

Notation d'études

	Rubrik 1 Survie médiane < 1 an Sous traitement standard ou best care 1° = OS comme critère d'évaluation principal de l'étude	Rubrique 2 Survie médiane à 1 à 2 ans Sous traitement standard ou best care 1° = OS comme critère d'évaluation principal de l'étude	Rubrique 3 Survie médiane > 2 ans Sous traitement standard ou best care 1° = OS comme critère d'évaluation principal de l'étude	Rubrique 4 Étude avec groupe témoin 1° = PFS défini comme critère d'évaluation principal de l'étude
4	ΔOS après 2 ans $\geq 10\%$ ou $LL95\%HR(OS) \leq 0,65 + \Delta mOS > 3$ mois	ΔOS après 3 ans $\geq 10\%$ ou $LL95\%HR(OS) \leq 0,70 + \Delta mOS > 5$ mois	ΔOS après 5 ans $\geq 10\%$ ou $LL95\%HR(OS) \leq 0,70 + \Delta mOS > 9$ mois	
3	$LL95\%HR(OS) \leq 0,65 + \Delta mOS > 2$ mois ou $mOS NR \geq 6$ mois + $HR(OS) \leq 0,70$	$LL95\%HR(OS) \leq 0,70 + \Delta mOS > 4$ mois ou $mOS NR \geq 18$ mois + $HR(OS) \leq 0,70$	$LL95\%HR(OS) \leq 0,70 + \Delta mOS > 6$ mois ou $mOS NR \geq 24$ mois + $HR(OS) \leq 0,70$	$LL95\% HR(PFS) \leq 0,65$ et $\Delta mPFS \geq 3$ mois ou $mPFS NR \geq 8$ mois + $HR(PFS) \leq 0,70$
2	$LL95\%HR(OS) \leq 0,70 + \Delta mOS \geq 2$ mois ou $mOS NR \geq 6$ mois + $HR(OS) \leq 0,75$	$LL95\%HR(OS) \leq 0,70 + \Delta mOS \geq 3$ mois ou $mOS NR \geq 12$ mois + $HR(OS) \leq 0,75$	$LL95\%HR(OS) \leq 0,70 + \Delta mOS \geq 4$ mois ou $mOS NR \geq 18$ mois + $HR(OS) \leq 0,75$	$LL95\% HR(PFS) \leq 0,65$ et $\Delta mPFS \geq 1,5$ mois ou $mPFS NR \geq 6$ mois + $HR(PFS) \leq 0,70$
1	$LL95\%HR(OS) \leq 0,75 + \Delta mOS \geq 1,5$ mois ou $mOS NR \geq 8$ mois + $HR(OS) \leq 0,80$	$LL95\%HR(OS) \leq 0,75 + \Delta mOS \geq 3$ mois ou $mOS NR > 10$ mois + $HR(OS) \leq 0,80$	$LL95\%HR(OS) \leq 0,75 + \Delta mOS \geq 4$ mois ou $mOS NR \geq 18$ mois + $HR(OS) \leq 0,80$	$HR(PFS) \leq 0,75$

LL95%HR(OS) = Hazard Ratio pour la survie globale (OS), à partir de la valeur limite inférieure HR de l'intervalle de confiance de 95% (LL = Lower Limit) **HR (OS)** = Hazard Ratio pour la survie globale (OS), à partir de la valeur de l'estimation ponctuelle **mOS** ou **mPFS** = median Overall Survival ou median Progression Free Survival (=50%) **ΔmOS** ou **$\Delta mPFS$** = différence (Δ) des valeurs médianes **NR = non atteinte**= à la fin de l'étude, OS ou PFS > 50%

	Rubrique 5 1° = PFS ou ORR, sans groupe témoin → Prendre l'ORR absolue 1° = ORR avec groupe témoin → si $\Delta ORR \geq 20\%$, prendre l'ORR absolue	Rubrique 6 Traitement adjuvant ou néoadjuvant 1° = OS, DFS (iDFS) ou pCR
	sans groupe témoin	avec groupe témoin
3	$mPFS \geq 8$ mois ou $ORR > 60\%$ et $DoR \geq 6$ mois	$\Delta ORR \geq 35\%$
2	$mPFS \geq 5$ mois ou $mPFS NR \geq 6$ mois $ORR > 60\%$ ou $ORR 40-60\%$ et $DoR \geq 6$ mois	$\Delta ORR \geq 20\%$
1	$mPFS \geq 3$ Mt. oder $mPFS NR \geq 4$ Mt. $ORR 30-60\%$ oder $ORR 20-39\%$ und $DoR \geq 6$ Mt.	$\Delta ORR \geq 10\%$
		4 ΔOS après ≥ 3 ans $\geq 5\%$ ΔOS après ≥ 3 ans $\geq 5\%$ 3 ΔOS après ≥ 3 ans $\geq 3\%$ ou $HR(DFS$ ou $iDFS) \leq 0,80$ ΔOS après < 3 ans $\geq 3\%$, si espérance de vie ≤ 2 ans Neoadjuvant: pCR de groupe Verum $\geq 50\%$ (sans Δ)
		ΔOS = OS mesurée à la fin de l'étude DFS = Disease-free-survival iDFS = invasive Disease-free-survival pCR = pathologische Complete Remission DoR = Duration of Response Les valeurs absolues primes versus HR

Bonus Malus Point de bonus seulement si au moins 1 point de score de type 1 à 6 est attribué	QoL	Déclarée comme critère d'évaluation secondaire, $p \leq 0,05$ et notation avec questionnaire validé. Pas de bonus si «non inférieur»	+ 1
	Plateau d'OS à long terme	Plateau à long terme de la courbe de survie (OS) de ≥ 12 mois dans la plage validée de 10 à 49%	+ 1
	Hématologie	MRD négative ou sCR après traitement $\geq 50\%$ en valeur absolue (sans Δ) ou bridging avant greffe de cellules-souches/CAR-T → notation finale maximale B	+ 1
	AE de 3e + 4e degrés	$\Delta AE \geq 35\%$ (Δ = verum vs groupe témoin) ou $\geq 50\%$ sans groupe témoin	- 1
	ORR (PR + CR)	ORR (CR + PR) 15 - 30%. Ne s'applique pas pour l'ORR dans la rubrique 5 (ORR < 15% = notation maximale de l'étude : C)	- 1
	Lacunes des études	Groupe témoin non adéquat ou groupe témoin historique sans définition précise ou des critères ou Texte intégral de l'étude manquant → L'étude ne peut pas être complètement évaluée ou Autres lacunes justifiées et cliniquement pertinentes	- 1
	Consultation d'experts par le MC	Clarification si le MC ne parvient pas à établir exactement la pertinence clinique ou clarification de particularités de l'étude	+ 1 / - 1

Cas spéciaux	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Traitement adjuvant/néoadjuvant sans C/C* car difficile à mettre en pratique ▪ En hématologie, pas de malus pour les AE hématologiques dans les études à un seul bras car ils font partie de la pathologie
---------------------	-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

MRD → Minimal-Residual-Disease

sCR → stringente Complete Remission (Multiples Myelom)

Bridging → limitation temporaire du traitement (traitement d'attente), préparatoire à une greffe de cellules-souches ou à une CAR-T

Résumé

<p style="text-align: center; font-size: 1.2em; font-weight: bold;">Notation des études</p> <p style="text-align: center; font-size: 0.9em;">Somme des points pour le rating</p> <p style="text-align: center; font-size: 0.8em;">Points de score (+1) ou (-1) de la somme de tous les bonus/malus</p>	5 → A	4 → A	3 → B	2 → C	1 → C	0 → D
--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-------	-------	-------	-------	-------	-------

Particularites et explications

La notation de l'étude est uniquement effectuée lorsque les critères d'application de l'art. 71 a-d OAMal sont remplis

- Une notation est toujours fondée sur les données d'études publiées dans des revues spécialisées reconnues et révisées par des pairs ou dans des publications de congrès internationaux de médecins spécialistes, révisées par des pairs.
- Une notation s'appuie sur l'étude ayant la preuve la plus élevée, citée ou mise à disposition par l'auteur(e) de la requête. C'est le médecin-conseil qui décide s'il est possible d'accepter les meilleurs éléments de plusieurs études (mélange d'études) en cas d'études complémentaires.
- Le paramètre ayant la preuve clinique la plus élevée est évalué s'il existe plusieurs critères d'évaluation et un critère d'évaluation principal peu clair.
- Discordance entre 1^{er} point final et le résultat ou ligne de base manquante/claire → notation maximale de l'étude C
- Réponse RR < 15% (hors type 5 et études à un seul bras) → notation maximale de l'étude : C
- Études sans indication, autorisation pour une caractéristique génétique uniquement → notation maximale de l'étude C
- Approbation conditionnelle avec obligation de fournir des données ultérieures → notation maximale de l'étude B
- Critères de substitution/données biologiques → notation maximale B dans le cas individuel
- Études sans groupe témoin → notation maximale B dans le cas individuel
- Case reports → notation de l'étude D, Upgrading dans le cas individuel possible avec l'expert en C
- Le niveau de 1 point de score n'est pas atteint sur la base des données de l'étude → zéro point de score (0), pas de possibilité de points de bonus
- **Perméabilité des modèles:** il peut arriver qu'une étude ne soit pas représentée dans l'un des modèles (Onco/NonOnco). Dans ces cas, il est possible de vérifier si une notation est possible avec le contre-modèle.
- **Points de substitution/données biologiques:** paramètres de mesure établis dans la pratique clinique quotidienne, tels que les valeurs des laboratoires, la vitesse de conduction nerveuse, les résultats d'imagerie, etc. Ils sont assimilés à des paramètres de mesure cliniques si le médecin-conseil justifie un lien étroit avec l'utilité thérapeutiques.
- **Catégorie C / C* (C*= C-étoile) :** En règle générale, la catégorie C signifie que le coût du traitement à l'essai est à la charge de l'entreprise pharmaceutique (1 à 3 mois). Le médecin-conseil recommande C* quand la solution C habituelle ne va probablement pas être utilisable mais qu'elle est dans l'intérêt des patients. Le MC conseille l'assureur sur les limitations ou la mesure des objectifs thérapeutiques si celui-ci participe à un essai de traitement afin de résoudre un cas de rigueur

Consultation d'un expert

- La décision de consulter éventuellement des experts est prise par le MC.
- C'est lui qui détermine comment il va recueillir l'avis des spécialistes → sur la base d'expertises telles que les HTA (Health-Technology-Assessment), les directives ou, plus généralement, de critiques d'experts nationaux/internationaux, ou en consultant certains spécialistes cliniciens ou biostatisticiens.