



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

ÉVALUER

LES TECHNOLOGIES DE SANTÉ

AVIS ECONOMIQUE

BAVENCIO (avélumab)

Traitement d'entretien de première
ligne du carcinome urothélial

Validé par la CEESP le 26 octobre 2021

Sommaire

1. Avis de la CEESP relatif aux produits de santé	3
1.1. Avis de la CEESP	3
1.1.1. Sur le contexte	3
1.1.2. Sur l'analyse de l'efficience	4
1.1.3. Sur l'analyse d'impact budgétaire	5
1.1.4. Conclusion de la commission	5
1.1.5. Données complémentaires	6
1.2. Synthèse des réserves émises par la CEESP	6
2. Complément A. Contexte de la demande	8
3. Complément B. Tableaux de synthèse	11
3.1. Étude d'efficience : synthèse de l'analyse critique	11
3.2. Étude d'efficience : synthèse des résultats et de l'analyse de l'incertitude	23
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	33
4. Complément C. Tableaux complémentaires de l'étude d'efficience	35
5. Complément D. Tableaux complémentaires de l'analyse d'impact budgétaire	41
Table des annexes	43
Table des illustrations et des tableaux	54
Références bibliographiques	55
Abréviations et acronymes	56

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 – octobre 2021 – ISBN :

1. Avis de la CEESP relatif aux produits de santé

1.1. Avis de la CEESP

1.1.1. Sur le contexte

1.1.1.1. Informations générales

L'évaluation, présentée par la société Merck Serono (co-développement avec Pfizer), soutient une demande d'inscription dans le cadre d'une extension d'indication de BAVENCIO (avélumab) sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services publics.

La demande de remboursement concerne « le traitement d'entretien de première ligne des patients adultes atteints de carcinome urothélial à un stade localement avancé ou métastatique, dont la maladie n'a pas progressé après la chimiothérapie à base de platine ». Avélumab est un traitement anti-PD-L1 dont l'AMM a été octroyée par l'EMA le 21 janvier 2021 dans cette indication. L'utilisation d'avélumab est autorisée en France dans le cadre d'une autorisation temporaire d'utilisation (ATU) de cohorte d'extension d'indication depuis juillet 2020, uniquement chez les patients présentant un score ECOG 0 ou 1. La prise en charge des patients est effective depuis la publication au JO le 13 octobre 2020. Dans cette indication, avélumab bénéficie du statut de « médicament présumé innovant », accordé par le Bureau de la Commission de la Transparence le 21 juillet 2020.

La population cible d'avélumab a été estimée entre 1 950 et 4 450 patients par an en France.

1.1.1.2. Revendications de l'industriel

L'industriel revendique :

- un service médical rendu important et une amélioration du service médical rendu modérée (ASMR III) *versus* les soins de support ;
- un RDCR de 188 451 €/QALY *versus* les soins de support au prix public TTC par boîte de 856,99 € (boîte d'un flacon de 10 ml de solution à diluer pour perfusion, contenant 200 mg d'avélumab) retenu dans la modélisation ;
- un impact budgétaire de [REDACTED] d'euros sur trois ans au prix public TTC par boîte de 856,99 € (boîte d'un flacon de 10 ml de solution à diluer pour perfusion, contenant 200 mg d'avélumab) retenu dans la modélisation.

Le chiffre d'affaires prévisionnel de BAVENCIO (avélumab) pour le carcinome urothélial est estimé par l'industriel à [REDACTED] TTC sur la période correspondant à la 2^e année pleine de commercialisation.

L'industriel revendique une incidence sur l'organisation des soins (non évaluée), les pratiques professionnelles et les conditions de prise en charge des malades.

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

L'industriel ne mentionne pas dans son dossier de développement clinique en cours dans d'autres indications.

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

Dans le cadre de ce dossier, la contribution de l'Association Cancer Vessie France a été transmise à la HAS. Cette contribution met en évidence :

- l'impact important ou très important de la maladie pour le patient sur la fatigue, le sommeil, les activités physiques, la vie sociale, l'équilibre familial, l'état mental, l'intimité sexuelle et la vie quotidienne ;
- le retentissement de la maladie sur l'entourage (famille, proche, aidants) : anxiété, dépression, stress, équilibre familial, difficultés physiques et vie sexuelle ;
- les attentes des patients en termes d'accès à de nouveaux traitements innovants et leur souhait que ceux-ci soient bien tolérés et efficaces.
- l'importance de la qualité de vie pendant les traitements, des conditions et du déroulé des traitements (fréquence et durée d'hospitalisation notamment).

1.1.2. Sur l'analyse de l'efficience

L'objectif de l'analyse est d'évaluer l'efficience d'avélumab en monothérapie pour le traitement d'entretien de première ligne des patients adultes atteints de carcinome urothélial à un stade localement avancé ou métastatique, dont la maladie n'a pas progressé après la chimiothérapie à base de platine.

1.1.2.1. En ce qui concerne la conformité méthodologique

La méthode sur laquelle repose l'évaluation de l'efficience d'avélumab est acceptable. L'analyse proposée soulève néanmoins 2 réserves importantes (cf. tableau 1. Synthèse des réserves sur l'étude d'efficience) portant sur :

- la transposabilité de la population simulée à celle qui sera effectivement traitée en pratique courante en termes de score ECOG et de protocole de traitement (notamment en 1^{re} ligne) ;
- les hypothèses formulées sur les traitements post-progression modélisés à partir des données de l'essai JAVELIN BLADDER 100.

1.1.2.2. En ce qui concerne l'efficience

Sur un horizon temporel de 10 ans, au prix public TTC revendiqué par l'industriel de 856,99 €, l'analyse de l'efficience d'avélumab en monothérapie pour le traitement d'entretien de première ligne des patients adultes atteints de carcinome urothélial à un stade localement avancé ou métastatique, dont la maladie n'a pas progressé après la chimiothérapie à base de platine a abouti à :

- un incrément de coûts totaux de 125 741 € par patient pour la stratégie avélumab et des bénéfices de santé de 0,77 et 0,67 respectivement pour les années de vie gagnées (AVG) et les années de vie gagnées ajustées sur la qualité de vie (QALY) pour la stratégie avélumab *versus* les soins de support ;
- un ratio différentiel coût-résultat (RDCR) de 162 315 €/AVG et de 188 451 €/QALY *versus* les soins de support.

Le paramètre ayant le plus d'influence sur le RDCR est l'estimation de l'efficacité en termes de survie globale. Le RDCR varie alors entre 158 575 €/QALY (-16%) pour la valeur haute de la survie globale et 233 583 €/QALY (+24%) pour la valeur basse de la survie globale soit une variation de 75 008 €/QALY. Les autres paramètres ne font que peu varier le RDCR comparativement à ce dernier (< 3,5%).

Dans l'ensemble, les analyses de sensibilité déterministes font varier le RDCR de -/+ 3,5%.

En ce qui concerne les analyses de sensibilité probabilistes, la probabilité qu'avélumab + soins de support soit coût-efficace est de 81% à un seuil de 300 000 €/QALY. Jusqu'à une disposition à payer (DAP) d'environ 187 697 €/QALY, la stratégie soins de support maximise le bénéfice net ; au-delà de cette DAP, avélumab + soins de support maximise le bénéfice net.

1.1.3. Sur l'analyse d'impact budgétaire

1.1.3.1. En ce qui concerne la conformité méthodologique

La méthode sur laquelle repose l'évaluation de l'impact budgétaire d'avélumab est acceptable et ne soulève pas de réserves particulières.

1.1.3.2. En ce qui concerne l'impact budgétaire

Au prix revendiqué de 856,99 € TTC, l'impact budgétaire sur les dépenses de l'Assurance Maladie de l'utilisation d'avélumab en monothérapie pour le traitement d'entretien de première ligne des patients adultes atteints de carcinome urothélial à un stade localement avancé ou métastatique, dont la maladie n'a pas progressé après la chimiothérapie à base de platine s'élève à [REDACTED] d'euros sur trois ans.

1.1.4. Conclusion de la commission

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

- L'analyse de l'efficacité d'avélumab en monothérapie pour le traitement d'entretien de première ligne des patients adultes atteints de carcinome urothélial à un stade localement avancé ou métastatique, dont la maladie n'a pas progressé après la chimiothérapie à base de platine est acceptable. Sur un horizon temporel de 10 ans et au prix revendiqué de 856,99 € TTC, le RDCR est de 188 451 €/QALY *versus* les soins de support. Malgré la formulation de deux réserves importantes, l'incertitude associée aux résultats de l'analyse de l'efficacité est limitée et documentée par les nombreuses analyses en scénarios proposées par l'industriel. Le RDCR défini par l'industriel dans le cadre de l'évaluation d'avélumab dans l'indication revendiquée paraît donc fiable. La recevabilité méthodologique du résultat ne préjuge néanmoins en rien de l'acceptabilité d'un tel niveau de RDCR par la collectivité.
- L'incertitude associée à ce RDCR provient majoritairement de l'extrapolation de la survie globale et de la fragilité de la méthode d'estimation des utilités en post-progression compte tenu du manque de données.
- Une baisse de prix de [REDACTED] aboutit à une diminution du RDCR d'environ 10%.
- Un point d'attention a été mis en évidence : l'utilisation de l'immunothérapie en 2^e ligne chez les patients ayant reçu avélumab en traitement d'entretien est limitée en raison du mécanisme d'action assez similaire de ces deux types de traitements ; cette modification du protocole actuel de 2^e ligne interroge sur les conséquences potentielles sur la survie des patients en post-progression.
- Au prix revendiqué de 856,99 € TTC, l'utilisation d'avélumab en monothérapie pour le traitement d'entretien de première ligne des patients adultes atteints de carcinome urothélial à un stade localement avancé ou métastatique, dont la maladie n'a pas progressé après la chimiothérapie à base de platine se traduit par une augmentation des dépenses de l'assurance maladie de [REDACTED] d'euros cumulés sur trois ans.

- Compte tenu des développements de nouveaux traitements en cours ou susceptibles d'être prochainement initiés dans cette indication (traitements de 1^{re} ligne notamment), l'estimation des résultats au-delà de 3 ans est incertaine. L'arrivée d'un nouveau traitement de 1^{re} ligne serait en effet susceptible de réduire la population éligible au traitement de maintenance par avélumab.

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 qualité de vie des patients en pratique courante de soin ;
- les caractéristiques de la population traitée (score ECOG, protocole de soins...) ;
- les coûts de prise en charge des traitements de soins de support en pratique courante ;
- les types et durées des événements indésirables pour les patients bénéficiant d'avélumab en traitement d'entretien.

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			
Population simulée : <ul style="list-style-type: none"> – absence de patients avec un score ECOG>1 inclus dans l'essai JAVELIN BLADDER 100 induisant de l'incertitude sur la transposabilité du résultat en pratique courante ; – patients traités par HD-MVAC représentant ■ % des traitements de 1^{re} ligne selon les données d'ATU non pris en compte dans l'essai JAVELIN BLADDER 100 : limite de l'étendue des résultats. 		+	
Évènements indésirables : faible occurrence dans l'essai pivot de la plupart des EI rendant la détermination de leur durée fragile et impact sur le résultat de ce paramètre non documenté.	-		
Traitements post-progression : nature des traitements administrés et leur fréquence d'utilisation issues de l'essai JAVELIN BLADDER 100 non représentatif de la pratique réelle en France.		+	
Mesure et valorisation des utilités			
<ul style="list-style-type: none"> – absence de discussion sur l'impact des données manquantes sur le RDCR et notamment dans l'état post-progression ; – méthode d'estimation des utilités post-progression fragile, conduisant à une surestimation des QALY. 	-		

Libellé de la réserve	-	+	++
Mesure et valorisation des coûts			
Coût d'acquisition des soins de support : – détermination des traitements de soins de support reposant sur les 10 premières catégories de traitement concomitant par ordre de fréquence du bras avélumab et non du bras soins de support lui-même ; – définition du traitement par catégorie à partir des données de l'assurance maladie et non à partir des données recueillies dans l'essai JAVELIN BLADDER 100.	-		
Coût des transports : possible sous-estimation de la proportion de patients susceptibles d'utiliser un transport remboursé.	-		
Validation			
– validation externe rendue caduque par la sélection des études préalablement utilisées pour choisir la loi paramétrique des extrapolations des courbes de survie ; – transposabilité des caractéristiques des patients de l'essai à celles des deux études sélectionnées pour la validation externe non discutée.	- -		

Si l'analyse d'impact budgétaire diffère d'une analyse d'efficience dans ses objectifs, de nombreux éléments sont communs aux deux analyses. Dans le cas présent, les stratégies comparées, les données sources d'efficacité et l'estimation des coûts par patient sont identiques. Ces éléments ont été discutés dans le cadre de l'analyse critique de l'analyse de l'efficience ; les critiques formulées et leur impact potentiel sur les conclusions restent valables dans le cadre de l'analyse d'impact budgétaire. Seules les réserves propres à l'analyse d'impact budgétaire sont présentées dans le Tableau 2.

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

Libellé de la réserve	-	+	++
Aucune réserve propre à l'analyse d'impact budgétaire n'a été formulée			

2. Complément A. Contexte de la demande

Tableau 3. Contexte administratif*

Objet	Description
Traitement	BAVENCIO (avélumab), solution à diluer, est un anticorps monoclonal humain dirigé contre le ligand de la protéine de mort programmée 1 (protein programmed death-ligand 1). La dose recommandée en monothérapie est de 800 mg à administrer par voie intraveineuse pendant 60 minutes toutes les deux semaines. L'administration d'avélumab doit être poursuivie selon le schéma recommandé jusqu'à la progression de la maladie ou l'apparition d'une toxicité inacceptable
Laboratoire	Merck Serono (co-développement avec Pfizer)
Domaine thérapeutique	Antinéoplasiques et immunomodulateurs Classification ATC : L01XC31 selon la classification WHO 2020
Motif de l'examen	Extension d'indication
Listes concernées	Liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services publics
Indication de l'AMM	AMM centralisée en date du 21/01/2021 Monothérapie pour le traitement d'entretien de première ligne des patients adultes atteints de carcinome urothélial à un stade localement avancé ou métastatique, dont la maladie n'a pas progressé après la chimiothérapie à base de platine
Indication demandée au remboursement	Identique à celle de l'AMM. Monothérapie pour le traitement d'entretien de première ligne des patients adultes atteints de carcinome urothélial à un stade localement avancé ou métastatique, dont la maladie n'a pas progressé après la chimiothérapie à base de platine
SMR revendiqué	Important
ASMR revendiquée	Une amélioration du service attendu modérée (ASMR III) <i>versus</i> les soins de support
Statut particulier	Dans l'indication revendiquée, avélumab bénéficie du statut de « médicament présumé innovant », accordé par le Bureau de la Commission de la Transparence de la HAS le 21 juillet 2020
ATU ou RTU	L'utilisation de avélumab est autorisée en France dans le cadre d'une autorisation temporaire d'utilisation (ATU) de cohorte d'extension d'indication depuis juillet 2020, uniquement chez les patients présentant un score ECOG 0 ou 1. La prise en charge des patients est effective depuis la publication au JO le 13 octobre 2020.
Prix revendiqué	856,99 € TTC par boîte d'un flacon de 10 ml (20mg/ml)
Population cible	Population cible : comprise entre 1 950 et 4 450 patients par an
Dépense moyenne/patient	Dépense moyenne par patient : █████ € par patient par mois
Chiffre d'affaire (CA) annuel	CA dans l'indication : █████ € TTC par an (à 2 ans)
Commercialisation et prise en charge à l'étranger dans l'indication, telle que déclarée par l'industriel	Allemagne : non commercialisé, non remboursable Espagne : non commercialisé, non remboursable Italie : non commercialisé, non remboursable Royaume-Uni : non commercialisé, non remboursable

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

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

Tableau 4. Contexte clinique

Objet	Description (source industrielle)
Mécanisme d'action du produit évalué	L'avélumab est un anticorps monoclonal humain dirigé anti-PD-L1 (<i>protein programmed death-ligand 1</i>).
Pathologie concernée	<p>Les carcinomes urothéliaux (ou carcinomes à cellules transitionnelles) sont des tumeurs qui se développent à partir des épithéliums transitionnels (ou urothéliums) revêtant les voies excrétrices.</p> <p>La maladie de l'urothélium peut donc toucher de manière synchrone ou métachrone calices, bassinets, uretères, vessie et urètre. La vessie est touchée préférentiellement en raison de la surface importante de l'urothélium et du temps de contact prolongé avec les carcinogènes urinaires, mais le reste de la voie excrétrice inférieure (urètre) (<1%) et les voies excrétrices supérieures (uretères, bassinets, calices) (5-10%) peuvent également être touchées.</p> <p>D'après le dernier rapport de l'Institut National du Cancer (INCa) publié en 2019, le nombre de cas incidents du cancer de la vessie en France est estimé à 13 074 en 2018 dont 81 % chez l'homme. Par son incidence, le cancer de la vessie se situe au 4^e rang des tumeurs solides diagnostiquées chez l'homme et au 14^e rang chez la femme. Les tumeurs de la vessie sont le plus souvent des carcinomes urothéliaux (90 % des cas) et plus rarement des formes rares de type épidermoïde, adénocarcinome, carcinome à petites cellules ou sarcome (10 % des cas).</p> <p>En lien avec une symptomatologie souvent non spécifique, le diagnostic est souvent retardé avec un âge médian au diagnostic de 73 ans chez l'homme et 78 ans chez la femme.</p> <p>Le taux d'incidence standardisé sur la population mondiale en 2018 est respectivement chez l'homme et la femme de 14,3 et 2,4 pour 100 000 personnes-années.</p>
Prise en charge thérapeutique	<p>La prise en charge thérapeutique de première ligne du carcinome urothélial à un stade localement avancé ou métastatique repose sur la chimiothérapie à base de sels de platine (recommandations de l'ESMO, 2019). Cependant, la toxicité cumulative des chimiothérapies limitait leur utilisation. Il n'existe pas de consensus sur le nombre optimal de cycles de chimiothérapie qui est de 6 cycles maximum. Lorsque la chimiothérapie ne peut plus être utilisée (toxicité ou nombre de cycles maximal atteint), les patients en maladie stable ou en réponse objective sont suivis de manière régulière (soins de support : toutes interventions permettant la gestion de la douleur et des symptômes pour maintenir le bien être du patient) jusqu'à la progression de la maladie (approche « <i>watch and wait</i> »). Il n'existe pas de traitement d'entretien validé et recommandé.</p> <p>Les recommandations de l'ESMO de 2019 ont été actualisées en 2020 suite à la publication des résultats de l'étude JAVELIN BLADDER 100, et recommandent désormais l'avélumab en traitement d'entretien chez les patients répondeurs ou en maladie stable après une première ligne de chimiothérapie à base de sels de platine.</p>
Place revendiquée dans la stratégie thérapeutique	L'avélumab est un traitement d'entretien de première ligne des patients adultes atteints d'un carcinome urothélial à un stade localement avancé ou métastatique, dont la maladie n'a pas progressé après la chimiothérapie à base de platine.

Tableau 5. Essais cliniques en cours

L'industriel ne fait pas mention dans son dossier d'essais cliniques en cours concernant avélumab. En revanche, dans son avis de mars 2021, la CT mentionne des programmes d'études concernant avélumab, dans l'indication évaluée et dans d'autres indications.

Nom	Schéma de l'étude	Disponibilité des données
Dans l'indication évaluée		
AVENANCE	Étude observationnelle dont l'objectif est d'évaluer l'efficacité en vie réelle d'avélumab (incluant des patients traités dans le cadre de l'ATU) utilisé en traitement de maintenance de 1re ligne chez les patients atteints d'un carcinome urothélial localement avancé ou métastatique qui n'ont pas progressé après une chimiothérapie d'induction à base de platine.	2024
Dans d'autres indications		
JAVELIN Merkel 200	Étude de phase II, multicentrique, réalisée en ouvert, évaluant avélumab chez les patients atteints d'un carcinome à cellules de Merkel métastatique (1L/2L+).	
JAVELIN Renal 101	Étude de phase III, randomisée, en ouvert, évaluant avélumab en association avec axitinib (INLYTA) versus une monothérapie par sunitinib (SUTENT) en 1re ligne de traitement des patients avec un carcinome rénal avancé.	
JAVELIN Lung 100	Étude de phase III, randomisée, en ouvert, évaluant avélumab versus un traitement à base de platine en termes de survie sans progression chez les patients avec un CBPNPC PD-L1+ métastatique ou récidivant n'ayant pas été précédemment traités (1L).	
JAVELIN Lung 101	Étude de phase Ib/II non randomisée, en ouvert, évaluant avélumab associé à crizotinib ou PF-064663922 chez les patients atteints d'un CBPNPC localement avancé ou métastatique.	

3. Complément B. Tableaux de synthèse

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

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEESP	Réserve
Objectif		
L'objectif est d'évaluer l'efficacité de l'avélumab en monothérapie pour le traitement d'entretien de première ligne des patients adultes atteints de carcinome urothélial à un stade localement avancé ou métastatique, dont la maladie n'a pas progressé après la chimiothérapie à base de platine	L'objectif est cohérent avec la demande de remboursement et avec l'AMM.	Aucune
Choix structurants		
Type d'analyse : ACE + ACU	Conforme	Aucune
Perspective : Collective (Assurance Maladie, patients et complémentaires santé) <i>Analyse de sensibilité</i> : aucune	Conforme	Aucune
Horizon temporel : déterminé, fixé à 10 ans <i>Analyse de sensibilité</i> : 5 ans (RDCR +23,8%), 15 ans (RDCR -3,8%)	Acceptable au regard de l'âge moyen des patients de l'étude JAVELIN BLADDER 100 (67,5 ans), de l'évolution de la pathologie et de la survie des patients.	Aucune
Actualisation : 2,5% <i>Analyses de sensibilité</i> : 0% (RDCR -3,3%), 4,5% (RDCR +2,7%)	Conforme	Aucune
Population d'analyse : patients éligibles à un traitement d'entretien de première ligne des patients adultes atteints d'un carcinome urothélial à un stade localement avancé ou métastatique, dont la maladie n'a pas progressé après la chimiothérapie à base de platine <i>Sous-population d'analyse</i> : aucune sous-population d'analyse n'a été envisagée	Acceptable, la population d'analyse est cohérente avec l'objectif défini. La population d'analyse modélisée correspond à celle de l'indication validée par l'EMA dans la demande d'autorisation de mise sur le marché ainsi que dans la demande d'inscription de l'avélumab sur la liste des médicaments agréés aux collectivités et divers services publics. Il n'est pas attendu d'hétérogénéité des effets du produit, des coûts ou des options thérapeutiques dans une sous-population de l'indication (et notamment dans la sous-population des patients PD-L1 +).	Aucune
Options comparées – Intervention : BAVENCIO (avélumab)	Acceptable	

- Comparateurs : soins de support (toutes interventions permettant la gestion de la douleur et des symptômes pour maintenir le bien être du patient)

Analyses en scénario : NA

Séquences de traitements : NA

Analyses en scénario : NA

À ce jour, il n'existe pas d'alternative thérapeutique en entretien de la première ligne, ni de comparateurs médicamenteux ou non médicamenteux dans l'indication revendiquée. Aucun traitement n'est autorisé ou recommandé en traitement d'entretien de première ligne.

Lorsque la chimiothérapie ne peut plus être utilisée (toxicité ou nombre de cycles maximal atteints) même si la maladie n'a pas progressé (en présence d'une maladie stable ou en réponse objective), les patients sont suivis de manière régulière (soins de support) jusqu'à la progression de la maladie (approche « *watch and wait* »).

Modélisation

Population simulée : elle correspond à la population de l'étude JAVELIN BLADDER 100, incluant 700 patients.

Les principales caractéristiques de la population simulée sont :

Caractéristiques des patients	Avélumab + soins de support	Soins de support
Age moyen, année (écart type)	67,2 (9,52)	67,7 (9,20)
Proportion d'hommes	76 %	78,6 %
Site métastatique :	54,6 %	54,6 %
- Viscéral	45,4 %	45,4 %
- Non viscéral		
Meilleure réponse en 1^{re} ligne		
Réponse complète ou partielle	72,3 %	72,0 %
Maladie stable	27,7 %	28,0 %
1^{re} ligne de chimiothérapie		
Gemcitabine + Cisplatine	52,3 %	58,9 %

La transposabilité des caractéristiques de la population simulée à celles de la population qui sera traitée en France n'est pas complètement assurée, en raison de l'absence de patients inclus dans l'essai JAVELIN BLADDER 100 avec un score ECOG > 1. Cette différence, bien que communément observée dans les essais cliniques en oncologie, ajoute de l'incertitude sur la transposabilité du résultat en pratique courante.

En situation métastatique, la prise en charge en 1^{re} ligne actuelle peut reposer sur une association de chimiothérapie : cisplatine + gemcitabine (pour les patients éligibles au cisplatine), carboplatine + gemcitabine ou sur l'association HD-MVAC (méthotrexate + vinblastine + adriamycine + cisplatine). L'essai JAVELIN BLADDER 100 sur lequel repose l'analyse de l'efficacité ne porte que sur les patients traités en 1^{re} ligne par l'association cisplatine + gemcitabine ou carboplatine + gemcitabine : les résultats ne peuvent donc pas être étendus aux patients traités par une autre association qui représente selon les données d'ATU 5,3% des traitements de 1^{ère} ligne.

Réserve importante

Gemcitabine + Carbo- platine	42 %	34,9 %
Gemcitabine + Carbo- platine + Cisplatine	5,7 %	5,7 %
Inconnu	0	0,6 %

La revue systématique n'a pas permis d'identifier d'études permettant de comparer la transposabilité de la population d'analyse à la population française ou européenne. La transposabilité de la population simulée à la population française est discutée au regard des données de plusieurs études.

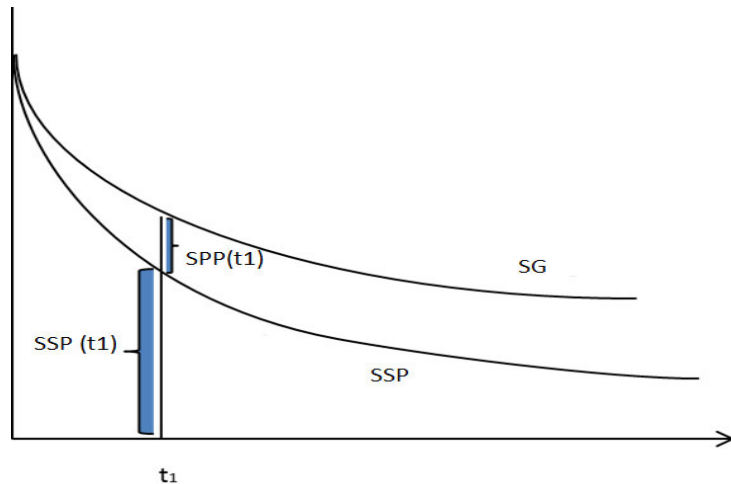
- Deux études reposant sur des patients recevant une chimiothérapie post-chirurgie :
 - l'étude de phase III GETUG/AFU V05 VESPER composée de 500 patients français atteints d'un carcinome urothélial localement avancé
 - l'étude clinique de phase II MAJA SOGUG réalisée en Espagne comparant la vinflunine aux soins de support en traitement d'entretien après une première ligne de chimiothérapie.
- Une étude rétrospective observationnelle (*chart review*) fondée sur des dossiers médicaux de patients âgés de 18 ans ou plus, portant sur une cohorte de patients atteints d'un carcinome urothélial avancé ayant suivi un traitement de première ligne à base de gemcitabine + un sel de platine sans progression de la maladie réalisée par l'Alliance Merck-Pfizer

Analyse en scénario : aucune

Modèle : Il s'agit d'un modèle de type « aire sous la courbe » ou « modèle de survie partitionnée » à trois états de santé : l'état survie sans progression, l'état post progression et le décès. Le modèle fait la distinction entre les patients sous traitement ou hors traitement.

Le modèle proposé est cohérent avec l'histoire naturelle de la maladie et le parcours des patients atteints d'un carcinome urothélial localement avancé ou métastatique.

Aucune



Événements intercurrents pris en compte

- Événements indésirables liés au traitement
 - évènements indésirables de grade 3 et plus (3+) sans fréquence minimale,
 - évènements indésirables de grade 1-2 susceptibles d'impacter la qualité de vie des patients : diarrhée et fatigue notamment,
 - évènements indésirables de grade 3+ d'origine immunologique fréquemment rencontrés chez les patients traités par un PD-L1.
- Arrêt de traitement : pris en compte au travers des courbes de durées de traitement
- Instauration d'un traitement actif post-progression : distribution issue de l'étude JAVELIN BLADDER 100

Sources : étude JAVELIN BLADDER 100 pour les bras avélumab + soins de support et soins de support, avis d'experts, résumé des caractéristiques du produit (RCP) d'avélumab.

Analyse de scenario : aucune

Gestion de la dimension temporelle

Durée de simulation : 10 ans (analyse de référence)

Cycles : le modèle est composé de cycles de 7 jours ; une correction de demi-cycle est appliquée

Hypothèses d'extrapolation

Les arrêts de traitement sont pris en compte au travers des courbes de durées de traitement (TTD) et non considérés comme des EI.

Aucune

Acceptable

Aucune

Le suivi médian des patients de l'étude JAVELIN BLADDER 100 (19,6 mois au cut-off du 21 octobre 2019) étant plus courte que l'horizon temporel du modèle économique (10 ans en analyse de référence), l'extrapolation de la SG, de la SSP et de la TTD est nécessaire.

- L'extrapolation des données de survie globale (SG) a été réalisée en supposant que les données observées dans l'essai JAVELIN BLADDER 100 suivent une fonction paramétrique théorique, permettant leur extrapolation au-delà de la période d'observation.
- La phase d'extrapolation commence lorsque la forme de la courbe de Kaplan-Meier se stabilise (32,89 mois pour la SSP et 36,34 mois pour la SG).
- Les données de survie globale (SG) des deux stratégies ont été extrapolées de manière dépendante (respect de l'hypothèse de risques proportionnels).
- Les données de survie sans progression (SSP) des deux stratégies ont été extrapolées de manière indépendante (non-respect de l'hypothèse de risques proportionnels).
- L'effet traitement relatif est supposé maintenu dans le temps.

Méthodes d'estimation des courbes de survie

Modélisation des courbes de survie :

1/ Courbes Kaplan-Meier de l'essai JAVELIN BLADDER 100

2/ Extrapolation par une fonction paramétrique ajustée sur les données de survie. La sélection de la distribution paramétrique pour l'analyse de référence a été effectuée selon les recommandations de Latimer : vérification de l'hypothèse de proportionnalité des risques, évaluation de la qualité de l'ajustement statistique, inspection visuelle et plausibilité clinique.

SG	
- Avélumab + soins de support	Loi Log-normal
- soins de support	
SSP	
- Avélumab + soins de support	Loi weibull
- soins de support	Loi log normal

Source : essai JAVELIN BLADDER 100

La méthodologie retenue pour modéliser les courbes de survie globale, de survie sans progression et de durée de traitement est conforme.

Aucune

Analyse en scénario : seconde, troisième, quatrième et cinquième meilleures lois retenues sur la base de l'inspection visuelle et du meilleur ajustement statistique

Méthodes d'estimation des événements intercurrents

Événement indésirable

- Pour chacun des EI, un taux d'occurrence par cycle est recalculé à partir du nombre total d'événements observés et la durée moyenne de suivi afin de prendre en compte la possibilité d'EI récurrents (cf. Tableau 6 du complément C).

Arrêt traitement :

- La modélisation des arrêts de traitement repose sur les données observées dans l'essai JAVELIN BLADDER 100 durant un suivi de 35,65 mois. Au-delà de l'essai, l'extrapolation est réalisée selon un modèle paramétrique.
- Le temps jusqu'à arrêt de traitement (TTD) des deux stratégies a été extrapolé de manière indépendante (non-respect de l'hypothèse de risques proportionnels).

TTD	
– Avélumab + soins de support	Gamma généralisé
– soins de support	log-logistique

Instauration d'un traitement actif post-progression :

- Les effets des traitements post-progression sur la survie et sur l'utilité ne sont pas pris en compte. Seuls les coûts sont impactés.
- La proportion de patients recevant un traitement post-progression est issue de l'étude JAVELIN BLADDER 100 pour chaque bras de traitement. La somme des proportions distribuées est supérieure à 100 % pour chaque bras de traitement car les patients sont susceptibles de recevoir plusieurs traitements à la fois.
- Il est considéré dans le modèle que 17,20 % et 72,90 % des patients reçoivent pembrolizumab en 2^e ligne dans les bras avélumab et soins de support respectivement, puisque c'est la seule immunothérapie disponible dans cette indication en France.

Traitement(s) administré en post-progression (2L+)	Traitements administrés en entretien	
		Avélumab + soins de support (N=145)
Immunothérapie		

La durée moyenne des EI est déterminée *via* les données de l'essai. La faible occurrence de la plupart des EI rend la détermination de leur durée fragile. L'impact de ce paramètre sur le résultat n'a pas été documentée du fait de l'absence de données disponibles dans la littérature pour illustrer la durée des EI chez des patients atteints d'un carcinome urothélial localement avancé ou métastatique et traités par avélumab ou un autre anti PD-L1, en fonction du stade de gravité de l'EI.

La modélisation des arrêts de traitement est acceptable.

La nature des traitements administrés et leur fréquence d'utilisation sont issues de l'essai JAVELIN BLADDER 100 qui ne représente pas la pratique réelle en France. Il est notamment nécessaire de faire l'hypothèse que la proportion d'immunothérapie administrée aux patients en 2^e ligne s'applique entièrement à l'utilisation du pembrolizumab, seul médicament de cette classe autorisé en France dans cette indication.

L'utilisation de l'immunothérapie en 2^e ligne chez les patients ayant reçu avélumab en traitement d'entretien est limitée en raison du mécanisme d'action assez similaire de ces deux types de traitements. Cette modification du protocole actuel de 2^e ligne interroge sur les conséquences potentielles sur la survie des patients en post-progression. Ce point n'est pas discuté par l'industriel.

Réserve mineure

Réserve importante

Atezolizumab	2,10 % (3)	23,20 % (49)	
Nivolumab	0 % (0)	8,50 % (18)	
Pembrolizumab	15,20 % (19)	33,60 % (71)	
Durvalumab	0 % (0)	7,60 % (16)	
Chimiothérapie			
Cisplatine	20,00 % (29)	9,90 % (21)	
Carboplatine	31,70 % (46)	17,10 % (36)	
Gemcitabine	42,10 % (61)	25,10 % (53)	
Paclitaxel	33,10 % (48)	19,40 % (41)	
Vinflunine	25,50 % (37)	8,10 % (17)	
Total	170 %	153 %	

Validation

Validation interne :

- validation de la structure du modèle, des formules et des données d'entrée du modèle par un évaluateur interne à la société responsable du développement du modèle mais n'ayant pas participé à la programmation initiale ;
- validité apparente testée dans le cadre d'un comité scientifique (experts externes en économie de la santé, en HTA et en statistiques : spécifications du modèle ; résultats du modèle provisoire afin de s'assurer que le modèle était conforme aux exigences et aux normes du NICE ;
- vérification de la concordance entre les données d'entrées spécifiques au contexte français dans le modèle et les données des sources mentionnées effectuée par une personne externe au département en charge des dossiers CEESP au sein de la société en charge de l'adaptation du modèle, indépendant de l'équipe qui a travaillé sur le dossier.

Validation externe : validation externe des données cliniques et des données en vie réelle pour garantir la validité clinique. Deux études ont été identifiées pour valider le bras soins de support :

- une étude du Leeds Cancer Center (LCC),

L'industriel propose une validation externe avec des publications qu'il a utilisées par ailleurs pour choisir la loi paramétrique de ce fait la validation externe avec les mêmes publications devient caduque.

De plus, l'industriel ne présente pas les caractéristiques des patients de ces deux études afin de vérifier que les patients de l'essai soient comparables.

Réserve mineure

- une étude de l'organisation européenne pour la recherche et le traitement du cancer (EORTC).

Validation croisée : aucun autre modèle validé, français ou étrangers portant sur les mêmes interventions, n'a été identifié, rendant impossible la réalisation d'une validation croisée.

Estimation de l'utilité

Données d'utilité

- Sources de données : étude Javelin BLADDER 100.

Les données de qualité de vie ont été recueillies à l'inclusion puis au premier jour de chaque cycle de traitement (4 semaines), à la fin du traitement/du retrait du consentement, et lors de visites de suivi à 30, 60 et 90 jours à partir du questionnaire EQ-5D-5L. Des données ont également été recueillies lors de visites non programmées.

Le recueil des questionnaires pendant le traitement avait lieu jusqu'à progression de la maladie ou jusqu'au décès, jusqu'à perte de vue, ou retrait du consentement.

L'analyse de l'utilité a considéré tous les individus ayant une utilité EQ-5D-5L disponible à l'inclusion, et au moins une utilité EQ-5D-5L de suivi (c'est-à-dire après l'évaluation à l'inclusion).

- Scores d'utilité introduits dans le modèle (analyse de référence)

Les valeurs d'utilités intégrées dans la modélisation ont été estimées à l'aide d'un modèle statistique multivarié dont les covariables sont l'utilité à l'inclusion, la progression et la pré-progression. Un terme intercept aléatoire pour chaque patient a été inclus dans les modèles de régression pour tenir compte des observations répétées pour chaque patient

Synthèse des données d'utilité de l'avélumab + soins de support et de la stratégie soins de support

État de santé	Valeur d'utilité	Source
Population totale		
SSP	0,894 (0,883 ; 0,905)	JAVELIN BLADDER 100
SPP	0,840 (0,828 ; 0,852)	JAVELIN BLADDER 100

Les scores d'utilité estimés à partir d'un modèle linéaire à effets mixtes en analyse de référence sont statistiquement robustes. L'analyse de sensibilité reposant sur des données brutes aboutit à un RDCR inférieur (-3,08%) qui semble plus conservateur. Le choix de fonder l'analyse de référence sur des mesures d'utilité plus robustes et entraînant un RDCR moins conservateur est acceptable.

Les désutilités liées aux événements indésirables ne sont pas spécifiques du cancer urothélial.

L'industriel n'a pas proposé d'éléments de discussion sur l'impact des données manquantes (absence de réponse au questionnaire de qualité de vie à chaque date programmée) sur le RDCR et notamment dans l'état post-progression dans lequel le poids des données manquantes augmente.

L'estimation des utilités post-progression repose sur une méthodologie fragile conduisant une surestimation des QALY (et donc une sous-estimation du RDCR) en raison notamment du nombre de réponses aux questionnaires plus faible dans l'état post-progression. L'impact sur le RDCR reste néanmoins limité : +7,9% pour une diminution de 20% des valeurs d'utilités en post-progression.

À défaut de données disponibles dans la littérature pour identifier une source alternative pour la durée d'application de la désutilité associée aux événements indésirables, l'industriel a proposé une analyse en scénario portant sur la variation conjointe de toutes ces durées d'événements indésirables de $\pm 20\%$. Cette variation de $\pm 20\%$ appliquée à des durées n'a pas de fondement (cf. réserve mineure mentionnée plus haut sur la durée moyenne des EI)

Aucune

Réserve mineure

Réserve mineure

Données de désutilité

- Sources de données : les désutilités issues des études de Beusterien, Nafees et Lloyds sont considérées pour les EI suivants : diarrhée, fatigue, anémie et rash ; la moyenne des désutilités des EI identifiées dans la littérature a été considérée pour les autres EI (augmentation de la lipasémie, amylasémie, diabète, nausée, vomissement, réaction au site d'injection, augmentation de la CPK, neutropénie, augmentation de la troponine T, hyperglycémie, hypophosphatémie, arthralgie, maux de tête).
- Les scores de désutilité introduits dans le modèle sont détaillés le tableau 7 du complément C

Analyses en scénarios : prise en compte d'une utilité sur une période proche du décès.

Les valeurs d'utilité proviennent de l'essai JAVELIN BLADDER 100 pondérées en utilisant l'algorithme crosswalk de van Hout et al. (2012), les réponses de l'EQ-5D-5L ont été associées aux réponses de l'EQ-5D-3L. Ces valeurs d'utilité ont également été pondérées en fonction de la progression et de la proximité du décès.

État de santé	Valeur d'utilité (IC 95%)	Source
Approche crosswalk et considérant uniquement la progression		
SSP	0,746 (0,731 ; 0,762)	JAVELIN BLADDER 100
SPP	0,667 (0,650 ; 0,684)	Approche crosswalk (Chevalier et al.)

Estimation des coûts intégrés dans le modèle

Le détail des coûts est présenté dans le tableau 8 du complément C.

Coût d'acquisition : les coûts d'acquisition des traitements pris en compte dans le modèle sont issus de la « Base des Médicaments et Informations Tarifaires » (BdM IT) de l'Assurance Maladie, ainsi que des publications du Journal Officiel (JO).

Coût d'administration : Les coûts d'administration ont été estimés à partir du coût moyen d'un séjour pour « chimiothérapie en séance » (GHM 28Z07Z, hors coût de structure) de l'ENC pondéré par le nombre de séjours dans les établissements de santé publics et privés rapporté par ScanSanté.

Coût de transport : le modèle prend en compte un coût de transport de 54,04€ quel que soit le bras (moyenne des coûts de transport supportés non seulement par l'assurance maladie obligatoire mais également par les patients). Le coût moyen d'un aller-retour

Coût d'acquisition des soins de support : la détermination des traitements concomitants se fonde sur les 10 premières catégories de traitement par ordre de fréquence du bras avélumab. Il aurait été plus pertinent que cette détermination repose sur le bras soins de support puisque la prise d'avélumab peut modifier la prise de traitement concomitant. En effet, si on prend l'exemple de la classe ophtalmologique, on retrouve 70% des patients qui ont recours à un médicament de cette classe dans le bras avélumab contre environ 40% dans le bras soins de support. De plus, il est considéré pour la valorisation du coût du traitement par catégorie qu'il correspond au médicament le plus vendu de cette classe d'après la base de données de l'assurance maladie. Cette hypothèse peut avoir un impact sur la détermination du coût puisque selon les catégories, la diversité des médicaments existants et leurs coûts associés peuvent être très variables. Ces différentes hypothèses rendent la

Réserve mineure

remboursé a été calculé à partir du rapport de la Commission des Comptes de la Sécurité sociale de 2016¹ et de la Cour des Comptes de 2012².

Coût des événements indésirables : selon la définition de la *Common Terminology Criteria for Adverse Events* (CTCAE) de l'Institut National contre le Cancer, les EI de grade 3+ sont des événements qui entraînent une hospitalisation. De ce fait, la valorisation de la prise en charge des EI de grades 3 ou plus, a été réalisée sur l'hypothèse d'un recours systématique à une hospitalisation. Les EI de grade 1-2 ayant un impact sur la qualité de vie des patients et sur les consommations de ressources ont également été intégrés. D'après la revue systématique de la littérature réalisée, aucune étude permettant de valoriser le coût des EI de grade 1-2 (diarrhée et fatigue) dans le carcinome urothélial localement avancé ou métastatique n'a été identifiée. De fait, une revue ad hoc des publications dans d'autres indications a été réalisée et a permis d'identifier la publication de Vouk *et al* (2016). Il s'agit d'une étude visant à estimer le coût et le fardeau économique des principaux événements indésirables liés au traitement du mélanome métastatique dans cinq pays, dont la France. Les données sur les ressources médicales associées aux EI ont été collectées par deux tours de panel Delphi en aveugle.

Coût de suivi des patients : la fréquence des consultations prises en compte dans le modèle pour chaque médecin s'appuie sur les informations identifiées dans le guide ALD de la HAS relatif au cancer de la vessie et les recommandations de l'INCa en cancérologie urologique. Ces fréquences ont été discutées et adaptées selon le retour des experts cliniciens consultés lors des comités scientifiques et via le questionnaire clinicien.

Coût du traitement actif en post progression : les coûts de traitements post-progression (2L+) sont intégrés sous la forme d'un panier de traitements composé des traitements post-progression de l'étude JAVELIN BLADDER 100. À noter que les patients dans l'essai JAVELIN BLADDER 100 pouvaient recevoir une immunothérapie correspondant à atezolizumab, pembrolizumab, durvalumab et nivolumab en deuxième ligne. En France, seul pembrolizumab est remboursé dans cette indication. De fait les proportions de patients recevant atezolizumab, nivolumab et durvalumab ont été reportées sur pembrolizumab.

Coût des soins palliatifs : les coûts ont été dérivés à partir des données de l'ENC 2017 pour les structures MCO et EHPAD et à partir des données de l'ENC de 2018³ pour les structures SSR et HAD. Ces coûts ont ensuite été pondérés à partir d'une publication de

détermination du coût d'acquisition des soins de support fragile. Les analyses de sensibilité montrent qu'en considérant un coût d'acquisition des soins de support nul, le RDCR est augmenté de 0,3%. Malgré une méthodologie fragile de détermination du coût d'acquisition des soins de support, l'impact sur le RDCR reste minime.

Coût des transports : les hypothèses formulées par l'industriel sur la répartition des coûts de transport (remboursés / non remboursés) pourraient sous-estimer le coût moyen. En effet, dans l'analyse, seuls 36% des patients en ALD utilisent un mode de transport remboursé. Cette proportion pourrait s'avérer beaucoup plus importante au regard de la croissance de ce secteur d'activité. Un choix plus conservateur en considérant que 100% des patients utilise un transport remboursé augmente le RDCR de 2%.

Coût des soins palliatifs : la distribution des lieux de décès selon les données de l'InVs repose sur la répartition des lieux de décès des patients atteints d'un cancer autre que les cancers du sein, du côlon, du poumon ou de la prostate. Cette répartition n'étant pas spécifique au cancer urothélial, une incertitude réside dans la détermination du coût de fin de vie.

Réserve
mineure

¹ Commission des Comptes de la Sécurité Sociale. Les Comptes de la Sécurité Sociale 2016. 195 https://www.securite-sociale.fr/files/live/sites/SSFR/files/medias/CCSS/2016/RAPPORT/CCSS-RAPPORT-JUIN_2016.pdf (2016).

² Cour des Comptes. Rapport sur l'application des lois de financement de la Sécurité sociale. 489–493 <https://www.ccomptes.fr/fr/publications/securite-sociale-2012> (2012).

³ Agence technique de l'information sur l'hospitalisation (ATIH). Référentiel national de coûts des prises en charges (ENC). <https://www.scansante.fr/applications/donnees-de-couts>.

l'Institut de Veille Sanitaire (InVS) de 2013⁴ reportant la distribution du lieu de décès en France puis validés lors de la réunion de comité scientifique par les experts cliniciens

Analyses de sensibilité :

- Diminution du prix d'avélumab de [REDACTED]
- Variation du prix des soins de support fondé sur a base des 10 premières classes de la classification anatomique, thérapeutique et chimique de niveau 2 (ATC2) du clinical study report (CSR) (prix nul ou augmentation de 100%),
- Variation de la distribution des traitements post-progression (prise en compte d'une fréquence de 80 % et 10 % de PD-L1 en post-progression respectivement pour le bras soins de support et avélumab+soins de support (et déduction des chimiothérapies équitablement en conséquence)).

Analyse de l'incertitude

Analyses en scénario :

- Horizon temporel
- Taux d'actualisation
- Changement des distributions pour l'extrapolation de la SG, la SSP et la TTD
- Non prise en compte des EI de grade 1-2
- Modèle d'utilité tenant compte de l'état de santé et du délai avant décès
- Changement de la méthode pour dériver les scores d'utilité
- Non prise en compte des désutilités liées aux EI
- Variation de la distribution des traitements post-progression
- Efficacité relative d'avélumab
- Variation du prix des soins de support
- Variation du prix d'avélumab
- Prise en compte d'une posologie variable en fonction du poids pour le coût d'acquisition d'avélumab
- Prise en compte de l'utilité de Keytruda pour l'estimation de l'utilité en post-progression
- Modélisation des courbes de survie à l'aide des extrapolations seules
- Prise en compte d'une proportion de patients en ALD ayant recours à un transport remboursé égale à 100 % Scores d'utilités par état de santé et par temps avant décès sur un délai de 120 jours
- Variation de 20 % du niveau d'utilité en pré et/ou post-progression

Acceptable

Aucune

⁴ Poulalhon, C., Rotelli-Bihet, L., Fagot-Campagna, A., Aubry, R. & Tuppin, P. Recours aux soins palliatifs hospitaliers des personnes décédées en 2013 en France selon leurs caractéristiques et pathologies. BEH (2017).

- Variation des durées des désutilités des EI
- Valorisation des utilités par les préférences françaises, sans ajustement des différentes spécifications du modèle linéaire mixte

Analyse de sensibilité déterministe sur les paramètres :

Chaque paramètre issu d'une estimation et inclus dans l'analyse de référence, a fait l'objet d'une analyse de sensibilité déterministe.

- Lorsqu'ils étaient disponibles, les intervalles de confiance du paramètre considéré ont été utilisés pour définir les bornes basse et haute de l'analyse de sensibilité (ex. paramètres de distribution des courbes de survie).
- Lorsqu'aucun intervalle de confiance n'était disponible, une variation de $\pm 10\%$ a été prise en compte et testée.

Analyse probabiliste :

- âge : loi normale
- pourcentage d'hommes : loi beta
- variables d'efficacité : décomposition de Cholesky
- variables de coûts : loi gamma
- variables d'utilité : loi beta
- variables de désutilité : loi uniforme
- distributions de traitement post-progression : loi beta
- temps sous IO ou SOC subséquent : loi gamma
- proportion d'EI : loi beta

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

Résultats de l'analyse de référence

Résultats

Résultats actualisés en termes de QALYs et d'années de vie gagnées (analyse de référence)

	Avélumab + soins de support	Soins de support	Incrément
Années de vie gagnées (total)	2,9126	2,1379	0,7747
Pré-progression	1,0161	0,5327	0,4834
Post-progression	1,8965	1,6052	0,2913
QALYs (total)	2,4918	1,8246	0,6672
Pré-progression	0,9084	0,4762	0,4322
Post-Progression	1,5931	1,3484	0,2447

Distribution des coûts par patient (analyse de référence)

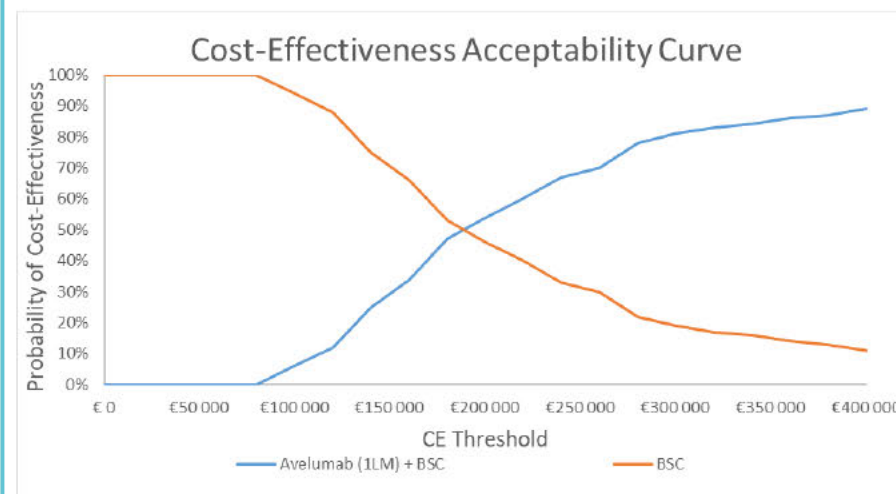
	Avélumab + soins de support	Soins de support
Coûts d'acquisition	██████████	██████████
Coûts d'administration	██████████	██████████
Coûts des événements indésirables	459 €	0,52 €
Coûts de suivi	4 777 €	3 084 €
Coûts du traitement actif en post-progression	9 661 €	30 085 €

Analyse probabiliste associée

La probabilité qu'avélumab + soins de support soit coût-efficace est de 81 % à un seuil de 300 000 €/QALY.

Jusqu'à une disposition à payer d'environ 187 697 €/QALY, c'est la stratégie soins de support qui maximise le bénéfice net. Au-delà de 187 697 €/QALY, c'est avélumab + soins de support qui maximise le bénéfice net.

Courbe d'acceptabilité de l'analyse de référence



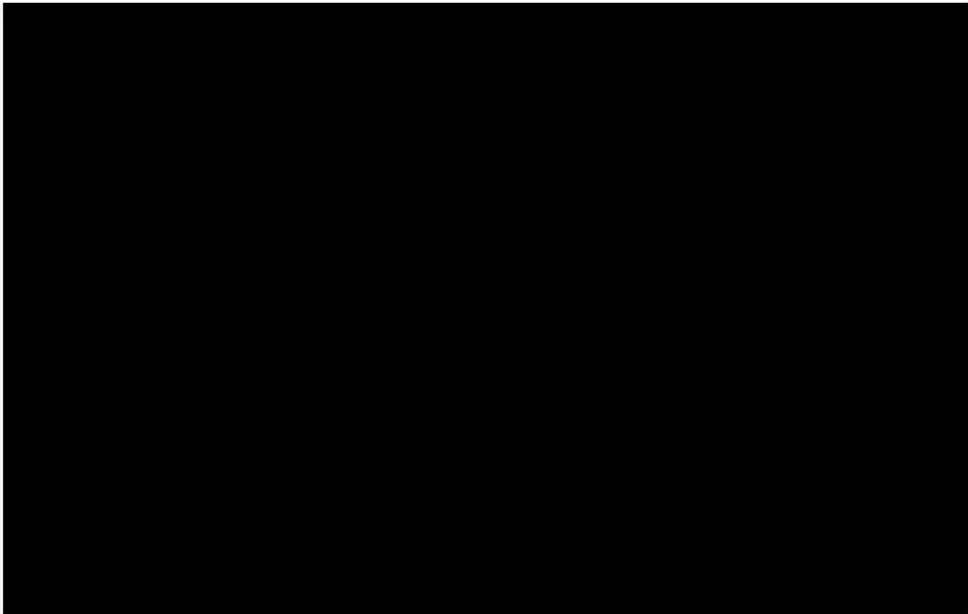
Coûts des soins palliatifs	5 905 €	6 256 €
Coût total	165 492 €	39 751 €

Résultats actualisés de l'analyse de référence (RDCR)

	Avélumab + soins de support vs soins de support
Années de vie gagnées (incrément)	0,7747
Années de vie gagnées en pré-progression (incrément)	0,4834
QALYs (incrément)	0,6672
Coûts (incrément)	125 741 €
RDCR (€/années de vie gagnées)	162 315 €
RDCR (€/QALY)	188 451 €

Variation du RDCR en fonction du prix

Variation de prix d'avélumab	Coûts incrémentaux (€)	RDCR (€/QALY)	Corrélation entre le coût d'acquisition d'avélumab et le RDCR.
Diminution du prix d'avélumab de [REDACTED]	119 363	178 892	
Diminution du prix d'avélumab de [REDACTED]	112 985	169 333	
Diminution du prix d'avélumab de [REDACTED]	106 607	159 774	



Analyse de l'incertitude

Principales hypothèses sources d'incertitude

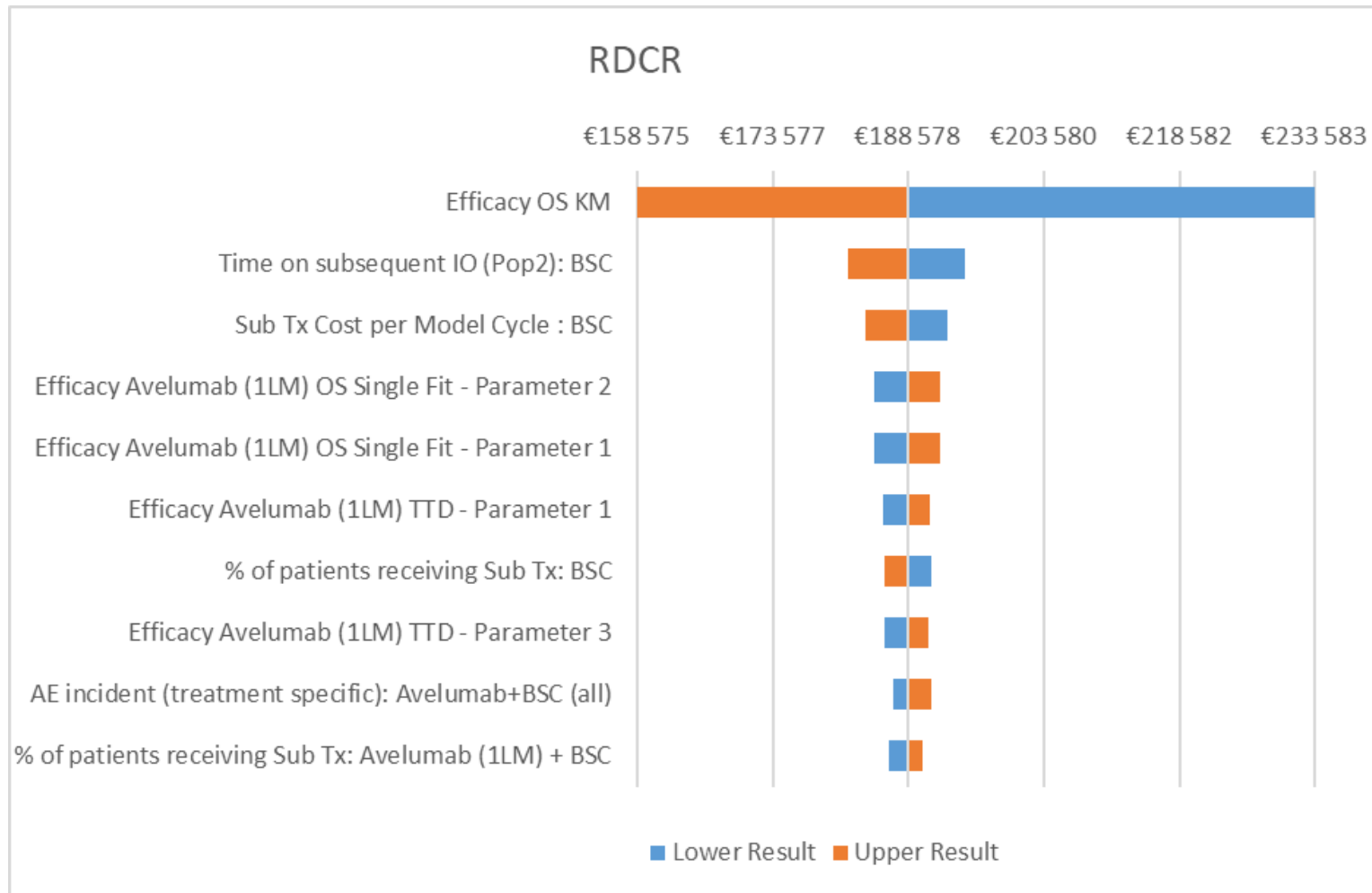
Les paramètres ayant le plus d'influence sur le RDCR sont :

- le paramètre d'efficacité correspondant à la KM de la SG,
- le temps sous immunothérapie en post-progression dans le bras soins de support,
- le coût des traitements de post-progression par cycle pour le bras soins de support,
- les paramètres d'efficacité d'avélumab pour la modélisation de la SG,
- les paramètres d'efficacité d'avélumab pour la TTD,
- la proportion de patients recevant un traitement de post-progression dans le bras soins de support,
- l'incidence des EI pour le bras avélumab+soins de support,
- et la proportion de patients recevant un traitement en post-progression dans le bras avélumab+soins de support.

Résultat de l'analyse de sensibilité déterministe (RDCR de l'analyse de référence : 188 451 €/QALY)

Paramètres	Valeur basse du RDCR (€/QALY)	Valeur haute du RDCR (€/QALY)	Étendue de la variation du RDCR (€/QALY)	% de variation valeur basse	% de variation valeur haute
Paramètre d'efficacité de la KM de la SG	158 575 €	233 583 €	75 008 €	-15,9%	23,9%
Temps sous immunothérapie en post-progression : bras soins de support	181 827 €	194 877 €	13 050 €	-3,5%	3,4%
Coût des traitements de post-progression par cycle : bras soins de support	183 848 €	192 857 €	9 009 €	-2,4%	2,3%
Efficacité d'avélumab pour la modélisation de la SG : paramètre 2	184 735 €	192 131 €	7 397 €	-2,0%	2,0%
Efficacité d'avélumab pour la modélisation de la SG : paramètre 1	184 792 €	192 069 €	7 277 €	-1,9%	1,9%
Efficacité d'avélumab pour la modélisation de la TTD : paramètre 1	185 727 €	190 953 €	5 226 €	-1,4%	1,3%
Proportion de patients recevant un traitement post-progression : bras soins de support	185 937 €	191 124 €	5 188 €	-1,3%	1,4%
Efficacité d'avélumab pour la modélisation de la TTD : paramètre 3	185 976 €	190 814 €	4 838 €	-1,3%	1,3%
Incidence des EI : bras avélumab + soins de support	186 834 €	191 055 €	4 221 €	-0,9%	1,4%
Proportion de patients recevant un traitement post-progression : bras avélumab + soins de support	186 365 €	190 216 €	3 851 €	-1,1%	0,9%

Résultat de l'analyse de sensibilité déterministe (RDCR de l'analyse de référence : 188 451 €/QALY)



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

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEESP	Réserve						
Objectif								
L'objectif de l'analyse d'impact budgétaire est d'estimer les conséquences financières annuelles sur les dépenses de l'Assurance Maladie de l'introduction de BAVENCIO (avélumab) en monothérapie dans le traitement d'entretien de première ligne du carcinome urothélial à un stade localement avancé ou métastatique, chez les patients dont la maladie n'a pas progressé après la chimiothérapie à base de platine	Conforme	Aucune						
Choix structurants								
Perspective : Assurance Maladie obligatoire <i>Analyse de sensibilité : aucune</i>	Conforme	Aucune						
Horizon temporel : 3 ans (2021-2023) Analyse en scénario : horizon temporel de 5 ans	Acceptable. Compte tenu des développements de nouveaux traitements en cours ou susceptibles d'être prochainement initiés dans cette indication (traitements de 1 ^{re} ligne notamment), l'estimation des résultats au-delà de 3 ans est incertaine. L'arrivée d'un nouveau traitement de 1 ^{re} ligne serait en effet susceptible de réduire la population éligible au traitement de maintenance par avélumab.	Aucune						
Actualisation : pas d'actualisation	Conforme	Aucune						
Comparateurs Les comparateurs sont similaires aux traitements envisagés pour l'analyse d'efficience. Stratégies thérapeutiques prises en compte	Acceptable	Aucune						
<table border="1"> <thead> <tr> <th>Traitement</th> <th>Posologie</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="2">Traitements d'entretien</td> </tr> <tr> <td>Avélumab</td> <td>800 mg par voie intraveineuse pendant 60 min toutes les deux semaines</td> </tr> </tbody> </table>	Traitement	Posologie	Traitements d'entretien		Avélumab	800 mg par voie intraveineuse pendant 60 min toutes les deux semaines		
Traitement	Posologie							
Traitements d'entretien								
Avélumab	800 mg par voie intraveineuse pendant 60 min toutes les deux semaines							

Soins de support (paracétamol, Lacrifluid 0,13%, chlorhexidine, amoxicilline, esomeprazole, polydexa, acide acétylsalicylique, lopéramide, prednisolone, tixocortol) 1 fois par mois

Traitements pris en compte dans le modèle pour la période post-progression

KEYTRUDA (pembrolizumab)	200 mg toutes les trois semaines
Protocole cisplatine + gemcitabine	
Cisplatine	70 mg/m ² - J1 ou J2
Gemcitabine	1000 mg/m ² - J1, J8 et J15
Protocole carboplatine + gemcitabine	
Carboplatine	AUC2 (52,1 mg) – J1, J8 et J15
Gemcitabine	1 000 mg/m ² - J1, J8 et J15
Protocole cisplatine + gemcitabine + paclitaxel	
Cisplatine	70 mg/m ² - J1
Gemcitabine	1 000 mg/m ² - J1 et J8
Paclitaxel	80 mg/m ² - J1 et J8
Protocole vinflunine	
JAVLOR (vinflunine)	320 mg/m² - J1

Populations

Population cible : patients adultes atteints de carcinome urothélial à un stade localement avancé ou métastatique, dont la maladie n'a pas progressé après la chimiothérapie à base de platine

Conforme

Aucune

Population cible

Projection de la population cible incidente d'avélumab

L'estimation de la population cible considérée en analyse de référence est conforme à celle définie par la CT dans son avis du 3 mars 2021 (4 450 patients par an).

Aucune

Projection de la population	Année 1 (2021)	Année 2 (2022)	Année 3 (2023)
Valeur maximale (analyse de référence)	4 450	4 495	4 539

Analyse en scénario : variation de la population cible incidente (valeur minimale de 1950 patients : diminution de l'AIB de 56,2%)

Projection de la population	Année 1 (2021)	Année 2 (2022)	Année 3 (2023)
Valeur minimale (analyse de scénario)	1 950	1 970	1 990

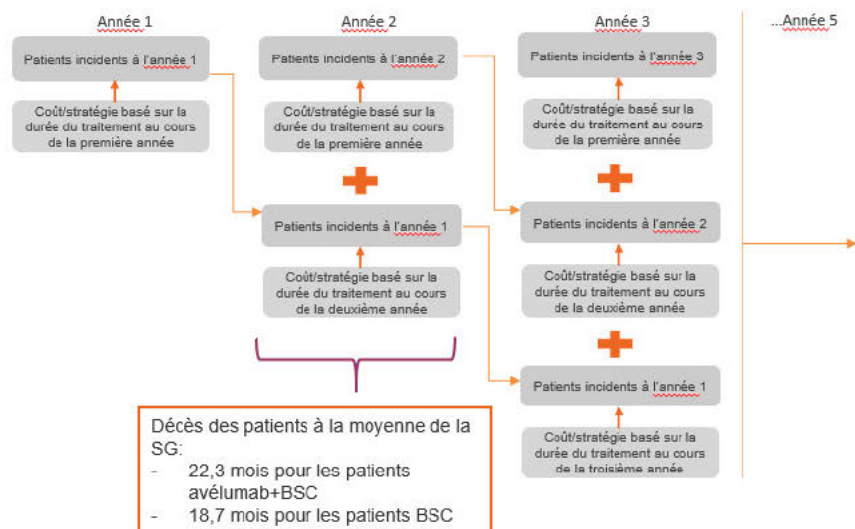
Modélisation

Modèle : le modèle d'impact budgétaire repose sur une approche à cohortes incidentes.

Sources des paramètres cliniques : les durées moyennes sous traitement, la survie globale (SG) et la survie sans progression (SSP) pour chaque bras sont issues des données cliniques de l'étude JAVELIN BLADDER 100 et estimées à partir des extrapolations des données de survie présentées dans le modèle d'efficience pour un horizon temporel de 3 ans.

Justification du choix du modèle argumentée.

Aucune



Scénarios comparés, parts de marché et population rejointe

L'analyse d'impact budgétaire compare deux scénarios pour le traitement du carcinome urothélial à un stade localement avancé ou métastatique :

- Un scénario « sans BAVENCIO (avélumab) » ;
- Un scénario « avec BAVENCIO (avélumab) ».

Sources des parts de marché : hypothèses émises par l'Alliance Merck-Pfizer

Distribution des parts de marché dans le scénario sans avélumab (analyse de référence)

	Année 1 (2021)	Année 2 (2022)	Année 3 (2023)
Avélumab	0,0 %	0,0 %	0,0 %
Soins de support	100 %	100 %	100 %
Total	100 %	100 %	100 %

- Le passage de la population cible à population rejointe est clairement présenté.
- Le rationnel des distributions de part de marché est explicité.

Aucune

Distribution des parts de marché dans le scénario avec avélumab (analyse de référence)

	Année 1 (2021)	Année 2 (2022)	Année 3 (2023)
Avélumab			
Soins de support			
Total	100 %	100 %	100 %

Analyses en scénario : prise en compte du contexte sanitaire lié à la covid-19 et modifiant les conditions de prise en charge des patients en oncologie (scénario « situation sanitaire normale » : augmentation de l'AIB de 7,3% ; « pandémie, crise sanitaire covid-19 » : diminution de l'AIB de 12,3%).

Modélisation de la population sous traitement

- Les patients entrent dans le modèle en recevant une stratégie d'entretien par avélumab + soins de support ou soins de support . Chaque année, les patients peuvent entrer en début d'année (janvier) ou à mi-année (juillet). A ces deux moments, le nombre de patients incidents annuel est divisé en deux de manière à obtenir des estimations totales plus réalistes.
- Le modèle suit les patients sur l'horizon temporel considéré, en tenant compte des durées moyennes de survie globale, de survie sans progression et de la durée moyenne de traitement de chaque stratégie thérapeutique.
- Après l'arrêt de la stratégie d'entretien, ou la progression (suivant l'évènement arrivant en premier), les patients peuvent recevoir des traitements post-progression (2L+). Le moment du décès est déterminé par la moyenne de la survie globale.

Estimation des coûts

Coûts pris en compte (identiques à ceux de l'analyse d'efficacité)

Les différents postes de coûts pris en compte sont ceux issus du modèle coût-efficacité. Seuls les coûts directs ont été pris en compte dans l'analyse, selon une perspective payeur (coûts engendrés pour l'Assurance maladie obligatoire) – Cf. Tableau 9 Complément D :

- Coût d'acquisition ;
- Coût d'administration ;
- Coût de transport des patients ;

La valorisation des coûts est cohérente avec la perspective retenue.

Aucune

- Coût de suivi des patients ;
- Coût de prise en charge des événements indésirables ;
- Coût de soins de fin de vie.

Analyses de sensibilité

Analyse de sensibilité déterministe : les paramètres pris en compte sont le coût mensuel des traitements en 1^{re} ligne d'entretien pour le bras avélumab + soins de support, la population incidente (en année 1 et en année 3), le nombre de patients recevant un traitement d'entretien en année 2, la durée du traitement en 1^{re} ligne d'entretien pour le bras avélumab + soins de support, la durée moyenne de la survie globale pour chacun des bras, la durée moyenne de la survie sans progression pour le bras soins de support, la proportion de patients recevant un traitement de post-progression pour le bras soins de support, le coût mensuel des traitements de post-progression pour le bras soins de support,

Analyses en scénario : elles ont porté sur l'horizon temporel, la durée sous traitement d'avélumab, la pénétration d'avélumab sur le marché, la population cible et le prix d'acquisition d'avélumab.

Le choix des bornes inférieures et supérieures des paramètres inclus dans l'AIB est justifié.

Aucune

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

Résultats de l'analyse d'impact budgétaire					Analyse de sensibilité		
Population rejointe					Analyse en scénario		
Population rejointe dans les scénarios sans et avec avélumab					Synthèse des résultats des analyses en scénario et variation de l'impact budgétaire anticipé <i>versus</i> l'analyse de référence		
Population rejointe	Année 1 (2021)	Année 2 (2022)	Année 3 (2023)	Total (A1 à A3)	Scénario	Impact budgétaire anticipé sur 3 ans (€)	% de variation versus analyse de référence
Scénario sans avélumab					Analyse de référence	██████████	NA
Population rejointe - Avélumab+ soins de support	0	0	0	0	Horizon temporel de 5 ans	██████████	+109,8 %
Population rejointe - soins de support	4 450	4 495	4 539	13 484			

Scénario avec avélumab				
Population rejointe – Avélumab + soins de support	■	■	■	■
Population rejointe - soins de support	■	■	■	■

Impact budgétaire

Synthèse des coûts totaux dans les scénarios sans et avec avélumab

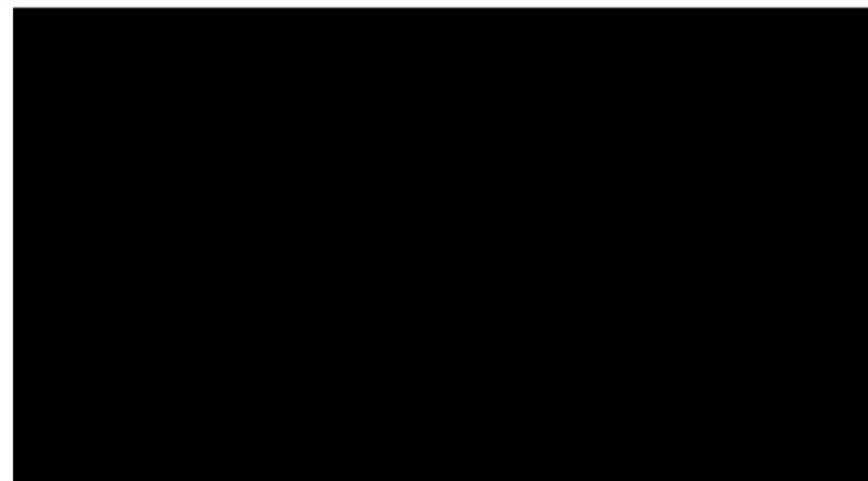
Effectifs cumulés (patients-années)	Année 1 (2021)	Année 2 (2022)	Année 3 (2023)	Total (A1 à A3)
Coûts totaux de l'analyse				
Scénario sans avélumab	■	■	■	■
Scénario avec avélumab	■	■	■	■

Impact budgétaire total de l'introduction d'avelumab dans la prise en charge du carcinome urothélial

Postes de coûts	Année 1 (2021)	Année 2 (2022)	Année 3 (2023)	Total (A1 à A3)
Impact budgétaire total tous postes confondus	■	■	■	■

Augmentation de 10 % de la durée sous traitement d'avelumab	■	+9,4 %
Pénétration rapide d'avelumab sur le marché	■	+7,3 %
Diminution de ■ du prix d'acquisition d'avelumab	■	-7,3 %
Pénétration lente d'avelumab sur le marché	■	-12,3 %
Diminution de 10 % de la durée sous traitement d'avelumab	■	-14,1 %
Diminution de ■ du prix d'acquisition d'avelumab	■	-14,6 %
Diminution de ■ du prix d'acquisition d'avelumab	■	-22,2 %
Valeur basse de la population cible (incidente)	■	-56,2 %

Analyses de sensibilité déterministe (cf. Tableau 10 Complément D) :



4. Complément C. Tableaux complémentaires de l'étude d'efficience

Tableau 6. Taux d'occurrence des événements indésirables intégrés dans le modèle. Source : rapport technique de l'industriel – Juillet 2021

Évènements indésirables de grade 3+	Avélumab + soins de support (N=344)				Soins de support (N=345)				Caractère
	n	%	Délai d'apparition moyen (écart-type), en jours	Durée moyenne (écart-type), en jours	n	%	Délai d'apparition moyen (écart-type), en jours	Durée moyenne (écart-type), en jours	
EI de grade 1-2									
Fatigue	38	11,0	Grade 1 : 52,5 (106,5) Grade 2 : 298,8 (238,7) Moyenne pondérée : 97	Grade 1 : 105,5 (182,4) Grade 2 : 43,8 (24,1) Moyenne pondérée : 94	0	0	NA	NA	Transitoire
Diarrhée	39	11,3	Grade 1 : 153,9 (211,1) Grade 2 : 138,4 (73,6) Moyenne pondérée : 151	Grade 1 : 25,4 (42,9) Grade 2 : 12,4 (12,7) Moyenne pondérée : 23	1	0,3	NA	NA	Transitoire
EI de grade 3+≥1%									
Anémie	2	0,6	Grade 3 : 126 (19,8)	Grade 3 : 8 (8,49)	0	0	NA	NA	Transitoire
Augmentation de la lipasémie	8	2,3	Grade 3 : 70 (35,71) Grade 4 : 223 (NR)	Grade 3 : 14,7 (8,9) Grade 4 : 3 (NR)	0	0	NA	NA	Transitoire
Augmentation de l'amylasémie	4	1,2	Grade 3 : 59,5 (46,68)	Grade 3 : 10,3 (4,04)	0	0	NA	NA	Transitoire
Nausée	1	0,3	Grade 3 : 1 (NR)	Grade 3 : 25 (NR)	0	0	NA	NA	Transitoire
Vomissement	1	0,3	Grade 3 : 1 (NR)	Grade 3 : 25 (NR)	0	0	NA	NA	Transitoire

Réaction au site d'injection	3	0,9	Grade 3 : 25 (41,57)	Grade 3 : 2 (1)	0	0	NA	NA	Transitoire
Augmentation de la CPK	2	0,6	Grade 3 : 29 (NR)	Grade 3 : 35 (8,49)	0	0	NA	NA	Transitoire
Neutropénie	1	0,3	Grade 3 : 16 (NR)	Grade 3 : 15 (NR)	0	0	NA	NA	Transitoire
Augmentation de la troponine T	1	0,3	Grade 3 : 29 (NR)	Grade 3 : 55,5 (46,95)	0	0	NA	NA	Transitoire
Hyperglycémie	2	0,6	Grade 3 : 62 (NR)	Grade 3 : 28,5 (20,51)	0	0	NA	NA	Transitoire
Hypophosphatémie	2	0,6	Grade 3 : 162 (168,29)	Grade 3 : 11 (5,66)	0	0	NA	NA	Transitoire
Arthralgie	1	0,3	Grade 3 : 251 (NR)	Grade 3 : 86 (NR)	0	0	NA	NA	Transitoire
Maux de tête	1	0,3	Grade 3 : 107 (NR)	Grade 3 : 7 (NR)	0	0	NA	NA	Transitoire
Prurit	1	0,3	Grade 3 : 78 (NR)	Grade 3 : 22 (NR)	0	0	NA	NA	Transitoire
Rash maculo-papulaire	1	0,3	Grade 3 : 36 (NR)	Grade 3 : 10 (NR)	0	0	NA	NA	Transitoire
Rash	1	0,3	Grade 3 : 27 (NR)	Grade 3 : 8 (NR)	0	0	NA	NA	Transitoire
Hypertension	2	0,6	Grade 3 : 9,5 (7,78)	Grade 3 : 6,5 (7,78)	0	0	NA	NA	Transitoire
EI de grade 3+≥1% d'origine immunologique (d'OI)									
Rash d'OI	1	0,3	Grade 3 : 27 (NR)	Grade 3 : 8 (NR)	0	0	NA	NA	Transitoire
Diabète d'OI	2	0,6	Grade 3 : 62 (NR)	Grade 3 : 28,5 (20,51)	0	0	NA	NA	Irréversible
Myosite d'OI	1	0,3	Grade 3 : 212 (NR)	Grade 3 : 20 (NR)	0	0	NA	NA	Transitoire
Erythème d'OI	1	0,3	Grade 3 : 13 (NR)	Grade 3 : 60 (NR)	0	0	NA	NA	Transitoire
Rash maculo-papulaire d'OI	1	0,3	Grade 3 : 36 (NR)	Grade 3 : 10 (NR)	0	0	NA	NA	Transitoire

Tableau 7. Scores de désutilité intégré dans le modèle. Source : rapport technique de l'industriel – Juillet 2021

Évènement indésirable	Désutilité*	SE	Source – Hypothèse/justification
Augmentation de la lipasémie	0,083	NA	Hypothèse
Augmentation de l'amylasémie	0,083	NA	Hypothèse
Anémie	0,115	NR	Lloyd, A., et al. (2006). Health state utilities for metastatic breast cancer. British journal of cancer, 95(6), 683-690, Hypothèse : présumée égale à la fatigue.
Rash d'origine immunitaire	0,032	0,012	Nafees, B., et al. (2008). Health state utilities for non small cell lung cancer. Health and quality of life outcomes, 6(1), 84.
Diabète mellitus de type 1 d'origine immunitaire	0,083	NA	Hypothèse
Diarrhée	0,103	NR	Lloyd, A., et al. (2006). Health state utilities for metastatic breast cancer. British journal of cancer, 95(6), 683-690.
Fatigue	0,115	NR	Lloyd, A., et al. (2006). Health state utilities for metastatic breast cancer. British journal of cancer, 95(6), 683-690.
Diarrhée de grade 1-2	0,080	0,020	Beusterien, K. M., et al. (2010). Population preference values for treatment outcomes in chronic lymphocytic leukaemia: a cross-sectional utility study. Health and quality of life outcomes, 8(1), 50.
Fatigue de grade 1-2	0,115	NR	Lloyd, A., et al. (2006). Health state utilities for metastatic breast cancer. British journal of cancer, 95(6), 683-690.
Nausée	0,083	NA	Hypothèse
Vomissement	0,083	NA	Hypothèse
Réaction au site d'injection	0,083	NA	Hypothèse
Augmentation de la CPK	0,083	NA	Hypothèse
Neutropénie	0,083	NA	Hypothèse
Augmentation de la troponine T	0,083	NA	Hypothèse
Hyperglycémie	0,083	NA	Hypothèse
Hypophosphatémie	0,083	NA	Hypothèse
Arthralgie	0,083	NA	Hypothèse
Maux de tête	0,083	NA	Hypothèse
Prurit	0,083	NA	Hypothèse
Rash maculo-papulaire	0,083	NA	Hypothèse
Rash	0,083	NA	Hypothèse
Hypertension	0,083	NA	Hypothèse

Myosite d'OI	0,083	NA	Hypothèse
Erythème d'OI	0,083	NA	Hypothèse
Rash maculo-papulaire d'OI	0,083	NA	Hypothèse

Tableau 8. Synthèse des coûts intégrés dans le modèle pour chaque poste de coûts, par bras de traitement.
Source : rapport technique de l'industriel – Juillet 2021

	Coûts (€)	Sources, hypothèses
Coût d'acquisition du traitement		
Avélumab	3 427,96 € par administration (soit une fois toutes les deux semaines)	Journal officiel RCP Protocole
Soins de support	37,83 € par administration (soit 1 fois par mois)	CSR de l'étude JAVELIN BLADDER 100 (catégories de traitements) Médic'AM (molécule la plus fréquente en volume) BdM_IT (prix) Base publique des médicaments (posologie) Recommandations
Coût d'administration		
Avélumab	413,07 € par administration	ScanSanté 2019 ENC 2017 v2019
Soins de support	0 € par administration	Non applicable
Coût de transport		
Avélumab	54,04 € aller-retour	Rapport de la Cour des Comptes 2012
Soins de support		Rapport de la Commission des Comptes de la Sécurité sociale en 2016 Rapport de l'IRDES 2011 Journal Officiel du 26 février 2020
Coût des événements indésirables		

Avélumab	Augmentation de la lipasémie : 671,63 € Augmentation de l'amylasémie : 671,63 € Anémie : 2 617,96 € Rash d'origine immunitaire, ou non : 2 105,52 € Erythème multiforme d'origine immunitaire : 2 105,52 € Rash maculo-papulaire d'origine immunitaire ou non : 2 105,52 € Diabète de type I d'origine immunitaire : 2 556,44 €	Etude JAVELIN BLADDER 100 Littérature ENC 2017 v2019
Soins de support	Myosite d'origine immunitaire : 2 345, 57 € Nausées et vomissements : 1 291,46 € Réaction au site d'injection : 3 564,41 € Augmentation des CPK : 671,63 € Neutropénie : 1 197,44 € Augmentation de la troponine T : 1 507,51 € Hyperglycémie : 2 556,44 € Hypophosphatémie : 2 926,07 € Arthralgie : 1 499,35 € Maux de tête : 1 203,30 € Hypertension : 2 523,26 € Diarrhée (grade 1-2) : 84,87 € Fatigue (grade 1-2) : 93,65 €	
Coût du suivi des patients		
Avélumab	Consultations médicales Médecin généraliste : 25,42 € Chirurgien urologue : 79,85 € Oncologue médical : 34,92 € Radiologue : 312,98 € Néphrologue : 145,34 € Médecin nucléaire : 239,25 € Radiothérapeute : 34,11 € Examens biologiques Hémogramme : 6,75 € Clairance de la créatinine : 1,62 € Ionogramme complet : 5,94 € ALAT/ASAT : 2,70 € Gamma GT : 1,62 € Plaquettes : 4,05 € Forfait technique : 9,72 €	Guide ALD de la HAS Recommandations de l'INCa Recommandations de l'ESMO TNB 2019 Avis d'experts Assurance maladie CCAM

	Actes techniques Scanner/tomodensitométrie : 106,22€ Urétrocystoscopie : 144,00 €	
Soins de support	Idem à l'exception de l'urétrocystoscopie : 96,12 €	
Coût du traitement actif en post-progression		
Avélumab	Pembrolizumab : 1 926,37 € par cycle Soit 5 525 € pour les immunothérapies (pembrolizumab) sur l'ensemble de la durée post-progression du bras avélumab+BSC (16,68 semaines) Paclitaxel : 586,44 € par cycle Gemcitabine : 879,66 € par cycle Cisplatine : 293,22 € par cycle Carboplatine : 879,66 € par cycle Vinflunine : 390,96 € par cycle Soit 16 018 € pour les chimiothérapies sur l'ensemble de la durée post-progression du bras avélumab+ soins de support (15,99 semaines)	Etude JAVELIN BLADDER 100 Journal Officiel BdM_IT
Soins de support	Pembrolizumab : 1 926,37 € par cycle Soit 35 275 € pour les immunothérapies (pembrolizumab) sur l'ensemble de la durée post-progression du bras BSC(25,12 semaines) Paclitaxel : 586,44 € par cycle Gemcitabine : 879,66 € par cycle Cisplatine : 293,22 € par cycle Carboplatine : 879,66 € par cycle Vinflunine : 390,96 € par cycle Soit 9 056 € pour les chimiothérapies sur l'ensemble de la durée post-progression du bras soins de support (16,60 semaines)	
Coût des soins palliatifs		
Avélumab	6 695,53 € par patient	ENC 2017 (MCO, EHPAD)
Soins de support		ENC 2018 (SSR, HAD) Institut de Veille Sanitaire (2013)

5. Complément D. Tableaux complémentaires de l'analyse d'impact budgétaire

Tableau 9. Dépenses prévisionnelles remboursées par l'Assurance Maladie en analyse de référence, par poste de coût pour la population étudiée. Source : rapport technique de l'industriel – Juillet 2021

Postes de coûts	Année 1 (2021)	Année 2 (2022)	Année 3 (2023)	Total (A1 à A3)
Scénario sans BAVENCIO (avélumab)				
Coûts totaux annuels tous postes confondus	██████████	██████████	██████████	██████████
Coûts d'acquisition	██████████	██████████	██████████	██████████
Coûts d'administration	€0	€0	€0	€0
Coûts de prise en charge des EI	€1 095	€1 106	€1 117	€3 317
Coûts de suivi du carcinome urothélial	€2 359 620	€2 467 296	€2 491 969	€7 318 886
Coûts de suivi des traitements post-progression	€657 819	€2 949 323	€3 110 878	€6 718 020
Coût d'acquisition et d'administration des traitements post-progression	€70 805 176	€317 453 932	€334 843 147	€723 102 254
Coût des soins de fin de vie	€0	€9 994 366	€20 088 676	€30,083 042
Scénario avec BAVENCIO (avélumab)				
Coûts totaux annuels tous postes confondus	██████████	██████████	██████████	██████████
Coûts d'acquisition	██████████	██████████	██████████	██████████
Coûts d'administration	€27 364 089	€38 700 802	€39 782 153	€105 847 044
Coûts de prise en charge des EI	€529 278	€575 607	€581 363	€1 686 248
Coûts de suivi du carcinome urothélial	€4 931 021	€6 550 278	€6 715 700	€18 196 998
Coûts de suivi des traitements post-progression	€241 872	€2 089 261	€2 414 942	€4 746 074
Coût d'acquisition et d'administration des traitements post-progression	€25 371 124	€162 751 123	€175 874 053	€363 996 301
Coût des soins de fin de vie	€0	€9 994 366	€20 088 676	€30 083 042

Tableau 10. Analyses déterministes sur les paramètres du modèle

Paramètres	Valeur de référence	Borne basse	Borne haute	Impact budgétaire – valeur basse (M€)	Impact budgétaire – valeur haute (M€)	% variation (valeur basse)	% variation (valeur haute)
Analyse de référence	-	-	-	██████		-	-
Coût mensuel des traitements en 1ère ligne d'entretien – Bras avélumab + BSC	██████	██████	██████	██████	██████	-14,87 %	+14,87 %
Population incidente - Année 3	████████████████████			██████	██████	-3,87 %	+3,87 %
Nombre de patients recevant un traitement d'entretien – Année 2	4 494,5	4 045,05	4 943,95	██████	██████	-3,13 %	+3,13 %
Durée du traitement en 1ère ligne d'entretien – Bras avélumab+BSC	11,82	10,64	13,00	██████	██████	-14,21 %	+9,47 %
Population incidente- Année 1	████████████████████			██████	██████	-2,99 %	+2,99 %
Durée moyenne de la survie globale – Bras BSC	19,06	17,15	20,97	██████	██████	+10,52 %	-10,32 %
Proportion de patients recevant un traitement de post-progression – Bras BSC	0,84	0,76	0,93	██████	██████	+9,85 %	-9,85 %
Coût mensuel des traitements de post-progression – Bras BSC	6 027,00 €	5 424,30 €	6 629,70 €	██████	██████	+9,76 %	-9,76 %
Durée moyenne de la survie sans progression – Bras BSC	6,72	6,05	7,39	██████	██████	-5,69 %	+6,17 %
Durée moyenne de la survie globale – Bras avélumab+BSC	22,49	20,24	24,74	██████	██████	-4,62 %	+2,68 %

Table des annexes

Annexe 1.	Documents supports	44
Annexe 2.	Échange technique avec l'industriel	45

Annexe 1. Documents supports

L'analyse critique évalue la recevabilité de l'évaluation économique au regard du :

- guide méthodologique de l'évaluation économique en vigueur (HAS, 2020) ;
- guide HAS de l'impact budgétaire (HAS, 2016).

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

- Rapport de présentation en vue d'une soumission à la CEESP (dépôt en décembre 2020) ;
- Rapport technique de l'évaluation économique de BAVENCIO (avélumab) dans le carcinome urothélial (dépôt en décembre 2020) ;
- Version électronique du modèle de l'analyse de l'efficience au format Excel (version de décembre 2020) ;
- Rapport technique de l'analyse d'impact budgétaire de BAVENCIO (avélumab) dans le carcinome urothélial (dépôt en décembre 2020) ;
- Version électronique du modèle de l'analyse de l'impact budgétaire au format Excel (version de décembre 2020) ;
- Réponses aux questions techniques adressées le 7 juillet 2021 ;
- Rapport technique de l'évaluation économique de BAVENCIO (avélumab) dans le carcinome urothélial (version actualisée déposée le 26 juillet 2021) ;
- Rapport technique de l'analyse d'impact budgétaire de BAVENCIO (avélumab) dans le carcinome urothélial (version actualisée déposée le 26 juillet 2021) ;
- Version électronique du modèle de l'analyse de l'efficience au format Excel (version actualisée déposée le 26 juillet 2021) ;
- Version électronique actualisée du modèle de l'analyse de l'impact budgétaire au format Excel (version actualisée déposée le 26 juillet 2021).

Des documents complémentaires ont également été fournis dans le dossier :

- Bibliographies du rapport de présentation et des rapports techniques.

Annexe 2. Échange technique avec l'industriel

Avertissements

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

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

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

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

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

Tout dossier incomplet entraînera sa suspension.

Analyse d'efficience

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

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

Tableau 1. Principaux éléments d'attention

Choix de l'industriel	Modification recommandée	Question
Application des courbes paramétriques dès le début de la modélisation	Utiliser les courbes de Kaplan-Meier sur toute la durée pour laquelle elles sont disponibles puis les courbes paramétriques après la durée de l'essai	Q9
Durée des EI issue de l'essai JAVELIN BLADDER 100	Utiliser la durée des EI issue de la littérature, notamment pour les EI avec une faible occurrence dans l'essai	Q11
Estimation des utilités par un modèles linéaires à effets mixtes,	Utilisation des valeurs d'utilité obtenues directement après valorisation par les préférences françaises	Q12
Calcul du coût d'administration	Revoir le calcul du coût d'administration	Q23

Pourcentage de patients souffrant de cancer utilisant un transport remboursé	Ne pas considérer un tel pourcentage non actualisé et en faveur du produit	Q24
Suivi des patients selon les recommandations des experts	Utiliser les données de suivi des patients (consultation, acte biologique, acte technique) issues de recommandations de la HAS et de l'INCa	Q25
Non prise en compte des lieux de fin de vie catégoriser dans « autres lieux de décès »	La repondération de la distribution des lieux de fin de vie afin de ne pas prendre en compte la catégorie « autres lieux de décès » ne correspond pas à la réalité : il vaut mieux la conserver et ne pas la valoriser ou proposer une méthode de valorisation alternative	Q27

Certaines analyses de sensibilité supplémentaires pourraient améliorer l'exploration de l'incertitude au regard de l'évaluation déposée initialement, notamment celles qui sont reportées dans le Erreur ! Source du renvoi introuvable. ci-dessous. Les questions posées peuvent amener l'industriel à proposer d'autres analyses de sensibilité que celles proposées, s'il le juge pertinent.

Tableau 2. Analyses de sensibilité supplémentaires (liste non exhaustive)

Principales analyses de sensibilité souhaitées	Question
Prise en compte des caractéristiques de la population d'ATU pour définir la population simulée	Q7
Analyse en scénario prenant en compte un délai de 120 jours (délai de fin de vie usuellement retrouvé dans la littérature)	Q14
Analyse de sensibilité déterministe faisant varier les scores d'utilité de +/- 20% pour les états pré et post progression	Q19
Variation de la proportion de patients traités par immunothérapie en 2e ligne	Q26

Généralités

1. Pourquoi ne pas avoir utilisé les données de la cohorte française COBlanCE ? Cela aurait permis de disposer de données en pratique courante, nécessaires pour valider le modèle, utiles pour renseigner les caractéristiques de la population d'analyse, les traitements administrés actuellement (en 1re ligne et en post progression), ainsi que le suivi des patients.
2. Documents mentionnés par l'industriel à fournir :
 - Les recommandations du Comité de Cancérologie de l'Association Française d'Urologie correspondant à la mise à jour de celles de 2018 sur la prise en charge de 1re ligne du carcinome urothélial localement avancé ou métastatique (attendues en décembre 2020).

- Les données d'ATU postérieures à celles correspondant à la période du 3 juillet au 2 novembre 2020 transmises par l'industriel. Il est en effet précisé qu'un premier rapport d'analyse des données récoltées dans le cadre de l'ATU (caractéristiques des patients traités, modalités d'utilisation du médicament, données d'efficacité et de tolérance) est attendu en mars 2021.
 - Les données de tolérance de l'avélumab issues des Periodic Benefit-Risk Evaluation Reports.
3. Pourriez-vous **justifier l'utilisation d'une posologie fixe** (800 mg toutes les deux semaines, quel que soit le poids du patient), en particulier considérant les patients de moins de 80 kg pour lesquels une dose inférieure à 800 mg toutes les 2 semaines serait appliquée ? Pourriez-vous proposer en analyse de sensibilité l'utilisation de la posologie prévue dans le protocole de l'étude pivot (en mg/kg) ?
4. **Population d'analyse :**
- Seuls les patients avec un score ECOG 0 ou 1 ont été inclus dans l'essai, alors que cette restriction n'est pas reprise dans l'indication du produit. Pourriez-vous indiquer la proportion que représentent les patients avec un score ECOG 0 ou 1 dans l'ensemble de la population cible ? Est-il attendu qu'une part importante des patients ait un score ECOG > 1 ? Quel serait l'impact sur l'analyse d'efficacité d'inclure des patients avec un score ECOG > 1 ?
 - En situation métastatique, la prise en charge en 1re ligne actuelle repose sur une association de chimiothérapie ou sur HD-MVAC (méthotrexate + vinblastine + adriamycine + cisplatine). L'essai JAVELIN BLADDER 100 sur lequel est fondée l'analyse de l'efficacité ne porte que sur les patients traités en 1re ligne par l'association gemcitabine + cisplatine ou gemcitabine + carboplatine : les résultats ne peuvent donc pas être étendus aux patients traités par HD-MVAC qui représentent pourtant 8% des patients dans le cadre de l'ATU. Pouvez-vous discuter ce point ?

Choix de modélisation

Population simulée

5. Pourriez-vous présenter, sous forme de tableau, la comparaison de la population simulée à celles des études GETUG/AFU V05 VESPER, MAJA - SOGUG 2011/02, chart review et aux données d'ATU en précisant, quand cela est possible, le statut ECOG (0,1 ou ≥ 2), le stade lors du diagnostic initial, le statut métastatique de la maladie à l'entrée dans l'étude, les sites métastatiques, le statut récepteur PD-L1, le statut tabagique, la proportion de patients traités par gemcitabine + carboplatine ou cisplatine ...
6. Concernant la comparabilité des caractéristiques des patients de l'essai JAVELIN BLADDER 100 avec les données des patients en ATU, des différences ont été mises en évidence, notamment sur la présence d'atteintes viscérales. Par ailleurs, en 1re ligne

de traitement, une proportion plus élevée de patients dans le cadre de l'ATU a reçu l'association gemcitabine + carboplatine. Certains patients ne sont pas éligibles à la cisplatine en raison notamment d'une altération de la fonction rénale ou d'un état général altéré. Pouvez discuter la transposabilité de ces résultats à la population en vie réelle ?

7. D'autres études, portant sur des patients souffrant d'un cancer urothélial localement avancé ou métastatique recevant une première ligne de traitement, sont disponibles dans la littérature. La prise en compte de ces études est attendue pour alimenter la discussion portant sur la transposabilité des résultats de la population simulée à la population en vie réelle.

Extrapolation des données de survie

8. Il est attendu en analyse de référence que les données directement issues des courbes de Kaplan-Meier soient utilisées dans la modélisation sur toute la durée pour laquelle elles sont disponibles et de n'appliquer les données issues des courbes paramétriques qu'après la durée de l'essai.

Évènements intercurrents

9. Pouvez-vous préciser les causes d'arrêt de traitement ?
10. **Le nombre d'occurrences de certains EI étant très faible, il paraît difficile de déterminer une durée moyenne en se fondant sur les données de l'essai. Pouvez-vous conforter ces résultats avec des données de la littérature et prévoir, le cas échéant, une modification des durées des EI en fonction des données recueillies ?**

Identification, mesure et valorisation des utilités

11. Les scores d'utilité EQ-5D ont été analysés à l'aide de modèles linéaires à effets mixtes, usuellement utilisés dans le cadre de données à mesures répétées. Un terme intercept aléatoire pour chaque patient a été inclus dans les modèles de régression pour tenir compte des observations répétées pour chaque patient. Pourriez-vous :
 - Argumenter l'intérêt d'estimer les utilités via ce type de modèles dans l'analyse de référence et le choix des co-variables ?
 - Présenter les indicateurs de la qualité d'ajustement des différents modèles proposés dans le dossier ?
 - **Sauf arguments permettant de justifier de la qualité des estimations par les modèles linéaires à effets mixtes, il est attendu une utilisation des valeurs d'utilité obtenues directement après valorisation par les préférences françaises, sans ajustement des différentes spécifications du modèle linéaire mixte.**
12. **La distribution des utilités extraites de l'EQ-5D n'est pas systématiquement symétrique et il existe souvent des clusters de valeurs d'utilités situées au niveau**

des valeurs extrêmes (au voisinage de 0 et au voisinage de 1) : pourriez-vous présenter les histogrammes décrivant les distributions des utilités correspondant à chaque état de santé ?

13. Désutilité de fin de vie :

- Pouvez-vous argumenter le choix d'un délai de 30 jours à proximité du décès ?
- **Le nombre de patients et d'observations étant très faible considérant un délai de 30 jours avant décès, pouvez-vous réaliser une analyse en scénario en prenant en compte un délai de 120 jours qui est usuellement le délai de fin de vie retrouvé dans la littérature ?**

14. Données manquantes :

- **Pouvez-vous nous présenter, sous forme d'un tableau, les effectifs des patients ayant répondu au questionnaire de qualité de vie à chaque date programmée ?**
- **Pourriez-vous fournir une description des données manquantes ?**
- Pourriez-vous tenir compte de l'effet des données manquantes sur l'estimation des utilités en effectuant les estimations sur les données observées et une éventuelle imputation des données manquantes?

15. Il est précisé que la recherche de la littérature n'a pas permis de trouver d'études reportant la qualité de vie dans le cancer urothélial métastatique en 1^{re} ligne. Cependant, les utilités en post-progression pourraient être comparées avec celles mentionnées dans d'autres études évaluant les traitements de 2^e ligne comme Keytruda, par exemple. Il est donc attendu, a minima, une discussion sur l'utilité en post-progression au regard des données de la littérature.

16. Pouvez-vous clarifier l'intervalle de confiance de l'utilité en post progression présentée dans le tableau 54 du rapport technique ?

17. Pourriez-vous expliquer la faible différence de qualité de vie dans l'essai entre les états SSP et SPP ?

18. Une analyse de sensibilité déterministe est attendue en faisant varier les scores d'utilité de +/- 20% pour les états pré et post progression.

19. **Pouvez-vous préciser sur quelle durée les désutilités des EI sont appliquées ? Dans la même logique que la question 6, pouvez-vous déterminer une durée d'application des désutilités à partir de la littérature ?**

20. Certains EI définis semblent très proches du point de vue clinique. De quelle manière sont distingués le rash d'origine immunitaire, le rash maculo-papulaire d'origine immunitaire (OI), le rash maculo-papulaire, et le rash ?

Identification, mesure et valorisation des coûts

21. **Pouvez-vous présenter les 10 premières catégories de traitements concomitants rapportées ainsi que leurs fréquences associées issues du clinical study report ?**

22. Pouvez-vous revoir le calcul du coût d'administration présenté dans le tableau 25 du rapport d'efficience ? Nous n'avons en effet pas retrouvé les mêmes chiffres ni les mêmes proportions :

GHM	N séjours Scansanté 2019, Public	N séjours Scansanté 2019, Privé	Coût complet hors structure, Public €2018	Coût complet hors structure, Privé €2018	Coût complet sans les spécialités en sus, Public €2018	Coût complet sans les spécialités en sus, Privé €2018
28Z07Z « Chimiothérapie pour tumeur, en séances »	2 099 145 (73%)	760 486 (27%)	1 789,62 €	1 002,14 €	609,86 €	306,35 €

23. Concernant les coûts de transports, la source estimant le pourcentage de patients souffrant de cancer utilisant un transport remboursé étant non actualisée et en faveur du produit évalué, il est attendu de considérer une hypothèse plus conservatrice. De plus la source estimant la distance entre le domicile et le centre de soin pour les trajets non remboursés datant de 2007 ajoute de l'incertitude au calcul du coût du transport.

24. Coûts de suivi – consultations médicales

- La fréquence des consultations prises en compte dans le modèle pour chaque médecin s'appuie sur les informations identifiées dans le guide ALD de la HAS relatif au cancer de la vessie et les recommandations de l'INCa en cancérologie urologique. Ces fréquences ont été discutées et adaptées selon le retour des experts cliniciens consultés lors des comités scientifiques et via le questionnaire clinicien. **Pourquoi ne pas avoir choisi d'appliquer la fréquence des consultations identifiée dans les documents de la HAS et de l'INCa en analyse de référence et proposer des analyses de sensibilité sur celles pour lesquelles le groupe d'experts sollicités était en désaccord ?**
- L'étude JAVELIN BLADDER 100 ne donnait-elle pas d'éléments sur le coût de suivi (de la même manière que pour le coût des événements indésirables) ?
- Les données de la cohorte française COBlanCE n'auraient-elles pas pu être utilisées pour déterminer la fréquence des consultations médicales, des examens biologiques et des actes techniques et d'imagerie dans le suivi des patients ?
- Comment a été définie la proportion de patients concernés par chacune des consultations médicales identifiées ?
- Les mêmes questions se posent pour les examens biologiques et les actes techniques et d'imagerie réalisés lors du suivi des patients.

25. Traitement en post progression

- **Pouvez-vous expliciter pourquoi les patients sous avélumab en entretien reçoivent moins d'immunothérapie en seconde ligne ? Existe-il un rationnel dans ce choix ? Si ce n'est pas le cas, des analyses en scénario permettant de faire varier**

cette proportion de patients traités par immunothérapie en deuxième ligne est attendue.

- Le choix des traitements actifs post-progression est issu des distributions recueillies dans l'étude JAVELIN BLADDER 100. Il est attendu des éléments permettant de s'assurer de la transposabilité de ce choix à la pratique française. (cohortes de suivi comme COBlanCE ou Epicure ou d'autres études retrouvées dans la littérature).
 - Pouvez-vous préciser pourquoi les patients traités par avélumab reçoivent une immunothérapie sur un temps plus court que les patients sous BSC en post-progression ? Est-ce lié au fait que les patients sous BSC ont une phase de rémission plus courte que celle des patients sous avélumab ?
 - Dans l'analyse en scénario proposée concernant la distribution des traitements post-progression, les patients du bras BSC seul ont reçu 80% de PD-L1 en post-progression (en déduction de la chimiothérapie) et les patients du bras avélumab + BSC, 10% de PD-L1. Quel est l'intérêt de proposer cette distribution en analyse de scénario et quel est le rationnel de la répartition proposée ?
 - Pouvez-vous être plus explicite sur le calcul des coûts des traitements en post-progression (poids moyen utilisé, sources des données, partage des reliquats, etc.) ?
- 26. Coûts des soins palliatifs : est-il possible de discuter de la plausibilité d'attribuer au cancer urothélial la distribution des lieux de décès des cancers autres que ceux du sein, de la prostate, du colon et du poumon ? La repondération de la distribution des lieux de fin de vie afin de ne pas prendre en compte la catégorie « autres lieux de décès » ne correspond pas à la réalité : il vaut mieux la conserver et ne pas la valoriser ou proposer une méthode de valorisation alternative.**
- 27.** Un tableau synthétique présentant les coûts intégrés dans le modèle pour chaque poste de coûts et par bras est attendu (comme indiqué ci-dessous). Le tableau 59 sera ainsi plus lisible (il est en effet difficile en l'état de faire un lien entre les coûts définis et ce tableau).

	Coûts (€)	Sources, hypothèses
Coût d'acquisition du traitement		
Avélumab		Journal officiel RCP Protocole
Soins de support		Hypothèse BdM_IT Base publique des médicaments Recommandations
Coût d'administration		
Avélumab		ENC 2017, mise à jour en 2019
Soins de support		
Coûts de transport		
Avélumab		Rapport CdC 2012 et 2016, rapport de l'IGF de 2016, tarif kilométrique JO février 2020
Soins de support		
Coût des événements indésirables		
Avélumab		Littérature, ENC 2017, mise à jour en 2019
Soins de support		
Coût de suivi des patients		
Avélumab		Guide ALD de la HAS, recommandations de l'INCa, recommandations de l'ESMO, TNB, avis d'experts
Soins de support		
Coûts du traitement actif en post-progression		
Avélumab		Étude JAVELIN BLADDER 100
Soins de support		
Coûts des soins palliatifs		
Avélumab		ENC 2017 (MCO, EHPAD), ENC 2018 (SSR, HAD), InVS et avis d'experts
Soins de support		

Analyse d'impact budgétaire

Tableau 3. Principaux éléments d'attention

Choix de l'industriel	Modification recommandée	Question
Population cible estimée selon l'industriel	Reprendre la population cible estimée par la commission de la transparence	Q28
Horizon temporel de 3 ans	Horizon temporel de 5 ans sauf justifications contraires	Q29

- 28. Population cible : l'avis de la commission de la transparence (CT) mentionne une population cible différente de celle que vous avez estimée (4 450 patients par an versus 2 700 patients maximum). Pouvez-vous discuter cette différence et indiquer si vous confirmez ou modifiez votre estimation ? Quelle que soit votre réponse, la population cible utilisée dans l'AIB doit être en conformité avec les données de l'avis de la CT : l'intégration d'une population cible de 4 450 patients est attendue en analyse de référence.**
- 29. L'horizon temporel de l'analyse d'impact budgétaire a été limité à 3 ans compte tenu des développements de nouveaux traitements en cours ou susceptibles d'être prochainement initiés dans cette indication. Pourriez-vous nous donner plus de précisions sur ce point ? S'il n'existe pas d'essai en cours dans le traitement d'entretien du cancer urothélial localement avancé ou métastatique, il est plutôt attendu un horizon temporel de 5 ans.**
- 30. Les parts de marché ne sont ni justifiées ni documentées. Pourriez-vous donner des précisions sur la répartition attendue entre soins de support et avélumab et la dynamique de l'évolution de ces parts de marché sur 3 ans avec une stabilisation de la pénétration du marché dès l'année 2 ? De même, quel est le rationnel de la variation des parts de marché (pénétration lente ou rapide du marché) présentée en analyse de scénario ? Avec des résultats aussi significatifs, l'utilisation systématique d'avélumab en traitement d'entretien n'est-elle pas attendue ?**

Table des illustrations et des tableaux

Table des figures

Aucune entrée de table d'illustration n'a été trouvée.

Table des tableaux

Tableau 1. Synthèse des réserves sur l'étude d'efficience	6
Tableau 2. Synthèse des réserves sur l'étude d'impact budgétaire	7
Tableau 3. Contexte administratif*	8
Tableau 4. Contexte clinique	9
Tableau 5. Essais cliniques en cours.....	10

Références bibliographiques

1. Commission des Comptes de la Sécurité Sociale. Les Comptes de la Sécurité Sociale 2016. https://www.securite-sociale.fr/files/live/sites/SSFR/files/medias/CCSS/2016/RAPPORT/CCSS-RAPPORT-JUIN_2016.pdf (2016).
2. Cour des Comptes. Rapport sur l'application des lois de financement de la Sécurité sociale. 489–493 <https://www.ccomptes.fr/fr/publications/securite-sociale-2012> (2012).
3. Agence technique de l'information sur l'hospitalisation (ATIH). Référentiel national de coûts des prises en charges (ENC). <https://www.scansante.fr/applications/donnees-de-couts>.
4. Poulalhon, C., Rotelli-Bihet, L., Fagot-Campagna, A., Aubry, R. & Tuppin, P. Recours aux soins palliatifs hospitaliers des personnes décédées en 2013 en France selon leurs caractéristiques et pathologies. BEH (2017).
5. Haute Autorité de Santé (HAS). Keytruda (2ème ligne du carcinome urothélial) - Avis d'efficacité du 10 juillet 2018. 68
6. Lloyd, A., Nafees, B., Narewska, J., Dewilde, S. & Watkins, J. Health state utilities for metastatic breast cancer. Br. J. Cancer 95, 683–690 (2006).
7. Chevalier, J. & de Pouvourville, G. Valuing EQ-5D using Time Trade-Off in France. Eur. J. Health Econ. 14, 57–66 (2013)
8. Latimer, N. R. Survival Analysis for Economic Evaluations Alongside Clinical Trials—Extrapolation with Patient-Level Data: Inconsistencies, Limitations, and a Practical Guide. Med. Decis. Making 33, 743–754 (2013).
9. Ameli. Médicaments délivrés par les pharmacies de ville par type de prescripteur - Medic'Am 2019. <https://www.ameli.fr/l-assurance-maladie/statistiques-et-publications/donnees-statistiques/medicament/medicaments-pharmacies-de-ville-par-prescripteur/medic-am-2020.php> (2020).

Abréviations et acronymes

ACE	Analyse coût-efficacité
ACU	Analyse coût-utilité
AIB	Analyse d'impact budgétaire
AMM	Autorisation de mise sur le marché
ASMR	Amélioration du service médical rendu
ATU	Autorisation temporaire d'utilisation
AV	Année de vie
BSC	Meilleurs soins de support (Best supportive care)
CA	Chiffre d'affaire
CEESP	Commission d'évaluation économique et de santé publique
CT	Commission de la Transparence
EI	Évènement indésirable
HAS	Haute Autorité de santé
HR	Hazard-ratio
HT	Hors taxe
QALY	Quality-adjusted life year (i.e. année de vie pondérée par la qualité)
RDCR	Ratio différentiel coût-résultat
SEESP	Service évaluation économique et santé publique
SG	Survie globale
SSP	Survie sans progression
TTC	Toutes taxes comprises

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

