

Étude	Version 3.2 / Janvier 2020
-------	----------------------------

A Notation d'études

	<div style="background-color: #800000; color: white; padding: 2px; text-align: center; font-weight: bold;">1</div> Survie médiane sous traitement standard/meilleures pratiques de traitement < 1 an → OS défini comme critère d'évaluation principal de l'étude	<div style="background-color: #800000; color: white; padding: 2px; text-align: center; font-weight: bold;">2</div> Survie médiane sous traitement standard/meilleures pratiques de traitement 1-2 ans → OS défini comme critère d'évaluation principal de l'étude	<div style="background-color: #800000; color: white; padding: 2px; text-align: center; font-weight: bold;">3</div> Survie médiane sous traitement standard/meilleures pratiques de traitement > 2 ans → OS défini comme critère d'évaluation principal de l'étude	<div style="background-color: #ff8c00; color: white; padding: 2px; text-align: center; font-weight: bold;">4</div> Avec groupe témoin, sans données OS → PFS défini comme critère d'évaluation principal de l'étude
4	ΔOS après 2 ans ≥ 10% <u>ou</u> LL95%HR(OS) ≤ 0,65 + ΔmOS > 3 mois	ΔOS après 3 ans ≥ 10% <u>ou</u> LL95%HR(OS) ≤ 0,70 + ΔmOS > 5 mois	ΔOS après 5 ans ≥ 10% <u>ou</u> LL95%HR(OS) ≤ 0,70 + ΔmOS > 9 mois	
3	LL95%HR(OS) ≤ 0,65 + ΔmOS > 2 mois <u>ou</u> mOS NR ≥ 6 mois + HR(OS) ≤ 0,70	LL95%HR(OS) ≤ 0,70 + ΔmOS > 4 mois <u>ou</u> mOS NR ≥ 18 mois + HR(OS) ≤ 0,70	LL95%HR(OS) ≤ 0,70 + ΔmOS > 6 mois <u>ou</u> mOS NR ≥ 24 mois + HR(OS) ≤ 0,70	LL95%HR(PFS) ≤ 0,65 et Δ mPFS ≥ 3 mois <u>ou</u> mPFS NR ≥ 8 mois + HR(PFS) ≤ 0,70
2	LL95%HR(OS) ≤ 0,70 + ΔmOS ≥ 2 mois <u>ou</u> mOS NR ≥ 6 mois + HR(OS) ≤ 0,75	LL95%HR(OS) ≤ 0,70 + ΔmOS ≥ 3 mois <u>ou</u> mOS NR ≥ 12 mois + HR(OS) ≤ 0,75	LL95%HR(OS) ≤ 0,70 + ΔmOS ≥ 4 mois <u>ou</u> mOS NR ≥ 18 mois + HR(OS) ≤ 0,75	LL95%HR(PFS) ≤ 0,65 et ΔmPFS ≥ 2 mois <u>ou</u> mPFS NR ≥ 6 mois + HR (PFS) ≤ 0,70
1	LL95%HR(OS) ≤ 0,75 + ΔmOS ≥ 2 mois <u>ou</u> mOS NR ≥ 6 mois + HR(OS) ≤ 0,80	LL95%HR(OS) ≤ 0,75 + ΔmOS ≥ 3 mois <u>ou</u> mOS NR > 12 mois + HR(OS) ≤ 0,80	LL95%HR(OS) ≤ 0,75 + ΔmOS ≥ 4 mois <u>ou</u> mOS NR ≥ 18 mois + HR(OS) ≤ 0,80	HR(PFS) ≤ 0,75
0	LL95% > 0,75, HR(OS) > 0,80, ΔmOS < 2 mois	LL95% > 0,75, HR(OS) > 0,80, ΔmOS < 3 mois	LL95 > 0,75, HR(OS) > 0,80, ΔmOS < 4 mois	HR(PFS) > 0,75 ou ΔmPFS < 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/mPFS = médiane de survie globale (median Overall Survival)/médiane de survie sans progression (median Progression Free Survival) (=50%)
ΔOS/ΔmPFS = différence (Δ) des valeurs médianes
ΔOS = différence de la survie globale **NR = non atteinte (Not Reached)** = à la fin de l'étude, OS/PFS > 50%

	<div style="background-color: #ff8c00; color: white; padding: 2px; text-align: center; font-weight: bold;">5</div> Sans groupe témoin, sans données OS → PFS ou ORR défini comme critère d'évaluation principal	<div style="background-color: #800000; color: white; padding: 2px; text-align: center; font-weight: bold;">6</div> Traitements adjuvants → OS ou DFS (iDFS) défini comme critère d'évaluation principal	
2	Sans progression: mPFS ≥ 6 mois <u>ou</u> mPFS NR ≥ 6 mois Taux de réponse: ORR ≥ 60% <u>ou</u> ORR 30-60% et Duration of Response (DoR) ≥ 9 mois	4	ΔOS après 3 ans ≥ 5% <u>ou</u> HR (DFS/iDFS) ≤ 0,65
1	Sans progression: mPFS ≥ 3 mois <u>ou</u> mPFS NR ≥ 3 mois Taux de réponse: ORR 40-60% <u>ou</u> ORR 20-60% et DoR ≥ 4 mois	3	ΔOS après 3 ans ≥ 3% <u>ou</u> HR (DFS/iDFS) ≤ 0,80 <u>ou</u> ΔOS après < 3 ans ≥ 3%, si l'espérance de vie moyenne est de moins de 2 ans
0	Sans progression/taux de réponse: mPFS < 3 mois, mPFS NR < 2 mois <u>ou</u> ORR < 20%	0	ΔOS après la fin de l'étude < 3% <u>ou</u> HR (DFS/iDFS) > 0,80

PFS a la priorité sur ORR

DFS = survie sans maladie (Disease Free Survival)

iDFS = survie sans maladie invasive (invasive Disease Free Survival, pas de croissance invasive, croissance in situ possible)

Points bonus/malus → Maximum 1 point au total → Bonus uniquement possible si au moins 1 point de score a été obtenu	Adverse Events (AE, effets indésirables)	a) Sans groupe témoin: AE 3 + 4 ≥ (+/-) 30% b) Avec groupe témoin: Δ AE 3 + 4 ≥ (+/-) 20%	- 1 ou + 1
	Plateau à long terme de la courbe de survie (OS)	Plateau OS entre 10 et 49% → Plateau pour ≥ 12 mois	+ 1
	Taux de réponse objective ORR (ORR = PR + CR)	ORR du médicament de contrôle ≤ 30%. N'est pas valable pour les études sans groupe témoin/à bras unique (rubrique 5)	- 1
	Déficits de l'étude/absence d'accès au texte intégral de l'étude	Si un déficit de l'étude est assorti d'un malus, les conséquences pertinentes pour le bénéfice doivent être justifiées (cf. liste)	- 1
	Qualité de vie (QoL), si définie comme critère d'évaluation de l'étude	Ne s'applique que si un questionnaire validé est utilisé	- 1 ou + 1

QoL = qualité de vie (Quality of Life)

MRD = maladie résiduelle (Minimal Residual Disease)

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

	Évaluation effectuée par le médecin-conseil	Upgrading possible	Downgrading possible
→ Upgrading ou downgrading justifié par le médecin-conseil			
→ Upgrading ou downgrading d'une catégorie au maximum	Frais supplémentaires significatifs: Hospitalisation requise par la médication/frais de soins → requis ou évitable	X	X
→ Upgrading à la catégorie B 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
	Situation particulière: État général, autonomie (activités de la vie quotidienne), capacité à travailler, facultés cognitives, besoin en soins, déclarations de QoL sans critère de l'étude Données biologiques = paramètres de mesure d'analyses de laboratoire, de radiologie, de génétique, etc., si associés au bénéfice clinique Comorbidités significatives, espérance de vie limitée (après concertation avec le médecin traitant)	X	X

CATÉGORIE DE BÉNÉFICE	A	B	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 révisées par des pairs ou dans le cadre de publications 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 la limite supérieure de l'intervalle de confiance $IC \geq 1$.
- 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 sont prévus dans la conception de l'étude.
- Approbation conditionnelle → Notation d'études maximale: B
- Études sans groupe témoin/bras unique → Notation d'études maximale: C (réglementation spéciale pour les maladies ultra-rares)
- Rapports de cas → Notation d'études: D
- Somme des points bonus/malus → maximal (+1) ou (-1) point pour la notation d'étude
- Données biologiques ou cas de **maladie ultra-rare**, uniquement avec recommandation du Tumorboard → Upgrading possible de D à C (= notation finale dans les cas particuliers)
- Évaluations effectuées par des comités d'experts reconnus au niveau HTA tels que G-BA, IQWiG, ICER, NICE, etc. → Upgrading/downgrading d'une catégorie de bénéfice

Déficits de l'étude - sélection de critères d'évaluation

Homogénéité insuffisante de la population de l'étude	Abandons de l'étude $\geq 20\%$ ou signes généraux de biais
Inadéquation du groupe témoin → comparaison non adaptée ou comparaison avec une dose inférieure de médication	Pas d'accès au texte intégral de l'étude, même en l'absence de déficit effectif de l'étude
Données d'efficacité non clairement définies comme critères d'évaluation primaires dans l'étude	Autres manquements pertinents pour le bénéfice et bien justifiés