

A Notation d'études

	Rubrique 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 $\Delta mPFS \geq 2$ mois ou $mPFS NR \geq 6$ mois + $HR(PFS) \leq 0,70$
1	$LL95\%HR(OS) \leq 0,75 + \Delta mOS \geq 2$ mois ou $mOS NR \geq 6$ mois + $HR(OS) \leq 0,80$	$LL95\%HR(OS) \leq 0,75 + \Delta mOS \geq 3$ mois ou $mOS NR > 12$ mois + $HR(OS) \leq 0,80$	$LL95\%HR(OS) \leq 0,75 + \Delta mOS \geq 4$ mois ou $mOS NR \geq 18$ mois + $HR(OS) \leq 0,80$	$HR(PFS) \leq 0,75$
0	$LL95\% > 0,75/HR(OS) > 0,80/\Delta mOS < 2$ mois	$LL95\% > 0,75/HR(OS) > 0,80/\Delta mOS < 3$ mois	$LL95\% > 0,75/HR(OS) > 0,80/\Delta mOS < 4$ mois	$HR(PFS) > 0,75$ ou $\Delta mPFS < 2$ mois

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
2	Sans progression: $mPFS \geq 6$ mois ou $mPFS NR \geq 6$ mois Taux de réponse: $ORR \geq 60\%$ ou $ORR 30-60\%$ et Durée de la réponse (DoR) ≥ 9 mois	4 ΔOS après ≥ 3 ans $\geq 5\%$ ou $HR(DFS$ ou $iDFS) \leq 0,65$ ΔOS = OS mesurée à la fin de l'étude
1	Sans progression: $mPFS \geq 3$ mois ou $mPFS NR \geq 3$ mois Taux de réponse: $ORR 40-60\%$ ou $ORR 20-60\%$ et DoR ≥ 4 mois	3 ΔOS après ≥ 3 ans $\geq 3\%$ ou $HR(DFS$ ou $iDFS) \leq 0,80$ DFS = Disease Free Survival ΔOS après < 3 ans $\geq 3\%$, si espérance de vie ≤ 2 ans iDFS = invasive Disease Free Survival Néoadjuvant: Part de pCR $\geq 50\%$ pCR = pathological Complete Remission)
0	Sans progression/taux de réponse: $mPFS < 3$ mois/ $mPFS NR < 2$ mois ou $ORR < 20\%$	0 Adjuvant: $\Delta OS < 3\%$ ou $HR(DFS/iDFS) > 0,80$ Neoadjuvant: pCR < 50%

Points bonus/malus → Maximum 1 point au total → Bonus uniquement possible si au moins 1 point de score a été obtenu	Effets indésirables (AE)	De 3 ^e et 4 ^e degré dans les études avec groupe témoin si $\Delta AE \geq 30\%$ ou sans groupe témoin si $AE \geq 50\%$	- 1
	Plateau à long terme de la courbe de survie (OS)	OS comme 1° et plateau d'OS entre 10 et 49 % → plateau pour ≥ 12 mois	+ 1
	ORR (= PR + CR)	ORR avec le médicament à l'étude < 30 % . N'est pas valable pour la rubrique 5	- 1
	Déficits de l'étude (cf. liste)	Si un déficit de l'étude est évalué, les conséquences pertinentes pour le bénéfice doivent être justifiées	- 1
	QoL	Critère d'évaluation défini dans l'étude et relevé à l'aide d'un questionnaire validé avec un avis significatif. Pas de bonus si le résultat est «non inférieur»	+ 1
Évaluation par des experts	Groupes de travail internationaux, par ex. IQWiG/G-BA, NICE et autres, et recommandations de consensus en Suisse. Le médecin-conseil note l'avis des experts.	- 1 / +1	
Particularités de l'hématologie	Part de «statut MRD négatif» ou sCR après traitement $\geq 50\%$ (sans Δ)	+ 1	
	Pas de malus pour les EI concernant les paramètres sanguins car ceux-ci sont une composante de la maladie avant le traitement	-	
MRD = maladie résiduelle (Minimal Residual Disease) sCR = rémission complète stricte	Étude à un bras, sans autre option de traitement, avec taux de réponse $ORR \geq 60\%$	Upgrading de C à B possible	

Total de la notation de l'étude → Total des points et 1 bonus/malus au max.	5 → a	4 → a	3 → b	2 → c	1 → c	0 → d

B Évaluation cas particulier

→ Upgrading ou downgrading justifié par le médecin-conseil	Évaluation effectuée par le médecin-conseil	Upgrading possible	Downgrading possible
	Frais supplémentaires significatifs: Hospitalisation requise par la médication/frais de soins → requis (-) ou évitable (+)	X	X
→ Upgrading ou downgrading d'une catégorie au maximum	Écart entre le cas particulier et la population de l'étude: Enfant/adulte, pré/post-ménopause, ligne thérapeutique, diagnostic/stade de la maladie		X
→ Upgrading à la catégorie B au maximum	Situation particulière: État général, autonomie (activités de la vie quotidienne), capacité à travailler, facultés cognitives, besoin en soins, comorbidités significatives, espérance de vie limitée (après concertation avec le médecin traitant)	X	X

Catégorie de bénéfice	A	B	C / C*	D
Bénéfice élevé = prestation obligatoire selon AOS	OUI	OUI	NON → Essai thérapeutique possible	Non

C Particularités et explications

Règles d'application du modèle → 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 de publications révisées par des pairs, dans le cadre de congrès internationaux de médecins spécialistes.
- 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.
- OLUtool exige des résultats d'étude significatifs. Les résultats sont considérés comme non significatifs si $p > 0,05$ ou si l'intervalle de confiance IC est ≥ 1 .
- Adverse Events (AE, effets indésirables): seuls les effets indésirables pertinents et associés au traitement de stade 3 et 4 sont évalués.
- L'évaluation de sous-groupes n'est acceptée que s'ils étaient prévus dans la conception de l'étude.
- Approbation conditionnelle avec obligation de fournir des données ultérieures → Notation maximale de l'étude: B
- Données biologiques définies comme critère d'évaluation principal de l'étude → Notation maximale 3 points de score et maximale de l'étude: B
- Études sans groupe témoin (hématologie: régl. spéciale) → Notation maximale de l'étude: C
- Études sans indications, autorisation uniquement pour des marqueurs génétiques (mutations de croissance tumorale) → Notation maximale de l'étude: C
- Rapports de cas → Notation de l'étude D, upgrading à C possible si demande du Tumor Board
- Recommandation interdisciplinaire du Tumor Board → Upgrading possible de D à C dans la notation finale (cas particulier)
- Recommandation interdisciplinaire du Tumor Board pour une médication sans étude, sur la base d'une analyse de génétique moléculaire → Catégorie C possible dans la notation finale (cas particulier)

Données biologiques = paramètres de mesure reconnus dans la pratique clinique quotidienne tels que les résultats de laboratoire, la vitesse de conduction nerveuse, les résultats d'imagerie, etc. Ces données ont la même valeur que les paramètres de mesure cliniques si un lien étroit avec le bénéfice thérapeutique a été établi par le médecin-conseil

Catégorie C / C* (C*: lire 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 en général).
- Le médecin-conseil recommande C* quand la solution C habituelle ne va probablement pas être utilisable mais qu'il serait judicieux, dans l'intérêt des patients, de financer le traitement à l'essai. Le dédommagement financier et les critères du traitement à l'essai doivent être négociés. À la demande des assureurs, le médecin-conseil apporte son concours sur les limitations ou la mesure des objectifs thérapeutiques.
- En l'absence de solution pour le traitement à l'étude, il n'y a plus d'obligation de traitement car C/C* peut apporter un grand bénéfice dans certains cas, mais pas dans tous. Le traitement à l'essai ne doit débuter que lorsque son financement et les soins de suite éventuels sont établis.

Déficits de l'étude

Homogénéité insuffisante de la population de l'étude	Abandons de l'étude \geq 20% ou signes généraux de biais
Groupe témoin non adéquat → pas de comparaison avec le traitement standard ou comparaison avec une dose inférieure de médication	Le texte intégral de l'étude est manquant. Le déficit est dû au fait que l'étude ne peut pas être entièrement évaluée en termes de bénéfices.
Données d'efficacité non clairement définies comme critères d'évaluation primaires dans l'étude	Autres manquements pertinents et justifiés en termes de bénéfice