans comprise entre 5% et 17 % ; – L'identification des analyses médico-économiques du pembrolizumab (carcinome urothélial, localement avancé ou métastatique après chimiothérapie à base de sel de platine uniquement) dans le cadre de son évaluation par la CEESP, et de la vinflunine (carcinome urothélial à cellules transitionnelles avancé ou métastatique) par le NICE (1), retenant toutes deux un horizon temporel à durée déterminée de 5 ans ; – La consultation d'experts. <i>Analyses de sensibilité : 4 ans (RDCR +6%), 10 ans (RDCR -7%)</i>	Au regard des éléments présentés, le choix d'un horizon temporel de durée déterminée fixée à 5 ans constitue un arbitrage acceptable.	
Actualisation : 2,5% <i>Analyses de sensibilité : 0% (RDCR -2%), 4% (RDCR +1%)</i>	Conforme aux recommandations méthodologiques.	Aucune

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM	Réserve
Population d'analyse : correspond à la population pour laquelle le remboursement est sollicité, à savoir les patients adultes atteints de carcinome urothélial localement avancé ou métastatique, ayant reçu précédemment une chimiothérapie à base de sels de platine et un inhibiteur du récepteur de mort programmée-1 ou un inhibiteur du ligand du récepteur de mort programmée-1. Sous-population d'analyse : aucune analyse en sous-population n'a été menée	Conforme aux recommandations méthodologiques, la population d'analyse correspond à l'indication pour laquelle une ASMR III est revendiquée.	Aucune
Options comparées : Aucun médicament ne dispose d'une AMM superposable à celle d'EV dans l'indication visée, soit après une chimiothérapie à base de sels de platine et un inhibiteur du récepteur de mort programmée-1 ou un inhibiteur du ligand du récepteur de mort programmée-1. L'identification des interventions comparées a reposé sur les recommandations de prise en charge de l'ESMO (2) préconisant les chimiothérapies à base de taxanes (docétaxel et paclitaxel) et la vinflunine. La sélection des interventions a été mise en regard avec l'observation de la pratique clinique courante dans la population de l'indication à travers l'étude EVEREST conduite en France notamment, portant sur la prise en charge des patients atteints d'un carcinome urothélial métastatique uniquement et ayant reçu un traitement à base de sels de platine et un anti-PD1/PD-L1, entre novembre 2020 et avril 2021, et la disponibilité de données cliniques comparatives. La synthèse de l'identification et de la sélection des options thérapeutiques par l'industriel est présentée en complément (cf. Tableau 5). L'ESMO recommande également l'erdafitinib, reçu par 4% des patients de l'indication visée, pour les patients présentant une mutation FGFR. Ce traitement est pris en charge à titre dérogatoire mais ne dispose pas d'un prix public En l'absence de données comparatives avec l'un des bras retenus en analyse de référence, les soins de support, représentant 37% des alternatives thérapeutiques de l'étude EVEREST (population française) ont été exclus de l'analyse. L'industriel estime que les soins de support (BSC) sont assimilables à des soins palliatifs, réservés aux patients dont l'état est dégradé, et qu'ils sont inclus dans l'analyse à travers l'intégration du poste de coûts des soins palliatifs. Les interventions retenues dans l'analyse sont :	– Le choix des options retenues est étayé. – Compte-tenu de l'exclusion dans l'analyse de référence des soins de support, d'agents chimiothérapeutiques, de thérapies ciblées et d'immunothérapies, les interventions comparées retenues ne couvrent pas entièrement le périmètre de la prise en charge de l'indication évaluée en France telle que décrite par l'étude EVEREST, seule 50% environ de la prise en charge actuelle étant couverte. • L'argumentaire soutenant l'exclusion des soins de support (option la plus fréquente parmi les options non couvertes) semble avoir été développé pour pallier l'absence de données ne permettant pas l'intégration du BSC en analyse de référence. Toutefois, l'intégration des soins de support à titre informatif, à travers une analyse exploratoire reposant sur des hypothèses et choix du laboratoire fragiles et non validés, positionne les BSC au sud-ouest de DPV. La comparaison quantitative de DPV aux soins de support issue de cette analyse ne pourrait être validée et interprétée, néanmoins il est observé que la validité de l'expression d'un RDCR d'EV en comparaison à DPV n'est pas questionnée. • L'exclusion des autres traitements observés (agents chimiothérapeutiques, thérapies ciblées et immunothérapies), non recommandés dans l'indication et faiblement utilisés – bien que la faible utilisation en pratique ne constitue pas à elle seule un argument suffisant – est acceptable – Ainsi, bien que les options thérapeutiques retenues dans l'analyse ne couvrent pas l'ensemble de la prise en charge observée actuellement dans l'indication visée, les traitements systémiques recommandés sont couverts, et s'agissant spécifiquement des soins de supports administrés à 37% des patients, il n'est pas attendu que leur intégration à l'analyse invalide la comparaison d'EV à DPV et par conséquent les résultats de l'analyses. – Le choix de considérer un unique bras comparateur regroupant docétaxel, paclitaxel et vinflunine, sans pondération selon le taux d'utilisation en France, constitue un choix acceptable.	Aucune

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM	Réserve
- Intervention évaluée : enfortumab vedotin (EV) - Interventions comparées : chimiothérapies en monothérapie à base de taxane (docétaxel et paclitaxel) et vinflunine, dont les données d'efficacité sont <i>poolées</i> dans un unique bras dénommé DPV. <i>Analyse complémentaire exploratoire : intervention comparée supplémentaire : soins de support (RDCR DPV vs. BSC 33 938 €/QALY et RDCR EV vs. DPV 198 796 €/QALY)</i>		
Modélisation		
Population simulée : les caractéristiques à l'entrée du modèle correspondent à la population en intention de traiter de l'essai clinique EV-301 (gel des données au 30 juillet 2021) : âge moyen : 66,7 ans, ratio hommes/femmes : 3,4, score ECOG 0 : 40,1% et score ECOG 1 : 59,9%, poids moyen : 73,9 kg (cf. Tableau 6 en complément). Analyse de la représentativité : l'analyse de la représentativité de la population d'analyse à la population française repose sur deux études ainsi que sur les données de l'accès compassionnel et de l'accès précoce (cf. Tableau 7) : - Etude EVEREST : étude en vie réelle selon la méthodologie Delphi Panel basée sur 5 pays européens dont la France, entre novembre 2020 et avril 2021, portant sur la prise en charge des patients atteints d'un carcinome urothélial métastatique uniquement et ayant reçu un traitement à base de sels de platine et un anti-PD1/PD-L1. - Etude EVOLVE : analyse rétrospective, longitudinale de 2017 à 2020 des données d'hospitalisations issues du Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information (PMSI) chez des patients hospitalisés à la suite d'un carcinome urothélial localement avancé ou métastatique ayant reçu une séquence de traitement incluant une chimiothérapie et un traitement par anti-PD1/PD-L1. - Données d'accès compassionnel jusqu'au 10 novembre 2021 (N= 176 patients). - Données d'accès précoce disponibles entre le 8 juillet 2022 et le 8 septembre 2022 (N= 194 patients). L'industriel note que les patients inclus dans l'essai EV-301 (population ITT européenne et cohorte française) étaient légèrement plus jeunes que les patients inclus dans l'étude EVEREST et EVOLVE. La principale différence repose sur l'absence de patients ayant un score ECOG ≥ 2 dans l'essai EV-301,	Les données de l'accès précoce montrent que les patients sont en moins bon état de santé en pratique courante que dans l'essai clinique, (patient ayant un score ECOG égal à 2 16,5% vs. 0%). L'absence totale de patients avec un score ECOG supérieur à 1 dans l'essai clinique limite la transposabilité des résultats de l'essai clinique à la pratique courante pour une population cible comprenant notamment des patients dont l'état de santé est plus dégradé. Au-delà du statut de performance, les patients inclus dans l'étude EV-301 apparaissent globalement comparables à ceux de la population française de l'indication, bien que la population simulée soit plus jeune que la population française attendue en pratique courante.	Mineure

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM	Réserve
alors qu'ils sont 11,5% (n=47/417 EU5) dans l'étude EVEREST, 1,7% (n=3/176) dans l'accès compassionnel, et 16,5% (n=32/194) l'accès précoce.		
Modèle : Modèle de survie partitionnée Etats du modèle : 3 états de santé (cf. Figure 1 en complément) : – « Survie sans progression » (SSP) – « Survie post-progression » (SPP) – « Décès »	Le modèle de survie partitionnée est adapté lorsque la répartition des individus entre les états de santé du modèle en fonction du temps peut être directement observée dans l'essai clinique pour la majorité des événements d'intérêt, ou extrapolée avec un degré de certitude raisonnable à partir de ces mêmes données. Le choix du modèle et des 3 états de santé sont cohérents avec la maturité des données collectées dans l'essai clinique et des gains de EV sur la survie et avec l'histoire naturelle de la maladie.	Aucune
Événements intercurrents Evènements indésirables (EI) : – Le modèle prend en compte les EI de grade supérieur ou égal à 3, observés dans l'essai pivot EV-301, et survenus dans au moins un des deux bras de traitement chez au moins 2% des patients traités (cf. Tableau 8 en complément). – Les fréquences associées aux EI ont été estimées en tenant compte de la récurrence, c'est-à-dire en divisant pour chaque EI le nombre total d'événements observés pour chaque patient par le nombre total d'EI observés dans le bras EV et le bras DPV (cf. Tableau 15 en complément). – Les coûts et les désutilités associés aux EI liés aux traitements sont comptabilisés au premier cycle de traitement et sont considérés comme des événements ponctuels résolus avant toute progression de la maladie. Arrêts de traitement : – Les traitements considérés dans l'essai clinique ont été administrés jusqu'à progression radiologique de la maladie ou jusqu'à la rencontre d'un autre critère d'arrêt de traitement ou de fin d'étude. – Compte tenu de la maturité des données des durées de traitements disponibles (à la fin de l'essai, 1,6% patients du bras DPV et 2,79% du bras EV étaient encore traités), les courbes de durées de traitement ont été utilisées dans le modèle (cf. Figure 2 en complément). Traitement post-progression : non pris en compte dans l'analyse de référence.	Evènements indésirables : la prise en compte des EI de grade supérieur ou égal à 3 observés dans l'essai EV-301 est acceptable. Le choix d'appliquer les EI sélectionnés uniquement au premier cycle de traitement est acceptable compte tenu de leur délai médian d'apparition dans l'essai clinique dans chaque bras (obtenus par une analyse post hoc), majoritairement observés au cours des 3 premiers mois. L'impact relatif à la survenue des EI sur les coûts et en particulier sur l'utilité n'est pas ajusté sur la durée moyenne de résolution des EI, qui est supérieure à la durée d'un cycle dans la modélisation pour certains EI. L'impact de ce choix sur les résultats n'est pas documenté. Arrêt de traitement : l'utilisation des courbes de durée de traitement est jugée recevable au regard des données disponibles de l'essai EV-301. Traitements post-progression : il y a une hétérogénéité des données intégrées puisque les traitements ultérieurs sont pris en compte à travers les données d'efficacité mais ne sont pas intégrés à travers les coûts. Toutefois, le choix de ne pas retenir le poste de coûts relatif aux traitements ultérieurs en analyse de référence est conservateur, compte-tenu de l'impact significatif sur les résultats de la prise en compte de ce poste de coûts, et de l'incertitude entourant l'estimation des taux d'utilisation des différents traitements en post-progression.	Mineure Aucune Aucune

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM	Réserve
<i>Analyse de sensibilité : non prise en compte des décréments d'utilité liés aux EI (RDCR +12%), prise en compte des lignes de traitements ultérieurs (RDCR -17%)</i>		
Gestion de la dimension temporelle Durée de simulation : 5 ans Cycles : 1 mois, avec correction de demi-cycle Hypothèses d'extrapolation : – Extrapolation des données de survie (SG et SSP) de l'essai clinique pivot EV-301 ayant un suivi médian de 23,75 mois (gel des données du 30 juillet 2021) par ajustement d'une fonction paramétrique à partir d'un point temporel défini. – Maintien de l'effet traitement sur tout l'horizon temporel <i>Analyses de sensibilité : application de la même fonction de risque observée dans le bras DPV au bras EV au-delà de la période d'observation de l'essai clinique (RDCR +5,3%) ; application des distributions paramétriques à partir de t0 (RDCR +1,9%)</i>	– La durée de simulation est cohérente avec l'horizon temporel retenu. – La durée des cycles est adaptée au rythme d'administration des traitements et cohérente avec les données disponibles. – L'extrapolation des données de survie issues de l'essai EV-301 par ajustement d'une fonction paramétrique à partir d'un point temporel donné est justifiée au regard des taux d'événements observés. Le laboratoire a fourni une analyse exploratoire en scénario utilisant l'intégralité des courbes paramétriques à partir de t0, montrant un faible impact sur les résultats (RDCR +1,9%), portés notamment par les coûts de suivi de la maladie et les coûts liés aux soins palliatifs en raison du faible effectif de patients à risque impactés par la modification du point d'extrapolation. – L'hypothèse de maintien de l'effet traitement au-delà du suivi de l'essai clinique est acceptable, compte tenu de l'horizon temporel à durée déterminée de 5 ans, de la maturité des données et de la durée du suivi, ainsi que de l'exploration de l'incertitude liée à ce choix, bien que partielle, réalisée en analyse de sensibilité. L'impact de ce choix sur les résultats est faible.	Aucune
Méthodes d'estimation des courbes de survie Sources de données : – Essai pivot EV-301 : essai clinique de phase III de supériorité, multicentrique, international, randomisé, en ouvert, conduit chez 608 patients en population ITT ayant comme : • Critère de jugement principal : – Survie globale (SG) : définie comme le délai entre la date de randomisation et la date du décès toutes causes. Les patients encore vivants à la date de l'extraction ont été censurés à leur date de dernière nouvelle ou à la date de gel de base, la première des deux dates étant retenue. – Durée médiane de survie globale de 12,91 mois dans le bras EV et de 8,94 mois dans le bras DPV (cf. Tableau 9 et Figure 3 en complément) • Critères de jugement secondaires hiérarchisés :	Sources de données : Les sources de donnée mobilisées sont adaptées.	Aucune

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM	Réserve
- Survie sans progression (SSP) : durée médiane de survie sans progression : 5,55 mois dans le bras EV versus 3,71 mois dans le bras DPV (cf. Tableau 10 et Figure 4 en complément) - Taux de réponse objective : réponse complète ou partielle - Durée de réponse - Taux de contrôle de la maladie – INSEE : données de mortalité de la population générale française par classes d'âges mobilisées afin de borner la survie estimée dans la modélisation. Hypothèse de proportionnalité des risques – SSP et SG : hypothèse de proportionnalité des risques non retenue, après inspection visuelle des courbes des risques log-cumulatifs de la SSP et de la SG des bras EV et DPV qui se croisent à de multiples endroits (cf. Figure 5 et Figure 7), et réalisation du test de corrélation des résidus de Schönefeld (cf. Figure 6 et Figure 8). Au vu de la discordance entre l'inspection visuelle des courbes et les résultats des tests statistiques, l'industriel a privilégié respectivement une extrapolation indépendante des courbes de SSP et de SG des bras EV et DPV. Méthode d'ajustement par une fonction paramétrique L'industriel explique avoir suivi les recommandations du NICE DSU (3)4 pour sélectionner les distributions paramétriques les plus adaptées. Après inspection visuelle permettant d'évaluer l'ajustement des courbes aux données cliniques de Kaplan-Meier observées dans l'essai EV-301, l'industriel a tenu compte des critères AIC/BIC afin d'identifier les fonctions paramétriques permettant le meilleur ajustement statistique aux données de l'essai. Les experts cliniciens réunis lors du comité scientifique ont été sollicités au sujet des données du gel de données intermédiaire du 15 juillet 2020, afin de valider les fonctions les plus plausibles cliniquement au vu des données de l'essai et des données attendues sur l'horizon temporel. – SSP : • Bras DPV : - Au vu des critères d'ajustement statistique AIC/BIC (cf. Tableau 11 en complément), une distribution log-logistique a été retenue puisqu'elle est la fonction permettant un meilleur ajustement des données de SSP du bras DPV, qu'elle est plausible cliniquement et jugée conservatrice au regard des données à 2 ans par les experts.	Hypothèse de proportionnalité des risques : SSP et SG : Compte-tenu des inspections et tests réalisés, l'extrapolation indépendante des courbes est un choix acceptable, dans la mesure où l'inspection visuelle des courbes des risques log-cumulatifs ne permet pas d'accepter l'hypothèse de proportionnalité des risques tandis que les résultats des tests statistiques réalisés sont en faveur de la vérification de cette hypothèse. Le choix d'une extrapolation indépendante des courbes, retenu par l'industriel, s'avère être un choix qui ne favorise pas le produit évalué (le RDCR varie respectivement de -1% pour la SSP et de -20% pour la SG dans le cadre d'extrapolations dépendantes des courbes). Méthode d'ajustement par une fonction paramétrique – Le poids de l'examen de la plausibilité clinique par les experts sur les données du gel de base intermédiaire de juillet 2020 est limité, compte-tenu de l'ajustement sur les données du gel de base de l'analyse finale de juillet 2021. – SSP : • Bras DPV : une distribution log-logistique a été retenue pour le bras DPV car elle minimise les critères d'ajustement AIC/BIC et qu'elle ne semble pas favoriser le produit évalué au regard des proportions de patients en SSP estimées au-delà du suivi de l'essai sur tout l'horizon temporel. • Bras EV : une distribution log-logistique a également été retenue car elle présentait le meilleur ajustement statistique pour la SSP au vu des critères AIC/BIC. La 2^e meilleure fonction d'ajustement de chaque bras, correspondant à la distribution log-normale retenue initialement par les experts comme la distribution paramétrique la plus réaliste d'un point de vue clinique, lors du premier gel de données, a été testée en analyse de sensibilité et montre un impact faible sur les résultats. – SG :	Aucune Aucune

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM	Réserve
- L'industriel a fait le choix d'appliquer l'extrapolation à partir du 21^e mois, afin de limiter les incertitudes liées aux taux de SSP, puisqu'à partir du 21^e mois, seuls 10% des patients sont à risque de progression dans le bras DPV. • Bras EV : - Une distribution log-logistique a été retenue par l'industriel puisqu'elle minimise les scores AIC/BIC (cf. Tableau 12 en complément). - L'industriel a fait le choix d'appliquer l'extrapolation à partir du 21^e mois afin de limiter les incertitudes liées aux taux de SSP puisqu'à partir du 21^e mois, moins de 10% des patients sont à risque de progression dans le bras EV (n=21). - SG : • Bras DPV : - Une distribution gamma généralisée a été retenue pour l'extrapolation de la SG du bras DPV. - L'industriel a fait le choix d'appliquer l'extrapolation à partir du 26^e mois et jusqu'à la fin de l'horizon temporel, afin de limiter les incertitudes liées aux taux de SG puisqu'à partir du 26^e mois, moins de 10% des patients sont à risque de décès dans le bras DPV. • Bras EV : - La fonction gamma généralisée a été retenue pour l'extrapolation des données de SG du bras EV notamment en cohérence avec le bras DPV. - L'industriel a fait le choix d'appliquer l'extrapolation à partir du 26^e mois afin de limiter les incertitudes liées aux taux de SG puisqu'à partir du 26^e mois, moins de 10% des patients sont à risque de décès dans le bras EV. <i>Analyses de sensibilité : extrapolation des courbes de SSP des deux bras par la fonction log-normale (2^e meilleur choix d'ajustement dans les deux bras) (RDCR -0,3%), extrapolation des courbes de SG des deux bras suivant une distribution exponentielle (2^e meilleur choix d'ajustement) (RDCR -6%) et suivant une distribution de Weibull (RDCR +0,5%) ; extrapolation des courbes de SG et de SSP avec la distribution présentant le 2^e meilleur choix d'ajustement pour chaque courbes et bras, soit la distribution exponentielle pour le SG des deux bras et la fonction log-normale pour le SSP des deux bras (RDCR -6%), extrapolation dépendante de la SSP et de la SG d'EV versus DPV (RDCR -1% et -20% respectivement), points d'application de l'extrapolation définis</i>	• Bras DPV : bien que ne minimisant pas les critères d'ajustement AIC/BIC (cf. Tableau 13 en complément) et n'apparaissant pas être la distribution la plus conservatrice, un ajustement par la fonction gamma généralisée a été préférée par l'industriel au détriment de la log-logistique (1^{er} rang en termes d'ajustement statistique et taux de SG au-delà de l'essai plus élevés). Ce choix a été influencé par l'examen des données de SG au gel de données final et par les avis d'experts sur les données du gel de base intermédiaire. Au regard des résultats de l'analyse de sensibilité menée, ce choix s'avère toutefois être acceptable. • Bras EV : une distribution gamma généralisée a également été retenue alors qu'elle ne minimisait pas les critères d'ajustement statistiques AIC/BIC (2^e rang pour le critère AIC et 5^e rang pour le critère BIC, cf. Tableau 14 en complément). La fonction Weibull qui présentait le meilleur ajustement statistique, ainsi que les distributions log-logistique et exponentielle, très proches en matière d'ajustement, et qui montraient des projections de taux de survie à 2 ans lors du gel initial les plus proches des taux de survie observés au gel de données finale, ont été écartées par l'industriel sur la base des taux de SG estimés au-delà de l'essai clinique. Au regard des résultats de l'analyse de sensibilité menée, ce choix s'avère toutefois être acceptable. Le choix de l'industriel d'appliquer les extrapolations des courbes de survie à partir du 21^e mois pour la SSP et à partir du 26^e mois pour la SG est clairement présenté et justifié. L'incertitude liée à ce choix est explorée en analyse de sensibilité et l'impact sur les résultats est faible.	

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM	Réserve
avec un seuil de patients à risque de 20% de l'effectif initial (RDCR -0,4%) ; points d'application de l'extrapolation définis par le dernier point de croisement entre la courbe de KM et la courbe de distribution paramétrique pour la SG et la SSP (RDCR -0,6%), utilisation des données de Kaplan-Meier jusqu'aux mois 34 pour EV et 32 pour DPV pour la SSP (RDCR -0,5%), utilisation des données de Kaplan-Meier jusqu'aux mois 36 pour EV et 33 pour DPV pour la SG (RDCR +5%)		
Méthodes d'estimation des événements intercurrents – Evènements indésirables : le critère de sélection conduit à retenir 26 EI d'intérêt permettant ainsi de modéliser 55% des EI observés dans le bras EV et 69% des EI observés dans le bras DPV. – Durée de traitement : extrapolation indépendante des courbes de DdT des bras EV et DPV : • Bras EV : au vu de la maturité des données, l'industriel a utilisé les données de Kaplan Meier jusqu'au 30^e mois (dernier point d'observation de la courbe de durée de traitement) et a extrapolé ces données par une distribution log-normale présentant le meilleur ajustement statistique AIC/BIC à partir du 31^e mois jusqu'à la fin de l'horizon temporel (cf. Tableau 16 en complément). • Bras DPV : au vu de la maturité des données, l'industriel a utilisé les données des courbes de Kaplan Meier et a fait le choix de recourir à la même fonction que pour le bras EV, c'est-à-dire la fonction long-normale afin de limiter l'incertitude au vu des faibles différences que présentent les différentes fonctions pour l'extrapolation de la DdT du bras DPV au-delà des données de l'essai (à partir du 27^e mois) jusqu'à la fin de l'horizon temporel. <i>Analyse de sensibilité : fréquence des EI recalibrées (RDCR +3%)</i>	Evènements indésirables : le choix du seuil de fréquence d'EI retenu par l'industriel n'est pas discuté, mais l'impact de ce choix est indirectement apprécié en analyse de sensibilité à travers la redistribution des fréquences des EI, de sorte à simuler 100% d'EI par bras. Durée de traitement : – Bras EV : la fonction paramétrique retenue par le laboratoire est acceptable car elle minimise les critères AIC/BIC. – Bras DPV : bien que n'étant pas la fonction paramétrique présentant le meilleur ajustement d'un point de vue statistique (cf. Tableau 17 en complément), le recours à la distribution log-normale est acceptable (2^{ème} meilleur choix) et cohérent avec la distribution retenue pour l'extrapolation de la durée de traitement du bras EV. L'extrapolation de la durée de traitement au-delà de la période de suivi de l'essai dans chaque bras et jusqu'à la fin de l'horizon temporel simule des proportions très faibles de patients encore traités (cf. Figure 11 en complément).	Aucune Aucune
Validation		
Validation technique : vérification des données d'entrée, des calculs intermédiaires et de la programmation du modèle avec des tests de valeurs extrêmes. Validation interne : vérification et contrôle qualité interne du modèle et de ses paramètres, comparaisons des données extrapolées de SG et de SSP aux	Validation technique : l'exercice de validation technique du modèle est décrit. Validation interne : l'exercice de validation interne est clairement présenté. Les données de survie extrapolées sont cohérentes avec les données de l'essai clinique EV-301. Validation externe : l'exercice de validité externe est insuffisant.	

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM	Réserve
données cliniques observées dans l'essai EV-301. Les résultats sont présentés en complément (cf. Tableau 36). Validation externe : Données de SG : les principales sources considérées pour l'exercice de validité externe des données modélisées sont : – l'avis du comité scientifique ; – les données actualisées de l'essai pivot de la vinflunine + MSS (suivi médian de 45,1 mois) (5) ; – les données actualisées à long-terme de l'essai KEYNOTE-045 de pembrolizumab dans le carcinome urothélial versus chimiothérapies (suivi médian de 27,7 mois) (6) ; – les projections modélisées dans l'avis d'efficacité de pembrolizumab dans le carcinome urothélial rendu par la CEESP en juillet 2018 (7) ; – les données de l'étude UNITE, étude rétrospective américaine ayant analysé des patients traités par EV pour un carcinome urothélial avancé (N=304 patients dont 260 traités par EV en monothérapie) (8). Les détails des données mobilisées sont présentés en complément (cf. Tableau 37). Données d'utilité : les données présentées dans les avis médico-économiques de pembrolizumab (9) et avelumab (10) dans le carcinome urothélial rendus par la CEESP en juillet 2018 et octobre 2021 ont été comparées aux données intégrées dans le présent avis. Selon le laboratoire, les résultats obtenus dans la modélisation sont cohérents. Validation croisée : comparaison à : – l'avis médico-économique de la CEESP évaluant le pembrolizumab dans le traitement en monothérapie des patients adultes atteints d'un carcinome urothélial, localement avancé ou métastatique, ayant reçu une chimiothérapie antérieure à base de sels de platine. – l'avis médico-économique de la CEESP évaluant l'avelumab en monothérapie pour le traitement d'entretien de première ligne des patients adultes atteints de carcinome urothélial à un stade localement avancé ou métastatique, dont la maladie n'a pas progressé après la chimiothérapie à base de platine. – Aux résultats de l'étude UNITE.	Données de SG : – Bras DPV : • Les sources mobilisées pour l'exercice de validité externe correspondent à des taux de survie de patients en 2e ligne de traitement non traités par immunothérapies et donc non strictement superposables à la population d'intérêt, et à des données anciennes (2013) en ce qui concerne les données de l'étude de Bellmunt et al. comparant la vinflunine aux soins de support. De plus, le taux de survie à 5 ans de l'essai Keynote-045 repose sur un nombre limité d'observations. Enfin, les projections modélisées dans le bras DPV dans l'avis d'efficacité de pembrolizumab publié en 2018, ne constituent pas une source de validité externe robuste puisque les données n'ont pas été observées. – Bras EV : • Pembrolizumab étant positionné plus tôt dans la stratégie thérapeutique et la proportion de patients à risque au-delà de 24 mois dans l'essai Keynote-045 étant très faible, la pertinence de la mobilisation des données de cet essai est limitée. • Les données de l'étude UNITE montrent que les données modélisées sont cohérentes avec les données de survie médiane et de taux de survie à 2 et 3 ans. Aucune donnée n'est disponible pour la validité externe des données du bras EV au-delà de 3 ans. Données de SSP : aucune donnée de validation externe n'a été présentée ni discutée pour valider les données modélisées de survie sans progression au-delà du suivi de l'essai clinique. Toutefois, la portée de ce manquement est limitée par les faibles proportions de patients n'ayant pas progressé dans chaque bras à la fin du suivi de l'essai clinique et par l'horizon temporel à durée déterminée de 5 ans. Validation croisée : du fait de la différence de positionnement dans la stratégie thérapeutique du produit utilisé pour la validation croisée, l'exercice de validation croisée sur la base des avis d'efficacité est peu informatif et son intérêt est limité. L'étude américaine en vie réelle montre un résultat cohérent en termes de taux de réponse objective lié au produit évalué.	

Évaluation déposée par l'industriel		Analyse critique SEM	Réserve							
Estimation de l'utilité										
Etats de santé Sources de données et valorisation : - Administration du questionnaire EQ-5D-5L au cours de l'essai pivot EV-301 (11). - Fréquence du recueil : J-7 à J-1 de l'inclusion, le 1^{er} jour de chaque semaine (12 premières semaines), puis toutes les 12 semaines lors de l'arrêt du traitement des visites de suivi. - Valorisation : matrice des préférences de la population française (12) Méthode d'estimation : - Recours à un modèle d'équation d'estimation généralisée (GEE) avec le statut de progression comme variable indépendante. - Considération de l'ensemble des données disponibles sans imputation des données manquantes (nombre de patients ayant fait l'objet d'un recueil de données et nombre questionnaires complétés par état de santé et par traitement présentés en complément Tableau 18). Scores d'utilité introduits dans le modèle indépendants du traitement reçu <table><tr><th>Etat de santé</th><th>Utilité (ET)</th></tr><tr><td>Survie pré-progression</td><td>0,8728 (0,0063)</td></tr><tr><td>Survie post-progression</td><td>0,7745 (0,0171)</td></tr></table> <i>Analyses de sensibilité : scores d'utilité par état de santé dépendants du traitement reçu pour l'état survie pré-progression (RDCR -5%), score d'utilité par état de santé issus de l'avis d'efficacité de pembrolizumab dans l'indication du carcinome urothélial (RDCR +9%),</i> Décréments d'utilité associés aux EI Source de données : - Identification de deux avis du <i>Scottish Medicines Consortium</i> (SMC) (13) (14), au travers d'une revue systématique de la littérature, dans le traitement du carcinome urothélial localement avancé ou métastatique, pour lesquels les données d'utilité n'étaient toutefois pas publiées.		Etat de santé	Utilité (ET)	Survie pré-progression	0,8728 (0,0063)	Survie post-progression	0,7745 (0,0171)	Etats de santé Sources de données et valorisation : - La source et le recueil des données sont décrits dans le rapport technique. Méthode d'estimation - L'estimation des scores d'utilité par un modèle GEE fournit des estimations moyennes de la population pour les différents états du modèle et permet de tenir compte de l'aspect longitudinal des mesures. Ce choix de modèle est acceptable. L'argumentaire développé ne repose toutefois pas sur une comparaison avec les résultats produits par des modèles alternatifs permettant également de tenir compte des effets individuels. - L'absence de spécification de covariables a été justifiée par le postulat que la population de recueil des données d'utilité (soit les patients de l'essai pivot ayant complétés les questionnaires) est représentative de la population cible de l'indication, et par la volonté de privilégier une approche minimisant le nombre d'hypothèses formulées. Des choix de covariables alternatifs ont été testés à travers deux analyse de sensibilité en scénario : - la spécification de l'âge, de score ECOG et de la présence de métastases hépatiques à l'inclusion comme covariables conduit à des scores d'utilité similaires de ceux de l'analyse de référence ; - la spécification du traitement administré en pré-progression comme covariable, afin de différencier le score d'utilité selon le traitement reçu, conduit à une diminution du RDCR de 5%. Par ailleurs, le bénéfice sur la qualité de vie du traitement évaluée n'a pas été démontré. L'impact de la spécification des covariables du modèle sur les résultats de l'analyse a été exploré. Les proportions de patients ayant fait l'objet d'un recueil de données EQ-5D-5L sont élevés en pré-progression mais sont plus faibles en post-progression (43,1% des patients avant rempli un questionnaire). Ainsi, concernant notamment l'estimation du score d'utilité de l'état SPP, l'impact des données manquantes sur les résultats du modèle n'a pas été exploré (via des méthodes d'imputation des données manquantes) ou a minima discuté, et par conséquent n'est pas connu. Décrément d'utilité associé à la survenue des EI		Mineure
Etat de santé	Utilité (ET)									
Survie pré-progression	0,8728 (0,0063)									
Survie post-progression	0,7745 (0,0171)									

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM	Réserve
– Identification de sources de données non spécifiques à la pathologie au travers d'une revue ciblée de la littérature. – En l'absence de décretement d'utilité identifié pour un EI donné des hypothèses ont été émises. Le détail des décretements d'utilité liés aux EI utilisés dans le modèle est disponible en complément (Tableau 20).	– L'identification des sources mobilisées pour l'estimation des décretements d'utilité est décrite. – En l'absence de données spécifiques à la pathologie évaluée, les indications des sources retenues sont présentées, mais les études retenues ne sont ni suffisamment présentées (description des études et des populations) ni discutées (transposabilité des valeurs identifiées à la population simulée).	

Estimation des coûts

Tous les coûts sont actualisés en Euros₂₀₂₁ selon l'indice des prix à la consommation pour les services de santé. L'ensemble des coûts unitaires, et des calculs des coûts intégrés des différents postes de coûts sont présentés en complément. Coûts d'acquisition : – EV : prix revendiqué de [REDACTED] € PPTTC pour le flacon de 30 mg et de [REDACTED] € PPTTC pour le flacon de 20 mg. Coût mensuel calculé en considérant : • la posologie extraite du RCP de 1,25mg/kg (maximum 125 mg) par voie IV aux jours 1, 8 et 15 du cycle de 28 jours ; • une intensité de dose de 78,33% issue de l'essai EV-301 ; • le calcul des doses nécessaires tenant compte de la distribution du poids de l'essai (à chaque percentile la dose d'EV nécessaire correspondante au poids est multipliée par la dose requise) ; • une absence de partage des flacons, justifiée par une étude en vie réelle montrant un gaspillage par dose limité chez les patients recevant EV (<3%) (15) . – DPV : le docetaxel, le paclitaxel et la vinflunine étant des produits hospitaliers financés intra-GHS, leur acquisition n'est pas considérée dans la modélisation. Coût d'administration : tous les traitements évalués sont administrés par voie IV. Pour chaque administration le coût d'une hospitalisation de jour (HDJ) a été appliqué. La valorisation du coût associé à une hospitalisation de jour repose sur le GHM 28Z07Z « chimiothérapie pour affection tumorale en séances », dans le secteur public et le secteur privé, retrouvé pour l'année 2021 à partir du site de l'ATIH. Le taux de sondage relatif aux données ENC étant de 18,8% dans le secteur public et de 7,8% pour le secteur privé, les	– Les postes de coûts sont présentés, la mesure des ressources consommées est décrite et la valorisation est réalisée en conformité avec les recommandations. A noter que les soins palliatifs sont associés à un transport sanitaire aller-retour, alors qu'il conviendrait de ne retenir qu'un aller simple. – Le coût d'acquisition d'EV reposant notamment sur l'intensité de dose reçue par les patients, la simulation d'une intensité de dose d'EV de 100% en analyse de sensibilité conduit à une augmentation importante des coûts d'acquisition et par conséquent du RDCR, mais il n'est toutefois pas attendu une telle intensité de dose en pratique courante.	Aucune
--	---	--------

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM	Réserve
tarifs du GHM de l'année 2018 sont privilégiés (tarifs de chacun des secteurs pondérés par les effectifs associés à ce GHM tels que recensés dans le PMSI). Fréquence d'administration des traitements issues des essais cliniques et des RCP des produits : – paclitaxel et docétaxel : 175 mg/m² et 75mg/m² respectivement, administré toutes les 3 semaines (Keynote-45 ou IMvigot211) ; – vinflunine : 320 mg/m² administré toutes les 3 semaines (RCP) ; – EV : administré aux jours 1, 8 et 15 du cycle de 28 jours (RCP). Suivi de la maladie : identification des ressources consommées (consultations médicales, examens médicaux et actes techniques) à partir de l'étude EVEREST, des recommandations du Comité de cancérologie de l'Association française d'urologie (CC-AFU) (16) et d'avis d'expert. Mesure des ressources consommées, à partir de l'étude EVEREST, indépendante du traitement reçu et pouvant varier selon l'état de santé. Valorisation des coûts unitaires via les tarifs de la Table Nationale de Biologie (TNB), de la Classification Commune des Actes Médicaux (CCAM), et des données de l'Assurance Maladie. Suivi spécifique aux traitements : pour les patients recevant EV, une glycémie et un bilan sanguin sont réalisés avant chaque administration. Valorisation via Table Nationale de Biologie (TNB). Evénements indésirables : prise en charge hospitalière considérée. Identification des groupes homogènes de malades (GHM) et valorisation à partir de l'étude nationale des coûts (ENC) si les données disponibles étaient de qualité suffisante, ou par les tarifs 2021 le cas contraire, en tenant compte de la répartition des séjours entre les secteurs public et privé. Transports : valorisation via le rapport des comptes de la sécurité sociale d'ant de 2016. Recours à des transports (aller/retour) pour l'administration des traitements en HDJ, la prise en charge hospitalière des EI et les soins palliatifs. Soins palliatifs : coût unique appliqué lors du décès, estimé à partir du coût moyen pondéré des hospitalisations pour soins palliatifs (GHM de la racine 23Z02), valorisé selon le tarif des GHS pour l'année 2021. <i>Analyses de sensibilité : variation du prix liste PPTTC de Padcev de [REDACTED], - [REDACTED] (RDCR -29%, -34% et -42% respectivement), partage de flacons considéré (RDCR -6%), intensité de dose 100% (RDCR +21%), poids moyen</i>		

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM	Réserve
<i>observé dans EV-301 (RDCR +3%), considération des coûts relatifs aux traitements ultérieurs cf. complément (RDCR -17%)</i>		
Analyse de l'incertitude		
Choix structurants testés : horizon temporel, taux d'actualisation (cf. supra). Hypothèses et choix méthodologiques de modélisation testés : choix des distributions paramétriques des ajustements et extrapolations de la SSP et SG et points d'application de ces extrapolations, rejet de l'hypothèse des risques proportionnels, paramètres de la fonction gamma-généralisée pour l'extrapolation de la SG, persistance de l'effet traitement, recalibration des fréquences des EI, données d'utilité (sources de données, et impact sur l'utilité de la survenue des EI), prix public TTC de EV, hypothèses de coûts (perte du reliquat, intensité de dose relative et calcul de la dose nécessaire d'EV à partir de la distribution du poids dans EV-301), non-considération des traitements ultérieurs (cf. supra et complément Tableau 39 pour le détail). Analyse sur la variabilité des paramètres (détails en complément) Analyse déterministe : bornes des IC95% ou à défaut bornes arbitraires (+/- 25 %). Les variables testées sont : le taux d'actualisation, l'âge moyen, la surface corporelle et le poids moyen, la proportion d'homme, les scores d'utilité et désutilités liées aux EI, les coûts et l'intensité de dose de traitement. Analyse probabiliste : – Âge moyen (années) : distribution normale – Surface corporelle moyenne (m²) : distribution normale – Proportion d'hommes : distribution bêta – Poids moyen (kg) : distribution normale – Efficacité (SG, SSP) et durée de traitement : distributions normales multivariées, estimation des écarts types des paramètres des distributions par la décomposition de Cholesky. – Utilité et désutilités liées aux EI : distribution bêta – Coûts (prise en charge des événements indésirables, suivi de la maladie, administration et acquisition des traitements du bras DPV) : distribution gamma – Intensité de dose : distribution normale	Les analyses de sensibilité conduites sont décrites. Bien que cela soit intégré au sein de l'analyse probabiliste sur la variabilité des paramètres, une exploration de l'incertitude relative à la spécification des paramètres des fonctions paramétriques suivies par les courbes de SSP et de durée de traitement à travers des scénarios spécifiques était attendue. L'inclusion de l'âge, de la proportion d'homme et de la surface corporelle au sein des analyses sur la variabilité des paramètres, alors que ces paramètres n'ont pas d'impact par construction, sur les résultats du modèle, n'est pas pertinente.	Mineure

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

Résultats de l'analyse de référence

Résultats

Stratégie	Coûts (€)	QALYs	AV	RDCR (€/AV)	RDCR (€/QALY)
DPV	10 735	0,85	1,16		
EV	73 955	1,16	1,49	194 269	198 796

Coûts totaux par poste

Postes de coûts	EV	DPV
Coûts d'acquisition	██████ €	██ €
Coûts de suivi lié au traitement	5€	0 €
Coûts d'administration	██████ €	██████ €
Coûts de suivi lié à la maladie	5 481 €	2 689 €
Coûts liés aux effets indésirables	829 €	1 158 €
Coûts liés aux soins palliatifs	3 587 €	3 694 €
Total des coûts	73 955 €	10 735 €

Résultats sur les critères de santé (résultats détaillés Tableau 39)

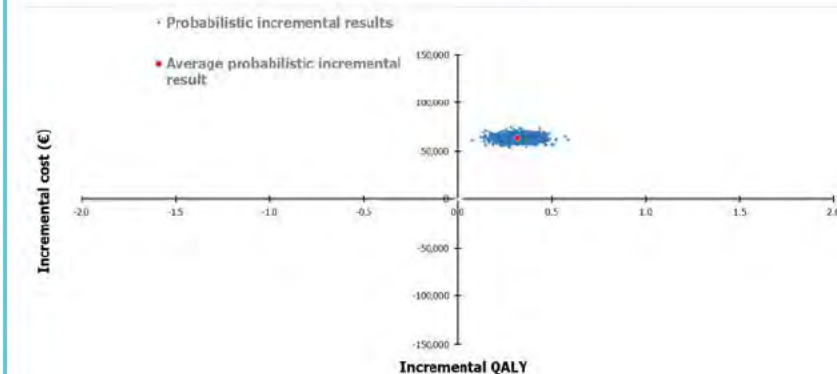
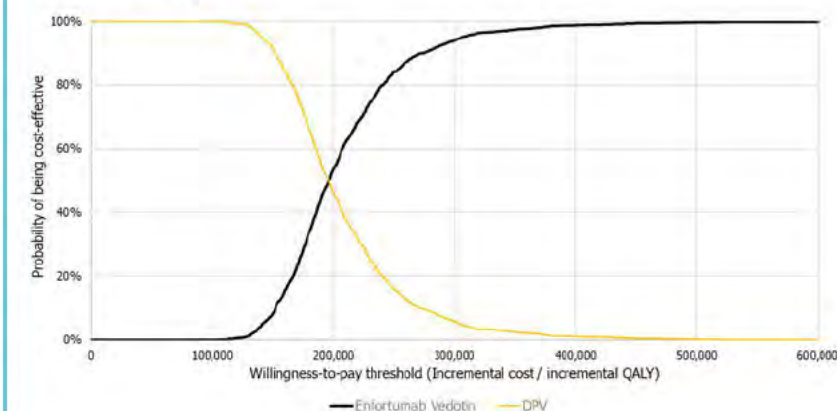
	EV		DPV	
Valeurs actualisées	AVG	QALY	AVG	QALY
Pré-progression	0,84	0,73	0,51	0,45
Post-progression	0,648	0,50	0,649	0,50
Décréments liés aux EI	-	-0,07	-	-0,10
Total	1,49	1,16	1,16	0,85

Analyse probabiliste associée

Le RDCR moyen obtenu dans l'analyse probabiliste est estimé à 196 319 €/QALY et 190 348 €/AVG soit une variation de -1,25% et -2% respectivement par rapport aux RDCR de l'analyse principale (cf. Tableau 41 et Tableau 42 en complément).

Pour une disposition à payer d'environ 241 000 € par QALY, le traitement par EV a une probabilité de 80% d'être efficace (cf. Tableau 43 en complément).

Courbe d'acceptabilité



Variation du RDCR en fonction du prix

RDCR = [REDACTED]



Variation	RDCR (€/QALY)	Variation
Réduction de [REDACTED] du prix	140 430	-29%
Réduction de [REDACTED] du prix	132 093	-34%
Réduction de [REDACTED] du prix	115 417	-42%

Analyse de l'incertitude

Principales hypothèses sources d'incertitude

Les résultats des analyses sont présentés dans le tableau supra de l'analyse critique dans les sections correspondantes, et les résultats détaillés sont présentés en complément (cf. Tableau 39). Seules les analyses faisant varier le RDCR de plus de 10% sont reprises ci-dessous.

N°	Nom de l' analyse complémentaire	Comparateur	Coût	QALY	AVG	ΔCoût	ΔQALY	ΔAVG	RDCR (€ /QALY)	Variation du RDCR (%)
-	Analyse principale	EV	73 955 €	1,16	1,49	63 220 €	0,32	0,33	198 796	-
		DPV	10 735 €	0,85	1,16					
AC10	SG : Application d' un Hazard ratio pour EV versus DPV (bras de référence)	EV	73 969 €	1,24	1,59	63 234 €	0,40	0,43	159 691	-20%
		DPV	10 735 €	0,85	1,16					

AC14	Non prise en compte des décréments d' utilité liés aux Els	EV	73 955 €	1,23	1,49	63 220 €	0.28	0.33	222 482	12%
		DPV	10 735 €	0,95	1,16					
AC17	Intensité de dose non incluse	EV	86 969 €	1,16	1,49	76 234 €	0.32	0.33	239 718	21%
		DPV	10 735 €	0,85	1,16					
AC19	Traitements ultérieurs non-inclus	EV	77 047 €	1,16	1,49	52 679 €	0.32	0.33	165 649	-17%

Abréviations : AVGs : années de vie gagnées, DPV : Docétaxel Paclitaxel Vinflunine, EV : Enfortumab vedotin, QALY : Quality adjusted life-year, RDCR : Ratio différentiel coût-résultat

Principales variables sources d'incertitude statistique

Les variables ayant le plus d'influence sur le RDCR sont le poids moyen et le coût d'acquisition d'EV (Cf. Tableau 40 en complément).

Diagramme de Tornado, variation du RDCR de (EV vs. DPV)



4. Compléments de l'analyse de l'efficience

4.1. Choix structurants

4.1.1. Sélection des comparateurs

Tableau 5. Sélection des comparateurs

Options thérapeutiques	Taux d'utilisation en pratique courante en France (Source : Etude EVEREST)	Données cliniques disponibles	Inclus / Exclu	Justification
Soins de support (Best Supportive Care)	37%	Données cliniques servant comme proxy : Données comparant la vinflunine au BSC dans le traitement des patients atteints d'un carcinome urothélial avancé préalablement traités par une chimiothérapie à base de sels de platine uniquement	Exclu de l'analyse principale Inclus dans une analyse exploratoire en scénario (AS1)	Considéré uniquement en analyse exploratoire en scénario compte tenu qu'il ne représente pas une alternative thérapeutique d'un point de vue clinique.
Paclitaxel	37%	Oui essai EV-301	Inclus	/
Vinflunine	10%	Oui essai EV-301	Inclus	/
Docétaxel	1%	Oui essai EV-301	Inclus	/
Gemcitabine	3%	/	Exclu	La gemcitabine en association avec le cisplatine est indiquée dans la prise en charge du cancer de la vessie localement avancé ou métastatique. Sa prescription en monothérapie est rare. Quant à son utilisation en association, la ré-initiation d'un traitement à base de sels de platine chez des patients ayant présenté un échec à la suite d'une chimiothérapie à base de sels de platine et suite à une immunothérapie à base d'anti-PD1/PD-L1

Options thérapeutiques	Taux d'utilisation en pratique courante en France (Source : Etude EVEREST)	Données cliniques disponibles	Inclus / Exclu	Justification
				n'est pas envisagée, selon les experts sollicités lors de la réunion du comité scientifique.
Carboplatine	0%	/	Exclu	Utilisation marginale du produit n'ayant pas d'AMM dans l'indication revendiquée. Aucune ré-initiation d'un traitement par sels de platine envisagée après progression à la suite du traitement par sels de platine.
Erdafitinib	4%	/	Exclu	Utilisation marginale du produit n'ayant pas d'AMM dans l'indication revendiquée et faisant l'objet d'un accès compassionnel uniquement chez les patients présentant une mutation FGFR.
Atézolizumab	4%	/	Exclu	Utilisation marginale du produit n'ayant pas d'AMM dans l'indication revendiquée. Aucune ré-initiation d'un traitement par un anti-PD1/PD-L1 envisagée après progression à la suite du traitement par immunothérapie.
Pembrolizumab	1%	/	Exclu	Utilisation marginale du produit n'ayant pas d'AMM dans l'indication revendiquée. Aucune ré-initiation d'un traitement à base d'un anti-PD1/PD-L1 envisagée après progression à la suite du traitement par immunothérapie.
Avélumab	1%	/	Exclu	Utilisation marginale du produit n'ayant pas d'AMM dans l'indication revendiquée. Aucune ré-initiation d'un traitement à base d'un anti-PD1/PD-L1 envisagée après progression à la suite du traitement par immunothérapie.
Vinblastine	<1%	/	Exclu	Utilisation très marginale du produit
Doxorubicine	<1%	/	Exclu	Utilisation très marginale du produit
Ifosfamide	<1%	/	Exclu	Utilisation très marginale du produit
Nivolumab	<1%	/	Exclu	Utilisation très marginale du produit

Source : rapport technique de l'industriel, septembre 2022

4.2. Modélisation

4.2.1. Population simulée

Description de la population simulée

Tableau 6. Caractéristiques des patients et de la maladie à l'inclusion dans l'étude EV-301 (FAS)

	enfortumab vedotin (N=301)	chimiothérapie (N =307)	Total (N=608)
Age, ans			
Moyenne	66,52 (9,11)	66,81 (9,93)	66,67 (9,53)
Médiane	68,0	68,0	68,0
Min-max	34,0-85,0	30,0-88,0	30,0-88,0
<65 ans, n (%)	108 (35,9)	111 (36,2)	219 (36,0)
65 ans à < 75 ans, n (%)	141 (46,8)	128 (41,7)	269 (44,2)
> 75 ans, n (%)	52 (17,3)	68 (22,1)	120 (19,7)
Sexe, n (%)			
Homme	238 (79,1)	232 (75,6)	470 (77,3)
Femme	63 (20,9)	75 (24,4)	138 (22,7)
Poids (kg), n (%)			
Moyenne (ET)	74,51 (16,75)	73,25 (15,90)	73,87 (16,33)
Médiane (min-max)	74,20 (40,0-146,5)	72,20 (37,3-148,3)	73,10 (37,3-148,3)
Patients français			
n (%)	25 (8,3)	29 (9,4)	54 (8,9)
Fonction rénale*, n (%)			
Normale	48 (15,9)	53 (17,3)	101 (16,6)

	enfortumab vedotin (N=301)	chimiothérapie (N =307)	Total (N=608)
Altération légère	107 (35,5)	110 (35,8)	217 (35,7)
Altération modérée	136 (45,2)	139 (45,3)	275 (45,2)
Altération sévère	4 (1,3)	5 (1,6)	9 (1,5)
Evaluation Manquante	6 (2,0)	0	6 (1,0)
Score ECOG, n (%)			
0	120 (39,9)	124 (40,4)	244 (40,1)
1	181 (60,1)	183 (59,6)	364 (59,9)
Type histologique, n (%)			
Carcinome urothélial/cellules transitionnelles	229 (76,1)	230 (75,4)	459 (75,7)
Carcinome urothélial mixte	45 (15,0)	42 (13,8)	87 (14,4)
Autre	27 (9,0)	33 (10,8)	60 (9,9)
Inconnu	0	2 (0,7)	2 (0,3)
Métastases hépatiques, n (%)			
Oui	93 (30,9)	95 (30,9)	188 (30,9)
Non	208 (69,1)	212 (69,1)	420 (69,1)
Etendue de la maladie, n (%)			
Métastatique	290 (96,3)	289 (94,1)	579 (95,2)
Localement avancée	11 (3,7)	18 (5,9)	29 (4,8)
Localisation de la tumeur primitive, n (%)			
Voie excrétrice supérieure	98 (32,6)	107 (34,9)	205 (33,7)
Vessie/autre	203 (67,4)	200 (65,1)	403 (66,3)
Métastases viscérales, n (%)			

	enfortumab vedotin (N=301)	chimiothérapie (N =307)	Total (N=608)
Oui	234 (77,7)	250 (81,7)	484 (79,7)
Non	67 (22,3)	56 (18,3)	123 (20,3)
Evaluation manquante	0	1 (0,3)	1 (0,2)

*Évaluée selon Cockcroft-Gault. Normale : ≥ 90 mL/min ; faible : ≥ 60 et < 90 mL/min ; modérée : ≥ 30 et < 60 mL/min ; sévère : ≥ 15 et < 30 mL/min ; **Incluant bassinets et uretères. Vessie/autre incluait urètre, vessie et autre

Source : rapport technique de l'industriel, septembre 2022

Analyse de la représentativité de la population simulée

Tableau 7. Principales caractéristiques de la population de l'essai EV-301, des études EVEREST, EVOLVE, de l'accès compassionnel et de l'accès précoce

Caractéristiques des patients	Essai EV-301	Essai EV-301 (cohorte française)	Etude EVEREST UE5	Etude EVEREST France	Etude EVOLVE1	Accès compas- sionnel	Accès précoce
Age	n=608	n=54	n=417	n=81	n=2 621	n=176	n=194
Moyenne (ET)	66,7 (9,5)	67,0 (8,8)	69,5 (7,9)	70,1 (8,0)	70,1 (9,1)	-	69,4 (10,11)
Médiane (min – max)	68,0 (30,0 – 88,0)	68,0 (39,0 – 85,0)	70,0 (45,0 – 88,0)	71,0 (48,0 – 86,0)	71,0 (22,0-93,0)	70 (35,0-90,0)-	70 (35-88)
< 65 ans (%)	219 (36,0)	17 (31,5)	98 (23,5)	19 (23,5)	-	-	46 (23,7)
65 à 75 ans (%)	269 (44,2)	29 (53,7)	206 (49,4)	36 (44,4)	-	-	95 (49,0)
≥ 75 ans (%)	120 (19,7)	8 (14,8)	113 (27,1)	26 (32,1)	-	-	53 (27,3)
Sexe	n=608	n=54	n=417	n=81	n=2 619	n=176	n=194

Caractéristiques des patients	Essai EV-301	Essai EV-301 (cohorte française)	Etude EVEREST UE5	Etude EVEREST France	Etude EVOLVE1	Accès compassionnel	Accès précoce
Homme (%)	470 (77,3)	48 (88,9)	298 (71,5)	66 (81,5)	2 134 (81,5)	133 (75,6)	149 (76,8)
Femme (%)	138 (22,7)	6 (11,1)	119 (28,5)	15 (18,5)	485 (15,5)	43 (24,4)	45 (23,2)
ECOG au diagnostic	n=608	-	n=410	n=81	-	n=176	n=194
0 (%)	244 (40,1)	-	100 (24,4)	-	-	40 (22,7)	34 (17,5)
1 (%)	364 (59,9)	-	263 (64,1)	-	-	133 (75,6)	127 (65,4)
2 (%)	-	-	47 (11,5)	-	-	3 (1,7)	32 (16,5)
3 (%)	-	-	-	-	-	-	1 (<1)
IMC	n=607	n=54	n=417	n=81	-	n=176	n=194
Moyenne (ET)	25,6 (4,7)	25,8 (3,6)	24,2 (3,3)	24,0 (2,9)	-	25,7	24,5 (4,4)
Médiane (min - max)	25,1 (14,5 - 47,9)	25,9 (16,1 - 34,3)	23,9 (16,0 - 58,0)	23,6 (19,0 - 33,0)	-	25,8	24,2 (15,8-39)
Poids Moyen (kg)	73,9 (16,3)	79,0 (13,2)	NA	NA	-	75,5	72,1 (14,5)
Stade					-	-	
Localement avancé	29	1 (1,9)	-	-	-	-	6

Caractéristiques des patients	Essai EV-301	Essai EV-301 (cohorte française)	Etude EVEREST UE5	Etude EVEREST France	Etude EVOLVE1	Accès compassionnel	Accès précoce
	(4,8)						(3,1)
Métastatique	579 (95,2)	53 (98,1)	417 (100)	81 (100)	-	-	188 (96,9)

1. Données issues de la population 4 : patients atteints de LA/mUC précédemment traités par chimiothérapie de première ligne, et commençant un traitement de deuxième ou troisième ligne par CPI entre le 1er novembre 2017 et le 31 décembre 2020. Répartition par classes d'âge : ≤ 59 ans (12%), 60-79 ans (74, %), ≥80 ans (14 %). Fr : patients français

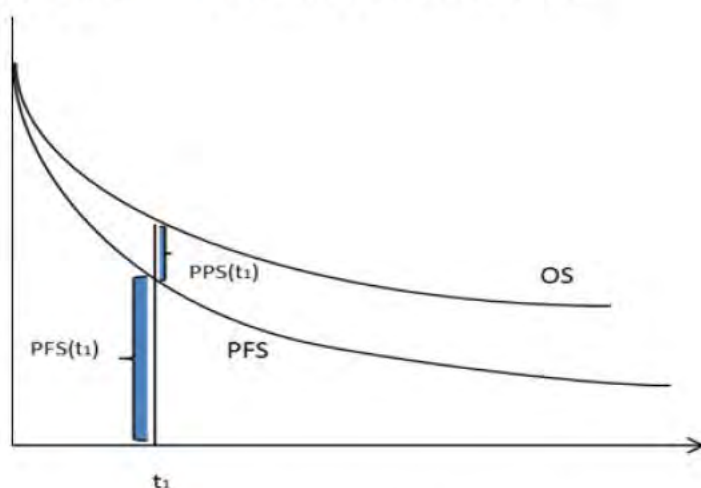
Source : rapport technique de l'industriel, septembre 2022

4.2.2. Structure du modèle

Type de modèle et états modélisés

- Survie sans progression » (SSP) : correspond à l'état d'entrée dans le modèle, après avoir reçu le traitement par EV ou par DPV. La SSP est définie comme le temps écoulé entre la date de randomisation et la date de progression radiologique de la maladie selon les critères d'évaluation de la réponse dans les tumeurs solides ou jusqu'au décès qu'elle qu'en soit la cause si celui-ci intervient avant progression.
- « Survie post-progression » (SPP) : correspond aux patients vivants qui ont présenté une progression de leur maladie ou une rechute, la part des patients dans cet état correspond à la différence entre la proportion de patients vivants et la proportion de patients sans progression.
- « Décès » : correspond à la différence entre les patients entrés dans le modèle au début de la simulation et la proportion de patients vivants.

Figure 1. Structure du modèle d'aire sous la courbe



Source : rapport technique de l'industriel, septembre 2022

Événements intercurrents du modèle

- Événements indésirables

Tableau 8. Événements indésirables de grade ≥ 3 les plus fréquents ($\geq 2\%$ dans l'un des bras, SAF)

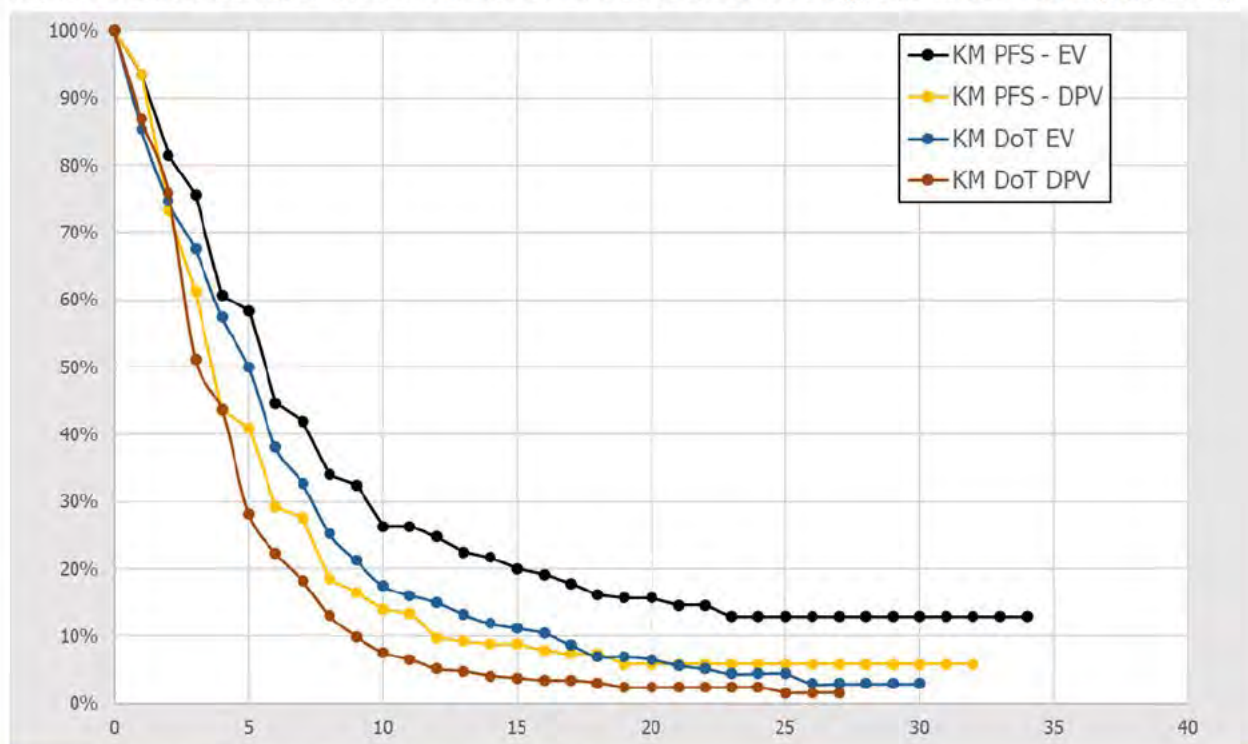
Événements indésirables	enfortumab vedotin (n=296) %		chimiothérapie (n=291) %	
	Toute cause	Lié au traitement	Toute cause	Lié au traitement
Au moins un EI	210 (70,9)	152 (51,4)	193 (66,3)	145 (49,8)
Eruption maculopapuleuse	22 (7,4)	22 (7,4)	0	0
Hyperglycémie	21 (7,1)	11 (3,7)	2 (0,7)	0
Diminution du nombre de neutrophiles	21 (7,1)	18 (6,1)	43 (14,8)	39 (13,4)
Fatigue	20 (6,8)	19 (6,4)	14 (4,8)	13 (4,5)
Anémie	19 (6,4)	8 (2,7)	34 (11,7)	22 (7,6)

Perte de l'appétit	16 (5,4)	9 (3,0)	7 (2,4)	5 (1,7)
Neutropénie	14 (4,7)	14 (4,7)	22 (7,6)	18 (6,2)
Pneumonie	13 (4,4)	3 (1,0)	6 (2,1)	2 (0,7)
Hyponatrémie	12 (4,1)	4 (1,4)	7 (2,4)	3 (1,0)
Progression tumorale maligne	12 (4,1)	0	7 (2,4)	0
Diarrhée	11 (3,7)	10 (3,4)	5 (1,7)	5 (1,7)
Neuropathie périphérique sensitive	9 (3,0)	9 (3,0)	6 (2,1)	6 (2,1)
Infection bactérienne du tractus urinaire	9 (3,0)	2 (0,7)	3 (1,0)	0
Lésion rénale aiguë	8 (2,7)	2 (0,7)	2 (0,7)	0
Toxidermie	8 (2,7)	8 (2,7)	1 (0,3)	1 (0,3)
Augmentation des lipases	8 (2,7)	6 (2,0)	5 (1,7)	3 (1,0)
Asthénie	7 (2,4)	4 (1,4)	7 (2,4)	7 (2,4)
Diminution du nombre de lymphocytes	7 (2,4)	4 (1,4)	12 (4,1)	12 (4,1)
Pyrexie	7 (2,4)	2 (0,7)	0	0
Hématurie	6 (2,0)	0	4 (1,4)	2 (0,7)
Infection du tractus urinaire	6 (2,0)	2 (0,7)	5 (1,7)	0
Neutropénie fébrile	4 (1,4)	2 (0,7)	16 (5,5)	16 (5,5)
Diminution des globules blancs	4 (1,4)	4 (1,4)	21 (7,2)	20 (6,9)
Constipation	3 (1,0)	1 (0,3)	6 (2,1)	5 (1,7)
Détérioration de l'état physique général	3 (1,0)	0	7 (2,4)	3 (1,0)
Douleur abdominale	2 (0,7)	0	7 (2,4)	2 (0,7)

Source : rapport technique de l'industriel, septembre 2022

— Arrêts de traitement

Figure 2 .Courbes de KM de la SSP et de la DdT dans les bras EV et DPV (gel de données du 30 juillet 2021)



Source : rapport technique de l'industriel, septembre 2022

4.2.3. Estimation des courbes de survies

Sources de données

Tableau 9. Survie globale (FAS) – Analyse finale du 30 juillet 2021

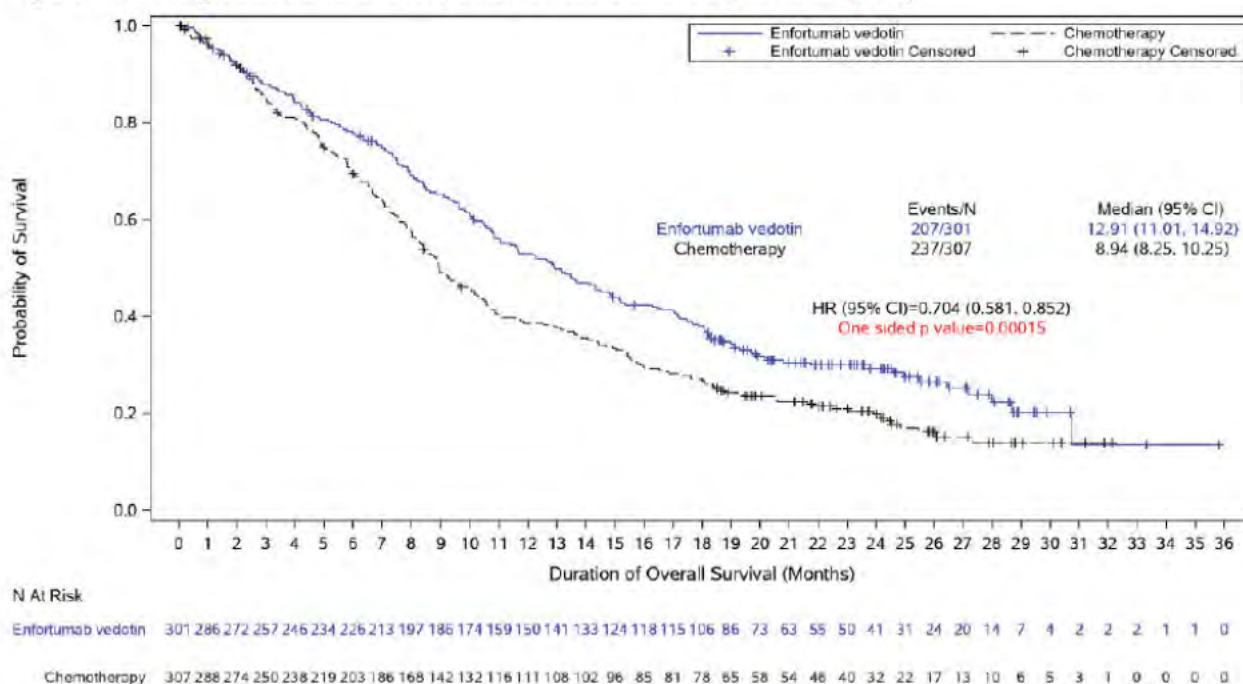
	enfortumab vedotin (n=301)	chimiothérapie (n=307)
Survie globale		
Décès, n (%)	207 (68,8)	237 (77,2)
Durée de survie globale (mois)*		
Médiane (IC95%)	12,91 (11,01, 14,92)	8,94 (8,25, 10,25)
Intervalle	0,30, 35,81	0,03, 32,13
Analyse stratifiée**		
p unilatéral†	0,00015	
HR (IC95%)‡	0,704 (0,581, 0,852)	
Taux de survie globale, % (IC95%)		
A 6 mois	77,9 (72,74, 82,25)	69,5 (63,88, 74,40)
A 12 mois	53,0 (47,05, 58,56)	38,7 (33,12, 44,28)
A 24 mois	29,3 (23,92, 34,89)	19,8 (15,28, 24,84)

*Estimation selon la méthode de Kaplan-Meier ; **Facteurs de stratification : score ECOG, région géographique, métastases hépatiques

†Valeur p reposant sur un test du log-rank stratifié selon les facteurs de stratification de la randomisation

‡ Sur la base d'un modèle de Cox à risques proportionnels

Figure 3. Survie globale au 30/07/2021, selon la méthode de Kaplan Meier (FAS)



Source : rapport technique de l'industriel, septembre 2022

Tableau 10. Survie sans progression (FAS) – Evaluation par l'investigateur (analyse au 30/07/2021)

	enfortumab vedotin (n=301)	chimiothérapie (n=307)
Evénements, n (%)	231 (76,7)	248 (80,8)
Progression radiologique	172 (57,1)	195 (63,5)
Décès sans progression documentée	29 (9,6)	36 (11,7)
Patients censurés, n (%)	70 (23,3)	59 (19,2)
Aucun événement	49 (16,3)	33 (10,7)
Evénement après nouveau traitement anticancéreux	14 (4,7)	18 (5,9)
Evénement après au moins 2 évaluations manquantes	7 (2,3)	8 (2,6)
Durée de survie sans progression (mois)*		
Médiane (IC95%)	5,55 (5,32, 6,28)	3,71 (3,52, 3,94)
Intervalle	0,03, 33,31	0,03, 31,44
Analyse stratifiée**		
p unilatéral†	< 0,00001	
HR (IC95%)‡	0,632 (0,525, 0,762)	
Taux de survie sans progression, % (IC95%)		
A 6 mois	44,7 (38,69, 50,44)	29,2 (23,85, 34,68)
A 12 mois	24,8 (19,82, 30,15)	9,8 (6,43, 13,92)
A 24 mois	13,0 (8,88, 17,83)	5,8 (3,25, 9,45)

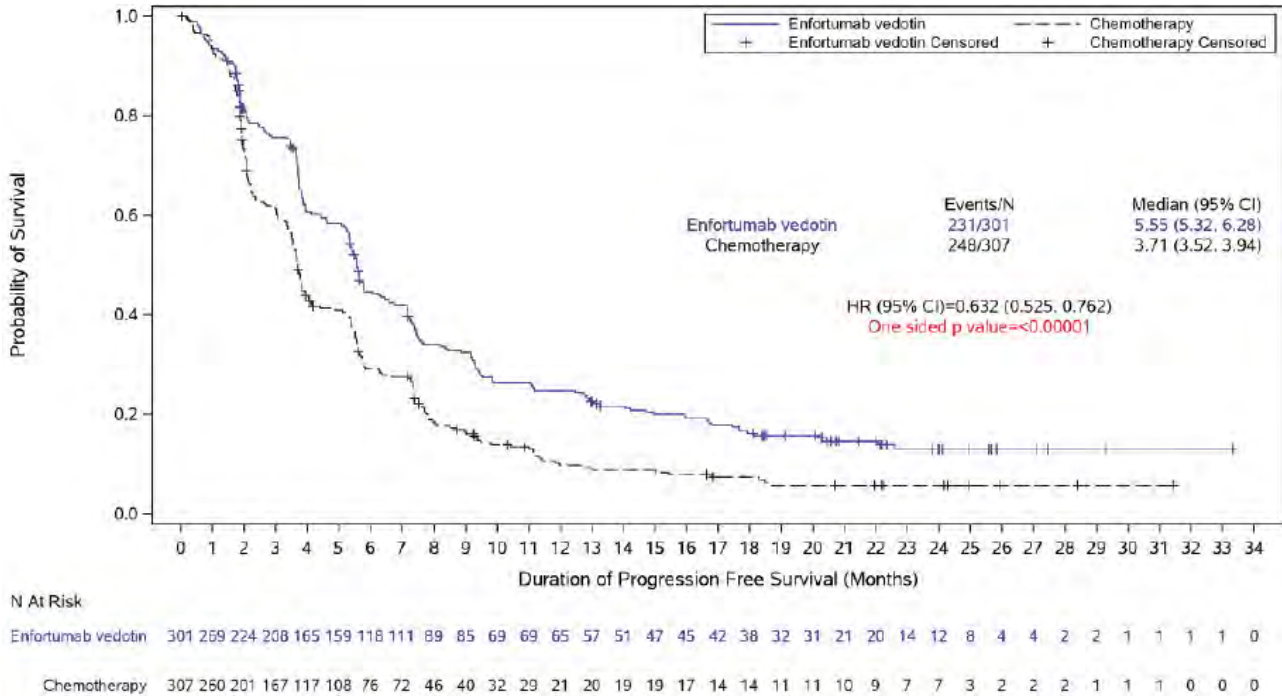
*Estimation selon la méthode de Kaplan-Meier ; **Facteurs de stratification : score ECOG, région géographique, métastases hépatiques

†Valeur p basée sur un test du log-rank stratifié selon les facteurs de stratification de la randomisation

‡ Sur la base d'un modèle de Cox à risques proportionnels

Source : rapport technique de l'industriel, septembre 2022

Figure 4. SSP évaluée par l'investigateur, au 30/07/2021, selon la méthode de Kaplan Meier (FAS)

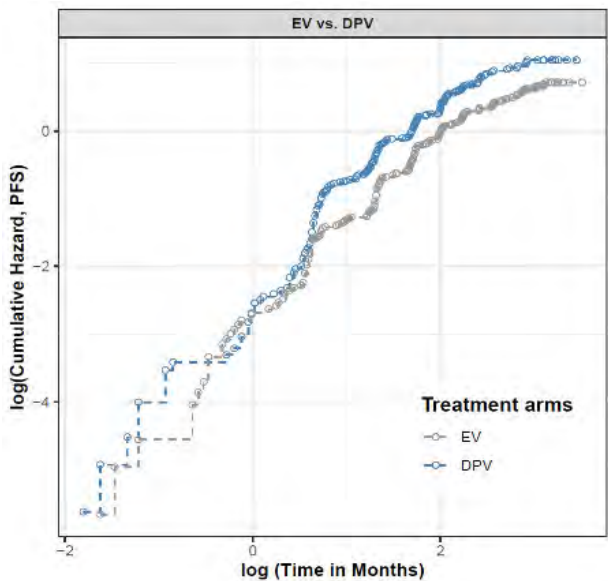


Source : rapport technique de l'industriel, septembre 2022

Méthode d'estimation

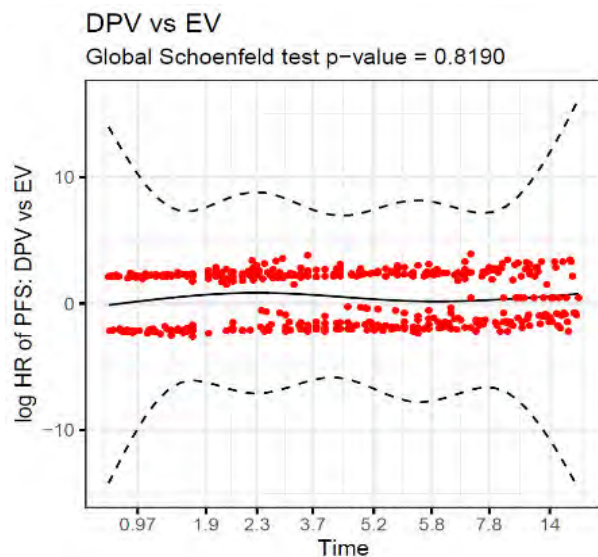
- SSP :

Figure 5. Courbes des risques log-cumulatifs de la SSP pour les bras EV et DPV dans la population ITT de l'essai EV-301



Source : rapport technique de l'industriel, septembre 2022

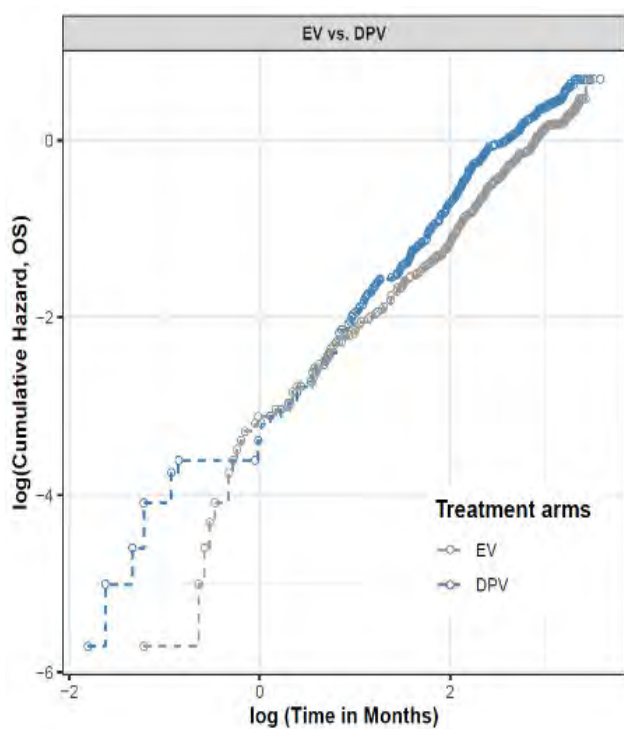
Figure 6. Graphique des résidus de Schönefeld pour la SSP



Source : rapport technique de l'industriel, septembre 2022

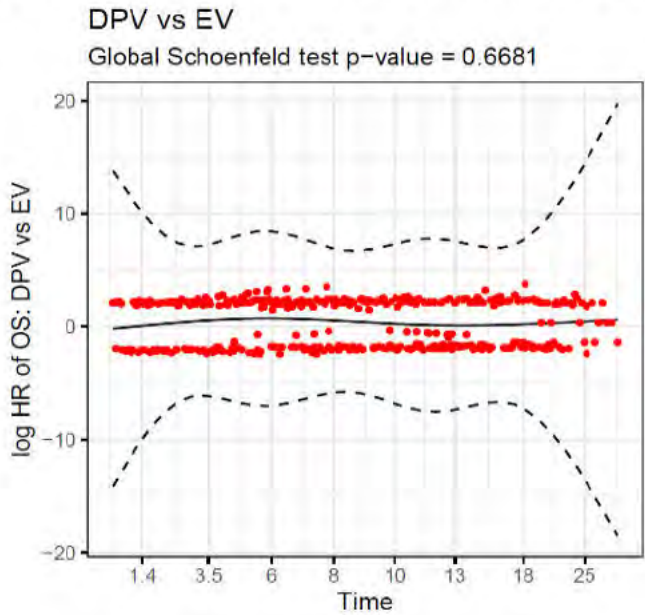
— SG :

Figure 7. Courbes des risques log-cumulatifs de la SG pour les bras EV et DPV dans la population ITT de l'essai EV-301



Source : rapport technique de l'industriel, septembre 2022

Figure 8. Graphique des résidus de Schönefeld pour la SG



Source : rapport technique de l'industriel, septembre 2022

Données introduites dans le modèle

SSP :

Tableau 11. Critères d'ajustement statistique AIC/BIC des différentes fonctions paramétriques de la SSP dans le bras DPV– Gel des données au 30 juillet 2021

Distribution	DPV	
	AIC	BIC
Exponentielle	1386,0	1389,7
Weibull	1385,5	1392,9
Log-Logistique	1331,5	1338,9
Log-Normale	1340,8	1348,2
Gompertz	1380,4	1387,9
Gamma Généralisée	1342,7	1353,9

Abréviations: AIC, Akaike information criterion; BIC, Bayesian information criterion

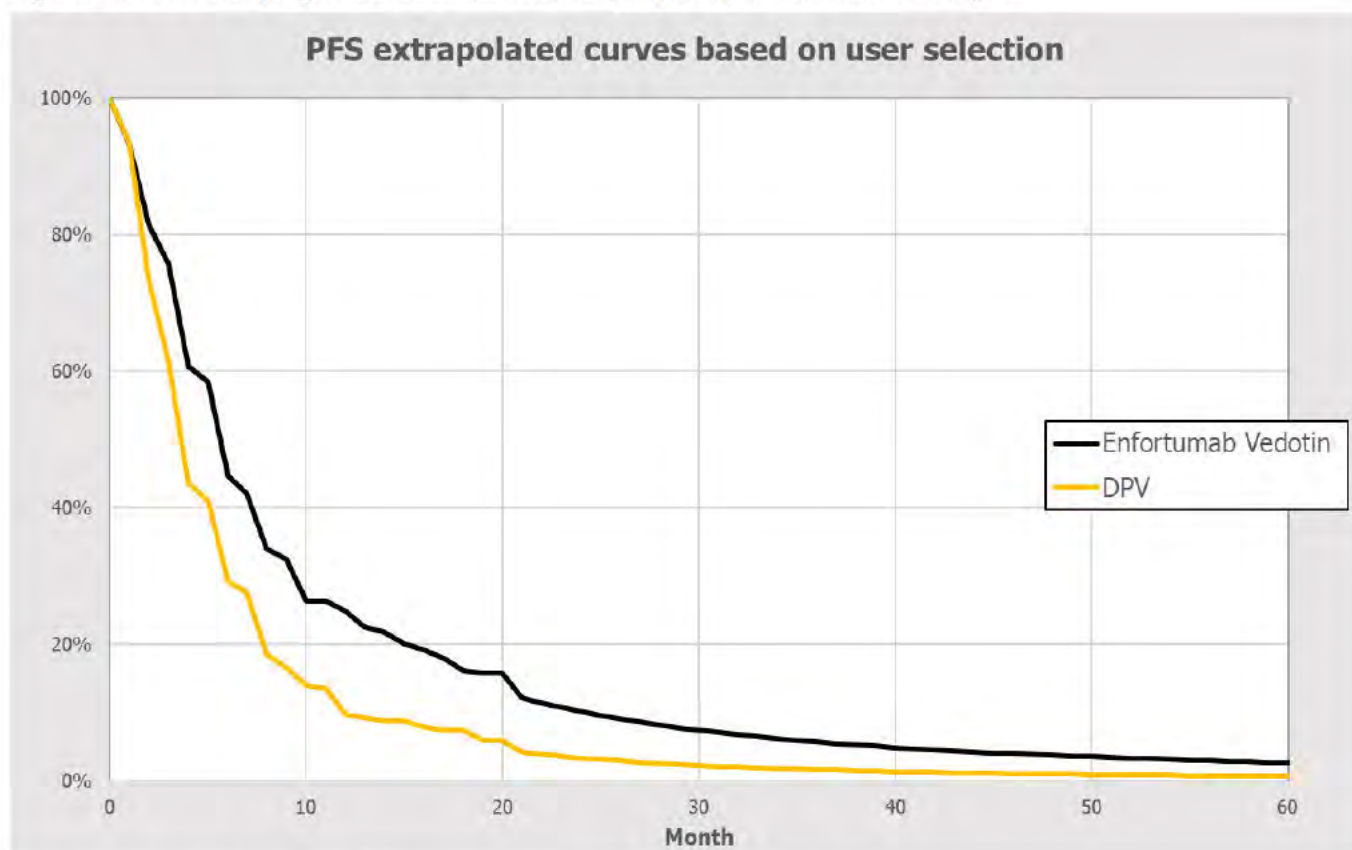
Source : rapport technique de l'industriel, septembre 2022

Tableau 12. Critères d'ajustement statistique AIC/BIC des différentes fonctions paramétriques de la SSP dans le bras EV – Gel des données au 30 juillet 2021

Distribution	AIC	BIC
Exponentielle	1509,9	1513,6
Weibull	1511,9	1519,3
Log-Logistique	1476,4	1483,8
Log-Normale	1479,1	1486,5
Gompertz	1502,0	1509,4
Gamma Généralisée	1480,8	1491,9

Abréviations: AIC, Akaike information criterion; BIC, Bayesian information criterion.

Figure 9. Survie sans progression modélisée en analyse principale sur l'horizon temporel



Abréviations : DPV : Docétaxel Paclitaxel Vinflunine, EV : Enfortumab vedotin,

Source : rapport technique de l'industriel, septembre 2022

– SG :

Tableau 13. Critères d'ajustement statistique AIC/BIC des différentes fonctions paramétriques de la SG dans le bras DPV – Gel des données du 30 juillet 2021

Distribution	DPV	
	AIC	BIC
Exponentielle	1738,3	1742,0
Weibull	1736,0	1743,5
Log-Logistique	1727,9	1735,4
Log-Normal	1741,1	1748,6
Gompertz	1740,2	1747,6
Gamma généralisée	1732,6	1743,8

Abréviations: AIC, Akaike information criterion; BIC, Bayesian information criterion

Source : rapport technique de l'industriel, septembre 2022

Tableau 14. Critères d'ajustement statistique AIC/BIC des différentes fonctions paramétriques de la SG dans le bras EV – Gel des données au 30 juillet 2021

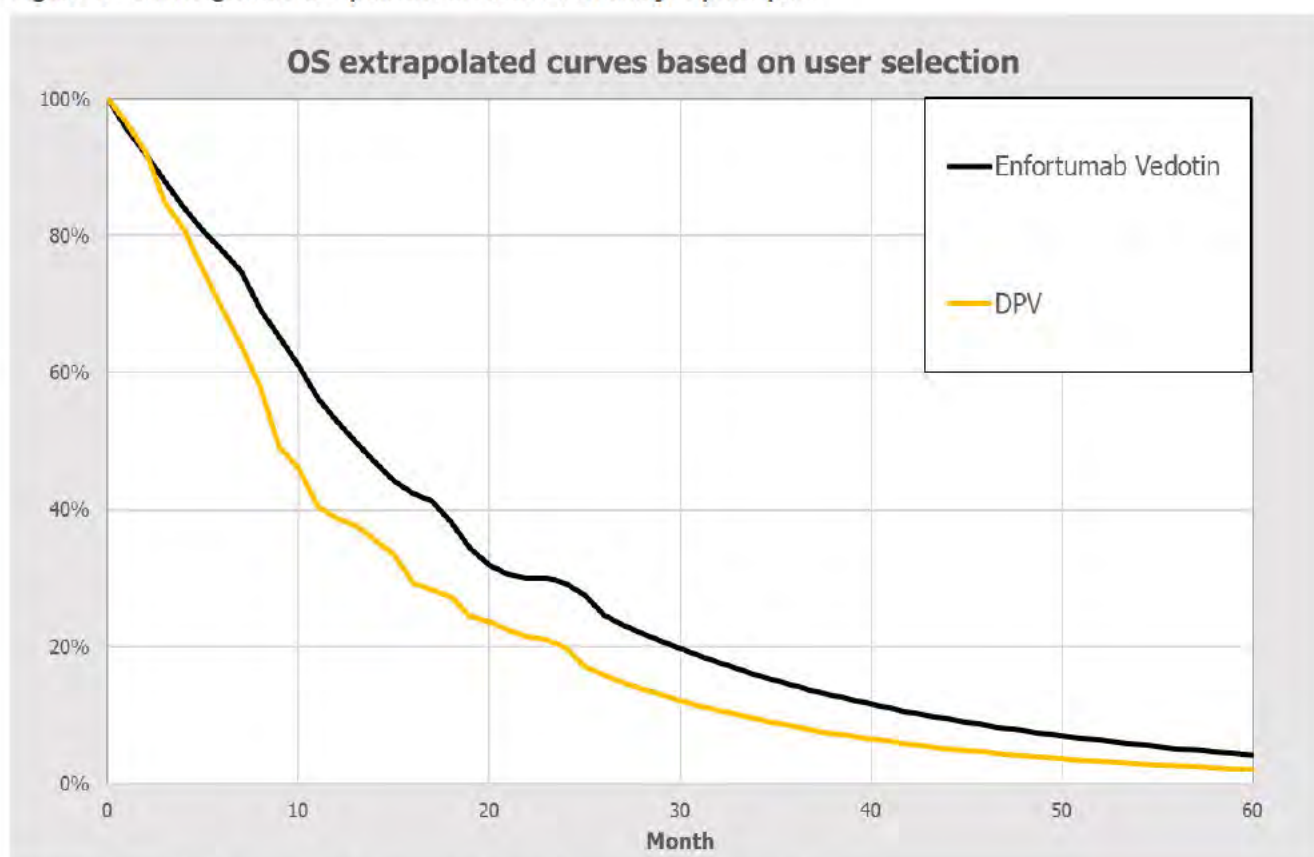
Distribution	AIC	BIC
Exponentielle	1638,2	1642,0

Distribution	AIC	BIC
Weibull	1635,5	1642,9
Log-Logistique	1636,4	1643,8
Log-Normal	1642,5	1649,9
Gompertz	1638,7	1646,1
Gamma généralisée	1636,1	1647,2

Abréviations : AIC, Akaike information criterion; BIC, Bayesian information criterion

Source : rapport technique de l'industriel, septembre 2022

Figure 10. Survie globale des patients modélisée en analyse principale



Abréviations : DPV : Docétaxel Paclitaxel Vinflunine, EV : Enfortumab vedotin,

Source : rapport technique de l'industriel, septembre 2022

4.2.3.1. Estimation d'occurrence des événements intercurrents

Événements indésirables

Tableau 15. Événements indésirables liés aux traitements retenus dans l'analyse principale et leurs fréquences associées dans le bras EV et DPV tenant compte de la récurrence

EI de grade 3/4 ≥ 2%	Taux d'EI, nombre d'EIs observés (%)	
	EV (ITT, safety cohort)	DPV (safety cohort)
Anémie	26 (4,2%)	44 (7,4%)
Neutropénie	16 (2,6%)	28 (4,7%)

EI de grade 3/4 ≥ 2%	Taux d'EI, nombre d'EIs observés (%)	
	EV (ITT, safety cohort)	DPV (safety cohort)
Neutropénie fébrile	4 (0,6%)	16 (2,7%)
Eruption maculo-papuleuse	26 (4,2%)	0 (0,0%)
Baisse d'appétit	16 (2,6%)	7 (1,2%)
Hyperglycémie	28 (4,5%)	2 (0,3%)
Diminution du nombre de neutrophiles	35 (5,7%)	121 (20,4%)
Diminution du nombre de globules blancs	5 (0,8%)	63 (10,6%)
Fatigue	22 (3,6%)	15 (2,5%)
Pneumonie	16 (2,6%)	8 (1,3%)
Hyponatrémie	20 (3,2%)	7 (1,2%)
Progression maligne de néoplasme	15 (2,4%)	7 (1,2%)
Diarrhée	13 (2,1%)	6 (1%)
Neuropathie périphérique sensitive	10 (1,6%)	7 (1,2%)
Infection bactérienne du tractus urinaire	10 (1,6%)	3 (0,5%)
Lésion rénale aigue	8 (1,3%)	2 (0,3%)
Eruption médicamenteuse	11 (1,8%)	1 (0,2%)
Augmentation de lipase	10 (1,6%)	7 (1,2%)
Asthénie	10 (1,6%)	8 (1,3%)
Baisse du nombre de lymphocytes	12 (1,9%)	24 (4%)
Pyrexie	7 (1,1%)	0 (0,0%)
Hématurie	7 (1,1%)	4 (0,7%)
Infection du tractus urinaire	6 (1,0%)	5 (0,8%)
Constipation	3 (0,5%)	8 (1,3%)
Détérioration générale de la santé physique	3 (0,5%)	7 (1,2%)
Douleur abdominale	2 (0,3%)	7 (1,2%)

Source : rapport technique de l'industriel, septembre 2022

Durée de traitement

Tableau 16. Critères d'ajustement statistique AIC/BIC des différentes fonctions paramétriques de la DdT dans le bras DPV - Gel des données au 30 juillet 2021

Distribution	DPV (ITT)	
	AIC	BIC
Exponentielle	1435,8	1439,5

Distribution	DPV (ITT)	
	AIC	BIC
Weibull	1430,1	1437,4
Log-Logistique	1390,8	1398,1
Log-Normale	1392,1	1399,5
Gompertz	1436,5	1443,8
Gamma Généralisée	1393,8	1404,8

Abréviations: AIC, Akaike information criterion; BIC, Bayesian information criterion

Source : rapport technique de l'industriel, septembre 2022

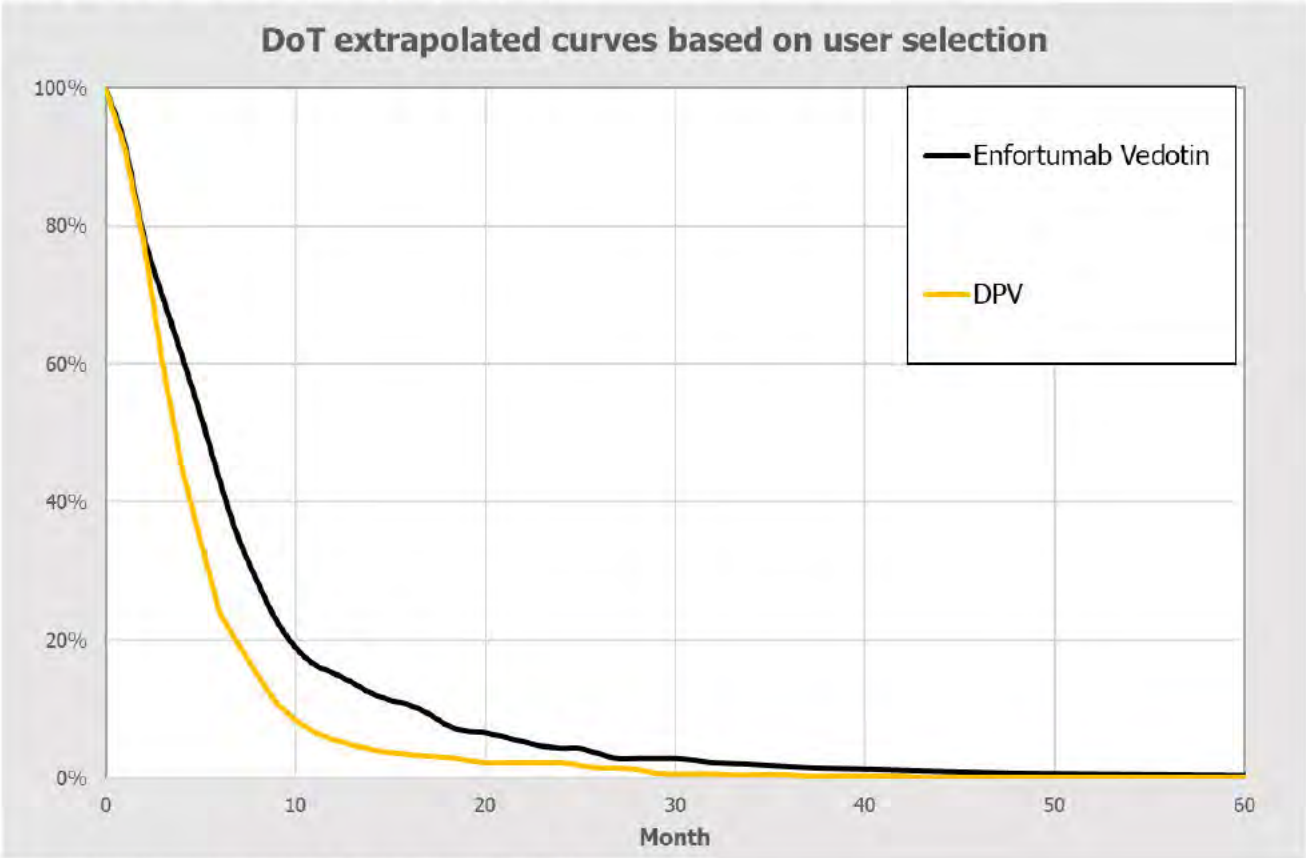
Tableau 17. Critères d'ajustement statistique AIC/BIC des différentes fonctions paramétriques de la DdT dans le bras EV - Gel des données au 30 juillet 2021

Distribution	EV (ITT)	
	AIC	BIC
Exponentielle	1638,2	1641,9
Weibull	1634,9	1642,3
Log-Logistique	1614,3	1621,6
Log-Normale	1607,1	1614,5
Gompertz	1640,0	1647,4
Gamma Généralisée	1609,1	1620,2

Abréviations: AIC, Akaike information criterion; BIC, Bayesian information criterion

Source : rapport technique de l'industriel, septembre 2022

Figure 11. Courbes de DdT résultantes de l'extrapolation des courbes de KM par la fonction Log-Normale dans les bras EV et DPV - retenues en analyse principale



Source : rapport technique de l'industriel, septembre 2022

4.3. Mesure et valorisation des états de santé en utilité

4.3.1.1. Sources de données

Tableau 18. Nombre de patients avec un score EQ-5D et nombre de questionnaires EQ-5D complétés dans l'essai EV-301

Etat de santé	Bras de traitement	Nombre de patients avec un score EQ-5D	Proportion par rapport à l'effectif total	Nombre de questionnaires EQ-5D complétés
Pré-progression	Population ITT	521/608	85,7%	4041
	EV (ITT)	270/301	89,7%	2216
	DPV	251/307	82,1%	1825
Post-progression	Population ITT	262/608	43,1%	414

Abréviations : EV : Enfortumab vedotin ; DPV : Docétaxel, Paclitaxel, Vinflunine ; ITT : Intention-de-traiter
Source : rapport technique de l'industriel, septembre 2022

Tableau 19. Scores d'utilité par état de santé dépendants du traitement reçu issus de l'essai EV-301 et retenus dans l'analyse complémentaire (AC12) du modèle

État de santé du modèle	Valeur d'utilité (ET)
Survie pré-progression	
Bras EV	0,8840 (0,0069)
Bras DPV	0,8592 (0,0110)

État de santé du modèle	Valeur d'utilité (ET)
Survie post-progression	0,7745 (0,0171)

Source : rapport technique de l'industriel, septembre 2022

Tableau 20. Décréments d'utilité liés aux EIs utilisés dans le modèle

Evènements indésirables	Désutilité	Source	Indication de la publication d'origine
Anémie	-0,250	Zargar M et al. 2018	Carcinome récurrent métastatique de la tête et du cou à cellules squameuses
Neutropénie	-0,090	Nafees et al. 2008	Cancer bronchique non à petites cellules métastatique
Neutropénie fébrile	-0,090	Nafees et al. 2008	Cancer bronchique non à petites cellules métastatique
Éruption maculo papuleuse	-0,201	Lachaine et al. 2015	Leucémie promyélocytique aigue en rechute ou réfractaire
Diminution de l'appétit	-0,054	Hagiwara et al. 2018	Cancer du sein métastatique
Hyperglycémie	-0,060	Nafees et al. 2016	Cancer du sein métastatique
Baisse des neutrophiles	-0,184	Parmar et al. 2020	Cancer métastatique de la vessie
Diminution des globules blancs	-0,184	Parmar et al. 2020	Cancer métastatique de la vessie
Fatigue	-0,073	Nafees et al. 2008	Cancer bronchique non à petites cellules métastatique
Pneumonie	-0,200	Zargar M et al. 2018	Carcinome récurrent métastatique de la tête et du cou à cellules squameuses
Hyponatrémie	0,000	Zargar M et al. 2018	Leucémie promyélocytique aigue en rechute ou réfractaire
Progression d'un néoplasme malin	-0,123	Hypothèse : moyenne des désutilités retenues	
Diarrhée	-0,047	Nafees et al. 2008	Cancer bronchique non à petites cellules métastatique
Neuropathie périphérique sensitive	-0,240	Attard et al. 2014	Cancer pancréatique métastatique
Infection bactérienne du tractus urinaire	-0,218	Stein et al. 2018	Leucémie aigüe myéloblastique
Insuffisance rénale aiguë	-0,218	Stein et al. 2018	Leucémie aigüe myéloblastique
Eruption médicamenteuse	-0,201	Lachaine et al. 2015	Leucémie promyélocytique aigue en rechute ou réfractaire
Augmentation de la lipase	0,000	Hypothèse : idem qu'hyponatrémie	
Asthénie	-0,073	Nafees et al. 2008	Cancer bronchique non à petites cellules métastatique
Diminution des lymphocytes	-0,090	Nafees et al. 2008	Cancer bronchique non à petites cellules métastatique
Pyréxie	-0,110	Beusterien et al. 2010	Leucémie lymphoïde chronique

Evènements indésirables	Désutilité	Source	Indication de la publication d'origine
Hématurie	-0,131	Lachaine et al.2015	Leucémie promyélocytique aigue en rechute ou réfractaire
Infection du tractus urinaire	-0,218	Stein et al. 2018	Leucémie aigüe myéloblastique
Constipation	-0,030	Matza et al. 2019	Migraine
Altération de l'état général	-0,123	Hypothèse : moyenne des désutilités retenues	
Douleur abdominale	-0,105	Lachaine et al.2015	Leucémie promyélocytique aigue en rechute ou réfractaire

Source : rapport technique de l'industriel, septembre 2022

4.4. Mesure et valorisation des coûts

4.4.1. Coûts d'acquisition

Tableau 21. Coûts d'acquisition de EV et des comparateurs

Traite- ment	Mode d'adminis- tration	Dose par administra- tion	Unité	Nombre d'adminis- trations par cycle	Durée d'un cycle de traite- ment (en jours)	Quantité de prin- cipe actif par flacon (mg)	Prix PPTC en euros par flacon	Mode de tarifica- tion
Enfortu- mab ve- dotin	IV	1,25	mg/kg	3	28	30	██████ €	en sus
	IV	1,25	mg/kg	3	28	20	██████ €	en sus
Docé- taxel	IV	75	mg/m2	1	21	160	0 €	intra-GHS
Pacli- taxel	IV	175	mg/m2	1	21	100	0 €	intra-GHS
Vin- flunine	IV	320	mg/m2	1	21	250	0 €	intra-GHS

IV : Intraveineux, GHS : Groupe homogène de séjours, PPTC : Prix Public Toutes Taxes Comprises

Source : rapport technique de l'industriel, septembre 2022

Tableau 22. Coûts d'acquisition de EV selon la distribution de poids observée dans l'essai EV-301

Percentile	Poids	Dose nécessaire par administration	Dose fournie par des flacons stan- dards (de 30 mg)	Dose fournie par des flacons d'ajustement (de 20 mg)	Coût d'acqui- sition par cycle de 28 jours
0,00	23,41	22,92 mg	30,00 mg	0,00 mg	██████ €
0,05	47,17	46,18 mg	30,00 mg	20,00 mg	██████ €
0,10	53,03	51,93 mg	60,00 mg	0,00 mg	██████ €
0,15	57,01	55,82 mg	60,00 mg	0,00 mg	██████ €
0,20	60,18	58,93 mg	60,00 mg	0,00 mg	██████ €
0,25	62,91	61,59 mg	30,00 mg	40,00 mg	██████ €
0,30	65,35	63,99 mg	30,00 mg	40,00 mg	██████ €

Percentile	Poids	Dose nécessaire par administration	Dose fournie par des flacons standards (de 30 mg)	Dose fournie par des flacons d'ajustement (de 20 mg)	Coût d'acquisition par cycle de 28 jours
0,35	67,62	66,21 mg	30,00 mg	40,00 mg	██████ €
0,40	69,78	68,32 mg	30,00 mg	40,00 mg	██████ €
0,45	71,86	70,36 mg	60,00 mg	20,00 mg	██████ €
0,50	73,91	72,37 mg	60,00 mg	20,00 mg	██████ €
0,55	75,96	74,38 mg	60,00 mg	20,00 mg	██████ €
0,60	78,05	76,42 mg	60,00 mg	20,00 mg	██████ €
0,65	80,21	78,53 mg	60,00 mg	20,00 mg	██████ €
0,70	82,48	80,76 mg	90,00 mg	0,00 mg	██████ €
0,75	84,94	83,16 mg	90,00 mg	0,00 mg	██████ €
0,80	87,67	85,84 mg	90,00 mg	0,00 mg	██████ €
0,85	90,87	88,97 mg	90,00 mg	0,00 mg	██████ €
0,90	94,89	92,91 mg	60,00 mg	40,00 mg	██████ €
0,95	100,89	98,78 mg	60,00 mg	40,00 mg	██████ €
1,00	124,33	121,74 mg	90,00 mg	40,00 mg	██████ €

Coût moyen par cycle de traitement

██████

Source : rapport technique de l'industriel, septembre 2022

4.4.2. Coûts d'administration

Tableau 23. Coût d'administration d'un traitement par voie IV (perfusion) en HDJ

GHM	Type d'établissements	Taux de sondage	ERE	Effectif PMSI 2020	Coût complet hors structure (€2018)	CD Spécialités pharmaceutiques facturables en sus	Coût complet hors spécialités pharmaceutiques facturables en sus	Coût complet hors structure (ENC 2018) actualisés en €2021	Tarif T2A (€2021)		Coût/tarif considéré actualisé (€2021)
28Z07Z « Chimiothérapie pour tumeur, en séances »	Public	18.8%	Correct	2 107 664	1 170,85 €	699,00 €	471,85 €	471,48 €	GHS 9606 : 415,56 €	415,56 €	415,56 €
	Privé	7.8%	Mauvais	763 920	939,00 €	690,00 €	249,00 €	248,80 €	GHS 9606 : 321,38 €	321,38 €	321,38 €
	Coût pondéré en euros 2021										390,51 €
	Coût pondéré en euros 2021 avec coût de transport										494,08 €

HDJ : Hospitalisation de jour, GHM : Groupe homogène de malade, T2A : Tarification à l'activité, ERE : Erreur relative d'échantillonnage

Source : rapport technique de l'industriel, septembre 2022

4.4.3. Suivi de la maladie

Identification : Utilisation de l'étude EVEREST : tous les examens biologiques, consultations médicales ou actes techniques réalisés chez au moins 20% des patients considérés, présentés aux experts du comité scientifiques pour validation et pour ajout éventuel d'autres ressources consommées.

Valorisation :

- Examens biologiques : tarifs assurance maladie, hypothèse que les prélèvements s'effectuent en laboratoire uniquement, application d'un forfait de prélèvement à chaque visite + forfait pré-analytique + forfait sécurité pour échantillon sanguin. Les coûts unitaires proviennent des tarifs conventionnels pour les actes de biologie médicale de l'Assurance Maladie, voir complément C.
- Actes techniques : tarifs de la Classification Commune des Actes Médicaux (CCAM) de l'Assurance Maladie.
- Consultations médicales : consultation chez le médecin généraliste, l'urologue et l'oncologue. Coût estimé en rapportant le total des honoraires perçus par les médecins à l'activité totale des médecins APE (Activité des médecins libéraux actifs à part entière) en France métropolitaine,

actualisé en €2021. Ce coût prend en compte le coût des dépassements d'honoraires. Aucun coût n'a été attribué à la consultation chez l'oncologue car les experts du comité scientifique ont jugé que celle-ci se faisait dans le cadre de l'administration du traitement.

La différence de coûts par cycle en pré-progression versus post-progression entre le bras EV et le bras DPV est liée à l'approche considérant des examens biologiques avant chaque administration pour EV. Le nombre d'administrations par cycle mensuel du modèle étant de 3,26 et 1,45 respectivement pour les bras EV et DPV cela engendre des coûts de suivi plus importants dans le bras EV que dans le bras DPV.

Tableau 24. Ressources consommées dans le cadre du suivi du CU localement avancé ou métastatique

Examen réalisé	Nombre de patients parmi ceux ayant reçu des sels de platine + anti-PD1/PD-L1	Réalisé En ambulatoire/ à l'hôpital?	Réalisé en Pré-progression (Oui/Non) ?	Fréquence	Réalisé en Post-progression (Oui/Non) ?	Fréquence
Consultations médicales						
Visite chez le médecin généraliste	313 (75%)	En ambulatoire	Non	NA	Oui	1 fois par mois
Consultation chez un urologue	Identifiée par les experts	En ambulatoire	Oui	Toutes les 6 semaines	Oui	Tous les 3 mois
Consultation chez un oncologue	Identifiée par les experts	Pendant l'hospitalisation de jour pour recevoir le traitement (intra-GHS)	Oui	Avant chaque administration	Oui	Toutes les 6 semaines
Examens de biologie						
Hémoglobine	240 (58%)	En ambulatoire	Oui	Avant chaque administration	Oui	Toutes les 4 à 6 semaines (identique dans 2 bras)
Calcium sérique corrigé	230 (55%)	En ambulatoire				
Numération des neutrophiles	218 (52%)	En ambulatoire				
Numération des plaquettes	225 (54%)	En ambulatoire				
Numération leucocytaire	218 (52%)	En ambulatoire				
Urée	243 (58%)	En ambulatoire				

Examen réalisé	Nombre de patients parmi ceux ayant reçu des sels de platine + anti-PD1/PD-L1	Réalisé En ambulatoire/ à l'hôpital?	Réalisé en Pré-progression (Oui/Non) ?	Fréquence	Réalisé en Post-progression (Oui/Non) ?	Fréquence
Phosphatase alcaline (ALP)	250 (60%)	En ambulatoire				
Formule sanguine complète (CBC)	352 (84%)	En ambulatoire				
Taux de créatinine sérique	317 (76%)	En ambulatoire				
Alanine aminotransférase (ALT)	311 (75%)	En ambulatoire				
Aspartate aminotransférase (AST)	286 (69%)	En ambulatoire				
Gamma-glutamyl transférase (Gamma GT)	243 (58%)	En ambulatoire				
Glucose	231 (55%)	En ambulatoire				
Sodium sérique	254 (61%)	En ambulatoire				
Albumine	227 (54%)	En ambulatoire				
Protéines totales	188 (45%)	En ambulatoire				
Bilirubine	253 (61%)	En ambulatoire				
Estimation du débit de filtration glomérulaire (DFGe)	195 (47%)	En ambulatoire				
T3 (Triiodothyronine)	91 (22%)	En ambulatoire	Oui	1 fois tous les 2 cycles	Non	NA
T4 (Tétraiodothyronine)	97 (23%)	En ambulatoire	Oui	1 fois tous les 2 cycles	Non	NA
Analyse d'urine	106 (25%)	En ambulatoire	Non	NA	Non	NA
Actes d'imagerie						
Urographie CT	131 (31%)	En ambulatoire	Non	NA	Non	NA
TEP/CT scan	186 (45%)	En ambulatoire	Oui	Tous les 3 mois	Non	NA
Imagerie thoracique (CT scan)	196 (47%)	En ambulatoire	Oui	Tous les 3 mois	Non	NA

Examen réalisé	Nombre de patients parmi ceux ayant reçu des sels de platine + anti-PD1/PD-L1	Réalisé En ambulatoire/ à l'hôpital?	Réalisé en Pré-progression (Oui/Non) ?	Fréquence	Réalisé en Post-progression (Oui/Non) ?	Fréquence
Echographie des voies excrétrices	Identifiée par les experts	En ambulatoire	Oui	1 seule fois avant l'initiation du traitement	Non	NA

CT : tomodensitométrie, TEP : tomographie par émission de positons, NA : non applicable

Source : rapport technique de l'industriel, septembre 2022

Tableau 25. Coûts unitaires des examens biologiques impliqués dans le suivi lié à la maladie

Examens biologiques	Intitulé	Code acte	(s)	Nombre de cotations	Lettre clé	Coûts unitaire (€)
Hémoglobine	Hémoglobine f : dosage	1118		20	B	5,40 €
Calcium sérique corrigé	Sang : calcium (calcémie, Ca)	578		6	B	1,62 €
Numération des neutrophiles	Hémogramme y compris plaquettes (NFS, NFP)	1104		24	B	6,48 €
Numération des plaquettes	Hémogramme y compris plaquettes (NFS, NFP)	1104		24	B	6,48 €
Numération leucocytaire	Hémogramme y compris plaquettes (NFS, NFP)	1104		24	B	6,48 €
Urée	Sang : urée	591		6	B	1,62 €
Phosphatase alcaline (ALP)	Phosphatase alcaline osseuse (dosage) (sang)	7309		90	B	24,30 €
Bilan sanguin	Hémogramme y compris plaquettes (NFS, NFP)	1104		24	B	6,48 €
Taux de créatinine sérique	Sang : créatinine	592		6	B	1,62 €
Alanine aminotransférase (ALT)	Alanine aminotransferase (ALAT, TGP) (sang)	516		6	B	1,62 €
Aspartate aminotransférase (AST)	Aspartate aminotransferase (ASAT, TGO) (sang)	517		6	B	1,62 €
Gamma-glutamyl transférase (Gamma GT)	Gamma glutamyl transferase (Gamma GT, GGT) (sang)	519		5	B	1,35 €
Glucose	Sang : glucose (glycémie)	552		5	B	1,35 €
Sodium sérique	Sang : ionogramme (Na+K+ éventuellement Cl)	1609		11	B	2,97 €
Albumine	Albumine (dosage) (sang)	1806		6	B	1,62 €

Examens biologiques	Intitulé	Code acte	(s)	Nombre de cota-tions	Lettre clé	Coûts unitaire (€)
Protéines totales	Protéines sériques ou plasmatiques totales (protides)	2258		6	B	1,62 €
Bilirubine	Sang : bilirubine (bil)	1601		7	B	1,89 €
Estimation du débit de filtration glomérulaire (DFGe)	Clairance (rénale) de la créatinine	407		30	B	8,10 €
T3 (Triiodothyronine)	Triiodothyronine libre (T3 L ou FT3) (sang)	1206		27	B	7,29 €
T4 (Tétraiodothyronine)	Thyroxine libre (T4 L ou FT4) (sang)	1207		27	B	7,29 €

Source : rapport technique de l'industriel, septembre 2022

Tableau 26. Valorisation du forfait technique des actes d'imagerie (scan thoraco-abdominal)

Activité de référence				
Zone géographique	Classe 1	Classe 2		Classe 3
Toutes zones géographiques	3 500	5 700		6 700
Tarif des forfaits techniques des scanners au 1er janvier 2019				
Type d'appareils	Forfait plein	Forfait réduit selon les tranches d'activité		
	Activité ≤ activité de référence	Activité > activité de référence et ≤ 11 000	11 000 < Activité ≤ 13 000	Activité > 13 000
Amortis, toutes classes	68,88 €	55,66 €	47,74 €	32,00 €
Non amortis, toutes classes	93,03 €			
Seuil d'activité moyenne de référence				
	$\frac{3500 + 5700 + 6700}{3} = 5300 \text{ actes}$			
Tarif moyen du forfait technique à taux plein				
	$\frac{68,88 + 93,03}{2} = 80,96 \text{ €}$			

Nombre moyen d'actes pratiqués par appareil		
	2019	Source
Nombre d'actes	5 700 000	Rapport cour des comptes sur la sécurité sociale - Juin 2021 (108)
Nombre d'appareils	1 222	OCDE - Base de données ressources en santé (109)
Nombre d'actes par appareil	4 664	

Calcul du forfait technique en fonction du nombre moyen d'acte par appareil

Nombre d'actes	Nombre	Fréquence	Tarifs	
0-5300	4 664	100 %	Tarif plein	80,96 €

Source : rapport technique de l'industriel, septembre 2022

Tableau 27. Coûts unitaires des actes techniques impliqués dans le suivi lié aux traitements

Acte technique	Code acte	Dénomination	Coût unitaire	Coût du forfait technique	Coût total
Echographie des voies excrétrices (1er cycle)	JAQM004	Échographie transcutanée unilatérale ou bilatérale du rein et de la région lombale, avec échographie transcutanée de la vessie	52,45 €	/	52,45 €
Urographie/CT	YYYY405 + JZQH002	Urographie intraveineuse sans urétrocystographie permictionnelle et Supplément pour injection peropératoire de produit de contraste radiologique dans les voies excrétrices urinaires pour prises de clichés radiologiques	85,12 € + 41,80 €	/	126,92 €
TEP/CT scan	ZBQH001 + ZZQL016	Scanographie du thorax, avec injection intraveineuse de produit de contraste et Tomoscintigraphie du corps entier par émission de positons, avec tépographe [caméra TEP] dédié	114,81 €	80,96 €	195,77 €
Imagerie thoracique (CT scan)	ZBQH001	Scanographie du thorax, avec injection intraveineuse de produit de contraste	25,27 €	80,96 €	106,23 €

Source : rapport technique de l'industriel, septembre 2022

Tableau 28. Valorisation du coût d'une consultation médicale

Spécialité	Activités des médecins APE France métropolitaine (2019) - tout acte	Nombre d'APE (2019)	Honoraires totaux	Coût / consultation (€ 2019)	Coût / consultation (€ 2021)	Source
Généraliste	211 514 336	41 000	8 325 903 030 €	39,36 €	39,11 €	Données statistiques sur l'activité et les prescriptions des professionnels de santé (PS) libéraux de l'Assurance maladies. Données de 2019.
Urologue	2 996 150	733	359 334 700 €	119,93 €	119,17 €	
Oncologue	/	/	Intra GHS	Intra GHS	Intra GHS	

Source : rapport technique de l'industriel, septembre 2022

Tableau 29. Examens de suivi réalisés dans l'état pré-progression, fréquences et coûts associés dans les deux bras du modèle

Nom de l'acte	Fréquence dans le Bras EV par cycle de 28 jours	Fréquence dans le Bras EV par mois	Fréquence dans le Bras DPV par cycle de 21 jours	Fréquence dans le Bras DPV par mois	Coût unitaire de l'acte	Coût dans le bras EV par cycle de 28 jours	Coût dans le Bras DPV par cycle de 21 jours	Coût dans le bras EV par mois	Coût dans le Bras DPV par mois
Consultations médicales									
Visite chez le médecin généraliste	0,00	0,00	0,00	0,00	39,11 €	-	-	-	-
Consultation chez un urologue	0,67	0,72	0,50	0,72	119,17 €	79,45 €	59,59 €	86,36 €	86,36 €
Consultation chez un oncologue	3,00	3,26	1,00	1,45	-	-	-	-	-
Examens biologiques									
Hémoglobine	3,00	3,26	1,00	1,45	5,40 €	16,20 €	5,40 €	17,61 €	7,83 €
Calcium sérique corrigé	3,00	3,26	1,00	1,45	1,62 €	4,86 €	1,62 €	5,28 €	2,35 €
Numération des neutrophiles	3,00	3,26	1,00	1,45	6,48 €	19,44 €	6,48 €	21,13 €	9,39 €
Numération des plaquettes	3,00	3,26	1,00	1,45	6,48 €	19,44 €	6,48 €	21,13 €	9,39 €

Nom de l'acte	Fréquence dans le Bras EV par cycle de 28 jours	Fré- quence dans le Bras EV par mois	Fréquence dans le Bras DPV par cycle de 21 jours	Fré- quence dans le Bras DPV par mois	Coût uni- taire de l'acte	Coût dans le bras EV par cycle de 28 jours	Coût dans le Bras DPV par cycle de 21 jours	Coût dans le bras EV par mois	Coût dans le Bras DPV par mois
Numération leucocytaire	3,00	3,26	1,00	1,45	6,48 €	19,44 €	6,48 €	21,13 €	9,39 €
Urée	3,00	3,26	1,00	1,45	1,62 €	4,86 €	1,62 €	5,28 €	2,35 €
Phosphatase alcaline (ALP)	3,00	3,26	1,00	1,45	24,30 €	72,90 €	24,30 €	79,25 €	35,22 €
Bilan sanguin	3,00	3,26	1,00	1,45	6,48 €	19,44 €	6,48 €	21,13 €	9,39 €
Taux de créatinine sérique	3,00	3,26	1,00	1,45	1,62 €	4,86 €	1,62 €	5,28 €	2,35 €
Alanine aminotransférase (ALT)	3,00	3,26	1,00	1,45	1,62 €	4,86 €	1,62 €	5,28 €	2,35 €
Aspartate aminotransférase (AST)	3,00	3,26	1,00	1,45	1,62 €	4,86 €	1,62 €	5,28 €	2,35 €
Gamma-glutamyl transférase (Gamma GT)	3,00	3,26	1,00	1,45	1,35 €	4,05 €	1,35 €	4,40 €	1,96 €
Glucose	3,00	3,26	1,00	1,45	1,35 €	4, 50 €	1,35 €	4,40 €	1,96 €
Sodium sérique	3,00	3,26	1,00	1,45	2,97 €	8,91 €	2,97 €	9,69 €	4,30 €
Albumine	3,00	3,26	1,00	1,45	1,62 €	4,86 €	1,62 €	5,28 €	2,35 €
Protéines totales	3,00	3,26	1,00	1,45	1,62 €	4,86 €	1,62 €	5,28 €	2,35 €
Bilirubine	3,00	3,26	1,00	1,45	1,89 €	5,67 €	1,89 €	6,16 €	2,74 €
Estimation du débit de filtration glomérulaire (DFGe)	3,00	3,26	1,00	1,45	8,10 €	24,30 €	8,10 €	26,42 €	11,74 €
T3 (Triiodothyronine)	0,50	0,54	0,375	0,54	7,29 €	3,65 €	2,73 €	3,96 €	3,96 €
T4 (Tétraiodothyronine)	0,50	0,54	0,375	0,54	7,29 €	3,65 €	2,73 €	3,96 €	3,96 €
Actes d'imagerie									
Urographie CT	0,33	0,36	0,25	0,36	126,92 €	-	-	-	-
TEP/CT scan	0,33	0,36	0,25	0,36	195,77 €	65,26 €	48,94 €	70,94 €	70,94 €
Imagerie thoracique (CT scan)	0,33	0,36	0,25	0,36	106,23 €	35,41 €	26,56 €	38,49 €	35,41 €

Nom de l'acte	Fréquence dans le Bras EV par cycle de 28 jours	Fréquence dans le Bras EV par mois	Fréquence dans le Bras DPV par cycle de 21 jours	Fréquence dans le Bras DPV par mois	Coût unitaire de l'acte	Coût dans le bras EV par cycle de 28 jours	Coût dans le Bras DPV par cycle de 21 jours	Coût dans le bras EV par mois	Coût dans le Bras DPV par mois
Echographie des voies excrétrices (1er cycle)	1,00	1,00	1,00	1,00	52,45 €	52,45 €	52,45 €	52,45 €	52,45 €
Echographie des voies excrétrices (cycles suivants)	-	-	-	-	-	-	-	-	-

Abréviations : CT : tomodensitométrie, DPV : Docétaxel Paclitaxel Vinflunine, EV : Enfortumab vedotin, TEP : tomographie par émission de positons
Source : rapport technique de l'industriel, septembre 2022

Tableau 30. Examens de suivi réalisés dans l'état post-progression, fréquences et coûts associés dans les deux bras du modèle

Nom de l'acte	Fréquence dans le Bras EV par cycle de 28 jours	Fréquence dans le Bras EV par mois	Fréquence dans le Bras DPV par cycle de 21 jours	Fréquence dans le Bras DPV par mois	Coût unitaire de l'acte	Coût dans le bras EV par Cycle de 28 jours	Coût dans le Bras DPV par cycle de 21 jours	Coût dans le bras EV par mois	Coût dans le Bras DPV par mois
Consultations médicales									
Visite chez le médecin généraliste	0,91	1,00	0,75	1,00	39,11 €	35,98 €	29,34 €	39,11 €	39,11 €
Consultation chez un urologue	0,33	0,36	0,25	0,36	119,43 €	39,72 €	29,79 €	43,18 €	43,18 €
Consultation chez un oncologue	0,67	0,72	0,50	0,72	-	-	-	-	-
Examens biologiques									
Hémoglobine	0,67	0,72	0,50	0,72	5,40 €	3,60 €	2,70 €	3,91 €	3,91 €

Abréviations : DPV : Docétaxel Paclitaxel Vinflunine, EV : Enfortumab vedotin
Source : rapport technique de l'industriel, septembre 2022

Tableau 31. Coûts de suivi lié à la maladie par cycle de 28 jours et par mois dans les bras EV et DPV dans les états pré-progression et post-progression

Etat de santé	Coût par cycle de traitement		Coût par mois (cycle du modèle)	
	Bras EV	Bras DPV	Bras EV	Bras DPV
Etat pré progression - 1er cycle	487,71 €	275,62 €	525,60 €	372,83 €
Etat pré progression - cycles suivants	435,26 €	223,17 €	473,15 €	320,38 €
Etat post progression	79,31 €	61,83 €	86,21 €	86,21 €

Abréviations : DPV : Docétaxel Paclitaxel Vinflunine, EV : Enfortumab vedotin

Source : rapport technique de l'industriel, septembre 2022

4.4.4. Traitement ultérieurs (analyse de sensibilité uniquement)

Tableau 32. Calcul des coûts de traitements ultérieurs pondérés par la répartition des traitements et la proportion de patients recevant un traitement ultérieur, retenus dans le modèle

Bras de traitement	Traitements ultérieurs administrés	Proportion de patients en recevant	Coût pondéré par cette répartition par cycle si on traite 100% des patients		Coût pondéré par la proportion de patients recevant un traitement ultérieur	
			1er cycle	Cycles consécutifs	1er cycle	Cycles consécutifs
Bras EV	1. Erdafitinib	19%	1 326,12 €	1 326,12 €	397,84	397,84 €
	2. Paclitaxel	81%				
Bras chimiothérapies (Docétaxel/Paclitaxel/Vinflunine)	1. Erdafitinib	33%	██████	██████ €	██████	██████
	2. Paclitaxel	62%				
	3. EV	4%				

Source : rapport technique de l'industriel, septembre 2022

4.4.5. Prise en charge des événements indésirables

Tableau 33. Coûts de prise en charge des événements indésirables

Liste des EI	Prise en charge	Coût de prise en charge (€2021)	
		Transport non inclus	Transport inclus
Anémie	Hospitalisation CIM-10 D649 Transport	1 145,40 €	1 248,97 €
Neutropénie	Hospitalisation CIM-10 D70 Transport	1 832,16 €	1,935.74 €
Neutropénie fébrile (=Neutropénie)	Hospitalisation CIM-10 : D70 Transport	1 832,16 €	1 935,74 €
Rash maculo papulaire	Hospitalisation CIM-10 : R21 Transport	789,06 €	892,63 €
Diminution de l'appétit	Hospitalisation CIM-10 : R630 Transport	1 968,51 €	2 072,08 €
Hyperglycémie	Hospitalisation CIM-10 : R739 Transport	869,42 €	973,00 €
Baisse des neutrophiles (=Neutropénie)	Hospitalisation CIM-10 : D70 Transport	1 832,16 €	1 935,74 €
Diminution des globules blancs (=Neutropénie)	Hospitalisation CIM-10 : D70 Transport	1 832,16 €	1 935,74 €
Fatigue (=Asthénie)	Hospitalisation CIM-10 : R53+2 Transport	794,84 €	898,41 €
Pneumonie	Hospitalisation CIM-10 : J13 Transport	2 051,32 €	2 154,89 €
Hyponatrémie	Hospitalisation CIM-10 : E8718	1 523,42 €	1 627,00 €

Liste des EI	Prise en charge	Coût de prise en charge (€2021)	
		Transport non inclus	Transport inclus
	Transport		
Progression d'un néoplasme malin	Hospitalisation CIM-10 : C679 Transport	484,93 €	588,51 €
Diarrhée	Hospitalisation CIM-10 : K521 Transport	1 948,37 €	2 051,94 €
Neuropathie périphérique sensitive	Hospitalisation CIM-10 : G620 Transport	1 530,68 €	1 634,26 €
Infection bactérienne du tractus urinaire	Hospitalisation CIM-10 : N998 Transport	1 787,38 €	1 890,96 €
Insuffisance rénale aiguë	Hospitalisation CIM-10 : N142 Transport	2 680,48 €	2 784,05 €
Eruption médicamenteuse	Hospitalisation CIM-10 : L270 Transport	1 480,39 €	1 583,97 €
Augmentation de la lipase	Hospitalisation CIM-10 : R748 Transport	615,14 €	718,72 €
Asthénie	Hospitalisation CIM-10 : 23M20 Transport	794,84 €	898,41 €
Diminution des lymphocytes	Hospitalisation CIM-10 : D728 Transport	1 832,16 €	1 935,74 €
Pyrexie	Hospitalisation CIM-10 : R502 Transport	1 600,49 €	1 704,06 €
Hématurie (=Infection bactérienne du tractus urinaire)	Hospitalisation CIM-10 : N998 Transport	1 787,38 €	1 890,96 €

Liste des EI	Prise en charge	Coût de prise en charge (€2021)	
		Transport non inclus	Transport inclus
Infection du tractus urinaire (=Infection bactérienne du tractus urinaire)	Hospitalisation CIM-10 : N998 Transport	1 787,38 €	1 890,96 €
Constipation	Hospitalisation CIM-10 : K590 Transport	516,38 €	619,96 €
Altération de l'état général	Hospitalisation CIM-10 : R53+0 Transport	974,72 €	1 078,30 €
Douleur abdominale	Hospitalisation CIM-10 : R104 Transport	506,44 €	610,01 €

Source : rapport technique de l'industriel, septembre 2022

4.4.6. Soins palliatifs

Tableau 34. Valorisation du coût des soins palliatifs

Secteur	Soins palliatifs (GHM)	Taux de sondage	ERE	Effectif 2020	Coût (€2021)	Tarif T2A 2021	Moyenne des tarifs	Coût/tarif considéré
Public	23Z02T	20.2%	Mauvais	5 883	630,83 €	GHS 5879 : 437.86 € GHS 7991 : 583.81 €	510,84 €	510,84 €
	23Z02Z	12.3%	Bon	67 384	7 868,58 €	GHS 5879 : 437.86 € GHS 7992 : 4365.19 € GHS 7993 : 5672.05 € GHS 7994 : 6546.63 €	4 255,43 €	4 255,43 €
Privé	23Z02T	16.1%	Bon	1 040	663,48 €	GHS 5879 : 337.75 € GHS 7991 : 450.33 €	394,04 €	394,04 €
	23Z02Z	6.8%	Bon	21 392	6 643,79 €	GHS 5879 : 337.75 € GHS 7992 : 3203 € GHS 7993 : 4161.24 € GHS 7994 : 4801.29 €	3125,82 €	3125,82 €
Coût moyen pondéré sans transport								3 730,77 €
Coût moyen pondéré avec transport								3 834,34 €

GHM : groupe homogène de malade

Source : rapport technique de l'industriel, septembre 2022

4.4.7. Synthèse des coûts par cycle

Tableau 35. Ressources consommées, coûts unitaires et coûts par cycle de traitement et par cycle du modèle

Ressource	Volume/fréquence par cycle de traitement	Coût par cycle de traitement	Volume/fréquence par cycle du modèle	Coût par cycle du modèle	Sources
Coût d'acquisition					
EV	1,25 mg/kg aux jours 1, 8 et 15 du cycle avec une durée de 28 jours = 3 jours par 28 jours	██████	3,26 (correspondant à ██████ (3/28)x30,43)	██████	Dosage : Essai EV-301 Valorisation : prix liste PPTTC PADCEV
Paclitaxel (P)	175 mg/m2 toutes les 3 semaines	0,00 €	0,00	0,00 €	Intra GHS Dosage : KEYNOTE-04 et IMvigor211 Valorisation : intra-GHS
Docétaxel (D)	75 mg/m2 toutes les 3 semaines	0,00 €	0,00	0 €	Intra GHS Dosage : KEYNOTE-04 et IMvigor211 Valorisation : intra-GHS
Vinflunine (V)	320 mg/m2 administrée toutes les 3 semaines	0,00 €	0,00	0,00 €	Dosage : RCP Valorisation : intra-GHS
Coût d'administration					
Bras EV	3 hospitalisations de jours (3 administrations par voie IV tous les 28 jours) incluant le coût d'un trajet aller/retour de transport sanitaire	1 482,24 €	3,26	1 611,27 €	Volume : ATIH public/privé Valorisation : Tarif T2A 2021 (GHM 28Z07Z)
Bras DPV	1 hospitalisation de jour (1 administration par voie IV tous les 21 jours)	494,08 €	1,45	716,12 €	Volume : ATIH public/privé

Ressource	Volume/fréquence par cycle de traitement	Coût par cycle de traitement	Volume/fréquence par cycle du modèle	Coût par cycle du modèle	Sources
	incluant le coût d'un trajet aller/retour de transport sanitaire		(correspondant à (1/21)x30,43)		Valorisation : Tarif T2A 2021 (GHM 28Z07Z)
Transport	1 aller/retour	103,57 €			Rapport des comptes de la sécurité sociale 2016 (102)
Coûts de suivi du traitement					
Bras EV					
Au 1er cycle	HbA1c avant initiation du traitement	5,40 € (Coût du HbA1c)	1 seule fois au 1er mois (cycle)	5,40 €	Volume : avis expert, étude EVEREST, CC-AFU Valorisation : CCAM, Ameli
Aux cycles suivants	Glycémie à jeûn avant chaque administration	0 € car glycémie déjà incluse dans le suivi de la maladie	3,26 fois par mois	0€ car comptabilisé à cette même fréquence dans le suivi de la maladie	Volume : avis expert, étude EVEREST, CC-AFU Valorisation : CCAM, Ameli
Bras DPV					
Bilan sanguin	Avant chaque administration :	0€ car bilan sanguin déjà présent dans le suivi de la maladie	1,45 fois par mois	0€ car comptabilisé à cette même fréquence dans le suivi de la maladie	Volume : avis expert, étude EVEREST, CC-AFU Valorisation : CCAM, Ameli
Coûts de suivi de la maladie, état pré-progression					
Bras EV					
Au 1er cycle	par cycle de 28 jours (Cf. Tableau 29)	487,71 €	par mois (30,43 jours) (Cf. Tableau 29))	525,60 €	Volume : avis expert, étude EVEREST, CC-AFU Valorisation : CCAM, Ameli

Ressource	Volume/fréquence cycle de traitement	par	Coût par cycle de traitement	Volume/fréquence par cycle du modèle	Coût par cycle du modèle	Sources
Aux cycles suivants	par cycle de 28 jours (Cf. Tableau 29)		435,26 €	par mois (30,43 jours) (Cf. Tableau 29)	473,15 €	Volume : avis expert, étude EVEREST, CC-AFU Valorisation : CCAM, Ameli
Bras DPV						
Au 1er cycle	par cycle de 21 jours (Cf. Tableau 29)		275,62 €	par mois (30,43 jours) (Cf. Tableau 29)	372,83 €	Volume : avis expert, étude EVEREST, CC-AFU Valorisation : CCAM, Ameli
Aux cycles suivants	par cycle de 21 jours (Cf. Tableau 29)		223,17 €	par mois (30,43 jours) (Cf. Tableau 29)	320,38 €	Volume : avis expert, étude EVEREST, CC-AFU Valorisation : CCAM, Ameli
Etat post-progression						
Bras EV	par cycle de 28 jours		82,44 €	par mois (30,43 jours) (Cf. Tableau 30)	86,21 €	Volume : avis expert, étude EVEREST, CC-AFU Valorisation : CCAM, Ameli
Bras DPV	par cycle de 21 jours		61,83 €	par mois (30,40 jours) (Cf. Tableau 30)	86,21 €	Volume : avis expert, étude EVEREST, CC-AFU Valorisation : CCAM, Ameli
Coût des traitements ultérieurs						
Bras EV	30,00% de patients en SPP rece- vant un traitement ultérieur 30,00% Erdafitinib 26,09% Paclitaxel 73,91%		1er cycle : 333,01 € Cycles suivants : 333,01 €	(Correspond au coût par cycle de traitement (28 jours) / 28) x 30,43	1er cycle 361,91 € Cycles suivants : 361,91 €	Valorisation : Coûts d'acqui- sition+ coûts d'administration+ coûts de suivi spécifique du traite- ment Avis experts

Ressource	Volume/fréquence par cycle de traitement	Coût par cycle de traitement	Volume/fréquence par cycle du modèle	Coût par cycle du modèle	Sources
Bras DPV	30% de patients en SPP recevant un traitement ultérieur 30% Erdaftinib 26,09% EV 73,91%	1er cycle ██████ € Cycles suivants : ██████ €	(Correspond au coût par cycle de traitement (28 jours) / 28) x 30,43	1er cycle : ██████ € Cycles suivants : ██████ €	Valorisation : Coûts d'acquisition+ coûts d'administration+ coûts de suivi spécifique du traitement Avis experts
Coûts liés aux Els					
EV	grades ≥3 survenu chez au moins 2% des patients traités dans l'essai EV-301	-	Appliqué au 1er cycle du modèle	829,31 €	Fréquence : Essai EV-301 Valorisation : ENCC/MCO et Tarifs T2A
DPV	grades ≥3 survenu chez au moins 2% des patients traités dans l'essai EV-301	-	Appliqué au 1er cycle du modèle	1 158,29 €	Fréquence : Essai EV-301 Valorisation : ENCC/MCO et Tarifs T2A
Coût lié aux soins palliatifs					
Coût de fin de vie EV et DPV	Appliqué à chaque cycle précédant le décès	-	-	3 834,34 €	Valorisation : ENCC pour les GHM 23Z02T et 23Z02Z

Source : rapport technique de l'industriel, septembre 2022

4.4.8. Validation

Validation interne

Tableau 36. SG et SSP médianes et moyennes à partir des courbes de Kaplan-Meier observées et modélisées.

Bras de traitement	EV			DPV		
	Observé	Modélisé avant cor- rection à mi- cycle	Modélisé après cor- rection à mi- cycle	Observé	Modélisé avant cor- rection à mi-cycle	Modélisé après cor- rection à mi-cycle
Survie Globale						
Taux de SG à 12 mois	52,98%	52,98%	54,57%	38,72%	38,72%	39,59%
Taux de SG à 18 mois	38,06%	38,06%	39,68%	27,21%	27,21%	27,73%
Taux de SG à 24 mois	29,31%	29,31%	29,66%	19,84%	19,84%	20,41%
Survie médiane (mois)						
Gel des données du 30 juillet 2021	12,91 mois	≈13 mois		8,94 mois	≈9 mois	
Moyenne de survie (mois)						
Gel des données du 30 juillet 2021	NA	-	19,22 mois	NA	-	15,17 mois
Survie Sans Progression						
Taux de SSP à 12 mois	24,84%	24,83%	25,60%	9,76%	9,76%	11,62%
Taux de SSP à 18 mois	16,18%	16,18%	17,03%	7,41%	7,41%	4,94%
Taux de SSP à 24 mois	12,96%	10,13%	10,44%	5,82%	3,37%	3,50%
Médiane de SSP (mois)						
Gel des données du 30 juillet 2021	5,55 mois	≈6 mois		3,71 mois	≈4 mois	
Moyenne de SSP (mois)						
Gel des données du 30 juillet 2021	NA	-	11,23 mois	NA	-	7,19 mois

Source : rapport technique de l'industriel, septembre 2022

Validation externe

Tableau 37. Sources de données externes mobilisées pour la validation externe des données de survie à long terme dans les bras EV et DPV

Distribution	Proportion de patients vivants dans le bras			
	2 ans (données de KM à 24 mois)	3 ans	4 ans	5 ans
DPV	19,84%	8,56%	4,16%	2,12%
KEYNOTE 045 bras chimiothérapies ¹	-	-	-	1,7%
Avis efficacité KEYTRUDA carcinome urothélial Bras DPV2	≈13%	≈8%	≈4%	2%
Bras Vinflunine+BSC (120) Suivi médian 45,1 mois	11%	6% (45,1 mois=3,76 années)		-
EV	29,31%	14,68%	7,85%	4,29%
KEYNOTE 045 bras pembrolizumab ¹	-	-	-	16%
Avis efficacité KEYTRUDA carcinome urothélial Bras pembrolizumab ²	≈30%	≈23%	≈19%	7%
UNITE3	25%*	14,40%*	-	-

*Estimation reposant sur un nombre limité d'observations (11 patients et 4 patients à risque à 24 mois et 36 mois respectivement dans l'étude UNITE, suivi médian du bras enfortumab vedotin dans l'étude 14,4 mois [11,8 ; 16,9])

Source : rapport technique de l'industriel, septembre 2022

4.5. Présentation des résultats et exploration de l'incertitude

4.5.1. Résultats dans l'analyse de référence

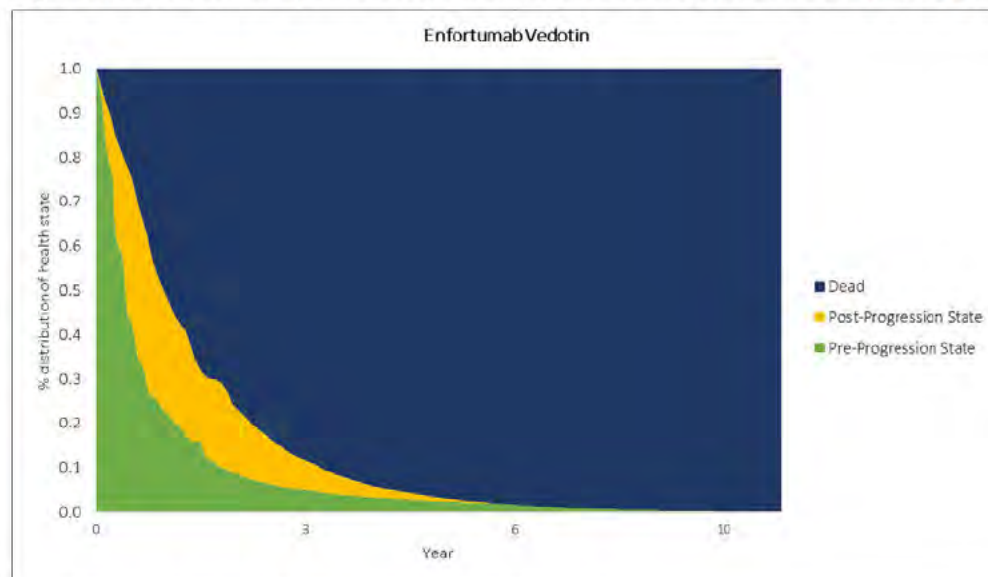
Tableau 38. Distribution des patients vivants (dans l'état pré ou post-progression) en analyse principale

Pourcentage de patients vivants	EV	DPV
Année 1	54,57%	39,59%
Année 2	29,66%	20,41%
Année 3	14,68%	8,56%
Année 4	7,85%	4,16%
Année 5	4,29%	2,12%
Durée moyenne dans l'état pré-progression (non actualisée) - années	0,85	0,52
Durée moyenne dans l'état pré-progression (actualisée) - années	0,84	0,51
Durée moyenne dans l'état post-progression (non actualisée) - années	0,67	0,66

Pourcentage de patients vivants	EV	DPV
Durée moyenne dans l'état post-progression (actualisée) - années	0,648	0,649
Durée moyenne de vie (non actualisée) - années	1,52	1,18
Durée moyenne de vie (actualisée) - années	1,49	1,16
Gain incrémental de EV versus DPV en années de vie (actualisé)	0,33	-

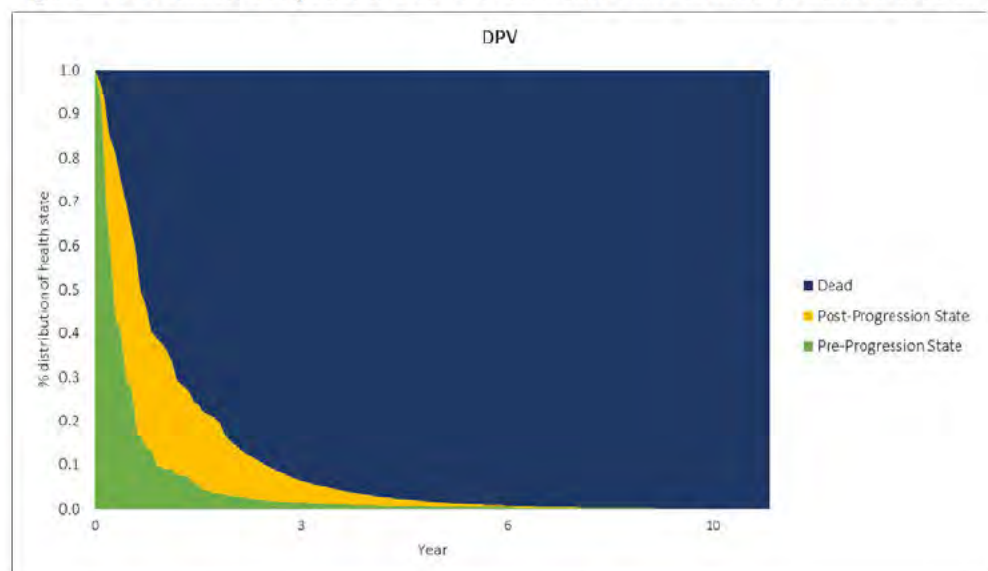
Abréviations : DPV : Docétaxel Paclitaxel Vinflunine, EV : Enfortumab vedotin,
 Source : rapport technique de l'industriel, septembre 2022

Figure 12. Evolution des patients entre les différents états du modèle dans le bras EV



Source : rapport technique de l'industriel, septembre 2022

Figure 13. Evolution des patients entre les différents états du modèle dans le bras DPV



Source : rapport technique de l'industriel, septembre 2022

Tableau 39. Pourcentage de patients sous traitement en analyse principale sur l'horizon temporel du modèle

Pourcentage de patient sous traitement	EV	DPV
Année 1	15,34%	5,54%
Année 2	4,38%	2,28%
Année 3	1,78%	0,37%
Année 4	0,83%	0,14%
Année 5	0,44%	0,06%
Durée moyenne de traitement (actualisée) - mois	7,40	4,98

Abréviations : DPV : Docétaxel Paclitaxel Vinflunine, EV : Enfortumab vedotin,
Source : rapport technique de l'industriel, septembre 2022

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

4.5.2.1. Analyse de l'incertitude liée aux choix structurants et aux choix de modélisation

Tableau 40. Résultats des analyses de sensibilité complémentaires menées

N°	Nom de l'analyse complémentaire	Comparateur	Coût	QALY	AVG	ΔCoût	ΔQALY	ΔAVG	RDCR (€ /QALY)	Variation du RDCR (%)
-	Analyse principale	EV	73 955 €	1,16	1,49	63 220 €	0,32	0,33	198 796	-
		DPV	10 735 €	0,85	1,16					
AC1	Horizon temporel 4 ans	EV	73 039 €	1,12	1,43	62 429 €	0,30	0,30	210 731	+6%
		DPV	10 609 €	0,82	1,13					
AC2	Horizon temporel 10 ans	EV	75 138 €	1,21	1,55	64 261 €	0,35	0,36	185 520	-7%
		DPV	10 877 €	0,87	1,19					
AC3	Actualisation 0,0 %	EV	74 670 €	1,19	1,52	63 831 €	0,33	0,34	194 313	-2%
		DPV	10 839 €	0,86	1,18					
AC4	Actualisation 4,0 %	EV	73 551 €	1,15	1,47	62 874 €	0,31	0,32	201 430	+1%
		DPV	10 676 €	0,84	1,15					
AC5	SSP : KM jusqu'au mois 34 pour EV et 32 pour DPV + Log-logistique jusqu'au mois 60 pour les bras EV et DPV	EV	74 189 €	1,17	1,49	63 376 €	0,32	0,33	197 891	-0,5%
		DPV	10 812 €	0,85	1,16					
AC6	SSP : KM jusqu'au mois 20 + Log-normal entre le mois 21 et le mois 60 pour les bras EV et DPV	EV	73 939 €	1,16	1,49	63 239 €	0,32	0,33	198 295	-0,3%
		DPV	10 700 €	0,84	1,16					
AC7		EV	74 200 €	1,17	1,49	63 465 €	0,32	0,33	196 363	-1%

	SSP : Application d' un Hazard ratio pour EV versus DPV (bras de référence)	DPV	10 735 €	0,85	1,16					
AC8	SG : KM jusqu'au mois 25 + Exponentielle entre le mois 26 et le mois 60 pour les bras EV et DPV	EV	73 967 €	1,18	1,51	63 220 €	0,34	0,35	186 846	-6%
		DPV	10 747 €	0,84	1,15					
AC9a	SSP : KM jusqu' au mois 20 + Log-normale entre le mois 21 et le mois 60 pour les bras EV et DPV SG : KM jusqu' au mois 25 + Exponentielle entre le mois 26 et le mois 60 pour les bras EV et DPV	EV	73 951 €	1,18	1,51	63 239 €	0,34	0,35	186 407	-6%
		DPV	10 712 €	0,84	1,15					
AC9b	SG : KM jusqu'au mois 36 dans le bras EV + Gamma-généralisée entre le mois 37 et le mois 60 et jusqu'au mois 33 dans le bras DPV + Gamma généralisée entre le mois 34 et le mois 60	EV	73 945 €	1,16	1,48	63 199 €	0,30	0,30	209 372	+5%
		DPV	10 746 €	0,85	1,17					
AC10	SG : Application d' un Hazard ratio pour EV versus DPV (bras de référence)	EV	73 969 €	1,24	1,59	63 234 €	0,40	0,43	159 691	-20%
		DPV	10 735 €	0,85	1,16					
AC11	Fréquences des Els recalibrées	EV	74 626 €	1,11	1,49	63 359 €	0,31	0,33	204 926	3%
		DPV	11 267 €	0,80	1,16					
AC12	Utilités spécifiques aux traitements dans l' état de santé pré-progression	EV	73 955 €	1,17	1,49	63 220 €	0,33	0,33	189 098	-5%
		DPV	10 735 €	0,84	1,16					
AC13		EV	73 955 €	0,98	1,49	63 220 €	0,29	0,33	217 121	9%

	Utilités par état de santé provenant de l'avis d'efficacité de Keytruda® dans le CU	DPV	10 735 €	0,69	1,16					
AC14	Non prise en compte des décrements d'utilité liés aux Els	EV	73 955 €	1,23	1,49	63 220 €	0,28	0,33	222 482	12%
		DPV	10 735 €	0,95	1,16					
AC15 a	Variation du prix liste PPTTC de EV de ■■■ %	EV	■■■ €	1,16	1,49	■■■ €	0,32	0,33	140 430	-29%
		DPV	10 735 €	0,85	1,16					
AC15 b	Variation du prix liste PPTTC de EV de ■■■ %	EV	■■■ €	1,16	1,49	■■■ €	0,32	0,33	132 093	-34%
		DPV	10 735 €	0,85	1,16					
AC15 c	Variation du prix liste PPTTC de EV de ■■■ %	EV	■■■ €	1,16	1,49	■■■ €	0,32	0,33	115 417	-42%
		DPV	10 735 €	0,85	1,16					
AC16	Partage de flacons considéré	EV	70 380 €	1,16	1,49	59 645 €	0,32	0,33	187 554	-6%
		DPV	10 735 €	0,85	1,16					
AC17	Intensité de dose non incluse	EV	86 969 €	1,16	1,49	76 234 €	0,32	0,33	239 718	21%
		DPV	10 735 €	0,85	1,16					
AC18	Poids moyen observé dans EV-301	EV	75 581 €	1,16	1,49	64 846 €	0,32	0,33	203 911	3%
		DPV	10 735 €	0,85	1,16					
AC19	Traitements ultérieurs non-inclus	EV	77 047 €	1,16	1,49	52 679 €	0,32	0,33	165 649	-17%
		DPV	24 368 €	0,85	1,16					

Abréviations : AVGs : années de vie gagnées, DPV : Docétaxel Paclitaxel Vinflunine, EV : Enfortumab vedotin, QALY : Quality adjusted life-year, RDCR : Ratio différentiel coût-résultat

Source : rapport technique de l'industriel, septembre 2022

4.5.2.2. Analyse de l'incertitude liée aux paramètres

Analyse déterministe

Tableau 41. Présentation des 10 paramètres ayant le plus d'impact sur le RDCR de l'analyse principale

Paramètres	Borne basse €/QALY	Borne haute €/QALY	Intervalle de variation en %
Poids moyen (kg) (41,00 ; 110,00)	129 228	273 478	[-35%, +38%]
Coûts d' acquisition - EV (██████████)	████████	████████	[-21%, +21%]
Utilité - Post-progression (0,74 ; 0,81)	213 715	186 439	[-6%, +8%]
Coûts d' administration - EV (1 208,46 ; 2 014,09)	190 132	207 459	[-4%, +4%]
Utilité – Pre-progression (0,86 ; 0,88)	205 590	192 682	[-3%, +3%]
Taux d' actualisation (0,00 ; 0,04)	192 452	202 536	[-3%, +2%]
Désutilité-Baisse des neutrophiles (-0,14 ; -0,23)	203 114	194 657	[-2%, +2%]
Intensité de dose - Enfortumab Vedotin (0,76 ; 0,80)	195 726	203 911	[-2%, +3%]
Coût de suivi pré-progression – Bras EV – Cycle consécutif (354,86 ; 591,44)	195 413	202 178	[-2%, +2%]
Désutilité -Diminution des globules blancs (-0,14 ; -0,23)	201 653	196 018	[-1%, +1%]

Abréviations : AVGs, années de vie gagnées, DPV : Docétaxel Paclitaxel Vinflunine, EV : Enfortumab vedotin, QALY : Quality adjusted life-year, RDCR : Ratio différentiel coût-résultat

Source : rapport technique de l'industriel, septembre 2022

Analyse probabiliste

Tableau 42. Résultats de l'analyse coût-utilité actualisés de l'analyse principale (RDCR)

Résultats actualisés		EV	DPV	Incrément	RDCR (€/QALY)
Coût total	Déterministe	73 955 €	10 735 €	63 220 €	-
	Probabiliste	74 086 €	10 771 €	63 315 €	-
QALYs	Déterministe	1,16	0,85	0,32	198 796
	Probabiliste	1,17	0,85	0,32	196 319

Abréviations : QALY : Quality adjusted life year, DPV : Docétaxel Paclitaxel Vinflunine, EV : Enfortumab vedotin, RDCR : Ratio différentiel coût-résultat

Source : rapport technique de l'industriel, septembre 2022

Tableau 43. Résultats de l'analyse coût-efficacité actualisés de l'analyse principale (RDCR)

Résultats actualisés		EV	DPV	Incrément	RDCR (€/AVG)
Coût total	Déterministe	73 955 €	10 735 €	63 220 €	-
	Probabiliste	74 086 €	10 771 €	63 315 €	-
AVGs	Déterministe	1,49	1,16	0,33	194 269

Résultats actualisés		EV	DPV	Incrément	RDCR (€/AVG)
	Probabiliste	1,49	1,16	0,33	190 348

Abréviations : AVGs, années de vie gagnées, DPV : Docétaxel Paclitaxel Vinflunine, EV : Enfortumab vedotin, RDCR : Ratio différentiel coût-résultat

Source : rapport technique de l'industriel, septembre 2022

Tableau 44. Probabilité pour EV d'être la stratégie la plus efficiente en fonction du seuil considéré

Seuil de disposition à payer	Probabilité que EV soit la stratégie la plus efficiente comparativement à DPV
196 000 €/QALY	50,20%
200 000 €/QALY	54,00%
210 000 €/QALY	61,90%
220 000 €/QALY	68,40%
230 000 €/QALY	74,90%
241 000 €/QALY	80,00%

Abréviations : AVGs, années de vie gagnées, DPV : Docétaxel Paclitaxel Vinflunine, EV : Enfortumab vedotin, QALY : Quality adjusted life-year, RDCR : Ratio différentiel coût-résultat

Source : rapport technique de l'industriel, septembre 2022

Table des annexes

Annexe 1.	Documents supports	79
Annexe 2.	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 29/04/2022) ;
- Rapport technique de l'analyse de l'efficience (version du 29/04/2022) ;
- Version électronique du modèle économique au format Excel (version du 29/04/2022)
- Rapport technique de l'analyse de l'efficience (version actualisée du 09/09/2022) ;
- Version électronique du modèle économique au format Excel (version actualisée du 09/09/2022) ;
- Réponses aux questions techniques adressées le 09/09/2022.

Des documents complémentaires ont également été fournis dans le dossier :

- Bibliographies du rapport de présentation et du rapport technique de l'analyse de l'efficience ;
- 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 et a sollicité un échange lors du groupe technique du 26 septembre 2022.

Avertissements

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

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

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

Les questions développées 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, et d'autres analyses de sensibilité que celles proposées, s'il le juge pertinent.

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

Les rapports techniques et les modèles mis à jour suite à l'échange technique doivent être fournis. Le rapport technique est mis à jour en identifiant clairement les éléments modifiés.

Tout dossier incomplet entraînera sa suspension.

CONTEXTE ET DONNEES CLINIQUES

1. Pouvez-vous préciser le montant de la dépense moyenne annuelle par patient ?
 2. Le prix modélisé correspond-il au prix d'accès précoce ?
 3. Pouvez-vous expliquer la différence entre l'effectif de patients avec consentement éclairé (N=745) et l'effectif de patients randomisés (N=608) de l'essai EV-301 ?
 4. Pouvez-vous expliquer pourquoi la « progression tumorale maligne » (page 66 du rapport technique) est considérée comme un évènement indésirable grave (EIG) ?
 5. Pouvez-vous expliquer la ligne du tableau 19 du rapport technique : « EI liés au traitement ayant entraîné une interruption du traitement ... Dont EI liés au traitement » ?
 6. Pouvez-vous fournir un tableau résumant les EI d'intérêt dans chaque bras de traitement au cours des 3 premiers mois de l'essais EV-301 ?
-

CHOIX STRUCTURANT

Population simulée

7. Pouvez-vous, en cohérence avec l'objectif de l'analyse, redéfinir la population d'analyse conformément aux recommandations méthodologiques (page 22 du guide méthodologique) ?

Compareurs

8. Pouvez-vous décrire les traitements constitutifs des soins de supports identifiés dans l'étude EVEREST ?

Au regard de l'argument suivant développé dans le rapport technique : « les patients de l'étude EVEREST avec soins de support sont des patients en soins palliatifs qui ne nécessitent pas la mise sous traitement systémique. Ces patients avec un état de santé dégradé ne sont donc pas éligibles aux traitements actifs disponibles », pouvez-vous discuter de l'écart entre la proportion de patients recevant des soins de support dans l'essai (37 % pour les patients français et 44% pour les patients EU5, tableau 29 du rapport), et la proportion de patients ayant un score ECOG de 0 ou 1 (88,5 % des patients EU5, tableau 32 du rapport) ?

9. Pouvez-vous comparer les données de prise en charge de l'étude EVEREST à d'autres sources de données (par exemple la cohorte COBLAnCE, étude prospective dans le cancer de la vessie) afin de corroborer votre argumentation concernant les options comparées ?

CHOIX DE MODELISATION

Population simulée

10. Pouvez-vous présenter davantage de caractéristiques cliniques des populations des études et de l'accès compassionnel (avec des données actualisées si disponibles), permettant de juger de la bonne transposabilité de la population simulée à la population en pratique courante française ?
11. En lien avec la question précédente, pouvez-vous discuter de la comparabilité de la population simulée à la population de l'indication française, attendue notamment plus âgée et ayant pour certains patients un score ECOG supérieur à 1 ?

12. Quelles sont les proportions de patients présentant la mutation FGFR dans l'essai clinique et dans la population française de l'indication ?

Choix et structure du modèle

13. D'une manière générale, il est attendu dans le rapport technique, une présentation des événements survenant au cours de la modélisation, des conséquences de leur survenue, et de leur intégration dans le modèle (par exemple sur un seul cycle ou tout au long de la durée de simulation). **Le développement des sections associées est attendu pour les événements indésirables, les arrêts de traitement et les traitements ultérieurs.** En particulier,
- concernant les événements indésirables, pouvez-vous notamment documenter la durée de résolution des EIs ?
 - concernant les arrêts de traitements, pouvez-vous clarifier si leur estimation repose sur les courbes time to treatment discontinuation uniquement ou si ces courbes sont bornées par les courbes de SSP ? Le cas échéant, pouvez-vous justifier le recours à cette approche en analyse de référence et comparer les courbes dans un unique graphique ?

Gestion de la dimension temporelle

14. Une hypothèse de persistance de l'effet traitement sur tout l'horizon temporel est implicitement formulée. Pouvez-vous discuter et documenter la plausibilité clinique d'une telle hypothèse ? Par ailleurs, afin de tester l'impact de cette dernière sur les résultats, pouvez-vous conduire des analyses de sensibilité en vous référant notamment aux recommandations du guide méthodologique (page 57) ?
15. Concernant l'approche d'extrapolation des données en morceaux et le choix des points d'application associés, en complément des discussions relatives à la plausibilité clinique, pouvez-vous justifier statistiquement (test de rupture de tendance) le choix des points temporels à partir desquels sont appliqués les extrapolations des courbes de survies ? Le choix retenu en analyse de référence doit être robuste et conservateur, et des choix alternatifs pourront être testés en analyses de sensibilité.

IDENTIFICATION, MESURE ET VALORISATION DES UTILITES

16. Pouvez-vous argumenter le choix d'un modèle d'équation généralisée préféré notamment à un modèle mixte à mesures répétées ?
17. Pouvez-vous davantage décrire les spécifications et résultats du modèle retenu ? Il est en particulier attendu la présentation de l'ensemble des variables testées, des covariables retenues et des facteurs d'ajustement.
18. Pouvez-vous discuter de la gestion et de l'impact des données manquantes dans l'estimation du score d'utilité associé à l'état post-progression ?

IDENTIFICATION, MESURE ET VALORISATION DES COUTS

19. Concernant l'estimation des coûts relatifs aux traitements ultérieurs :
- pouvez-vous renseigner la répartition des traitements ultérieurs reçus par les patients au cours de l'essai EV-301 et ceux de la sous-population des patients français ? pouvez-vous justifier l'approche retenue au vu des données de l'essai clinique ? en particulier, pouvez-vous présenter l'argumentaire sur lequel repose l'estimation des experts consultés, établissant à 42,5% la proportion de patients du bras chimiothérapie, qui ayant progressé et reçu un traitement ultérieur, recevront EV ainsi que la part de patients supposés éligibles à l'erdafitinib ?

Sauf argumentation fondée et convaincante, il est attendu en analyse de référence une mesure et valorisation des coûts relatifs aux traitements ultérieurs cohérente avec les données d'efficacité simulées.

20. A la page 156 du rapport technique, il est notamment indiqué que des coûts de transport sont appliqués au poste de suivi de la maladie, or dans la section détaillant l'estimation de ce poste, il n'est pas fait mention de transport sanitaire, pouvez-vous clarifier cela ?

VALIDATION

21. Pouvez-vous synthétiser les sources mobilisées dans l'exercice de validité externe du modèle (à travers un tableau par exemple), afin de permettre la comparaison entre les données externes mobilisées et les taux de survie modélisés jusqu'à 5 ans ?

ANALYSES DE SENSIBILITE

22. Pouvez-vous tester conjointement en analyse de sensibilité l'extrapolation des données de SG du bras DPV et du bras EV par la fonction log-logistique et discuter des résultats par rapport aux autres distributions envisagées ?
23. Pouvez-vous tester conjointement en analyse de sensibilité l'extrapolation des données de SG du bras DPV et du bras EV par la fonction Weibull et discuter des résultats par rapport aux autres distributions envisagées ?
24. Dans la continuité de ce qui est proposé pour la SSP (AC5), pouvez-vous tester des points de rupture différents de ceux retenus en analyse de référence à partir desquels les extrapolations des courbes de SG des bras EV et DPV sont appliquées ?
25. Pouvez-vous modifier l'analyse de sensibilité déterministe de sorte à exclure les paramètres des fonctions paramétriques. En contrepartie, des analyses complémentaires sont attendues, faisant varier simultanément les deux paramètres caractérisant les distributions paramétriques pour chaque bras de traitement.

Explication : par construction, la variation indépendante des paramètres caractérisant les distributions paramétriques n'apparaît pas pertinente, et par conséquent, l'interprétation des analyses de sensibilité associées présente un intérêt limité.

Table des illustrations et des tableaux

Table des figures

Figure 1. Structure du modèle d'aire sous la courbe	35
Figure 2. Courbes de KM de la SSP et de la DdT dans les bras EV et DPV (gel de données du 30 juillet 2021)	37
Figure 3. Survie globale au 30/07/2021, selon la méthode de Kaplan Meier (FAS)	38
Figure 4. SSP évaluée par l'investigateur, au 30/07/2021, selon la méthode de Kaplan Meier (FAS)	39
Figure 5. Courbes des risques log-cumulatifs de la SSP pour les bras EV et DPV dans la population ITT de l'essai EV-301	39
Figure 6. Graphique des résidus de Schoenfeld pour la SSP	40
Figure 7. Courbes des risques log-cumulatifs de la SG pour les bras EV et DPV dans la population ITT de l'essai EV-301	40
Figure 8. Graphique des résidus de Schoenfeld pour la SG	41
Figure 9. Survie sans progression modélisée en analyse principale sur l'horizon temporel	42
Figure 10. Survie globale des patients modélisée en analyse principale	43
Figure 11. Courbes de DdT résultantes de l'extrapolation des courbes de KM par la fonction Log-Normale dans les bras EV et DPV - retenues en analyse principale	46
Figure 12. Evolution des patients entre les différents états du modèle dans le bras EV	71
Figure 13. Evolution des patients entre les différents états du modèle dans le bras DPV	71

Table des tableaux

Tableau 1. Synthèse des réserves sur l'étude d'efficience	7
Tableau 2. Contexte administratif*	8
Tableau 3. Contexte clinique	9
Tableau 4. Essais cliniques en cours	9
Tableau 5. Sélection des comparateurs	28
Tableau 6. Caractéristiques des patients et de la maladie à l'inclusion dans l'étude EV-301 (FAS)	30
Tableau 7. Principales caractéristiques de la population de l'essai EV-301, des études EVEREST, EVOLVE et de l'accès compassionnel	32
Tableau 8. Evénements indésirables de grade ≥ 3 les plus fréquents ($\geq 2\%$ dans l'un des bras, SAF)	35
Tableau 9. Survie globale (FAS) – Analyse finale du 30 juillet 2021	37
Tableau 10. Survie sans progression (FAS) – Evaluation par l'investigateur (analyse au 30/07/2021)	38

Tableau 11. Critères d'ajustement statistique AIC/BIC des différentes fonctions paramétriques de la SSP dans le bras DPV– Gel des données au 30 juillet 2021	41
Tableau 12. Critères d'ajustement statistique AIC/BIC des différentes fonctions paramétriques de la SSP dans le bras EV – Gel des données au 30 juillet 2021	41
Tableau 13. Critères d'ajustement statistique AIC/BIC des différentes fonctions paramétriques de la SG dans le bras DPV – Gel des données du 30 juillet 2021	42
Tableau 14. Critères d'ajustement statistique AIC/BIC des différentes fonctions paramétriques de la SG dans le bras EV – Gel des données au 30 juillet 2021	42
Tableau 15. Événements indésirables liés aux traitements retenus dans l'analyse principale et leurs fréquences associées dans le bras EV et DPV tenant compte de la récurrence	43
Tableau 16. Critères d'ajustement statistique AIC/BIC des différentes fonctions paramétriques de la DdT dans le bras DPV – Gel des données au 30 juillet 2021	44
Tableau 17. Critères d'ajustement statistique AIC/BIC des différentes fonctions paramétriques de la DdT dans le bras EV – Gel des données au 30 juillet 2021	45
Tableau 18. Nombre de patients avec un score EQ-5D et nombre de questionnaires EQ-5D complétés dans l'essai EV-301	46
Tableau 19. Scores d'utilité par état de santé dépendants du traitement reçu issus de l'essai EV-301 et retenus dans l'analyse complémentaire (AC12) du modèle	46
Tableau 20. Décréments d'utilité liés aux EIs utilisés dans le modèle	47
Tableau 21. Coûts d'acquisition de EV et des comparateurs	48
Tableau 22. Coûts d'acquisition de EV selon la distribution de poids observée dans l'essai EV-301	48
Tableau 23. Coût d'administration d'un traitement par voie IV (perfusion) en HDJ	50
Tableau 24. Ressources consommées dans le cadre du suivi du CU localement avancé ou métastatique	51
Tableau 25. Coûts unitaires des examens biologiques impliqués dans le suivi lié à la maladie	54
Tableau 26. Valorisation du forfait technique des actes d'imagerie (scan thoraco-abdominal)	55
Tableau 27. Coûts unitaires des actes techniques impliqués dans le suivi lié aux traitements	56
Tableau 28. Valorisation du coût d'une consultation médicale	57
Tableau 29. Examens de suivi réalisés dans l'état pré-progression, fréquences et coûts associés dans les deux bras du modèle	57
Tableau 30. Examens de suivi réalisés dans l'état post-progression, fréquences et coûts associés dans les deux bras du modèle	59
Tableau 31. Coûts de suivi lié à la maladie par cycle de 28 jours et par mois dans les bras EV et DPV dans les états pré-progression et post-progression	60
Tableau 32. Calcul des coûts de traitements ultérieurs pondérés par la répartition des traitements et la proportion de patients recevant un traitement ultérieur, retenus dans le modèle	60
Tableau 33. Coûts de prise en charge des événements indésirables	61
Tableau 34. Valorisation du coût des soins palliatifs	64

Tableau 35. Ressources consommés, coûts unitaires et coûts par cycle de traitement et par cycle du modèle	65
Tableau 36. SG et SSP médianes et moyennes à partir des courbes de Kaplan-Meier observées et modélisées.	69
Tableau 37. Sources de données externes mobilisées pour la validation externe des données de survie à long terme dans les bras EV et DPV	70
Tableau 38. Distribution des patients vivants (dans l'état pré ou post-progression) en analyse principale	70
Tableau 39. Résultats des analyses de sensibilité complémentaires menées	73
Tableau 40. Présentation des 10 paramètres ayant le plus d'impact sur le RDCR de l'analyse principale	76
Tableau 41. Résultats de l'analyse coût-utilité actualisés de l'analyse principale (RDCR)	76
Tableau 42. Résultats de l'analyse coût-efficacité actualisés de l'analyse principale (RDCR)	76
Tableau 43. Probabilité pour EV d'être la stratégie la plus efficiente en fonction du seuil considéré	77

Références bibliographiques

1. **NICE.** Vinflunine for the treatment of advanced or metastatic transitional cell carcinoma of the urothelial tract pdf [Internet]. [En ligne] 2 Nov 2021. <https://www.nice.org.uk/guidance/ta272/resources/vinflunine-for-the-treatment-of-advanced-or-metastatic-transitional-cell-carcinoma-of-the-urothelial-tract-pdf-82600609098949>.
2. **Powles, T, et al.** Bladder cancer : ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*. Nov 2021, Vol. 33, 3, pp. 244-58.
3. **NICE.** NICE DSU technical support document 14 : survival analysis for economic evaluations alongside clinical trials - extrapolation with patient-level data. [En ligne] <http://nicedsu.org.uk/wp-content/uploads/2016/03/NICE-DSU-TSD-Survival-analysis.updated-March-2013.v2.pdf>.
4. —. NICE DSU technical support document 21 : flexible methods for survival analysis. [En ligne] http://nicedsu.org.uk/wp-content/uploads/2020/11/NICE-DSU-Flex-Surv-TSD-21_Final_alt_text.pdf.
5. **Bellmunt, J, et al.** Long-term survival results of a randomized phase III trial of vinflunine plus best supportive care versus best supportive care alone in advanced urothelial carcinoma patients after failure of platinum-based chemotherapy. *Annals of Oncology*. 24 Jun 2013, 6, pp. 1466-72.
6. **Bellmunt, J, et al.** Pembrolizumab (pembro) versus investigator's choice of paclitaxel, docetaxel, or vinflunine in recurrent, advanced urothelial cancer (UC): 5-year follow-up from the phase 3 KEYNOTE-045 trial. *Journal of clinical oncology*. 20 May 2021, Vol. 39, 15 suppl, pp. 4532-4532.
7. **Haute Autorité de Santé.** Avis économique de Keytruda (pembrolizumab) dans le carcinome urothélial . [En ligne] 10 Jun 2022. https://www.has-sante.fr/jcms/c_2830777/fr/keytruda-carcinome-urothelial-pembrolizumab.
8. **Koshkin, VS, et al.** Efficacy of enfortumab vedotin in advanced urothelial cancer: Analysis from the Urothelial Cancer Network to Investigate Therapeutic Experiences (UNITE) study. *Cancer*. 9 Dec 2021.
9. **Haute Autorité de Santé.** Avis économique de Keytruda (pembrolizumab). [En ligne] 10 07 2018. https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2018-10/keytruda_10072018_avis_efficiency.pdf.
10. —. Avis économique de Bavencio (avélumab), traitement d'entretien du carcinome urothélial (1e ligne). [En ligne] 26 10 2021. https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2021-11/bavencio_26102021_avis_economique.pdf.
11. **Powles, T, et al.** Enfortumab vedotin in previously treated advanced urothelial carcinoma. *New England Journal of Medicine [internet]*. 12 Feb 2021.
12. **Andrade, LF, et al.** A French value set for the EQ-5D-5L. *Pharmacoeconomics*. 1 April 2021, Vol. 38, 4, pp. 413-25.
13. **SMC.** Nivolumab 10mg/mL concentrate for solution for infusion (Opdivo). [En ligne] https://www.scottishmedicines.org.uk/media/3114/nivolumab_opdivo_final_dec_2017_for_web-site.pdf.

14. —. Pembrolizumab 25mg/mL contrate for solution for infusion and 50mg powder for concentrate for solution for infision (Keytruda). [En ligne] https://www.scottishmedicines.org.uk/media/3121/pembrolizumab_keytruda_final_jan_2018_for_website.pdf.
15. **Sarfaty, M, et al.** The Cost of Enfortumab Vedotin Wastage Due to Vial Size - A Real-World Analysis. *Cancers*. Jan 2021, Vol. 13, 23, p. 5977.
16. **Rouprêt, M, et al.** Recommandations françaises du Comité de cancérologie de l'AFU – actualisation 2020–2022 : tumeurs de la vessie. *Progrès en Urologie*. *Progrès en urologie*. 1 Nov 2020, Vol. 30, 12, supplément, pp. 78-135.

Abréviations et acronymes

AMM	Autorisation de mise sur le marché
ATIH	Agence technique de l'information sur l'hospitalisation
ASMR	Amélioration du service médical rendu
AV	Année de vie
AVG	Année de vie gagnée
BSC	Best supportive care = soins de support
CA	Chiffre d'affaires
CCAM	Classification commune des actes médicaux
CEESP	Commission d'évaluation économique et de santé publique
CEPS	Comité économique des produits de santé
CNEDIMTS	Commission nationale d'évaluation des dispositifs médicaux et des technologies de santé
CT	Commission de la Transparence
DDT	Durée de traitement
DEAI	Direction de l'évaluation et de l'accès à l'innovation
DPV	Docétaxel-Paclitaxel-Vinflunine
ECOG (score)	Echelle de performance permettant de chiffrer l'état de santé général d'un patient
EI	Evènement indésirable
ENC	Enquête nationale des coûts
ET	Ecart type
EV	Enfortumab vedotin
GEE	Modèle d'équation d'estimation généralisée
GHM	Groupes homogènes de malades
HAS	Haute Autorité de santé
HDJ	Hôpital de jour
HT	Hors taxe
ITT (population)	Population en intention de traiter
PPTTC	Prix public toutes taxes comprises
QALY	Quality-adjusted life year (i.e. année de vie pondérée par la qualité)
RCP	Résumé des caractéristiques du produit
RDCR	Ratio différentiel coût-résultat

SEM	Service évaluation des médicaments
SG	Survie globale
SPP	Survie post-progression
SSP	Survie sans progression
TNB	Table nationale de biologie
TTC	Toutes taxes comprises

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

