
ÉVALUER

LES TECHNOLOGIES DE SANTÉ

AVIS ECONOMIQUE

PADCEV® (enfortumab vedotin)

En association avec le pembrolizumab, est indiqué pour le traitement de première ligne des patients adultes atteints de cancer urothélial non résécable ou métastatique et éligibles à une chimiothérapie à base de sels de platine

Validé par la CEESP le 11 mars 2025

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	7
1.2. Synthèse des réserves émises par la CEESP	7
2. Complément A. Contexte de la demande	9
3. Complément B. Tableaux de synthèse	14
3.1. Étude d'efficience : synthèse de l'analyse critique	14
3.2. Étude d'efficience : synthèse des résultats et de l'analyse de l'incertitude	25
3.3. Analyse d'impact budgétaire : synthèse de l'analyse critique	28
3.4. Analyse d'impact budgétaire : synthèse des résultats et de l'analyse de l'incertitude	34
4. Complément C. Analyse et résultats de l'étude d'efficience	36
4.1. Présentation et analyse de la méthodologie	36
4.1.1. Choix structurants	36
4.1.2. Modélisation	38
4.1.3. Mesure et valorisation des états de santé en utilité	67
4.1.4. Mesure et valorisation des coûts	71
4.1.5. Validation	79
4.2. Présentation des résultats et exploration de l'incertitude	82
4.2.1. Résultats dans l'analyse de référence	82
4.2.2. Analyse de l'incertitude dans l'analyse de référence	83
5. Complément D. Analyse et résultats de l'analyse d'impact budgétaire	91
5.1. Présentation et analyse de la méthodologie	91
5.1.1. Choix structurants de l'analyse d'impact budgétaire	91
5.1.2. Méthode et hypothèses	92
5.2. Présentation des résultats et exploration de l'incertitude	95
5.2.1. Résultats de l'analyse d'impact budgétaire	95
5.2.2. Analyses de sensibilité de l'analyse d'impact budgétaire	98
Table des annexes	101
Table des illustrations et des tableaux	108

Références bibliographiques	113
Abréviations et acronymes	115

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

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

Haute Autorité de santé – Service communication et information

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

© Haute Autorité de santé – mars 2025 – ISBN : 978-2-11-179563-1

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 soutient une demande d'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 dans le cadre d'une extension d'indication.

La demande de remboursement concerne la population des patients dans le traitement de première ligne des patients adultes atteints de carcinome urothélial non résécable ou métastatique et éligibles à une chimiothérapie à base de sels de platine. La demande de remboursement est superposable à l'indication de l'AMM obtenue le 26/08/2024 en procédure centralisée.

L'industriel estime la population cible à 6 000 patients au maximum par an.

Le montant de l'indemnité d'accès précoce publiée sur le site du CEPS au 27/09/2024 était de 461,97 € HT pour le flacon de 20mg et 692,95 € HT pour le flacon de 30mg.

1.1.1.2. Revendications de l'industriel

L'industriel revendique :

- un service médical rendu important et une amélioration du service médical rendu important (ASMR II) dans la stratégie thérapeutique ;
- un RDCR de 101 688 €/QALY d'enfortumab vedotin + pembrolizumab (EV+P) par rapport aux chimiothérapies Gemcitabine + platine +/- avélumab aux prix unitaire de 471,67 € TTC pour 20 mg, et de 707,50 € TTC pour 30 mg retenus dans la modélisation ;
- un impact budgétaire de 1 628,8 milliard d'euros sur cinq ans aux prix unitaire de 471,67 € TTC pour 20 mg, et de 707,50 € TTC pour 30 mg retenus dans la modélisation .

Le chiffre d'affaires prévisionnel de PADCEV® (enfortumab vedotin) toutes indications confondues est estimé par l'industriel à [REDACTED] d'euros HT sur la période correspondant à la 2^e année pleine suivant l'introduction de cette nouvelle indication.

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

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

L'industriel mentionne que plusieurs études sont en cours et sont susceptibles de donner lieu à des extensions d'indication concernant l'enfortumab vedotin.

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

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

1.1.2. Sur l'analyse de l'efficience

L'objectif de l'analyse est d'évaluer l'efficience d'enfortumab vedotin en association au pembrolizumab dans la prise en charge de première ligne des patients adultes atteints de carcinome urothélial non résecable ou métastatique et qui sont éligibles à une chimiothérapie à base de sels de platine.

1.1.2.1. En ce qui concerne la conformité méthodologique

La méthode sur laquelle repose l'analyse coût-résultat de EV+P dans la population de l'indication est acceptable, bien qu'elle soulève deux réserves importantes portant sur :

- La modélisation : les hypothèses relatives aux règles d'arrêt de traitement pour pembrolizumab et avélumab demeurent incertaines en l'absence de consensus établi à ce jour ;
- La qualité de vie : des modèles alternatifs auraient dû être estimés et testés afin de retenir celui ajustant au mieux les données compte tenu de l'absence de significativité statistique des coefficients associés à certaines variables retenues dans la régression du modèle mixte à mesures répétées (MMMR).

Les réserves méthodologiques mineures sont détaillées dans le tableau de synthèse des réserves.

1.1.2.2. En ce qui concerne l'efficience

Au prix revendiqué de 471,67 € TTC pour 20 mg, et de 707,50 € TTC pour 30 mg pour enfortumab vedotin, sur un horizon temporel de 10 ans et selon les choix structurants et hypothèses méthodologiques retenus par l'industriel, l'analyse de l'efficience de EV+P aboutit à :

- un surcoût total actualisé par patient de 102 149 €, égal à la différence entre les coûts totaux actualisés s'élevant à 180 315 € pour le bras EV+P et à 78 166 € pour le bras chimiothérapies gemcitabine + platine +/- avélumab ;
- un gain de santé actualisé de 1,16 année de vie (AV) et d'une année de vie gagnée ajustée sur la qualité de vie (QALY), égal à la différence entre les bénéfices de 2,80 QALY pour le bras EV+P et 1,80 QALY pour le bras chimiothérapies gemcitabine + platine +/- avélumab ;
- un RDCR de 88 046 €/AVG et de 101 688 €/QALY par rapport aux chimiothérapies gemcitabine + platine +/- avélumab.

Toutes choses égales par ailleurs, les analyses de sensibilité déterministes sur la variabilité des paramètres indiquent que celui ayant le plus d'influence sur le RDCR est le prix d'avélumab (le RDCR diminue de 12,3% lorsque le prix augmente de 43% et augmente de 10,12% lorsque le prix diminue de 35%). Les autres paramètres ont peu d'impact sur le RDCR (<2,5%). A travers les analyses de sensibilité en scénario, le choix de la fonction d'extrapolation de la survie globale pour EV+P (RDCR - 20% soit 81 676 €/QALY avec la fonction log-logistique et +24% soit 125 691 €/QALY avec la fonction gompertz), l'intensité de dose retenue (100% de la dose augmente de 22% le RDCR, soit 124 106 €/QALY), ainsi que les variations de prix des traitements impactent fortement le RDCR de l'analyse de référence.

Dans l'analyse de sensibilité probabiliste, la courbe d'acceptabilité indique que la probabilité de 80% pour EV+P d'être coût-efficace est atteinte pour une disposition à payer de 111 000 €/QALY par rapport au bras chimiothérapies gemcitabine + platine +/- avélumab.

Compte-tenu de l'inversion de l'analyse de référence (absence de partage des flacons) avec l'analyse de sensibilité en scénario (partage des flacons) par l'industriel, l'analyse de référence intègre un partage des flacons. L'analyse de sensibilité en scénario ne considérant pas le partage des flacons s'élève à 104 911 €/QALY pour EV+P par rapport aux chimiothérapies gemcitabine + platine +/- avélumab.

1.1.3. Sur l'analyse d'impact budgétaire

L'objectif de l'analyse est d'évaluer l'impact budgétaire associé à l'introduction d'enfortumab vedotin en association au pembrolizumab dans la prise en charge de première ligne des patients adultes atteints de carcinome urothélial non résécable ou métastatique et qui sont éligibles à une chimiothérapie à base de sels de platine.

1.1.3.1. En ce qui concerne la conformité méthodologique

La méthode sur laquelle repose l'évaluation de l'impact budgétaire de EV+P est acceptable, bien qu'elle soulève une réserve méthodologique mineure (cf. le tableau de synthèse des réserves).

1.1.3.2. En ce qui concerne l'impact budgétaire

Au prix revendiqué de 471,67 € TTC pour 20 mg, et de 707,50 € TTC pour 30 mg pour enfortumab vedotin, et selon les choix structurants et hypothèses méthodologiques retenus par l'industriel, l'introduction de EV+P dans le panier de soins remboursables génère une augmentation des dépenses d'environ 1,6 milliards d'euros cumulés sur 5 ans, soit une augmentation de 153 % des dépenses de l'assurance maladie dans cette indication, pour une population rejointe estimée à [REDACTED] patients. A 3 ans, l'augmentation des dépenses est d'environ 838 millions d'euros pour [REDACTED] patients traités par EV+P.

Dans le scénario sans l'association EV + P, le coût total de prise en charge des patients est estimé à 1,1 milliards d'euros sur une durée cumulée de 5 ans, dont l'acquisition des traitements de 1^{re} ligne représente 38,5% du coût total. Dans le scénario intégrant l'association EV + P, le coût total de prise en charge des patients est estimé à 2,7 milliards d'euros sur une durée cumulée de 5 ans, dont l'acquisition des traitements de 1^{re} ligne représente [REDACTED] % du coût total.

Le coût d'acquisition est la composante la plus importante de l'impact budgétaire lié à l'introduction de EV+P et s'élève à environ [REDACTED] d'euros cumulés (dont [REDACTED] % pour enfortumab vedotin, soit [REDACTED] d'euros et [REDACTED] % pour pembrolizumab soit [REDACTED] d'euros). L'industriel estime un pic de parts de marché de EV+P à 3 ans s'élevant à [REDACTED] %, et qu'[REDACTED] jusqu'à 5 ans.

Au regard des analyses de sensibilité fournies, les paramètres impactant le plus l'estimation de l'impact budgétaire sont la taille de la population cible, le nombre de patients traités par EV+P, l'intensité de dose retenue, ainsi que les variations de prix des traitements (EV, P et avélumab).

1.1.4. Conclusion de la commission

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

- Sous les hypothèses retenues par l'industriel (notamment en considérant le partage de flacons) et au prix revendiqué de 471,67 € TTC pour 20 mg, et de 707,50 € TTC pour 30 mg pour enfortumab vedotin, l'association EV+P est associée à un RDCR de 101 688 €/QALY et de 88 046 €/AVG par rapport aux chimiothérapies gemcitabine + platine +/- avélumab sur 10 ans ;
- Les principaux paramètres qui affectent le RDCR de l'analyse de référence sont l'extrapolation de la survie globale pour EV+P, l'intensité de dose retenue, ainsi que les variations de prix des traitements (EV, P et avélumab) ;
- Une incertitude demeure sur les règles d'arrêt de traitement pour le pembrolizumab et l'avélumab en l'absence de consensus établi à ce jour. Une augmentation ou une diminution de la durée de traitement est susceptible d'avoir un impact important sur le RDCR.

- La mise à disposition de l'association EV+P dans l'indication conduit à une augmentation des dépenses d'environ 1,6 milliards d'euros cumulés sur 5 ans, soit une augmentation de 153 % des dépenses de l'assurance maladie dans cette indication, pour une population rejointe estimée à [REDACTED] patients.
- Le coût d'acquisition est la composante la plus importante de l'impact budgétaire lié à l'introduction de EV+P et s'élève à environ [REDACTED] d'euros cumulés (dont [REDACTED] % pour enfortumab vedotin, soit [REDACTED] d'euros et [REDACTED] % pour pembrolizumab soit [REDACTED] d'euros).

1.1.5. Données complémentaires

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

- la proportion de patients recevant un traitement de maintenance ;
- la durée des traitements en vie réelle.

1.2. Synthèse des réserves émises par la CEESP

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

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

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

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

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

Libellé de la réserve	-	+	++
Modélisation			
La transposabilité de la population simulée à la pratique courante française n'est pas assurée dans la mesure où 31% des patients de l'essai clinique EV-302 n'ont pas reçu de traitement de maintenance conformément aux recommandations en vigueur.	-		
Les hypothèses relatives aux règles d'arrêt de traitement pour pembrolizumab et avélumab demeurent incertaines en l'absence de consensus établi à ce jour.		+	
Mesure et valorisation des états de santé			
Des modèles alternatifs auraient dû être estimés et testés afin de retenir celui ajustant au mieux les données compte tenu de l'absence de significativité statistique des coefficients associés à certaines variables retenues dans la régression du modèle mixte à mesures répétées (MMMR).		+	
Mesure et valorisation des coûts			
L'analyse de référence (absence de partage des flacons) a été inversée avec l'analyse de sensibilité en scénario (partage des flacons). Le RDCR de l'analyse de référence (101 688 €/QALY) considère ainsi un partage des flacons, contrairement à ce qui est décrit par l'industriel.	-		

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

Libellé de la réserve	-	+	++
Mesure et valorisation des coûts			

Libellé de la réserve	-	+	++
L'absence de prise en compte des coûts de suivi post-progression et de fin de vie par simplification dans l'analyse ne permet pas de refléter l'ensemble de la prise en charge des patients, malgré un impact sur les résultats très limité et en défaveur du bras EV+P.	-		

2. Complément A. Contexte de la demande

Tableau 3. Contexte administratif*

Objet	Description
Traitement	PADCEV (enfortumab vedotin) 20 mg et 30 mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion Posologie : En association avec le pembrolizumab, la dose recommandée d'enfortumab vedotin est de 1,25 mg/kg (jusqu'à 125 mg maximum pour les patients ≥ 100 kg) administrée par perfusion intraveineuse pendant 30 minutes aux jours 1 et 8 d'un cycle toutes les 3 semaines (21 jours), jusqu'à la progression de la maladie ou la survenue d'une toxicité inacceptable.
Laboratoire	Astellas Pharma
Domaine thérapeutique	Oncologie
Motif de l'examen	Extension d'indication
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 26/08/2024 PADCEV, en association avec le pembrolizumab, est indiqué dans le traitement de première ligne des patients adultes atteints de carcinome urothélial non résécable ou métastatique et éligibles à une chimiothérapie à base de sels de platine.
Indication demandée au remboursement	PADCEV, en association avec le pembrolizumab, est indiqué dans le traitement de première ligne des patients adultes atteints de carcinome urothélial non résécable ou métastatique et éligibles à une chimiothérapie à base de sels de platine.
SMR revendiqué	Important
ASMR revendiquée	Important (ASMR II) dans la stratégie thérapeutique
Statut particulier	NA
Revendication d'incidence	Absence de revendication d'incidence sur l'organisation des soins, les pratiques professionnelles ou les conditions de prise en charge des malades.
Accès dérogatoire	Dans l'indication évaluée, autorisation d'accès précoce post-AMM octroyée par la Commission de la Transparence et validé par le Collège de la HAS le 12/09/2024. Aucun patient traité au 25/09/2024. 834 patients ont été traités au 10/01/2025.
Indemnité d'AAP	Coût pour un flacon de 20mg : 461,97 € HT. Coût pour un flacon de 30mg : 692,95 € HT. Prix unitaire modélisé : 20 mg au prix de 471,67 € PPTTC, 30 mg au prix de 707,50 € PPTTC, soit un coût unitaire de 23,58 €/mg 3 716,33 € PPTTC pour un cycle de traitement de 21 jours avec un poids moyen par patient de 76kg.
Prévisions par année sur 3 ans dans l'indication de la demande	– Chiffre d'affaires (HT) pour l'indication évaluée : – Année 1 : [REDACTED] € – Année 2 : [REDACTED] € – Année 3 : [REDACTED] € – Population rejointe : – Année 1 : [REDACTED]

	– Année 2 : [REDACTED] – Année 3 : [REDACTED] – Année 4 : [REDACTED] – Année 5 : [REDACTED]
Population cible revendiquée	Population cible : 5 034 patients par an
CA annuel toutes indications confondues	CA toutes indications confondues : [REDACTED] d'euros HT en 2 ^e année pleine de commercialisation de l'indication évaluée
Commercialisation et prise en charge à l'étranger dans l'indication, telle que déclarée par l'industriel	Allemagne : 20 mg : 461,97 € et 30 mg : 692,95 € par flacon Espagne : non commercialisé Italie : 20 mg : 849,49 € et 30 mg : 1 274,24 € par flacon Royaume-Uni : non commercialisé

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

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

Tableau 4. Contexte clinique

Objet	Description (source industrielle)
Mécanisme d'action du produit évalué	Le principe actif de PADCEV est l'enfortumab vedotin. L'enfortumab vedotin est un conjugué anti-corps-médicament (ADC) ciblant la nectine 4, une protéine d'adhésion située à la surface des cellules urothéliales cancéreuses. Il comprend un anticorps de type IgG1 kappa entièrement humain, conjugué à l'agent de perturbation des microtubules MMAE, via un agent de liaison sensible au clivage protéolytique, la maléimidocaproyle valine-citrulline.
Pathologie concernée	Carcinome urothélial
Prise en charge thérapeutique	Selon les recommandations françaises 2022-2024 de l'AFU (1), le traitement de 1^{ère} ligne du CU localement avancé ou métastatique repose sur une polychimiothérapie à base de sels de platine : - Pour les patients éligibles au cisplatine (« fit ») (clairance créatinine > 60 ml/min, ECOG 0 ou 1) : les protocoles GC (gemcitabine, cisplatine) et MVAC à haute dose (méthotrexate, vinblastine, adriamycine et cisplatine) sont recommandés ; - Pour les patients non éligibles au cisplatine (« unfit ») : la chimiothérapie à base de carboplatine est recommandée (notamment le protocole gemcitabine + carboplatine). D'autres options de traitement sont l'association paclitaxel et gemcitabine ou les taxanes ou la gemcitabine en monothérapie ; Pour les patients dont la maladie n'a pas progressé après la chimiothérapie à base de platine, l'utilisation de BAVENCIO (avélumab) en monothérapie est recommandée comme traitement d'entretien. Selon les dernières recommandations européennes de l'EAU mises à jour (2), l'association enfortumab vedotin + pembrolizumab serait un nouveau traitement en première ligne dans le traitement du carcinome urothélial localement avancé ou métastatique. L'algorithme de traitement précise qu'en cas de contre-indication ou d'indisponibilité du traitement enfortumab vedotin en association au pembrolizumab, une chimiothérapie à base de platine avec entretien à l'avélumab, ou l'association nivolumab et cisplatine gemcitabine chez les patients éligibles, sont présentées comme des alternatives thérapeutiques.
Place revendiquée dans la stratégie thérapeutique par l'industriel	L'association enfortumab vedotin + pembrolizumab se positionne comme le nouveau standard de traitement en première ligne dans le traitement du carcinome urothélial localement avancé ou métastatique.

Tableau 5. Essais cliniques en cours

Dans le dossier déposé, l'industriel déclare 4 études cliniques en cours concernant l'aire thérapeutique. Des demandes d'extension sont susceptibles dans les 3 années à venir.	

Le Tableau ci-dessous présente le programme d'études dans l'indication faisant l'objet de la présente analyse.

Tableau 6. Programme d'études dans des indications autres que celle faisant l'objet de la présente analyse

Titre étude clinique	N° enregistrement	Objectifs	Groupe contrôle, le cas échéant	Étude à l'initiative du laboratoire ou des autorités de santé (PGR) ou académiques	État avancement : Programmé/En cours/Finalisé Et calendrier	Liste des centres en France	Extension d'indication susceptible d'être prise en charge dans les 2 prochaines années (oui/non)
Etude EV 103 : étude de phase 1/2, randomisée, multi-cohortes, en ouvert, multicentrique	NCT03288545	L'objectif principal est d'évaluer la sécurité, la tolérance et l'efficacité de l'enfortumab vedotin en monothérapie ou en association avec le pembrolizumab et/ou la chimiothérapie		Etude à l'initiative d'ASTELLAS Pharma	En cours	106 sites dont 8 en France : Bordeaux, Dijon, Lyon, Marseille, Moselle, Nice, Pierre-Benite, Strasbourg	Non
Etude EV 303/ KEYNOTE 905 : étude de phase 3, randomisée, en ouvert	NCT03924895	L'objectif principal est de tester l'efficacité du pembrolizumab en traitement adjuvant après exérèse complète et curage ganglionnaire pelvien versus l'association enfortumab vedotin + pembrolizumab (+ exérèse et curage ganglionnaire) versus exérèse et	Groupe A : pembrolizumab + chirurgie Groupe B : chirurgie Groupe C : enfortumab vedotin + pembrolizumab + chirurgie	Etude à l'initiative de Merck	En cours Disponibilité des données : 2026	CHU Cochin (Paris), Hôpital Européen (Paris), hôpital Bichat (Paris), hôpital de la Timone (Marseille), centre Leclerc (Dijon), centre François Baclesse (Caen), CHU Caremeau (Nîmes),	Etude EV 303/ KEYNOTE 905 : étude de phase 3, randomisée, en ouvert

		curage ganglionnaire seuls sur la survie sans progression				Hôpital St André (Bordeaux), Oncopole (Toulouse), Hôpital de Pontchailou (Rennes), Hôpital St Eloi (Montpellier), Hôtel Dieu (Nantes), Hôpital Belle Isle (Vantoux), Pierre Benite (Lyon), Institut Gustave Roussi (Villejuif)	
Etude EV 304/ KEYNOTE B15 : étude de phase 3, randomisée, en ouvert	NCT04700124	L'objectif principal est d'évaluer l'efficacité et la tolérance de l'enfortumab vedotin + pembrolizumab après exérèse complète et curage ganglionnaire pelvien comparé au traitement standard par chimiothérapie (gemcitrine + cisplatine) après exérèse complète et curage ganglionnaire pelvien chez des patients atteints de de carcinome urothélial infiltrant le muscle	Groupe A : enfortumab vedotin + pembrolizumab Groupe B : chimiothérapie par gemcitrine + cisplatine	Etude à l'initiative d'ASTELLAS Pharma	En cours Disponibilité des données : 2026	Hôpital Diaconesses (Paris), CHU la Timone (Marseille), CHU Jean Minjoz (Besançon), CHU de Brest, Oncopole (Toulouse), CHU de Limoges, CHU de Grenoble, Institut Gustave Roussi (Villejuif), CH d'Orléans, Polyclinique du bois (Lille)	Oui

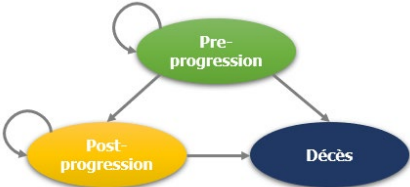
Etude EV-202 : étude de phase 2, en ouvert, multi-cohortes, multicentrique	NCT04225117	Déterminer l'activité antitumorale de l'enfortumab vedotin mesurée par le taux de réponse objective (TRO) selon les Critères RECIST v1.1.	Traitement par enfortumab vedotin dans groupes de patients atteints de différentes tumeurs solides	Etude à l'initiative d'ASTELLAS Pharma	En cours Disponibilité des données : 30 septembre 2026	N/A	Oui
---	-------------	---	--	--	---	-----	-----

3. Complément B. Tableaux de synthèse

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

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM	Réserve
Objectif		
Evaluer l'efficience d'enfortumab vedotin (EV) en association au pembrolizumab (P) comparativement aux stratégies thérapeutiques utilisées et disponibles actuellement dans la prise en charge de première ligne des patients adultes atteints de carcinome urothélial non résécable ou métastatique et qui sont éligibles à une chimiothérapie à base de sels de platine.	L'objectif de l'évaluation économique est conforme. Il porte sur la population demandée au remboursement dans le cadre du périmètre de l'ASMR II revendiquée. Le périmètre de cette indication est superposable à celui de l'AMM.	Aucune
Choix structurants		
Type d'analyse : analyse coût-utilité (ACU) accompagnée par une analyse coût-efficacité (ACE)	Conforme aux recommandations méthodologiques.	Aucune
Perspective : système de santé (Assurance Maladie obligatoire, complémentaires et reste à charge des patients)	Conforme aux recommandations méthodologiques.	Aucune
Horizon temporel : durée déterminée de 10 ans Le choix de l'horizon temporel repose sur : – Les données cliniques de l'essai EV-302 disponibles (3) ; – L'identification des analyses économiques de l'enfortumab vedotin ; – Le pourcentage des patients encore en vie dans la modélisation ; – L'avis d'experts. <i>Analyses de sensibilité : 5 ans (RDCR +31%) et 15 ans (RDCR +0,3%).</i>	Les patients atteints d'un carcinome urothélial non résécable ou métastatique présentent un pronostic sombre, avec des médianes de survie réduites. Au stade métastatique, la médiane de survie globale est inférieure à 15 mois (4). Dans l'essai clinique EV-302, à la date de point du 8 août 2024, la survie globale médiane est allongée de 15,9 à 33,8 mois avec EV+P par rapport au bras contrôle. A 10 ans de simulation, 7,6% et 5,1% des patients dans le bras EV+P et bras contrôle respectivement sont encore en vie. Au regard de ces éléments, et des hypothèses d'extrapolation des données retenues, le choix d'un horizon temporel à durée déterminée à 10 ans est un arbitrage acceptable. L'analyse de sensibilité en scénario retenant un horizon temporel de 15 ans a un impact négligeable sur les résultats, compte tenu des queues de distributions des courbes de survie globale qui se rejoignent vers 10 ans.	Aucune
Actualisation : 2,5 % <i>Analyses de sensibilité : 0% (RDCR -6,4%), 4% (RDCR +3,8%)</i>	Conforme aux recommandations méthodologiques.	Aucune

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM	Réserve
Population d'analyse : patients adultes atteints d'un carcinome urothélial localement avancé ou métastatique qui sont éligibles à une chimiothérapie à base de sels de platine en 1ère ligne de traitement. Sous-population d'analyse : aucune. <i>Analyses de sensibilité</i> : NA	La définition de la population d'analyse est conforme à la revendication d'ASMR II et à l'objectif tel que défini par l'industriel. Cette dernière est également superposable au périmètre de l'AMM d'enfortumab vedotin. Les analyses en sous-groupes fournies (<i>forest-plot</i> de l'essai clinique EV-302) sur la survie sans progression et sur la survie globale ne suggèrent pas de différence d'efficacité du traitement EV+P entre les sous-groupes. Par ailleurs, il n'est pas attendu d'hétérogénéité de prise en charge des patients de l'analyse selon des sous-groupes, soutenant le choix de ne pas réaliser d'analyses en sous-populations dans l'évaluation économique.	Aucune
Options comparées • Intervention évaluée : enfortumab vedotin + pembrolizumab (EV+P) • Comparateurs : – Chimiothérapie à base de platine (gemcitabine + cisplatine ou carboplatine) seule ; – Chimiothérapie à base de platine (gemcitabine + cisplatine ou carboplatine) suivie par un traitement d'entretien par avélumab. • Comparateurs non retenus : – Le protocole MVAC HD chez les patients éligibles à la cisplatine ; – Pembrolizumab et atezolizumab chez les patients inéligibles à la cisplatine et exprimant PD-L1 ; – L'association nivolumab + chimiothérapie chez les patients éligibles à la cisplatine. <i>Analyses de sensibilité</i> : NA	L'identification et le choix des comparateurs de l'analyse sont justifiés. Les deux comparateurs retenus, correspondent au bras contrôle de l'essai clinique EV-302. Un bras unique est considéré dans l'analyse, en tenant compte de la répartition de sels de platine carboplatine et cisplatine, et de la proportion des patients recevant un traitement de maintenance. Au regard des analyses en sous-groupes pré-spécifiées (<i>forest-plot</i>), aucune différence d'efficacité significative suivant le sel de platine n'est suggérée. Au regard des données de vie réelle fournies, 83% des patients de l'étude EVEREST 2 sont traités par chimiothérapie et le bras modélisé représenterait environ 50% de la prise en charge (29% gemcitabine + cisplatine et 24% gemcitabine + carboplatine). Dans l'étude EVOLVE-2, environ 93% des patients sont traités par chimiothérapie mais sans précision sur la composition du bras chimiothérapie. Bien que le protocole MVAC-HD soit une option dans l'arsenal thérapeutique, ce dernier est faiblement utilisé en pratique courante, et son exclusion de l'analyse n'est pas susceptible de modifier les résultats. L'exclusion des immunothérapies en monothérapie est acceptable, n'étant ni recommandées, ni prises en charge en France dans cette indication. Le développement concomitant de l'association nivolumab + chimiothérapie justifie son exclusion de l'analyse.	Aucune
Modélisation		
Population simulée : correspond à la population de l'essai clinique EV-302 ayant évalué l'efficacité du traitement EV+P par rapport au bras contrôle. • Analyse de la représentativité : comparaison des caractéristiques des patients de l'essai EV-302 aux : - Données de l'accès précoce d'EV+P octroyée le 12 septembre 2024 ;	Les patients de l'essai clinique EV-302 sont plus jeunes et avec un score ECOG moins élevé que ceux observés en vie réelle. De plus, des différences sur la localisation primaire de la tumeur, sur les sites métastatiques et les catégories métastatiques sont relevées. Au regard des analyses en sous-groupes, il n'est pas attendu de différence d'efficacité sur l'âge, la localisation des tumeurs et des métastases.	

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM	Réserve
- Données de vie réelle EVEREST 2 - Données de vie réelle EVOLVE 2 Analyse de sensibilité : âge EVEREST 2 (RDCR +0,08%) ; âge de EVOLVE 2 (RDCR +0,22%) ; proportion d'hommes EVEREST 2 (RDCR - 0,02%) ; proportion d'hommes EVOLVE 2 (RDCR +0,01%) ; poids de EVEREST 2 (RDCR - 3,24%) ; poids des patients de l'accès précoce (RDCR -2,05%).	Bien que des différences sur certaines variables des patients entre la population simulée et la population française en vie réelle soit observée, les caractéristiques des patients inclus dans l'essai clinique EV-302 sont globalement comparables à celles de la population française de l'indication. Les analyses de sensibilité en scénario sur le poids, l'âge, et la proportion d'hommes montrent un impact limité sur le RDCR. Toutefois, dans le bras chimiothérapie + sels de platine, le traitement de maintenance par avélumab n'était pas systématique chez les patients répondeurs dans l'essai clinique EV-302. En effet, seulement 135 patients sur les 196 répondeurs (69%) ont été traités. Ainsi, 31% (n=61) des patients de ce bras ne l'ont pas reçu conformément aux recommandations en vigueur, néanmoins justifiés en raison d'un développement concomitant. Par ailleurs, les experts sollicités par l'industriel estiment qu'entre 60 et 80% des patients dont la maladie n'a pas progressé après un traitement par chimiothérapie+platine recevront ce traitement de maintenance. En conséquence, la transposabilité des résultats de l'essai clinique EV-302 à la pratique actuelle ne peut être assurée.	Mineure
Modèle : Modèle de survie partitionnée. Etats du modèle : 3 états de santé, à savoir : - « Survie sans progression » (SSP) ; - « Survie post-progression » (SPP) ; - « Décès ». Figure 1. Structure du modèle 	Le choix d'un modèle de survie partitionnée est acceptable compte tenu de l'histoire naturelle de la pathologie et sa compatibilité avec les données cliniques disponibles de l'essai EV-302. Les probabilités de survie cumulées issues des données de l'essai clinique EV-302 sont ainsi directement utilisées.	Aucune
Événements intercurrents • Effets indésirables : - Pour les bras EV+P et chimiothérapie+platine : EI de grade 3 et plus observés dans l'essai clinique EV-302. Impact sur l'utilité et les coûts modélisés. La récurrence est prise en compte ;	Cf. Méthode d'estimation des événements intercurrents.	Cf. Méthode d'estimation des événements intercurrents

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM	Réserve
- Pour l'entretien par avélumab : absence de collecte des EI dans l'essai clinique EV-302, inclusion des EI à partir de la publication JAVELIN Bladder 100 d'une partie des EI de grade ≥ 3 ; • Arrêts de traitement : arrêts observés dans l'essai clinique EV-302 (date de point du 8 août 2024), c.-à-d. la progression de la maladie, un critère d'arrêt défini par le protocole, fin d'étude ; • Traitements post-progression : traitements observés dans l'essai clinique EV-302, modélisé en une fois.		
Gestion de la dimension temporelle • Durée de simulation : 10 ans • Cycles : 1 semaine, avec correction de demi-cycle — Hypothèses d'extrapolation : 1. Extrapolation des données de survie (SG et SSP) de l'essai clinique pivot EV-302 ayant un suivi médian de 29,1 mois (gel des données du 8 août 2024) par ajustement d'une fonction paramétrique à partir d'un point temporel défini, à savoir le point où le nombre de patients à risque est encore supérieur à 10% de l'effectif initial dans les deux bras de traitement. 2. Dans le cas où ce point conduit à retenir une estimation de la courbe de KM présentant un nombre de censures trop important, le suivi médian est retenu comme point de temps. — Hypothèse de réduction de l'effet traitement sur l'horizon temporel.	Durée de simulation La durée de simulation est cohérente avec l'horizon temporel retenu. Cycles La durée des cycles permet de tenir compte des durées différentes des traitements retenus dans le modèle (cycle de traitement de 14 ou 21 jours). Hypothèse d'extrapolation Le choix du point temporel à partir duquel les extrapolations sont appliquées est fixé de manière arbitraire et n'est pas justifié statistiquement. L'industriel ne définit pas la notion de nombre de censures « trop important » à partir duquel le recours au suivi médian est privilégié, qui reste donc une appréciation qualitative. Toutefois, l'impact de ce choix sur les résultats est attendu faible. En effet, les analyses de sensibilité en scénario considérant une extrapolation à partir de t=0 pour la SG et la SSP sont associées à des faibles variations du RDCR (RDCR -0,1% pour la SSP et -3,46% pour la SG). Les fonctions d'extrapolation retenues en analyse de référence à la suite de l'échange technique conduisent à appliquer des risques instantanés de décès supérieurs dans le bras EV+P par rapport au bras comparateur à partir de l'année 5. La plausibilité clinique de cette hypothèse est questionnable mais s'avère défavorable au bras EV+P.	Aucune
Méthodes d'estimation des courbes de survie Sources de données : — Essai pivot EV-302 : essai clinique de phase III, de supériorité, multicentrique, en ouvert, randomisée, en groupes parallèles ayant inclus 886 patients (3).	Source de données Le choix de la source de données est acceptable. Vérification de l'hypothèse des risques proportionnels — Pour la SSP : l'extrapolation indépendante des courbes de SSP est acceptable, compte-tenu de l'inspection visuelle des courbes des risques log-	Aucune

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM	Réserve
Méthode d'estimation : – Vérification de l'hypothèse des risques proportionnels : inspection visuelle des courbes de KM et des log-cumulatifs ainsi que des résultats du test de Schoenfeld ; • Pour la SSP : hypothèse rejetée, après inspection visuelle des courbes des risques log-cumulatifs de la SSP des bras EV+P et gemcitabine+platine qui se croisent à plusieurs reprises et réalisation du test de Schoenfeld. • Pour la SG : hypothèse rejetée, après inspection visuelle des courbes des risques log-cumulatifs de la SG des bras EV+P et gemcitabine+platine qui se croisent à plusieurs reprises. Malgré la réalisation du test de Schoenfeld qui ne permet pas de rejeter l'hypothèse des risques proportionnels pour la SG, l'industriel a retenu une extrapolation indépendante des courbes de SSP et de SG dans les deux bras. – Méthode d'ajustement par une fonction paramétrique : évaluation statistique à travers les critères AIC/BIC, inspection visuelle et validation clinique avec des experts cliniciens ; • Pour la SSP : - Bras EV+P : au vu des critères d'ajustement statistique et de la plausibilité clinique validée par les experts, une distribution gamma généralisée a été retenue. La fonction est appliquée au-delà du 18^e mois (plus de 10% de patients à risque dans les deux bras). - Bras gemcitabine+platine : au vu des critères d'ajustement statistique, une distribution log-logistique a été retenue. La fonction est appliquée au-delà du 18^e mois (plus de 10% de patients à risque dans les deux bras). • Pour la SG : - Bras EV+P : au vu des critères d'ajustement statistique, une distribution exponentielle a été retenue. La fonction est appliquée au-delà de la durée médiane de suivi, soit au 29^e mois (nombre de censures trop important à partir du 22^e mois). - Bras gemcitabine+platine : au vu des critères d'ajustement statistique et de la plausibilité clinique validée par les experts, une distribution log-logistique a été retenue. La fonction est appliquée au-delà de la durée	cumulatifs et des résultats du test de Schoenfeld qui ne permettent pas de valider l'hypothèse des risques proportionnels ; – Pour la SG : une divergence est observée entre l'inspection visuelle des courbes des risques log-cumulatifs (courbes qui se croisent à plusieurs reprises) et les résultats du test de Schoenfeld (non-rejet de l'hypothèse des risques proportionnels). Au regard de ces données, le rejet de l'hypothèse des risques proportionnels est acceptable. Une analyse de sensibilité en scénario considérant une modélisation dépendante des données de survie aurait pu être discutée. Méthode d'ajustement par une fonction paramétrique Pour la SSP et la SG, les distributions minimisant les critères AIC/BIC ont été retenues dans les deux bras de traitement. Pour la SSP du bras gemcitabine+platine et la SG du bras EV+P, l'ajustement statistique a été choisi prioritairement à l'avis des experts cliniciens sollicités par l'industriel suite à l'échange technique, en l'absence d'argumentation clinique solide. Le choix de recourir à des fonctions paramétriques différentes pour les deux bras de traitement n'a pas été justifié par l'industriel et aucune analyse de sensibilité en scénario considérant un choix de fonction homogène entre les deux bras n'a été proposée. Toutefois, dans le cadre de ce dossier, au regard des mécanismes d'action de EV+P par rapport aux chimiothérapies, le recours à des fonctions différentes pourrait être acceptable. Concernant le point temporel à partir duquel est appliqué la fonction d'extrapolation – Pour la SSP : le point est fixé à partir du 18^e mois pour les deux bras de traitement, en cohérence avec la règle définie par l'industriel des 10% de patients encore à risque. – Pour la SG : le point est fixé à partir du 29^e mois (suivi médian) pour les deux bras de traitement. Selon la règle des 10% fixée par l'industriel, le point temporel retenu aurait dû être le 32^e mois, mais en raison d'un nombre de censures trop important à partir du 22^e mois, le suivi médian a été retenu. Ce choix est questionnable, en raison de la robustesse des courbes de KM qui n'est	

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM	Réserve
médiane de suivi, soit au 29^e mois (nombre de censures trop important à partir du 22^e mois). <i>Analyses de sensibilité :</i> — SSP : • EV+P, Gemcitabine+platine : extrapolation dès t0 via les fonctions sélectionnées en analyse principale (RDCR -0,1%) ; • EV+P : courbe de Kaplan-Meier jusqu'au mois 18 + Extrapolation selon la fonction paramétrique Gamma (RDCR +3,2%) ; courbe de Kaplan-Meier jusqu'au mois 18 + Extrapolation selon la fonction paramétrique Gompertz (RDCR -0,6%) ; • Gemcitabine+platine : courbe de Kaplan-Meier jusqu'au mois 18 + Extrapolation selon la fonction paramétrique Gompertz (RDCR +0,2%) ; — SG : • EV+P, gemcitabine+platine : fonction paramétrique sur toute la durée de la KM : Extrapolation dès t0 (RDCR -3,2%) ; • EV+P ; courbe de Kaplan-Meier jusqu'au mois 20 + Extrapolation selon la fonction paramétrique Exponentielle (RDCR -3,5%) ; courbe de Kaplan-Meier jusqu'au mois 29 + Extrapolation selon la fonction paramétrique Log-logistique (RDCR -20%) ; courbe de Kaplan-Meier jusqu'au mois 29 + Extrapolation selon la fonction paramétrique Gompertz (RDCR +23,6%) ; • Gemcitabine+platine : courbe de Kaplan-Meier jusqu'au mois 20 + Extrapolation selon la fonction paramétrique Log-logistique (RDCR -4,8%) ; courbe de Kaplan-Meier jusqu'au mois 29+ Extrapolation selon la fonction paramétrique Log-normale (RDCR +0,6%) ;	plus assurée à partir du 22^e mois. Le choix de retenir le 29^e mois plutôt que le 32^e est ainsi totalement arbitraire. L'incertitude liée à ce choix est en partie explorée au travers des analyses de sensibilité en scénario et l'impact sur les résultats est faible.	
Méthodes d'estimation des événements intercurrents • Evènements indésirables <i>Pour les bras EV+P et chimiothérapie + platine :</i> - Sélection sur la fréquence (au moins 2%) et la sévérité (EI de grade supérieur ou égal à 3 : une hospitalisation est considérée) dans l'essai clinique EV-302, tenant compte également de la récurrence ;	Evènements indésirables Le choix initial du seuil des fréquences des EI retenu permet de prendre en compte 45% des EI modélisés dans le bras EV+P et 77% dans le bras chimiothérapie + platine. Suite à l'échange technique, l'ajustement des fréquences de survenues des EI permet d'obtenir une fréquence normalisée à 100% pour les deux bras, et donc de simuler les	

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM	Réserve
- Cela conduit à retenir 28 types d'EI, avec une fréquence cumulée de 428 évènements pour le bras EV+P et 819 évènements pour le bras Gemcitabine + platine ; - Redistribution des fréquences des EI, afin de simuler 100% d'EI pour chaque bras de traitement. <i>Pour le traitement d'entretien par avélumab :</i> - Seule une partie des EI de grade ≥ 3 est intégrée à partir de la publication JAVELIN Bladder 100. • Durée de traitement - Bras EV+ P : recours aux courbes de Kaplan-Meier observées de l'essai, et extrapolation indépendante des courbes à partir de 24 mois pour EV (fonction log-logistique), séparément de P (fonction log-normale) avec une règle d'arrêt à 24 mois pour P ; - Bras chimiothérapie + platine : recours à la courbe de KM, avec une règle d'arrêt à 4,14 mois pour chimiothérapie + platine ; - Maintenance par avélumab : courbe de kaplan-Meier de l'essai extrapolée à partir du 15^e mois par une fonction weibull et règle d'arrêt à 60 mois. • Traitements post-progression - Regroupement des traitements post-progression de 2^e et 3^e lignes en une ligne ultérieure ; - Répartition observée dans l'essai clinique EV-302 (date de point du 8 août 2024) dépendante du traitement reçu ; - Durée médiane de traitement post-progression de l'essai clinique EV-302 – Le détail est fourni dans le [Complément C]. <i>Analyse de sensibilité : EI intégrés sans repondération des fréquences observées (RDCR -2,6%) ; absence d'EI (+1,69%) ; Extrapolation durée de traitement de EV, P et avélumab dès T0 (RDCR -4%) ; Extrapolation durée de traitement EV par la log-normale à partir du mois 24 (RDCR -3%) ; Extrapolation durée de traitement de P KM jusqu'au mois 31 (RDCR +5,7%) ; Extrapolation durée de traitement avélumab par la loi Gompertz à partir du mois 15 (RDCR -9,16%)</i>	évènements indésirables de manière équilibrée entre les deux bras, ce qui est acceptable. Durée de traitement L'extrapolation indépendante des durées de traitement d'EV et P est acceptable, compte-tenu des différences de durée de traitement entre EV et P observées dans l'essai EV-302. Le choix de la fonction log-logistique pour extrapoler la durée de traitement d'EV est justifié. La règle d'arrêt à 24 mois pour P revient à considérer uniquement la courbe de KM tronquée à 24 mois (dans le protocole, les patients reçoivent au maximum 35 cycles). Toutefois, cette approche n'est pas cohérente avec ce qui est observé dans l'essai clinique, où des patients sont encore sous traitement jusqu'au 31^e mois. Le recours à la courbe de KM jusqu'au 31^e pour P conduit à augmenter le RDCR de 5,7%. En pratique clinique, il ne semble pas y avoir de consensus à ce jour sur les règles d'arrêt de traitement sous pembrolizumab. La durée de traitement modélisée pour le bras chimiothérapie+platine est issue directement de la courbe de KM de durée de traitement. En revanche, la durée du traitement de maintenance par avélumab intégrée est discutable. Une règle d'arrêt de traitement à 60 mois est retenue, avec à 48 mois environ 10% de patients encore sous traitement. Les experts cliniciens sollicités par l'industriel rapportent un arrêt de traitement dans la plupart des cas à 24 mois. Toutefois, aucun consensus ne semble établi sur les arrêts du traitement par maintenance à ce jour. Au regard de ces éléments, les règles d'arrêt pour pembrolizumab et avélumab dans la modélisation demeurent incertaines à ce jour. Des données de vie réelles à plus long terme permettront documenter les règles de traitement attendus en pratique clinique. Ces hypothèses d'arrêt de traitement sont susceptibles d'avoir un impact non négligeable sur le RDCR. Traitements post-progression Le regroupement des traitements administrés en 2^e et 3^e ligne est acceptable compte tenu de la structure du modèle. La répartition des traitements issus de l'essai clinique EV-302 permet d'aligner les données d'efficacité avec les coûts retenus en post-progression. La représentativité des traitements post-progression de l'essai est en revanche discutable, notamment sur l'intégration du traitement atézolizumab alors qu'il n'est ni recommandé, ni utilisé en France (environ 10% d'utilisation dans l'essai, cette dernière ayant été redistribuée au profit du pembrolizumab). De plus, dans le <i>Clinical Summary Report</i>	Importante

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM	Réserve
	(CSR), le traitement de maintenance par avélumab est considéré comme un traitement ultérieur. Le recours à la répartition des traitements ultérieurs de l'étude EVEREST 2, plus représentative de la pratique courante française, conduit à augmenter de 6,6% le RDCR.	

Validation

• Validation technique : tests de fonctionnalité du modèle et test des données d'entrée. • Validation interne : comparaison des proportions de patients en SSP et en SG modélisés par rapport aux données issues de l'essai EV-302 à différents points de temps. • Validation externe — Caractéristiques des patients à l'inclusion avec les patients des études EVEREST 2, EVOLVE 2 et les patients de l'accès précoce ; — Données de survie globale et de survie sans progression : • Bras EV+P : comparaison avec l'étude EV-103, qui porte sur le suivi à 5 ans du traitement de première intention par EV+P dans le carcinome urothélial non éligible au cisplatine ; • Bras gemcitabine+platine : comparaison avec l'étude Check-Mate 901 (5), Keynote-361 (6), IMvigor130 (7), et les données de vie réelle EVOLVE 2, IMPACT UC I (8). Validation croisée : comparaison des résultats pour le bras gemcitabine+platine à des publications issues d'une revue de la littérature :	Validation technique : l'exercice de validation technique du modèle est décrit. Validation interne L'exercice de validation interne est clairement présenté. — Bras EV+P : les proportions de patients en SG et en SSP modélisées sont très proches avec celles observées dans l'essai EV-302 ; — Bras gemcitabine+platine : des différences sont observées à partir du 18^e mois pour la SSP. L'industriel justifie ces différences par la queue de distribution de la courbe de KM très incertaine en raison du faible nombre de patients à risque. La survie globale médiane modélisée est légèrement inférieure à celle observée dans l'essai EV-302 pour le bras EV+P, sans que cela ne soit discuté. Validation externe — Bras EV+P : la médiane de SSP modélisée est cohérente avec celle observée dans l'essai EV-103. La médiane de SG modélisée est cependant supérieure de 5 mois avec celle observée dans EV-103. — Bras gemcitabine+platine : la médiane de SSP modélisée est cohérente avec celle observée dans les différentes études issues de la littérature. Concernant la SG, des différences sont observées entre la survie globale modélisée et celle observée dans les différentes études mobilisées. Toutefois, ces écarts peuvent s'expliquer par les différences entre les populations étudiées. Validation croisée L'exercice de validation croisée est limité faute de données disponibles, seuls les résultats du modèle pour le bras gemcitabine+platine ont été comparés avec ceux issus de la littérature.	Aucune
--	--	--------

Estimation de l'utilité

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM	Réserve						
Sources de données : - Recueil de données au cours de l'essai pivot EV-302 via le questionnaire EQ-5D-5L. - Fréquence du recueil : à l'inclusion, toutes les semaines jusqu'à la semaine 14 puis toutes les 3 semaines jusqu'à la fin de l'étude. - Taux de complétion supérieurs à 75% jusqu'à la semaine 17. - Valorisation sur la matrice de pondération française (Andrade et al. 2020) (9). Méthode d'estimation : - Estimation à l'aide d'un modèle mixte à mesures répétées (MMMR). - Les covariables suivantes ont été incluses : score d'utilité à l'inclusion, facteurs de stratification de l'essai EV-302 (éligibilité au cisplatine, expression du marqueur PD-L1, présence de métastases hépatiques) et état de santé. Toutes les covariables ont été retenues dans le modèle final, quel que soit leur degré de significativité. - Aucune imputation des données manquantes. Scores d'utilité introduits dans le modèle <table><tr><th>Etat de santé</th><th>Utilité (Ecart type estimé)</th></tr><tr><td>Survie pré-progression</td><td>0,851 (0,004)</td></tr><tr><td>Survie post-progression</td><td>0,797 (0,007)</td></tr></table> <i>Analyses de sensibilité : score d'utilité par état de santé selon le bras de traitement (RDCR -5,8%) ;</i> Décréments d'utilité associés aux EI - Source de données : issus de la littérature. - Appliquée au premier cycle sur la durée de résolution de chaque EI. <i>Analyses de sensibilité : Non prise en compte des décrets d'utilité liés aux EIs (RDCR -1,1%) ; Durée de résolution unique pour tous les EI, avec une</i>	Etat de santé	Utilité (Ecart type estimé)	Survie pré-progression	0,851 (0,004)	Survie post-progression	0,797 (0,007)	Sources de données La source et le recueil des données sont présentés. Méthode d'estimation Un modèle mixte à mesures répétées a été retenu afin de considérer l'aspect longitudinal des données individuelles. Ce choix est acceptable. Parmi les covariables incluses, seules les variables état de santé, et score d'utilité à l'inclusion sont significatives. L'industriel justifie le choix d'intégrer l'ensemble des co-variables, quel que soit leur degré de significativité, en raison du nombre important de questionnaires disponibles, limitant l'impact d'une variable sur les écart-types des paramètres obtenus. Cependant, en l'absence de modèle alternatif ne considérant pas les variables non significatives, l'impact sur les résultats reste inconnu. Plusieurs modèles auraient dû être présentés afin de retenir celui présentant le meilleur ajustement statistique. Au regard des résultats du modèle mixtes à mesures répétées, l'analyse de référence intégrant des scores dépendants du traitement aurait pu être proposée. L'impact de ce choix sur les résultats est toutefois faible, au regard de l'analyse de sensibilité en scénario considérant des scores d'utilité selon le bras de traitement, qui montre une diminution du RDCR de 6%.	Importante
Etat de santé	Utilité (Ecart type estimé)							
Survie pré-progression	0,851 (0,004)							
Survie post-progression	0,797 (0,007)							

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM	Réserve
<i>désutilité appliquée uniquement sur le 1er cycle du modèle (1 semaine) (RDCR -13,4%).</i>		
Estimation des coûts		
Tous les coûts sont actualisés en euros 2023 selon l'indice des prix à la consommation INSEE. • Coûts d'acquisition des traitements : - Prise en compte de l'intensité de dose de l'essai EV-302 pour EV + P et pas de partage de flacons ; - Dosage d'après RCP et valorisation selon le prix revendiqué (EV), le prix liste PPTTC (P et avélumab) et intraGHS. • Coût d'administration des traitements : - Administration exclusivement en milieu hospitalier ; - Valorisation via ENC2022 (GHM 28Z07Z). • Suivi médical lié à la maladie et spécifique aux traitements : examens biologiques et radiologiques, consultations en pré-progression et post-progression ; - Fréquences selon l'avis d'experts et étude de vie réelle EVEREST ; - Valorisation via tarif CCAM et TNB. • Coût des traitements ultérieurs : - Durée et répartition observées dans l'essai clinique EV-302 ; - Dosage selon le RCP et valorisation selon le prix revendiqué (EV), le prix liste PPTTC (P et avélumab) et intraGHS. • Événements indésirables : - Une hospitalisation est valorisée via ENC2022. • Transport sanitaire : - Un aller-retour pour chaque administration et un aller simple pour les soins palliatifs ; - Valorisation via le rapport des comptes de la sécurité sociale de 2019. • Soins de fin de vie : - Fréquence de l'ATIH public/privé 2022 et valorisation via ENC2022 (GHM 23Z02).	L'identification, la mesure et la valorisation des ressources consommées est correctement décrite. En analyse de référence, l'intensité de dose des traitements est intégrée. La simulation d'une intensité de dose des traitements EV + P et avélumab à 100% conduit à augmenter le RDCR de 22%. Toutefois, les résultats associés à une prise en compte d'une intensité de dose à 100% doivent être lus avec précaution car l'efficacité des traitements reste estimée sur la base de l'intensité de dose observée dans l'essai clinique. Les données d'intensité de dose (IDR) pour le traitement de maintenance avélumab n'ont pas été collectées dans l'essai clinique EV-302. Les données de l'essai JAVELIN Bladder 100 réajustée à 95,05% ont été considérées en analyse de référence. Des données de vie réelle permettraient de corroborer ce choix. Retenir une IDR à 84,6% conduit à augmenter le RDCR de 3%. Concernant le gaspillage des flacons, il a été formulé dans l'analyse de référence une hypothèse d'absence de partage de flacon. Toutefois, dans le modèle EXCEL®, un coût par semaine du traitement EV intégrant un partage de flacons a été modélisé. L'analyse de référence proposée dans le dossier correspond à l'analyse de sensibilité en scénario avec la non prise en compte des reliquats (partage de doses entre flacons). Dans l'analyse de référence, en considérant le gaspillage, le RDCR de EV+P versus chimiothérapie+platine est de 104 911 €/QALY (+3,17% par rapport à l'analyse de référence soumise erronée).	Mineure

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM	Réserve
Analyses de sensibilité : hypothèse de partage de flacon (RDCR +3,17%) ; variation du prix EV, P, EV+P (cf analyses de sensibilité) ; intensité de dose relative (IDR) non appliquée pour EV, P et avélumab (RDCR +22%) ; IDR pour avélumab provenant de l'essai JAVELIN (84,6%) (RDCR +3,15%) ; répartition des traitements provenant d'EVEREST 2 (RDCR +6,6%) ; répartition des traitements provenant d'EVOLVE 2 (RDCR +4,75%) ; répartition des traitements provenant d'EV-302 avec repondération pour exclure l'atézolizumab (RDCR -0,4%) ; durée de traitements post-progression provenant d'avis économiques (RDCR -6,26%) ; absence de prise en compte des coûts associés aux traitements ultérieurs (RDCR -7,9%).		

Exploration de l'incertitude

• Analyses de sensibilité déterministe sur la variabilité des paramètres : – Bornes arbitraires : bornes des IC95% lorsque disponibles ou bornes arbitraires (+/- 20%). – Variables incluses : Age, poids, probabilités de transition, scores d'utilité (pré et post-progression, désutilités liées aux EI, coûts (intensité de dose, durée de traitement, coûts d'administration, des EI, de suivi, des consultations, d'imagerie et des soins palliatifs). • Analyses de sensibilité en scénario : – Choix structurants : horizon temporel à 5 et 15 ans, taux d'actualisation à 0 et 4 % ; – Hypothèses et choix méthodologiques de modélisation : • Population simulée : l'âge moyen, proportion d'hommes et poids moyen des patients ; • Simulation de l'efficacité : extrapolation des données dès t=0, fonction paramétrique d'extrapolation alternative, temps à partir duquel est appliqué l'extrapolation pour la SSP, SG et durée de traitement ; • Utilités : scores d'utilité dépendants du traitement, absence de désutilités liées aux EI, durée de résolution liée aux EI d'une semaine ; • Coûts : absence d'intensité de dose, baisses de prix, prise en compte d'un partage de flacons, répartition des traitements post-progression, durée des traitements post-progression, absence de traitements post-progression.	Les analyses de sensibilité déterministes, probabilistes et en scénario sont décrites. Dans l'analyse de référence, en considérant le gaspillage, le RDCR de EV+P versus chimiothérapie+platine est de 104 911 €/QALY (+3,17% par rapport à l'analyse de référence soumise erronée) et non de 101 688 €/QALY. Les variations des résultats proposées dans les analyses de sensibilité sont donc calculées par rapport au RDCR de l'analyse de référence qui considère un partage de flacons. Les analyses de sensibilité sur le prix ont été conduites sur l'association EV+P et sur le prix uniquement d'EV puis uniquement de P.	Aucune
--	--	--------

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM	Réserve
• Analyse probabiliste (l'liste des variables incluses est détaillée dans le complément C) : – Paramètres des fonctions paramétriques (SSP, SG, durée de traitement) : loi normale multivariée ; – Population simulée : âge, poids, (loi normale) et proportion d'hommes (loi bêta) ; – Scores d'utilité et désutilités : loi Beta ; – Coûts : distribution gamma et intensité de dose (loi beta).		

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

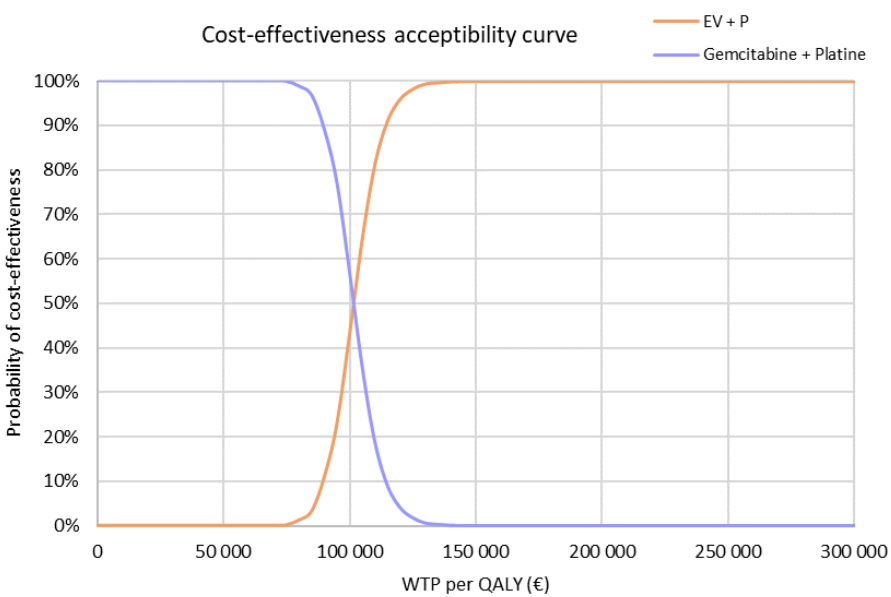
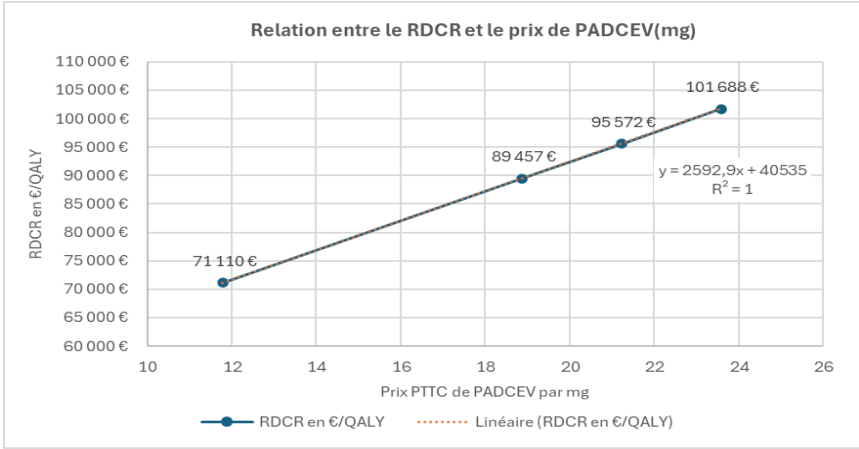
Ces résultats doivent être lus en tenant compte des réserves formulées dans l'avis de la CEESP.

Résultats de l'analyse de référence						Analyse probabiliste associée
Résultats						La probabilité de 80% pour P+EV d'être coût-efficace est atteinte pour une disposition à payer de 111 000 €/QALY. Courbe d'acceptabilité
Stratégie	Coûts (€)	QALY	AV	RDCR (€/AV)	RDCR (€/QALY)	
gemcita-bine+platine +/-avélumab	78 166	1,80	2,23			
EV+P	180 315	2,80	3,39	88 046	101 688	
Variation du RDCR en fonction du prix de EV						
	RDCR (€/QALY)					
Prix EV TTC -10%	95 572		-6,01%			
Prix EV TTC -20%	89 457		-12,03%			
Prix EV TTC -50%	71 110		-30,07%			

Variation du RDCR en fonction du prix de EV+P

	RDCR (€/QALY)	
Prix EV+P TTC -10%	88 141	-13,32%
Prix EV+P TTC -20%	74 594	-26,64%
Prix EV+P TTC -50%	33 954	-66,61%

Relation entre le RDCR et la variation de prix de PADCEV



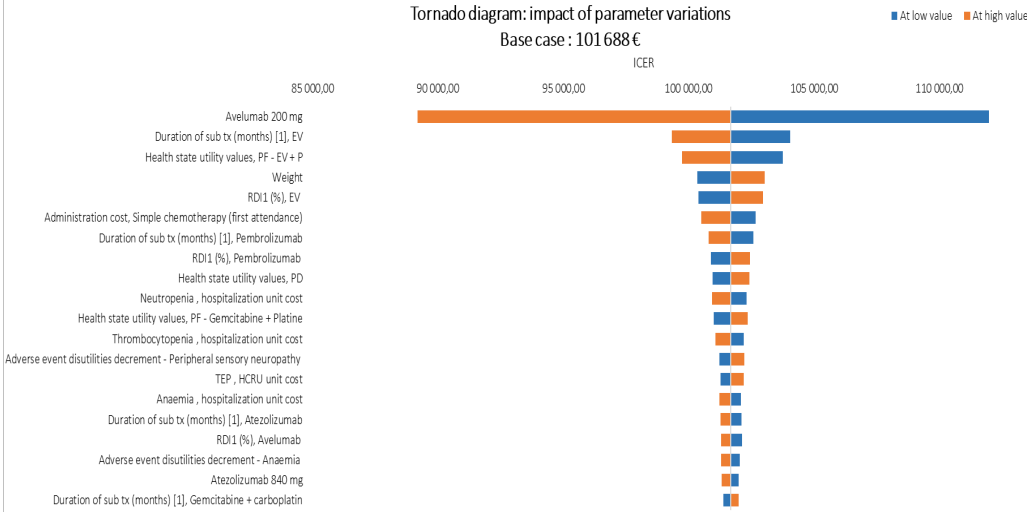
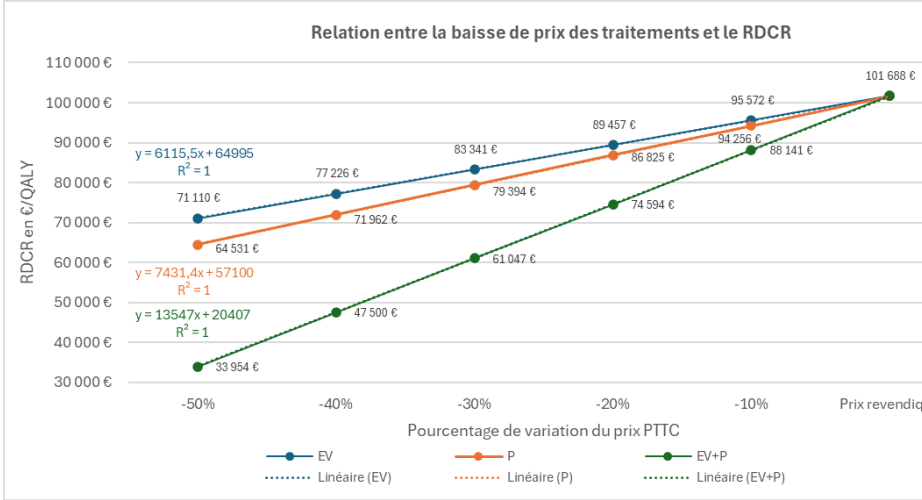
Analyses déterministes (variabilité des bornes des paramètres)

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

- le prix d'avélumab, associé à un RDCR de 111 979,94€/QALY (RDCR +10%) pour la borne basse et 89 191,38€/QALY (RDCR -12,3%) pour la borne haute ;
- la durée de traitement EV en monothérapie en post-progression, associé à un RDCR de 104 044,44€/QALY (RDCR +2,3%) pour la borne basse et 99 330,64€/QALY (RDCR -2,3%) pour la borne haute ;
- la valeur d'utilité de l'état de santé pré-progression du bras EV+P, associé à un RDCR de 103 764,01€/QALY (RDCR +2%) pour la borne basse et 99 733,99€/QALY (RDCR -1,9%) pour la borne haute.

Diagramme de Tornado

Relation entre la baisse de prix des traitements et le niveau de RDCR en €/QALY



Analyses de sensibilité en scénario (variation de 15%)

Analyse principale	RDCR (€/QALY)	
Horizon temporel à 5 ans	133 245	+31,04
Extrapolation de la SG du bras EV+P : Courbe de Kaplan-Meier jusqu'au mois 29 + Extrapolation selon la fonction paramétrique Gompertz	125 691	+23,6
Non application de l'intensité de dose relative pour EV,P et avélumab	124 106	+22,05
Extrapolation de la SG du bras EV+P : Courbe de Kaplan-Meier jusqu'au mois 29 + Extrapolation selon la fonction paramétrique Log-logistique	81 676	-19,68

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

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM	Réserve
Objectif		
Evaluer l'impact budgétaire associé à l'introduction de PADCEV (enfortumab vedotin) dans la stratégie thérapeutique actuelle de l'indication suivante : « En association avec le pembrolizumab, pour le traitement de première ligne des patients adultes atteints de carcinome urothélial non résécable ou métastatique et éligibles à une chimiothérapie à base de sels de platine ».	L'objectif formulé est cohérent avec la demande d'inscription et avec l'indication faisant l'objet d'une revendication d'ASMR II.	Aucune
Choix structurants		
Perspective : Assurance Maladie obligatoire.	Conforme aux recommandations méthodologiques.	Aucune
Horizon temporel : 5 ans Justification de ce choix : - Recommandations du guide méthodologique de la HAS pour l'analyse d'impact budgétaire ; - Permet de modéliser une durée suffisamment longue pour observer l'évolution des patients dans l'état post-progression et les différences de coûts. <i>Analyses de sensibilité : 3 ans (IB -48,5%)</i>	Le choix d'un horizon temporel fixé à 5 ans est recevable, au regard des données cliniques disponibles. Toutefois, les parts de marché de l'introduction d'EV+P se [REDACTED] de commercialisation. De plus, l'association nivolumab+chimiothérapie est en cours de développement et rend l'évolution modélisée des parts de marché incertaine. Une analyse de sensibilité en scénario retenant un horizon temporel de 3 ans est fournie, conduisant à un IB de 838 millions d'euros (-48,5%).	Aucune
Population d'analyse : les adultes atteints d'un carcinome urothélial non résécable ou métastatique en première ligne de traitement et éligibles à une chimiothérapie à base de sels de platine.	La population d'analyse correspond à la population pour laquelle le remboursement est sollicité, ce qui est acceptable.	Aucune
Population cible : - Sources de données : - Données épidémiologiques issues de la littérature ; - Données issues d'une étude PMSI réalisée par le laboratoire, étude EVOLVE-2. Estimation : - Littérature : Parmi les 5 923 patients ayant un carcinome urothélial sans infiltration musculaire (pT1), il a été estimé que 10% à 20% des patients progresseront vers des tumeurs invasives et/ou métastatiques (soit entre 592 et 1 185 patients).	L'estimation de l'effectif de la population cible est décrite par l'industriel. Le recours aux données de l'étude PMSI est pertinent, et les données sont cohérentes avec celles de l'avis de la CT relatif à PADCEV (2024) qui porte sur l'ensemble de la population demandée au remboursement. L'industriel ne considère pas d'accroissement de la population cible au cours de l'analyse, mais une population stable sur les 5 années de l'horizon temporel. Une analyse de sensibilité en scénario considérant un accroissement de la population cible est fournie. Il est toutefois précisé que la disponibilité de données épidémiologiques précises sur la proportion de patients non éligibles aux sels de platine est limitée,	Aucune

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM	Réserve

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM	Réserve
Structure du modèle : • Approche dynamique de cohortes incidentes et prévalentes. Chaque année, la cohorte incidente de patients éligibles à l'indication évaluée entre dans le modèle pour recevoir l'un des traitements. Les coûts relatifs à ces prises en charge sont ensuite comptabilisés et lissés sur cette année d'entrée et les années suivantes. • Le modèle d'impact budgétaire prend en paramètres d'entrée, pour chaque année : – La population cible ; – Les parts de marché des différents traitements disponibles ; – La durée des traitements en pré et en post progression ; – Les coûts induits par : l'acquisition, l'administration et le suivi biologique des traitements de 1ère ligne, la gestion des événements indésirables, l'acquisition et l'administration des traitements ultérieurs. La structure de l'AIB est détaillée dans le Complément D.	La structure du modèle est décrite par l'industriel. L'approche retenue de multi-cohortes ouvertes est adaptée à l'histoire naturelle de la pathologie, et sa prise en charge. Elle permet de capter l'effet de l'association EV+P sur l'évolution de la taille de la population rejointe suivie au cours de l'horizon temporel considéré (patients prévalents et incidents).	Aucune

Parts de marché et population rejointe

L'estimation des parts de marché par l'industriel repose sur les éléments et hypothèses suivants :

- les parts de marché considérées dans le scénario sans EV + P sont celles observées dans l'étude EV-302 ; elles sont supposées être stables dans le temps ;
- les parts de marché dans le scénario avec EV + P s'appuient sur une analyse interne d'Astellas et les inclusions observées dans l'accès précoce en cours pour l'association EV+P.

Tableau 7. Distribution des parts de marché sans l'introduction d'EV + P

Parts de marché	Année 1	Année 2	Année 3	Année 4	Année 5
Gemcitabine + platine	69,6%	69,6%	69,6%	69,6%	69,6%
Gemcitabine + platine +	30,4%	30,4%	30,4%	30,4%	30,4%

La dynamique de pénétration du marché par EV+P repose sur une hypothèse de substitution de chimiothérapie + sels de platine et de chimiothérapie + sels de platine + avélumab vers EV+P, telle qu'observée dans le cadre de l'accès précoce. Une incertitude demeure toutefois s'agissant du rythme de pénétration d'EV+P observé dans le cadre de l'accès précoce, présentant une forte variabilité.

Des analyses de sensibilité en scénario explorent des dynamiques de prise de marché plus « [] » ([] à partir de 3 ans) et plus « [] » ([] à partir de 3 ans) : ces dernières conduisent respectivement à une diminution du montant de l'impact budgétaire de 9,3% et à une augmentation de 11%, en comparaison à l'analyse de référence.

Aucune

Évaluation déposée par l'industriel						Analyse critique SEM	Réserve
avélumab (main-tenance)							
Total	100%	100%	100%	100%	100%		
Tableau 8. Distribution des parts de marché avec l'introduction d'EV + P							
Parts de marché	Année 1	Année 2	Année 3	Année 4	Année 5		
EV+P							
Gemcitabine + platine							
Gemcitabine + platine + avélu-mab (mainte-nance)							
Total	100%	100%	100%	100%	100%		
Analyses de sensibilité : dynamique alternative sur les parts de marché d'EV+P.							

Données cliniques mobilisées

Les données cliniques mobilisées dans l'estimation de l'impact budgétaire sont la durée de traitement et les données relatives à la tolérance.

Contrairement à l'analyse de l'efficacité, les données relatives à la SG et à la SSP ne sont pas prises en compte dans l'AIB. L'efficacité des traitements est approximée par les durées de traitement.

Analyses de sensibilité : extrapolation de la durée de traitement via fonction paramétrique dès T0 (IB -4,1%) ; durée de traitement extrapolée via fonction Log-normale pour EV (IB -0,2%) ; durée de traitement intégrée via courbe de Kaplan-Meier (complète) pour P (IB +2,5%) ; durée de traitement extrapolée via fonction Gompertz pour avélumab (IB -1,7%) ; non prise en compte des EI (IB+2,4%).

L'industriel justifie l'absence de modélisation de la SG et de la SSP par simplification du modèle et en raison de leur impact marginal sur les résultats. Dans le modèle d'efficacité, le bras EV+P génère des économies à 10 ans en termes de coûts de suivi post-progression et de fin de vie par rapport au bras gemcitabine+platine.

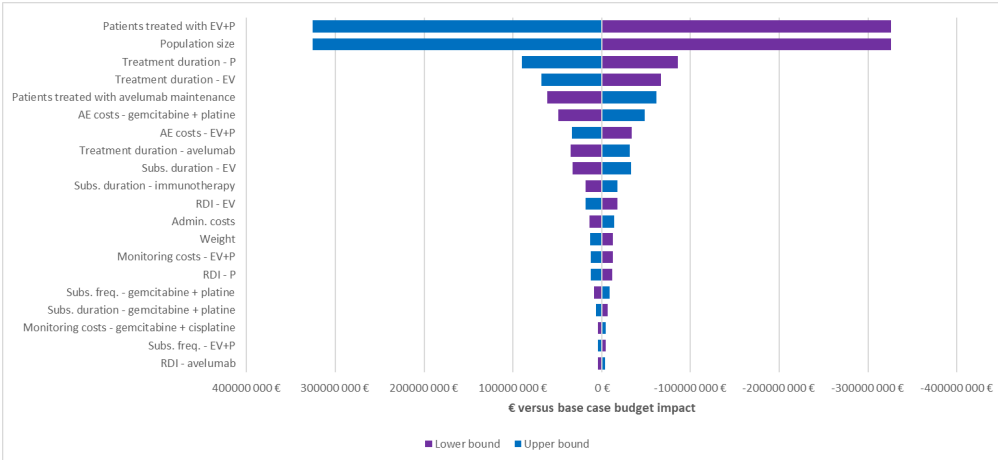
Cf. Coûts

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM	Réserve
Coûts pris en compte		
Les postes de coûts considérés sont issus de l'analyse d'efficience à savoir : l'acquisition, l'administration et le suivi biologique des traitements de 1ère ligne, la gestion des événements indésirables, l'acquisition et l'administration des traitements ultérieurs. Contrairement à l'analyse d'efficience, les coûts de suivi post-progression et de fin de vie n'ont pas été pris en compte. Ces coûts sont valorisés dans une perspective AMO. Il est considéré que tous les patients sont pris en charge à 100% dans le cadre de leur Affection Longue Durée (ALD). <i>Analyses de sensibilité : absence d'intensité de dose relative (IB +20%) ; IDR avélumab de l'étude JAVELIN (IB +1,9%) ; partage de flacons (IB -2,6%) ; non prise en compte des traitements ultérieurs (IB +7%) ; traitements ultérieurs issus de l'étude EVEREST 2 (IB +5,6%) ; traitements ultérieurs issus de l'étude EVOLVE 2 (IB +4,3%) ; durées moyennes documentées dans les avis économiques français pour les traitements ultérieurs (IB -6%).</i>	En lien avec les données cliniques mobilisées, l'industriel n'a pas modélisé les coûts de suivi post-progression et de fin de vie. Bien que cette hypothèse soit simplificatrice, ce choix ne permet pas de refléter l'ensemble de la prise en charge des patients. Il n'est toutefois attendu un impact très limité de ce choix sur les résultats.	Mineure
Exploration de sensibilité		
Analyses de sensibilité sur la variabilité des bornes des paramètres du modèle. - Paramètres (liste complète dans le Complément D) : les caractéristiques des patients, les durées de traitement, la population cible, la population traitée, la durée des traitements ultérieurs, le % de ligne ultérieure, les coûts d'administration, le coût total de prise en charge des EI, les coûts de suivi par cycle, l'intensité de dose relative. . - Choix des bornes : bornes arbitraires +/- 20% ou IC95% des paramètres du modèle lorsque disponible. Analyses de sensibilité en scénario (liste complète dans le complément D) - Horizon temporel ; - population cible ; - parts de marché d'EV+P ; - extrapolation des durées de traitement ;	Contrairement à l'analyse de l'efficience, le gaspillage des flacons est bien pris en compte dans l'analyse de référence de l'impact budgétaire.	Aucune

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM	Réserve
– poids des patients ; – application de l'intensité de la dose relative pour EV,P et avélumab ; – intensité de la dose relative pour avélumab ; – coût d'acquisition PPTTC d'EV ; – coût d'acquisition PPTTC de P ; – coût d'acquisition PPTTC d'EV+P ; – coût d'acquisition des traitements ; – coût des évènements indésirables ; – traitements ultérieurs.		

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

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

Résultats de l'analyse d'impact budgétaire								Analyse de l'incertitude														
Population rejointe								Analyse de sensibilité déterministe														
Populations d'intérêt	Produit	Année 1	Année 2	Année 3	Année 4	Année 5	Cumul	Diagramme en Tornado 														
Population cible		5 034	5 034	5 034	5 034	5 034	25 170															
Scénario SANS EV +P																						
Popula- tion re- jointe	Gemcita- bine + pla- tine	3 503	3 503	3 503	3 503	3 503	3 503															
	Gemcita- bine + pla- tine + avélumab (mainte- nance)	1 531	1 531	1 531	1 531	1 531	1 531															
Scénario AVEC EV + P								Principales analyses de sensibilité en scénario														
Popula- tion re- jointe	EV + P							<table><tr><th>Paramètre</th><th>Analyse de sensibilité</th><th>Variation de l'IB</th></tr><tr><td>Horizon temporel</td><td>3 ans</td><td>- 48,5%</td></tr><tr><td>Intensité de dose relative</td><td>Absence d'IDR</td><td>20%</td></tr><tr><td rowspan="2">Population cible</td><td>4 163 patients</td><td>-17,3%</td></tr><tr><td>5 991 patients</td><td>19%</td></tr></table>	Paramètre	Analyse de sensibilité	Variation de l'IB	Horizon temporel	3 ans	- 48,5%	Intensité de dose relative	Absence d'IDR	20%	Population cible	4 163 patients	-17,3%	5 991 patients	19%
	Paramètre	Analyse de sensibilité	Variation de l'IB																			
	Horizon temporel	3 ans	- 48,5%																			
	Intensité de dose relative	Absence d'IDR	20%																			
Population cible	4 163 patients	-17,3%																				
	5 991 patients	19%																				
	Gemcita- bine + pla- tine							Variation du prix d'acquisition de EV+P														
	Gemcita- bine +								<table><tr><th>Variation du prix</th><th>Variation de l'IB</th></tr><tr><td>Coût d'acquisition d'EV (-10%)</td><td>-5,2%</td></tr><tr><td>Coût d'acquisition d'EV (-20%)</td><td>-10,3%</td></tr></table>	Variation du prix	Variation de l'IB	Coût d'acquisition d'EV (-10%)	-5,2%	Coût d'acquisition d'EV (-20%)	-10,3%							
	Variation du prix	Variation de l'IB																				
Coût d'acquisition d'EV (-10%)	-5,2%																					
Coût d'acquisition d'EV (-20%)	-10,3%																					

Principales analyses de sensibilité en scénario

Paramètre	Analyse de sensibilité	Variation de l'IB
Horizon temporel	3 ans	- 48,5%
Intensité de dose relative	Absence d'IDR	20%
Population cible	4 163 patients	-17,3%
	5 991 patients	19%

Variation du prix d'acquisition de EV+P

Variation du prix	Variation de l'IB
Coût d'acquisition d'EV (-10%)	-5,2%
Coût d'acquisition d'EV (-20%)	-10,3%

	platine + avélumab (maintenance)						
--	----------------------------------	--	--	--	--	--	--

L'impact budgétaire total associé à l'introduction de l'association EV + P est de 1 628,8 M€ sur une période cumulée de 5 ans.

Années	Année 1	Année 2	Année 3	Année 4	Année 5	Cumul
IB lié aux coûts d'acquisition						
IB lié aux coûts d'administration	-6 106 562 €	-4 491 632 €	-5 128 807 €	-6 214 430 €	-7 781 095 €	-29 722 524 €
IB lié aux coûts de suivi						
IB lié aux coûts des événements indésirables	-6 660 868 €	-7 771 012 €	-8 326 085 €	-8 326 085 €	-8 326 085 €	-39 410 134 €
IB lié aux coûts des traitements ultérieurs	-20 810 114 €	-22 629 456 €	-23 720 182 €	-23 489 757 €	-23 535 734 €	-114 185 242 €
IB total	146 760 290 €	309 656 933 €	381 703 382 €	396 553 052 €	394 167 000 €	1 628 840 657 €

Coût d'acquisition d'EV (-50%)	-25,8%
Coût d'acquisition de P (-10%)	-7,0%
Coût d'acquisition de P (-20%)	-14,0%
Coût d'acquisition de P (-50%)	-35,1%
Coût d'acquisition d'EV et P (-20%)	-24,3%

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

4.1. Présentation et analyse de la méthodologie

4.1.1. Choix structurants

Tableau 9. Evaluation de la pertinence d’inclusion des comparateurs potentiels dans l’évaluation médico-économique d’EV + P – [source : rapport technique mis à jour du 8 février 2025]

Options thérapeutiques	Taux d'utilisation en pratique courante en France (Source : EVEREST 2 et EVOLVE 2)		Données cliniques disponibles	Inclus / exclus	Justification	Impact sur la portée de la conclusion
	EVEREST 2		EVOLVE 2 (2021/2022)			
Chimiothérapie à base de cisplatine	44%	93,3% / 93,8% (toutes chimiothérapies confondues)	EV-302 : Taux d'utilisation 54,3%	Inclus	Standard de prise en charge	/
Chimiothérapie à base de carboplatine	33%		EV-302 : Taux d'utilisation 45,7%	Inclus	Standard de prise en charge	/
Chimiothérapie à base de cisplatine+ avélumab	32%	19,9% / 19,3%	EV-302 : Taux d'utilisation 38,9%	Inclus	Standard de prise en charge	/
Chimiothérapie à base de carboplatine+ avélumab			EV-302 : Taux d'utilisation 27,2%	Inclus	Standard de prise en charge	/
Nivolumab + chimiothérapie	/	≤0,2% / ≤0,4%	/	Exclu	Développement concomitant, absence de remboursement dans l'indication d'intérêt et très faible utilisation attendue en pratique courante selon les experts cliniciens. Bras comparateur de l'essai CheckMate 901 non	Impact mineur compte tenu de la très faible utilisation attendue en pratique courante

					cohérent avec la prise en charge standard (pas d'utilisation de avélumab).	
Avélumab	1%	0,5% / 0,7%	/	Exclu	N'est pas considérée comme un comparateur direct d'EV + P du fait de son indication et de son positionnement en traitement de maintenance	Pas d'impact car n'est pas un comparateur direct
MVAC HD	3%	/	/	Exclu	Faible utilisation en pratique courante et hétérogénéité entre les patients de l'essai EV-302 et ceux de l'essai EORTC 30924 qui est un essai très ancien.	Impact mineur compte tenu de la très faible utilisation en pratique courante
Pembrolizumab	6%	5,8% / 5,4%	/	Exclu	Absence de remboursement et de recommandation en monothérapie en 1ère ligne de traitement.	Impact mineur compte tenu de la faible utilisation en pratique courante et de sa non prise en charge en France
Atezolizumab	2%	0,3% / ≤0,4%	/	Exclu		Impact mineur compte tenu de la très faible utilisation en pratique courante et de sa non prise en charge en France

4.1.2. Modélisation

4.1.2.1. Population simulée

Analyse de la représentativité de la population simulée

La représentativité de la population simulée à la population française correspondante a été analysée à partir de deux sources de données en vie réelle. :

- L'étude EVEREST 2, un panel Adelphi DSP réalisé pour la France et d'autres pays européens (EU5) entre novembre 2020 et avril 2021. Cette étude a inclus 232 médecins et 1 574 patients (dont 51 et 343 en France, respectivement).
- L'étude EVOLVE 2, une analyse de la base PMSI sur la période 2020-2022.

Le Tableau ci-dessous compare les principales caractéristiques de la population incluse dans l'essai EV-302 à celles des patients inclus dans les études EVEREST 2 et EVOLVE 2, ainsi que des données collectées dans le cadre de l'accès précoce.

Tableau 10. Principales caractéristiques de la population de l'essai EV-302, des études EVEREST 2, EVOLVE 2 et des données d'accès précoce – [source : rapport technique mis à jour du 8 février 2025]

	EV-302	EVEREST 2	EVOLVE 2 (population 2A)	Accès précoce (V2.0 22-01-2025)
	Total N= 886	N=343	N=15 101	N=834
Sexe – Proportion d'hommes, n (%)	680 (76,7)	253 (74)	12 010 (79,5)	646 (77,5)
Age (années)				
Médiane (Min ; max)	69,0 (22 ; 91)	70 (41 ; 90)	72 (19 ; 98)	72,3 (65,8 ; 77,8)
Moyenne (SD)	67,9 (9,2)	69,5 (8,82)	71 (9,8)	71,4 (9,53)
Race, n (%)				
Blanc/caucasiens	598 (67,5)	NR	NR	NR
Index de masse corporel (IMC)				
Moyenne	26,37	24,3	NR	25,0
Poids corporel				
Moyenne (SD)	75,89 (17,84)	71,8 (10,74)	NR	73,3 (15,86)
ECOG PS, n (%)				
0	438 (49,4)	68 (20)	NR	236 (28,3)
1	420 (47,4)	197 (57)	NR	485 (58,2)
2	26 (2,9)	62 (18)	NR	108 (12,9)

3	NR	11 (3)	NR	5 (0,6)
4	NR	2 (1)	NR	NR
Localisation primaire de la tumeur, n (%)				
Pelvis rénal	154 (17,4)	15 (4)	NR	Voies urinaires supérieures 201 (24%)
Urètre	84 (9,5)	9 (3)	NR	
Vessie	625 (70,5)	314 (92)	NR	Voies urinaires inférieures 632 (76%)
Urètre	17 (1,9)	5 (1)	NR	
Catégorie métastatique, n (%)				
Métastases viscérales	636 (71,8)	NR	NR	NR
Os	183 (20,7)	142 (41)	NR	NR
Foie	199 (22,5)	71 (21)	NR	NR
Poumon	327 (36,9)	186 (54)	NR	NR
Ganglions lymphatiques	630 (71,1)	199 (58)	NR	NR
Catégorie métastatique, n (%)				
Métastases viscérales	636 (71,8)	NR	NR	390 (46,8)
Métastases non viscérales	NR	NR	NR	246 (29,5)
Ganglions lymphatiques uniquement	207 (23,4)	NR	NR	237 (28,4)
Autres	43 (4,9)	NR	NR	NR
Expression du PD-L1, n/N (%)				
Élevée (CPS ≥ 10)	508/877 (57.9)	NR	NR	NR
Faible (CPS < 10)	369/877 (42.1)	NR	NR	NR

4.1.2.2. Structure du modèle

Type de modèle et états modélisés

A l'entrée dans le modèle, tous les patients se trouvent dans l'état « pré-progression ». Au cours de la simulation, les patients peuvent rester dans cet état de santé, progresser vers l'état « post-progression » ou décéder. Les 3 états de santé du modèle sont mutuellement exclusifs :

- État « pré-progression » : L'état « pré-progression » comprend tous les patients sans progression ou avec une maladie stable. Tous les patients entrent dans le modèle dans cet état. La proportion de patients dans l'état de santé pré-progression du modèle est égale à l'aire sous la courbe de SSP de chaque traitement, comme observé dans l'essai EV-302. Conformément à l'essai EV-302, la SSP a été 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 (RECIST) V1.1, ou jusqu'au décès, quelle qu'en soit la cause si celui-ci intervient avant la progression.
- État « post-progression » : L'état « post-progression » correspond aux patients vivants qui ont présenté une progression de leur maladie ou une rechute. La proportion de patients dans cet état de santé correspond à la différence entre la proportion de patients vivants et la proportion de patients sans progression (c'est-à-dire la différence entre les courbes SG et SSP). Conformément à l'essai EV-302, la SG a été définie comme le temps écoulé entre la date de la randomisation et la date du décès, quelle qu'en soit la cause.
- Etat « Décès » : Les patients décédés entrent et restent dans l'état de santé de décès jusqu'à la fin de l'horizon temporel du modèle, l'état de décès étant un état absorbant. La proportion de patients dans l'état de santé de décès correspond à la différence entre les 100% de patients qui sont entrés dans le modèle au début de la simulation et la proportion de patients vivants (c'est-à-dire 1-SG).

Événements intercurrents du modèle

- Événements indésirables

Tableau 11. Événements indésirables survenus sous traitement, retenus dans l'analyse principale (Gel des données au 08 aout 2024) – [source : rapport technique mis à jour du 8 février 2025]

EI inclus grades ≥3 survenus chez au moins 2% des patients	Fréquence d'EIs observés émergents du traitements					
	Bras EV+ P (N=440)			Gemcitabine + platine (N=433)		
	Nombre d'évènements		Fréquence normalisée	Nombre d'évènements		Fréquence normalisée
	Retenu	Normalisé		Retenus	Normalisé	
Rash maculo-papulaire	40	88,1	20,0%	0	0,0	0,0%
Hyperglycémie	40	88,1	20,0%	3	3,9	0,9%
Anémie	40	88,1	20,0%	170	221,9	51,2%
Lésions rénales aiguës	25	55,1	12,5%	12	15,7	3,6%
Hyponatrémie	28	61,7	14,0%	18	23,5	5,4%
Neutropénie	28	61,7	14,0%	204	266,3	61,5%
Infection urinaire	22	48,5	11,0%	41	53,5	12,4%
Diarrhée	23	50,7	11,5%	6	7,8	1,8%
Diminution du nombre de neutrophiles	16	35,3	8,0%	63	82,2	19,0%
Leucopénie	5	11,0	2,5%	28	36,5	8,4%
Thrombocytopénie	4	8,8	2,0%	111	144,9	33,5%

Diminution des plaquettes	0	0,0	0,0%	32	41,8	9,6%
Fatigue	17	37,5	8,5%	20	26,1	6,0%
Neuropathie sensorielle périphérique	19	41,9	9,5%	0	0,0	0,0%
Perte de poids	16	35,3	8,0%	1	1,3	0,3%
Embolie pulmonaire	14	30,8	7,0%	18	23,5	5,4%
Asthénie	11	24,2	5,5%	13	17,0	3,9%
Pneumonie	10	22,0	5,0%	4	5,2	1,2%
Augmentation de l'alanine aminotransférase	10	22,0	5,0%	3	3,9	0,9%
Hypophosphatémie	12	26,4	6,0%	5	6,5	1,5%
Augmentation de la lipase	11	24,2	5,5%	0	0,0	0,0%
Hypokaliémie	11	24,2	5,5%	4	5,2	1,2%
Neuropathie sensori-motrice périphérique	9	19,8	4,5%	0	0,0	0,0%
Hématurie	7	15,4	3,5%	10	13,1	3,0%
Nausée	4	8,8	2,0%	13	17,0	3,9%
Neutropénie fébrile	4	8,8	2,0%	14	18,3	4,2%
Détérioration générale de l'état de santé	1	2,2	0,5%	9	11,7	2,7%
Diminution du nombre de globules blancs	1	2,2	0,5%	17	22,2	5,1%
Nombre total d'EIs de grade ≥ 3						
Modélisé	428	943		819	1069	
Observé	943	943		1069	1069	
% modélisés	45%	100%		77%	100%	

Le traitement d'entretien par avélumab ayant été catégorisé comme traitement ultérieur dans l'essai EV-302, les EIs correspondant n'ont pas été collectés. Seule une partie de ces EIs de grade ≥3 a été documentée à partir de la publication de l'étude JAVELIN Bladder 100, à savoir :

- 3 3,8% de patients présentant une anémie de grade ≥ 3,
- 4 4,4% de patients présentant une infection urinaire de grade ≥3,
- 5 0,6% de patients présentant une diarrhée de grade ≥ 3,
- 6 1,7% de patients présentant une fatigue de grade ≥ 3,
- 7 1,7% de patients présentant une hématurie de grade ≥ 3,
- 8 0,3% de patients présentant des nausées de grade ≥3

— Arrêts de traitement

Figure 2. Modèles paramétriques pour la durée de traitement, EV (gel des données au 08 août 2024) – [source : rapport technique mis à jour du 8 février 2025]

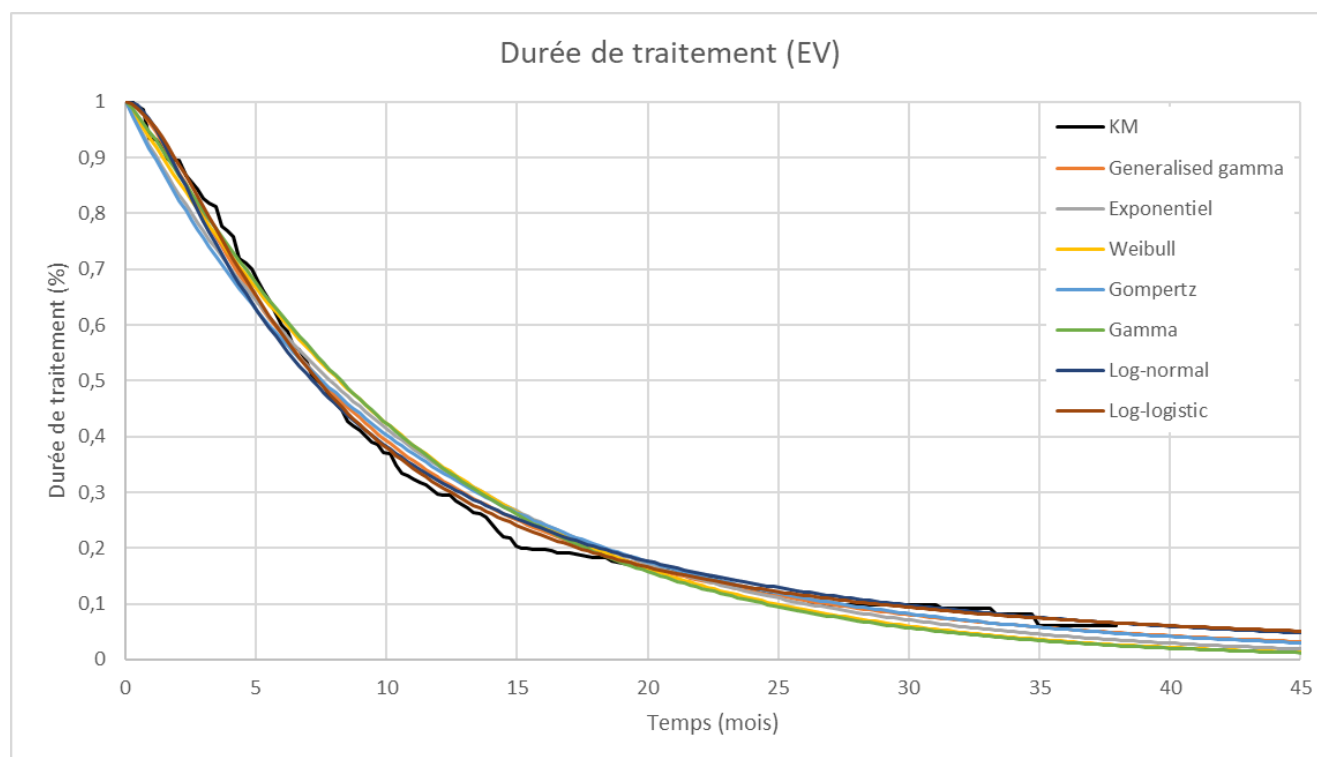
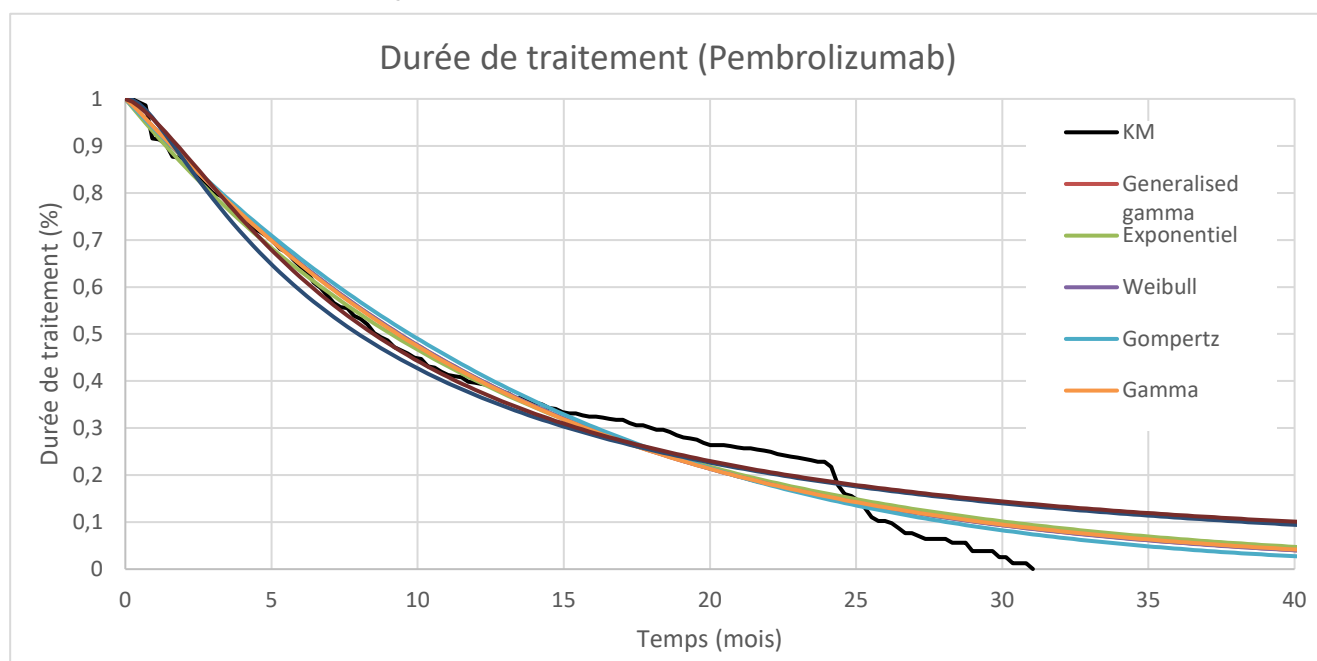


Figure 3. Modèles paramétriques pour la durée de traitement, Pembrolizumab (gel des données au 08 août 2024) – [source : rapport technique mis à jour du 8 février 2025]



En conclusion, les extrapolations de la DdT pour le traitement EV et le traitement P sont réalisées en tenant compte de la courbe de Kaplan-Meier jusqu'au 24^{ème} au-delà une extrapolation par la fonction Log-logistique est appliquée pour EV. Aucune extrapolation est appliquée pour P compte tenu de la règle d'arrêt de traitement à 24 mois.

Les courbes de durées de traitement sous EV et P intégrées dans le modèle sont présentées dans la figure ci-dessous. Pour rappel, le traitement par pembrolizumab (P) est borné à une durée maximale de 24 mois.

Figure 4. Courbes de durées de traitement pour EV et P intégrées dans le modèle (Gel des données au 08 août 2024) – [source : rapport technique mis à jour du 8 février 2025]

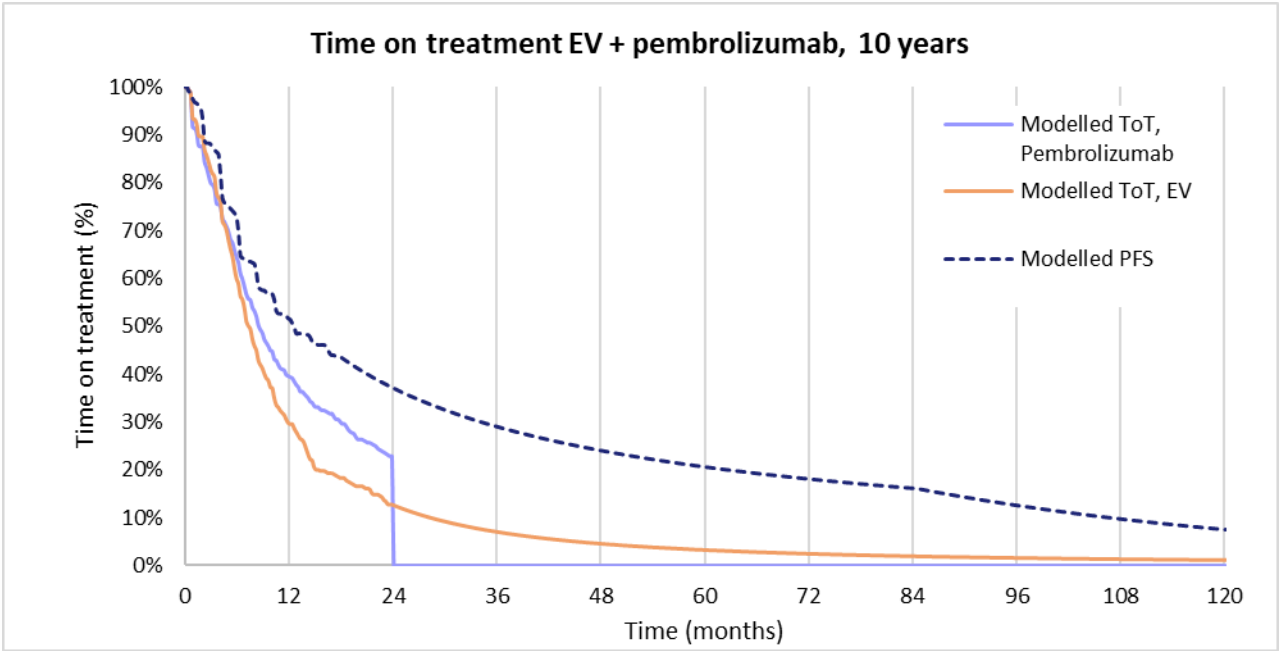


Figure 5. Durée de traitement modélisé pour le traitement Gemcitabine + sels de platine (Population ITT – EV-302) – [source : rapport technique mis à jour du 8 février 2025]

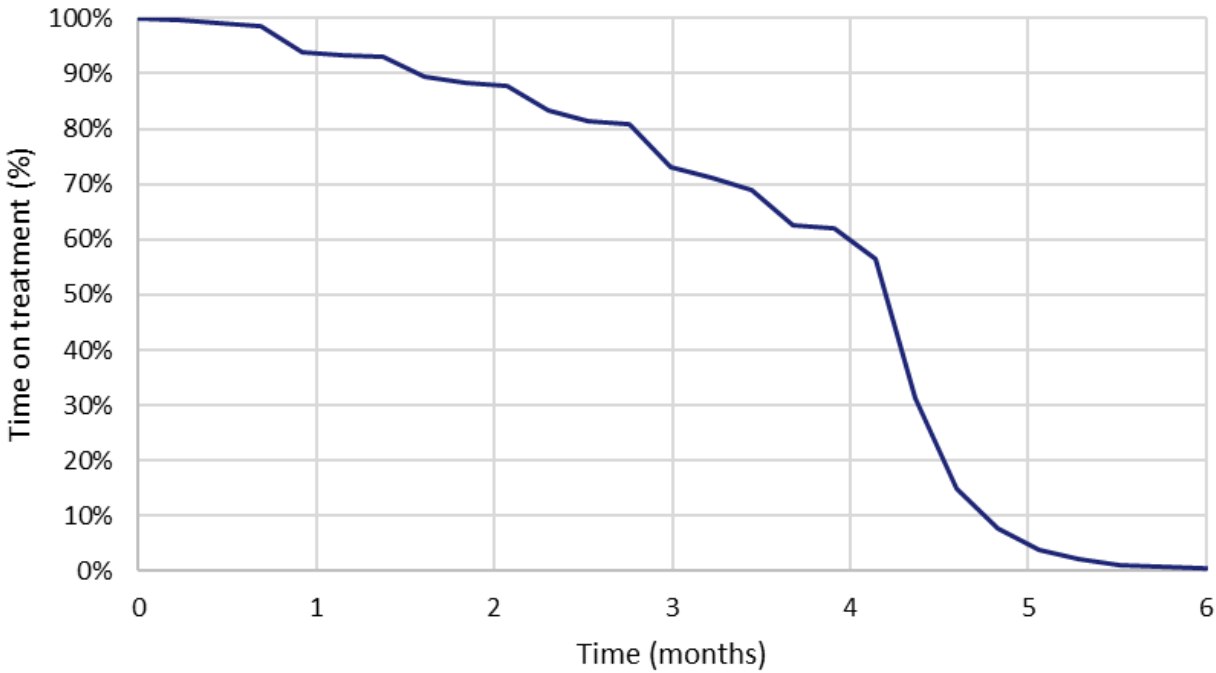
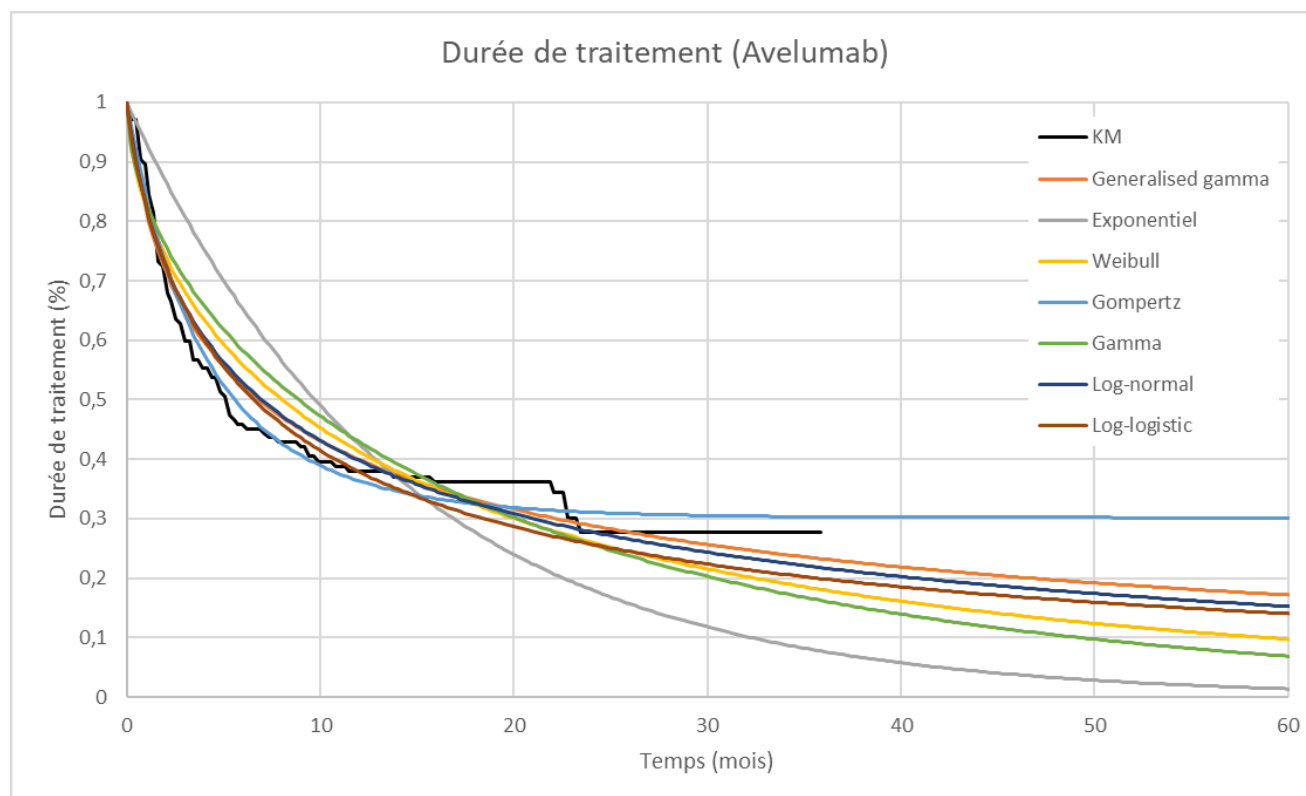


Figure 6. Durée de traitement sous avélumab et fonctions paramétriques associées (Gel des données au 08 août 2024) – [source : rapport technique mis à jour du 8 février 2025]



- Instauration d'un traitement consécutif

4.1.2.3. Prise en compte de la dimension temporelle

Durée de simulation

Fixée à 10 ans.

Durée des cycles du modèle

La durée de chaque cycle est fixée à une semaine. En effet, les cycles de traitements ont des durées différentes selon les traitements considérés dans le modèle en première ligne, entretien ou en deuxième / troisième ligne avec des cycles de 14 jours ou 21 jours. Une durée de cycle commune d'une semaine pour la modélisation est pertinente car permet de s'adapter à chaque traitement.

Les coûts associés à chaque bras ont été rapportés à cette durée de cycle hebdomadaire pour assurer une homogénéité dans les calculs.

Une correction de demi-cycle est appliquée pour le calcul des coûts et des états de santé.

Hypothèses d'extrapolation des données disponibles

L'hypothèse de proportionnalité des risques au cours du temps est testée pour les courbes de SSP et de SG des deux bras de traitement (EV + P et gemcitabine + platine) afin de choisir une méthode appropriée pour modéliser et extrapoler les résultats au-delà de la période d'observation. Cette hypothèse est analysée au travers de trois critères :

Inspection visuelle des courbes de Kaplan-Meier : si les courbes se croisent, cela indique une variation non proportionnelle du hazard-ratio entre les bras de traitement au fil du temps.

Inspection visuelle des courbes du logarithme du risque cumulé en fonction du temps : si les courbes ne sont pas parallèles, cela suggère une variation de l'effet traitement relatif au cours du temps.

Le test des résidus de Schönfeld : une corrélation significative entre le temps et les résidus, qui représentent l'écart entre les valeurs observées et attendues des covariables à chaque moment de mesure, permet de rejeter l'hypothèse de proportionnalité des risques. L'hypothèse nulle de ce test (H_0) suppose une proportionnalité des risques, une p-value significative permettant de conclure au rejet de cette hypothèse.

Lorsque l'hypothèse des risques proportionnels est vérifiée, un modèle paramétrique est retenu pour extrapoler la fonction de survie d'un comparateur et un hazard-ratio est appliqué sur ce modèle paramétrique pour extrapoler la fonction de survie de l'autre comparateur. Les modèles paramétriques communément utilisés sont les fonctions exponentielle, Weibull, Gompertz, Gamma, log-normale, log-logistique et gamma-généralisée.

Lorsque l'hypothèse des risques proportionnels n'est pas vérifiée, des modèles paramétriques sont alors appliqués séparément pour chaque comparateur.

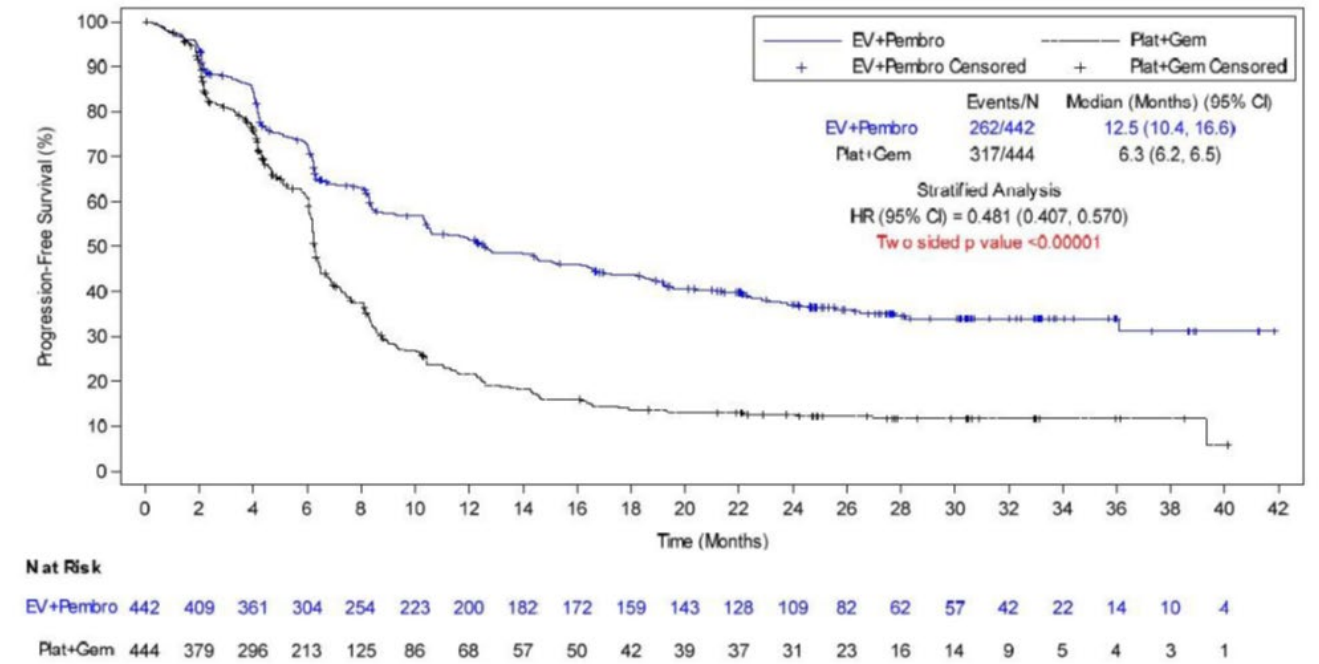
Le choix des fonctions paramétriques pour l'extrapolation des données a reposé sur trois étapes clés :

- Ajustement visuel : une inspection visuelle évalue l'ajustement des courbes aux données cliniques de Kaplan-Meier observées dans l'essai EV-302.
- Ajustement statistique : le critère d'information Akaike (AIC) et le critère d'information bayésien (BIC) sont calculés pour identifier les modèles paramétriques offrant le meilleur ajustement d'un point de vue statistique. Le modèle minimisant ces critères est considéré comme celui ayant la meilleure qualité d'ajustement aux données de survie de l'essai.
- Validité clinique : les experts cliniciens réunis lors du comité scientifique ont été sollicités afin de valider les fonctions d'extrapolation cliniquement plausibles pour la SG et la SSP.

Inspection de l'hypothèse de proportionnalité des risques pour la survie sans progression :

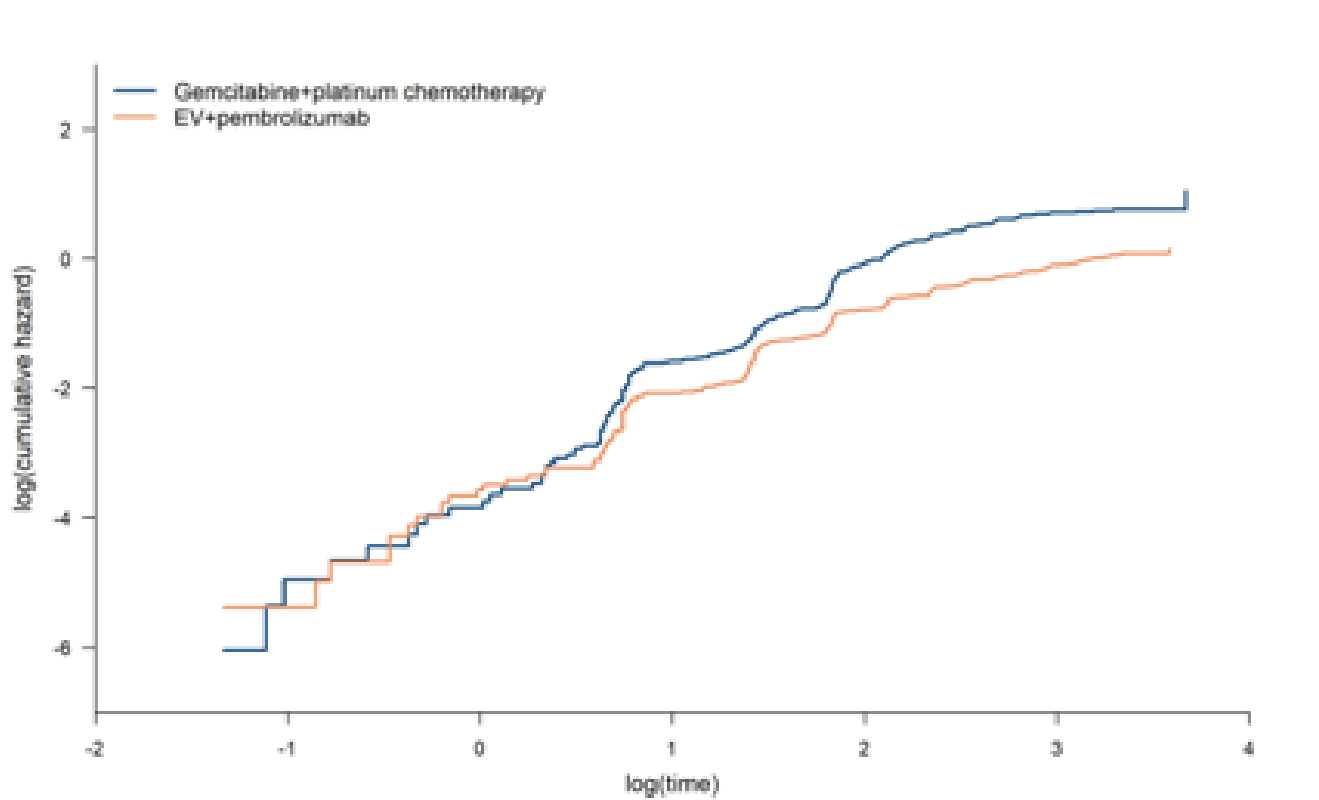
L'inspection visuelle des courbes de Kaplan Meier pour la SSP montre une superposition des courbes au début de l'observation, indiquant que l'hypothèse des risques proportionnelles n'est probablement pas respectée.

Figure 7. Courbes de KM pour la SSP (population ITT de l'essai EV-302) - gel de la base au 08/08/2024 - [source : rapport technique mis à jour du 8 février 2025]



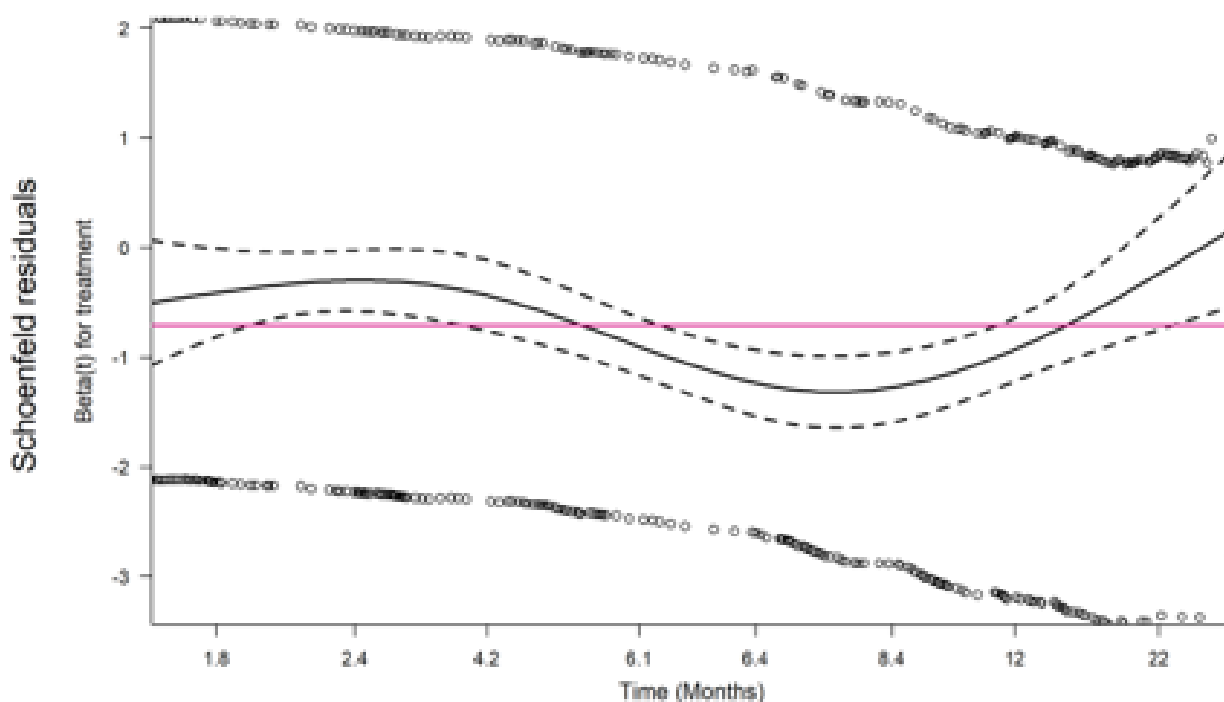
L’inspection visuelle des courbes du logarithme du risque cumulé montre que les courbes se croisent à plusieurs reprises, ne permettant pas de confirmer l’hypothèse des risques proportionnels entre les deux comparateurs.

Figure 8. Courbes des risques log-cumulatifs de la SSP pour les bras EV + P et Gemcitabine + platine dans la population ITT de l’essai EV-302 (Gel des données 08 août 2024) - [source : rapport technique mis à jour du 8 février 2025]



Les résidus de Schönefeld ont tendance à s’écarter de la pente nulle ; la p-value du test est inférieure à 0,001. Ce test conclue donc au rejet de l’hypothèse de proportionnalité des risques pour la SSP.

Figure 9. Graphique des résidus de Schönefeld pour la SSP (Gel de la base au 08/08/2024) - [source : rapport technique mis à jour du 8 février 2025]

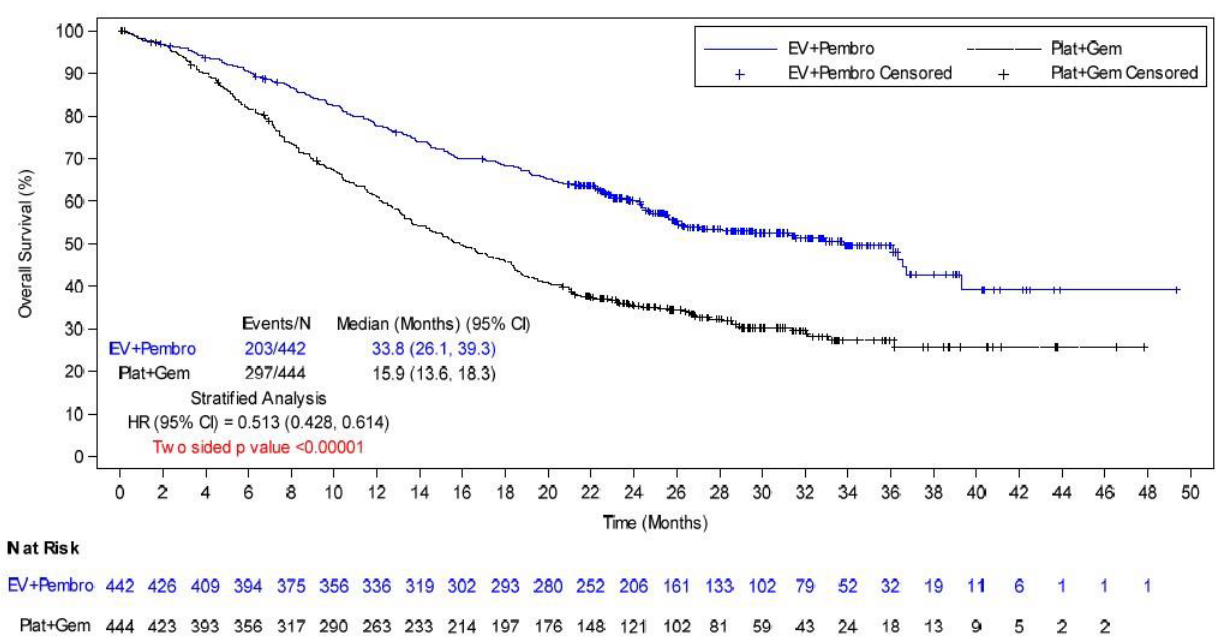


A l'issue de ces trois étapes, l'hypothèse de proportionnalité des risques est rejetée. Ainsi il convient d'extrapoler les courbes de SSP pour le bras EV + P et le bras Gemcitabine + platine de manière indépendante avec les distributions paramétriques les plus adéquates.

Inspection de l'hypothèse de proportionnalité des risques pour la survie globale :

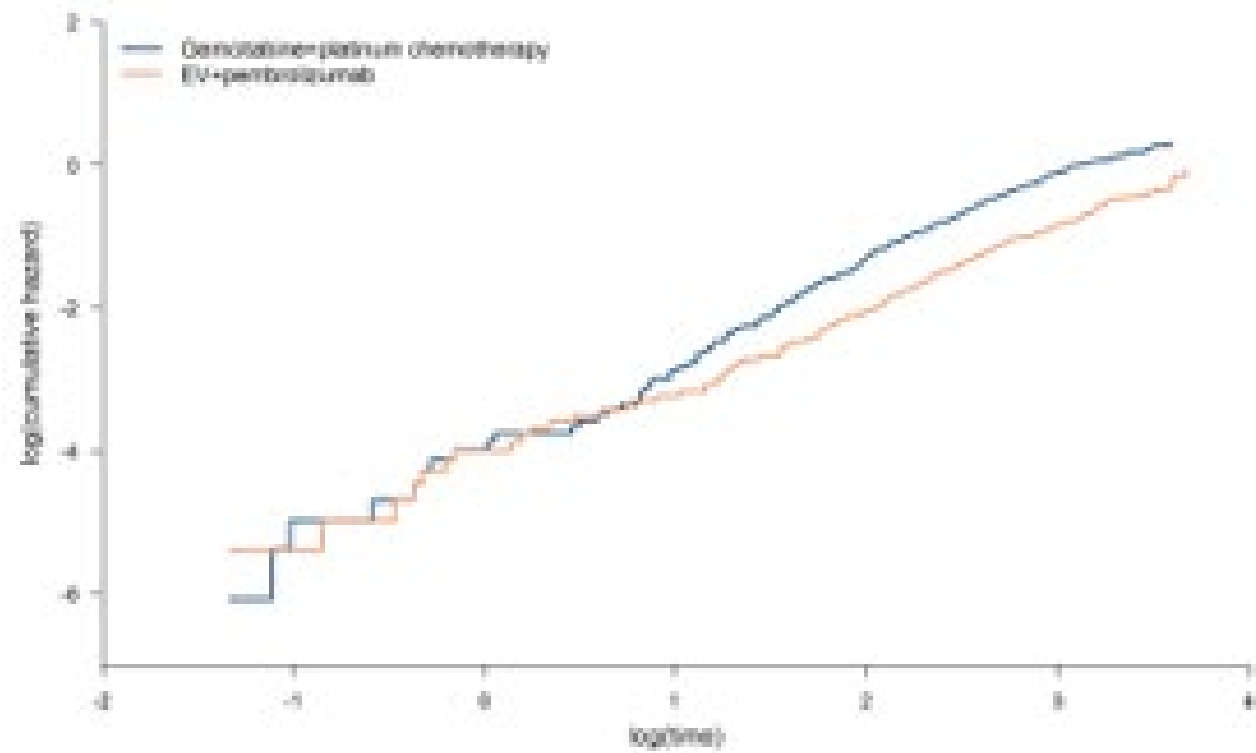
L'inspection visuelle des courbes de Kaplan Meier pour la SG montre une superposition de courbes au début de l'observation, indiquant que l'hypothèse des risques proportionnels n'est probablement pas respectée.

Figure 10. Courbes de Kaplan Meier pour la survie globale (population ITT de l'essai EV-302) (Gel de la base au 08/08/2024) - [source : rapport technique mis à jour du 8 février 2025]



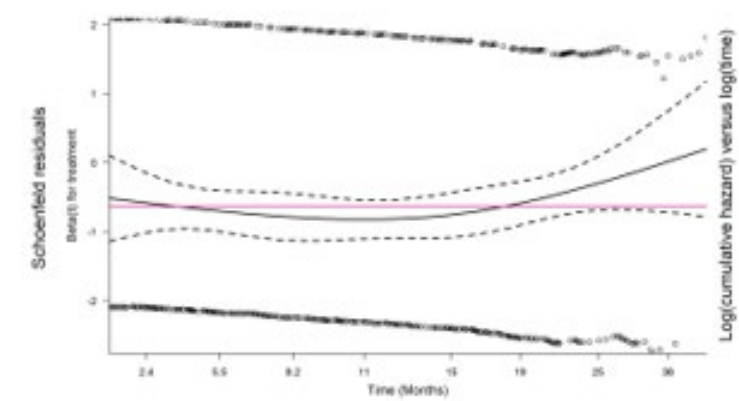
L'inspection visuelle des courbes du logarithme du risque cumulé d'événements instantanés pour la SG montre que les courbes se croisent à plusieurs reprises, ne permettant pas de confirmer l'hypothèse des risques proportionnels entre les deux comparateurs.

Figure 11. Courbes des risques log-cumulatifs de la SG pour les bras EV + P et Gemcitabine +platine dans la population ITT de l'essai EV-302 (Gel de la base au 08/08/2024) - [source : rapport technique mis à jour du 8 février 2025]



Les résidus de Schöenfeld présentent un écart variable au cours du temps par rapport à une pente nulle ; les deux nuages de points ont une allure assez monotone et stable dans le temps. La p-value de 0,963 indique que l'hypothèse de proportionnalité des risques ne peut pas être rejetée.

Figure 12. Graphique des résidus de Schöenfeld pour la SG (Gel de la base au 08/08/2024) - [source : rapport technique mis à jour du 8 février 2025]



Les courbes de SG pour le bras EV + P et le bras gemcitabine + platine sont extrapolées de manière indépendante via les distributions paramétriques les plus adéquates.

4.1.2.4. Estimation des courbes de survie

Sources de données

Pour assurer la comparaison entre le bras EV + P et le bras Gemcitabine + platine, les données d'efficacité intégrées dans le modèle proviennent de l'essai EV-302 (gel des données au 08 août 2024) (3) permettant une comparaison directe entre ces deux bras. Pour rappel, les données d'efficacité du bras Gemcitabine + platine intègrent l'efficacité du traitement de maintenance avélumab pour les patients qui le reçoivent. Ces données portent sur la population ITT incluant au total 886 patients.

Les données de mortalité de la population générale française (Données de mortalité INSEE France entière de 2020) ont été intégrées dans le modèle afin de s'assurer de la plausibilité des extrapolations de la survie globale par rapport aux taux de mortalité ajustés en fonction de l'âge et du sexe pour la population générale.

Pour les différents bras de traitement, les taux de décès à chacun des cycles du modèle sur l'horizon temporel retenu ont été ajustés pour ne pas être inférieurs aux taux de mortalité de la population générale française ajustés selon l'âge et le sexe assurant ainsi la plausibilité clinique des résultats.

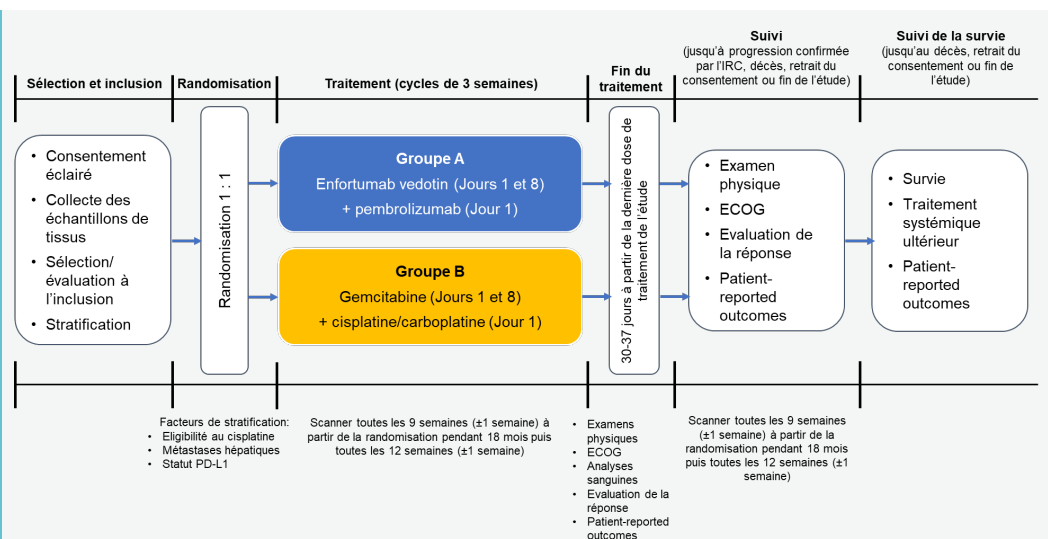
La méthodologie de l'étude EV-302 est décrite dans le tableau ci-dessous.

Tableau 12. Méthodologie de l'étude EV-302- [source : rapport technique mis à jour du 8 février 2025]

Référence	Enfortumab Vedotin in Combination with Pembrolizumab Versus Chemotherapy Alone in Previously Untreated Locally Advanced or Metastatic Urothelial Cancer (EV-302) (Powles T et al, 2024)
Clinicaltrials.gov	N° d'enregistrement : NCT04223856
Objectif principal de l'étude	Comparer la survie globale et la survie sans progression des patients atteints de carcinome urothélial localement avancé ou métastatique traités par l'association enfortumab vedotin + pembrolizumab à la survie globale et à la survie sans progression des patients traités par chimiothérapie en première ligne de traitement.

Type de l'étude	Étude de phase III, de supériorité, multicentrique, en ouvert, randomisée, en double aveugle, en groupes parallèles, comparative versus chimiothérapie (gemcitabine + cisplatine/carboplatine). La randomisation a été stratifiée selon l'éligibilité au cisplatine (oui versus non), le statut PD-L1 (CPS < 10 versus CPS ≥ 10) et les métastases hépatiques (oui versus non).
Date et durée de l'étude	Dates de recrutement (premier patient inclus – dernier patient inclus) : 30 mars 2020 – 8 Aout 2023. Date de l'extraction des données pour l'analyse finale : 08 aout 2023. Cette étude a été conduite dans plus de 180 sites dans 25 pays : États-Unis, Canada, Pays-Bas, Belgique, France (4 centres ayant inclus 15 patients), Espagne, Hongrie, Italie, Suisse, République tchèque, Royaume-Uni, Danemark, Pologne, Allemagne, Argentine, Australie, Singapour, Thaïlande, Russie, Japon, Corée du Sud, Chine, Taïwan, Turquie et Israël.
Principaux critères d'inclusion	Patient adulte (≥ 18 ans), Carcinome urothélial localement avancé ou métastatique (cancer de la vessie, du bassinet, des uretères ou de l'urètre confirmé par histologie ou cytologie). Les patients avec un carcinome urothélial (cellules transitionnelles) à cellules squameuses mixtes étaient éligibles, Maladie mesurable selon les critères RECIST 1.1, Absence de traitement systémique antérieur pour le stade localement avancé ou métastatique (traitement systémique adjuvant ou néoadjuvant autorisé dans le cas d'une progression dans les 12 mois suivant la fin du traitement), Patient éligible à une chimiothérapie à base de sels de platine (cisplatine ou carboplatine), Echantillon de tissu ou biopsie disponible pour l'évaluation du statut PD-L1, Indice de performance ECOG de 0, 1 ou 2 (les patients avec ECOG 2 devaient avoir une hémoglobine ≥ 10 g/dl, un débit de filtration glomérulaire ≥ 50 ml/min et ne pas présenter une insuffisance cardiaque de classe NYHA III.
Principaux critères de non-inclusion	Antécédent de traitement par enfortumab vedotin, Antécédent de traitement par un inhibiteur de PD-(L) -1, Diabète non contrôlé, Espérance de vie < 12 semaines, Neuropathie sensitive ou motrice de grade ≥ 2, Métastases du système nerveux central (SNC) actives, Toxicité cliniquement significative en cours (> grade 1) associée à un traitement antérieur (incluant la radiothérapie ou la chirurgie), Patients ayant besoin d'une dose de corticoïdes > 10 mg/jour d'équivalent-prednisone ou de tout autre traitement immunosuppresseur, Antécédent d'une autre malignité dans les 3 ans précédant la première dose du produit à l'étude, ou d'une preuve de maladie résiduelle d'un cancer antérieur.

Schéma de l'étude



L'étude comportait 3 phases : une phase de sélection, une phase de traitement randomisée en deux bras parallèles (1 : 1) et une phase de suivi.

Après randomisation (J1), les patients débutaient par le cycle 1 de traitement et continuaient avec les cycles supplémentaires de traitement de 21 jours jusqu'à rencontre d'un critère d'arrêt de traitement ou la fin de l'étude.

Après l'arrêt du traitement, les patients avaient une visite de suivi pour l'évaluation du statut ECOG et un examen physique. Des évaluations de la réponse au traitement par imagerie ont été réalisées toutes les 9 semaines (± 1 semaine) pour les 18 premiers mois depuis la randomisation puis toutes les 12 semaines (± 1 semaine). Les examens d'imagerie ont été réalisées jusqu'à progression de la maladie confirmée par un comité de revue indépendant (CRI) selon RECIST 1.1, le décès du patient, la fin de l'étude ou le retrait du consentement selon la première occurrence.

Traitements étudiés

Les patients ont été randomisés (ratio d'allocation 1 : 1) pour recevoir :

Groupe EV + pembrolizumab :

Enfortumab vedotin à la dose de 1,25 mg/kg, administré par voie intraveineuse pendant 30 minutes aux jours 1 et 8 de chaque cycle de 21 jours. La dose maximale autorisée dans cette étude était de 125 mg et,

Pembrolizumab à la dose de 200 mg, administré par voie intraveineuse pendant 30 minutes au jour 1 de chaque cycle de 21 jours (maximum de 35 cycles), 30 minutes après l'administration d'enfortumab vedotin.

Groupe chimiothérapie :

Gemcitabine à la dose de 1 000 mg/m² par voie intraveineuse aux jours 1 et 8 de chaque cycle de 21 jours pendant un maximum de 6 cycles et,

Cisplatine à la dose de 70 mg/m² au jour 1 de chaque cycle de 21 jours pendant un maximum de 6 cycles, ou

Carboplatine à la dose de 4,5 ou 5 mg/ml x min (aire sous la courbe cible de 4,5 à 5) par voie intraveineuse pendant 1 heure, au jour 1 de chaque cycle de 21 jours pendant un maximum de 6 cycles.

Pour les patients répondeurs à la chimiothérapie à base de sels de platine, un traitement d'entretien par avélumab était autorisé par l'investigateur dans l'étude au choix de l'investigateur.

Réductions de dose et arrêts de traitement

Concernant l'enfortumab vedotin, des réductions de doses étaient autorisées en cas d'événement indésirable : dose réduite de 1,25 mg/kg à 1,00 mg/kg (réduction d'un palier) ou jusqu'à 0,75 mg/kg (réduction de deux paliers) en fonction du type d'événement indésirable et de sa sévérité. Des interruptions de dose étaient également possibles, d'une durée allant jusqu'à 6 semaines (2 cycles) ;

	Concernant le pembrolizumab, le traitement pouvait être interrompu ou arrêté en fonction du type d'événement indésirable et de sa sévérité ; Concernant la gemcitabine, des modifications de doses étaient possibles telles que prévues dans le RCP ; Concernant la chimiothérapie par sels de platine, une réduction de dose de 25 % étaient autorisées en fonction du type d'événement indésirable et de sa sévérité. Le traitement par pembrolizumab pouvait être poursuivi pendant un maximum de 35 cycles. Dans le groupe chimiothérapie, le traitement par gemcitabine + sels de platine était administré pendant un maximum de 6 cycles. Traitements non autorisés Traitement systémique antinéoplasique (à l'exception d'un traitement hormonal adjuvant pour un cancer de la prostate ou cancer du sein localisé), Autre traitement d'immunothérapie non spécifié, Autre traitement de chimiothérapie non spécifié, Traitements investigationnels autres qu'enfortumab vedotin et pembrolizumab, Radiothérapie. Vaccins vivants dans les 30 jours précédant la première dose du traitement encours d'étude et pendant 90 jours après la dernière dose du traitement de l'étude.
Critère de jugement principal	Co-critères de jugement principaux en ITT : Survie sans progression (SSP) - évaluation par un comité de revue indépendant) : définie comme le délai entre la date de randomisation et la date documentée de progression radiologique de la maladie (selon RECIST 1.1) ou la date de décès toutes causes ; Survie globale (SG) : définie comme le délai entre la date de la randomisation et la date du décès toutes causes. Les patients encore vivants à la date de clôture de la base ont été censurés à la dernière date connue à laquelle le patient était vivant ou à la date de gel de base, la première des deux dates étant retenue.
Critères de jugement secondaires	Critères de jugement hiérarchisés et faisant l'objet d'un ajustement du risque alpha : Taux de réponse objective (TRO) évalué par un comité de revue indépendant et défini par l'obtention d'une réponse complète (RC) ou partielle (RP) ; Temps jusqu'à progression de la douleur (TTPP : Time to pain progression) défini comme le délai entre la date de randomisation et la date de progression de la douleur. La progression de la douleur a été définie comme l'atteinte de l'un des critères suivants, selon la première éventualité : Augmentation d'au moins 2 points depuis la baseline sur la question 3 de la version courte du questionnaire Brief Pain Inventory-Short Form (BPI-SF)¹, c'est-à-dire la pire douleur au cours des dernières 24 heures) maintenue pendant au moins deux évaluations consécutives, Initiation depuis la baseline d'un nouveau traitement par opioïde en raison de la douleur, avec un maintien pendant au moins deux évaluations consécutives tel que consigné dans la question 7 du BPI-SF, Initiation d'un nouveau traitement par opioïde tel que mentionné dans les traitements concomitants du formulaire de rapport de cas. Variation moyenne du score de douleur la plus intense (BPI-SF question 3) entre l'inclusion et la semaine 26. Autres critères de jugement secondaires+/- exploratoires : SSP évaluée par l'investigateur selon RECIST 1.1,

¹ Ce questionnaire d'auto-évaluation permet d'évaluer les principales dimensions de la douleur : intensité, incapacité fonctionnelle, répercussions sociales et familiales et niveau de détresse psychologique. Il permet une évaluation multiple de la douleur, son interférence avec la qualité de vie et la surveillance d'une douleur au cours du temps.

	TRO évalué par l'investigateur selon RECIST 1.1, Durée de la réponse (DR) définie comme le délai entre l'obtention d'une première réponse objective (réponse complète (RC) ou réponse partielle (RP)) et la date de première progression documentée de la maladie selon RECIST 1.1 ou la date de décès toutes causes, selon la première occurrence, Taux de contrôle de la maladie (TCM) défini comme la proportion de patients avec une réponse confirmée (réponse complète (RC) ou réponse partielle (RP)) ou une maladie stable selon RECIST 1.1, Qualité de vie évaluée par le questionnaire EORTC QLQ-C30 (European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Core 30), Qualité de vie évaluée par le questionnaire EuroQol-5D-5L.
Méthode d'analyse des résultats	Analyse des co-critères de jugement principaux Les courbes de survie globale et de survie sans progression ont été estimées selon la méthode de Kaplan Meier. Les médianes de survie globale et leurs intervalles de confiance bilatéraux à 95 % (IC95%) ont également été calculés. Les deux groupes ont été comparés en utilisant un test du log-rank stratifié (avec les critères de stratification de la randomisation). L'effet du traitement a été quantifié en utilisant un modèle de Cox stratifié pour estimer le HR et les intervalles de confiance (IC) associés. Des analyses de sensibilité et des analyses en sous-groupes ont été prévues au protocole. Méthode de gestion du risque alpha L'étude EV-302 a été conçue pour évaluer la survie globale et la survie sans progression en tant que co-critères de jugement principaux. Afin de maintenir un risque α global de 5% (bilatéral), une stratégie de report du risque alpha non consommé, défini selon la procédure de Maurer and Bretz a été utilisée et définie a priori. La procédure de répartition suivante du risque α de 5% a été utilisée et définie a priori : Survie globale : $\alpha = 0,045$ Survie sans progression : $\alpha = 0,005$ Si l'un des co-critères de jugement principaux était statistiquement significatif au seuil de significativité pré-spécifié, le risque alpha non consommé était réalloué pour l'autre co-critère de jugement principal. Figure 13. Schéma décrivant la séquence hiérarchique des critères de jugement principaux et secondaires de l'étude EV-302 <pre> graph TD PFS["PFS α = 0.005"] OS["OS α = 0.045"] ORR["ORR α = 0"] TTPP["TTPP α = 0"] CBWP["Change from Baseline in Worst Pain α = 0"] PFS -- 1 --> OS OS -- 1 --> Split["1 - ε ε"] Split -- "1 - ε" --> PFS Split -- "ε" --> ORR OS -- 0 --> PFS PFS -- 0 --> ORR ORR -- 1 --> TTPP TTPP -- 1 --> CBWP </pre> Une seule analyse de la SSP a été prévue au moment de l'analyse finale de la SSP. Les seuils d'efficacité sur le co-critère de SSP au risque alpha initial de 0,005 et au risque alpha réalloué de 0,05 sont décrits dans le tableau ci-dessous :

Analysis	alpha=0.005		alpha=0.05	
	p-value	Approx. Obs. HR	p-value	Approx. Obs. HR
FA	0.005	0.783	0.05	0.843

Une analyse intermédiaire de la survie globale a été planifiée a priori au moment de l'analyse finale de la SSP, selon les modalités suivantes :

L'ensemble des patients prévus devaient avoir été randomisés,

Au moins 356 décès devaient avoir été observés pour l'ensemble des patients randomisés (72,8% des événements attendus).

Les résultats de cette analyse intermédiaire de la survie globale (analyse finale de la SSP) pouvaient être utilisés pour déclarer la futilité ou l'efficacité de l'étude. Les seuils de significativité ont été calculés en utilisant la méthode de Lan et DeMets + O'Brien-Flemming. Les seuils d'efficacité sur le co-critère de SG au risque alpha initial de 0,045 et au risque alpha réalloué de 0,05 sont décrits dans le tableau ci-dessous :

Analysis	alpha=0.045		alpha=0.05	
	p-value	Approx. Obs. HR	p-value	Approx. Obs. HR
IA (Information Fraction: 72.8%)	0.015	0.773	0.017	0.777
FA	0.040	0.831	0.045	0.834

Si la significativité statistique était déclarée pour les deux co-critères de jugement principaux, les critères de jugement secondaires suivants étaient testés selon une procédure hiérarchisée permettant de maintenir un risque α global de 5% (bilatéral), malgré la multiplicité des critères secondaires :

Taux de réponse objective,

Temps jusqu'à progression de la douleur,

Variation moyenne du score de douleur la plus intense entre l'inclusion et la semaine 24.

La séquence de tests s'arrêtait dès lors que la significativité statistique au seuil bilatéral de 0,05 n'était pas atteinte. Ces critères de jugement secondaires étaient testés une seule fois, au moment de l'analyse intermédiaire de SG ou à l'analyse finale de SG après que les deux hypothèses nulles pour la SSP et la SG aient été rejetées.

Populations d'analyse

La population ITT (Intent-to-Treat) a été définie comme tous les patients randomisés dans l'étude. Cette population a été utilisée pour l'analyse des co-critères de jugement principaux de SSP et de SG.

L'ensemble des réponses évaluable (Response Evaluable Set, RES) a été défini comme étant tous les patients randomisés qui ont une maladie mesurable (selon RECIST V1.1) à l'inclusion. La population RES a été utilisée pour l'analyse des critères liés à la réponse (TRO et TCM).

La population de tolérance (SAF) a été définie comme étant tous les patients ayant reçu au moins une dose du traitement à l'étude.

La population d'analyse des PRO (PRO Full Analysis Set) a été définie comme tant tous les patients randomisés ayant reçu au moins une dose de traitement et ayant complété au moins une évaluation de PRO à l'inclusion.

Principaux amendements au protocole

Au total, 8 amendements au protocole initial ont été réalisés.

Bien que le protocole initial permettait l'utilisation du traitement d'entretien par avélumab à la discrétion du clinicien depuis les débuts de l'étude, l'amendement 4 (novembre 2021) a permis de définir et de clarifier l'utilisation d'avélumab en traitement d'entretien, chez les patients éligibles et n'ayant pas progressé après le traitement par chimiothérapie à base de sels de platine.

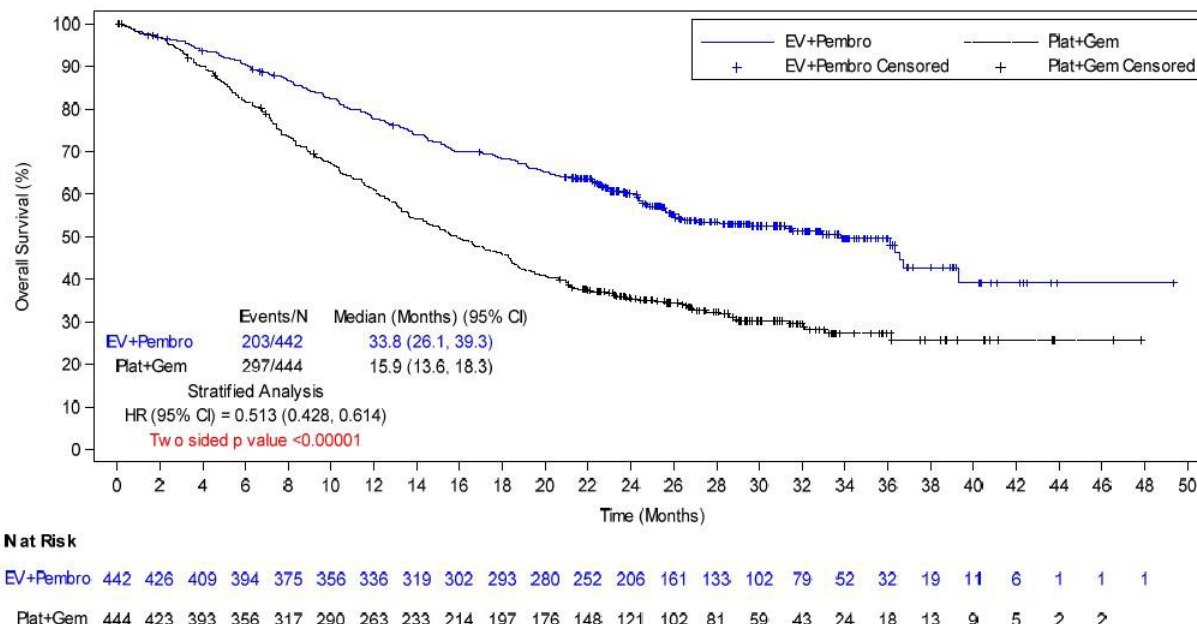
Un re-calcul de la taille d'échantillon ainsi que de la puissance statistique (et de la réallocation du risque alpha) a été réalisé afin de prendre en compte les résultats d'efficacité des patients recevant avélumab en traitement d'entretien. Par ailleurs, les patients sous traitement d'entretien par avélumab dans le cadre de l'étude n'ont pas été censurés en raison de la prise d'un nouveau traitement anticancéreux.

Survie globale

Dans l'analyse mise à jour, l'association EV + P démontre une amélioration cliniquement significative de l'OS dans la population en ITT par rapport au bras chimiothérapie, avec une réduction de 48,7 % du risque de décès (HR = 0,513 ; IC95 % : [0,428, 0,64]), en cohérence avec les résultats de l'analyse principale de l'étude EV-302.

Au total, 45,9 % des patients dans le bras EV + P et 66,9 % des patients dans le bras chimiothérapie sont décédés. Après un suivi médian de 29,1 mois (intervalle : 0,07 à 49,35) pour les deux groupes de traitement combinés, l'OS médiane était de 33,8 mois dans le bras EV + P et de 15,9 mois dans le bras Chimiothérapie.

Figure 14. Survie globale, selon la méthode de Kaplan Meier – analyse de référence finale– Gel de base du 08/08/2024 - [source : rapport technique mis à jour du 8 février 2025]



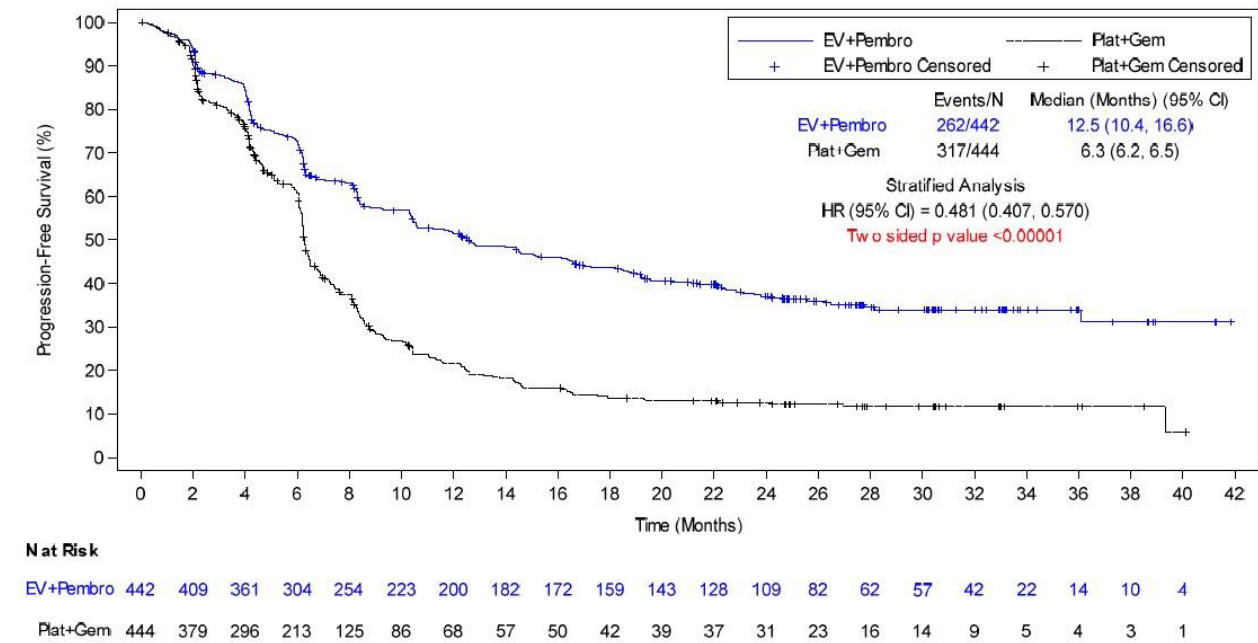
Source : CSR final de l'étude EV-302

Survie sans progression

Dans l'analyse mise à jour, l'association EV + P rapporte dans la population en ITT par rapport au bras chimiothérapie, une réduction de 51,9 % du risque de progression de la maladie ou de décès (HR = 0,481 ; IC95 % : [0,407, 0,570]).

Au total, 262 événements de PFS ont été rapportés dans le bras EV + P et 317 événements dans le bras chimiothérapie. La PFS médiane était de 12,5 mois et 6,3 mois, respectivement.

Figure 15. Survie sans progression, selon la méthode de Kaplan Meier – analyse de référence finale – Gel de base du 08/08/2024 - [source : rapport technique mis à jour du 8 février 2025]



Source : CSR final de l'étude EV-302

Méthode d'estimation de la survie sans progression

Suite au rejet de l'hypothèse de proportionnalité des risques, les courbes de SSP du bras EV + P et du bras Gemcitabine + platine sont extrapolées de manière indépendante au-delà de la période d'observation de l'essai EV-302.

Extrapolation de la courbe de survie sans progression dans le bras EV+P :

Figure 16. Modèles paramétriques pour la SSP – EV + P (Gel des données 08 août 2024) - [source : rapport technique mis à jour du 8 février 2025]

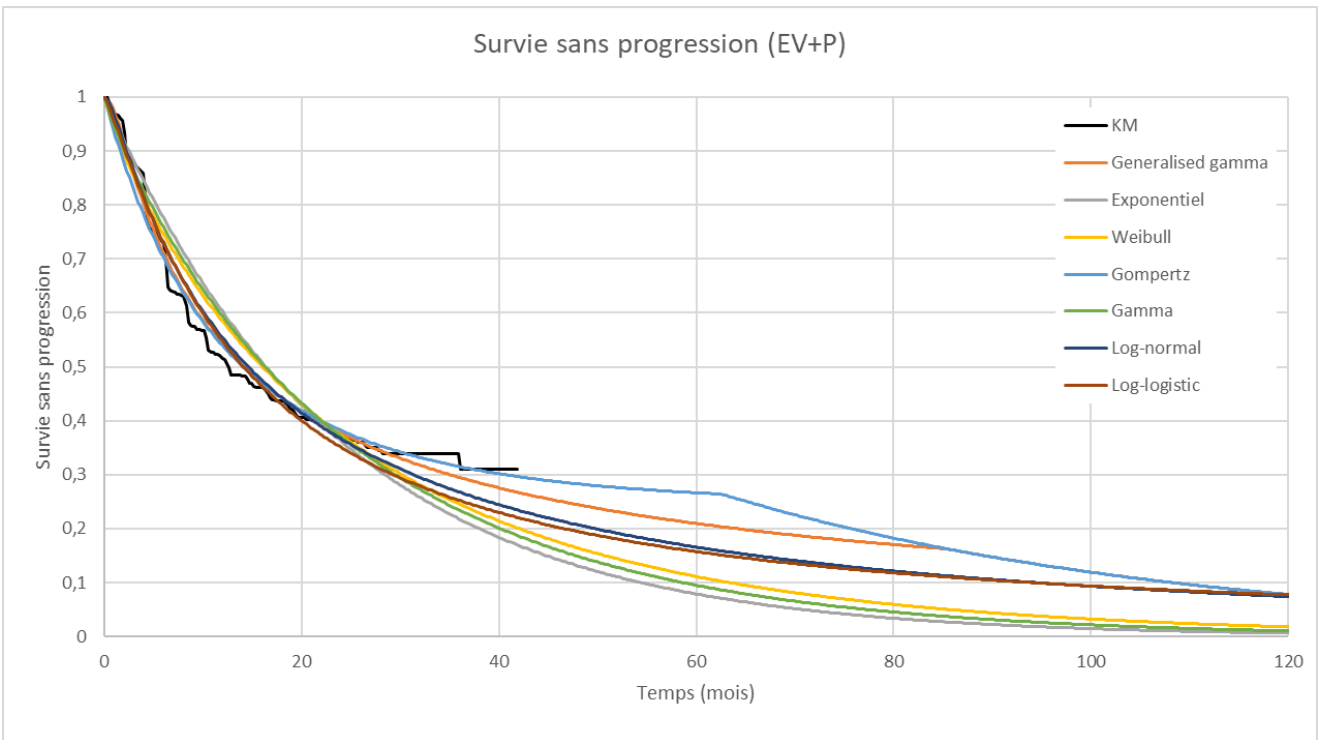


Tableau 13. Critères d'ajustement statistique AIC/BIC des différentes fonctions paramétriques de la SSP dans le bras EV + P (Gel des données au 08 août 2024) - [source : rapport technique mis à jour du 8 février 2025]

	AIC	BIC
Exponentiel	2182,96	2187,05
Weibull	2177,95	2186,14
Gompertz	2146,05	2154,23
Gamma	2182,26	2190,44
Log-normale	2135,54	2143,72
Log-logistic	2145,52	2153,70
Gamma généralisée	2129,58	2141,86

Tableau 14. Proportions de patients en SSP estimées à 1, 2, 3, 5, 10 et 15 ans par les différentes fonctions paramétriques disponibles dans le bras EV + P (Gel des données au 08 août 2024)) - [source : rapport technique mis à jour du 8 février 2025]

Distribution	Proportion de patients en SSP dans le bras EV + P					
	1 an	2 ans	3 ans	5 ans	10 ans	15 ans
Exponentiel	60%	36%	22%	8%	1%	0%
Weibull	58%	37%	25%	11%	2%	0%
Gompertz	54%	38%	32%	27%	8%	3%
Gamma	59%	37%	24%	10%	1%	0%
Log-normale	55%	37%	27%	17%	7%	3%
Log-logistic	55%	35%	25%	16%	8%	3%
Gamma généralisée	54%	38%	30%	21%	8%	3%
Kaplan Meier EV + P dans EV 302	51,3%	37,8%				

Extrapolation de la courbe de survie sans progression dans le bras Gemcitabine + platine :

Figure 17. Modèles paramétriques pour la SSP – Gemcitabine + platine (Gel des données au 08 août 2024) - [source : rapport technique mis à jour du 8 février 2025]

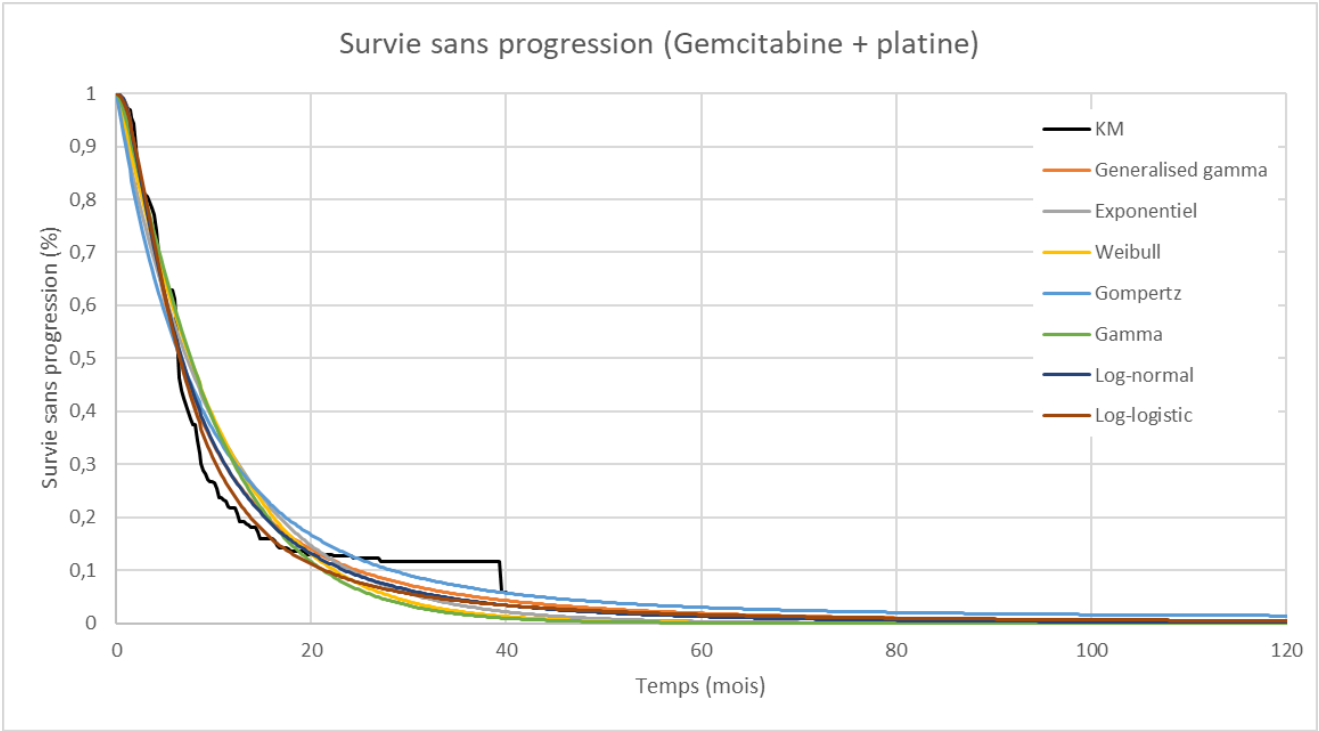


Tableau 15. Critères d’ajustement statistique AIC/BIC des différentes fonctions paramétriques de la SSP dans le bras Gemcitabine + platine (Gel des données au 08 août 2024) - [source : rapport technique mis à jour du 8 février 2025]

	AIC	BIC
Exponentiel	2121,68	2125,78
Weibull	2117,99	2126,18
Gompertz	2113,59	2121,78
Gamma	2105,67	2113,86
Log-normale	2047,10	2055,29
Log-logistic	2032,63	2040,82
Gamma généralisée	2047,12	2059,41

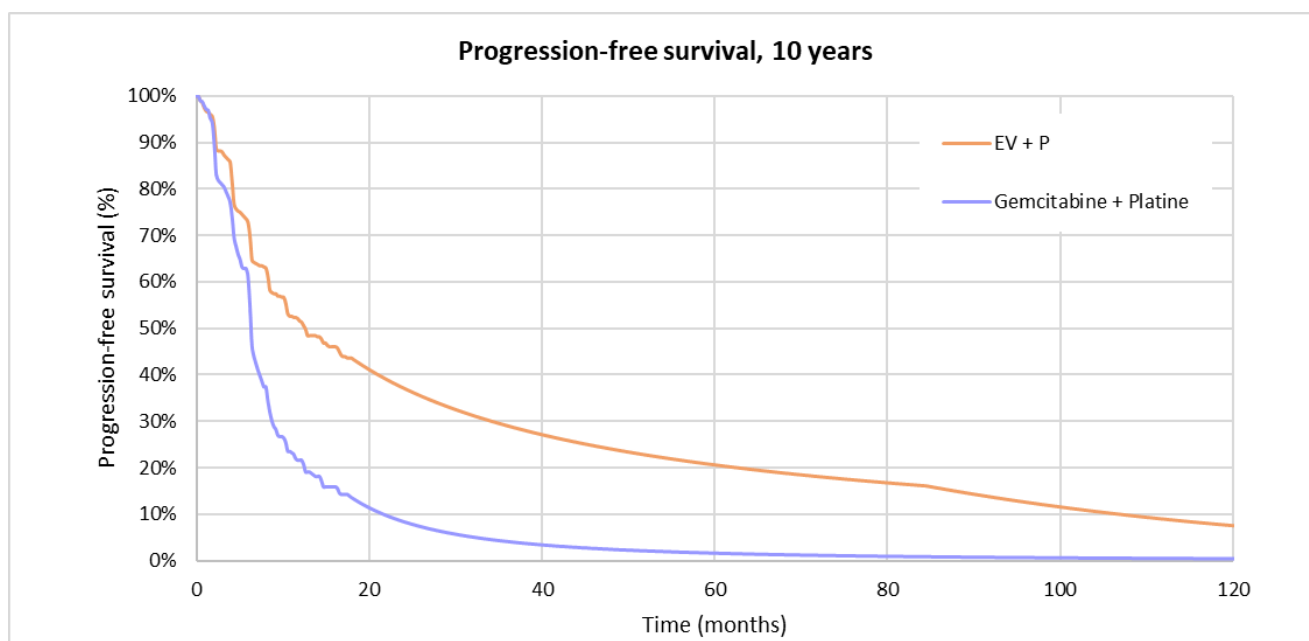
Tableau 16. Proportions de patients en SSP estimées à 1, 2, 3, 5, 10 et 15 ans par les différentes fonctions paramétriques disponibles dans le bras Gemcitabine + platine (Gel des données au 08 août 2024)) - [source : rapport technique mis à jour du 8 février 2025]

Distribution	Proportion de patients en SSP dans le bras Gemcitabine + platine					
	1 an	2 ans	3 ans	5 ans	10 ans	15 ans
Exponentiel	32%	10%	3%	0%	0%	0%
Weibull	32%	8%	2%	0%	0%	0%
Gompertz	31%	13%	7%	3%	1%	1%
Gamma	31%	7%	2%	0%	0%	0%
Log-normale	28%	10%	4%	1%	0%	0%
Log-logistique	24%	8%	4%	2%	0%	0%

Gamma généralisée	28%	11%	5%	2%	0%	0%
Kaplan Meier Chi-mio dans EV 302	22,5%	11%				

Courbe de survie sans progression dans l'analyse de référence :

Figure 18. Courbes de SSP résultantes de l'extrapolation dès 30 18 mois des courbes de KM par la fonction gamma généralisée dans le bras EV + P et Log-logistique dans le bras Gemcitabine + platine – [source : rapport technique mis à jour du 8 février 2025]



Méthode d'estimation de la survie globale

Suite au rejet de l'hypothèse de proportionnalité des risques, les courbes de SG du bras EV + P et du bras Gemcitabine + platine sont extrapolées de manière indépendante au-delà de la période d'observation de l'essai EV-302. Extrapolation de la courbe de survie globale dans le bras EV + P

Figure 19. Modèles paramétriques pour la SG – EV + P (gel des données au 08 août 2024) – [source : rapport technique mis à jour du 8 février 2025]

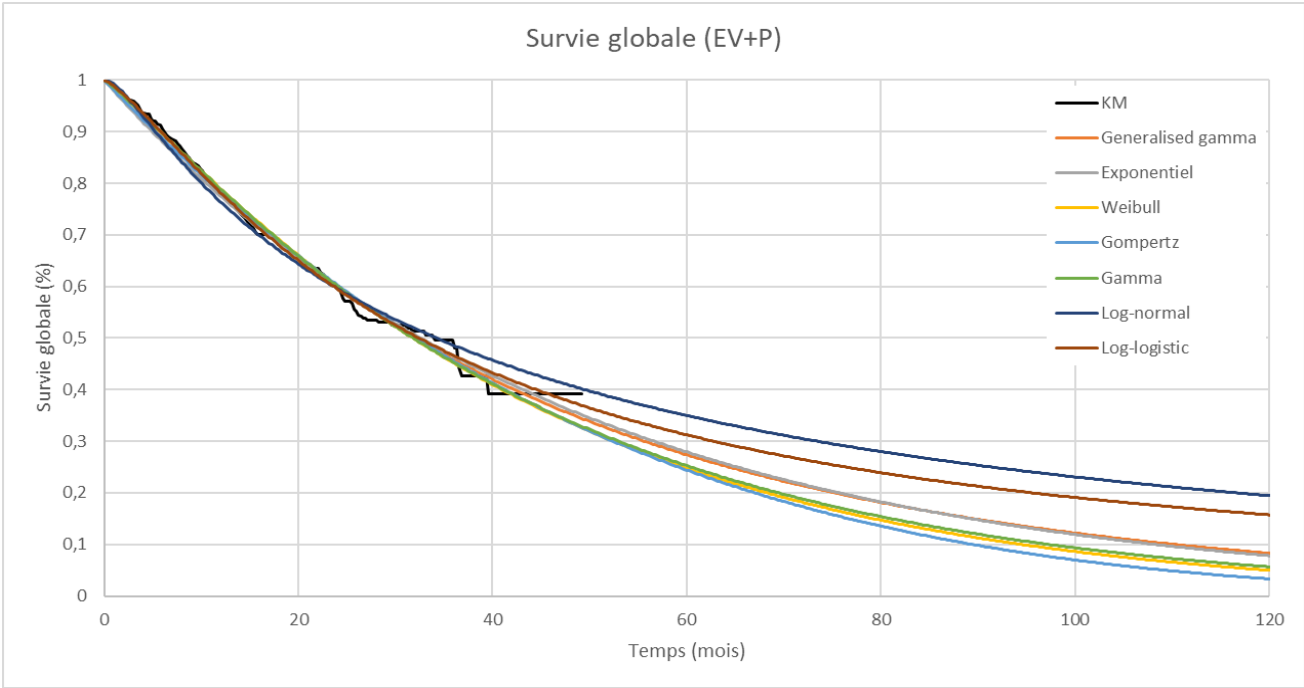


Tableau 17. Critères d’ajustement statistique AIC/BIC des différentes fonctions paramétriques de la SG dans le bras EV + P (gel des données au 08 août 2024) – [source : rapport technique mis à jour du 8 février 2025]

	AIC	BIC
Exponentiel	1971,25	1975,34
Weibull	1970,97	1979,15
Gompertz	1972,67	1980,85
Gamma	1970,66	1978,84
Log-normale	1978,52	1986,70
Log-logistique	1969,96	1978,14
Gamma généralisée	1972,23	1984,50

Tableau 18. Proportions de patients en SG estimées à 1, 2, 3, 5, 10 et 15 ans par les différentes fonctions paramétriques disponibles dans le bras EV + P (gel des données au 08 août 2024) – [source : rapport technique mis à jour du 8 février 2025]

Distribution	Proportion de patients encore en vie dans le bras EV + P à...					
	1 an	2 ans	3 ans	5 ans	10 ans	15 ans
Exponentiel	78%	60%	47%	28%	8%	2%
Weibull	79%	60%	45%	25%	5%	1%
Gompertz	78%	60%	46%	25%	3%	0%
Gamma	79%	60%	45%	25%	6%	1%
Log-normale	76%	60%	49%	35%	19%	13%
Log-logistique	78%	60%	47%	31%	16%	10%
Gamma généralisée	79%	60%	46%	28%	8%	3%

Kaplan Meier SG EV-302	78,5%	60,3%				
---------------------------	-------	-------	--	--	--	--

Extrapolation de la courbe de survie globale dans le bras Gemcitabine + platine :

Figure 20. Modèles paramétriques pour la SG – Gemcitabine + platine (gel des données au 08 août 2024) – [source : rapport technique mis à jour du 8 février 2025]

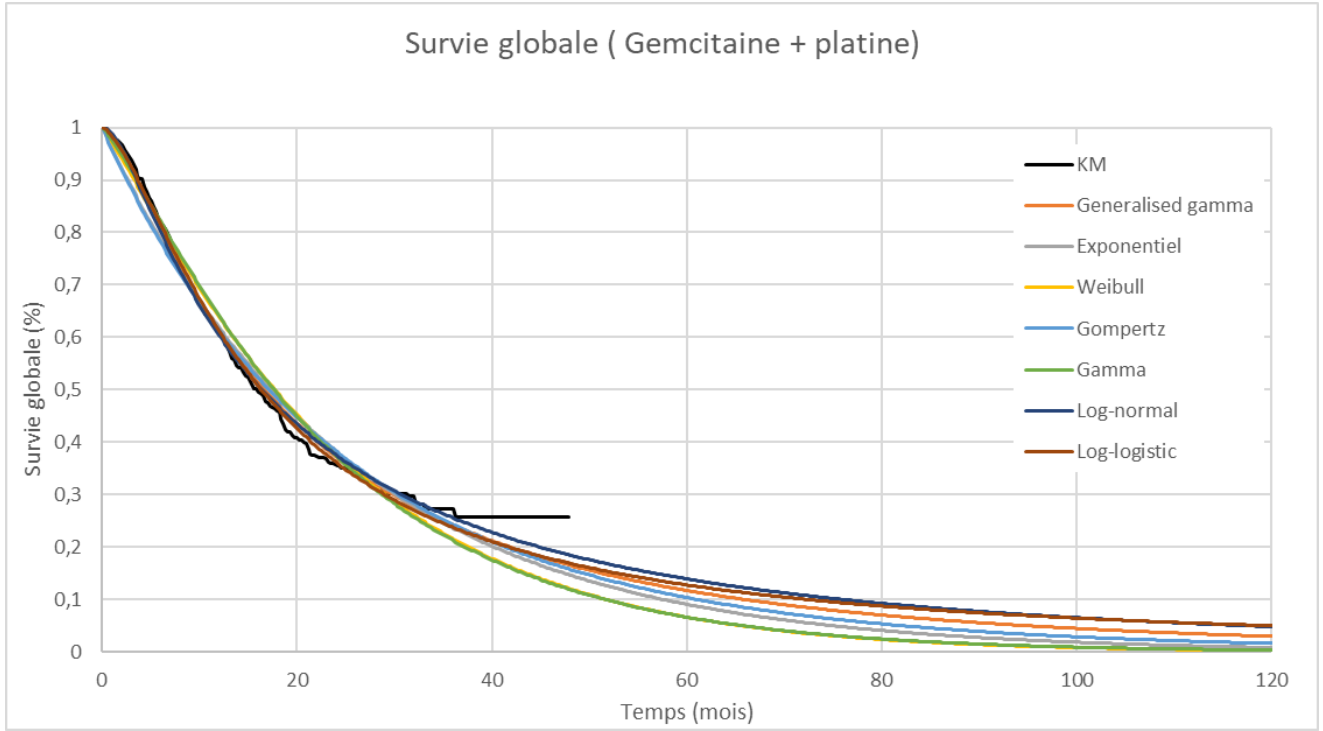


Tableau 19. Critères d’ajustement statistique AIC/BIC des différentes fonctions paramétriques de la SG dans le bras Gemcitabine + platine (gel des données au 08 août 2024) – [source : rapport technique mis à jour du 8 février 2025]

	AIC	BIC
Exponentiel	2508,00	2512,09
Weibull	2505,09	2513,28
Gompertz	2509,76	2517,95
Gamma	2501,71	2509,91
Log-normale	2491,22	2499,41
Log-logistique	2484,83	2493,02
Gamma généralisée	2491,04	2503,33

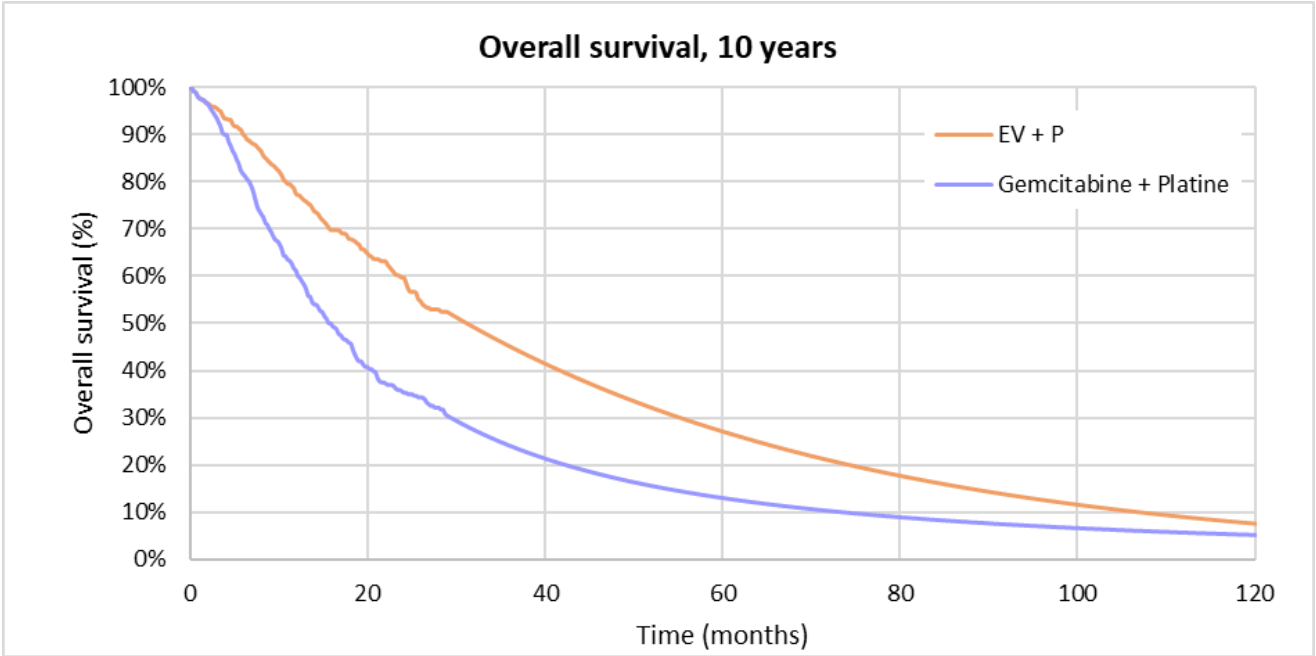
Tableau 20. Proportions de patients en SG estimées à 1, 2, 3, 5, 10 et 15 ans par les différentes fonctions paramétriques disponibles dans le bras Gemcitabine + platine (gel des données au 08 août 2024) – [source : rapport technique mis à jour du 8 février 2025]

Distribution	Proportion de patients en SG dans le bras Gemcitabine + platine					
	1 an	2 ans	3 ans	5 ans	10 ans	15 ans
Exponentiel	62%	38%	24%	9%	1%	0%

Weibull	64%	38%	22%	7%	0%	0%
Gompertz	61%	38%	24%	10%	2%	0%
Gamma	64%	38%	21%	7%	0%	0%
Log-normale	61%	38%	26%	14%	5%	2%
Log-logistique	61%	36%	24%	13%	5%	3%
Gamma généralisée	61%	37%	24%	12%	3%	1%
Kaplan Meier EV + P dans EV 302	61,7%	34,8%				

Courbes de survie globale pour l'analyse de référence :

Figure 21. Courbes de SG résultantes de l'extrapolation des courbes de KM par une fonction exponentielle dans le bras EV + P et une fonction Log-logistique dans le bras Gemcitabine + platine à partir du 29ème mois – [source : rapport technique mis à jour du 8 février 2025]



Données introduites dans le modèle

Le tableau ci-dessous résume les hypothèses de modélisation retenues dans le modèle évaluant l'efficacité de EV + P en comparaison avec le bras Gemcitabine + platine chez les patients adultes atteints de carcinome urothélial localement avancé non résécable ou métastatique, en première ligne de traitement.

Tableau 21. Synthèse des hypothèses et des choix de modélisation – [source : rapport technique mis à jour du 8 février 2025]

Libellé	Hypothèses	Justification/référence	Analyse de sensibilité
---------	------------	-------------------------	------------------------

Modélisation

Structure du modèle	Modèle de survie partitionnée ou de type « aire sous la courbe »	Structure la plus communément utilisée dans le cadre d'analyses médico-économiques des cancers avancés ou métastatiques, permettant l'utilisation directe des données d'efficacité de l'essai EV-302 sans nécessiter d'émettre d'hypothèses sur des probabilités de transitions. Structure jugée comme acceptable par la CEESP dans le cadre des évaluations médico-économiques d'avélumab, pembrolizumab et enfortumab vedotin en monothérapie (10–12) dans le traitement du carcinome urothélial.	-
Comparateurs			
Comparateurs retenus	Chimiothérapie (Gemcitabine + cisplatine ou carboplatine +/- avélumab en maintenance) avec une proportion de recours à avélumab de 30% dans EV-302	En cohérence avec les recommandations européennes de prise en charge du carcinome urothélial avancé ou métastatique. En cohérence avec les comparateurs cliniquement pertinents identifiés par les experts sollicités lors de la réunion du comité scientifique. La prise en compte du traitement de maintenance avélumab permet d'être cohérent avec la prise en charge standard actuelle, avec une proportion proche de ce qui est attendue en pratique courante.	-
Population simulée			
Population	La population ITT de l'essai est cohérente par rapport à celle pour laquelle le remboursement de EV + P est demandé	Population correspondant à l'AMM pour laquelle une ASMR II est revendiquée. La population simulée est représentative de la population attendue être traitée en pratique courante française.	-
Analyse en sous-population	Aucune analyse en sous-population n'est associée à l'analyse de référence.	Résultats de survie globale (SG) et de survie sans progression (SSP) homogènes dans l'ensemble des sous-groupes. Pas de différence significative de prise en charge ou de comparateurs remboursés, recommandés ou utilisés en pratique courante en fonction de l'éligibilité à la cisplatine ou du statut PD-L1.	-
Gestion de la dimension temporelle			
Durée de simulation	10 ans	Le choix initial d'un HT de de 15 ans était conservateur, reposant sur les validations d'experts, les données	AS3 : 5 ans AS4 : 15 ans

		retrouvées dans la littérature en termes de survie pour ces patients, et d'autres analyses médico-économiques menées dans la même pathologie à un stade plus avancé. Durée permettant de prendre en compte le bénéfice observé avec le traitement EV+P dans cette indication. Suite à l'échange technique, un HT de 10 ans a été sélectionné	
Durée des cycles	1 semaine	Permet une flexibilité pour s'adapter aux cycles de chaque traitement	-
Taux d'actualisation	Un taux d'actualisation de 2,5% est appliqué sur les coûts et les effets	Correspond aux recommandations de la HAS.	AS1 : 0% AS2 : 4%

Survie sans progression

Bras EV + P	Courbe de Kaplan-Meier jusqu'au mois 18 + Extrapolation selon la fonction paramétrique Gamma généralisée	Hypothèse des risques proportionnels dans le temps non vérifiée conduisant à privilégier un ajustement et une extrapolation de façon indépendante pour les bras de traitement EV + P et Gemcitabine + platine. Inspection visuelle, critères d'ajustement AIC et BIC et appréciation des experts cliniques pour le choix des fonctions paramétriques. Définition du point d'extrapolation selon le nombre de patients : au moins 10% de patients encore à risque dans les des deux bras de traitement.	AS11 : Fonction paramétrique sur toute la durée de la KM : Extrapolation dès t0 via la fonction Gamma généralisée AS12 : Courbe de Kaplan-Meier jusqu'au mois 18+ Extrapolation selon la fonction paramétrique Gamma (fonction la plus pessimiste) AS13 : Courbe de Kaplan-Meier jusqu'au mois 18 + Extrapolation selon la fonction paramétrique Gompertz (fonction la plus optimiste, avis experts)
Gemcitabine + platine	Courbe de Kaplan-Meier jusqu'au mois 18 + Extrapolation selon la fonction paramétrique Log-logistique		AS11 : Fonction paramétrique sur toute la durée de la KM : Extrapolation dès t0 via la

			fonction Log-logistique AS14 : Courbe de Kaplan-Meier jusqu'au mois 218 + Extrapolation selon la fonction paramétrique Gompertz (fonction la plus optimiste)
Survie globale			
Bras EV + P	Courbe de Kaplan-Meier jusqu'au mois 29 + Extrapolation selon la fonction paramétrique exponentielle	Hypothèse des risques proportionnels dans le temps non vérifiée conduisant à privilégier un ajustement et une extrapolation de façon indépendante pour les bras de traitement EV + P et Gemcitabine + sels de platine. Inspection visuelle, critères d'ajustement AIC et BIC et appréciation des experts cliniques pour le choix des fonctions paramétriques : choix très conservateur de la fonction exponentielle pour EV+P conduisant à appliquer des risques instantanés de décès supérieurs dans le bras EV+P dès 5 ans. Définition du point d'extrapolation selon le nombre de patients : au moins 10% de patients encore à risque dans les des deux bras de traitement.	AS15 : Fonction paramétrique sur toute la durée de la KM : Extrapolation dès t0 via la fonction exponentielle AS16 : Courbe de Kaplan-Meier jusqu'au mois 20 + Extrapolation selon la fonction paramétrique exponentielle AS17 : Courbe de Kaplan-Meier jusqu'au mois 29 + Extrapolation selon la fonction paramétrique Log-logistique (fonction la plus optimiste) AS18 : Courbe de Kaplan-Meier jusqu'au mois 29 + Extrapolation selon la fonction paramétrique Gompertz (fonction la plus pessimiste)

Gemcitabine + sels de platine	Courbe de Kaplan-Meier jusqu'au mois 29 + Extrapolation selon la fonction paramétrique Log-logistique (avis experts)		AS15 : Fonction paramétrique sur toute la durée de la KM : Extrapolation dès t0 via la fonction Log-logistique (avis experts) AS19 : Courbe de Kaplan-Meier jusqu'au mois 20 + Extrapolation selon la fonction paramétrique Log-logistique AS20 : Courbe de Kaplan-Meier jusqu'au mois 29 + Extrapolation selon la fonction paramétrique Log-normale (fonction la plus optimiste)
-------------------------------	--	--	--

Durée de traitement

Bras EV	Courbe de Kaplan-Meier jusqu'au mois 24 + Extrapolation selon la fonction paramétrique Log-logistique	Ajustement et extrapolation des traitements EV et P de façon indépendante pour prendre en compte les prix associés à chaque traitement, ainsi que les durées de traitement. Inspection visuelle, critères d'ajustement AIC et BIC et appréciation des experts cliniques pour le choix des fonctions paramétriques. Définition du point d'extrapolation selon la durée médiane de traitement.	AS21: Fonction paramétrique sur toute la durée de la KM : Extrapolation dès t0 via la fonction Log-logistique AS22 : Courbe de Kaplan-Meier jusqu'au mois 24 + Extrapolation selon la fonction paramétrique Log-normale
Bras P	Courbe de Kaplan-Meier jusqu'au mois 24 + Extrapolation selon la fonction paramétrique Log-normale		AS21 : Fonction paramétrique sur toute la durée de la KM : Extrapolation dès t0 via la fonction Log-normale

			AS23 : Courbe de Kaplan-Meier jusqu'au mois 31 (impact de la règle d'arrêt de traitement à 24 mois)
Gemcitabine + sels de platine	Prise en compte des courbes de Kaplan Meier.	Durées de traitement sous Gemcitabine + platine du fait d'une durée de traitement limités à un maximum de 4,14mois.	
Bras Avélumab	Courbe de Kaplan-Meier jusqu'au mois 15 + Extrapolation selon la fonction paramétrique log-normale	Inspection visuelle, critères d'ajustement AIC et BIC et appréciation des experts cliniques pour le choix des fonctions paramétriques. Définition du point d'extrapolation avant une cassure importante dans la courbe de Kaplan Meier.	AS21: Fonction paramétrique sur toute la durée de la KM : Extrapolation dès t0 via la fonction Weibull AS24: Courbe de Kaplan-Meier jusqu'au mois 15 + Extrapolation selon la fonction paramétrique Gompertz (meilleur ajustement)
Evènements indésirables			
Sélection Els	Sélection des Els de grade ≥ 3 présents chez au moins 2% des patients, dans au moins l'un des bras de traitement dans l'essai EV-302 avec pondération à 100% dans les deux bras de traitement. La récurrence des Els a été considérée pour chacun des bras.	Avec ces critères de sélection ~100% Els observés dans le bras EV + P et ~100% Els observés dans le bras comparateur de grade ≥ 3 .	AS25 : fréquence des Els observés dans l'essai EV-302 sans repondération (45% des EI modélisés pour EV+P et 77% pour Gemcitabine + platine) AS26 : pas de prise en compte des Els

4.1.3. Mesure et valorisation des états de santé en utilité

4.1.3.1. Sources de données

La qualité de vie a été mesurée à partir du questionnaire générique EQ-5D-5L (13) (EuroQol-5 dimension-5 level Instrument) administré en pré-progression et en post-progression, dans l'essai EV-302.

Le questionnaire EQ-5D-5L permet de convertir directement des données d'utilité à partir de la matrice de valorisation française.

Toutes les mesures du score EQ-5D-5L disponibles de l'essai EV-302 ont été incluses dans l'analyse d'estimation des scores d'utilité. Les données mises à jour à la date du gel du 8 Août 2024 ont été intégrées dans la soumission post échange technique. Aucune imputation n'a été effectuée pour les évaluations manquantes. En effet, tout patient n'ayant pas eu d'évaluation de sa qualité de vie lors d'une visite programmée avait été exclu de l'analyse pour cette visite.

Le questionnaire a été administré à l'inclusion, au 1er jour de chaque semaine pendant les 12 premières semaines, suivi d'une évaluation à la semaine 14, puis toutes les 3 semaines à partir de la semaine 17, y compris pendant la progression de la maladie et le suivi de la survie. Les scores d'utilité ont été directement calculés à partir des données de qualité de vie EQ-5D-5L recueillies dans l'essai EV-302, et à partir de la matrice de valorisation française développée par Andrade et al.

Tableau 22. Nombre de questionnaires EQ5D disponibles par état de santé et bras de traitement (Gel des données au 08 août 2024) – [source : rapport technique mis à jour du 8 février 2025]

Source	Pré-progression		Post-progression	
	Nombre de patients	Nombre d'observations	Nombre de patients	Nombre d'observations
EV + P	377	9 384	134	1 090
Chimiothérapie	356	5 684	187	1 374
Total	733	15 068	321	2 464

4.1.3.2. Méthode d'estimation

A l'inclusion, les patients avaient un score d'utilité moyen de 0,894.

Les scores d'utilité moyens de l'ensemble des patients, recueillis par état de santé, sans imputation des données manquantes et sans méthode d'ajustement statistique sur la répétition des mesures ou la corrélation temporelle de l'utilité chez un même patient au cours du temps, sont présentés ci-dessous.

Tableau 23. Valeurs d'utilité descriptives (sans ajustement statistique) – [source : rapport technique mis à jour du 8 février 2025]

Source	Données descriptives (QALY)			
	Pré-progression		Post-progression	
	Moyenne	SE	Moyenne	SE
EV + P	0,894	0,002	0,822	0,008
Gemcitabine + sels de platine	0,880	0,002	0,816	0,009
Total	0,888	0,001	0,818	0,006

Afin de prendre en compte le caractère longitudinal des données EQ-5D mesurées dans l'essai EV-302 ainsi que leur mesure répétée au cours de l'essai, un modèle mixte à mesures répétées a été

développé. Les covariables suivantes ont été inclus dans le modèle : bras de traitement, état de santé, facteurs de stratification de la randomisation et scores de base. Différentes structures de covariance (non structurées, à symétrie composée et autorégressives de premier ordre) ont été testées et comparées sur la base du critère d'information -2 Log Likelihood. La structure autorégressive de premier ordre a été sélectionnée sur la base de la meilleure adéquation.

Tableau 24. Modèle à effet mixte, France 5L tarif (Gel des données au 08 août 2024) – [source : rapport technique mis à jour du 8 février 2025]

État de santé du modèle	Score d'utilité moyen	SE
Survie pré-progression	0,851	0,004
Survie post-progression	0,797	0,007

Tableau 25. Scores d'utilité par état de santé dépendants du traitement reçu issus de l'essai EV-302 et retenus dans l'analyse de sensibilité (AS25) du modèle (Gel des données au 08 août 2024) – [source : rapport technique mis à jour du 8 février 2025]

Traitement	Mixed effects model					
	Pré-progression			Post-progression		
	Score moyen	d'utilité	SE	Score moyen	d'utilité	SE
EV +P	0,867		0,004			
Gemcitabine + sels de platine	0,826		0,009	0,797		0,007

Décréments d'utilité liés aux EI appliqués dans le modèle :

Tableau 26. Décréments d'utilité liés aux EIs appliqués dans le modèle – [source : rapport technique mis à jour du 8 février 2025]

Evènement indésirable	Désutilité	Durée de résolution (jours)	Source	Indication de la publication d'origine
Rash maculo-papulaire	-0,201	59,77	Lachaine et al. 2015 (14)	Leucémie promyélocytique aigue en rechute ou réfractaire
Hyperglycémie	-0,06	28,37	Nafees et al. 2016 (15)	Cancer du sein métastatique
Anémie	-0,250	41,82	Zargar M et al. 2018 (16)	Carcinome récurrent métastatique de la tête et du cou à cellules squameuses
Lésions rénales aiguës	-0,218	14,06	Stein et al. 2018 (17)	Leucémie aigüe myéloblastique
Hyponatrémie	0,0000	14,3	Zargar M et al. 2018 (16)	Leucémie promyélocytique aigue en rechute ou réfractaire
Neutropénie	-0,090	14,67	Nafees et al. 2008 (18)	Cancer bronchique non à petites cellules métastatique
Infection urinaire	-0,218	11,93	Stein et al. 2018 (17)	Leucémie aigüe myéloblastique
Diarrhée	0,047	55,64	Nafees et al. 2008 (18)	Cancer bronchique non à petites cellules métastatique

Diminution du nombre de neutrophiles	-0,184	14,64	Parmar et al. 2020 (19)	Cancer métastatique de la vessie
Leucopénie	-0,003	20,24	Evaluation NICE TA423 (eribuline) (20)	Cancer du sein localement avancé ou métastatique
Thrombocytopénie	-0,108	14,34	Tolley et al. 2013 (21)	Leucémie lymphoïde chronique
Diminution des plaquettes	-0,108	10,90	Hypothèse : équivalent à la thrombocytopénie Tolley et al. 2013 (21)	Leucémie lymphoïde chronique
Fatigue	-0,073	83,78	Nafees et al. 2008 (18)	Cancer bronchique non à petites cellules métastatique
Neuropathie sensorielle périphérique	-0,240	201,77	Attard et al. 2014 (22)	Cancer pancréatique métastatique
Perte de poids	-0,054	76,01	Hypothèse : équivalent à la diminution de l'appétit Hagiwara et al. 2018 (23)	Cancer du sein métastatique
Embolie pulmonaire	-0,2	40,31	Beusterien et al. 2010 (24)	Leucémie lymphoïde chronique
Asthénie	-0,073	23,92	Nafees et al. 2008 (18)	Cancer bronchique non à petites cellules métastatique
Pneumonie	-0,200	14,15	Beusterien et al. 2010 (24)	Leucémie lymphoïde chronique
Augmentation de l'alanine aminotransférase	-0,103	32,53	Avis CEESP TUKYSA (25)	Cancer du sein localement avancé ou métastatique
Hypophosphatémie	-0,07	14,79	Hypothèse : équivalent à l'hypokaliémie Avis CEESP CABOMETYX (26)	Carcinome rénal avancé
Augmentation de lipase	-0,07	45,47	Avis CEESP CABOMETYX (26)	Carcinome rénal avancé
Hypokaliémie	-0,07	23,83	Avis CEESP CABOMETYX (26)	Carcinome rénal avancé
Neuropathie sensori-motrice périphérique	-0,124	50,01	Evaluation NICE TA780 (Nivolumab) (27)	Carcinome rénal avancé non traité
Hématurie	-0,131	7,24	Lachaine et al. 2015 (14)	Leucémie promyélocytique aigue en rechute ou réfractaire
Nausée	-0,049	29,21	Nafees et al. 2008 (18)	Cancer bronchique non à petites cellules métastatique
Neutropénie fébrile	-0,090	9,38	Nafees et al. 2008 (18)	Cancer bronchique non à petites cellules métastatique
Détérioration générale de l'état de santé	-0,073	13,76	Hypothèse : équivalent à l'asthénie	Cancer bronchique non à petites cellules métastatique

				Nafees et al. 2008 (18)	
Diminution du nombre de globules blancs	-0,184	14,46		Parmar et al. 2020 (19)	Cancer métastatique de la vessie

4.1.4. Mesure et valorisation des coûts

4.1.4.1. Coûts pris en compte

Les postes de coûts suivants ont été intégrés au modèle :

- Le coût d'acquisition des traitements,
- Le coût d'administration des traitements,
- Le coût de suivi en pratique courante lié à la maladie, incluant les examens biologiques, les actes techniques et les consultations,
- Le coût de suivi spécifique aux traitements,
- Le coût de prise en charge des événements indésirables (EIs) liés aux traitements,
- Le coût des traitements ultérieurs,
- Le coût de fin de vie, ou coût de soins palliatifs,
- Le coût de transport (appliqué aux coûts de suivi, aux coûts d'administration, aux coûts de prise en charge EIs, et aux coûts de fin de vie).

4.1.4.2. Mesure, valorisation et calcul des coûts

Tous les coûts sont valorisés en Euros₂₀₂₃.

Coût d'acquisition et d'administration des traitements

Tableau 27. Coûts d'acquisition de EV, P et des comparateurs– [source : rapport technique mis à jour du 8 février 2025]

Proto- cole de traite- ment	Trai- te- ment s	Dose par ad- minis- tration	Dose moye nne (mg)	Nombr e d'ad- minis- tration s par cycle	Durée du cycle (jours)	IDR	Quantité de prin- cipe actif par flacon (mg)	Prix PTTC (€)	Prix/ mg (€)	Coût par cycle de trai- tement
EV + Pembro- lizumab	EV	1,25 mg / kg	95	2	21	0,789	20	471,67	23,58	3 716,34€
							30	707,5		
	Pem- bro- lizum ab	200 mg	200	1		0,923	50	1241,03	24,82	4 581,88 €
			200				25 mg/ml (flacon de 4 ml)	2429,98 €		
Gemci- tabine + cispla- tine	Gem- cita- bine	1000 mg/m2	1880	2	21	1	40	intra GHS	0	0 €
							200			
							1000			
							2000			

	Cis-platine	70 mg/m2	132	1		1	25	intra GHS	0	0 €
							50			
							100			
Gemcitabine+carbo-platine	Gemcitabine	1000 mg/m2	1880	2	21	1		intra GHS	0	0 €
	Carboplatine	450 mg	450	1		1	50	intra GHS	0	0€
							150			
							450			
					600					
Avélumab maintenance		800 mg	800	1	14	0,95	10 ml (20 mg / ml)	665,02	3,33	2 528,41 €

Coût de suivi de la pathologie

Le coût de suivi lié à la maladie regroupe les consultations médicales, les examens médicaux et les actes techniques effectués dans le cadre du suivi du patient et de sa maladie. Ce suivi lié à la maladie est donc indépendant du traitement reçu, il s'agit du suivi usuel assuré pour un patient atteint d'un carcinome urothélial localement avancé ou métastatique non préalablement traité.

Toutefois, le suivi lié à la maladie peut différer selon l'état de santé du patient. En effet, le suivi en survie pré-progression peut être différent du suivi post-progression.

Le modèle permet de considérer des coûts différents selon le bras de traitement et l'état de santé.

Tableau 28. Ressources consommées dans le cadre du suivi du CU localement avancé ou métastatique – [source : rapport technique mis à jour du 8 février 2025]

Suivi de la maladie		Pré-progression		Post-progression	
Examen réalisé	Réalisé En am- bulatoire/ à l'hô- pital ?	Réalisé en Pré- progression (Oui/Non)	Fréquence	Réalisé en Post- progression (Oui/Non)	Fréquence
Consultations médicales					
Visite chez le méde- cin généraliste	En ambulatoire	Non	NA	Oui	1 fois par mois
Consultation chez un urologue	En ambulatoire	Oui	Une fois tous les 3 mois	Non	NA
Consultation chez un oncologue	Pendant l'hospi- talisation de jour pour recevoir le traitement (intra- GHS)	Oui	Avant chaque administration	Oui	Avant chaque administration
Pathologiste	En ambulatoire	Non	NA	Oui	1 fois
Diététicien	En ambulatoire	Oui	1 avis semestriel	Non	NA
Neurologue	En ambulatoire	Oui	2 fois par an	Non	NA
Cardiologue	En ambulatoire	Oui	1 fois par an	Non	NA

Transport médical	En ambulatoire	À chaque déplacement vers l'hôpital	À chaque déplacement vers l'hôpital		
Actes d'imagerie					
TEP	En ambulatoire	Oui	Tous les 3 mois	Non	NA
Imagerie thoracique (CT scan)	En ambulatoire	Oui	Tous les 3 mois	Non	NA
Examens de biologie					
Bilan sanguin	En ambulatoire	Oui	A chaque administration de traitement	Oui	Toutes les 6 semaines (identique dans 2 bras)
Bilan hépatique	En ambulatoire	Oui		Oui	
Bilan rénale	En ambulatoire	Oui		Oui	
Bilan thyroïdien	En ambulatoire	Oui	1 fois tous les 2 cycles	Non	NA

Tableau 29. Synthèse des coûts de suivi mensuels (consultations médicales et actes techniques) associés au suivi de la maladie par état de santé– [source : rapport technique mis à jour du 8 février 2025]

Type de soins	Nom de l'acte	Coût unitaire de l'acte	Etat pré-progression		Etat post-progression	
			Fréquence mensuelle	Coût de suivi mensuelle	Fréquence mensuelle	Coût de suivi mensuelle
Consultations médicales	Consultation chez le généraliste	35,37 €	0	0,00€	1	35,37 €
	Consultation chez un diététicien	35,37 €	0,166	5,89 €	0	0,00 €
	Consultation chez un urologue	107,52 €	0,333	35,84 €	0	0,00 €
	Consultation chez un neurologue	75,27 €	0,166	12,54 €	0	0,00 €
	Consultation chez un pathologiste	40,60 €	0	0,00 €	0,083	3,38 €
	Consultation chez un cardiologue	38,40 €	0,083	3,2 €	0	0,00 €
Actes techniques	Imagerie thoracique (CT scan)	177,16 €	0,333	59,05 €	0	0,00 €
	TEP	112,89 €	0,333	37,63 €	0	0,00 €

Tableau 30. Synthèse des coûts de suivi de biologie par cycle de traitement en pré-progression– [source : rapport technique mis à jour du 8 février 2025]

Traitement		Coûts unitaires	Fréquence par cycle de traitement	Durée du cycle de traitement	Coût par cycle de traitement
------------	--	-----------------	-----------------------------------	------------------------------	------------------------------

EV + P Gemcitabine + sels de platine	Bilan sanguin + forfaits	41,34 €	2	21 jours	82,68 €
	Bilan de la fonction hépatique	6,50 €	2		13,00 €
	Bilan de la fonction rénale	10,92 €	2		21,84 €
	Bilan de la fonction thyroïdienne	31,20 €	1		31,20 €
Avélumab maintenance	Bilan sanguin	41,34 €	1	14 jours	41,34 €
	Bilan de la fonction hépatique	6,50 €	1		6,50 €
	Bilan de la fonction rénale	10,92 €	1		10,92 €
	Bilan de la fonction thyroïdienne	31,20 €	0,5		15,60 €

Tableau 31. Synthèse des coûts de suivi mensuels de biologie par cycle de traitement en post-progression– [source : rapport technique mis à jour du 8 février 2025]

Type de biologie	Coûts unitaires	Fréquence mensuelle	Coût de biologie mensuelle en post-progression
Bilan sanguin + forfaits	41,34 €	0,72	29,76 €
Bilan de la fonction hépatique	6,50 €		4,68 €
Bilan de la fonction rénale	10,92 €		7,86 €
Bilan de la fonction thyroïdienne	31,20 €		22,46 €

Coût de prise en charge des effets indésirables

Les Els retenus dans l'évaluation économique étant des Els sévères (grade ≥ 3) survenus chez $\geq 2\%$ des patients, une hospitalisation est prise en compte pour chaque événement afin de valoriser les coûts de prise en charge de ces Els.

Tableau 32. Coûts de prise en charge des événements indésirables survenant chez plus de 2% des patients dans au moins un des deux bras de traitement – [source : rapport technique mis à jour du 8 février 2025]

Liste Els	Prise en charge	Coût de prise en charge (€2023)	
		Transport non inclus	Transport inclus
Anémie	Hospitalisation CIM-10 D649 Transport	3 309,06 €	3 425,60 €
Asthénie, fatigue, Altération de l'état général	Hospitalisation CIM-10 : R53 Transport	1 431,66 €	1 548,21 €
Diminution des globules blancs, leucopénie, neutropénie, diminution des neutrophiles, neutropénie fébrile	Hospitalisation CIM-10 : D70 Transport	3 579,70 €	3 696,24 €
Diminution des plaquettes, thrombocytopénie	Hospitalisation CIM-10 : D696 Transport	4 480,03 €	4 596,57 €

Neuropathie périphérique sensorielle, sensori-moteur	Hospitalisation CIM-10 : G620 Transport	3 035,98 €	3 152,52 €
Hypophosphatémie	Hospitalisation CIM-10 : E833 Transport	2 064,59 €	2 181,14 €
Diarrhée, nausée, vomissements	Hospitalisation CIM-10 : K521 Transport	301,16 €	417,71 €
Hyperglycémie Symptômes et autres recours aux soins de la CMD 10	Hospitalisation CIM-10 : R739 Transport	1 435,07 €	1 551,61 €
Lésion rénale aiguë	Hospitalisation CIM-10 : N142 Transport	4 223,28 €	4 339,83 €
Hyponatrémie, Hypokaliémie	Hospitalisation CIM-10 : E8718 Transport	4 109,92 €	4 226,47 €
Infection urinaire	Hospitalisation CIM-10 : N390 Transport	3 241,46 €	3 358,00 €
Perte de poids	Hospitalisation CIM-10 : R634 Transport	4 176,56 €	4 293,11 €
Embolie pulmonaire	Hospitalisation CIM-10 : I269 Transport	4 452,85 €	4 569,39 €
Pneumonie	Hospitalisation CIM-10 : J13 Transport	4 878,23 €	4 994,78 €
Augmentation de l'Alanine aminotransférase et de lipase	Hospitalisation CIM-10 : R748 Transport	1 431,66 €	1 548,21 €
Rash maculo papulaire, rash	Hospitalisation CIM-10 : R21 Transport	1264,40 €	1 380,94 €
Hématurie	Hospitalisation CIM-10 : N998 Transport	1 782,60 €	1 899,14 €

Coût de soins des traitements ultérieurs

Les coûts associés à chaque traitement ultérieur ont été estimés en prenant en compte :

- La répartition des traitements en post-progression ;
- La durée des traitements en post progression associée à chaque traitement.
- Le coût d’acquisition des traitements et les coûts d’administration ;

Tableau 33. Fréquence des traitements ultérieurs en fonction du traitement reçu précédemment (Source : essai EV-302) (Gel des données au 08 aout 2024) – [source : rapport technique mis à jour du 8 février 2025]

	Traitements post-progression						
Traitement pré-cédemment reçu	Gemcita-bine + cis-platine	Gemcita-bine + car-boplatine	Atezolizumab	Pembro-lizumab	Docetaxel	EV	Paclitaxel
EV + P (n=442)	15%	17%	0%	4%	2%	1%	8%
Chimiothérapie (N=444)	3%	4%	10%	18%	3%	18%	12%

Tableau 34. Durées médianes de traitement des traitements en post-progression (source : EV-302) (Gel des données au 08 aout 2024) – [source : rapport technique mis à jour du 8 février 2025]

Classe de traitement	Gemcita-bine + cis-platine	Gemcita-bine + car-boplatine	Atezolizumab	Pembrolizumab	Docetaxel	EV	Paclitaxel
Durées médianes des traitements (mois)	3,02	3,02	2,05	2,05	2,30	4,11	2,30

Tableau 35. Synthèse des coûts par cycle du modèle – [source : rapport technique mis à jour du 8 février 2025]

Ressources	Fréquence par cycle de traitement	Coût par cycle de traitement	Fréquence par cycle du modèle	Coût par cycle du modèle	Sources
Coût d’acquisition					
Enfortumab vedotin	1,25 mg/kg aux jours 1 et 8 du cycle avec une durée de 21 jours	3 716,34 €	0,67 (correspondant à (2/21) x 7 jours)	1 257,62 €	Dosage/IDR : essai EV-302 Valorisation : prix revendiqué
Pembrolizumab	200 mg au jour 1 du cycle avec une durée de 21 jours	4 581,88 €	0,33 correspondant à (1/21) x 7 jours)	1 527,29 €	Dosage : RCP IDR : essai EV-302 Valorisation : prix liste PPTTC
Gemcitabine	1 000 mg/m2 aux jours 1 et 8 du cycle	0 €	0,67 correspondant à (2/21) x 7 jours)	0 €	Dosage : RCP Valorisation : Intra GHS

	avec une durée de 21 jours				
Cisplatine	70 mg/m2 au jour 1 du cycle avec une durée de 21 jours	0 €	0,33 correspondant à (1/21) x 7 jours)	0 €	Dosage : RCP Valorisation : Intra GHS
Carboplatine	450 mg au jour 1 du cycle avec une durée de 21 jours	0 €	0,33 correspondant à (1/21) x 7 jours)	0 €	Dosage : RCP Valorisation : Intra GHS
Avélumab	800 mg au jour 1 du cycle avec une durée de 14 jours	2 528,41 €	0,5	1 264,20 €	Dosage : RCP IDR : évaluation du NICE TA788 Valorisation : prix liste PPTTC
Coût d'administration					
Bras EV + P	2 hospitalisations (2 administrations par voie IV tous les 21 jours) incluant le coût d'un trajet aller/retour de transport sanitaire	1 428,78 €	0,67	476,26 €	Volume : ATIH public/privé 2022 Valorisation : Coût ENC 2022 (GHM 28Z07Z)
Bras Gemcitabine + sels de platine	2 hospitalisations (2 administrations par voie IV tous les 21 jours) incluant le coût d'un trajet aller/retour de transport sanitaire	1 428,78 €	0,67	476,26 €	Volume : ATIH public/privé 2022 Valorisation : Coût ENC 2022 (GHM 28Z07Z)
Maintenance avec avélumab	1 hospitalisation (1 administrations par voie IV tous les 14 jours) incluant le coût d'un trajet aller/retour de transport sanitaire	714,39 €	0,5	352,20 €	Volume : ATIH public/privé 2022 Valorisation : Coût ENC 2022 (GHM 28Z07Z)
Transport	1 aller/ retour par hospitalisation	117 €			Rapport de la cour des comptes – Sécurité sociale 2019
Coût de suivi du traitement : Biologie en pré-progression					
Bras EV + P et Gemcitabine + sels de platine	2 prélèvements pour le bilan sanguin, la fonction hépatique et la fonction rénale ; une fois sur deux pour le bilan de la fonction thyroïdienne pour un cycle de 21 jours	148,72 €	0,67	49,57 €	Volume : avis d'experts, étude EVEREST Valorisation : NABM, Ameli

Maintenance avec avélumab	1 prélèvement pour le bilan sanguin, la fonction hépatique et la fonction rénale ; une fois sur deux pour le bilan de la fonction thyroïdienne pour un cycle de 14 jours	74, 36 €	0,5	37, 18 €	Volume : avis d'experts, étude EVEREST Valorisation : NABM, Ameli
Coût de suivi de la maladie, état pré-progression					
Consultations médicales	Fréquences annuelles quelle que soit la durée du cycle de traitement : urologue (4 fois), diététicien et neurologie (2 fois), cardiologue (1 fois)	689 €/ an	Urologue : 0,078 Diététicien/ neurologue : 0,038 Cardiologue : 0,019	13,22 €	Volume : avis d'experts, étude EVEREST Valorisation : données de l'assurance maladie honoraires et activités des professionnels de santé 2022
Actes techniques	Fréquences annuelles quelle que soit la durée du cycle de traitement : CT scan et PET 4 fois par an	1 160,20 €/ an	0,078	22,24 €	Volume : avis d'experts, étude EVEREST Valorisation : CCAM
Coût de suivi de la maladie, état post progression					
Consultations médicales	Fréquences annuelles quelle que soit la durée du cycle de traitement : généraliste (12), pathologiste (1 fois)	465,57€/ an	Généraliste : 0,23 Pathologiste : 0,019	8,92 €	Volume : avis d'experts, étude EVEREST Valorisation : données de l'assurance maladie honoraires et activités des professionnels de santé 2022
Biologie	Prélèvements pour le bilan sanguin, la fonction hépatique et la fonction rénale toutes les 6 semaines	777,12 € / an	0,17	15,90 €	Volume : avis d'experts, étude EVEREST Valorisation : NABM, Ameli
Coût des traitements post-progression					
Gemcitabine	1 000 mg/m2 aux jours 1 et 8 du cycle avec une durée de 21 jours	0 €	0,67	0 €	Dosage : RCP Valorisation : Intra GHS
Cisplatine	70 mg/m2 au jour 1 du cycle avec une durée de 21 jours	0 €	0,33	0 €	Dosage : RCP Valorisation : Intra GHS

Carboplatine	450 mg au jour 1 du cycle avec une durée de 21 jours	0 €	0,33	0 €	Dosage : RCP Valorisation : Intra GHS
Atezolizumab	1 200 mg au jour 1 du cycle avec une durée de 14 jours	3 298 €	0,5	1 649 €	Dosage : RCP Valorisation : prix liste PPTTC
Pembrolizumab	200 mg au jour 1 du cycle avec une durée de 21 jours	4 964 €	0,33	1 654,71 €	Dosage : RCP Valorisation : prix liste PPTTC
Enfortumab vedotin	1,25 mg/kg aux jours 1, 8 et 15 du cycle avec une durée de 28 jours	7 065 €	0,25	1 766,25 €	Dosage : RCP Valorisation : prix revendiqué
Docetaxel	75 mg/m ² au jour 1 du cycle avec une durée de 21 jours	0 €	0,33	0 €	Dosage : RCP Valorisation : Intra GHS
Paclitaxel	175 mg/m ² au jour 1 du cycle avec une durée de 21 jours	0 €	0,33	0 €	Dosage : RCP Valorisation : Intra GHS
Coût des soins palliatifs					
Séjour hospitalier 23Z02Z	Tous les décès ont lieu en milieu hospitalier	8 974, 98 € / hospitalisation 8 974,98 €			Volume : ATIH public/privé 2022 Valorisation : Coût ENC 2022 (GHM 23Z02)

4.1.5. Validation

Vérification technique

Tableau 36. Vérifications techniques effectuées sur le modèle – [source : rapport technique mis à jour du 8 février 2025]

Etape	Instruction	Résultats attendus	Résultats obtenus
Vérifier les taux d'actualisation	Mettre les taux d'actualisation à 0 et vérifier les calculs dans le modèle	Les résultats actualisés et non actualisés doivent être égaux.	OK
Vérifier les coûts	Mettre chaque élément de coût à 0, un par un, et vérifier les résultats dans le modèle	Les éléments de coût doivent être à 0.	OK
Vérifier les calculs de coûts	Régler toutes les entrées relatives aux calculs de coûts, une par une, à 0 et vérifiez les résultats dans le modèle	Les éléments de coûts doivent être à 0.	OK

Vérifier les calculs d'utilité	Mettre toutes les utilités égales à 0	Tous les QALY égaux à 0	OK
Vérifier les calculs d'utilité	Mettre toutes les utilités égales à 1 et les désutilités égales à 0	QALY = LY	OK
Vérifier les données de sécurité	Fixer tous les taux d'événements indésirables à 0	Aucun coût ou désutilité de l'EI ne doit être appliqué.	OK
Vérifier l'horizon temporel	Diminuer l'horizon temporel	Un horizon temporel plus court entraîne une diminution des coûts et des QALY.	OK
Vérifier l'ASD	Exécuter l'ASD au moins deux fois	Les résultats du cas de base doivent être similaires avant et après l'exécution de l'ASD.	OK
Vérifier l'ASD	Tester manuellement un paramètre par type d'entrée avec les valeurs de l'ASD	Le cas de base doit aboutir aux résultats de l'ASD.	OK
Vérifier l'ASP	Remplacer les valeurs aléatoires de l'ASP par la valeur par défaut et exécuter l'ASP	Toutes les simulations doivent être égales au cas de base.	OK

Validation interne

Tableau 37. SG et SSP médianes et moyennes à partir des courbes de Kaplan-Meier observées et modélisées (Gel des données au 08/08/2024) – [source : rapport technique mis à jour du 8 février 2025]

Bras de traitement	EV + P		Gemcitabine + platine	
	Observé	Modélisé	Observé	Modélisé
Survie globale				
Taux de SG à 6 mois	90,4%	90%	81,9%	82%
Taux de SG à 12 mois	77,7%	78%	61,3%	61%
Taux de SG à 18 mois	68,2%	68%	45,7%	46%
Taux de SG à 24 mois	60,1%	60%	35,4%	36%
Taux de SG à 30 mois	52,4%	52%	30,2%	29%
Survie médiane (mois)				
	33,8	31,28	15,9	15,87
Survie sans progression				
Taux de SSP à 6 mois	72,9%	73%	61,2%	61%
Taux de SSP à 12 mois	51,6%	52%	21,7%	22%
Taux de SSP à 18 mois	43,7%	44%	13,7%	14%
Taux de SSP à 24 mois	37,1%	37%	12,6%	8%
Taux de SSP à 30 mois	33,9%	33%	11,7%	6%

Médiane de SSP (mois)				
	12,5	12,42	6,3	6,21

Validation externe

Tableau 38. Sources de données externes mobilisées pour la validation externe des données de survie globale et de survie sans progression à long terme dans le bras gemcitabine + platine – [source : rapport technique mis à jour du 8 février 2025]

Proportions de patients en SG dans le bras chimiothérapie					
	6 mois	12 mois	18 mois	24 mois	36 mois
SG modélisée (DCO2)	82%	61%	46%	36%	29%
Bras Gemcitabine + platine -Check-Mate 901	80%*	62,7%	50%*	40,7%	25%*
Bras chimiothérapie- KEYNOTE-361	84%**	56%	43%**	32%**	22%**
Bras placebo plus chimiothérapie à base de platine- IMvigor130	81%***	58%***	42%***	33%***	-
EVOLVE 2 (≈93% chimiothérapie en première ligne de traitement)	83%	≈68%	-	≈58%	-
Patients ayant reçu du cisplatine - Etude IMPACT UC I	87,4%	67,1%	-	44,6%	-
Patients ayant reçu du carboplatine - Etude IMPACT UC I	73,8%	48,7%	-	26,8%	-
Proportions de patients en SSP dans le bras chimiothérapie					
SSP modélisée (DCO2)	61%	22%	14%	8%	6%
Bras Gemcitabine + platine -Check-Mate 901	52%*	21,8%	12%*	9,6%	5%*
Bras chimiothérapie- KEYNOTE-361	61%**	21%**	12%**	12%**	10%**
Bras placebo plus chimiothérapie à base de platine- IMvigor130	55%***	22%***	12%***	9%***	-

Tableau 39. Sources de données externes mobilisées pour la validation externe des données de survie globale et de survie sans progression à long terme dans le bras EV + P– [source : rapport technique mis à jour du 8 février 2025]

	12 mois	24 mois	36 mois	48 mois	60 mois
SSP modélisé – EV + P (DCO2)	51,6 %	37,1%	29%	24%	21%
Taux de SSP- EV-103 (DE/A) (N=45) (IC 95 %)	55% (38,84-68,58)	41,1% (25,69-55,88)	38,2% (23,10-53,08)	38,2% (23,10-53,08)	38,2% (23,10-53,08)
SG modélisé – EV + P (DCO2)	78%	60%	45%	35%	2%

Taux de SG- EV-103 (DE/A) (N=45) (IC 95 %)	83,4% (68,25-91,72)	56,4% (40,03-69,91)	49,1% (33,16-63,15)	44,1% (28,76-58,48)	41,5% (26,45-55,99)
---	------------------------	------------------------	------------------------	------------------------	------------------------

Validation croisée

Tableau 40. Sources de données mobilisées pour la validation croisée des données des années de vie gagnées (LYs) et des années de vie gagnées en parfaite santé (QALYs) dans le bras chimiothérapie (CT) et RDCR de chaque comparaison retenue – [source : rapport technique mis à jour du 8 février 2025]

	Population	LYs (Bras CT)	QALYs (Bras CT)	RDCR (Coûts/LY)	RDCR (Coûts/QALY)
Modélisation (DCO2)	Patients de 1L du CU - EV + P vs. Gemcitabine + platine	2,23	1,79	88 046 €/LY	101 688 €/QALY
Patterson et al. 2019 (Suède) (28)	Patients de 1L du CU non éligibles au cisplatine et fortement PD-L1-positifs - Pembrolizumab vs. carboplatine + gemcitabine	0,82	0,67	42 967,32 €/LY	53 055,42 €/QALY
Patterson et al. 2019 (Suède) (28)	Patients de 1L du CU non éligibles au cisplatine et fortement PD-L1-positifs - Pembrolizumab vs. Gemcitabine	0,77	0,63	44 025,65 €/LY	54 414,78 €/QALY
Hale et al. 2021 (Etats Unis) (29)	Patients de 1L du CU non éligibles au cisplatine et PD-L1-positifs - Pembrolizumab vs. carboplatine + gemcitabine	1,23	0,9	-	78 925 \$/QALY

4.2. Présentation des résultats et exploration de l'incertitude

4.2.1. Résultats dans l'analyse de référence

Résultats sur l'efficience

Tableau 41. Résultats actualisés des effets de santé en AVG et en QALY de l'analyse de référence pour les bras EV + P et Gemcitabine + Platine sur un horizon temporel de 10 ans (Date de gel des données au 8 août 2024) – [source : rapport technique mis à jour du 8 février 2025]

	EV + P		Gemcitabine + platine	
	AVG	QALYs	AVG	QALYs
Pré-progression	2,54	2,16	0,85	0,72
Post-progression	0,85	0,68	1,38	1,10
Décréments liés aux Els		-0,037		-0,025
Total	3,39	2,80	2,23	1,80
Incrémental	1,16	1,00		

Résultats sur les coûts

Tableau 42. Coûts actualisés par poste pour chaque intervention comparée, sur la durée totale de la simulation (Horizon temporel 10 ans) – [source : rapport technique mis à jour du 8 février 2025]

Poste de coût	EV + P	Gemcitabine + platine	Différentiel EV + P vs Gemcitabine + platine
Coût d'acquisition			
Coût d'administration	13358	15548	- 2 190
Coût de biologie associée au traitement	1390	1618	- 228
Coût de suivi de la maladie en pré-progression			
Coût de suivi de la maladie en post-progression	887	1436	-549
Coûts de fin de vie	7878	8299	-421
Coûts d'acquisition des traitements des lignes ultérieures	1015	8478	-7 463
Coûts d'administration des traitements des lignes ultérieures	2356	2938	-582
Coût des événements indésirables	6093	8976	-2 883
COUT TOTAL	180 315	78 165	102 149

Résultats de l'analyse coût-résultat

Tableau 43. Résultat de l'analyse coût-résultat - analyse de référence (Horizon temporel de 10 ans) – [source : rapport technique mis à jour du 8 février 2025]

Interventions	Coûts totaux €	AVs	QALYs	RDCR €/AVG	RDCR €/QALY
EV + P	180 315	3,39	2,80	88 046	101 688
Gemcitabine + platine +/- avélumab	78 166	2,23	1,80		
Différentiel EV + P vs Gemcitabine + platine	102 149	1,16	1,00		

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

4.2.2.1. Analyse de l'incertitude liée aux choix structurants

Des analyses de scénario ont été réalisées afin d'explorer l'incertitude associée aux choix structurants portant sur le taux d'actualisation (AS1 et AS2), l'horizon temporel (AS3 et AS4), l'âge (AS5 et AS6), le pourcentage d'homme de la population simulée (AS7 et AS8) et le poids des patients (AS9 et AS10).

Tableau 44. Résultats des analyses en scénario relatives aux choix structurants (Horizon temporel 10 ans DCO2) – [source : rapport technique mis à jour du 8 février 2025]

N°	Paramètre	Scénario	ΔCoût (€)	ΔAVG	ΔQALY	RDCR (€/QALY)	Variation du RDCR (%)
----	-----------	----------	-----------	------	-------	---------------	-----------------------

Analyse principale : 101 688 €/QALY versus Gemcitabine + platine

	Analyse principale		102 149	1,16	1,00	101 688	
1	Actualisation	0%	102 753	1,24	1,08	95 204	-6,39
2		4%	101 832	1,11	0,96	105 594	+3,84
3	Horizon temporel	5 ans	95 971	0,84	0,72	133 245	+31,04
4		15 ans	104 922	1,18	1,03	101 964	+0,27
5	Population simulée : Âge moyen	69,5 ans (EVEREST 2)	102 148	1,16	1,00	101 775	+0,08
6		71 ans (EVOLVE 2)	102 147	1,16	1,00	101 910	+0,22
7	Population simulée : Homme sexe	74 % (EVEREST 2)	102 149	1,16	1,00	101 672	-0,02
8		79,5% (EVOLVE 2)	102 149	1,16	1,00	101 703	+0,01
9	Poids des patients : Poids moyen	71,8 kg (EVEREST 2)	98 838	1,16	1,00	98 392	-3,24
10		73,3 kg (accès précoce)	100 052	1,16	1,00	99 600	-2,05

4.2.2.2. Analyse de l'incertitude liée aux choix de modélisation et à la tolérance

Des analyses de scénario ont porté sur les choix de modélisation en se focalisant sur les hypothèses relatives à l'extrapolation des données de SSP (AS11 à 14), de SG (AS15 à 20) et de durée de traitement (AS21 à 24).

Tableau 45. Résultats des analyses en scénario relatives aux hypothèses et choix méthodologiques de modélisation (Horizon temporel 10 ans DCO2) – [source : rapport technique mis à jour du 8 février 2025]

N°	Paramètre	Scénario	ΔCoût (€)	ΔAVG	ΔQALY	RDCR (€/QALY)	Variation du RDCR (%)
Analyse principale : 101 688 €/QALY versus Gemcitabine + platine							
11	SSP EV + P, Gemcitabine + Platine	Fonction paramétrique sur toute la durée de la KM : Extrapolation dès t0 via les fonctions sélectionnées en analyse principale	102 177	1,16	1,01	101 580	-0,11
12	SSP EV + P	Courbe de Kaplan-Meier jusqu'au mois 18 + Extrapolation selon la fonction paramétrique Gamma	101 455	1,16	0,97	104 916	+3,18
13		Courbe de Kaplan-Meier jusqu'au mois 18 + Extrapolation selon la fonction paramétrique Gompertz	102 293	1,16	1,01	101 095	-0,58
14	SSP Gemcitabine + Platine	Courbe de Kaplan-Meier jusqu'au mois 18 + Extrapolation selon la fonction paramétrique Gompertz	102 099	1,16	1,00	101 850	0,16

15	SG EV + P, Gemcitabine + Platine	Fonction paramétrique sur toute la durée de la KM : Extrapolation dès t0 via les fonctions sélectionnées en analyse principale	102 149	1,20	1,04	98 460	-3,17
16	SG EV + P	Courbe de Kaplan-Meier jusqu'au mois 20 + Extrapolation selon la fonction paramétrique Exponentielle	102 173	1,21	1,04	98 165	-3,46
17		Courbe de Kaplan-Meier jusqu'au mois 29 + Extrapolation selon la fonction paramétrique Log-logistique	101 804	1,46	1,25	81 676	-19,68
18		Courbe de Kaplan-Meier jusqu'au mois 29 + Extrapolation selon la fonction paramétrique Gompertz	102 180	0,93	0,81	125 691	23,6
19	SG Gemcitabine + Platine	Courbe de Kaplan-Meier jusqu'au mois 20 + Extrapolation selon la fonction paramétrique Log-logistique	102 160	1,22	1,06	96 792	-4,81
20		Courbe de Kaplan-Meier jusqu'au mois 29+ Extrapolation selon la fonction paramétrique Log-normale	102 104	1,15	1,00	102 269	0,57
21	Durée de traitement EV, P et avélumab	Fonction paramétrique sur toute la durée de la KM : Extrapolation dès t0 via les fonctions sélectionnées en analyse principale	97 982	1,16	1,00	97 539	-4,08
22	Durée de traitement EV	Courbe de Kaplan-Meier jusqu'au mois 24 + Extrapolation selon la fonction paramétrique Log-normale	99 149	1,16	1,00	98 701	-2,94
23	Durée de traitement P	Courbe de Kaplan-Meier jusqu'au mois 31	107 961	1,16	1,00	107 473	5,69
24	Durée de traitement avélumab	Courbe de Kaplan-Meier jusqu'au mois 15 + Extrapolation selon la fonction paramétrique Gompertz	92 793	1,16	1,00	92 374	-9,16

Tableau 46. Résultats des analyses en scénario relatives à la tolérance– [source : rapport technique mis à jour du 8 février 2025]

N°	Paramètre	Scénario	ΔCoût (€)	ΔAVG	ΔQALY	RDCR (€/QALY)	Variation du RDCR (%)
Analyse principale : 101 688 €/QALY versus Gemcitabine + platine							
25	Sélection des Els de grade ≥3 présents chez au moins 2% des patients	Fréquences des EI observées dans l'essai EV-302 sans repondération	100 894	1,16	1,02	99 042	-2,6
26	Pondération à 100% dans les deux bras de traitement	Absence d'effet indésirable	105 032	1,16	1,02	103 406	1,69

4.2.2.3. Analyse de l'incertitude liée aux utilités

Des analyses de scénario ont été réalisées afin d'explorer l'incertitude associée à l'utilité portant sur le score d'utilité par bras de traitement dans l'état pré-progression (AS27), le décrétement d'utilité (AS28) et la durée de résolution des EI (AS29).

Tableau 47. Résultats des analyses en scénario relatives à l'utilité– [source : rapport technique mis à jour du 8 février 2025]

N°	Paramètre	Scénario	ΔCoût (€)	ΔAVG	ΔQALY	RDCR (€/QALY)	Variation du RDCR (%)
Analyse principale : 101 688 €/QALY versus Gemcitabine + platine							
27	Score d'utilité	Score d'utilité par état de santé de l'essai EV-302 (DCO2) selon le bras de traitement : Bras EV + P : Utilité Pré-progression (0,867) Bras Gemcitabine + platine : Utilité Pré-progression (0,826)	102 149	1,16	1,07	95 789	-5,8
28	Décréments d'utilité	Non prise en compte des décrétements d'utilité liés aux Els	102 149	1,16	1,02	100 567	-1,1
29	Durée de résolution propre à chaque EI	Durée de résolution unique pour tous les EI, avec une désutilité appliquée uniquement sur le 1er cycle du modèle (1 semaine).	102 149	1,16	1,02	88 046	-13,42

4.2.2.4. Analyse de l'incertitude liée aux coûts

Des analyses de scénario ont porté sur les coûts en se focalisant sur les le prix liste PPTTC de EV (AS 30 à 32), le prix de P (AS 33 à 35), le prix de EV et de P (AS36 à 38), l'intensité de dose relative (AS 39 et 40), le partage de flacon (AS 40) et les traitements post-progression (AS 42 à 45).

Tableau 48. Résultats des analyses en scénario relatives aux coûts– [source : rapport technique mis à jour du 8 février 2025]

N°	Para- mètre	Scénario	ΔCoût	ΔAVG	ΔQALY	RDCR (€/QALY)	Variation du RDCR
Analyse principale : 101 688 €/QALY versus Gemcitabine + platine							
30	Prix liste PPTTC de EV (réfé- rence : 23,58€/m g)	Variation du prix liste PPTTC de EV de -10% (21,23€/mg)	96 006	1,16	1,00	95 572	-6,01
31		Variation du prix liste PPTTC de EV de -20% (18,87€/mg)	89 862	1,16	1,00	89 457	-12,03
32		Variation du prix liste PPTTC de EV de -50% (11,79€/mg)	71 433	1,16	1,00	71 110	-30,07
33	Prix liste PPTTC de P	Variation du prix liste PPTTC de P de -10%	94 684	1,16	1,00	94 256	-7,31
34		Variation du prix liste PPTTC de P de -20%	87 219	1,16	1,00	86 825	-14,62
35		Variation du prix liste PPTTC de P de -50%	64 824	1,16	1,00	64 531	-36,54
36	Prix liste PPTTC de EV et P	Variation du prix liste PPTTC de EV et de P de -10%	88 541	1,16	1,00	88 141	-13,32
37		Variation du prix liste PPTTC de EV et de P de -20%	74 932	1,16	1,00	74 594	-26,64
38		Variation du prix liste PPTTC de EV et de P de -50%	34 108	1,16	1,00	33 954	-66,61
39	Intensité de dose relative	Non-application de l'in- tensité de dose relative pour EV, P et avélumab	124 669	1,16	1,00	124 106	22,05
40	IDR pour avélu- mab	IDR pour avélumab pro- venant de l'essai JAVELIN = 84,6%	105 370	1,16	1,00	104 894	3,15
41	Partage de flacon	Partage de doses entre les flacons (non-perte du reliquat)	105 387	1,16	1,00	104 911	3,17

42	Répartition des traitements	Répartition des traitements provenant d'EVEREST 2*	108 914	1,16	1,00	108 423	6,62
43	post-progression	Répartition des traitements provenant d'EVOLVE 2*	107 005	1,16	1,00	106 522	4,75
44		Répartition des traitements provenant d'EV302 avec repondération pour exclure atézolizumab*	101 771	1,16	1,00	101 312	-0,37
45	Durée des traitements post-progression	Durée des traitements provenant d'autres sources de données (avis économiques)	95 759	1,16	1,00	95 326	-6,26
46	Répartition des traitements post-progression	Absence de prise en compte des coûts associés aux traitement ultérieurs	110 194	1,16	1,00	109 696	-7,88

*Répartition des traitements post-progression appliquée uniquement au groupe chimiothérapie.

4.2.2.5. Incertitude liée aux paramètres

Analyse déterministe

Pour rappel, les valeurs testées autour des paramètres sont définies soit par l'écart-type (lorsque disponible pour calculer l'erreur standard) soit par une variation arbitraire de +/- 20%, permettant ainsi d'estimer l'intervalle de confiance à 95% selon la loi associée à chaque paramètre.

Tableau 49. Résultats de l'ASD sur les paramètres du modèle (Horizon temporel 10 ans DCO2) – [source : rapport technique mis à jour du 8 février 2025]

Paramètre du modèle		RDCR (€/QALY) associé à la			% de variation par rapport à l'analyse de référence	
	Valeur de référence	Variation	Borne basse	Borne haute	Min	Max
Analyse principale : 101 688 €/QALY versus Gemcitabine + platine						
Prix PPTTC - avélumab 200 mg	665,02	430,37-949,92	111 979,94	89 191,38	10.12	-12.29
Durée du traitement ultérieur (mois), EV	4,11	2,50-5,72	104 044,44	99 330,64	2.32	-2.32
Utilité de l'état de santé pré-progression - EV + P	0,85	0,84-0,86	103 764,01	99 733,99	2.04	-1.92

Poids	75,89	74,23-77,55	100 350,32	103 024,75	-1.32	1.31
IDR (%), EV	0,79	0,77-0,80	100 378,77	102 961,99	-1.29	1.25
Coût d'administration, gemcitabine + platine	714,39	462,32-1020,44	102 661,36	100 505,20	0.96	-1.16
Durée du traitement ultérieur, (mois), Pembrolizumab	2,05	1,25-2,85	102 576,26	100 798,82	0.87	-0.87
IDR (%), Pembrolizumab	0,92	0,91-0,93	100 886,13	102 445,73	-0.79	0.75
Utilité de l'état de santé post-progression	0,797	0,78-0,81	100 952,89	102 414,53	-0.72	0.71
Coût Els - coût unitaire d'hospitalisation - Neutropénie	3 696,24	2392,01-5279,72	102 304,25	100 938,78	0.61	-0.74
Utilité de l'état de santé pré-progression - Gemcitabine + Platine	0,85	0,84-0,86	101 009,85	102 359,74	-0.67	-0.66
Coût Els - coût unitaire d'hospitalisation - Thrombocytopénie	4 596,57	2974,66-6565,76	102 196,13	101 070,05	0.50	-0.61

Analyse probabiliste

Une analyse de sensibilité probabiliste a été réalisée sur 1000 itérations.

Le RDCR moyen obtenu dans l'analyse probabiliste est estimé à 101 990€ /QALY, soit une très légère augmentation du RDCR de +0,30% comparativement au RDCR estimé dans l'analyse principale.

Tableau 50. Résultats de l'ASP – Analyse de référence– [source : rapport technique mis à jour du 8 février 2025]

Interventions	Coûts totaux	AVs	QALYs	RDCR €/AVG	RDCR €/QALY
EV + P	180 324	3,38	2,80	88 263	101 990
Gemcitabine + platine	78 384	2,23	1,80		
Différentiel EV + P vs Gemcitabine + platine	101 940	1,15	1,00		

5. Complément D. Analyse et résultats de l'analyse d'impact budgétaire

5.1. Présentation et analyse de la méthodologie

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

Population d'analyse et population cible

– Données issues de la littérature

En France, le nombre de nouveaux cas est estimé à 14 062 pour le cancer de la vessie, et 17 141 pour le cancer du rein (comprenant les cancers du bassinet et de l'uretère) en 2018 (2).

La proportion de carcinomes urothéliaux a été estimée à 90 % pour le cancer de la vessie (soit 12 656 cas) (3) et 7% pour le cancer du rein (soit 1 200 cas) (4,5).

Parmi eux, la proportion de patients métastatiques d'emblée a été estimée à 5% (5,6), soit 693 cas métastatiques d'emblée.

Les tumeurs de la vessie peuvent être des tumeurs n'infiltrant pas le muscle vésical (TVNIM) ou des tumeurs infiltrant le muscle vésical (TVIM). Les TVNIM correspondent aux stades pTis, pTa et pT1. Les TVIM correspondent aux stades pT2, pT3 et pT4. La probabilité d'évolution vers un stade localement avancé/métastatique est différente, entre les tumeurs TVNIM et TVIM.

Dans une étude réalisée sur la période 1997-2011, sur le registre national de Suède du cancer de la vessie, la proportion de patients pT1 (sans infiltration musculaire), par rapport aux patients pT2 + pT3 + pT4 a été d'environ 45% (5,7).

Ainsi, sur les 13 163 carcinomes urothéliaux non-métastatiques d'emblée, le nombre de carcinomes urothéliaux avec infiltration musculaire peut être estimé à 7 240 cas par an. Parmi ces 7 240 patients avec infiltration musculaire, l'envahissement ganglionnaire concerne entre 20% et 60% (8) des patients (soit 1 448 à 4 344 cas).

Parmi les 5 923 patients ayant un carcinome urothélial sans infiltration musculaire (pT1), il a été estimé que 10% à 20% (8) des patients progresseront vers des tumeurs invasives et/ou métastatiques (soit entre 592 et 1 185 patients).

– Données issues d'une analyse du programme de médicalisation des systèmes d'information (PMSI) réalisée par ASTELLAS – étude EVOLVE 2

L'objectif principal de l'étude EVOLVE 2 était d'évaluer la prévalence et l'incidence du carcinome urothélial localement avancé et métastatique chez les patients pris en charge dans un établissement de santé sur une période de 3 ans, entre 2020 et 2022.

La population de patients avec un carcinome urothélial au stade localement avancé ou métastatique a été estimée sur la base d'un diagnostic de carcinome urothélial avec au moins l'un des 3 critères suivants : diagnostic de métastases, et/ou identification d'un traitement par un produit de la liste sus d'un carcinome urothélial au stade non résécable ou métastatique et/ou l'administration d'une première chimiothérapie ou d'un premier inhibiteur de checkpoint immunitaire au moins 4 mois après chirurgie.

Entre le 1er janvier 2020 et le 31 décembre 2022, le nombre de nouveaux patients diagnostiqués (population incidente) a été de 25 217. Parmi ces patients avec un nouveau diagnostic de carcinome urothélial non résécable ou métastatique, seuls 15 101 patients avaient reçu un traitement de première

ligne, soit 60 % des patients diagnostiqués parmi lesquels 4 163 en 2020, 4 947 en 2021 et 5 991 en 2022. Les patients non traités présentaient un âge moyen supérieur (78 ans contre 72 ans) et des comorbidités plus nombreuses.

Au total, la population cible de PADCEV (enfortumab vedotin) dans cette extension d'indication peut donc être estimée à environ 6 000 patients par an au maximum. L'incidence annuelle moyenne constatée à 5 034 patients dans le PMSI a été retenue en analyse de référence. Cette incidence a été appliquée de manière stable sur les 5 années de modélisation.

5.1.2. Méthode et hypothèses

Description générale du modèle

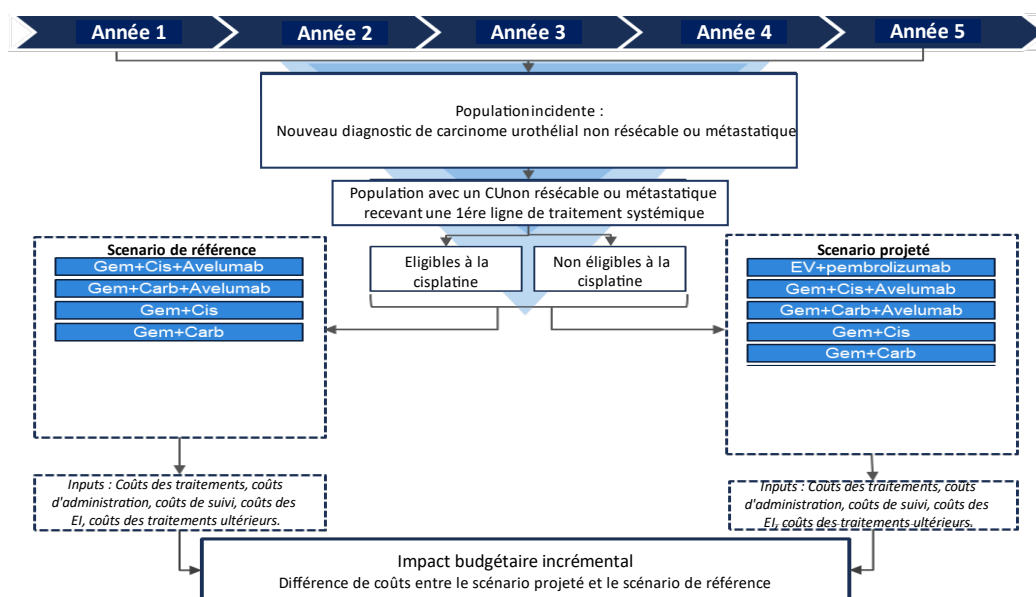
Le modèle de l'AIB se fonde sur une approche dynamique de cohortes incidentes et prévalentes. Ainsi, chaque année, la cohorte incidente de patients éligibles à l'indication évaluée entre dans le modèle pour recevoir l'une des prises en charge modélisées. Les coûts relatifs à ces prises en charge sont ensuite comptabilisés et lissés sur cette année d'entrée et les années suivantes. Le lissage des coûts de prise en charge s'appuie sur les courbes de durée de traitement.

A la fin de l'horizon temporel, l'ensemble des coûts de prise en charge sont comparés selon les scénarios étudiés.

Le modèle d'impact budgétaire prend en paramètres d'entrée, pour chaque année :

- La population cible ;
- Les parts de marché des différents traitements disponibles ;
- La durée des traitements en pré et en post progression ;
- Les coûts induits par : l'acquisition, l'administration et le suivi biologique des traitements de 1^{ère} ligne, la gestion des événements indésirables, l'acquisition et l'administration des traitements ultérieurs.

Figure 22. Structure du modèle d'impact budgétaire– [source : rapport technique mis à jour du 8 février 2025]



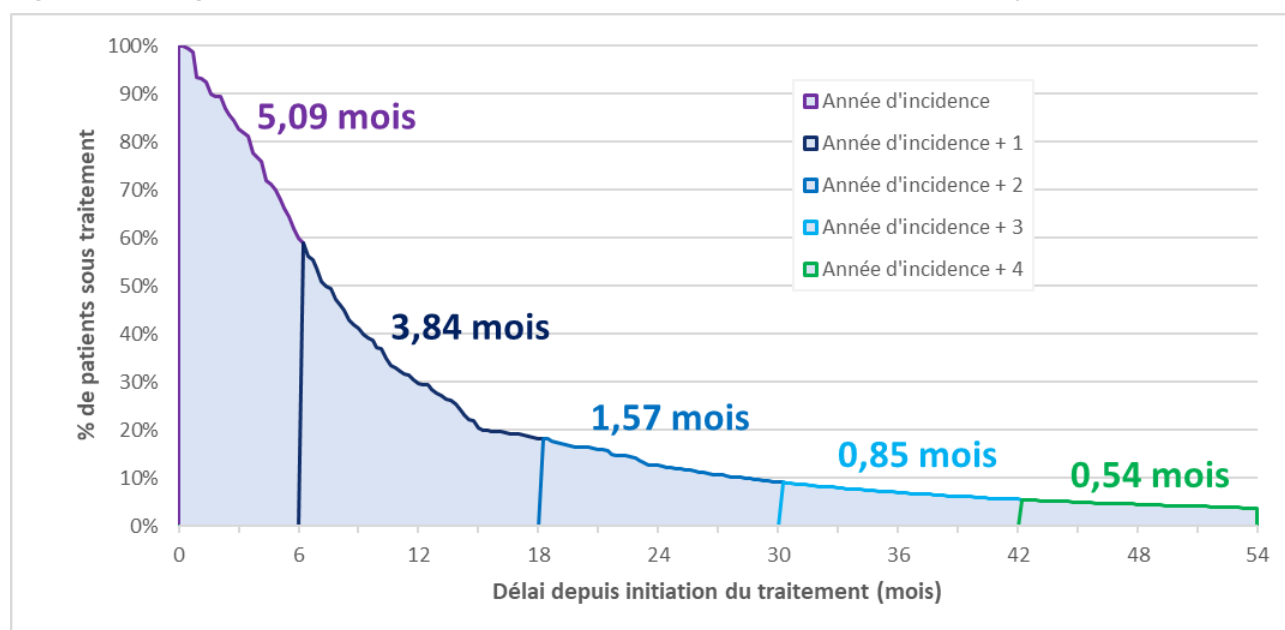
La principale donnée d'efficacité introduite dans le modèle d'impact budgétaire est la durée du traitement pour chaque option thérapeutique de 1^{ère} ligne. Cette durée de traitement est lissée sur chacune

des années calendaires suivant l'initiation du traitement afin de tenir compte des coûts engendrés par un patient au-delà de son année d'incidence.

Le lissage de la durée de traitement a été directement réalisé par le biais des courbes issues du modèle d'efficience, en tenant compte de la méthode suivante :

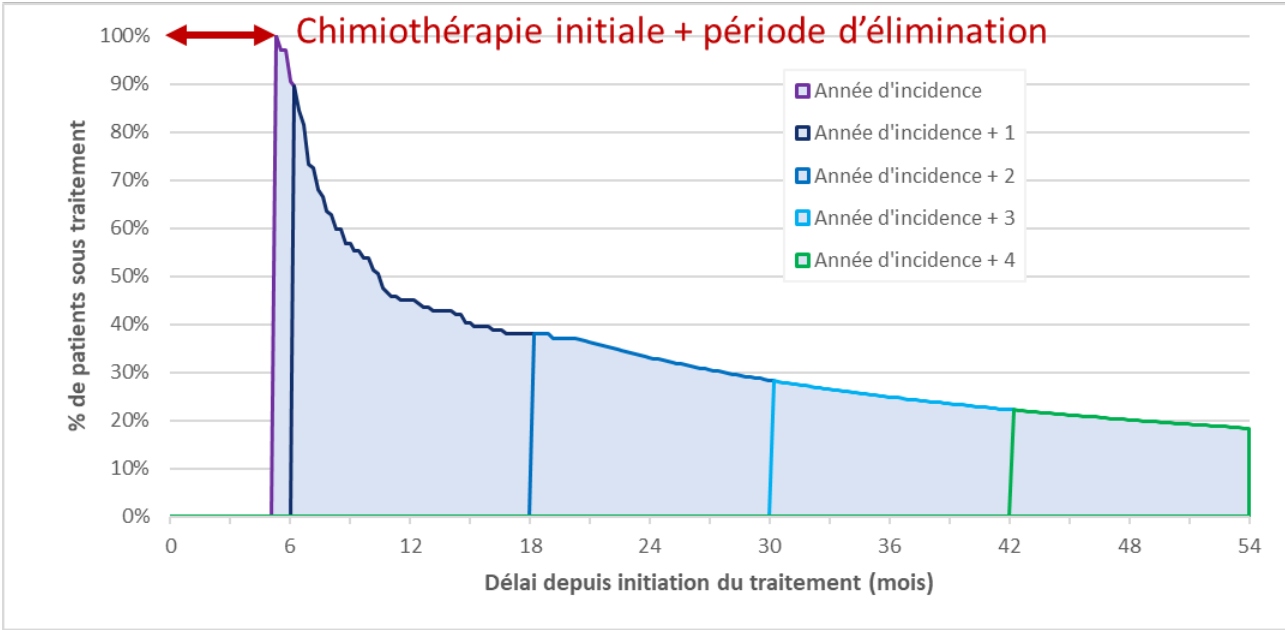
- Pour la 1ère année calendaire (année d'incidence du patient), un patient ne peut être exposé que 6 mois au traitement (l'initiation du traitement se faisant au milieu de l'année, en moyenne)
- Pour chacune des années calendaires suivantes, le patient peut être exposé 12 mois au traitement (le patient étant prévalent au début de l'année en question et pouvant poursuivre le traitement jusqu'à la fin de l'année),
- Pour chaque période, la durée moyenne de traitement a donc été calculée à partir de l'aire sous la courbe issue du modèle d'efficience sur la période considérée (i.e. 0-6 mois pour l'année d'incidence, 6-18 mois pour l'année suivante, ...)

Figure 23. Lissage de la durée de traitement pour EV- [source : rapport technique mis à jour du 8 février 2025]



Pour la maintenance par avélumab, il convient de noter que la courbe utilisée tient compte du « décalage temporel » lié à la durée de la chimiothérapie préalablement réalisée et à la période d'élimination entre la chimiothérapie et le traitement de maintenance, comme réalisé dans le modèle d'efficience.

Figure 24. Lissage de la durée de traitement pour la maintenance par avélumab– [source : rapport technique mis à jour du 8 février 2025]



La durée de traitement a été lissée pour chacun des traitements suivants : EV, P, gemcitabine + platine et maintenance par avélumab. Les résultats correspondants sont fournis dans le Tableau 5.

Tableau 51. Durée de traitement lissée sur les années suivant l'initiation, par traitement de 1ère ligne– [source : rapport technique mis à jour du 8 février 2025]

Protocoles	Traitements	Durée de traitement lissée sur les années suivant l'initiation du traitement				
		Année 0	Année 1	Année 2	Année 3	Année 4
EV + P	EV	5,09	3,84	1,57	0,85	0,54
	Pembrolizumab	5,05	4,98	1,55	0	0
Gemcitabine + platine		3,64	0	0	0	0
Maintenance par avélumab		0,88	5,97	3,97	2,99	2,41

Mesure et valorisation des coûts

Les différents postes de couts pris en compte sont ceux liés :

- A l'acquisition des traitements ;
- A l'administration des traitements ;
- Au suivi des traitements de première ligne ;
- A la gestion des événements indésirables de grade 3 ou plus ;
- A l'acquisition et à l'administration des traitements ultérieurs.

Tableau 52. Description des coûts relatifs à chaque intervention considérée dans l'AIB (coûts unitaires) – [source : rapport technique mis à jour du 8 février 2025]

Postes de coûts	EV + P	Gemcitabine + platine	Avélumab	mainte- nance
-----------------	--------	-----------------------	----------	------------------

Acquisition du produit	Coût d'acquisition par flacon : EV conditionnement de 30 mg : 707,50 € PPTTC EV conditionnement de 20 mg : 471,67 € PPTTC Pembrolizumab conditionnement de 50 mg : 1241,03 € PPTTC Pembrolizumab conditionnement de 25 mg/ml : 2 429,98 € 2482,05 € PPTTC	Coût d'acquisition par flacon : 0 € (intra GHS)	Coût d'acquisition par flacon : 665,02 € PPTTC
Administration du produit	Coût d'administration d'un traitement par voie IV (perfusion) en HDJ : 429,29 €		
Coût de suivi de la maladie	En première ligne : 143,63 € / mois de traitement Pour les lignes ultérieures : coûts non pris en compte		
Coût de prise en charge des événements indésirables	Rash maculo-papulaire : 1 038,59 € Hyperglycémie : 1 137,05 € Anémie : 2 683,49 € Lésion rénale aiguë : 3 851,76 € Diarrhée : 303,06 € Leucopénie : 3 148,54 € Diminution des neutrophiles, leucopénie : 3 148,54 € Diminution des plaquettes : 3 020,04 € Thrombocytopénie : 3 020,04 € Hyponatrémie : 2 871,98 € Neutropénie : 3 138,54 € Infection urinaire : 2646,29 €		
Transport	Aller/retour : 109 €		
Coûts des traitements ultérieurs	Coût d'acquisition par flacon : Pembrolizumab : 1241,03 € PPTTC Atezolizumab : 2308,29 € PPTTC EV : 471,67 € / 707,50 € PPTTC Docetaxel / Paclitaxel : 0 €		

5.2. Présentation des résultats et exploration de l'incertitude

5.2.1. Résultats de l'analyse d'impact budgétaire

Populations rejointes simulées par le modèle

Tableau 53. Effectifs des populations - [source : rapport technique mis à jour du 8 février 2025]

Populations d'intérêt	Produit	Année 1	Année 2	Année 3	Année 4	Année 5	Cumul
-----------------------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	-------

Population cible		5 034	5 034	5 034	5 034	5 034	25 170
Scénario SANS EV +P							
Population rejointe	Gemcitabine + pla- tine	3 503	3 503	3 503	3 503	3 503	3 503
	Gemcitabine + pla- tine + avélumab (maintenance)	1 531	1 531	1 531	1 531	1 531	1 531
Scénario AVEC EV + P							
Population rejointe	EV + P	■	■	■	■	■	■
	Gemcitabine + pla- tine	■	■	■	■	■	■
	Gemcitabine + pla- tine + avélumab (maintenance)	■	■	■	■	■	■

Coûts totaux et désagrégés par poste

Tableau 54. Résultats désagrégés des scénarios avec et sans EV + P pas poste de coûts - [source : rapport technique mis à jour du 8 février 2025]

Années		Année 1	Année 2	Année 3	Année 4	Année 5	Cumul
Scénario SANS EV + P							
Coût des trai- tements	Acquisition	7 404 137 €	57 634 475 €	91 037 229 €	116 194 468 €	136 471 706 €	408 742 015 €
	Administration	30 168 717 €	40 862 604 €	47 973 949 €	53 329 849 €	57 646 812 €	229 981 931 €
	Suivi de la maladie	3 454 643 €	4 679 208 €	5 493 534 €	6 106 842 €	6 601 181 €	26 335 407 €
	Evènements indési- rables	35 436 331 €	35 436 331 €	35 436 331 €	35 436 331 €	35 436 331 €	177 181 656 €
	Traitements ultérieurs	40 962 250 €	42 950 700 €	44 273 002 €	45 268 893 €	46 071 600 €	219 526 446 €
	TOTAL	117 426 078 €	181 563 318 €	224 214 046 €	256 336 383 €	282 227 630 €	1 061 767 456 €
Scénario AVEC EV + P							
Coût des trai- tements	EV + P						
	Acquisition EV	■	■	■	■	■	■
	Acquisition P	■	■	■	■	■	■
	Administration	11 994 668 €	23 042 802 €	29 250 259 €	32 624 005 €	34 538 675 €	131 450 410 €
	Suivi de la maladie	■	■	■	■	■	■

Années	Année 1	Année 2	Année 3	Année 4	Année 5	Cumul
Événements indésirable	14 600 931 €	17 034 420 €	18 251 164 €	18 251 164 €	18 251 164 €	86 388 842 €
Traitements ultérieurs	3 767 236 €	7 237 189 €	9 186 802 €	10 246 414 €	10 847 766 €	41 285 408 €
Gemcitabine + platine + /- avélumab						
Acquisition						983 €
Administration	12 067 487 €	13 328 170 €	13 594 883 €	14 491 415 €	15 327 042 €	68 808 997 €
Suivi de la maladie						
Événements indésirable	14 174 533 €	10 630 899 €	8 859 083 €	8 859 083 €	8 859 083 €	51 382 680 €
Traitements ultérieurs	16 384 900 €	13 084 055 €	11 366 018 €	11 532 722 €	11 688 101 €	64 055 796 €
TOTAL : EV + P et Gemcitabine + platine + /- avélumab						
Acquisition						
Administration	24 062 155 €	36 370 972 €	42 845 143 €	47 115 420 €	49 865 717 €	200 259 406 €
Suivi de la maladie						
Événements indésirable	28 775 464 €	27 665 319 €	27 110 247 €	27 110 247 €	27 110 247 €	137 771 523 €
Traitements ultérieurs	20 152 137 €	20 321 244 €	20 552 820 €	21 779 136 €	22 535 867 €	105 341 204 €
TOTAL	264 186 368 €	491 220 251 €	605 917 428 €	652 889 434 €	676 394 630 €	2 690 608 112 €

Impact budgétaire

Tableau 55. Impact budgétaire (IB) relatif à l'introduction de l'association EV + P dans la prise en charge du carcinome urothélial localement avancé ou métastatique - [source : rapport technique mis à jour du 8 février 2025]

Années	Année 1	Année 2	Année 3	Année 4	Année 5	Cumul
IB lié aux coûts d'acquisition						
IB lié aux coûts d'administration	-6 106 562 €	-4 491 632 €	-5 128 807 €	-6 214 430 €	-7 781 095 €	-29 722 524 €
IB lié aux coûts de suivi						
IB lié aux coûts des événements indésirables	-6 660 868 €	-7 771 012 €	-8 326 085 €	-8 326 085 €	-8 326 085 €	-39 410 134 €

Années	Année 1	Année 2	Année 3	Année 4	Année 5	Cumul
IB lié aux coûts des traitements ultérieurs	-20 810 114 €	-22 629 456 €	-23 720 182 €	-23 489 757 €	-23 535 734 €	-114 185 242 €
IB total	146 760 290 €	309 656 933 €	381 703 382 €	396 553 052 €	394 167 000 €	1 628 840 657 €

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

Tableau 56. Résultats des analyses de sensibilité déterministes univariées sur les 10 paramètres modifiant le plus les résultats - [source : rapport technique mis à jour du 8 février 2025]

Paramètre	Variation du paramètre		% variation de l'IB	
	Borne basse	Borne haute	Min	Max
Analyse de référence : + 1 628,8 M€ cumulés sur 5 ans				
# patients traités par EV+P	80%	120%	-20%	20%
Taille de la population-cible	80%	120%	-20%	20%
Durée de traitement – P	10,7 mois	12,4 mois	-5%	6%
Durée de traitement – EV	11,1 mois	12,7 mois	-4%	4%
# patients traités par avélumab	80%	120%	4%	-4%
Coût des EI – gemcitabine + platine	4230,50 €	9685,45 €	3%	-3%
Coût des EI – EV+P	2939,17 €	6729,04 €	-2%	2%
Durée de traitement – avélumab	14,6 mois	17,7 mois	2%	-2%
Durée des traitements ultérieurs – EV	2,5 mois	5,7 mois	2%	-2%
Durée des traitements ultérieurs - immuno-thérapie	1,2 mois	2,9 mois	1%	-1%

Figure 25. Diagramme de Tornado des analyses de sensibilité déterministes univariées - [source : rapport technique mis à jour du 8 février 2025]

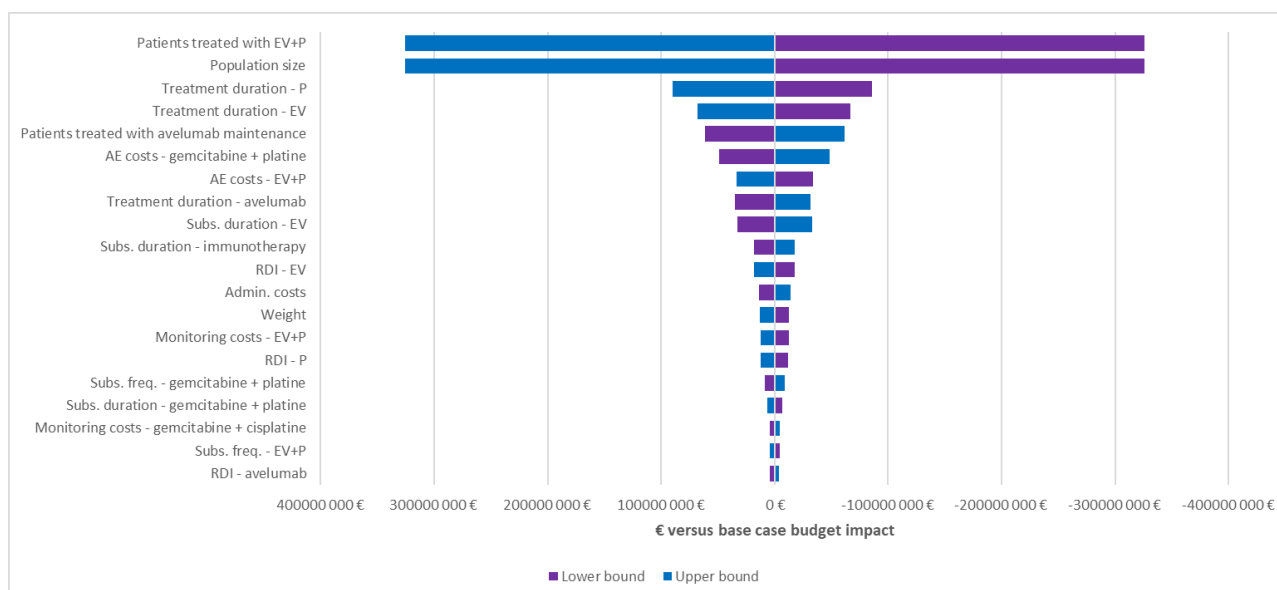


Tableau 57. Résultats des analyses de scénarios - [source : rapport technique mis à jour du 8 février 2025]

Scénario testé	N°	IB	% variation de l'IB
Analyse de référence : + 1 628,8 M€ cumulés sur 5 ans			
Horizon temporel de 3 ans	1	838,1 €	-48,5%
Population cible – hausse annuelle de 1,5%	2	1 674,1 €	2,8%
Population-cible – 4 163 patients	3	1 347,0 €	-17,3%
Population-cible – 5 991 patients	4	1 938,5 €	19,0%
Parts de marché d'EV+P de [] à terme	5	1 807,2 €	11,0%
Parts de marché d'EV+P de [] à terme	6	1 476,7 €	-9,3%
Extrapolation de la durée de traitement via fonction paramétrique dès T0	7	1 561,4 €	-4,1%
Durée de traitement extrapolée via fonction Log-normale pour EV	8	1 626,3 €	-0,2%
Durée de traitement intégrée via courbe de Kaplan-Meier (complète) pour P	9	1 668,9 €	2,5%
Durée de traitement extrapolée via fonction Gompertz pour avélumab	10	1 600,8 €	-1,7%
Poids de 71,8 kg (EVEREST 2)	11	1 585,9 €	-2,6%
Poids de 73,3 kg (accès précoce)	12	1 601,6 €	-1,7%
Absence d'IDR	13	1 954,7 €	20,0%
IDR avélumab de l'étude JAVELIN	14	1 659,7 €	1,9%
Coût d'acquisition d'EV (-10%)	15	1 544,9 €	-5,2%
Coût d'acquisition d'EV (-20%)	16	1 461,0 €	-10,3%
Coût d'acquisition d'EV (-50%)	17	1 209,2 €	-25,8%
Coût d'acquisition de P (-10%)	18	1 514,5 €	-7,0%
Coût d'acquisition de P (-20%)	19	1 400,1 €	-14,0%
Coût d'acquisition de P (-50%)	20	1 057,0 €	-35,1%
Coût d'acquisition d'EV et P (-20%)	21	1 232,2 €	-24,3%
Partage de flacons	22	1 586,8 €	-2,6%
Non prise en compte des Els	23	1 668,3 €	2,4%
Non prise en compte des traitements ultérieurs	24	1 743,0 €	7,0%

Scénario testé	N°	IB	% variation de l'IB
Analyse de référence : + 1 628,8 M€ cumulés sur 5 ans			
Traitements ultérieurs issus de l'étude EVEREST 2	25	1 720,2 €	5,6%
Traitements ultérieurs issus de l'étude EVOLVE 2	26	1 698,2 €	4,3%
Durées moyennes documentées dans les avis économiques français pour les traitements ultérieurs	27	1 530,5 €	-6,0%

Table des annexes

Annexe 1.	Documents supports	102
Annexe 2.	Échange technique avec l'industriel	103

Annexe 1. Documents supports

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

- Rapport de présentation en vue d'une soumission à la CEESP (mise à jour du 8 février 2025);
- Rapport technique de l'efficacité, « PADCEV® (enfortumab vedotin) En association avec le pembrolizumab, est indiqué pour le traitement de première ligne des patients adultes atteints de carcinome urothélial non résécable ou métastatique et éligibles à une chimiothérapie à base de sels de platine» (version mise à jour le 8 février 2025) ;
- Rapport technique de l'analyse d'impact budgétaire, « PADCEV® (enfortumab vedotin) En association avec le pembrolizumab, est indiqué pour le traitement de première ligne des patients adultes atteints de carcinome urothélial non résécable ou métastatique et éligibles à une chimiothérapie à base de sels de platine» (version mise à jour le 8 février 2025) ;
- Version électronique du modèle économique au format Excel (version mise à jour le 8 février 2025)
- Réponses aux questions techniques adressées le 24 janvier 2025.

Des documents complémentaires ont également été fournis dans le dossier :

- Bibliographies du rapport de présentation et du rapport technique ;
- 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.

ECHANGE TECHNIQUE

PADCEV (enfortumab vedotin)
En association avec le pembrolizumab, est indiqué pour le traitement de première ligne des patients adultes atteints de carcinome urothélial non résécable ou métastatique et éligibles à une chimiothérapie à base de sels de platine

Avertissements

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

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

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

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

Le(s) rapport(s) technique(s) et le(s) modèle(s) mis à jour suite à l'échange technique doit(ont) être fourni(s). Le rapport technique est mis à jour en identifiant clairement les éléments modifiés.

Tout dossier incomplet entraînera sa suspension.

Analyse d'efficacité

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

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

CHOIX STRUCTURANTS DE L'EVALUATION

Comparateurs

1. Compte tenu du choix d'un comparateur unique, pouvez-vous justifier une efficacité similaire entre les patients ayant reçu une chimiothérapie + avélumab en maintenance et ceux ayant seulement reçu une chimiothérapie sans traitement de maintenance ? Le cas échéant, des analyses en sous-populations pourraient être discutées.

Explication : Au regard des données relatives à l'avélumab (essai JAVELIN BLADDER 100, avélumab a démontré sa supériorité en termes de survie globale versus soins de support avec une estimation ponctuelle du gain absolu de 7,1 mois).

2. Disposez-vous de données de vie réelle permettant de documenter la proportion de patients ayant reçu le traitement d'entretien avélumab en fonction du sel de platine ?
3. Pouvez-vous davantage expliciter l'exclusion du protocole MVAC-HD en tant que comparateur de l'analyse, et en discuter l'impact sur les résultats ?

Horizon temporel

4. Compte-tenu des données épidémiologiques sur la survie des patients de l'indication, et des hypothèses d'extrapolation des données d'efficacité, pouvez-vous retenir un horizon temporel d'une durée déterminée de 10 ans ?

CHOIX DE MODELISATION

Population simulée

5. Si disponibles, pouvez-vous présenter les données de l'accès précoce de l'enfortumab vedotin + pembrolizumab (accordé le 12 septembre 2024) notamment celles relatives aux caractéristiques démographiques et cliniques des patients inclus et discuter de leur transposabilité à la population simulée ?
6. Pouvez-vous discuter de l'impact attendu sur les résultats des différences observées entre la population de l'essai EV-302 et les patients des études EVEREST 2 et EVOLVE 2 (notamment en termes d'âge, de score ECOG, de localisation de la tumeur primaire et de la localisation des métastases) sur les résultats ? Des analyses de sensibilité en scénario jugées pertinentes pourront être versées au dossier.
7. Pouvez-vous discuter davantage de la proportion attendue de patients recevant avélumab en pratique courante au regard des recommandations actuelles ?
8. Pouvez-vous discuter de manière approfondie la transposabilité de la population de l'essai clinique EV-302 à la population de l'indication attendue en pratique française ? En effet, le traitement de maintenance par avélumab n'était pas systématique chez les patients répondeurs : 31% de ce groupe ne l'ont pas reçu conformément aux recommandations en vigueur. En lien avec la question 1, dans quelle mesure cela a pu conduire à une sous-estimation de la survie globale du bras comparateur ?

Extrapolation des données de survie

9. En complément de l'argumentaire clinique apporté sur l'extrapolation en morceaux retenue, pouvez-vous fournir une justification statistique identifiant les éventuels points de rupture des courbes de Kaplan-Meier soutenant le choix des points d'application des extrapolations retenus dans la modélisation pour la survie sans progression et la survie globale ?
10. Pouvez-vous fournir une courbe modélisant l'évolution des risques instantanés dans le temps de la survie sans progression et de la survie globale ?
11. Au regard des éléments présentés, pouvez-vous envisager de retenir la fonction log-logistique pour extrapoler les données de survie sans progression du bras gemcitabine + platine ?
12. Pouvez-vous fournir la figure 20 et 21 pages 95 et 97 du rapport technique avec une échelle de temps sur l'horizon temporel retenu en analyse de référence ?

13. En l'absence d'une argumentation clinique solide supplémentaire, il est recommandé de retenir la fonction paramétrique ajustant au mieux les données de la survie globale du bras EV+P, et de considérer des alternatives en analyses de sensibilité en scénario ?
14. Explication : les éléments de réponse proposés tiendront compte également de la durée de simulation retenue en analyse de référence (cf question 4).

Evènements intercurrents

15. Concernant l'intégration des événements indésirables (EI), il est attendu une modélisation plausible et a minima conservatrice du profil de tolérance des interventions en analyse de référence. Pouvez-vous :
- proposer une méthode de sélection des EI permettant de refléter le profil de tolérance du bras EV+P ?
 - préciser comment est intégrée la prise en compte des EI en une fois au premier cycle au regard de la durée des cycles dans le modèle et de la durée de résolution des EI ?
 - le cas échéant, clarifier le pourcentage d'EI modélisé dans chaque bras de traitement ?

Explication : le pourcentage d'EI modélisé semble différer entre la page 108 (50% et 77% dans les bras EV+P et chimiothérapie respectivement) et page 114 (42% et 69% respectivement).

16. Pouvez-vous préciser et discuter des causes des arrêts de traitement, au regard du profil de tolérance de l'association EV+P ?

Explication : le traitement EV est administré jusqu'à progression ou toxicité inacceptable selon le RCP. L'écart entre la courbe de survie sans progression du bras EV+P modélisée et la courbe de durée de traitement est assez important.

17. Concernant les règles d'arrêt de traitement, pouvez-vous justifier davantage la durée maximale de traitement de 60 mois retenue pour avélumab ?

Gestion de la dimension temporelle

18. Concernant le maintien de l'efficacité sur toute la durée de la simulation, pouvez-vous discuter et documenter la plausibilité clinique cette hypothèse ? Par ailleurs, afin de tester l'impact de cette dernière sur les résultats, pouvez-vous conduire des analyses de sensibilité plausibles en vous référant notamment aux recommandations du guide méthodologique ?

IDENTIFICATION, MESURE ET VALORISATION DES UTILITES

19. Pouvez-vous fournir, si disponible, le taux de remplissage des questionnaires EQ-5D-5L au cours du temps ?
20. Concernant les covariables retenues dans le modèle mixte à mesures répétées, pouvez-vous :
- expliquer le choix des covariables et présenter un tableau avec celles retenues dans l'analyse de référence ?
 - donner une explication clinique sur la significativité de la variable traitement dans le modèle ? Sous réserve d'une argumentaire statistique et clinique recevable, des scores d'utilité dépendants des traitements pourraient être envisagés.

IDENTIFICATION, MESURE ET VALORISATION DES COUTS

21. Dans l'annexe 6 versée au dossier, pouvez-vous ajouter la donnée sur l'intensité de la dose relative pour l'enfortumab vedotin ?
22. Si disponibles, pouvez-vous discuter de la représentativité du poids des patients simulé à la population française afin de calculer les coûts de traitement ? Selon les éléments apportés, des analyses de sensibilité en scénario sur cette caractéristique pourront être fournies.
23. Pouvez-vous mettre à jour la valorisation des coûts avec l'ENC2022 ?
24. Pouvez-vous davantage justifier la source de données permettant de documenter l'intensité de dose d'avélumab issue d'un avis NICE, alors que pour justifier la durée de traitement par avélumab, une autre source de données est utilisée, à savoir l'essai clinique JAVELIN ?
25. Concernant l'intégration des traitements ultérieurs, pouvez-vous :
 - expliciter la méthode d'intégration des traitements post-progression ?
 - expliquer le pourcentage de 53% de patients recevant un traitement ultérieur dans le bras chimiothérapie + sels de platine ?

Explication : en cohérence avec le CSR de l'essai clinique EV-302, il semble que dans le bras EV+P, 32 % des patients ont reçu un traitement ultérieur dont 29% un traitement systémique et que dans le bras chimiothérapie+sels de platine, 71% ont reçu un traitement ultérieur dont 66% un traitement systémique.

- discuter des différences observées en termes de répartition des traitements ultérieurs entre l'essai EV-302 et l'étude EVEREST 2 ? Pouvez-vous notamment discuter de la pertinence clinique de modéliser l'atézolizumab et le nivolumab alors qu'ils ne sont pas utilisés en pratique courante française ?
- présenter a minima une analyse de sensibilité en scénario considérant une repondération de la répartition des traitements ultérieurs en excluant les traitements non utilisés en pratique courante française ?

VALIDATION INTERNE

26. Pouvez-vous discuter et justifier les écarts entre les données observées et les données mobilisées, en particulier sur la survie globale ?

ANALYSES DE SENSIBILITE

27. Pouvez-vous justifier le choix d'une distribution log normale pour le poids (et non une distribution normale) ?
28. Pouvez-vous mettre à jour la courbe d'acceptabilité en précisant la disposition à payer pour laquelle le enfortumab vedotin est coût-efficace à une probabilité de 80% ?
29. Compte-tenu de l'incertitude relative au taux de sondage pour la valorisation des coûts, pouvez-vous intégrer dans les analyses de sensibilité des variations plus importantes que +/-10% ? Pour les durées de traitement, pouvez-vous tester des variations correspondant aux bornes des IC ?

Analyses d'impact budgétaire

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

Parts de marché

1. Pouvez-vous réaliser des analyses de sensibilité en scénario sur les parts de marché considérant différentes hypothèses de pénétration de EV+P sur le marché ?

Explication : Les analyses de sensibilité actuelles sur les parts de marché sont fondées sur des bornes arbitraires (+/- 10%).

Modélisation

2. Pouvez-vous justifier le choix de retenir un modèle de cohortes incidentes uniquement au lieu d'une approche de cohortes prévalentes et incidentes ?

Explication : avec l'approche de cohortes incidentes retenues, il est considéré que le suivi des patients est limité à 1 an.

Intégration des données cliniques

3. En lien avec la question précédente sur la structure de modèle, pouvez-vous justifier le choix de ne pas intégrer les données cliniques relatives à la progression et la mortalité des patients ?
4. En cohérence avec l'analyse de l'efficacité, il est attendu une modélisation plausible et a minima conservatrice du profil de tolérance des interventions en analyse de référence. De plus, il semble qu'un seuil de fréquence des EI différent ait été retenu dans l'analyse d'impact budgétaire par rapport à l'efficacité.

Explication : la modélisation d'une prise en charge des événements indésirables plus onéreuse dans le bras chimiothérapie par rapport au bras EV+P ne semble pas refléter le profil de tolérance du produit évalué.

Analyses de sensibilité

5. Pouvez-vous fournir les analyses de sensibilité déterministes retenant une variation arbitraire plus importante lorsque les IC ne sont pas disponibles ? De plus, pouvez-vous privilégier des variations correspondant aux bornes des IC notamment pour les durées de traitement ?

Table des illustrations et des tableaux

Table des figures

Figure 1. Structure du modèle	16
Figure 2. Modèles paramétriques pour la durée de traitement, EV (gel des données au 08 août 2024) – [source : rapport technique mis à jour du 8 février 2025]	42
Figure 3. Modèles paramétriques pour la durée de traitement, Pembrolizumab (gel des données au 08 août 2024) – [source : rapport technique mis à jour du 8 février 2025]	42
Figure 4. Courbes de durées de traitement pour EV et P intégrées dans le modèle (Gel des données au 08 août 2024) – [source : rapport technique mis à jour du 8 février 2025]	43
Figure 5. Durée de traitement modélisé pour le traitement Gemcitabine + sels de platine (Population ITT – EV-302) – [source : rapport technique mis à jour du 8 février 2025]	43
Figure 6. Durée de traitement sous avélumab et fonctions paramétriques associées (Gel des données au 08 août 2024) – [source : rapport technique mis à jour du 8 février 2025]	44
Figure 7. Courbes de KM pour la SSP (population ITT de l'essai EV-302) - gel de la base au 08/08/2024 - [source : rapport technique mis à jour du 8 février 2025]	46
Figure 8. Courbes des risques log-cumulatifs de la SSP pour les bras EV + P et Gemcitabine + platine dans la population ITT de l'essai EV-302 (Gel des données 08 août 2024) - [source : rapport technique mis à jour du 8 février 2025]	46
Figure 9. Graphique des résidus de Schoenfeld pour la SSP (Gel de la base au 08/08/2024) - [source : rapport technique mis à jour du 8 février 2025]	47
Figure 10. Courbes de Kaplan Meier pour la survie globale (population ITT de l'essai EV-302) (Gel de la base au 08/08/2024) - [source : rapport technique mis à jour du 8 février 2025]	48
Figure 11. Courbes des risques log-cumulatifs de la SG pour les bras EV + P et Gemcitabine + platine dans la population ITT de l'essai EV-302 (Gel de la base au 08/08/2024) - [source : rapport technique mis à jour du 8 février 2025]	48
Figure 12. Graphique des résidus de Schoenfeld pour la SG (Gel de la base au 08/08/2024) - [source : rapport technique mis à jour du 8 février 2025]	49
Figure 13. Schéma décrivant la séquence hiérarchique des critères de jugement principaux et secondaires de l'étude EV-302	53
Figure 14. Survie globale, selon la méthode de Kaplan Meier – analyse de référence finale– Gel de base du 08/08/2024 - [source : rapport technique mis à jour du 8 février 2025]	55
Figure 15. Survie sans progression, selon la méthode de Kaplan Meier – analyse de référence finale – Gel de base du 08/08/2024 - [source : rapport technique mis à jour du 8 février 2025]	56
Figure 16. Modèles paramétriques pour la SSP – EV + P (Gel des données 08 août 2024) - [source : rapport technique mis à jour du 8 février 2025]	56
Figure 17. Modèles paramétriques pour la SSP – Gemcitabine + platine (Gel des données au 08 août 2024) - [source : rapport technique mis à jour du 8 février 2025]	58

Figure 18. Courbes de SSP résultantes de l'extrapolation dès 30 18 mois des courbes de KM par la fonction gamma généralisée dans le bras EV + P et Log-logistique dans le bras Gemcitabine + platine – [source : rapport technique mis à jour du 8 février 2025]	59
Figure 19. Modèles paramétriques pour la SG – EV + P (gel des données au 08 août 2024) – [source : rapport technique mis à jour du 8 février 2025]	60
Figure 20. Modèles paramétriques pour la SG – Gemcitabine + platine (gel des données au 08 août 2024) – [source : rapport technique mis à jour du 8 février 2025]	61
Figure 21. Courbes de SG résultantes de l'extrapolation des courbes de KM par une fonction exponentielle dans le bras EV + P et une fonction Log-logistique dans le bras Gemcitabine + platine à partir du 29ème mois – [source : rapport technique mis à jour du 8 février 2025]	62
Figure 22. Structure du modèle d'impact budgétaire– [source : rapport technique mis à jour du 8 février 2025]	92
Figure 23. Lissage de la durée de traitement pour EV– [source : rapport technique mis à jour du 8 février 2025]	93
Figure 24. Lissage de la durée de traitement pour la maintenance par avélumab– [source : rapport technique mis à jour du 8 février 2025]	94
Figure 25. Diagramme de Tornado des analyses de sensibilité déterministes univariées - [source : rapport technique mis à jour du 8 février 2025]	98

Table des tableaux

Tableau 1. Synthèse des réserves sur l'étude d'efficience	7
Tableau 2. Synthèse des réserves sur l'étude d'impact budgétaire	7
Tableau 3. Contexte administratif*	9
Tableau 4. Contexte clinique	10
Tableau 5. Essais cliniques en cours	11
Tableau 6. Programme d'études dans des indications autres que celle faisant l'objet de la présente analyse	11
Tableau 7. Distribution des parts de marché sans l'introduction d'EV + P	30
Tableau 8. Distribution des parts de marché avec l'introduction d'EV + P	31
Tableau 9. Evaluation de la pertinence d'inclusion des comparateurs potentiels dans l'évaluation médico-économique d'EV + P – [source : rapport technique mis à jour du 8 février 2025]	36
Tableau 10. Principales caractéristiques de la population de l'essai EV-302, des études EVEREST 2, EVOLVE 2 et des données d'accès précoce – [source : rapport technique mis à jour du 8 février 2025]	38
Tableau 11. Evénements indésirables survenus sous traitement, retenus dans l'analyse principale (Gel des données au 08 août 2024) – [source : rapport technique mis à jour du 8 février 2025]	40
Tableau 12. Critères d'ajustement statistique AIC/BIC des différentes fonctions paramétriques de la SSP dans le bras EV + P (Gel des données au 08 août 2024) - [source : rapport technique mis à jour du 8 février 2025]	57

Tableau 13. Proportions de patients en SSP estimées à 1, 2, 3, 5, 10 et 15 ans par les différentes fonctions paramétriques disponibles dans le bras EV + P (Gel des données au 08 août 2024)) - [source : rapport technique mis à jour du 8 février 2025]	57
Tableau 14. Critères d'ajustement statistique AIC/BIC des différentes fonctions paramétriques de la SSP dans le bras Gemcitabine + platine (Gel des données au 08 août 2024) - [source : rapport technique mis à jour du 8 février 2025]	58
Tableau 15. Proportions de patients en SSP estimées à 1, 2, 3, 5, 10 et 15 ans par les différentes fonctions paramétriques disponibles dans le bras Gemcitabine + platine (Gel des données au 08 août 2024)) - [source : rapport technique mis à jour du 8 février 2025]	58
Tableau 16. Critères d'ajustement statistique AIC/BIC des différentes fonctions paramétriques de la SG dans le bras EV + P (gel des données au 08 août 2024) – [source : rapport technique mis à jour du 8 février 2025]	60
Tableau 17. Proportions de patients en SG estimées à 1, 2, 3, 5, 10 et 15 ans par les différentes fonctions paramétriques disponibles dans le bras EV + P (gel des données au 08 août 2024) – [source : rapport technique mis à jour du 8 février 2025]	60
Tableau 18. Critères d'ajustement statistique AIC/BIC des différentes fonctions paramétriques de la SG dans le bras Gemcitabine + platine (gel des données au 08 août 2024) – [source : rapport technique mis à jour du 8 février 2025]	61
Tableau 19. Proportions de patients en SG estimées à 1, 2, 3, 5, 10 et 15 ans par les différentes fonctions paramétriques disponibles dans le bras Gemcitabine + platine (gel des données au 08 août 2024) – [source : rapport technique mis à jour du 8 février 2025]	61
Tableau 20. Synthèse des hypothèses et des choix de modélisation – [source : rapport technique mis à jour du 8 février 2025]	62
Tableau 21. Nombre de questionnaires EQ5D disponibles par état de santé et bras de traitement (Gel des données au 08 août 2024) – [source : rapport technique mis à jour du 8 février 2025]	68
Tableau 22. Valeurs d'utilité descriptives (sans ajustement statistique) – [source : rapport technique mis à jour du 8 février 2025]	68
Tableau 23. Modèle à effet mixte, France 5L tarif (Gel des données au 08 août 2024) – [source : rapport technique mis à jour du 8 février 2025]	69
Tableau 24. Scores d'utilité par état de santé dépendants du traitement reçu issus de l'essai EV-302 et retenus dans l'analyse de sensibilité (AS25) du modèle (Gel des données au 08 août 2024) – [source : rapport technique mis à jour du 8 février 2025]	69
Tableau 25. Décréments d'utilité liés aux EIs appliqués dans le modèle – [source : rapport technique mis à jour du 8 février 2025]	69
Tableau 26. Coûts d'acquisition de EV, P et des comparateurs– [source : rapport technique mis à jour du 8 février 2025]	71
Tableau 27. Ressources consommées dans le cadre du suivi du CU localement avancé ou métastatique – [source : rapport technique mis à jour du 8 février 2025]	72
Tableau 28. Synthèse des coûts de suivi mensuels (consultations médicales et actes techniques) associés au suivi de la maladie par état de santé– [source : rapport technique mis à jour du 8 février 2025]	73

Tableau 29. Synthèse des coûts de suivi de biologie par cycle de traitement en pré-progression– [source : rapport technique mis à jour du 8 février 2025]	73
Tableau 30. Synthèse des coûts de suivi mensuels de biologie par cycle de traitement en post-progression– [source : rapport technique mis à jour du 8 février 2025]	74
Tableau 31. Coûts de prise en charge des événements indésirables survenant chez plus de 2% des patients dans au moins un des deux bras de traitement – [source : rapport technique mis à jour du 8 février 2025]	74
Tableau 32. Fréquence des traitements ultérieurs en fonction du traitement reçu précédemment (Source : essai EV-302) (Gel des données au 08 aout 2024) – [source : rapport technique mis à jour du 8 février 2025]	76
Tableau 33. Durées médianes de traitement des traitements en post-progression (source : EV-302) (Gel des données au 08 aout 2024) – [source : rapport technique mis à jour du 8 février 2025]	76
Tableau 34. Synthèse des coûts par cycle du modèle – [source : rapport technique mis à jour du 8 février 2025]	76
Tableau 35. Vérifications techniques effectuées sur le modèle – [source : rapport technique mis à jour du 8 février 2025]	79
Tableau 36. SG et SSP médianes et moyennes à partir des courbes de Kaplan-Meier observées et modélisées (Gel des données au 08/08/2024) – [source : rapport technique mis à jour du 8 février 2025]	80
Tableau 37. Sources de données externes mobilisées pour la validation externe des données de survie globale et de survie sans progression à long terme dans le bras gemcitabine + platine – [source : rapport technique mis à jour du 8 février 2025]	81
Tableau 38. Sources de données mobilisées pour la validation croisée des données des années de vie gagnées (LYs) et des années de vie gagnées en parfaite santé (QALYs) dans le bras chimiothérapie (CT) et RDCR de chaque comparaison retenue – [source : rapport technique mis à jour du 8 février 2025]	82
Tableau 39. Résultats actualisés des effets de santé en AVG et en QALY de l'analyse de référence pour les bras EV + P et Gemcitabine + Platine sur un horizon temporel de 10 ans (Date de gel des données au 8 août 2024) – [source : rapport technique mis à jour du 8 février 2025]	82
Tableau 40. Coûts actualisés par poste pour chaque intervention comparée, sur la durée totale de la simulation (Horizon temporel 10 ans) – [source : rapport technique mis à jour du 8 février 2025]	83
Tableau 41. Résultat de l'analyse coût-résultat - analyse de référence (Horizon temporel de 10 ans) – [source : rapport technique mis à jour du 8 février 2025]	83
Tableau 42. Résultats des analyses en scénario relatives aux choix structurants (Horizon temporel 10 ans DCO2) – [source : rapport technique mis à jour du 8 février 2025]	83
Tableau 43. Résultats des analyses en scénario relatives aux hypothèses et choix méthodologiques de modélisation (Horizon temporel 10 ans DCO2) – [source : rapport technique mis à jour du 8 février 2025]	84
Tableau 44. Résultats des analyses en scénario relatives à la tolérance– [source : rapport technique mis à jour du 8 février 2025]	86

Tableau 45. Résultats des analyses en scénario relatives à l'utilité– [source : rapport technique mis à jour du 8 février 2025]	86
Tableau 46. Résultats des analyses en scénario relatives aux coûts– [source : rapport technique mis à jour du 8 février 2025]	87
Tableau 47. Résultats de l'ASD sur les paramètres du modèle (Horizon temporel 10 ans DCO2) – [source : rapport technique mis à jour du 8 février 2025]	88
Tableau 48. Résultats de l'ASP – Analyse de référence– [source : rapport technique mis à jour du 8 février 2025]	89
Tableau 49. Durée de traitement lissée sur les années suivant l'initiation, par traitement de 1ère ligne– [source : rapport technique mis à jour du 8 février 2025]	94
Tableau 50. Description des coûts relatifs à chaque intervention considérée dans l'AIB (coûts unitaires) – [source : rapport technique mis à jour du 8 février 2025]	94
Tableau 51. Effectifs des populations - [source : rapport technique mis à jour du 8 février 2025]	95
Tableau 52. Résultats désagrégés des scénarios avec et sans EV + P pas poste de coûts - [source : rapport technique mis à jour du 8 février 2025]	96
Tableau 53. Impact budgétaire (IB) relatif à l'introduction de l'association EV + P dans la prise en charge du carcinome urothélial localement avancé ou métastatique - [source : rapport technique mis à jour du 8 février 2025]	97
Tableau 54. Résultats des analyses de sensibilité déterministes univariées sur les 10 paramètres modifiant le plus les résultats - [source : rapport technique mis à jour du 8 février 2025]	98
Tableau 55. Résultats des analyses de scénarios - [source : rapport technique mis à jour du 8 février 2025]	99

Références bibliographiques

1. Neuzillet Y, Seisen T, Traxer O, Allory Y, Audenet F, Leon P, et al. French AFU Cancer Committee Guidelines - Update 2022-2024: Upper urinary tract urothelial cancer (UTUC). *Progres En Urol J Assoc Francaise Urol Soc Francaise Urol*. nov 2022;32(15):1164-94.
2. Masson-Lecomte A, Gontero P, Birtle A, Compérat EM, Dominguez-Escrig JL, Liedberg F, et al. Upper Urinary Tract Urothelial Carcinoma. *Up Urin TRACT UROTHELIAL CARCINOMA*. 2024;
3. Powles T, Valderrama BP, Gupta S, Bedke J, Kikuchi E, Hoffman-Censits J, et al. Enfortumab Vedotin and Pembrolizumab in Untreated Advanced Urothelial Cancer. *N Engl J Med*. 7 mars 2024;390(10):875-88.
4. Bajorin DF, Dodd PM, Mazumdar M, Fazzari M, McCaffrey JA, Scher HI, et al. Long-term survival in metastatic transitional-cell carcinoma and prognostic factors predicting outcome of therapy. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. oct 1999;17(10):3173-81.
5. van der Heijden MS, Sonpavde G, Powles T, Necchi A, Burotto M, Schenker M, et al. Nivolumab plus Gemcitabine-Cisplatin in Advanced Urothelial Carcinoma. *N Engl J Med*. 9 nov 2023;389(19):1778-89.
6. Powles T, Csőszi T, Özgüroğlu M, Matsubara N, Géczi L, Cheng SYS, et al. Pembrolizumab alone or combined with chemotherapy versus chemotherapy as first-line therapy for advanced urothelial carcinoma (KEYNOTE-361): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. juill 2021;22(7):931-45.
7. Galsky MD, Ariba JAA, Bamias A, Davis ID, De Santis M, Kikuchi E, et al. Atezolizumab with or without chemotherapy in metastatic urothelial cancer (IMvigor130): a multicentre, randomised, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet Lond Engl*. 16 mai 2020;395(10236):1547-57.
8. Bilen MA, Robinson SB, Schroeder A, Peng J, Kim R, Liu FX, et al. Clinical and Economic Outcomes in Patients With Metastatic Urothelial Carcinoma Receiving First-Line Systemic Treatment (the IMPACT UC I Study). *The Oncologist*. 7 sept 2023;28(9):790-8.
9. Andrade LF, Ludwig K, Goni JMR, Oppe M, de Pouvourville G. A French Value Set for the EQ-5D-5L. *PharmacoEconomics*. avr 2020;38(4):413-25.
10. HAS CEESP. HAS. Avis économique PADCEV (enfortumab vedotin) 11 octobre 2022 [Internet]. HAS; 2022 oct. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2022-12/padcev_11102022_avis_economique_vf.pdf
11. HAS CEESP. HAS. Avis économique KEYTRUDA (Pembrolizumab) 10 juillet 2018 [Internet]. HAS; 2018 juill. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2018-10/keytruda_10072018_avis_efficiency.pdf
12. HAS. Avis économique BAVENCIO (avélumab) 26 octobre 2021 [Internet]. HAS; Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2021-11/bavencio_26102021_avis_economique.pdf
13. EUROQOL. EQ-5D-5L [Internet]. EuroQol. [cité 30 mai 2024]. Disponible sur: <https://euroqol.org/information-and-support/euroqol-instruments/eq-5d-5l/>
14. Lachaine J, Mathurin K, Barakat S, Couban S. Economic evaluation of arsenic trioxide compared to all-trans retinoic acid + conventional chemotherapy for treatment of relapsed acute promyelocytic leukemia in Canada. *Eur J Haematol*. sept 2015;95(3):218-29.
15. Nafees B. An Assessment of Health-State Utilities in Metastatic Breast Cancer in the United Kingdom. *Value Health* [Internet]. 1 janv 2016 [cité 6 mars 2025]; Disponible sur: https://www.academia.edu/113679001/An_Assessment_of_Health_State_Uilities_in_Metastatic_Breast_Cancer_in_the_United_Kingdom
16. Zargar M, McFarlane T, Chan KKW, Wong WWL. Cost-Effectiveness of Nivolumab in Recurrent Metastatic Head and Neck Squamous Cell Carcinoma. *The Oncologist*. févr 2018;23(2):225-33.
17. Stein EM, Yang M, Guerin A, Gao W, Galebach P, Xiang CQ, et al. Assessing utility values for treatment-related health states of acute myeloid leukemia in the United States. *Health Qual Life Outcomes*. 21 sept 2018;16(1):193.
18. Nafees B, Stafford M, Gavriel S, Bhalla S, Watkins J. Health state utilities for non small cell lung cancer. *Health Qual Life Outcomes*. 21 oct 2008;6:84.

19. Parmar A, Richardson M, Coyte PC, Cheng S, Sander B, Chan KKW. A cost-utility analysis of atezolizumab in the second-line treatment of patients with metastatic bladder cancer. *Curr Oncol Tor Ont.* août 2020;27(4):e386-94.
20. Overview | Eribulin for treating locally advanced or metastatic breast cancer after 2 or more chemotherapy regimens | Guidance | NICE [Internet]. NICE; 2016 [cité 6 mars 2025]. Disponible sur: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta423>
21. Tolley K, Goad C, Yi Y, Maroudas P, Haiderali A, Thompson G. Utility elicitation study in the UK general public for late-stage chronic lymphocytic leukaemia. *Eur J Health Econ HEPAC Health Econ Prev Care.* oct 2013;14(5):749-59.
22. Attard CL, Brown S, Alloul K, Moore MJ. Cost-effectiveness of folfirinox for first-line treatment of metastatic pancreatic cancer. *Curr Oncol Tor Ont.* févr 2014;21(1):e41-51.
23. Hagiwara Y, Shirowa T, Shimosuma K, Kawahara T, Uemura Y, Watanabe T, et al. Impact of Adverse Events on Health Utility and Health-Related Quality of Life in Patients Receiving First-Line Chemotherapy for Metastatic Breast Cancer: Results from the SELECT BC Study. *Pharmacoeconomics.* 2018;36(2):215-23.
24. Beusterien KM, Davies J, Leach M, Meiklejohn D, Grinspan JL, O'Toole A, et al. Population preference values for treatment outcomes in chronic lymphocytic leukaemia: a cross-sectional utility study. *Health Qual Life Outcomes.* 18 mai 2010;8:50.
25. Haute Autorité de Santé [Internet]. [cité 6 mars 2025]. TUKYSA (tucatinib). Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/p_3273459/fr/tukysa-tucatinib
26. Haute Autorité de Santé [Internet]. [cité 6 mars 2025]. CABOMETYX (cabozantinib), inhibiteur de tyrosine kinase. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/c_2736733/fr/cabometyx-cabozantinib-inhibiteur-de-tyrosine-kinase
27. Overview | Nivolumab with ipilimumab for untreated advanced renal cell carcinoma | Guidance | NICE [Internet]. NICE; 2022 [cité 6 mars 2025]. Disponible sur: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta780>
28. Patterson K, Prabhu V, Xu R, Li H, Meng Y, Zarabi N, et al. Cost-effectiveness of Pembrolizumab for Patients with Advanced, Unresectable, or Metastatic Urothelial Cancer Ineligible for Cisplatin-based Therapy. *Eur Urol Oncol.* sept 2019;2(5):565-71.
29. Hale O, Patterson K, Lai Y, Meng Y, Li H, Godwin JL, et al. Cost-effectiveness of Pembrolizumab versus Carboplatin-based Chemotherapy as First-line Treatment of PD-L1-positive Locally Advanced or Metastatic Urothelial Carcinoma Ineligible for Cisplatin-based Therapy in the United States. *Clin Genitourin Cancer.* févr 2021;19(1):e17-30.

Abréviations et acronymes

Abréviations	Acronyme
ACE	Analyse Coût Efficacité
ACU	Analyse Coût Utilité
AE(s)/ Els	Adverse event(s)/ Evènement(s) indésirable(s)
AIC	Critère d'Information d'Akaike
AMM	Autorisation de Mise sur le Marché
ASMR	Amélioration du service médical rendu
BIC	Critère d'Information Bayésien
CEESP	Commission d'Evaluation Economique et de Santé Publique
DoT/DdT	Duration of treatment (Durée de traitement)
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EI	Événements indésirables
EMA	Agence Européenne du Médicament
ENC	Etude Nationale de Coûts
EV	Enfortumab vedotin
GC	Gemcitabine/cisplatine
HAS	Haute Autorité de la Santé
HR	Hazard Ratio
HTA	Agence d'évaluation des technologies de santé
INCa	Institut National du Cancer
INSEE	Institut National de la Statistique et des Etudes Economiques
ITT	Intention de traiter
MVAC	doxorubicine/cisplatine/methotrexate/vinblastine
MVAC-HD	Méthotrexate/vinblastine/adriamycine/cisplatine
OS/SG	Overall Survival/Survie Globale
P	Pembrolizumab
PD-1/PD-L1	Programmed Death-1 / Programmed Death-Ligand-1 (récepteur de mort programmée-1/ligand du récepteur de mort programmée-1)
PFS/SSP	Progression Free Survival/ Survie Sans Progression
PMSI	Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information
QALY(s)	Quality adjusted life year(s) (année de vie en parfaite santé)
QOL	Quality of life (qualité de vie)

RCP	Résumé des Caractéristiques Produits
RDCR	Ratio Différentiel Coût-Résultat
SMR	Service médical rendu

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

