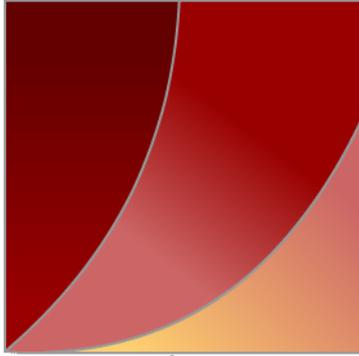


REES



*Réseau d'Évaluation en
Économie de la Santé*

**REVUE SYSTEMATIQUE DE LA LITTERATURE ET EVALUATION
DE L'IMPACT BUDGETAIRE DE L'INTRODUCTION DE REVLIMID
EN PREMIERE LIGNE DE TRAITEMENT DU MYELOME MULTIPLE**

Rapport de fin d'étude

Robert Launois - Jean-Gabriel Le Moine

Préparé pour le laboratoire Celgene

Le 26 Mars 2013

PRESENTATION DE LA SOCIETE

REES France, est un bureau d'études spécialisé dans l'évaluation des technologies et des actions de santé. Il regroupe des évaluateurs professionnels : économistes, biostatisticiens, informaticiens, économètres. Son objectif est d'intensifier les liaisons entre la recherche universitaire et les professionnels de santé en mettant à la disposition des différents acteurs, des techniques d'analyse et de suivi innovantes.

Son domaine d'activité privilégié : la recherche de l'efficacité comparative clinique, humaine et économique des modes de prises en charge et des traitements en pratique médicale quotidienne.

- Enquêtes observationnelles et études quasi-expérimentales
- Logiciel interactif d'impact budgétaire Excel
- Comparabilité des groupes et analyses multivariées
- Appariement selon le score de propension
- Comparaisons indirectes – Méta-analyses multitraitements
- Modèle coût efficacité et analyse de sensibilité probabiliste
- Modèle d'impact budgétaire multicohorte
- Bootstrap sur les données individuelles
- Cahier d'observations électronique – Evaluation des réseaux
- Qualité de vie et enquête de satisfaction
- Estimation de la disposition à payer par la méthode des choix discrets

REES a publié plus de 250 articles dans des revues à Comité de Lecture et réalisé plus de cent études évaluatives en appliquant ces techniques.

RECHERCHES & TRAVAUX RECENTS

Etudes observationnelles : Etudes observationnelles : Programme de soutien aux Innovations diagnostiques et thérapeutiques coûteuses, Direction des Hôpitaux et de l'organisation des Soins (DHOS) : Protocole EMOCAR « Evaluation médico-économique de la surveillance par oxymétrie cérébrale (INVOS™) en peropératoire lors d'endartériectomies carotidiennes (STIC 2010-2012) ; Protocole CECILE, Centre Hospitalier Universitaire de Poitiers (2010-2012) ; Ministère de la Santé. Programme de Soutien aux Innovations Diagnostiques et Thérapeutiques Coûteuses : « Evaluation du traitement endoscopique de l'emphysème pulmonaire (TEEP) comme technique alternative à la chirurgie de réduction du volume pulmonaire » (STIC-DHOS 2007-2008)- Ministère de la Santé. Programme de Soutien aux Innovations Diagnostiques et Thérapeutiques Coûteuses : « Evaluation de la mise en place temporaire (6 mois) d'un ballon gastrique chez les patients présentant une obésité morbide sévère dans le cadre d'une prise en charge multidisciplinaire avant chirurgie bariatrique » (STIC-DHOS 2007-2008) ; Evaluation du Réseau MORPHEE (DRDR-IdF 2006-2007) ; Office Parlementaire des Politiques de Santé Assemblée Nationale-Sénat : « Prise en charge précoce des accidents vasculaires cérébraux » (OPEPS 2006-2007). Institut National du Cancer: « Evaluation du coût du dépistage organisé du cancer colorectal et du cancer du sein » (INCA 2006-2007) ; Office Français des Drogues et Toxicomanies. « Evaluation du Réseau des soins en microstructures en Alsace (OFDT 2006-2007) ; ICEREA (14 services de réanimation PHRC 2006-2008) Evaluation du Réseau MORPHEE (FAQSV 2004-2006) ; INCA Evaluation du coût du dépistage organisé du cancer colorectal et du cancer du sein (2006) ; Programme de soutien aux Innovations diagnostiques et thérapeutiques coûteuses, Direction des Hôpitaux et de l'organisation des Soins (DHOS) : PREMISS (SFAR, SRLF, 85 services de réanimation, 1096 patients inclus 2002-2006) ; Programme de soutien aux Innovations diagnostiques et thérapeutiques coûteuses, Direction des Hôpitaux et de l'organisation des Soins (DHOS) : HER.ME.S (AP-HP, CRLCC, 12 services d'oncologie 2001 – 2005) ; Evaluation du Réseau Asthme RESALIS (CPAM. Evreux, Alliance Médica 1998- 2002) ; Evaluation des Réseaux Groupama Partenaire Santé (Mutualité Sociale Agricole, Groupama 1999-2001) ; Conception et Développement de Cahier d'Observation en ligne, Contrôle qualité, Analyse statistique, Rédaction du rapport de fin d'étude.

Méta-analyses décisionnelles dans de nombreuses indications : Cancer du sein métastatique, cancer du poumon métastatique, schizophrénie, AVC et unités neurovasculaires, cancer de la prostate, dépistage du cancer colorectal, etc. (voir site www.rees-france.com). Modèles d'impact budgétaire de la mise sur le marché de nouvelles molécules (schizophrénie, antiémétiques dans les chimiothérapies fortement et moyennement émétisantes).

Méta-analyses multitraitements bayésiennes : Cancer du poumon, cancer du sein, cancer colorectal, polyarthrite rhumatoïde.

RECENTES PUBLICATIONS

- Launois R, Le Moine JG, Raimond V, Maunoury F, Daher I, Akindele M, Dessaigne A. Évaluation économique a priori du dépistage de la rétinopathie diabétique par photographies du fond d'œil, *Journal d'Économie Médicale* 2012, Vol. 30, n° 2, 79-95
- Hassan C, Rex DK, Cooper GS, Zullo A, Launois R, Benamouzig R. Primary prevention of colorectal cancer with low-dose aspirin in combination with endoscopy: a cost-effectiveness analysis. *Gut* 2012 ;61:1172-1179
- Launois R, Le Moine JG, Lozano FS, Mansilha A. Construction and international validation of CIVIQ-14 (a short form of CIVIQ-20), a new questionnaire with a stable factorial structure, *Qual Life Res.* 2011 Sep 25. [Epub ahead of print]
- Launois R. Le retour sur investissement des dépenses engagées dans la lutte contre le cancer et l'impact sur l'outil productif du pays, *Le Nouveau Cancérologue*, vol 4(1), Janvier - Mars 2011
- Launois R. Modèle économique du dépistage de la rétinopathie diabétique par lecture différée de photographies de fond d'œil, réalisé par REES France pour la HAS, in HAS - Recommandations en santé publique. Argumentaire. Dépistage de la rétinopathie diabétique par lecture différée de photographies du fond d'œil, Paris, 4 mars 2011
- R. Launois, B. Avouac, F. Berenbaum, O. Blin, I. Bru, B. Fautrel, J.-M. Joubert, J. Sibilia, B. Combe, Comparison of Certolizumab Pegol with other anti-cytokine agents for the treatment of rheumatoid arthritis : a multiple-treatment bayesian meta-analysis, *J Rheumatol.* 2011 May;38(5):835-45
- Launois R., Mansilha A., Jantet G. International Psychometric Validation of the Chronic Venous Disease Quality of Life Questionnaire (CIVIQ-20), *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2010 Dec;40(6):783-9
- Launois R, « Synthèse des données probantes et évaluation des technologies médicales », *Santé Décision Management*, volume 1-2 : 27-47, 2009
- Riou França L., Payet S., Le Lay K., Launois R « Drotrecogin Alfa's impact on intensive care workload in real life practice: A propensity score approach ». *Value in Health* November/December 2008 Volume 11 N° 7: 1051-1060
- Launois R. « Les arcanes décryptées de l'analyse médico économique à l'usage du décideur ». *Journal d'Économie Médicale* décembre 2008 26 (6-7) : 331-349.
- Launois R, « Synthèse des données probantes et évaluation médico-économique : les deux doigts d'une même main », *Le Nouveau Cancérologue*, Oct-Nov-Déc 2008.
- Launois R, Garrigues B, « Télé-médecine et urgences cérébrovasculaires », *Santé Décision Management*, 2008, 11 (3-4) : 91-118.
- Launois R, Payet S, Francesconi C, Riou França, Boissier MC « Modèle d'impact budgétaire lors de l'utilisation du rituximab (MabThera®) après échec d'un ou plusieurs anti-TNF α dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde en France » *Revue du Rhumatisme* 2008 Vol.75 : 1229-1236.
- Payet S, Denis P, Berdeaux G, Launois R, « Assessment of the Cost Effectiveness of Travoprost versus Latanoprost as Single Agents for Treatment of Glaucoma in France », *Clin Drug Invest.* 2008, 28 (3) : 183-198
- Launois R., Payet S., Saidenberg-Kermanac'h N, Francesconi C, Riou-França L, Boissier MC « Budget impact of rituximab after failure of one or more TNF α inhibitor therapies in the treatment of rheumatoid arthritis in France ». *Joint Bone Spine* 2008, Vol 75 : 688-695.
- Launois R, Garrigues B. « Les Unités Cérébrovasculaires : s'organiser pour prendre immédiatement en charge les AVC où qu'ils soient », *Information et Santé* 2008 Fédération Hospitalière de France 2008, Lettre n° 16 : 11-23.
- Brown B, Diamantopoulos A, Bernier J, Schöffski P, Hieke K, Mantovani L, Launois R, Griebsh I, Robinson P. An economic evaluation of cetuximab combined with radiotherapy for patients with locally advanced head and neck cancer in Belgium, France, Italy, Switzerland and the United Kingdom. *Value in Health* 2008, Vol. 11, n° 5 : 791-799
- Launois R., Le Lay K., Chemali N., Vergnenègre A. « Cost-minimisation analysis of first line polychemotherapy regimens in the treatment of advanced non small cell lung cancer » *Pan Arab Journal of Oncology* 2008; 1(2):28-43.
- Étude du Réseau d'Évaluation en Économie de la Santé (REES France) in *Rapports Observatoire Français des Drogues et des Toxicomanie (OFDT)*. Collection Évaluation des Politiques Publiques. 2008. « Démarche qualité et accompagnement des soins aux usagers de drogues Étude DEQUASUD » 263 p. Lionel Riou França., Livia Velpry., Daniel Benamouzig., Robert Launois.
- Launois R « Plan cancer et évaluation de l'innovation » ; *Le Nouveau Cancérologue*, 2008; Vol. 1 – N° 1 : 9-10
- Payet S., Denis P., Berdeaux G., Launois R « Assessment of the cost-effectiveness of travoprost versus latanoprost, as single agents for glaucoma treatment in France ». *Clinical Drug Investigation Journal* 2008, 28 (3): 183-98
- Dhainaut JF, Payet S, Vallet B, Riou França L, Annane D, Bollaert Pe, Le Tulzo Y, Runge I, Malledant Y, Guidet B, Le Lay K, Launois R. « Cost-effectiveness of activated protein C in real life clinical practice ». *Critical Care* 2007; 11 :R99 (7 septembre 2007)
- Étude du Réseau d'Évaluation en Économie de la Santé (REES France). Robert Launois et al in *Rapports Office Parlementaire d'Évaluation des Politiques de Santé (OPEPS)* septembre 2007. « La prise en charge précoce des personnes victimes d'un Accident Vasculaire Cérébral » Rapporteur Jean Bardet, Député. Assemblée Nationale n° 236 – Sénat n° 475 – 27 septembre

SOMMAIRE

RESUME	13
INTRODUCTION	15
1. EPIDEMIOLOGIE DU MYELOME MULTIPLE	16
2. UTILISATION DES DONNEES TERRAIN : L'ENQUETE MYMOSA	18
2.1. PREMIERE LIGNE DE TRAITEMENT, PATIENTS ELIGIBLES A LA GREFFE	19
2.2. PREMIERE LIGNE DE TRAITEMENT, PATIENTS NON ELIGIBLES A LA GREFFE	20
2.3. SECONDE LIGNE DE TRAITEMENT ET PLUS	21
2.4. TRANSPOSITION DES DONNEES DE MYMOSA A UNE POPULATION VIRTUELLE	21
3. UTILISATION DES DONNEES BIBLIOGRAPHIQUES	24
3.1. PROTOCOLE DE LA REVUE SYSTEMATIQUE	24
3.2. EQUATIONS D'INTERROGATION DES BASES	24
3.3. DIAGRAMME DE FLUX PRISMA	25
3.4. QUALITE DES ETUDES	27
4. RESUMES LITTERAIRES DES EXTRACTIONS	27
4.1. L1E : PATIENTS DE 1 ^{ERE} LIGNE DE TRAITEMENT ELIGIBLES A LA GREFFE	27
4.1.1. TRAITEMENT DE PREMIERE INTENTION : INDUCTION ET CONSOLIDATION	27
4.1.2. TRAITEMENT DE MAINTENANCE CHEZ LES PATIENTS DE PREMIERE LIGNE ELIGIBLES A L'AUTOGREFFE DE CELLULES SOUCHES	31
4.2. L1NE : PATIENTS DE 1 ^{ERE} LIGNE DE TRAITEMENT NON-ELIGIBLES A LA GREFFE	33
4.3. L2 ET PLUS : PATIENTS EN RECHUTE OU AVEC MYELOME REFRACTAIRE	37
5. CONCEPTUALISATION DU MODELE	41
5.1. PRINCIPES DES MODELES DE MARKOV	41
5.2. PRISE EN CHARGE DES CAS PREVALENTS ET INCIDENTS DU MYELOME DANS LE CADRE D'UN MODELE MULTICOHORTE	42
5.3. TRADUCTION TREEAGE DE L'ARBORESCENCE	43
5.3.1. TRAITEMENT DE PREMIERE LIGNE DES SUJETS DE MOINS DE 65 ANS	44
5.3.2. TRAITEMENT DE PREMIERE LIGNE DES SUJETS DE PLUS DE 65 ANS	46
5.3.3. TRAITEMENTS DE DEUXIEME LIGNE ET PLUS	48
5.3.4. PROTOCOLES RARES OU NON DOCUMENTES	49
5.4. ANALYSES DE SENSIBILITE	50
6. VARIABLES D'ENTREE CLINIQUES	51
6.1. SURVIE GLOBALE ET SURVIE SANS PROGRESSION	51
6.2. PROBABILITES DE SURVENUE DES EVENEMENTS	52

6.3.	APPLICATIONS AUX TRAITEMENTS DU MYELOME MULTIPLE	53
7.	<u>VARIABLES D'ENTREE ECONOMIQUES</u>	56
7.1.	POSOLOGIES RECOMMANDEES	56
7.2.	INDICE DE SURFACE CORPORELLE STANDARDISEE ET POIDS MOYEN	58
7.3.	PRIX PAR UNITE COMMUNE DE DISPENSATION (UCD)	58
7.4.	CALCUL DES VIGNETTES DE COUT HEBDOMADAIRE	59
7.5.	DUREE DES TRAITEMENTS	61
7.6.	PARTS DE MARCHE	62
8.	<u>PLAN D'ANALYSE DES VARIABLES DE SORTIES</u>	64
8.1.	PRINCIPES DES MODELES D'IMPACT BUDGETAIRE	64
8.2.	ELABORATION DES SCENARI	65
9.	<u>RESULTATS SOUS L'HYPOTHESE CENTRALE D'UNE PRISE EN CHARGE LIMITEE EN L1 ET L2 ET PLUS</u>	68
9.1.	SITUATION DE REFERENCE	68
9.2.	INTRODUCTION DU REVLIMID EN 1^{ERE} LIGNE DE TRAITEMENT	69
9.3.	SURCOUT POUR L'ASSURANCE MALADIE	71
9.4.	TAUX DE CROISSANCE ANNUEL MOYEN DU CHIFFRE D'AFFAIRE DES PRODUITS CONCERNES	72
9.5.	EVOLUTION DES PARTS RESPECTIVES DE MARCHE	74
10.	<u>ANALYSE DE SENSIBILITE PROBABILISTE</u>	75
11.	<u>ANALYSE DE SENSIBILITE STRUCTURELLE</u>	77
11.1.	SCENARIO 1 : DUREE DE PRISE EN CHARGE LIMITEE EN L1 UNIQUEMENT	77
11.1.1.	SITUATION DE REFERENCE	77
11.1.2.	INTRODUCTION DU REVLIMID EN 1 ^{ERE} LIGNE DE TRAITEMENT	78
11.1.3.	SURCOUT POUR L'ASSURANCE MALADIE	79
11.1.4.	TAUX DE CROISSANCE ANNUEL MOYEN DU CHIFFRE D'AFFAIRE DES PRODUITS CONCERNEES	80
11.1.5.	EVOLUTION DES PARTS RESPECTIVES DE MARCHE	81
11.2.	SCENARIO 2 : PRISE EN CHARGE JUSQU'A RECHUTE	82
11.2.1.	SITUATION DE REFERENCE	83
11.2.2.	INTRODUCTION DU REVLIMID EN 1 ^{ERE} LIGNE DE TRAITEMENT	84
11.2.3.	SURCOUT POUR L'ASSURANCE MALADIE	85
11.2.4.	TAUX DE CROISSANCE ANNUEL MOYEN DU CHIFFRE D'AFFAIRE DES PRODUITS CONCERNEES	86
11.2.5.	EVOLUTION DES PARTS RESPECTIVES DE MARCHE	87
12.	<u>VALIDITE OPERATIONNELLE DU MODELE PAR RAPPORT AU MONDE REEL</u>	90
12.1.	RECAPITULATIF DES RETOMBES FINANCIERES ATTENDUES	90
12.2.	COMPARAISON DES VALEURS OBSERVEES GERS ET DES VALEURS ESTIMEES REES	91
12.3.	ROBUSTESSE DU MODELE	94

13.	<u>CONCLUSION</u>	96
14.	<u>BIBLIOGRAPHIE GENERALE</u>	98
15.	<u>ANNEXE 1 : LISTE DES REFERENCES INCLUES DANS LA REVUE DE LITTERATURE</u>	104
16.	<u>ANNEXE 2 : LISTE DES REFERENCES NON-INCLUES DANS LA REVUE DE LITTERATURE</u>	107
17.	<u>ANNEXE 3 : TABLE DES ETATS DE MARKOV, ANALYSE CENTRALE</u>	113
17.1.	PREMIERE LIGNE, PATIENTS ELIGIBLES A LA GREFFE	113
17.2.	PREMIERE LIGNE, PATIENTS NON ELIGIBLES A LA GREFFE	114
17.3.	DEUXIEME LIGNE ET PLUS	115
17.4.	AUTRES ETATS	115
18.	<u>ANNEXE 4 : CALCUL DES PROBABILITES DE TRANSITION ASSOCIEES A L'EFFICACITE THERAPEUTIQUE DES PROTOCOLES</u>	116
18.1.	METHODES	116
18.2.	1^{ERE} LIGNE DE TRAITEMENT, PATIENTS ELIGIBLES A LA GREFFE	117
18.3.	PREMIERE LIGNE DE TRAITEMENT, PATIENT NON ELIGIBLES A LA GREFFE	121
18.4.	SECONDE LIGNE DE TRAITEMENT ET PLUS	123
19.	<u>ANNEXE 5 : CALCUL DES VIGNETTES DE COUT PAR PROTOCOLE</u>	126
19.1.	PREMIERE LIGNE DE TRAITEMENT, PATIENTS ELIGIBLES A L'AUTOGREFFE DE CELLULES SOUCHES (L1E)	126
19.1.1.	VTD EN INDUCTION	126
19.1.2.	VD EN INDUCTION	127
19.1.3.	MELPHALAN 200 MG	129
19.1.4.	VTD EN CONSOLIDATION	129
19.1.5.	VD EN CONSOLIDATION	131
19.1.6.	VD EN MAINTENANCE	132
19.1.7.	REVLIMID MONOTHERAPIE EN MAINTENANCE	133
19.1.8.	THALIDOMIDE MONOTHERAPIE EN MAINTENANCE	134
19.2.	PREMIERE LIGNE DE TRAITEMENT, PATIENTS NON ELIGIBLES A L'AUTOGREFFE DE CELLULES SOUCHES (L1NE)	135
19.2.1.	MP	135
19.2.2.	MPR	136
19.2.3.	MPT	138
19.2.4.	MPV	140
19.2.5.	REVLIMID MONOTHERAPIE EN ENTRETIEN	141
19.2.6.	VD	142
19.3.	2^{EME} LIGNE ET PLUS, PATIENTS EN RECHUTE : L2	143
19.3.1.	RD	143
19.3.2.	VD	145
19.3.3.	MPV	146
19.3.4.	REVLIMID MONOTHERAPIE	147

20.	ANNEXE 6 : DICTIONNAIRE DES VARIABLES	149
20.1.	VARIABLES D'ENTREE ECONOMIQUE	149
20.2.	VARIABLES D'ENTREE CLINIQUES	151
20.3.	VARIABLES DE SORTIE	174
21.	ANNEXE 7 : DISTRIBUTIONS DE PROBABILITES	176
21.1.	DISTRIBUTION DE PROBABILITES UTILISEES	176
21.2.	TABLE DES DISTRIBUTIONS DE PROBABILITES	176
21.3.	ANALYSE DE MONTE-CARLO : MODE D'EMPLOI TREEAGE	184
22.	ANNEXE 8 : ANALYSE DE SENSIBILITE DETERMINISTE	187
22.1.	SCENARIO 3 : CONJECTURES PESSIMISTES SUR LES VENTES DE REVLIMID EN 1^{ERE} LIGNE	187
22.1.1.	PARTS DE MARCHE UTILISEES	187
22.1.2.	SITUATION DE REFERENCE	188
22.1.3.	INTRODUCTION DU REVLIMID EN 1 ^{ERE} LIGNE DE TRAITEMENT	189
22.1.4.	SURCOUT POUR L'ASSURANCE MALADIE	190
22.1.5.	TAUX DE CROISSANCE ANNUEL MOYEN DU CHIFFRE D'AFFAIRE DES PRODUITS CONCERNEES	192
22.1.6.	EVOLUTION DES PARTS RESPECTIVES DE MARCHE	194
22.2.	SCENARIO 4 : CONJECTURES OPTIMISTES SUR LES VENTES DE REVLIMID EN 1^{ERE} LIGNE	195
22.2.1.	PARTS DE MARCHE UTILISEES	195
22.2.2.	SITUATION DE REFERENCE	196
22.2.3.	INTRODUCTION DU REVLIMID EN 1 ^{ERE} LIGNE DE TRAITEMENT	197
22.2.4.	SURCOUT POUR L'ASSURANCE MALADIE	198
22.2.5.	TAUX DE CROISSANCE ANNUEL MOYEN DU CHIFFRE D'AFFAIRE DES PRODUITS CONCERNEES	199
22.2.6.	EVOLUTION DES PARTS RESPECTIVES DE MARCHE	201

INDEX DES TABLEAUX

Tableau 1 : Evolution et estimation de la population prévalente de myélome multiple en France au 01/01/2010	17
Tableau 2 : Parts de marché de 1 ^{ère} ligne chez les patients éligibles à la greffe (L1E)	19
Tableau 3 : Options thérapeutiques mises en œuvre à la suite d'une greffe de cellules souches en première ligne	20
Tableau 4 : Parts de marché des traitements de maintenance chez les patients éligibles à la greffe	20
Tableau 5 : Parts de marché de 1 ^{ère} ligne chez les patients non éligibles à la greffe (L1NE).....	21
Tableau 6 : Parts de marché de 2 ^{nde} ligne et plus (L2 et +).....	21
Tableau 7 : Récapitulatif des données d'efficacité thérapeutique des protocoles et des probabilités de transition qui en découlent	54
Tableau 8 : Posologie des protocoles du modèle	56
Tableau 9 : Vignettes de coût hebdomadaire de traitement par protocole.....	60
Tableau 10 : Durée recommandée de traitement par protocole et par lignes.....	61
Tableau 11 : Evolution des parts de marché en l'absence de l'introduction de lénalidomide en 1 ^{ère} ligne de traitement.....	63
Tableau 12 : Parts de marché observées et hypothèses d'évolution à l'horizon 2016 suite à l'introduction de lénalidomide.....	67
Tableau 13 : situation de référence, dépenses prévisionnelles par produits et par an [HC1]	69
Tableau 14 : Introduction de lénalidomide, dépenses prévisionnelles par produit et par an [HC2].....	70
Tableau 15 : Dépenses supplémentaires pour l'Assurance Maladie liées à l'introduction de lénalidomide [HC2-HC1]	71
Tableau 16 : Introduction de lénalidomide, accroissement du chiffre d'affaire par an et par produit [HC3]	73
Tableau 17 : Introduction de lénalidomide, taux de croissance annuelle moyen du chiffre d'affaire par produit [HC4].....	74
Tableau 18 : Introduction de lénalidomide, évolution des parts de marché en valeur par an et par produit [HC5]	75
Tableau 19 : Situation de référence, dépenses prévisionnelles par produits et par an [S1.1].....	77
Tableau 20 : Introduction de lénalidomide, dépenses prévisionnelles par produit et par an [S1.2]	78
Tableau 21 : Dépenses supplémentaires pour l'Assurance Maladie liées à l'introduction de lénalidomide [S1.2- S1.1]	79
Tableau 22 : Introduction de lénalidomide, accroissement du chiffre d'affaire par an et par produit [S1.3]	80
Tableau 23 : Introduction de lénalidomide, taux de croissance annuelle moyen du chiffre d'affaire par produit [S1.4]	81
Tableau 24 : Introduction de lénalidomide, évolution des parts de marché en valeur par an et par produit [S1.5].....	82
Tableau 25 : Situation de référence, dépenses prévisionnelles par produits et par an [S2.1].....	83
Tableau 26 : Introduction de lénalidomide, dépenses prévisionnelles par produit et par an [S2.2]	84
Tableau 27 : Dépenses supplémentaires pour l'Assurance Maladie liées à l'introduction de lénalidomide [S2.2- S2.1]	85
Tableau 28 : Introduction de lénalidomide, accroissement du chiffre d'affaire par an et par produit [S2.3]	86
Tableau 29 : Introduction de lénalidomide, taux de croissance annuelle moyen du chiffre d'affaire par produit [S2.4]	87
Tableau 30 : Introduction de lénalidomide, évolution des parts de marché en valeur par an et par produit [S2.5].....	89
Tableau 31 : Les estimations de l'hypothèse centrale et des variantes structurelles	90

Tableau 32 : Comparaison entre les données GERS 2010-2012 et les estimations du modèle REES 2012-2016 pour lénalidomide, thalidomide et bortézomib (chiffre d'affaire, taux de croissance annuel moyen, parts de marché).....	92
Tableau 33 : Parts de marché utilisées dans le cadre du scénario S3	188
Tableau 34 : Statu quo, dépenses prévisionnelles par produits et par an [S3.1].....	189
Tableau 35 : Introduction de lénalidomide, dépenses prévisionnelles par produit et par an [S3.2]	190
Tableau 36 : Dépenses supplémentaires pour l'Assurance Maladie liées à l'introduction de lénalidomide [S3.2- S3.1]	191
Tableau 37 : Introduction de lénalidomide, accroissement du chiffre d'affaire par an et par produit [S3.3]	193
Tableau 38 : Introduction de lénalidomide, taux de croissance annuelle moyen du chiffre d'affaire par produit [S3.4]	194
Tableau 39 : Introduction de lénalidomide, évolution des parts de marché en valeur par an et par produit [S3.5].....	195
Tableau 40 : Parts de marché utilisées dans le cadre du scénario S4	195
Tableau 41 : Situation de référence, dépenses prévisionnelles par produits et par an [S4.1]	197
Tableau 42 : Introduction de lénalidomide, dépenses prévisionnelles par produit et par an [S4.2]	197
Tableau 43 : Dépenses supplémentaires pour l'Assurance Maladie liées à l'introduction de lénalidomide [S4.2- S4.1]	199
Tableau 44 : Introduction de lénalidomide, accroissement du chiffre d'affaire par an et par produit [S4.3]	200
Tableau 45 : Introduction de lénalidomide, taux de croissance annuelle moyen du chiffre d'affaire par produit [S4.4]	200
Tableau 46 : Introduction de lénalidomide, évolution des parts de marché en valeur par an et par produit [S4.5].....	201

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Projection du nombre de nouveaux cas de myélome multiple jusqu'en 2016	17
Figure 2 : Représentation stylisée des modes de prise en charge du MM (données de l'enquête MyMOSA)	23
Figure 3 : Diagramme de flux de sélection des articles (Interrogations les 28 février et 3 mars 2012) ...	27
Figure 4 : Principe de l'analyse multicohorte	43
Figure 5 : Module de première ligne de traitement, patients éligibles à la greffe	45
Figure 6 : Module de première ligne de traitement, patients non éligibles à la greffe	47
Figure 7 : Module de 2 ^{ème} ligne et plus, pour les patients en rechute	49
Figure 8 : Modélisation des protocoles rares ou non documentés	50
Figure 9 : L'analyse d'impact budgétaire compare des scénarios alternatifs toujours deux à deux	65
Figure 10 : Analyse de sensibilité probabiliste, impact de l'introduction de lénalidomide par rapport à la situation de référence	76
Figure 11 : Validité opérationnelle du modèle par rapport au monde réel	94

LISTE DES ABRÉVIATIONS

ALD :	Affection Longue Durée
D :	Dexaméthasone
DCEP :	Association Dexaméthasone - Cyclophosphamide - Etoposide - Prednisone
G :	Grefte de cellules souches
HAS :	Haute Autorité de Santé
HR :	Rapport de risques instantané (Hazard Ratio)
IFM :	Institut Francophone du Myélome
INVS :	Institut de veille sanitaire
M :	Melphalan (Alkeran®)
Mel200 :	Protocole Melphalan 200 mg/m ²
MGUS :	Gammopathie monoclonale d'importance indéterminée
MM :	Myélome Multiple
MP :	Association Melphalan – Prednisone
MPR :	Association Melphalan – Prednisone – Lénalidomide
MPT :	Association Melphalan – Prednisone – Thalidomide
MPV :	Association Melphalan – Prednisone – Bortézomib
P :	Prednisone
PAD :	Association Doxorubicine - Bortézomib - Dexaméthasone
R :	Lénalidomide (Revlimid®)
RD :	Association Lénalidomide - Dexaméthasone
SG :	Survie globale (Overall Survival OS)
SSP :	Survie sans progression (Progression Free Survival PFS)
T :	Thalidomide (Thalidomide Celgene®)
TAD :	Association Thalidomide - Doxorubicine - Dexaméthasone
TD :	Association Thalidomide - Dexaméthasone
TMP :	Temps médian jusqu'à progression (Time To Progression TTP)
UCD :	Unité Commune de Dispensation
V :	Bortézomib (Velcade®)
VAD :	Association Vincristine - Doxorubicine - Dexaméthasone
VD :	Association Bortézomib – Dexaméthasone
VRD :	Association Bortézomib - Lénalidomide - Dexaméthasone
VTD :	Association Bortézomib – Thalidomide – Dexaméthasone

Résumé

Objectifs : La prise en charge thérapeutique du myélome multiple a connu d'importantes modifications avec l'introduction des « nouvelles thérapies » : bortézomib, thalidomide et lénalidomide. En France, aujourd'hui, la lénalidomide est indiquée dans la prise en charge des patients atteints de myélome multiple ayant déjà reçu au moins un traitement préalable. Notre étude évalue l'impact budgétaire d'une éventuelle extension de cette indication aux patients non préalablement traités, en tant que traitement de maintenance dans le cadre d'une greffe de cellules souches de moelle osseuse, ou dans le cadre du protocole MPR-R, chez les patients non-éligibles à la greffe.

Méthodes : Un modèle de Markov mimant la prise en charge de la population myélome multiple a été développé. Ce modèle multicohorte ouvert repose sur des données cliniques issues d'une revue de la littérature et sur des parts de marché observées dans l'enquête MyMOSA réalisée en France en 2011. Les dépenses médicamenteuses liées à la maladie ont été estimées pour la période 2012-2016, selon deux scénarios : une situation où le marché évolue sans que lénalidomide n'obtienne l'AMM pour la première ligne de traitement (situation de référence), et une situation où lénalidomide obtient l'indication en L1 (Introduction de lénalidomide). Les dépenses prévisionnelles entre 2012 et 2016, le surcoût pour l'assurance maladie et les taux de croissance annuels moyens des différents chiffres d'affaires associés aux molécules ont été estimés. Une analyse de sensibilité probabiliste, deux analyses de sensibilité structurelles et deux analyses de sensibilité déterministes ont été réalisées. Les données disponibles dans la base GERS ont été mobilisées pour le calage des résultats de l'hypothèse centrale.

Résultats : Dans le cadre de l'hypothèse centrale, les dépenses prévisionnelles estimées suite à l'introduction de lénalidomide en L1 sont comprises entre 237 M€ et 283 M€ entre 2012 et 2016, toutes lignes et toutes molécules confondues. Par rapport à la situation de référence, l'introduction de lénalidomide en L1 induit une réduction des dépenses de 0,7 M€ en 5 ans, toutes lignes et toutes molécules confondues. L'analyse de sensibilité probabiliste a montré que l'introduction de lénalidomide en L1 ne permet pas de conclure à une modification significative des dépenses de prise en charge du myélome multiple. De même, les autres analyses de sensibilités réalisées ne mettent pas en évidence de différences significatives entre les deux scénarios comparés.

Conclusion : L'octroi de l'indication de la lénalidomide en 1^{ère} ligne de traitement ne conduit pas à une modification significative des dépenses de prises en charge du myélome multiple en France, du fait des interdépendances qui existent entre la première et la seconde ligne et la seconde ligne de traitement, l'accroissement des ventes de lénalidomide en première ligne se traduisant par une utilisation moindre

de ce produit après rechute. Au total, l'opération ne donne naissance à aucun surcoût notable pour la sécurité sociale.

Introduction

Le myélome multiple, aussi appelé maladie de Kahler, est une hémopathie maligne découverte à la fin du 19^{ème} siècle, qui se développe dans la moelle osseuse et y provoque une accumulation de globules blancs (plasmocytes). Le myélome multiple est caractérisé par l'apparition de tumeurs sur les os, tumeurs à l'origine de la sécrétion d'immunoglobulines monoclonales IgA ou IgG. En France, environ 16 000 personnes sont atteintes de myélomes multiples (Haute Autorité de Santé, 2010) et on dénombre près de 6 nouveaux cas / 100 000 habitants chaque année (Durie, 2012), ce qui positionne le myélome multiple comme la deuxième hémopathie maligne, derrière le lymphome non-hodgkinien.

Le premier traitement du myélome multiple, le melphalan (Alkeran®) fut découvert à la fin des années 60. Jusqu'à la seconde moitié des années 90, le melphalan et d'autres agents chimiothérapeutiques classiques (vincristine, adriamycine, cyclophosphamide...), utilisés seuls ou en association à la prednisone ou à la dexaméthasone, constituent l'approche thérapeutique de référence pour le traitement du myélome multiple. En 1996, Attal et al. conduisent le premier essai randomisé démontrant la supériorité du recours à un traitement intensif avec greffe de moelle osseuse par rapport au traitement conventionnel (Attal et al., 1996), approche qui devient par la suite la prise en charge de référence chez les patients de première ligne âgés de moins de 65 ans.

A partir des années 2000, le traitement du myélome multiple est centré autour de thérapies dites « ciblées ». Trois molécules sont développées et utilisées pour la prise en charge de la maladie : thalidomide (Thalidomide Celgene®), bortézomib (Velcade®) et plus récemment lénalidomide (Revlimid®). Ces molécules sont parfois regroupées sous l'expression « nouvelles thérapies ». Aujourd'hui thalidomide¹ et bortézomib² sont recommandés dans la prise en charge du myélome multiple en première ligne de traitement et chez les patients en rechute. Le lénalidomide³ est recommandé chez les seuls patients traités au préalable.

Les résultats de trois essais randomisés portant sur l'utilisation de lénalidomide en première ligne de traitement ont été publiés en 2012 : deux essais concernant son utilisation en tant que traitement de maintenance suite à une greffe de cellules souches (Attal et al., 2012; McCarthy et al., 2012) et un essai sur le protocole MPR-R (Palumbo et al., 2012). L'objectif étant d'appuyer une demande d'extension d'indication de lénalidomide chez les patients atteints de myélome multiple non-préalablement traités. En complément de ces résultats cliniques, une évaluation économique était nécessaire pour mesurer

¹ Avis de la Commission de la transparence CT-5573, 16 juillet 2008 ; Avis de la HAS pour la prise en charge à titre dérogatoire de certaines spécialités pharmaceutiques, produits ou prestations prévue à l'article L. 162-17-2-1, 11 mars 2009

² Avis de la Commission de la transparence CT-6647, 10 juin 2009

³ Avis de la Commission de la transparence CT-11991, 10 octobre 2007 et 6 juin 2012

l'impact budgétaire associé à ces nouvelles indications. Un modèle médico-économique a été développé à cette fin et les résultats sont présentés dans ce rapport.

1. Epidémiologie du myélome multiple

Le modèle médico-économique a mobilisé les données épidémiologiques actuellement disponibles en France sur la prévalence du myélome multiple (nombre de personnes ayant, à ce jour, un myélome multiple diagnostiqué) et son incidence (nombre de nouveaux cas diagnostiqués chaque année). Ont été exploitées : les données d'incidence de l'INVS et les données annuelles de la CNAMTS sur les nouvelles mises en Affection de Longue Durée (ALD) au titre de l'indication. Les premières correspondent à la population cible, tandis que les secondes sont le reflet de la population rejointe, c'est-à-dire la population effectivement traitée. Les chiffres de mise en ALD ont été utilisés dans la modélisation⁴.

En décembre 2010, la Haute Autorité de Santé a publié un « guide affection longue durée » consacré au myélome multiple (Haute Autorité de Santé, 2010). Ce rapport chiffre la population admise en ALD « pour myélome multiple et tumeurs à plasmocytes » au 31 décembre 2008, à 15 586 patients. Ce chiffre a été considéré comme correspondant à la population prévalente du seul myélome multiple, ce qui entraîne une légère surestimation du nombre de cas prévalents.

Pour estimer la population prévalente en 2010, les données d'incidence et de mortalité publiées en 2011 par l'Institut de Veille Sanitaire ont été utilisées. La première série (Institut de Veille Sanitaire, 2011a) présente des données de mise en ALD pour myélome entre 1997 et 2009 dont disposait la CNAMTS. La seconde (Institut de Veille Sanitaire, 2011b), fournit des données de mortalité récentes colligées par l'INVS. Sur ces bases, nous avons pu estimer l'évolution de la population prévalente de myélome multiple en France⁵ jusqu'en 2010:

⁴ L'utilisation des données de mise en ALD permet, par rapport aux données INVS, de s'affranchir des patients ayant contracté une forme asymptomatique de myélome multiple et n'étant, par conséquent, pas pris en charge.

⁵ Les données d'incidence sont issues d'une régression linéaire sur les données de 1997 à 2009 (voir plus bas)

Tableau 1 : Evolution et estimation de la population prévalente de myélome multiple en France au 01/01/2010

<i>Année</i>	<i>Population prévalente au 01/01 :</i>	<i>Incidence</i>	<i>Mortalité</i>
2009	15586	3490	2929
2010	16147	3615	

Au titre de la population prévalente, ce sont donc 16 147 patients⁶ qui seront intégrés dans le modèle

En plus des données de prévalence, il importe de chiffrer le nombre de nouveaux cas qui sont susceptibles de survenir chaque année sur l'horizon temporel choisi (2012-2016). Ces données n'étant pas disponibles a priori, elles ont été estimées par régression linéaire à partir des données observées entre 1997 et 2009.

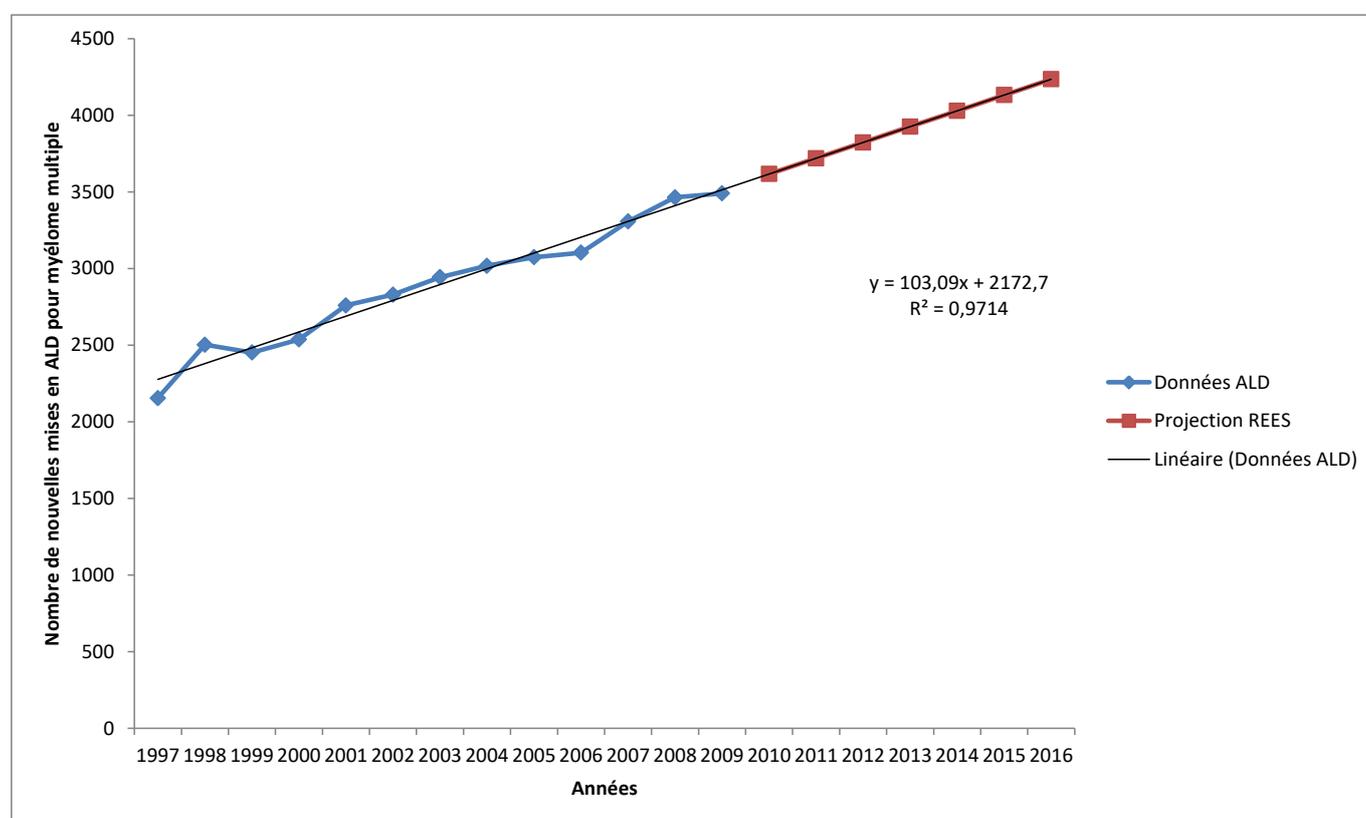


Figure 1 : Projection du nombre de nouveaux cas de myélome multiple jusqu'en 2016

Le coefficient d'ajustement R^2 est très proche de 1 (ici $R^2=0,9714$, un coefficient égal à 1 indiquerait un ajustement parfait). Les valeurs projetées sont présentées en rouge sur la figure ci-dessus.

⁶ En raison des simplifications inhérentes à la modélisation et afin d'obtenir un meilleur ajustement des résultats du modèle sur les données de ventes observées dans la base GERS, le chiffre de prévalence a été relevé de 1 000 patients, soit une prévalence introduite dans le modèle de 17 147 patients. Ce nombre de 1 000 patients est le résultat d'analyses intermédiaires réalisées au cours du développement du modèle et évaluant l'impact de la prévalence sur les résultats.

2. Utilisation des données terrain : l'enquête MyMOSA

L'étude MyMOSA est une étude transversale de la prise en charge du myélome multiple réalisée en France sur des patients hospitalisés entre mai et juin 2011. Y ont été inclus les patients de plus de 18 ans avec myélome multiple symptomatique diagnostiqué, quelle que soit la ligne de traitement, y compris les patients en rémission et non traités mais suivis à l'hôpital. 1205 patients ont été inclus dans cette étude, dont 997 patients avec traitement en cours (et parmi eux 155 étaient traités dans le cadre d'un essai clinique).

A partir des dossiers médicaux des patients, l'enquête MyMOSA nous a permis de recueillir les traitements en cours, ainsi que les traitements de première et seconde ligne chez les patients de troisième ligne et plus. En complément de ce recueil, l'étude comportait un questionnaire de pratiques destiné aux médecins des centres. Les données colligées ont fait l'objet d'un redressement statistique de façon à corriger la sous-représentation des petits centres et la sous-représentation des patients se rendant rarement à l'hôpital. Ce sont ces dernières données qui ont été reprises.

Les résultats de l'étude ont été présentés par Phisquare (Phisquare, 2012). Dans la mesure où ils sont représentatifs de la pratique clinique actuelle, ils ont été mobilisés pour la réalisation de l'analyse d'impact budgétaire.

En fonction des parts de marché observées dans l'étude MyMOSA et, dans un second temps, des données d'efficacité disponibles dans la littérature, plusieurs protocoles ont été retenus afin d'être intégrés dans le modèle. Ont été tout d'abord identifiées les thérapies utilisées chez plus de 5% des patients, puis retenus celles pour lesquelles des données de survie étaient disponibles.

Treize associations ou monothérapies ont ainsi été identifiées : 5 en première ligne de traitement chez les patients éligibles à la greffe (VTD, VD, VD en entretien, Thalidomide en entretien, Revlimid en entretien), 5 en première ligne de traitement chez les patients non éligibles à la greffe (MP, MPR-R, MPT, MPV et VD) et 4 en deuxième ligne et plus (MPV, R monothérapie, RD, et VD). L'étude MyMOSA contient le détail des protocoles utilisés chez les patients avec traitement en cours, par ligne de traitement. La prise en charge du myélome multiple distingue traditionnellement les patients de première ligne de traitement éligibles à la greffe, les patients de première ligne de traitement non éligibles, et les patients en deuxième ligne de traitement ou plus. Les parts de marché ont donc été estimées en fonction de cette segmentation.

2.1. **Première ligne de traitement, patients éligibles à la greffe**

Trois protocoles d'induction sont utilisés chez plus de 5% des patients (VTD, VD et VRD) et quatre protocoles de consolidation sont mis en œuvre en consolidation après la greffe (VTD, VRD, VD et R monothérapie).

Les essais cliniques présentent des résultats de survie associés aux séquences induction + greffe ± consolidation dans lesquelles il est impossible d'identifier la part qui revient à chacune des composantes dans l'atteinte du résultat global (Attal and Roussel, 2012). L'efficacité de chacune des combinaisons possibles n'étant pas documentée, il a été supposé que les patients étaient soit traités par la séquence VTD + greffe ± VTD, soit par la séquence VD + greffe ± VD. La fréquence de la mise en œuvre respective de ces deux protocoles a été estimée à partir des parts de marché des traitements VD et VTD dans la phase d'induction.

Tableau 2 : Parts de marché de 1^{ère} ligne chez les patients éligibles à la greffe (L1E)

Protocole	N brut	N redressé	Proportion redressée
VD	50	307	42%
VTD	53	312	43%
Autres (<5%, non doc eff)	18	104	14%

(VD : bortézomib –dexaméthasone ; VTD : bortézomib – thalidomide - dexaméthasone)

Ainsi, les deux protocoles retenus représentent 85% des parts de marché des traitements d'induction⁷.

Suite à la greffe de cellules souches qu'il vient de recevoir, le patient dispose de trois options thérapeutiques : cesser tout traitement et recevoir un simple suivi jusqu'à la progression de la maladie, recevoir un traitement de consolidation avec pour objectif d'améliorer la réponse à la greffe, et/ou recevoir un traitement de maintenance dans le but de prolonger la réponse à la greffe le plus longtemps possible. Ces stratégies et leurs fréquences respectives d'utilisation sont présentées dans le tableau ci-dessous.

⁷ L'étude MyMOSA montre que ces traitements couvrent 72% des prescriptions de consolidation (VTD =66% ; R=15% ; VRD = 10% ; VD=6%)

Tableau 3 : Options thérapeutiques mises en œuvre à la suite d'une greffe de cellules souches en première ligne

Option adoptée à la sortie de la greffe de cellules souches	N brut	N redressé	Proportion redressée
Suivi sans traitement	54	282	34%
Consolidation seule	43	284	34%
Consolidation + Maintenance	31	147	18%
Maintenance seule	16	123	15%

La mise en place d'un protocole de maintenance est réalisée chez 33% des patients ayant reçu une greffe⁸.

L'enquête MyMOSA montre que trois protocoles sont utilisés en tant que traitement de maintenance : bortézomib et dexaméthasone (VD), lénalidomide monothérapie (R) et thalidomide monothérapie (T).

Tableau 4 : Parts de marché des traitements de maintenance chez les patients éligibles à la greffe

Protocole	N brut	N redressé	Proportion redressée
VD	7	41	49%
R	3	35	42%
T	1	7	8%

Aucun autre protocole n'a été observé en tant que traitement de maintenance en 1^{ère} ligne de traitement dans l'étude MyMOSA.

2.2. **Première ligne de traitement, patients non éligibles à la greffe**

D'après l'étude MyMOSA, quatre protocoles sont couramment utilisés chez les patients de première ligne non éligibles à la greffe : MP, MPT, MPV et VD.

⁸ Voir rapport Phisquare, table 62, p41.

Tableau 5 : Parts de marché de 1^{ère} ligne chez les patients non éligibles à la greffe (LINE)

Protocole	N brut	N redressé	Proportion redressée
MPT	54	566	37%
MPV	117	491	32%
MP	12	149	10%
VD	36	205	13%
Autres (<5%, non doc eff)	22	133	9%

(MPT : melphalan – prednisone – thalidomide ; MPV : melphalan – prednisone – bortézomib ; MP : melphalan – prednisone ; VD : bortézomib –dexaméthasone)

Les quatre protocoles ainsi retenus représentent 91% des prescriptions de première ligne chez les patients non éligibles à la greffe. Les protocoles MPT et MPV sont les plus utilisés, avec respectivement 37% et 32% de parts de marché (données redressées).

2.3. **Seconde ligne de traitement et plus**

En seconde ligne de traitement et plus, l'éventail des protocoles utilisés est plus large qu'en première ligne. Quatre protocoles dépassent les 5% de parts de marché, mais ces protocoles ne représentent que 67% du total des prescriptions observées dans l'étude.

Tableau 6 : Parts de marché de 2^{nde} ligne et plus (L2 et +)

Protocole	N brut	N redressé	Proportion redressée
RD	106	1181	34%
VD	72	534	15%
R	24	354	10%
MPV	50	254	7%
Autres (<5%, non doc eff)	158	1161	33%

(RD : légalidomide –dexaméthasone ; VD : bortézomib –dexaméthasone ; R : légalidomide monothérapie ; MPV : melphalan – prednisone - bortézomib)

Deux protocoles à base de bortézomib (VD et MPV) et deux protocoles à base de légalidomide (R monothérapie et RD) sont actuellement utilisés chez plus de 5% des patients.

2.4. **Transposition des données de MyMOSA à une population virtuelle**

« Pour que les décideurs puissent prédire ou quantifier de manière optimale le bénéfice attendu du médicament, il apparaît nécessaire de recourir à des modèles dont la complexité permet d'approcher suffisamment la réalité, afin de prendre les décisions publiques de la façon la plus éclairée»⁹

Modéliser, c'est créer une représentation idéalisée de la réalité qui permet d'en amplifier les caractéristiques sans en donner une image déformée.

La construction de tels modèles paramétrés sur des échantillons représentatifs et couplés à des populations virtuelles, présente un intérêt à toutes les étapes de développement d'un produit, en amont et au-delà de la phase administrative d'admission au marché/ remboursement.

« La modélisation est l'unique façon de prédire les effets au long court d'un traitement, en général par la synthèse formalisée et opératoire des informations disponibles à un moment donné, qu'il s'agisse des résultats d'une étude de phase I, II ou III, ou des données post AMM ».

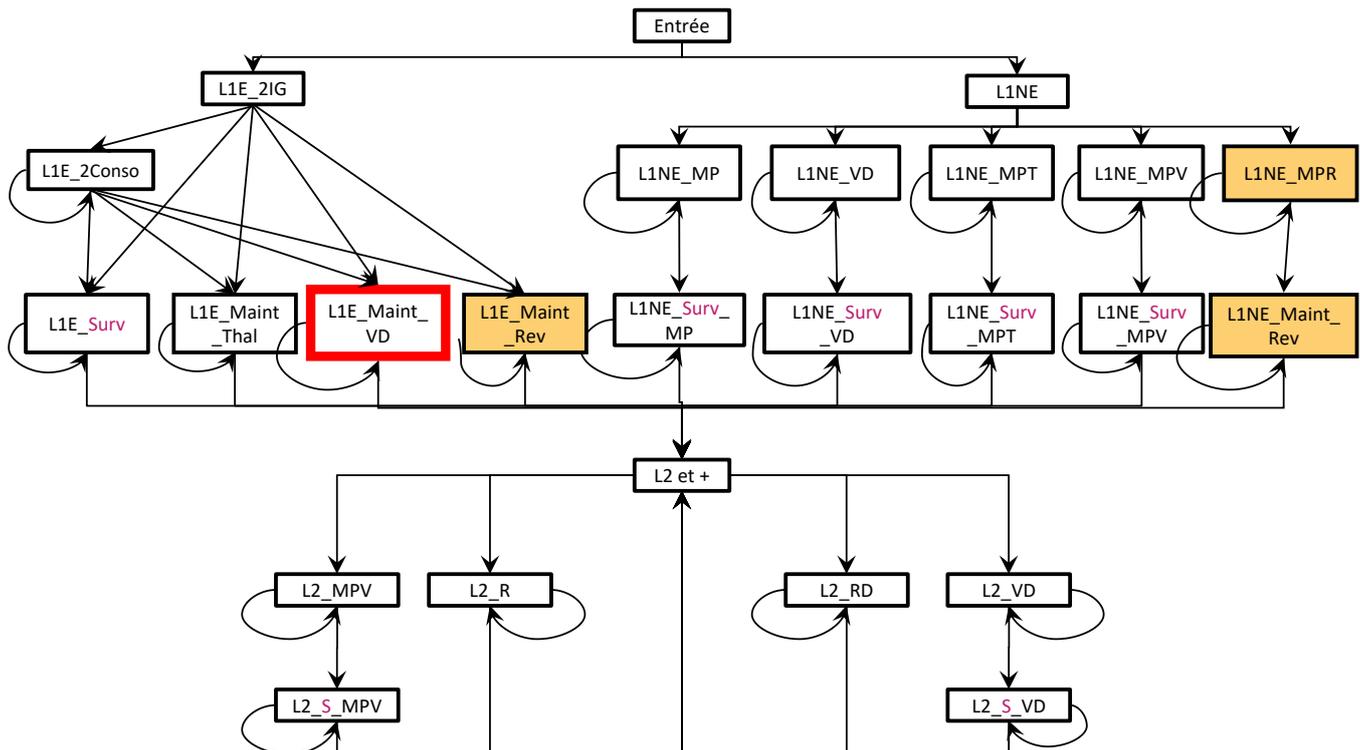
Pour modéliser, il est toujours obligé de procéder à un choix sélectif des caractères à représenter.

Construire un modèle c'est donc :

- Donner une représentation stylisée des modalités du devenir de la population cible atteinte de MM sous la forme d'un arbre logique de survenue des événements ;
- Documenter les probabilités d'occurrence, de rechute ou de maintien sous traitement conditionnellement au choix des molécules mises en œuvre ;
- Associer à chaque événement observable non pas une valeur ponctuelle mais une (famille de) loi(s) de probabilité pour délimiter l'ensemble des valeurs possibles des variables ;
- Estimer quantitativement les conséquences dommageables ou bénéfiques qui y sont associées à court et moyen termes, y compris les conséquences financières pour les populations « virtuelles » prises en charge.

La réalité des prises en charge du myélome multiple en France, telle qu'elle a été appréhendée par l'étude MyMOSA peut faire l'objet d'une représentation simplifiée sous la forme du graphique suivant (cf. figure 2).

⁹ Gueyffier F, Brun Strang C, Berdeaux G et al. Apport de la modélisation et des populations virtuelles pour transposer les résultats des essais cliniques à la vie réelle et éclairer la décision publique. *Thérapie*. 2012 ; 67 (4): 359–366.



* L1 : 1^{ère} ligne ; L2 : 2^{ème} ligne ; E : Eligible à la greffe ; NE : Non éligible à la greffe ; IG : induction greffe ; Décès non représenté MP : Melphalan + Prednisone, VD : Bortezomib + Dexaméthasone , MPT : Melphalan + Prednisone+ Thalidomide ; MPV : Melphalan + Prednisone+ Velcade ; MPR : Melphalan + Prednisone + R, evlimide ; MPT : Melphalan + Prednisone+ Thalidomide ; MPV : Melphalan + Prednisone+ Velcade ; Etats en orange : les situations après mise sur le marché du Revlimid

Figure 2 : Représentation stylisée des modes de prise en charge du MM (données de l'enquête MyMOSA)

C'est cette maquette que l'on cherchera à documenter à partir de la bibliographie existante pour reconstituer dans le cadre d'un modèle ouvert multicohorte, la prise en charge d'une population virtuelle simulée informatiquement et son évolution. Les profils d'évolution de la population sous traitement seront déterminés, avec la méthode dite de « Monte-Carlo », grâce à des tirages au hasard selon une loi de probabilité (Monte Carlo d'ordre 2).

Les résultats des calculs proprement dits seront sauvegardés au fur et à mesure afin de constituer une base de données numérique. L'analyse des résultats, qui sera réalisée dans le cadre de l'analyse de sensibilité probabiliste, reposera sur l'exploitation de cette base.

La simulation numérique peut donc être assimilée à une troisième forme d'étude des phénomènes, après la théorie et l'expérience. On la qualifie d'ailleurs souvent d'« étude in silico », le silicium étant le matériau de base des ordinateurs.

3. Utilisation des données bibliographiques

3.1. **Protocole de la revue systématique**

La stratégie de recherche qui a été adoptée se proposait d'identifier l'ensemble des essais conduits entre 2005 et 2012 sur des patients souffrant de myélome multiple et ayant bénéficié d'un des trois traitements suivants : bortézomib (Velcade®), lénalidomide (Revlimid®), ou thalidomide (Thalidomide Celgene®) utilisés seuls ou en associations.

La recherche documentaire a été structurée sur la base des critères PICOS. Les composantes de cet acronyme désignent respectivement : les caractéristiques de la population cible (« P ») ; la nature de l'intervention (« I ») ; les comparateurs (« C ») ; les critères de jugement retenus (« O », pour outcome), c'est-à-dire les échelles de mesure quantitatives de l'efficacité des protocoles d'intérêt ; et les schémas d'étude (« S ») qui sont jugés adéquates pour fournir un niveau de preuve robuste. Sur cette base, les caractéristiques suivantes ont été recherchées pour sélectionner les études:

- Population cible : patients de 18 ans ou plus souffrant de myélome multiple
- Intervention : lénalidomide (R), utilisé seul ou en association avec d'autres molécules.
- Comparateurs : bortézomib (V) et thalidomide (T), utilisés seuls ou en association avec d'autres molécules.
- Outcomes : survie globale, survie sans progression, survie sans événements, durée jusqu'à progression, taux de réponse.
- Schémas d'études : essais cliniques de phase III et méta-analyse.

Deux bases de données bibliographiques, Pubmed et Embase, ont été interrogées le 28 février 2012 pour Pubmed et le 3 mars 2012 pour Embase. Les équations de recherche ont été construites en utilisant les descripteurs spécifiques : MESH et Emtree. Les références et les abstracts répondant aux critères d'éligibilité ont été colligés et listés sous Endnote.

3.2. **Equations d'interrogation des bases**

[Multiple Myeloma]

AND

[Lenalidomide OR Bortezomib OR Thalidomide OR Melphalan OR Prednisone OR Dexamethasone]

AND

[clinical trials OR meta-analysis]

NOT [Guidelines OR Reviews OR Letters OR Editorials]

AND

Year of publication 2005 – 2012

AND

Adult > 18years AND English OR French

3.3. **Diagramme de flux Prisma**

La sélection des articles a été réalisée en quatre étapes :

- Élimination des doublons.
- Sélection après lecture des titres.
- Sélection après lecture des abstracts.
- Sélection après lecture complète.

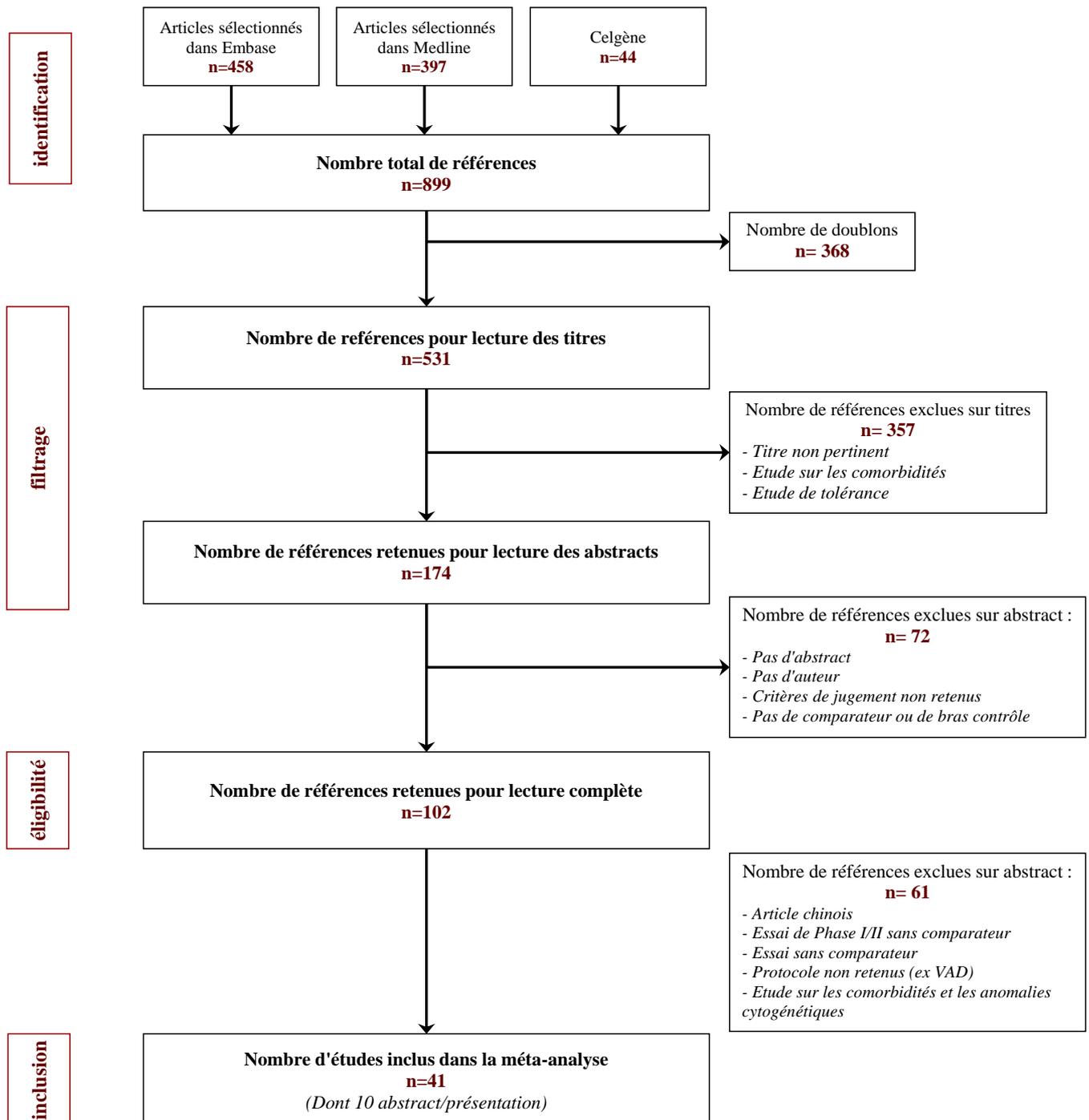
Les références répondant aux critères d'inclusion ont été compilées et leurs principaux résultats résumés. Les autres études ont été exclues après en avoir explicité les motifs. Deux investigateurs indépendants ont procédé à cette sélection. En cas de désaccord, un troisième investigateur est intervenu pour faire un choix. L'intégralité du processus a été présentée en appliquant les recommandations PRISMA (Liberati et al., 2009; Moher et al., 2009; Moher et al., 2011), sous la forme d'un diagramme de flux illustrant le cheminement du processus de sélection des articles. Les données d'efficacité clinique telles que la survie globale, la survie sans progression et la durée jusqu'à rechute ont été extraites des publications et colligées dans un classeur Excel.

Un total de 899 publications ont été identifiées à partir des bases de données Medline et Embase, et des références fournis par le laboratoire CELGENE¹⁰. 368 doublons ont été d'emblée exclus. Les titres des 531 articles restants ont été lus et les études les plus pertinentes ont été sélectionnées. Les abstracts de 174 articles ont été lus, après quoi 102 publications ont été sélectionnées pour être lues intégralement. Ont été exclus : les articles qui ne présentaient pas de résultats sur les critères de jugement retenus, de même que les études sans comparateur, les études cytologiques et les études avec comorbidités.

Au final, 41 références ont été sélectionnées pour la revue de littérature. Parmi celles-ci, 34 correspondent à des essais randomisés de phase III, dont dix sous la forme d'abstracts publiés ou de présentations orales présentées dans le cadre de congrès (diaporama). Trois des publications incluses

¹⁰ Certaines études cliniques n'avaient pas encore fait l'objet de publication lors des interrogations des bases bibliographiques. Cependant les résultats pouvaient avoir fait l'objet d'abstract ou de présentation lors de congrès internationaux.

étaient des méta-analyses¹¹, et six présentaient les résultats à long-terme d'essais déjà publiés. Une exception dans le protocole a été faite pour deux études¹² de phase I/II qui ont été incluses bien que ne correspondant pas à des essais de phase III. La raison étant qu'elles apportent des données concernant l'efficacité sur l'utilisation du protocole bortézomib – légalidomide – dexaméthasone en première ligne de traitement et pour le protocole légalidomide monothérapie chez les patients en rechute. Pour ces protocoles, aucune autre étude n'était disponible.



¹¹ Fayers2011, Kapoor2011 et Ludwig2012

¹² Richardson2009 et Richardson2010

Figure 3 : Diagramme de flux de sélection des articles (Interrogations les 28 février et 3 mars 2012)

3.4. **Qualité des études**

La plupart des articles précisent clairement s'il s'agissait d'un essai en aveugle, open-label, ou avec bras contrôle. Pour la plupart des essais, les patients étaient répartis entre les traitements par randomisation. Toutes les analyses présentées ont été réalisées en intention de traiter et ont clairement présenté les critères d'inclusions des patients, le nombre de sorties d'étude et leurs raisons, le nombre de cross-over. Les causes de décès ont également été documentées. Pour la plupart des études, les mesures de critères de jugement ont été définies dans le protocole, cependant des disparités sont observées concernant la définition de la durée jusqu'à progression : elle est parfois définie comme la durée entre le traitement et la progression ou le décès censuré.

La majorité des études présentent des résultats en termes de survie globale, survie sans progression, ou durée jusqu'à rechute. Cependant, six références, toutes publiées en 2008 et 2009, ne présentent des résultats qu'en termes de taux de réponse.

Les études ont été classées en fonction de la ligne de traitement, de l'éligibilité à la greffe de cellules-souches et de la molécule à l'essai (bortézomib, lénalidomide et thalidomide).

4. **Résumés littéraires des extractions**

4.1. **L1E : Patients de 1^{ère} ligne de traitement éligibles à la greffe**

4.1.1. **Traitement de première intention : induction et consolidation**

Protocole d'induction et de consolidation à base de bortézomib

Les résultats de sept essais, en rapport avec l'utilisation de protocoles d'induction et de consolidation à base de bortézomib, ont été publiés. Seuls 4 d'entre eux rapportent des résultats de survie globale, de survie sans progression ou de durée jusqu'à progression.

(Cavo et al., 2010) – Essai GIMEMA

Cet essai open-label de phase III, conduit dans le cadre du réseau italien GIMEMA, compare l'efficacité et la tolérance de l'ajout du bortézomib au traitement standard TD versus TD seul avant (traitement d'induction) et après (traitement de consolidation) une double transplantation de cellules souches. Quatre cent quatre-vingt patients ont été répartis de façon aléatoire entre les groupes VTD (236 patients) et TD (238 patients)¹³. Après une durée médiane de suivi de 36 mois, la survie globale à 3 ans a été

¹³ Six patients ont retiré leur consentement avant le début du traitement.

estimée à 86% dans le groupe VTD et à 84% dans le groupe TD. De même la survie sans progression à 3 ans était de 68% dans le groupe VTD et de 56% dans le groupe TD (HR=0.63 [0.45 – 0.88]). La différence observée en termes de survie globale n'est pas significative (p=0,3), néanmoins, le risque de rechute est réduit de 37% dans le groupe VTD par rapport au groupe TD. L'auteur précise que la durée de suivi était trop courte pour mettre en évidence un bénéfice de survie globale.

Deux études directement dérivées de cet essai ont fait l'objet de présentation lors de congrès.

La première (Cavo et al., 2008) a été réalisée pour évaluer l'impact spécifique d'une induction par VTD sur les critères de jugement cliniques. Cent quatre-vingt-dix-neuf patients ont été inclus dans le bras VTD et 200 patients ont été inclus dans le bras TD. Après une durée médiane de suivi de 15 mois, la durée sans progression était significativement plus longue chez les patients sous VTD que chez les patients traités avec TD (PFS à 20 mois : 93% vs 86%, p=0,04), mais ne révèle pas de différence en termes de survie globale à 20 mois (93% dans les deux bras).

La seconde étude (Cavo et al., 2012) évalue l'efficacité de VTD en consolidation par rapport à celle de TD en consolidation. Dans le groupe VTD, 160 patients ayant complété les deux cycles de consolidation par VTD ont été inclus, contre 161 dans le bras TD. L'auteur rapporte une différence significative de PFS en faveur du groupe VTD (PFS à 3 ans : 60% dans le groupe VTD vs 48% dans le groupe TD) et conclu à la supériorité de l'efficacité clinique de VTD en tant que traitement de consolidation. On notera qu'une réponse à cet article interroge sur l'imputabilité de l'efficacité à la seule phase de consolidation, les deux groupes n'ayant pas reçu le même traitement d'induction.

(Moreau et al., 2011b)

L'Institut Francophone du Myélome a réalisé un essai randomisé ouvert de phase III pour comparer VD avec une combinaison de dexaméthasone et de faibles doses de bortézomib et de thalidomide (vtD), avec pour objectif de déterminer si cette association va augmenter le taux de réponse complète, tout en diminuant dans le même temps l'incidence des neuropathies périphériques. Les doses utilisées dans le bras vtD consistaient à quatre cycles de trois semaines de bortézomib 1 mg/m² (au lieu de 1,3 mg/m²) aux jours 1, 4, 8 et 11, thalidomide 100 mg (au lieu de 200 mg) chaque jour, et 40 mg de dexaméthasone aux jours 1 à 4 de chaque cycle. Les patients du bras VD ont reçu bortézomib 1,3 mg/m² aux jours 1, 4, 8 et 11, avec 40 mg de dexaméthasone de J1 à J4 à chaque cycle. Les résultats n'ont pas montré de différence significative en termes de taux de réponse complète. Cependant, en considérant les très bonnes réponses complètes et les réponses complètes, l'étude montre une différence significative en

faveur du bras vtD (49% vs 36%, P=0.05). Les auteurs rapportent également une réduction de l'incidence des neuropathies périphériques de grade ≥ 2 (34% dans le bras VD contre 14% dans le bras vtD).

(Sonneveld et al., 2010) - HOVON-65/GMMG-HD4

Une première analyse de l'essai HOVON-65/GMMG-HD4 a été présentée lors de l'ASH 2010. Dans cet essai, 800 patients ont été repartis aléatoirement pour recevoir trois cycles de VAD (Vincristine 0,4mg, Adriamycine 9 mg/m² de J1 à J4 et Dexaméthasone de J1 à J4, de J9 à J12 et de J17 à J20) ou de PAD (Bortézomib 1,3 mg/m² à J1, J4, J8 et J11, Adriamycine 9 mg/m² de J1 à J4 et Dexaméthasone au même rythme que VAD). Les patients du bras VAD ont reçu un traitement d'entretien à base de thalidomide (Thalidomide 50 mg par jour), et ceux du bras PAD ont reçu un traitement d'entretien à base de bortézomib (Bortézomib 1,3 mg/m² deux fois par mois). Les traitements ont été administrés sur une période de deux ans. Après une durée médiane de suivi de 40 mois, les auteurs relèvent un taux de survie globale à trois ans significativement supérieur dans le bras PAD (78% vs 70%, HR=0,73 [0,56 ; 0,96], p=0,02). Cette première analyse note également que l'entretien à base de bortézomib n'est pas significativement supérieur à celui à base de thalidomide (HR=0,82 [0,66 ; 1,02], p=0,08).

(Rosinol et al., 2008) - PETHEMA/Gem

L'essai PETHEMA/Gem est un essai randomisé de phase III ayant pour objectif de comparer l'efficacité des protocoles thalidomide-dexaméthasone, bortézomib-thalidomide-dexaméthasone et une combinaison VBMCP/VBAD/bortézomib chez les patients de première ligne non traités et de moins de 65 ans. Les auteurs rapportent des taux d'IF-négatif¹⁴ significativement supérieurs dans les bras VTD (31%) et VBMCP/VBAD/bortézomib (22%) par rapport au bras TD (6%, p<0,01). De même, les taux de réponse complète post-transplantation sont supérieurs dans ces deux bras (respectivement 50% et 39%) comparé avec le bras TD (26%). Les auteurs ne présentent pas de résultats en termes de survie sans progression, un suivi plus long étant nécessaire.

(Harousseau et al., 2010) - IFM 2005-01

L'essai IFM 2005-01 est un essai de phase III réalisé en France comparant les efficacités des protocoles VD (bortézomib – dexaméthasone) et VAD (vincristine – doxorubicine – dexaméthasone) utilisés comme traitement d'induction chez les patients de première ligne éligibles à l'autogreffe de cellules souches. Les 482 patients inclus dans l'étude ont été repartis entre les bras VAD (121 patients), VAD

¹⁴ IF = immuno-fixation

suivi d'une consolidation de DCEP¹⁵ (121 patients), VD (121 patients) et VD suivi de DCEP en consolidation. On notera que dans cet essai, le traitement de consolidation a été administré avant l'autogreffe de cellules souches. L'analyse de survie ne montre pas de différence significative entre les deux groupes, aussi bien pour la survie sans progression (médiane PFS de 29,7 mois pour le groupe VAD et 36 mois pour le groupe VD, $p=0,067$) que pour la survie globale (survie à 3 ans de 77,4% dans le groupe VAD et de 81,4% dans le groupe VD, $p=0,572$).

Protocole d'induction et de consolidation à base de lénalidomide

Trois études rapportent des résultats d'efficacité de lénalidomide utilisé en induction dans la première ligne de traitement. Deux d'entre elles comparent lénalidomide en association à la dexaméthasone (RD) avec la dexaméthasone seule.

(Rajkumar et al., 2010)

Dans un essai ouvert de non-infériorité comparant lénalidomide (25 mg de J1 à J21) en association avec dexaméthasone à faible dose (40mg à J1, J8, J15 et J22 d'un cycle de 28 jours) ou à forte dose (40 mg de J1 à J4, J9 à J12 et J17 à J20 au cours d'un cycle de 28 jours), les auteurs ont rapporté de meilleurs résultats dans le bras à faible dose : la survie globale à 1 an est estimée à 96% dans le bras faible dose et à 87% dans le bras forte dose. La durée médiane de survie sans progression et le temps jusqu'à progression sont également significativement plus long dans le bras faible dose par rapport au bras forte dose.

(Richardson et al., 2010)

Dans le cadre d'un essai de phase I / II, la dose maximale tolérée, la tolérance et l'activité du lénalidomide en association avec le bortézomib et la dexaméthasone (VRD) ont été étudiés. Soixante-huit patients ont été inclus. Après un suivi médian de 21 mois, la survie sans progression et la survie globale à 18 mois étaient de 75% et 97% respectivement.

Protocole d'induction et de consolidation à base de thalidomide

Plusieurs essais concernant l'utilisation de thalidomide comme traitement d'induction ou de consolidation ont été conduits.

(Cavo et al., 2005) et (Cavo et al., 2009) - Etudes cas-témoins Bologna 96 et 2002

¹⁵ Dexaméthasone – cyclophosphamide – etoposide - cisplatine

Cent trente-cinq patients ont été inclus dans l'étude Bologna 2002 (réalisée entre janvier 2002 et 2004) et ont reçu thalidomide et dexaméthasone (TD) comme traitement d'induction préalablement à la réalisation d'une autogreffe de cellules souches. Ces patients ont été rétrospectivement appariés en fonction de l'âge, du stade au diagnostic et des niveaux de microglobuline sérique. L'utilisation d'un protocole d'induction à base de thalidomide entraîne une prolongation significative à la fois de la durée jusqu'à progression (TTP à 4 ans : 61%, contre 41% dans le groupe contrôle, $p=0.001$) et de la survie sans progression (PFS à 4 ans : 51%, contre 31% pour les patients de l'étude Bologna 1996, $p=0.001$). La comparaison des deux groupes révèle également une amélioration de la survie globale suite à l'addition de thalidomide, sans que la différence ne soit significative (survie à 5 ans 69%, contre 53% dans le groupe contrôle, $p=0,7$).

(Lokhorst et al., 2008) - Etude HOVON 50 MM/ GMMG-HD

L'efficacité de thalidomide en traitement d'induction a également été évaluée dans l'essai HOVON 50 MM / GMMG-HD où 201 patients ont été randomisés entre le traitement conventionnel VAD (vincristine, adriamycine et dexaméthasone) et le traitement à base de thalidomide TAD (thalidomide, adriamycine et dexaméthasone). Des taux de réponses supérieurs dans le bras TAD, comparé au bras VAD, ont été relevés. L'étude ne présente pas de résultat de survie globale ou de survie sans progression.

(Spencer et al., 2009)

L'utilisation de thalidomide en tant que traitement de consolidation a été évaluée dans une étude ouverte de Spencer et al. Dans cette étude, les patients ayant reçu une autogreffe de cellules souches et ne présentant pas de signe de progression post-greffe ont été randomisés entre le bras contrôle (dose non définie de prednisone) et le bras thalidomide (même protocole que le bras contrôle, avec 12 mois de thalidomide en plus). L'état des patients a été évalué chaque mois à partir de la randomisation. Après une durée médiane de suivi de 3 ans, une différence significative en faveur de thalidomide a été observée pour la survie sans progression (PFS à 3 ans 42% vs 23%, $p<0.001$, HR =0.5 [0.35 ; 0.71]) et la survie globale (OS à 3 ans 86% vs 75%, $p=0.004$, HR =0.41 [0.22 ; 0.76]).

4.1.2. Traitement de Maintenance chez les patients de première ligne éligibles à l'autogreffe de cellules souches

Maintenance à base de lénalidomide

Deux essais cliniques et une méta-analyse évaluent l'efficacité de lénalidomide lorsque celui-ci est utilisé comme traitement de maintenance post-greffe.

(Attal et al., 2012) - IFM 2005-02

L'essai IFM 2005-02 est un essai de phase III randomisé avec groupe contrôle qui évalue l'efficacité de lénalidomide en maintenance après transplantation. Un total de 614 patients de moins de 65 ans ayant reçu une greffe de cellules souches, dans les 6 mois précédant la randomisation, puis un traitement de consolidation (2 cycles de lénalidomide 25 mg 21/28 jours) ont été recrutés. Les patients ont été répartis aléatoirement entre le groupe placebo et le groupe lénalidomide (10-15 mg/jour jusqu'à rechute). Le critère de jugement principal de l'étude était la survie sans progression. Les critères de jugement secondaires étaient la durée jusqu'à progression et la survie globale.

Après une durée médiane de suivi de 3 ans post-randomisation, la survie sans progression était de 61% dans le groupe lénalidomide et 34% dans le groupe placebo (réduction du risque de progression de 50% dans le groupe lénalidomide). La survie globale à 4 ans a été estimée à 73% dans le groupe placebo et 79% dans le groupe lénalidomide. Cette différence de survie globale n'était cependant pas significative.

(McCarthy et al., 2012) - Essai CALGB 100104

Il s'agit d'un essai randomisé de phase III en double-aveugle évaluant l'efficacité d'une maintenance à base de lénalidomide chez les patients de moins de 70 ans, moins d'un an après une greffe de cellules souches. Le protocole d'induction reçu n'est pas précisé. Quatre-cent soixante patients ont été assignés au groupe lénalidomide.

Après une durée médiane de suivi de 12 mois, une réduction de 58% du risque de progression a été observée (HR = 0.42) dans le groupe lénalidomide. Aucune différence significative entre les deux bras n'a été mise en évidence concernant la survie globale.

(Ludwig et al., 2012) - Méta-analyse IMGW

Cette étude de Ludwig consiste en une méta-analyse de trois essais évaluant l'efficacité clinique de lénalidomide comme traitement de maintenance. La méta-analyse montre que l'utilisation de lénalidomide comme traitement de maintenance s'accompagne d'une réduction du risque de progression de 65% (HR = 0.45 [0.37 ; 0.54], $p < 0.0001$). Aucun résultat de survie globale n'est présenté.

Maintenance à base de thalidomide

La méta-analyse de Ludwig rapporte des résultats de survie sans progression et de survie globale concernant l'utilisation de thalidomide comme traitement de maintenance post-greffe.

A partir de six études, l'auteur montre que thalidomide utilisé en maintenance réduit de façon significative le risque de progression de 45% (HR = 0.65 [0.59 ; 0.72]). De la même manière, thalidomide améliore significativement la survie globale en comparaison au placebo (HR = 0.84 [0.73 ; 0.97]).

4.2. **L1NE : Patients de 1^{ère} ligne de traitement non-éligibles à la greffe**

Protocoles à base de bortézomib

Trois études publiées évaluent l'efficacité clinique des protocoles à base de bortézomib utilisés chez les patients de première ligne non-éligibles à la greffe de cellules souches : l'essai VISTA et son extension de suivi, et l'essai UPFRONT.

(San Miguel et al., 2008) – Essai VISTA

Il s'agit de l'essai pivotale de l'utilisation de bortézomib chez les patients naïfs et en l'absence de greffe. Cet essai de phase III compare l'efficacité de l'association melphalan-prednisone avec ou sans bortézomib (MP versus MPV). Six cent quatre-vingt-deux patients ont été aléatoirement répartis entre le groupe MP (melphalan 9mg/m² et prednisone 60 mg/m², de J1 à J4, pendant neuf cycles de six semaines) et le groupe MPV (idem + bortézomib 1,3 mg/m² à J1, J4, J8, J11, J22, J25, J29, J32 durant les cycles 1 à 4 et à J1, J8, J22, J29 durant les cycles 5 à 9).

Les résultats ont montré un allongement de la durée jusqu'à progression chez les patients du groupe MPV (24 mois) par rapport aux patients du groupe MP (16,6 mois), soit une réduction du risque de progression de 52% (HR = 0.48, p<0.001). Après un suivi de 16,3 mois, la durée médiane de survie n'a été atteinte dans aucun des groupes, cependant les auteurs rapportent des taux de décès de 13% et 22% dans les bras MPV et MP, respectivement. Ces résultats de survie globale montrent une réduction significative du risque de décès en faveur de MPV (HR = 0.61, p=0.008).

(Mateos et al., 2010) - Extension de suivi de l'essai VISTA

Cette étude constitue une actualisation des résultats de l'étude VISTA et a pour objectif de vérifier si les résultats de survie globale observés initialement se confirment dans le cadre d'une extension de suivi.

Après un suivi médian de 36.7 mois, l'étude montre que l'utilisation de MPV est associée à une réduction significative du risque de décès de près de 35% (HR = 0.653, p<0.001) par rapport à MP. La survie globale à 3 ans est de 68.5% dans le bras MPV, contre 54% dans le bras MP.

(Niesvizky, 2011) - Essai UPFRONT

Dans cet essai randomisé, ouvert, multicentrique de phase III, 168 patients ont reçu une association bortézomib-dexaméthasone (VD), 167 patients ont reçu une association bortézomib-thalidomide-dexaméthasone (VTD) et 167 patients ont reçu l'association melphalan-prednisone-bortézomib (MPV). En complément, les patients ont reçu un traitement de maintenance (bortézomib 1,6 g/m²) pendant 25 semaines.

Après une durée médiane de suivi de un an, la survie globale à 1 an a été estimée à 87.4%, 86.1% et 88.9% dans les bras VD, VTD et MPV, respectivement. Ces résultats ne montrent pas de différences significatives entre les groupes en termes de survie globale. De la même manière, l'étude de la survie sans progression ne met pas en évidence de différences significatives entre les groupes VD, VTD et MPV, avec des durées médianes de PFS respectives de 14.3 mois, 14.9 mois et 17.3 mois.

Protocoles à base de lénalidomide

(Palumbo et al., 2012) - Essai MM – 015

Cet essai de phase III évalue l'efficacité et la tolérance de l'association melphalan-prednisone-lénalidomide, suivi de lénalidomide en maintenance. Les patients de cette étude, âgés de plus de 65 ans, ont été aléatoirement désignés pour recevoir :

- melphalan-prednisone (MP ; melphalan 0.18 mg/kg de J1 à J4 ; prednisone 2mg/kg de J1 à J4 ; placebo de J1 à J21) pendant 9 cycles de 28 jours ;
- melphalan-prednisone-lénalidomide (MPR ; melphalan 0.18 mg/kg de J1 à J4 ; prednisone 2mg/kg de J1 à J4 ; lénalidomide 10 mg/jour de J1 à J21) pendant 9 cycles de 28 jours ;
- melphalan-prednisone-lénalidomide + lénalidomide en maintenance jusqu'à rechute (MPR-R ; idem MPR ; lénalidomide maintenance 10 mg/jour de J1 à J21)

Dans la population globale, la durée médiane de survie sans progression a été estimée à 31 mois, 14 mois et 13 mois dans les groupes MPR-R, MPR et MP, respectivement. Cette différence n'est significative que pour le bras MPR-R par rapport au bras MP (HR = 0.395, p<0.001). L'étude montre en outre que lénalidomide en maintenance après MPR réduit significativement le risque de progression (MPR-R vs MPR : HR = 0.34, p<0.001).

De la même manière, la survie globale à 4 ans a été la plus élevée dans le groupe MPR-R (59%, contre 58% dans les groupes MPR et MP). Aucune différence significative n'a été observée concernant la survie globale.

L'analyse de survie a également été conduite sur un sous-groupe de patients âgés entre 65 et 75 ans. Dans cette sous-population, le risque de progression est réduit de 70% avec MPR-R par rapport à MP (HR = 0.3, $p < 0.001$). La maintenance avec légalidomide réduit le risque de progression de 65% (HR = 0.349, $p < 0.001$ en faveur de MPR-R par rapport à MPR).

(Zonder et al., 2010) – Essai S0232

Il s'agit d'un essai randomisé de phase III avec groupe contrôle. Quatre-vingt-dix-sept patients y ont été inclus et ont reçu trois cycles de 35 jours de dexaméthasone (40 mg/jour de J1 à J4, de J9 à J12 et de J17 à J20) en association avec soit légalidomide (25 mg/jour pendant 28 jours), soit du placebo.

L'étude rapporte qu'à 1 an, la survie sans progression, le taux de réponse global et le taux de très bonnes réponses étaient significativement supérieurs dans le bras légalidomide comparé au placebo (respectivement : 78% vs 52%, $p = 0.002$; 78% vs 48%, $p < 0.001$; et 63% vs 16%, $p < 0.001$). L'analyse de la survie globale n'a pas montré de différence significative entre les deux bras ($p = 0.28$).

Protocoles à base de thalidomide

Huit essais de phase III évaluent l'efficacité de thalidomide chez les patients de première ligne non-éligibles à la greffe de cellules souches. Tous concernent l'association melphalan-prednisone-thalidomide. En complément, deux méta-analyses synthétisent l'information disponible sur cette association.

(Facon et al., 2007) - Essai IFM 99-06

L'efficacité relative de MP (melphalan-prednisone) par rapport à MPT (melphalan-prednisone-thalidomide) ou MEL100 (melphalan 100 mg/m²) a été évalué dans l'essai randomisé de phase III IFM 99-06. Quatre cent quarante-sept patients non précédemment traités, âgés entre 65 et 75 ans ont été aléatoirement traités par melphalan-prednisone (MP, 196 patients), melphalan-prednisone-thalidomide (MPT, 125 patients) ou une greffe d'intensité réduite avec melphalan 100 mg/m² (MEL100, 126 patients).

Après une durée médiane de suivi de 51,5 mois, les résultats observés montrent que l'addition de thalidomide au traitement standard MP améliore significativement la survie globale (durée médiane de survie globale 51,6 mois et 33,2 mois pour MPT et MP respectivement, HR = 0,59 [0,46 ; 0,81], $p = 0.0006$) et la survie sans progression (durée médiane de survie sans progression 27,5 mois et 17,8 mois pour MPT et MP respectivement, HR = 0,45, $p < 0.001$). En comparaison avec les patients ayant reçu MEL100, les patients sous MPT ont un taux de réponse similaire mais une survie globale et une

survie sans progression plus longue (durée médiane OS pour MEL100 : 38,3 mois, HR = 0,69 [0,49 ; 0,96], p=0.027 ; durée médiane PFS pour MEL100 : 19,4 mois). Aucune différence significative entre les bras MP et MEL100 n'est rapportée pour l'OS et la PFS.

(Hulin et al., 2009) – Essai IFM 01-01

Des résultats similaires ont été observés dans l'essai IFM 01-01 qui compare MPT et MP. Dans cette étude, la durée médiane de suivi est de 47,5 mois. La survie globale est significativement supérieure chez les patients du bras MPT par rapport aux patients du bras MP (durée médiane de survie globale 44 mois dans le bras MPT versus 29,1 mois dans le bras MP, p=0.028). De la même manière, l'étude montre que l'ajout de thalidomide à l'association MP accroît significativement la survie sans progression (durée médiane PFS 24,1 mois versus 18,5 mois, p=0.001).

(Palumbo et al., 2006) – Essai GIMEMA

Dans cet essai de phase III, le triplet melphalan-prednisone-thalidomide (MPT) est comparé à l'association melphalan-prednisone seule (MP). Les patients ont été aléatoirement sélectionnés pour recevoir MP par cycles de 6 semaines, seuls (129 patients) ou en association avec thalidomide (126 patients). Les résultats montrent que la survie sans événement à 2 ans est plus importante dans le bras MPT (54%) que dans le bras MP (27%) avec une réduction de risque relatif de 45% (HR = 0,55 [0,35 ; 0,75], p=0.0006).

(Palumbo et al., 2008) - Extension de suivi de l'essai GIMEMA

Dans une étude plus récente, l'analyse des critères d'efficacité et de tolérance a fait l'objet d'une actualisation avec une durée de suivi plus importante de 38,1 mois.

La durée médiane de survie sans progression est estimée à 21,8 mois dans le bras MPT, contre 14,5 mois dans le bras MP. L'addition de thalidomide au traitement conventionnel représente une réduction significative du risque relatif de 37% (HR = 0,63 [0,48 ; 0,75], p=0,004). Les auteurs rapportent que l'extension de suivi n'a pas permis de confirmer l'amélioration de la survie globale sous MPT : les courbes de survie des deux bras apparaissent identiques, situation qui s'explique par la large proportion de cross-over du bras MP vers le bras MPT.

(Wijermans et al., 2010) - Essai HOVON – 49

L'étude HOVON-49 est un essai randomisé de phase II qui évalue et compare l'efficacité de la thérapie standard (melphalan - prednisone) seule ou en association à thalidomide. Les patients du groupe MPT

ont également reçu un traitement de maintenance à base de thalidomide monothérapie. Trois cent trente-trois patients ont été inclus dans cette étude. Les résultats ont montré un allongement significatif de la survie sans évènement (EFS : 13 mois vs 9 mois, $p < 0.001$), de la survie sans progression (PFS : 15 mois vs 11 mois, $p < 0.002$) et de la survie globale (OS : 40 mois vs 31 mois $p = 0.05$) en faveur du groupe MPT.

(Waage et al., 2010) - Essai Nordique

Il s'agit d'un essai randomisé double-aveugle avec groupe contrôle dans lequel 363 patients (357 analyses) ont été inclus et aléatoirement répartis entre un bras MPT (melphalan-prednisone-thalidomide) et un bras MP (melphalan-prednisone). Après une durée médiane de suivi de 42 mois, la durée médiane de survie globale était de 29 mois ([25 ; 38]) dans le bras MPT, contre 32 mois dans le bras MP ([27 ; 38]). De la même manière, aucune différence significative n'a été mise en évidence entre les deux bras au regard de la survie sans progression (médiane PFS 15 mois pour MPT et 14 mois pour MP) et de la durée jusqu'à progression (TTP 13 mois vs 12 mois dans les bras MPT et MP respectivement).

4.3. L2 et plus : Patients en rechute ou avec myélome réfractaire

Protocoles à base de bortézomib

Trois essais identifiés lors de la revue de la littérature évaluent l'efficacité de bortézomib chez les patients en rechute.

(Richardson et al., 2005) - Essai APEX

Il s'agit d'un essai randomisé ouvert de phase III comparant bortézomib en monothérapie avec la dexaméthasone à haute dose chez les patients en rechute ayant déjà reçu entre une et trois thérapies. Il s'agit de l'essai pivot de bortézomib en rechute. Six cent soixante-neuf patients ont été aléatoirement répartis entre le bras bortézomib (par voie intraveineuse, 1,3mg/m² à J1, J4, J8 et J11, pendant 8 cycles de 3 semaines, puis à J1, J8, J15 et J22 pendant 3 cycles de 5 semaines) et le bras dexaméthasone (par voie orale, 40 mg de J1 à J4, de J9 à J12 et de J17 à J20 pendant 4 cycles de 5 semaines, puis de J1 à J4 pendant 5 cycles de 4 semaines). L'état de la maladie et la survie ont été évalués toutes les 3 semaines pendant 39 semaines. Après une durée médiane de suivi d'un an, les auteurs ont rapporté une réduction du risque de décès de 41% dans le groupe bortézomib par rapport au groupe dexaméthasone (HR = 0,57, $p = 0,0001$), la survie globale étant de 80% contre 66% dans les bras bortézomib et dexaméthasone respectivement. La durée médiane jusqu'à progression est estimée à 6,22 mois dans le groupe bortézomib, contre 3,49 dans le groupe dexaméthasone (HR = 0,55, $p = 0,001$).

(Moreau et al., 2011a) – Essai MMVAR

Cet essai randomisé de phase III compare l'efficacité du mode d'administration de bortézomib, par voie intraveineuse ou sous-cutanée, chez les patients en rechute ayant précédemment reçu entre une et trois lignes de traitement. L'objectif principal de l'étude est de montrer la non-infériorité de l'administration sous-cutanée par rapport à l'intraveineuse, en termes de taux de réponse. Deux cent vingt-deux patients ont été inclus dans l'étude et aléatoirement répartis entre les deux bras. Après une durée médiane de suivi de 11,8 mois, aucune différence significative n'a été mise en évidence entre les deux groupes au regard de la durée jusqu'à progression (médiane TTP 10,4 mois en sous-cutanée vs 9,4 mois en intraveineux, $p=0,387$) et de la survie globale à un an (72,6% vs 76,7%, $p=0,504$). Les auteurs montrent cependant la non-infériorité de l'administration sous-cutanée par rapport à l'administration intraveineuse sur le taux de réponse ($p=0,002$).

Protocoles à base de lénalidomide

Deux essais pivots présentent les résultats de lénalidomide en association à la dexaméthasone chez les patients en rechute : les essais MM09 et MM10. Ces deux essais ont par la suite fait l'objet d'une extension de suivi et d'une analyse poolée. En outre, deux essais de phase II évaluent l'efficacité de lénalidomide en monothérapie après rechute.

(Weber et al., 2007) – Essai MM09

Cet essai randomisé de phase III, conduit aux Etats-Unis et au Canada compare lénalidomide au placebo dans la prise en charge des patients avec myélome multiple en rechute. Les patients ont été randomisés de façon à recevoir soit lénalidomide 25mg, soit un placebo de J1 à J21 durant un cycle de 28 jours. Tous les patients ont également reçu 40 mg de dexaméthasone de J1 à J4, de J9 à J12 et de J17 à J20 pendant les 4 premiers cycles, puis de J1 à J4 uniquement pour les cycles suivants. Les traitements ont été administrés jusqu'à progression de la maladie.

Les patients du bras lénalidomide ont présenté de meilleurs taux de réponse que les patients du bras placebo, ainsi qu'une durée jusqu'à progression et une durée de survie globale plus importante. La durée jusqu'à progression dans le groupe lénalidomide était de 11,1 mois, contre 4,7 mois dans le bras placebo (HR = 0,35 [0,27 ; 0,47], $p<0,001$). De plus, les auteurs rapportent que la durée jusqu'à progression était significativement supérieure dans le bras lénalidomide, quel que soit le nombre de traitement préalablement reçus.

L'étude montre également que la thérapie à base de lénalidomide prolonge significativement la survie globale, avec une durée médiane de survie de 29,6 mois et 20,2 mois dans les groupe lénalidomide et placebo respectivement. La réduction du risque de décès associée est estimée à 66% (HR = 0,44 [0,30 ; 0,65], $p < 0,001$). L'analyse en sous-groupe selon une précédente exposition à thalidomide reste significative en faveur de lénalidomide (HR=0,56 [0,34 ; 0,95], $p = 0,03$).

(Dimopoulos et al., 2007) – Essai MM10

Cet essai est similaire à l'essai MM09 présenté ci-dessus. Il a été réalisé en Europe et en Australie. Les méthodes utilisées sont identiques. Cent soixante-seize patients ont été inclus dans le bras lénalidomide, et 175 dans le bras placebo. Après une durée médiane de suivi de 16,4 mois, la médiane jusqu'à progression a été estimée à 11,3 mois dans le bras lénalidomide et à 4,7 mois dans le bras placebo ($p < 0,01$). Le risque de progression était également deux fois moindre que dans le groupe placebo (HR=2,85 [2,16 ; 3,76], $p < 0,001$). Les auteurs rapportent également une réduction du risque de décès de 34% dans le groupe lénalidomide par rapport au groupe placebo (HR = 0,66 [0,45 ; 0,96], $p = 0,03$). Le bénéfice de survie globale amené par lénalidomide est également significatif par rapport au placebo, au regard d'un précédent traitement à base de thalidomide (HR=2,07 [1,02 ; 4,21], $p = 0,04$).

(Dimopoulos et al., 2009) – Extension de suivi et analyse poolée des essais MM09 et MM10

Les auteurs procèdent ici à une analyse poolée des données des essais MM09 et MM10. Un total de 353 patients ont reçu le protocole RD (lénalidomide – dexaméthasone), et 351 ont reçu dexaméthasone – placebo. Le suivi moyen pour l'analyse de survie était de 48 mois. Les deux groupes ont été présentés comme bien équilibrés au regard des caractéristiques des patients. Les résultats de survie globale sont significativement différent entre les deux groupes, en faveur du bras lénalidomide (durée médiane de survie globale : 38 mois dans le bras lénalidomide, contre 31,6 mois dans le bras placebo, $p = 0,0045$). La survie jusqu'à progression est également significativement améliorée dans le groupe lénalidomide, avec une médiane PFS de 11,1 mois dans le bras RD et de 4,6 mois dans le bras placebo ($p < 0,001$).

(Richardson et al., 2006)

Dans cette étude de phase II, Richardson évalue l'efficacité clinique et la tolérance de lénalidomide utilisé en monothérapie chez les patients en rechute. Les patients inclus ont été randomisés entre le bras lénalidomide 30 mg une fois par jour (67 patients) et le bras lénalidomide 15 mg deux fois par jour (35 patients). Les traitements ont été administrés pendant les 21 premiers jours d'un cycle de 28 jours. Le suivi médian de l'étude était de 31 mois. La durée médiane de survie globale (OS) était de 27 mois et 28

mois dans les bras 2*15mg et 1*30mg respectivement. Sur l'ensemble des patients, la médiane OS était de 27 mois. La durée médiane de survie sans progression (PFS) était de 3,9 mois dans le bras 2*15mg et de 7,7 mois dans le bras 1*30mg. Aucune différence significative n'a été observée entre les deux bras pour l'OS ($p=0,8$), ni pour la PFS ($p=0,17$).

(Richardson et al., 2009a)

Une autre étude de phase II conduite par Richardson évalue l'efficacité et la tolérance de lénalidomide en monothérapie chez les patients en rechute. Les patients inclus, âgés de 18 ans ou plus, ont précédemment reçu au moins deux lignes de traitement. Deux cent vingt-deux patients ont reçu 30 mg de lénalidomide par jour, de J1 à J21, sur un cycle de quatre semaines, jusqu'à progression ou apparition d'un effet indésirable sévère. La durée médiane jusqu'à progression, la durée médiane de survie globale et la durée médiane de survie sans progression ont été respectivement estimées à 5,2 mois, 23,2 mois et 4,9 mois. Les auteurs ont également rapporté que lénalidomide est efficace quel que soit le nombre de ligne de traitement précédemment reçu.

Protocoles à base de thalidomide

Deux essais étudient l'efficacité clinique de thalidomide utilisé chez les patients en rechute.

(Kropff et al., 2011) – Essai OPTIMUM

Dans cet essai, thalidomide en monothérapie chez les patients avec myélome multiple en rechute est évalué. Il s'agit d'un essai randomisé ouvert de phase III comportant 4 bras, afin de comparer plusieurs posologies pour thalidomide. Les protocoles T100 (thalidomide 100mg par jour), T200 (200mg/jour) et T400 (400mg/jour) sont comparés à un bras dexaméthasone classique (Dex). Quatre-cent quatre-vingt-dix-neuf patients ont été inclus dans l'étude.

La durée médiane jusqu'à progression dans les bras Dex, T100, T200 et T400 était estimé respectivement à 6.1, 7.0, 7.6 et 9.1 mois. Aucune différence significative n'a été observée entre les groupes Dex et T400 (HR=0,73 [0,53 ; 1], $p=0,55$). La durée médiane de survie sans progression dans observée était de 6.0, 6.7, 7.3, et 8.1 mois respectivement. La différence entre les groupe Dex et T400 correspond à une p-value de 0,051 non significative. Cependant, les auteurs rapportent que cette différence devient significative dans le cadre de l'analyse per protocole. Dans les groupes Dex et T400, la durée médiane de survie globale n'a pas été atteinte. Dans les bras T100 et T200, elle était de 30 mois et 25,6 mois respectivement. Aucune différence significative n'a été observée pour la survie globale.

(Yakoub-Agha et al., 2012)

Dans cet essai prospectif de l'Intergroupe Francophone du Myélome, les auteurs comparent l'efficacité et la tolérance de thalidomide chez les patients en rechute. Une analyse de non-infériorité a été programmée dans cette étude. Deux dosages différents (100 mg par jour versus 400 mg par jour) ont été comparés. De la dexaméthasone a été ajoutée pour les patients des deux groupes dont la maladie est stable ou progresse après 12 semaines.

Les auteurs rapportent un taux de survie globale de 72,8% dans le bras T400 et de 68,8% dans le bras T100. Ces résultats permettent d'établir la non-infériorité en termes de survie globale ($p=0,003$). L'étude ne présente pas de résultat concernant la survie sans progression ou la durée jusqu'à progression.

5. Conceptualisation du modèle

5.1. *Principes des modèles de Markov*

Les modèles de Markov permettent de simuler le devenir d'une cohorte. La cohorte étudiée est caractérisée par des états de santé bien définis, exhaustifs et exclusifs. Les patients ont la possibilité de passer d'un état de santé à un autre, en un intervalle de temps déterminé appelé « pas de la simulation », c'est la durée d'un cycle de Markov. Lorsque l'individu ne peut plus évoluer vers un autre état de santé, l'état dans lequel il se trouve est définitif, il est dit absorbant. D'un cycle au suivant, les individus évoluent d'un état à un autre selon les probabilités dites de transition.

L'ingénieuse présentation de Hollender permet de maîtriser la complexité des cheminements en suivant leurs traces sur l'arbre de probabilités qui peut être attaché à chaque état de Markov. Les modèles de Markov, qui se présentent sous cette forme, sont habituellement désignés sous le nom de « processus de Markov à arborescence cyclique ».

Quatre éléments les caractérisent :

1. L'ensemble des branches qui se greffent directement sur le nœud de Markov symbolise les états de santé mutuellement exclusifs dans lesquels le malade peut se trouver.
2. A chaque état de santé est attachée une arborescence dont les ramifications reflètent la survenue d'événements qui vont infléchir sur l'évolution de la maladie dans un sens favorable ou défavorable.
3. Les ramifications de l'arborescence aboutissent à des nœuds terminaux. Le libellé de ces nœuds indique l'état de santé dans lequel se trouvera le malade au début du cycle suivant. Sa valeur est égale au produit des probabilités relevées sur le chemin qui y mène (procédure du chaînage avant). En aucun cas, il ne s'agit d'utilité ou de coût comme dans les arbres de décision classiques.

4. Les différences de coût et d'efficacité qu'entraîne le passage d'un état de santé à un autre, sont explicitement rattachées à chacun des états de santé qui définissent la trajectoire des sujets dépistés. L'efficacité totale par cycle traversé est égale à la somme des efficacités attachées à chaque état, multipliée par la probabilité de s'y trouver. L'espérance totale d'efficacité liée au traitement résulte du cumul des efficacités enregistrées à chaque cycle sur l'horizon de vie qui a été choisi en fonction du critère d'arrêt retenu (nombre maximum de cycles ou effectif de survivants inférieur à 1 % de la population initiale).

Des corrections dites du demi-cycle sont enfin mises en place pour améliorer la précision de la mesure.

5.2. ***Prise en charge des cas prévalents et incidents du Myélome dans le cadre d'un modèle multicohorte***

L'objet du modèle étant une analyse d'impact budgétaire, la simulation a été réalisée pour une période courte (Mauskopf et al., 2005; Mauskopf et al., 2007) de 7 ans¹⁶, avec un pas de simulation d'une semaine, unité de temps commune à tous les protocoles de traitement. Une analyse d'impact budgétaire présentant les flux financiers au fil du temps, il n'est pas nécessaire de procéder à une actualisation des coûts (Mauskopf et al., 2007).

La combinaison des entrées (date de début du traitement) et des sorties (date de décès) permet de représenter l'évolution de la population traitée, en fonction de la date de prise en charge, à des moments différents du temps de cohortes successives, de patients âgés de 18 ans et plus et souffrant de myélome multiple (Figure 4).

¹⁶ Seuls les résultats concernant les 5 dernières années simulées sont considérées : les deux premières années constituent un « tour de chauffe » permettant une meilleure répartition des patients prévalents et évitant ainsi une surestimation importante des coûts pour l'année 2012 par rapport aux données observées.

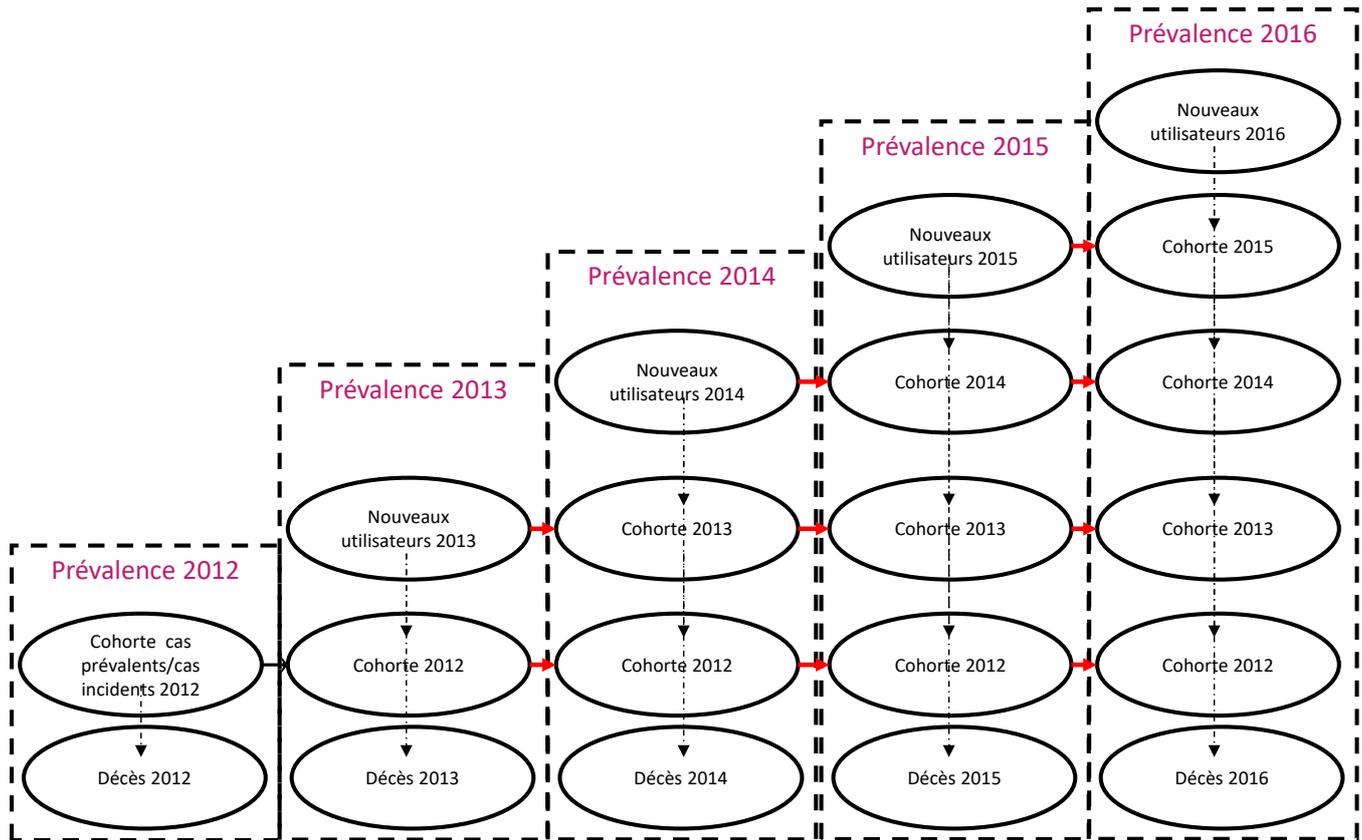


Figure 4 : Principe de l'analyse multicohorte

Chaque nouvelle cohorte débutant à l'instant t inclue les patients ayant reçu leur premier traitement à cette date. La taille de leurs effectifs respectifs est définie en fonction des hypothèses adoptées sur les taux d'incidence hebdomadaire. Ces cohortes « de nouveaux cas incidents » se surajoutent aux cohortes de cas anciens (« les cohortes prévalentes »), qui sont datées en fonction de la semaine où les cas prévalents ont débuté leur traitement dans le passé. Les « cohortes prévalentes », voient leurs effectifs diminuer au cours du temps en fonction des taux hebdomadaires de décès retenus puisqu'elles « perdent » progressivement les sujets qui disparaissent. Au total sur cinq ans, ce sont 260 cohortes qui feront, simultanément, l'objet d'un suivi hebdomadaire dans le cadre d'un modèle de Markov multicohorte ouvert.

5.3. Traduction TreeAge de l'arborescence

Une arborescence de Markov a été développée pour reproduire la prise en charge thérapeutique d'un patient atteint de myélome multiple.

Le choix de la stratégie thérapeutique d'un patient est fonction à la fois de sa ligne de traitement : 1^{ère} ligne, si le patient est un patient naïf de traitement, ou 2^{ème} ligne et plus s'il a déjà connu au moins une rechute, et de son éligibilité à la greffe de cellules souches. A la lumière de ces distinctions, nous avons

développé un modèle de Markov composé de trois modules : un module de prise en charge des patients de 1^{ère} ligne éligibles à la greffe (L1E), un module de prise en charge des patients de 1^{ère} ligne non éligibles à la greffe (L1NE) et un module de prise en charge des patients ayant déjà eu une rechute au moins (L2 et +). Sous sa forme développée, le modèle est composé de 43 états de santé : 18 états de 1^{ère} ligne pour les patients éligibles à la greffe, 12 états de 1^{ère} ligne pour les patients non éligibles à la greffe, 9 états de 2^{ème} ligne ou plus pour les patients en rechute et 2 états pour les protocoles rares.

En complément, deux autres états sont ajoutés : un état « décès » qui constitue l'état absorbant, et un état « entrée » qui va permettre de simuler l'introduction des patients incidents.

5.3.1. Traitement de première ligne des sujets de moins de 65 ans

Le module L1E décrit les modalités de prise en charge des patients qui n'ont pas encore été traités lorsqu'ils peuvent bénéficier d'une autogreffe de cellules souches hématopoïétiques. 18 états de santé le définissent, en fonction des schémas thérapeutiques qui peuvent être administrés à ce stade de la maladie. La chimiothérapie intensive est depuis la fin des années 90, le traitement de référence pour les sujets de moins de 65 ans. C'est à ce niveau, que l'utilisation de lénalidomide en maintenance, à la suite d'une greffe de cellules souches est aujourd'hui envisagée. Les associations bortézomib-thalidomide-dexaméthasone (VTD) ou bortézomib-dexaméthasone (VD) constituent actuellement les traitements d'induction de référence.

Ces premiers traitements permettent, dans la très grande majorité des cas, l'obtention d'une forte proportion de réponse post-induction et donc de pré-greffe. On procède alors à une collecte de cellules souches hématopoïétiques que l'on conserve par congélation. L'étape suivante consiste à administrer une chimiothérapie aplasante pour éliminer les dernières cellules plasmocytaires tumorales afin de diminuer la période d'aplasie et son risque infectieux potentiellement mortel. Puis, on réinjecte 48 heures après la chimiothérapie, le greffon cellulaire (cellules souches) préalablement congelé. Les patients sont hospitalisés un mois en secteur stérile. L'Intergroupe Francophone du Myélome a démontré que cette autogreffe permettait alors d'obtenir des états de rémission très prolongés. Au terme de cette phase d'induction-greffe, un traitement de consolidation peut être proposé au patient afin d'améliorer la réponse à la greffe, de même qu'un traitement d'entretien, afin de maintenir la réponse le plus longtemps possible. Le patient peut recevoir l'un ou l'autre, les deux, ou être simplement suivi sans traitement supplémentaire. En France, le programme thérapeutique est donc le suivant : une induction par l'association bortézomib + corticoïdes suivie d'une intensification avec autogreffe puis d'une

consolidation avec VTD ou VD, suivi d'une maintenance au long cours par thalidomide, bortézomib-dexaméthasone ou lénalidomide qui ont pour but de maintenir la réponse post-greffe¹⁷.

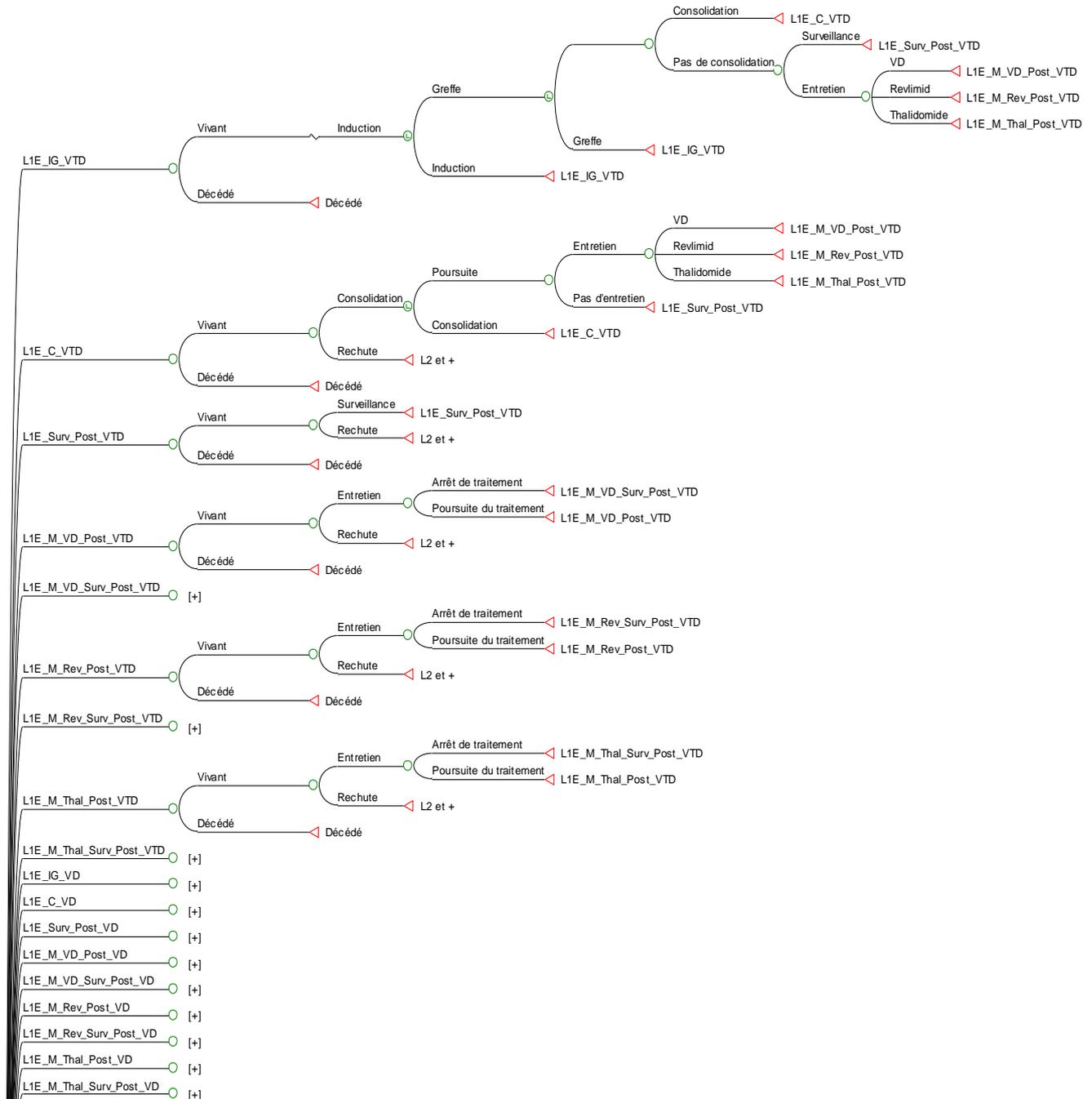


Figure 5 : Module de première ligne de traitement, patients éligibles à la greffe

¹⁷ Source : « Revue de la maladie et des options thérapeutiques Myélome Multiple Cancer de la moelle osseuse », Edition 2011/2012, International Myeloma Foundation.

5.3.2. Traitement de première ligne des sujets de plus de 65 ans

Le module L1NE s'appuie sur 12 états de Markov pour décrire les options thérapeutiques à mettre en œuvre sur les patients non éligibles à la greffe.

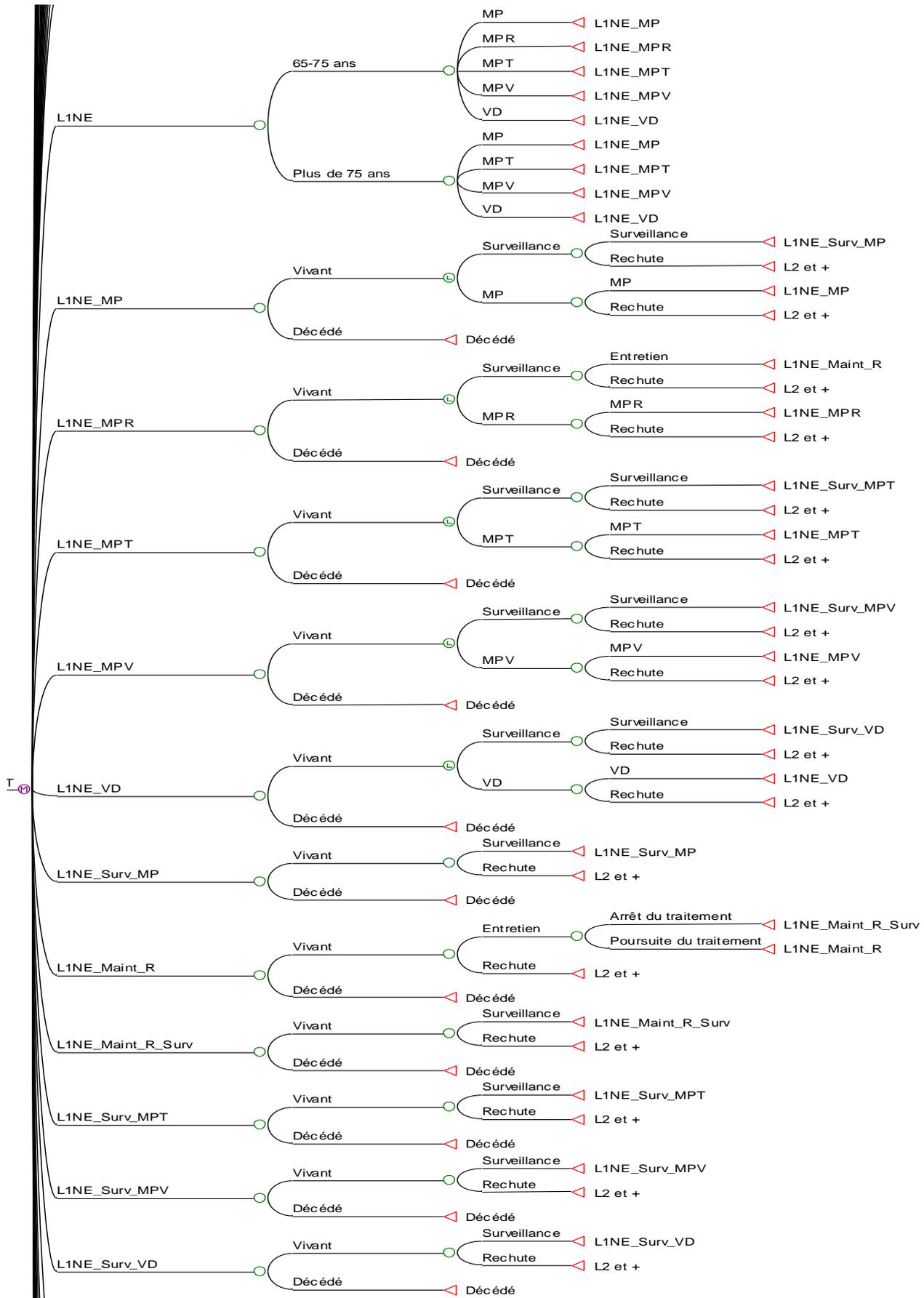


Figure 6 : Module de première ligne de traitement, patients non éligibles à la greffe

Lorsqu'un patient n'est pas éligible à la greffe (la plupart du temps si son âge est supérieur à 65 ans), il lui est alors proposée une chimiothérapie. Cette chimiothérapie est réalisée sur une durée fixe correspondant à un nombre de cycle donné. Cette durée varie en fonction du traitement choisi.

Le premier état du module L1NE permet de choisir la chimiothérapie que le patient va recevoir. Le traitement choisi va ensuite être administré au patient, avec l'éventualité d'un décès ou d'une rechute. Une fois la chimiothérapie terminée, un suivi du patient est modélisé, jusqu'à son décès ou sa rechute. Le module L1NE permet l'introduction du protocole MPR-R (melphalan, prednisone, légalidomide suivi de légalidomide en maintenance jusqu'à rechute) : seuls les patients âgés de 65 à 75 ans peuvent recevoir un traitement constitué d'une chimiothérapie de MPR et d'un traitement d'entretien avec Revlimid en monothérapie. Le protocole MPR est administré pour un nombre de cycles fixé, la phase de maintenance avec légalidomide seul se poursuit jusqu'à ce que l'on décide d'arrêter le traitement (cette décision est représentée par la probabilité d'arrêter le traitement, directement estimée à partir de la durée médiane de traitement).

5.3.3. Traitements de deuxième ligne et plus

Le module de rechute (L2 et plus) simule la trajectoire de patients ayant déjà reçu au moins un traitement et chez qui la maladie a progressé. Neuf états de santé permettent de reproduire la trajectoire du patient en rechute dans le système de soin.

Le fonctionnement du module rechute est similaire au module L1NE. On choisit dans un premier temps le traitement, une chimiothérapie, qui sera administré au patient en rechute. Le traitement est alors administré jusqu'au nombre de cycle prévu (L2_MPV et L2_VD) ou jusqu'à l'abandon du traitement (L2_R et L2_RD). Lorsque le patient termine ou arrête son traitement, il entre en suivi (L2_Surv_MPV, L2_R_Surv, L2_RD_Surv, L2_Surv_VD).

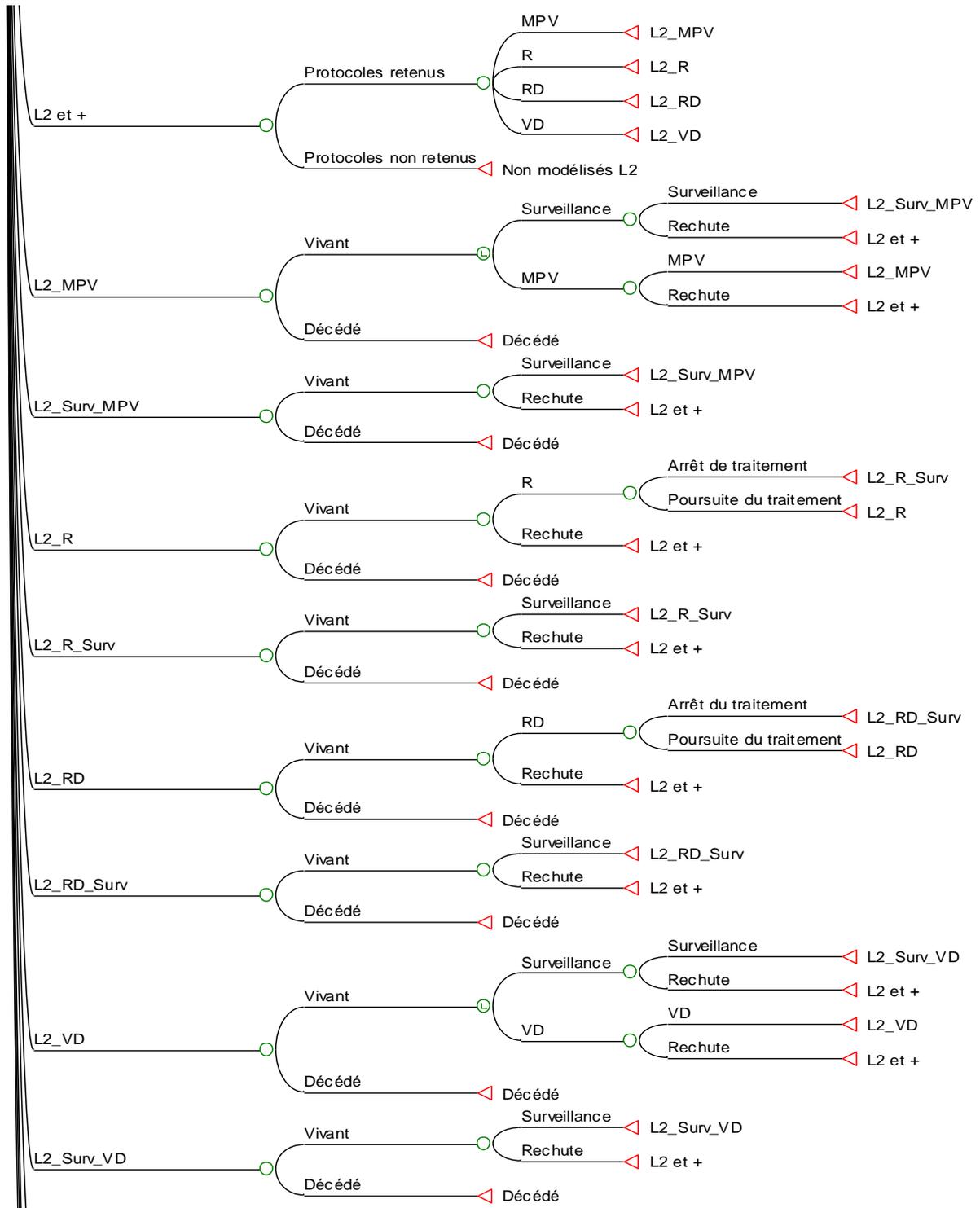


Figure 7 : Module de 2^{ème} ligne et plus, pour les patients en rechute.

5.3.4. Protocoles rares ou non documentés

Le modèle tient compte de la possibilité que les patients soient pris en charge par un autre protocole que ceux couramment utilisés (protocoles dont l'utilisation a été constatée chez moins de 5% des patients dans l'étude MyMOSA) ou par un protocole que nous n'avons pu modéliser, faute de données

d'efficacité disponibles. Ces patients doivent en effet être intégrés dans le modèle car rien n'interdit le fait qu'ils reçoivent par la suite un traitement « classique ».

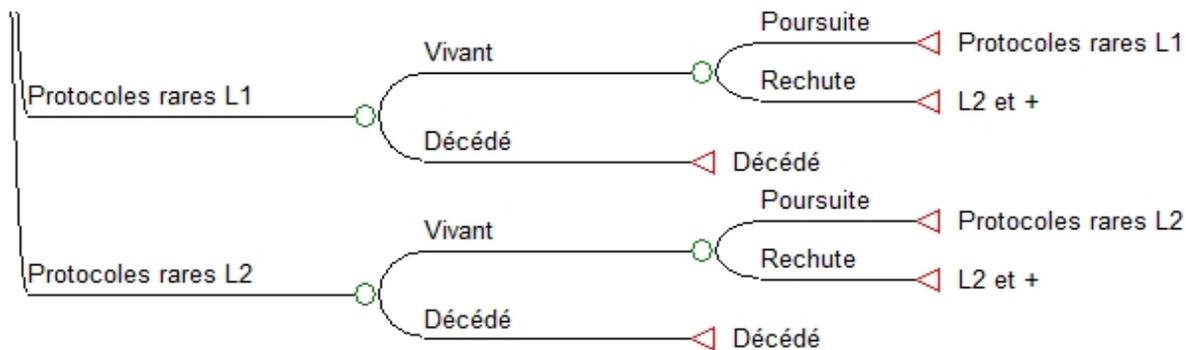


Figure 8 : Modélisation des protocoles rares ou non documentés

Le modèle comprend donc deux états de Markov simulant la prise en charge des patients par un protocole rare : le premier pour les patients de première ligne, le second pour les patients en rechute. L'arborescence attachée à ces états simule la survie ou le décès du patient, et, en cas de survie, la poursuite du traitement ou la rechute¹⁸. Lorsqu'un patient rechute, il a la possibilité de revenir, à la ligne suivante, vers des protocoles plus courants.

On notera que ces deux états ne sont pas pris en compte dans les calculs de coûts.

5.4. **Analyses de sensibilité**

L'analyse de la littérature et les avis des experts ont montré des différences entre les recommandations et la pratique clinique, notamment en termes de durée du traitement : les traitements préconisés jusqu'à rechute du patient ne sont, dans les faits, pas forcément administrés jusqu'à progression de la maladie.

L'arborescence du modèle a été développée dans une optique de pratique clinique effective, c'est-à-dire avec l'objectif d'être aussi fidèle à la réalité que possible. Aussi la possibilité d'arrêter le traitement avant rechute a-t-elle été prise en compte. Deux arborescences ont cependant été développées en parallèle afin de réaliser des analyses de sensibilités structurelles. Dans le cadre de la première (scénario 1), seuls les patients de L1 peuvent arrêter un traitement prévu jusqu'à rechute ; dans la seconde (scénario 2), les protocoles recommandés jusqu'à rechute sont administrés jusqu'à progression de la maladie, quelle que soit la ligne de traitement.

¹⁸ Les probabilités de décès et de rechute utilisé pour les protocoles rares de L1 correspondent à la moyenne des protocoles MP, MPR, MPT, MPV et VD (patients de première ligne non éligibles). De la même manière, pour la L2, ces probabilités correspondent à la moyenne de MPV, RD, R mono et VD (patients en rechute). La fonction « Average » a été retenue car elle permettait le calage des résultats sur les données GERS.

En plus de l'analyse de sensibilité structurelle, une analyse de sensibilité au niveau des variables a également été programmée. Il s'agit d'une analyse de sensibilité déterministe pour les parts de marché (scénarios 3 et 4), et d'une analyse probabiliste au niveau des variables d'efficacité cliniques.

6. Variables d'entrée cliniques

Les données d'efficacité des traitements du myélome multiple permettent de calculer les probabilités de transition du modèle, c'est-à-dire les probabilités qu'un patient passe d'un état de Markov X à un état de Markov Y.

6.1. *Survie globale et Survie sans progression*

A partir des publications sélectionnées lors de la revue de la littérature, nous avons pu colliger des données de survie relatives à l'utilisation des protocoles d'intérêt. Une analyse de survie apporte principalement trois types de résultats : la survie globale (OS – Overall survival), la survie sans progression (PFS – Progression free survival) et le temps jusqu'à progression (TTP – Time to progression).

La survie globale est définie comme le temps entre la randomisation et le décès quelle qu'en soit la cause. Les résultats en termes de survie globale sont rapportés sous la forme du nombre de patients toujours en vie à une date t.

La survie sans progression est définie comme le temps écoulé depuis la répartition aléatoire et l'apparition des premiers signes de progression ou la survenue du décès, quelle que puisse en être la cause.

Le temps jusqu'à progression est un concept similaire à celui de la survie sans progression qui ne se confond cependant pas avec lui. Les seuls décès pris en compte sont ceux qui sont spécifiquement imputables à la maladie (MM), les autres décès ne font l'objet d'aucun décompte. Il est donc possible d'avoir un délai jusqu'à progression avec le TTP plus long que ne l'est celui de la PFS, alors même que le nombre total de morts soit plus important. Il est donc préférable d'utiliser la PFS.

Ces trois critères de jugements peuvent être présentés soit sous forme de taux de survie saisis à un instant donné, soit sous forme de médiane.

6.2. **Probabilités de survenue des événements**

La littérature fournit les probabilités de survenue des différents événements modélisés, sous forme d'incidences cumulatives ou de taux d'incidence. La durée d'observation concorde rarement avec la durée d'un cycle du modèle. Il est alors nécessaire de rétopoler les données des essais sur des périodes plus courtes. Quant aux taux d'incidence, ils doivent subir une transformation pour obtenir des probabilités comprises entre 0 et 1.

La méthode utilisée pour transformer les données de survie en probabilité de transition est celle utilisée par Briggs (Briggs, 2004).

Le passage de la fréquence cumulée à la probabilité de transition est réalisé en deux étapes :

1. Passage d'une fréquence cumulée à un taux, calculé sur un intervalle de temps qui dépend du pas de la simulation adoptée (la semaine dans notre cas). Par hypothèse, on admettra que ce taux demeure constant dans le temps.

Pour une probabilité cumulée (P) à une date t, le taux hebdomadaire s'élève à:

$$\text{taux hebdomadaire} = r = \frac{-[\ln(1-P)]}{t}$$

2. Ce taux hebdomadaire est transformé en probabilité, selon la formule :

$$\text{probabilité de transition} = 1 - \exp(-rt)$$

Où r est le taux hebdomadaire calculé à l'étape précédente et t est la période sur laquelle est exprimée la probabilité (dans notre cas 1 semaine, donc t=1)

Prenons l'exemple de 100 patients suivis pendant 5 ans. A 5 ans, 75 sont toujours vivants. La probabilité cumulée de décès toutes causes à 5 ans est donc de 0,25 (1-0,75). 5 ans correspond à 260 semaines (5*52 semaines = 260 semaines). Le taux hebdomadaire correspondant est donc :

$$\text{taux hebdomadaire} = \frac{-[\ln(1-0.25)]}{260} = 0.001106$$

On transforme ce taux en une probabilité hebdomadaire soit :

$$\text{probabilité} = 1 - \exp(-0.001106*1) = 0.0011058$$

Deux probabilités doivent être calculées dans le cadre du modèle qui a été mis en place : la probabilité de décès et la probabilité de rechute. La probabilité de décès est estimée directement à partir des données de survie globale. La probabilité de rechute est calculée par différence des données de survie sans progression et la probabilité de décès¹⁹.

$$\text{Probabilité de rechute} = \text{Probabilité de rechute ou décès} - \text{Probabilité de décès}$$

Les rapports de risques instantanés de décès, ou hazard ratio (HR), ont parfois été utilisés lorsqu'ils étaient disponibles, pour calculer les probabilités de décès associées aux nouvelles interventions par rapport à ce qu'elles étaient sous traitements conventionnels. L'hazard ratio repose sur l'hypothèse que celui-ci est constant tout au long de la courbe de survie.

6.3. **Applications aux traitements du myélome multiple**

Les probabilités de décès et de rechute ont été estimées pour chaque protocole étudié dans le modèle. Le Tableau 7 rassemble les données sources et les probabilités de transition qui en sont dérivées. Les détails des calculs sont présentés en annexe.

¹⁹ Probabilité de décès ou rechute = Probabilité de décès + Probabilité de rechute – Probabilité de décès et rechute
Or décès et rechute sont des événements mutuellement exclusifs, donc la probabilité de subir l'un et l'autre au même instant est nulle.

Tableau 7 : Récapitulatif des données d'efficacité thérapeutique des protocoles et des probabilités de transition qui en découlent

Ligne	Association	Survie Globale (OS)	Survie sans progression (PFS)	Probabilité de décès	Probabilité de décès ou rechute	Probabilité de rechute	Sources
L1E	VTD + G ± VTD	TS à 3 ans : 86%	PFS à 3 ans : 68%	0,000966346	0,002469142	0,001502796	Cavo 2010
	VD Maint. (post VTD)	HR = 0,95	HR = 0,85	0,000759124	0,001246377	0,000487253	Rosinol 2011, Cavo 2010
	Rev. Maint. (post VTD)	HR = 1,05	HR = 0,5	0,001018684	0,001117026	0,000098341	Attal 2011, Cavo 2010
	Thal. Maint. (post VTD)	HR = 0,84	HR = 0,65	0,000801664	0,001493716	0,000692051	Ludwig 2012, Cavo 2010
	VD + G ± VD	TS à 3 ans : 86% TS à 3 ans : 81,4%	PFS à 3 ans : 68% PFS à 3 ans : 50%	0,001142337	0,003451268	0,002308931	Cavo 2010, Harousseau 2010
	VD Maint. (post VD)	HR = 0,95	HR = 0,85	0,000894269	0,001658363	0,000764094	Rosinol 2011
	Rev. Maint. (post VD)	HR = 1,05	HR = 0,5	0,001205286	0,001479721	0,000274435	Attal 2011, Cavo 2010, Harousseau 2010
Thal. Maint. (post VD)	HR = 0,84	HR = 0,65	0,000945046	0,002005024	0,001059978	Ludwig 2012, Cavo 2010, Harousseau 2010	
L1NE	MP	PFS : 33,2 mois	PFS : 17,8 mois	0,004704187	0,008735636	0,004031448	Facon 2007
	MPR + R	TS à 4 ans : 69%	PFS : 31 mois	0,00178237	0,005046691	0,003264321	Palumbo 2012
	MPT	OS: 51,6 mois	PFS : 27,5 mois	0,003022267	0,005665425	0,002643158	Facon 2007
	MPV	TS à 3 ans : 68,5%	PFS : 21,7 mois	0,002422295	0,00719428	0,004771984	Mateos 2010 (OS), rapport NICE (PFS)
	VD	TS à 1 an : 87,4%	PFS : 14,3 mois	0,002586551	0,010942032	0,008355481	Niesvizky 2011

Ligne	Association	Survie Globale (OS)	Survie sans progression (PFS)	Probabilité de décès	Probabilité de décès ou rechute	Probabilité de rechute	Sources
L2 et +	MPV	TS à 3 ans : 68,5% <i>Coeff. = 1,2317</i>	PFS : 21,7 mois <i>Coeff. = 1,02</i>	0,003142335	0,007414526	0,00427219	Mateos 2010 (OS), rapport NICE (PFS) <i>Niesvizky 2011, Garderet 2011, Ludwig 2009</i>
	Revlimid mono.	OS : 23,2 mois	PFS : 4,9 mois	0,006706991	0,031015526	0,024308535	Richardson 2009
	RD	OS: 38 mois	PFS : 11,1 mois	0,004117376	0,014046278	0,009928902	Dimopoulos 2009
	VD	TS à 1 an : 76,7%	PFS : 8 mois	0,005088327	0,01960939	0,014521063	Moreau 2011

(L1E : patients de première ligne éligibles à la greffe de cellules souches ; L1NE : patients de première ligne non-éligibles à la greffe de cellules souches ; L2 et + : patients de seconde ligne et plus ; VTD : bortézomib – thalidomide – dexaméthasone ; G : greffe ; Maint : maintenance ; Rev : légalidomide ; Thal : thalidomide ; VD : bortézomib – dexaméthasone ; MP : melphalan – prednisone ; MPR + R : melphalan – prednisone – légalidomide suivi de légalidomide seul en maintenance ; MPT : melphalan – prednisone – thalidomide ; MPV : melphalan – prednisone – bortézomib ; RD : légalidomide – dexaméthasone ; HR : hazard ratio)

7. Variables d'entrée économiques

Le modèle développé ici ne tient compte que des dépenses médicamenteuses reconnues et remboursées par l'Assurance Maladie, les autres coûts directs ne sont pas intégrés. On notera qu'hormis ceux intégrant bortézomib ou melphalan, tous les protocoles sont administrés par voie orale. Le GHS correspondant (GHS 9606 « Chimiothérapie pour tumeur en séance ») est valorisé à 397,57€ pour le secteur public, contre 312,67€ pour le secteur privé²⁰. De même, les GHS associés aux greffes de cellules souches (autogreffe ou allogreffe) sont valorisés respectivement à 20 277,49€ et 23 850,94€ (niveau 1, 81 435,59€ pour le niveau 4).

A partir des posologies recommandées et des prix par Unité Commune de Dispensation (UCD) hors taxe, nous avons calculé pour chaque protocole le coût par cure, puis nous avons réparti cette dépense totale sur chacune des semaines qui constituaient le cycle pour obtenir un coût hebdomadaire correspondant, l'unité de temps retenue pour la simulation.

7.1. Posologies recommandées

Les posologies recommandées sont extraites du référentiel ONCOMIP actualisé en juin 2011 (Réseau ONCOMIP, 2011) et des avis de la commission de la transparence. Lorsque l'information recherchée n'était pas disponible dans ces documents, nous avons repris les dosages administrés dans le cadre des essais dont nous avons exploité les données d'efficacité clinique. Les protocoles correspondants sont présentés dans le Tableau 8 ci-dessous.

Tableau 8 : Posologie des protocoles du modèle

Protocole	Durée du cycle	Nombre de cycles	Dosage	Rythme d'administration
L1E : TRAITEMENT DE 1^{ERE} LIGNE AVEC GREFFE				
VTD induction ²¹	21 jours	4	V : 1mg/m ² ; T : 100mg/j ; D : 40mg/j	V : J1, J4, J8, J11 ; T : en continu ; D : de J1 à J4
VD Induction ²¹	21 jours	4	V : 1mg/m ² ; D : 40mg/j	V : J1, J4, J8, J11 ; D : de J1 à J4
Mel200 ²¹	7 jours	1	M : 200mg/m ²	M : à J-2
VTD Consolidation ²¹	28 jours	2	V : 1mg/m ² ; T : 100mg/j ; D : 40mg/j	V : J1, J4, J8, J11 ; T : en continu ; D : 1/semaine

²⁰ Source ATIH. Tarif au 1^{er} mars 2012.

²¹ Source référentiel ONCOMIP 2011

Protocole	Durée du cycle	Nombre de cycles	Dosage	Rythme d'administration
VD Consolidation ²¹	21 jours	2	V : 1mg/m ² ; D : 40mg/j	V : J1, J4, J8, J11 ; D : de J1 à J4
VD Maintenance ²²	91 jours	12	V : 1,3mg/m ² ; D : 40mg/j	V : J1, J4, J8, J11 ; D : de J1 à J4
R Maintenance ²³	28 jours	Jusqu'à rechute	R : 10mg/j	R : de J1 à J21
T Maintenance ²⁴	28 jours	Jusqu'à rechute	T : 100mg/j	T : en continu
L1NE : TRAITEMENT DE 1^{ERE} LIGNE EN L'ABSENCE DE GREFFE				
MP ²⁵	42 jours	9	M : 0,25mg/kg/j P : 2mg/kg/j	M : de J1 à J4 P : de J1 à J4
MPR ²⁶	28 jours	9	M : 0,18mg/kg/j P : 2mg/kg/j R : 10mg/j	M : de J1 à J4 P : de J1 à J4 R : de J1 à J21
R mono (après MPR) ²⁶	28 jours	Jusqu'à rechute	R : 10mg/j	R : de J1 à J21
MPT ²¹	42 jours	9	M : 0,25mg/kg/j P : 2mg/kg/j T : 100mg/j	M : de J1 à J4 P : de J1 à J4 T : en continu
MPV ²¹	35 jours	9	M : 0,25mg/kg/j ; P : 2mg/kg/j ; V : 1,3mg/m ²	M : de J1 à J4 ; P : de J1 à J4 ; V : J1, J8, J15, J22
VD ²¹	21 jours	8	V : 1,3mg/m ² ; D : 40mg/j	V : J1, J4, J8, J11 ; D : de J1 à J4
L2 ET + : PROTOCOLES DE 2^{NDE} LIGNE ET PLUS				
RD ²¹	28 jours	Jusqu'à rechute	R : 25mg/j ; D : 40mg/j	R : de J1 à J21 ; D : J1, J8, J15, J22
VD ²¹	21 jours	8	V : 1,3mg/m ² ; D : 40mg/j	V : J1, J4, J8, J11 ; D : de J1 à J4
MPV ²¹	35 jours	9	M : 0,25mg/kg/j ; P : 2mg/kg/j ; V : 1,3mg/m ²	M : de J1 à J4 ; P : de J1 à J4 ; V : J1, J8, J15, J22
R ²⁷	28 jours	Jusqu'à rechute	R : 25mg/j	R : de J1 à J21

(VTD : bortézomib – thalidomide – dexaméthasone ; VD : bortézomib – dexaméthasone ; Mel200 : melphalan 200mg/m² ; R : légalidomide ; T : thalidomide ; MP : melphalan – prednisone ; MPR : melphalan – prednisone – légalidomide ; MPT : melphalan – prednisone – thalidomide ; MPV : melphalan – prednisone – bortézomib ; RD : légalidomide – dexaméthasone)

²² Source Rosinol 2011

²³ Source Attal 2012

²⁴ Source Ludwig 2012 (recommandations p13)

²⁵ Source Facon 2007

²⁶ Source Palumbo 2012

²⁷ Posologie observée pour l'association RD et reprise pour R monothérapie

Ces données ne prennent pas en compte les possibles adaptations de doses qui peuvent survenir en cours de traitement.

7.2. **Indice de surface corporelle standardisée et poids moyen**

En complément des posologies propres à chaque protocole et du coût de chacune des molécules utilisées, deux informations supplémentaires sont requises pour pouvoir calculer le coût par cycle de chaque protocole : l'indice de surface corporelle et le poids moyen d'un patient.

L'indice de surface corporelle est utilisé lorsque la posologie recommandée est indiquée en mg/m² (c'est le cas de bortézomib). L'indice de surface corporelle retenu pour un patient est de 1,7m².

De la même manière, certaines molécules sont dosées en fonction du poids du patient (mg/kg), pour ces médicaments, le poids moyen de 70kg, observé dans la base MyMOSA²⁸, a été utilisé.

Il est également important de préciser la convention suivante : tout comprimé, flacon, etc. commencé est considéré comme utilisé intégralement, et ne peut être utilisé lors de la prochaine séance de traitement.

7.3. **Prix par Unité Commune de Dispensation (UCD)**

Pour les trois molécules innovantes dans la prise en charge du myélome multiple (Lénalidomide, Bortézomib et Thalidomide), des données de prix UCD HT sont disponibles.

Concernant les trois autres médicaments (melphalan, prednisone et dexaméthasone), les prix fabricants hors taxes sont disponibles.

Les informations de tarification ont été obtenues auprès de la base du médicament information tarifaire de l'Assurance Maladie (le 24/01/2012)

- Lénalidomide (Revlimid®) :
 - o Lénalidomide 5mg : 164,082€
 - o Lénalidomide 10mg : 172,037€
 - o Lénalidomide 15mg : 181,464€
 - o Lénalidomide 25mg : 199,611€
- Thalidomide (Thalidomide Celgene®) :
 - o Thalidomide 50mg : 14,00€
- Bortézomib (Velcade®) :

²⁸ Rapport Phisquare p10, tableau 7

- Bortézomib 1mg : 314,345€
- Bortézomib 3,5mg : 1098,790€
- Melphalan (Alkeran®) :
 - Melphalan 50mg/10ml : 34,490€
 - Melphalan 2mg : 6,71€ (1 boîte de 50 comprimés pellicules, soit 0,1342€/comprimé)
- Dexaméthasone (Dectancyl®) :
 - Dexaméthasone 0,5mg : 3,04€ (1 boîte de 30 comprimés, soit 0,1013€/comprimé)
- Prednisone (Cortancyl®) :
 - Prednisone 20mg : 2,43€ (1 boîte de 20 comprimés sécables, soit 0,1215€/comprimé)
 - Prednisone 1mg : 0,80€ (1 boîte de 30 comprimés, soit 0,0267€/comprimé)

7.4. **Calcul des vignettes de coût hebdomadaire**

Les résultats des calculs des vignettes de coût des traitements ont été résumés dans le tableau suivant.

Tableau 9 : Vignettes de coût hebdomadaire de traitement par protocole

Protocole	Coût	Source
L1E : TRAITEMENTS DE 1^{ERE} LIGNE, PATIENTS ELIGIBLES		
VTD induction	1 045 €	Base du Médicament, Référentiel ONCOMIP, Calcul REES
VD induction	849 €	Base du Médicament, Référentiel ONCOMIP, Calcul REES
Melphalan 200 mg	241 €	Base du Médicament, Référentiel ONCOMIP, Calcul REES
VTD consolidation	833 €	Base du Médicament, Référentiel ONCOMIP, Calcul REES
VD consolidation	849 €	Base du Médicament, Référentiel ONCOMIP, Calcul REES
VD maintenance	293 €	Base du Médicament, Rosinol 2011, Calcul REES
Revlimid maintenance	903 €	Base du Médicament, Attal 2012, Calcul REES
Thalidomide maintenance	196 €	Base du Médicament, Ludwig 2012, Calcul REES
L1NE : TRAITEMENTS DE 1^{ERE} LIGNE, PATIENTS NON ELIGIBLES		
MP	1 €	Base du Médicament, Facon 2007, Calcul REES
MPR	905 €	Base du Médicament, Palumbo 2012, Calcul REES
Revlimid (après MPR)	903 €	Base du Médicament, Palumbo 2012, Calcul REES
MPT	197 €	Base du Médicament, Référentiel ONCOMIP, Calcul REES
MPV	756 €	Base du Médicament, Référentiel ONCOMIP, Calcul REES
VD ²⁹	1 096 €	Base du Médicament, Référentiel ONCOMIP, Calcul REES
L2 : TRAITEMENTS DE 2^{NDE} LIGNE ET PLUS		
MPV	756 €	Base du Médicament, Référentiel ONCOMIP, Calcul REES
R	1 048 €	Base du Médicament, Référentiel ONCOMIP, Calcul REES
RD	1 056 €	Base du Médicament, Référentiel ONCOMIP, Calcul REES
VD ²⁹	1 226 €	Base du Médicament, Référentiel ONCOMIP, Calcul REES

(VTD : bortézomib – thalidomide – dexaméthasone ; VD : bortézomib – dexaméthasone ; Mel200 : melphalan 200mg/m² ; R : légalidomide ; T : thalidomide ; MP : melphalan – prednisone ; MPR : melphalan – prednisone – légalidomide ; MPT : melphalan – prednisone – thalidomide ; MPV : melphalan – prednisone – bortézomib ; RD : légalidomide – dexaméthasone)

Les coûts hebdomadaires estimés pour les protocoles VD en première ligne sans greffe et en seconde ligne et plus tiennent compte de bortézomib hebdomadaire.

Le détail des calculs est présenté en annexe 5.

²⁹ Vignettes de coûts tenant compte de bortézomib hebdomadaire.

7.5. **Durée des traitements**

Dans le cadre de notre analyse principale, nous avons pris en compte la possibilité qu'un traitement recommandé jusqu'à rechute ne soit, dans les faits, administré que sur une période donnée.

Cinq protocoles inclus dans le modèle sont administrés jusqu'à rechute : lénalidomide en maintenance (1^{ère} ligne avec greffe), thalidomide en maintenance (1^{ère} ligne avec greffe), MPR-R (1^{ère} ligne sans greffe), lénalidomide monothérapie (2^{ème} ligne et plus), et RD (2^{ème} ligne et plus).

A partir des articles sélectionnés lors de la revue de la littérature et de données d'observations issues d'études de marché, nous avons colligé les durées de traitement suivantes pour ces protocoles :

Tableau 10 : Durée recommandée de traitement par protocole et par lignes

Traitement	Durée médiane de traitement	Source
L1E, L1NE		
Thalidomide, Maintenance	15 mois	Essai IFM – Ludwig 2012
Revlimid, Maintenance	7 mois → 18 mois	Etude de marché auprès de médecins, observation L2 ³⁰
MPR – R	7 mois → 18 mois	Etude de marché auprès de médecins, observation L2 ³⁰
L2 et plus		
Rev – Dex	10,1 mois	Dimopoulos 2009
Revlimid mono	4,2 mois	Richardson 2009

La méta-analyse de Ludwig (Ludwig et al., 2012) relève les durées de traitement observées dans les essais évaluant l'efficacité de thalidomide. Quatre durées sont disponibles : 7 mois dans l'essai MRC IX, 13,2 mois dans l'essai CEMSG, 15 mois dans l'essai IFM et 24 mois dans l'essai HOVON. Nous avons choisi de retenir la durée médiane de traitement de l'essai IFM car il évalue l'efficacité de thalidomide en tant que traitement de maintenance et car les patients qui y ont été inclus sont d'origine française, belge ou suisse.

Les récentes publications d'Attal et de McCarthy (Attal et al., 2012; McCarthy et al., 2012) ne rapportent pas de durée de traitement pour lénalidomide en maintenance. Cependant, à partir des observations réalisées après rechute et d'une enquête auprès de médecins³¹, nous avons formulé

³⁰ Etude E6172 – MM Tracker – A+A pour CELGENE – W6 Février/Avril 2012

³¹ Etude E6172 – MM Tracker – A+A pour CELGENE – W6 Février/Avril 2012

l'hypothèse d'une durée de traitement croissante passant de 7 mois en 2012 à 18 mois en 2017. De la même manière, la publication de Palumbo ne renseigne pas sur la durée de traitement dans le cadre du protocole MPR-R. Ce traitement étant mis en œuvre chez des patients de première ligne et en l'absence de données plus pertinentes, nous avons repris l'hypothèse de durée de traitement posée pour légalidomide en maintenance (7 mois → 18 mois).

Deux protocoles de deuxième ligne et plus sont administrés jusqu'à rechute³² : légalidomide en monothérapie et légalidomide associé à la dexaméthasone. En 2009, Dimopoulos (Dimopoulos et al., 2009) publie les résultats d'une extension de suivi et une analyse poolée des essais MM09 et MM10. Parmi ces résultats, on relève une durée de traitement médiane de 10,1 mois chez les patients recevant l'association légalidomide + dexaméthasone. L'utilisation de légalidomide en monothérapie chez les patients en rechute n'a, à ce jour, pas fait l'objet d'un essai clinique de phase III. Seul un essai de phase II en mesure l'efficacité et la tolérance (Richardson et al., 2009b). Dans cette publication, la durée médiane de traitement rapportée est de 4,2 mois.

7.6. **Parts de marché**

L'étude MyMOSA a permis d'avoir une idée précise de la situation du marché de la prise en charge du myélome multiple lors de sa réalisation en juin 2011. Cependant, s'agissant d'une étude transversale, elle ne fournit pas d'information quant à l'évolution du marché au fil du temps.

Pour notre situation de référence, nous avons, à la lumière des données extraites de la base GERS concernant thalidomide, légalidomide et bortézomib, anticipé l'évolution du marché à 5 ans en l'absence de l'introduction de légalidomide en 1^{ère} ligne de traitement (Tableau 11).

³² Avis de la Commission de la transparence du 06/06/2012, CT11991 - Revlimid

Tableau 11 : Evolution des parts de marché en l'absence de l'introduction de légalidomide en 1^{ère} ligne de traitement

Ligne	Association	Part de Marché	Part de Marché
		2012	2016
L1E	VTD + G ± VTD	50%	80%
	VD + G ± VD	50%	20%
	Total	100%	100%
	Parts des patients greffés recevant une maintenance ³³	32%	32%
	<i>Dont Thalidomide maintenance</i>	8%	8%
	<i>Dont Revlimid maintenance</i>	42%	42%
	<i>Dont VD maintenance</i>	50%	50%
L1NE	MPR + R	0%	0%
	MP	11%	2%
	MPT	40%	16%
	MPV	34%	51%
	VD	15%	31%
	Total	100%	100%
L2 et +	Revlimid monothérapie	15%	13%
	RD	51%	49%
	MPV	11%	13%
	VD	23%	25%
	Total	100%	100%

A partir des données GERS et de l'étude MyMOSA, nous avons extrapolé les évolutions suivantes :

- En 1^{ère} ligne de traitement, chez les patients éligibles à la greffe de cellules souches, l'utilisation de l'association bortézomib – dexaméthasone (VD) diminue (-30 points) au profit de l'association bortézomib – thalidomide – dexaméthasone (VTD) ;
- En 1^{ère} ligne de traitement, chez les patients non éligibles à la greffe, les parts de marché du protocole MPT (melphalan – prednisone – thalidomide) diminuent fortement (-24 points) au profit des protocoles à base de bortézomib, MPV (melphalan – prednisone – bortézomib) et VD (bortézomib – dexaméthasone). Les parts de marché du protocole MP (melphalan – prednisone) diminuent (-9 points) également au profit de bortézomib ;

³³ Fréquence estimée à partir des dossiers renseignés, soit 99/121 dossiers, dans l'enquête MyMOSA.

- Chez les patients de seconde ligne et plus, les protocoles à base de lénalidomide, R monothérapie et RD (lénalidomide – dexaméthasone) perdent des parts de marché (-2 points chacun) au profit des protocoles à base de bortézomib (MPV et VD).

8. Plan d'analyse des variables de sorties

8.1. *Principes des modèles d'impact budgétaire*

L'analyse d'impact budgétaire (AIB) est aujourd'hui une des composantes de l'évaluation médico-économique au même titre que la revue systématique (RS) de la littérature et la réalisation de l'étude coût-efficacité (ACE).

Les finalités respectives des deux outils AIB et ACE sont cependant différentes. La vocation du premier outil est de chiffrer les conséquences budgétaires de l'innovation pour identifier les besoins de financement correspondants et étudier leur comptabilité avec les budgets dont dispose chaque année les organismes concernés pour y faire face. La vocation de la seconde approche est d'une autre nature : il s'agit de vérifier que l'amélioration de l'état de santé de la population obtenue est, à moyen ou long terme, supérieure à l'ampleur de concessions sanitaires additionnelles qui ont dû être consenties pour en assurer la mise en place. Un médicament peut être considéré comme coût-efficace dans le cadre d'une ACE mais inabordable si l'on se place dans une perspective budgétaire.

L'angle d'attaque des deux analyses est radicalement différent. L'analyse d'impact budgétaire s'intéresse à la prise en charge d'une population cible : les soins concernent aussi bien les nouveaux malades que les anciens, le raisonnement est conduit à la fois en termes de cohorte prévalente et de cohorte incidente. Il s'agit de modèles multicohorte ouverts, qui comportent à la fois des entrées et des sorties. Les modèles d'analyse coût efficacité sont au contraire des modèles de cohorte simple fermée dont les effectifs diminuent avec l'écoulement du temps du simple fait des décès.

Enfin, l'AIB analyse les retombées de l'introduction d'une innovation thérapeutique en comparant la totalité des dépenses relevées dans une indication avant et après sa mise en œuvre sans procéder au décompte détaillé des coûts pour chacun des traitements utilisés (Figure 9). L'analyse d'impact budgétaire se borne donc à comparer deux situations : le coût de l'arsenal thérapeutique déjà existant, à celui d'une panoplie thérapeutique enrichie par l'arrivée d'un nouveau produit. Une analyse désagrégée par molécule du type de celle constatée en règle générale dans les études coût-efficacité, exige de refaire tourner le modèle de Markov de façon séparée pour l'ensemble des associations qui utilisent le produit correspondant.

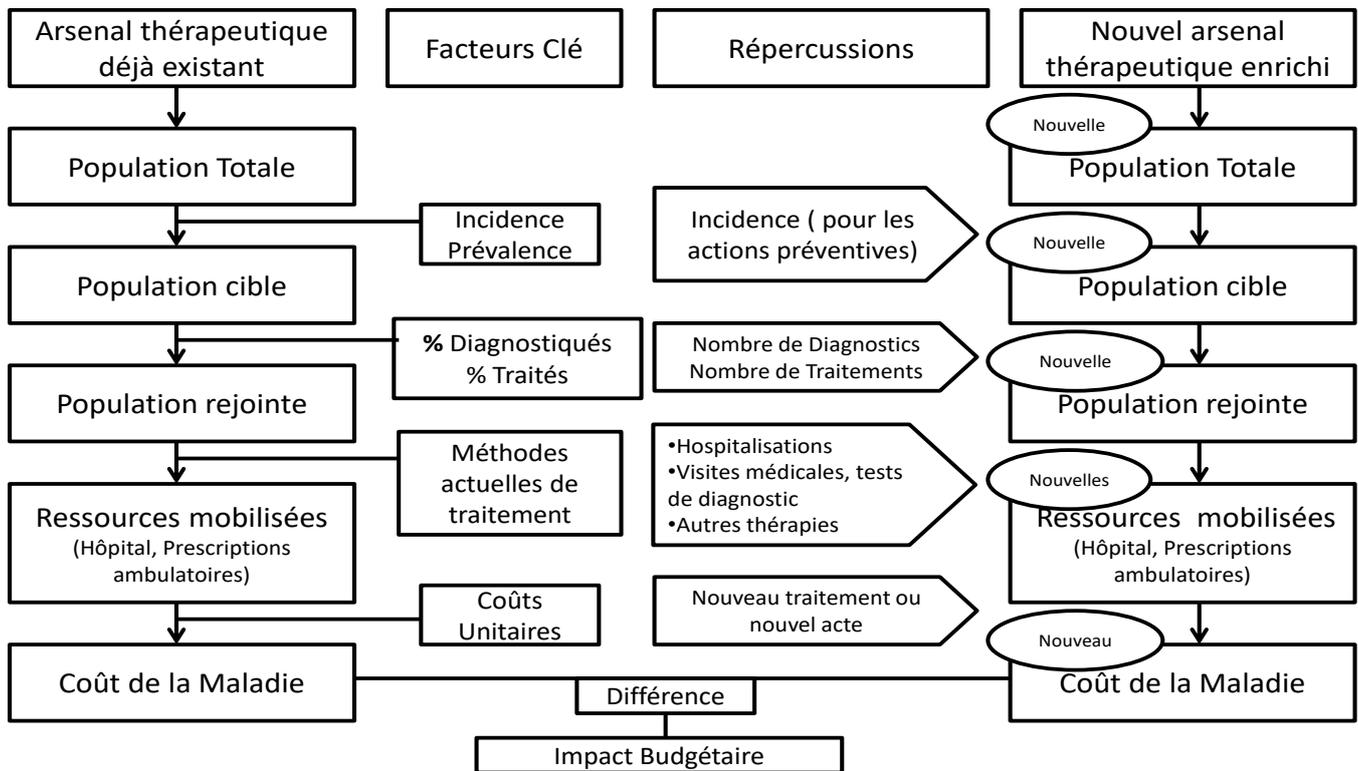


Figure 9 : L'analyse d'impact budgétaire compare des scénarios alternatifs toujours deux à deux

Cette approche « face à face » de l'analyse d'impact budgétaire, l'oppose également à l'analyse coût-efficacité, dans laquelle un grand nombre de stratégies peuvent faire l'objet de comparaisons simultanées.

8.2. *Elaboration des scénarii*

En complément de l'hypothèse centrale, quatre scénarii alternatifs ont été envisagés pour l'analyse de l'impact budgétaire. Ces scénarii coïncident avec les variantes structurelles (scénarios 1 et 2) et les analyses de sensibilité déterministes (scénarios 3 et 4, dont les résultats sont présentés en annexe 8) introduites dans le modèle :

- **Hypothèse centrale** : prise en charge limitée en L1 et en L2 et plus. Les protocoles de L1 et L2 et plus dont l'administration est recommandée jusqu'à rechute sont, dans les faits, administrés sur une période donnée.

- **Scénario 1** : prise en charge limitée en L1 uniquement. Les protocoles de L1 dont l'administration est recommandée jusqu'à rechute sont, dans les faits, administrés sur une période donnée. En L2 et +, les protocoles sont administrés jusqu'à rechute.
- **Scénario 2** : prise en charge jusqu'à rechute en L1 et L2 et +.
- **Scénario 3** : Conjecture pessimiste sur les ventes de lénalidomide en L1
- **Scénario 4** : Conjecture optimiste sur les ventes de lénalidomide en L1

Le tableau ci-dessous présente les parts de marché telles qu'observées dans l'étude MyMOSA (« Parts de marché 2012 ») et les parts de marché anticipées à 5 ans dans le cadre d'une introduction de lénalidomide en première ligne.

Tableau 12 : Parts de marché observées et hypothèses d'évolution à l'horizon 2016 suite à l'introduction de lénalidomide

Ligne	Association	Part de Marché 2012	Part de Marché 2016
L1E (32%)	VTD + G ± VTD	50%	80% [75% ; 85%]
	VD + G ± VD	50%	20% [15% ; 25%]
	Total	100%	100%
	Parts des patients greffés recevant une maintenance	32%	45% [40% - 50%]
	<i>Dont Thalidomide maintenance</i>	8%	5% [2,5% - 7,5%]
	<i>Dont Revlimid maintenance</i>	42%	65% [60% - 70%]
	<i>Dont VD maintenance</i>	50%	30% [27,5% - 32,5%]
L1NE (28%)	MPR + R	0%	30% [25% ; 35%]
	MP	11%	2% [0% ; 2%]
	MPT	40%	17% [16% ; 18%]
	MPV	34%	34% [34% ; 36%]
	VD	15%	17% [15% ; 19%]
Total	100%	100%	
L2 et +	Revlimid monothérapie	15%	10% [5% ; 15%]
	RD	51%	42% [37% ; 47%]
	MPV	11%	16% [11% ; 21%]
	VD	23%	32% [27% ; 37%]
	Total	100%	100%

(VTD : bortézomib – thalidomide – dexaméthasone ; G : greffe ; VD : bortézomib – dexaméthasone ; MP : melphalan – prednisone ; MPR : melphalan – prednisone – lénalidomide ; MPT : melphalan – prednisone – thalidomide ; MPV : melphalan – prednisone – bortézomib ; RD : lénalidomide – dexaméthasone)

Pour chaque scénario, nous avons présenté :

- Les dépenses prévisionnelles par produit et par an dans le cadre de la situation de référence (1)
- Les dépenses prévisionnelles par produit et par an dans le cadre de l'introduction de lénalidomide en première ligne (2)
- Le surcoût pour l'assurance maladie estimé par produit et par an (2)-(1)

- L'évolution du chiffre d'affaire en valeur par produit et par an (3)
- Le taux de croissance annuel moyen pour chaque produit (4)
- L'évolution des parts de marché en valeur par produit et par an (5)

9. Résultats sous l'hypothèse centrale d'une prise en charge limitée en L1 et L2 et plus

L'hypothèse centrale constitue le modèle le plus proche de la réalité, dans lequel les protocoles de traitements recommandés jusqu'à rechute sont en fait administrés sur une durée limitée.

9.1. *Situation de référence*

Dans une situation où le marché évolue sans introduction de lénalidomide **en première ligne de traitement (L1)**, les dépenses prévisionnelles de première ligne (L1) sont comprises entre 68 millions d'euros en 2012 et 95 millions d'euros en 2016 (Tableau 13). Cette hausse des dépenses est imputable à bortézomib, dont les dépenses croissent d'au moins 5 millions d'euros par an entre 2012 et 2016 (+ 9 millions d'euros entre 2012 et 2013, + 5 millions d'euros entre 2015 et 2016). Les dépenses associées à lénalidomide augmentent également, mais de façon moindre (4,14 M€ en 2012, 7,59 M€ en 2016). Dans le même temps les dépenses du poste thalidomide diminuent d'environ 1 million d'euro par an, en raison de la perte de ses parts de marché au profit de bortézomib.

En deuxième ligne de traitement et plus (L2 et +), les dépenses correspondant à lénalidomide progressent faiblement, passant de 130 millions d'euros environ en 2012 à 136 millions d'euros en 2016. Les dépenses associées à bortézomib croissent plus rapidement : 9 millions d'euros sur la période de 5 ans.

Tableau 13 : situation de référence, dépenses prévisionnelles par produits et par an [HC1]

	2012	2013	2014	2015	2016
L1					
Thalidomide	11,07 M€	9,58 M€	8,19 M€	7,35 M€	7,03 M€
Lénalidomide	4,14 M€	4,72 M€	5,59 M€	6,56 M€	7,59 M€
Bortézomib	53,33 M€	61,96 M€	69,91 M€	76,37 M€	81,00 M€
Sous total L1	68,54 M€	76,26 M€	83,70 M€	90,29 M€	95,62 M€
L2 et +					
Thalidomide	0,00 M€				
Lénalidomide	130,37 M€	130,12 M€	131,14 M€	133,23 M€	136,03 M€
Bortézomib	38,66 M€	39,43 M€	41,63 M€	44,32 M€	47,24 M€
Sous total L2	169,03 M€	169,55 M€	172,77 M€	177,55 M€	183,28 M€
L1 et L2 et +					
Thalidomide	11,07 M€	9,58 M€	8,19 M€	7,35 M€	7,03 M€
Lénalidomide	134,51 M€	134,84 M€	136,73 M€	139,80 M€	143,62 M€
Bortézomib	91,99 M€	101,39 M€	111,54 M€	120,69 M€	128,25 M€
Total général	237,57 M€	245,81 M€	256,46 M€	267,84 M€	278,89 M€

Toutes lignes confondues, le montant des dépenses de prise en charge du myélome multiple progresse de 41 M€ environ sur 5 ans, passant de 237 M€ en 2012 à 279 M€ en 2016. Sur l'ensemble de la période, on estime que le coût moyen de prise en charge d'un patient est de 42,69€ par jour³⁴.

9.2. Introduction du Revlimid en 1^{ère} ligne de traitement

Lorsque lénalidomide est introduit **en première ligne de traitement (L1)**, les dépenses prévisionnelles de première ligne pour 2012, 2013 et 2014 diffèrent peu de la situation de référence (Tableau 14). Les dépenses estimées pour les années 2015 et 2016 sont plus importantes par rapport à la situation de référence (97 M€ vs 90 M€ en 2015, 110 M€ vs 95 M€ en 2016). Ce sont les dépenses de lénalidomide qui progressent le plus rapidement passant de 4,51 M€ en 2012 à 42 M€ en 2016. De la même manière, les dépenses associées à bortézomib progressent, mais avec une importance moindre (+6 M€ entre 2012 et 2016).

³⁴ Coût par jour et par patient = moyenne (coût par patient et par semaine) / 7 ; avec :
coût par patient et par semaine = dépense de la semaine / nombre de patients pris en charge durant cette semaine

En seconde ligne de traitement et plus (L2 et +), le total des dépenses reste quasiment stable, atteignant 172 millions d'euros en 2016 (+3 M€ sur 5 ans). Les dépenses associées à lénalidomide sont en recul (130 M€ en 2012 contre 117 M€ en 2016), au profit de bortézomib (39 M€ en 2012 contre 55 M€ en 2016). Les parts de marché de lénalidomide diminuent au profit de bortézomib en seconde ligne de traitement pour des raisons médicales : les patients traités par lénalidomide en première ligne et ayant rechutés par la suite se voient, dans la grande majorité des cas, proposer une chimiothérapie différente en seconde ligne. La croissance des ventes en première ligne s'accompagne d'un moindre recours au même produit en seconde ligne de traitement en 2^{ème} ligne.

Tableau 14 : Introduction de lénalidomide, dépenses prévisionnelles par produit et par an [HC2]

	2012	2013	2014	2015	2016
L1					
Thalidomide	11,33 M€	10,63 M€	9,80 M€	9,51 M€	9,56 M€
Lénalidomide	4,51 M€	9,56 M€	18,76 M€	29,75 M€	42,60 M€
Bortézomib	51,93 M€	54,78 M€	56,93 M€	58,29 M€	58,54 M€
Sous total L1	67,76 M€	74,97 M€	85,49 M€	97,55 M€	110,70 M€
L2 et +					
Thalidomide	0,00 M€				
Lénalidomide	129,91 M€	127,01 M€	122,96 M€	119,62 M€	116,74 M€
Bortézomib	39,09 M€	41,70 M€	46,41 M€	50,73 M€	55,20 M€
Sous total L2	169,00 M€	168,71 M€	169,37 M€	170,35 M€	171,94 M€
L1 et L2 et +					
Thalidomide	11,33 M€	10,63 M€	9,80 M€	9,51 M€	9,56 M€
Lénalidomide	134,43 M€	136,57 M€	141,72 M€	149,37 M€	159,33 M€
Bortézomib	91,01 M€	96,47 M€	103,34 M€	109,02 M€	113,75 M€
Total général	236,77 M€	243,67 M€	254,86 M€	267,90 M€	282,64 M€

Le montant global de la prise en charge du myélome multiple (toutes lignes confondues) progresse rapidement entre 2012 et 2016, passant de 237 M€ en 2012 à 283 M€ en 2016, soit une progression annuelle moyenne de 9 millions d'euros environ. Dans le cadre de l'introduction de lénalidomide en première ligne de traitement, le coût moyen de prise en charge du myélome multiple est estimé, entre 2012 et 2016, à 42,53€ par jour et par patient.

9.3. **Surcoût pour l'Assurance Maladie**

Le tableau ci-dessus présente le surcoût, pour l'assurance maladie, résultant de l'introduction de lénalidomide en première ligne par rapport à une évolution « naturelle » du marché.

Tableau 15 : Dépenses supplémentaires pour l'Assurance Maladie liées à l'introduction de lénalidomide [HC2-HC1]

	2012	2013	2014	2015	2016
L1					
Thalidomide	0,26 M€	1,05 M€	1,61 M€	2,16 M€	2,53 M€
Lénalidomide	0,37 M€	4,84 M€	13,17 M€	23,19 M€	35,01 M€
Bortézomib	-1,40 M€	-7,18 M€	-12,99 M€	-18,09 M€	-22,46 M€
Sous total L1	-0,78 M€	-1,29 M€	1,79 M€	7,26 M€	15,08 M€
L2 et +					
Thalidomide	0,00 M€				
Lénalidomide	-0,45 M€	-3,11 M€	-8,18 M€	-13,61 M€	-19,29 M€
Bortézomib	0,43 M€	2,27 M€	4,79 M€	6,42 M€	7,96 M€
Sous total L2	-0,03 M€	-0,84 M€	-3,40 M€	-7,20 M€	-11,34 M€
L1 et L2 et +					
Thalidomide	0,26 M€	1,05 M€	1,61 M€	2,16 M€	2,53 M€
Lénalidomide	-0,09 M€	1,73 M€	4,99 M€	9,57 M€	15,71 M€
Bortézomib	-0,98 M€	-4,91 M€	-8,20 M€	-11,67 M€	-14,50 M€
Total général	-0,81 M€	-2,13 M€	-1,61 M€	0,06 M€	3,75 M€

En première ligne de traitement, l'impact de l'introduction de lénalidomide est progressif, provoquant une réduction des dépenses en 2012 (-0,8 M€) et en 2013 (-1,3 M€) avant d'en entraîner une hausse pour les trois années suivantes (respectivement +2 M€, +7 M€ et +15 M€ en 2014, 2015 et 2016).

En seconde ligne et plus, la réduction des parts de marché de lénalidomide, pour éviter le retraitement par la même molécule, induit une réduction croissante des dépenses, de 30 000 € en 2012 jusqu'à 11 M€ en 2016.

Toutes lignes confondues, le surcoût observé en première ligne de traitement est compensé par les économies réalisées en seconde ligne et plus. Dans le cadre de l'introduction de lénalidomide ne

première, on estime que la dépense de prise en charge du myélome multiple va diminuer de 0,16€ en moyenne par jour et par patient.

9.4. ***Taux de croissance annuel moyen du chiffre d'affaire des produits concernés***

Le Tableau 16 retrace l'évolution du chiffre d'affaire par molécule et par an, qui fait suite à l'introduction de lénalidomide en première ligne de traitement.

Le chiffre d'affaire de lénalidomide en première ligne de traitement croît, en moyenne, de plus de 8 millions d'euros par an (+5 millions d'euros environ en 2013 par rapport à 2012, +9 millions d'euros en 2014 par rapport à 2013, +11 millions d'euros en 2015 par rapport à 2014, +13 millions d'euros en 2016 par rapport à 2015). Sur l'ensemble de la période, cela représente une progression cumulée pour lénalidomide de 38 millions d'euros en première ligne de traitement. Trois éléments expliquent cette évolution : l'accroissement des parts de marché de lénalidomide en première ligne due au développement de son usage en tant que traitement de maintenance ou en tant que traitement de fond chez les patients non éligibles à la greffe, l'augmentation de la taille de la population cible dans le temps, et la prolongation de la survie sans rechute liée à son emploi.

Tableau 16 : Introduction de lénalidomide, accroissement du chiffre d'affaire par an et par produit [HC3]

	2012-2013	2013-2014	2014-2015	2015-2016
L1				
Thalidomide	-0,70 M€	-0,83 M€	-0,29 M€	0,05 M€
Lénalidomide	5,05 M€	9,20 M€	10,99 M€	12,85 M€
Bortézomib	2,85 M€	2,15 M€	1,36 M€	0,26 M€
Sous total L1	7,20 M€	10,52 M€	12,06 M€	13,15 M€
L2 et +				
Thalidomide	0,00 M€	0,00 M€	0,00 M€	0,00 M€
Lénalidomide	-2,91 M€	-4,05 M€	-3,34 M€	-2,88 M€
Bortézomib	2,61 M€	4,71 M€	4,32 M€	4,47 M€
Sous total L2	-0,30 M€	0,67 M€	0,98 M€	1,59 M€
L1 et L2 et +				
Thalidomide	-0,70 M€	-0,83 M€	-0,29 M€	0,05 M€
Lénalidomide	2,14 M€	5,15 M€	7,66 M€	9,96 M€
Bortézomib	5,46 M€	6,86 M€	5,68 M€	4,73 M€
Total général	6,90 M€	11,18 M€	13,05 M€	14,73 M€

Dans le même temps, en seconde ligne et plus, le chiffre d'affaire de lénalidomide, diminue de 3 millions en 2012 et 3 millions d'euros en 2016, pour une réduction en 5 ans de 13,18 millions d'euros. Le chiffre d'affaire de bortézomib augmente d'un montant similaire (+16 millions d'euros entre 2012 et 2016).

Toutes lignes et tout traitements confondus, le chiffre d'affaire progresse de près de 46 millions d'euros, soit une hausse annuelle moyenne de 11,5 millions d'euros.

Les taux de croissance annuels moyens recensés dans le Tableau 17 retracent cette évolution. L'introduction de lénalidomide en première ligne de traitement se traduit par une progression annuelle moyenne de son chiffre d'affaire de 75% au cours des 5 premières années de commercialisation dans sa

nouvelle indication³⁵. En contrepartie, la baisse de son chiffre d'affaire de seconde ligne et plus est estimée à 3% en moyenne par an.

Tableau 17 : Introduction de lénalidomide, taux de croissance annuelle moyen du chiffre d'affaire par produit [HC4]

	2012-2013	2013-2014	2014-2015	2015-2016	TCAM 2012-2016
L1					
Thalidomide	-6%	-8%	-3%	0%	-4%
Lénalidomide	112%	96%	59%	43%	75%
Bortézomib	5%	4%	2%	0%	3%
Sous total L1	11%	14%	14%	13%	13%
L2 et +					
Thalidomide					
Lénalidomide	-2%	-3%	-3%	-2%	-3%
Bortézomib	7%	11%	9%	9%	9%
Sous total L2	0%	0%	1%	1%	0%
L1 et L2 et +					
Thalidomide	-6%	-8%	-3%	0%	-4,16%
Lénalidomide	2%	4%	5%	7%	4,34%
Bortézomib	6%	7%	5%	4%	5,73%
Total général	3%	5%	5%	5%	4,53%

Toutes lignes confondues, la progression annuelle moyenne du chiffre d'affaire de lénalidomide est de 4,34%.

9.5. *Evolution des parts respectives de marché*

Le Tableau 18 décrit l'évolution des parts de marché (en valeur) des différentes molécules, par an et par ligne. Dans le cadre d'une introduction de lénalidomide en L1, sa part dans le total des dépenses de prise en charge du myélome multiple reste quasi stable, passant de 57% en 2012 à 56% en 2016.

³⁵ L'importance du taux de croissance annuel moyen doit être relativisée puisque les sommes considérées sont relativement modestes

Tableau 18 : Introduction de lénalidomide, évolution des parts de marché en valeur par an et par produit [HC5]

	2012	2013	2014	2015	2016
L1					
Thalidomide	5%	4%	4%	4%	3%
Lénalidomide	2%	4%	7%	11%	15%
Bortézomib	22%	22%	22%	22%	21%
Sous total L1	29%	31%	34%	36%	39%
L2 et +					
Thalidomide	0%	0%	0%	0%	0%
Lénalidomide	55%	52%	48%	45%	41%
Bortézomib	17%	17%	18%	19%	20%
Sous total L2	71%	69%	66%	64%	61%
L1 et L2 et +					
Thalidomide	5%	4%	4%	4%	3%
Lénalidomide	57%	56%	56%	56%	56%
Bortézomib	38%	40%	41%	41%	40%
Total général	100%	100%	100%	100%	100%

Dans le même temps, les parts de marché de thalidomide diminuent (5% en 2012 contre 3% en 2016) et celles de bortézomib progressent (38% en 2012 contre 40% en 2016).

10. Analyse de sensibilité probabiliste

Dans le cadre de notre hypothèse centrale, une analyse de sensibilité probabiliste a été effectuée. Ce type d'analyse est réalisé en attribuant à chaque variable du modèle non plus une valeur fixée (valeur déterministe) mais une distribution de probabilité. Pour effectuer une simulation, on réalise pour chaque variable un tirage au sort à partir de la distribution qui lui est associée. Le jeu de valeurs ainsi obtenu est introduit dans le modèle pour la simulation. En effectuant un grand nombre de simulation, nous allons pouvoir estimer un résultat moyen (méthode de Monte-Carlo) et vérifier la robustesse de nos conclusions en s'affranchissant des fluctuations d'échantillonnage.

10 000 simulations ont été réalisées dans le cadre de l'hypothèse centrale sur les paramètres d'efficacité clinique du modèle. 5 000 simulations ont été réalisées pour la situation de référence, et 5 000

simulations pour l'introduction de lénalidomide en 1^{ère} ligne de traitement. Au décours de chacune d'entre elles, la différence obtenue sur chacune des variables de sortie après propagation des incertitudes a été calculée. Les résultats sont présentés dans la figure ci-dessous.

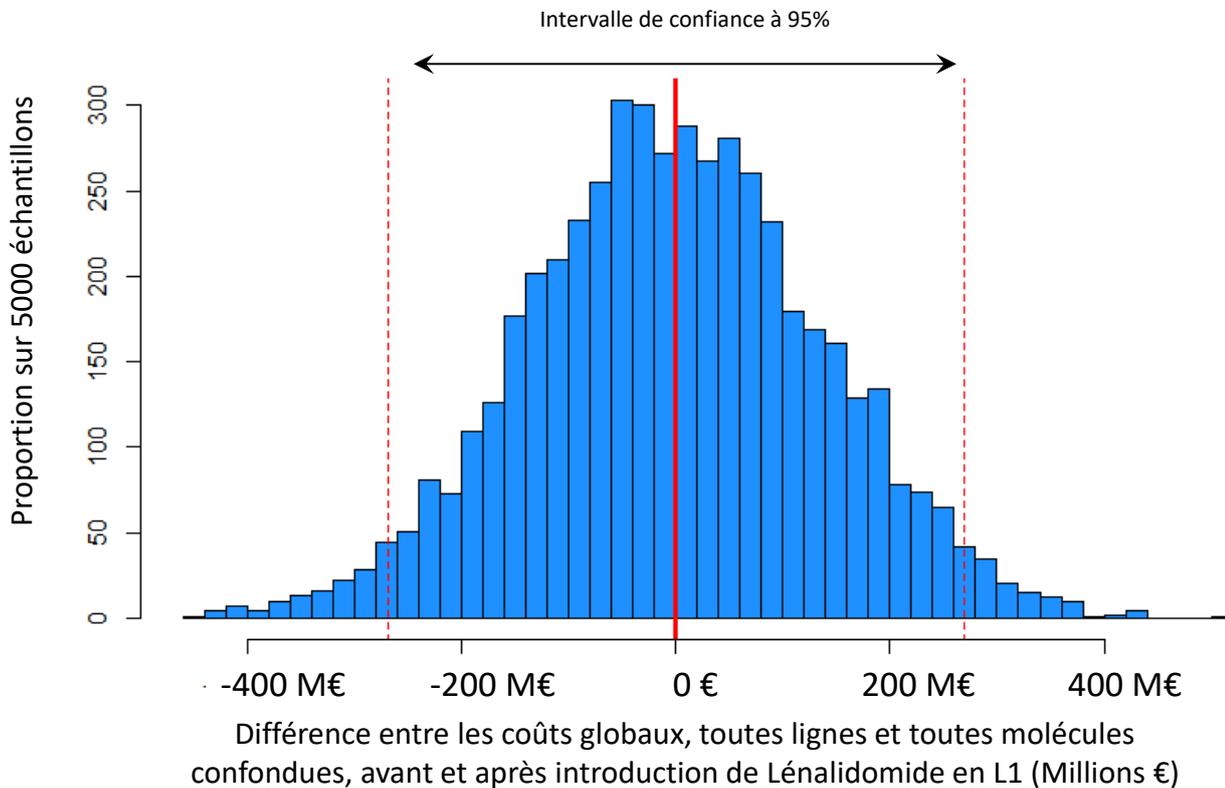


Figure 10 : Analyse de sensibilité probabiliste, impact de l'introduction de lénalidomide par rapport à la situation de référence

L'analyse de sensibilité probabiliste a mesuré l'impact de l'introduction de lénalidomide en 1^{ère} ligne de traitement par rapport à la situation de référence. La différence observée entre les deux situations n'est pas significative, dans la mesure où son intervalle de confiance chevauche 0 (ligne rouge sur le graphique). Un test de Student n'a pas révélé de différence significative entre les deux scénarii ($p=0.524$). La différence à 5 ans est estimée à -1,24 millions d'euros en moyenne, et son intervalle de confiance à 95% est [-269 M€ ; +269 M€].

Par conséquent, l'utilisation de lénalidomide en 1^{ère} ligne de traitement ne modifie pas significativement le coût de la prise en charge du myélome multiple en France.

11. Analyse de sensibilité structurelle

11.1. *Scenario 1 : Durée de prise en charge limitée en L1 uniquement*

Dans le cadre du scénario 1, nous avons admis que les traitements de première ligne dont les RCP recommandaient l'administration jusqu'à rechute, étaient en pratique courante administrés sur des durées moindres. Cette hypothèse a été retenue uniquement pour la première ligne de traitement, elle n'a pas été appliquée en seconde ligne de traitement et plus.

11.1.1. Situation de référence

Sous la situation de référence d'évolution du marché entre 2012 et 2016 (Tableau 19), les dépenses totales toutes lignes confondues ont été estimées à 290 millions d'euros en 2012 et 341 millions d'euros en 2016 soit une hausse annuelle moyenne de la dépense de 10 millions d'euros environ.

Tableau 19 : Situation de référence, dépenses prévisionnelles par produits et par an [S1.1]

	2012	2013	2014	2015	2016
L1					
Thalidomide	11,07 M€	9,58 M€	8,19 M€	7,35 M€	7,03 M€
Lénalidomide	4,14 M€	4,72 M€	5,59 M€	6,56 M€	7,59 M€
Bortézomib	53,33 M€	61,96 M€	69,91 M€	76,37 M€	81,00 M€
Sous total L1	68,54 M€	76,26 M€	83,70 M€	90,29 M€	95,62 M€
L2 et +					
Thalidomide	0,00 M€				
Lénalidomide	183,42 M€	187,25 M€	190,47 M€	194,07 M€	198,26 M€
Bortézomib	38,57 M€	39,36 M€	41,58 M€	44,29 M€	47,23 M€
Sous total L2	221,99 M€	226,62 M€	232,05 M€	238,37 M€	245,50 M€
L1 et L2 et +					
Thalidomide	11,07 M€	9,58 M€	8,19 M€	7,35 M€	7,03 M€
Lénalidomide	187,56 M€	191,97 M€	196,05 M€	200,64 M€	205,85 M€
Bortézomib	91,90 M€	101,32 M€	111,50 M€	120,67 M€	128,24 M€
Total général	290,53 M€	302,87 M€	315,75 M€	328,66 M€	341,12 M€

11.1.2. Introduction du Revlimid en 1^{ère} ligne de traitement

Lorsque légalidomide est introduit en première ligne pour une durée limitée et utilisé en seconde ligne jusqu'à rechute, les dépenses totales en première ligne (L1) progressent de 68 millions d'euros en 2012 à 111 millions d'euros en 2016 (Tableau 20). La prise en charge des patients en rechute constitue le poste des dépenses totales annuelles le plus important, avec une dépense en L2 supérieure à 221 millions d'euros par an, tous traitements confondus.

Tableau 20 : Introduction de légalidomide, dépenses prévisionnelles par produit et par an [S1.2]

	2012	2013	2014	2015	2016
L1					
Thalidomide	11,33 M€	10,63 M€	9,80 M€	9,51 M€	9,56 M€
Légalidomide	4,51 M€	9,56 M€	18,76 M€	29,75 M€	42,60 M€
Bortézomib	51,93 M€	54,78 M€	56,93 M€	58,29 M€	58,54 M€
Sous total L1	67,76 M€	74,97 M€	85,49 M€	97,55 M€	110,70 M€
L2 et +					
Thalidomide	0,00 M€				
Légalidomide	182,93 M€	183,65 M€	180,50 M€	176,73 M€	172,94 M€
Bortézomib	38,99 M€	41,63 M€	46,36 M€	50,71 M€	55,19 M€
Sous total L2	221,92 M€	225,28 M€	226,86 M€	227,43 M€	228,13 M€
L1 et L2 et +					
Thalidomide	11,33 M€	10,63 M€	9,80 M€	9,51 M€	9,56 M€
Légalidomide	187,44 M€	193,21 M€	199,25 M€	206,48 M€	215,54 M€
Bortézomib	90,92 M€	96,40 M€	103,29 M€	108,99 M€	113,74 M€
Total général	289,68 M€	300,25 M€	312,34 M€	324,98 M€	338,83 M€

Si les dépenses de première ligne dans le cadre du scénario 1 sont identiques à l'hypothèse centrale (Tableau 14), elles sont ici plus importantes en seconde ligne et plus, avec une différence supérieure à 50 millions d'euros chaque année.

11.1.3. Surcoût pour l'Assurance Maladie

La différence entre les montants des dépenses relevées dans le cadre des deux situations précédentes mesure les conséquences pour l'assurance maladie de l'introduction de lénalidomide en première ligne de traitement du MM dans le cadre des hypothèses du scénario 1.

Comme dans le cadre de l'hypothèse centrale, l'introduction de lénalidomide entraîne un surcoût en première ligne sur le total des dépenses de la ligne (L1: +22 millions d'euros à 5 ans) et s'accompagne d'une importante réduction des dépenses totales en rechutes (L2 : -35 millions d'euros sur la période).

Tableau 21 : Dépenses supplémentaires pour l'Assurance Maladie liées à l'introduction de lénalidomide [S1.2- S1.1]

	2012	2013	2014	2015	2016
L1					
Thalidomide	0,26 M€	1,05 M€	1,61 M€	2,16 M€	2,53 M€
Léналidomide	0,37 M€	4,84 M€	13,17 M€	23,19 M€	35,01 M€
Bortézomib	-1,40 M€	-7,18 M€	-12,99 M€	-18,09 M€	-22,46 M€
Sous total L1	-0,78 M€	-1,29 M€	1,79 M€	7,26 M€	15,08 M€
L2 et +					
Thalidomide	0,00 M€	0,00 M€	0,00 M€	0,00 M€	0,00 M€
Léналidomide	-0,49 M€	-3,60 M€	-9,97 M€	-17,35 M€	-25,32 M€
Bortézomib	0,42 M€	2,27 M€	4,78 M€	6,41 M€	7,96 M€
Sous total L2	-0,07 M€	-1,33 M€	-5,19 M€	-10,94 M€	-17,36 M€
L1 et L2 et +					
Thalidomide	0,26 M€	1,05 M€	1,61 M€	2,16 M€	2,53 M€
Léналidomide	-0,13 M€	1,24 M€	3,20 M€	5,84 M€	9,68 M€
Bortézomib	-0,98 M€	-4,92 M€	-8,21 M€	-11,68 M€	-14,50 M€
Total général	-0,85 M€	-2,63 M€	-3,40 M€	-3,68 M€	-2,28 M€

Les économies réalisées en seconde ligne et plus sont plus importantes dans le cadre de ce scénario 1 que celles qui avaient été relevées dans l'hypothèse centrale (Tableau 15 : L2 : -35 millions d'euros versus -23 millions d'euros à 5 ans dans l'hypothèse centrale). Une différence facilement compréhensible puisque les patients sont, dans ce cas de figure, pris en charge jusqu'à rechute : l'ampleur des économies dégagées par la réduction de l'utilisation de lénalidomide est plus importante.

11.1.4. Taux de croissance annuel moyen du chiffre d'affaire des produits concernées

Le Tableau 22 montre que la modélisation de la durée de traitement jusqu'à rechute pour les protocoles de seconde ligne de traitement a relativement peu d'impact sur l'évolution du chiffre d'affaire.

Tableau 22 : Introduction de lénalidomide, accroissement du chiffre d'affaire par an et par produit [S1.3]

	2012-2013	2013-2014	2014-2015	2015-2016
L1				
Thalidomide	-0,70 M€	-0,83 M€	-0,29 M€	0,05 M€
Lénalidomide	5,05 M€	9,20 M€	10,99 M€	12,85 M€
Bortézomib	2,85 M€	2,15 M€	1,36 M€	0,26 M€
Sous total L1	7,20 M€	10,52 M€	12,06 M€	13,15 M€
L2 et +				
Thalidomide	0,00 M€	0,00 M€	0,00 M€	0,00 M€
Lénalidomide	0,73 M€	-3,16 M€	-3,77 M€	-3,78 M€
Bortézomib	2,63 M€	4,74 M€	4,34 M€	4,49 M€
Sous total L2	3,36 M€	1,58 M€	0,57 M€	0,70 M€
L1 et L2 et +				
Thalidomide	-0,70 M€	-0,83 M€	-0,29 M€	0,05 M€
Lénalidomide	5,78 M€	6,04 M€	7,22 M€	9,06 M€
Bortézomib	5,49 M€	6,89 M€	5,70 M€	4,74 M€
Total général	10,56 M€	12,10 M€	12,64 M€	13,85 M€

L'accroissement du chiffre d'affaire en seconde ligne et plus est ici plus important que ce que l'on observe dans le cadre de l'hypothèse centrale (Tableau 16), à l'exception de la première année, où il progresse ici de 3 millions d'euros (contre une réduction de 300 000 € sous l'hypothèse centrale).

De la même façon, l'évolution du chiffre d'affaire toutes lignes confondues est similaire, celui-ci progressant ici de 49 millions d'euros sur 5 ans, soit 3 millions de plus que dans le cadre de l'hypothèse centrale.

L'analyse précédente est confirmée lorsque l'on considère le taux de croissance annuel moyen (Tableau 23) du chiffre d'affaire entre 2012 et 2016 (faible impact de la durée de traitement sur l'accroissement du chiffre d'affaire).

Tableau 23 : Introduction de lénalidomide, taux de croissance annuelle moyen du chiffre d'affaire par produit [S1.4]

	2012-2013	2013-2014	2014-2015	2015-2016	TCAM 2012-2016
L1					
Thalidomide	-6%	-8%	-3%	0%	-4%
Lénalidomide	112%	96%	59%	43%	75%
Bortézomib	5%	4%	2%	0%	3%
Sous total L1	11%	14%	14%	13%	13%
L2 et +					
Thalidomide					
Lénalidomide	0%	-2%	-2%	-2%	-1%
Bortézomib	7%	11%	9%	9%	9%
Sous total L2	2%	1%	0%	0%	1%
L1 et L2 et +					
Thalidomide	-6%	-8%	-3%	0%	-4,16%
Lénalidomide	3%	3%	4%	4%	3,55%
Bortézomib	6%	7%	6%	4%	5,76%
Total général	4%	4%	4%	4%	4,00%

Il faut cependant noter que, dans le cadre du scénario 1, le niveau des dépenses de seconde ligne et plus étant plus important du fait de la prise en charge jusqu'à rechute, le taux de croissance annuel moyen s'en trouve légèrement diminué³⁶.

11.1.5. Evolution des parts respectives de marché

La part de lénalidomide dans les dépenses de prise en charge en 1^{ère} ligne de traitement est quasiment identique à celle observée dans l'hypothèse centrale (Tableau 24). En revanche, elle est plus importante en seconde ligne et plus, l'allongement de la durée de traitement des protocoles RD et R augmentant de 8 points le poids de lénalidomide (63% en 2012 contre 55% sous l'hypothèse centrale).

³⁶ Pour une croissance en valeur identique, le taux de croissance sera plus faible avec le niveau de dépense le plus élevé.

Tableau 24 : Introduction de lénalidomide, évolution des parts de marché en valeur par an et par produit [S1.5]

	2012	2013	2014	2015	2016
L1					
Thalidomide	4%	4%	3%	3%	3%
Lénalidomide	2%	3%	6%	9%	13%
Bortézomib	18%	18%	18%	18%	17%
Sous total L1	23%	25%	27%	30%	33%
L2 et +					
Thalidomide	0%	0%	0%	0%	0%
Lénalidomide	63%	61%	58%	54%	51%
Bortézomib	13%	14%	15%	16%	16%
Sous total L2	77%	75%	73%	70%	67%
L1 et L2 et +					
Thalidomide	4%	4%	3%	3%	3%
Lénalidomide	65%	64%	64%	64%	64%
Bortézomib	31%	32%	33%	34%	34%
Total général	100%	100%	100%	100%	100%

Toutes lignes confondues, la part de lénalidomide dans le total des dépenses de prise en charge est supérieure de 8 points environ par rapport à l'hypothèse centrale, et reste quasiment stable sur la période considérée (65% du total des dépenses en 2012, 64% en 2016).

11.2. **Scenario 2 : Prise en charge jusqu'à rechute**

Dans le cadre du scénario 2, l'hypothèse retenue est que la posologie décrite dans l'AMM nous supposons que les mentions légales de certains produits, qui sont préconisés jusqu'à rechute, est bien suivie.

Les dépenses estimées dans le cadre du scénario 2 sont plus importantes que dans les précédents scénarii, certains traitements étant administrés sur une durée plus longue.

11.2.1. Situation de référence

Sous l'hypothèse de référence, la dépense de première ligne, toutes molécules confondues, est supérieure à 80 millions d'euros en 2012 (Tableau 25) et progresse de 10 millions d'euros environ chaque année (91 M€ en 2013, 101 M€ en 2014, 110 M€ en 2015, 118 M€ en 2016).

En seconde ligne et plus, le montant total des dépenses de prise en charge est compris entre 222 millions d'euros en 2012 et 246 millions d'euros en 2016, soit une progression de 24 millions d'euros en 5 ans.

Tableau 25 : Situation de référence, dépenses prévisionnelles par produits et par an [S2.1]

	2012	2013	2014	2015	2016
L1					
Thalidomide	11,41 M€	10,04 M€	8,78 M€	8,06 M€	7,84 M€
Lénalidomide	15,93 M€	19,48 M€	22,92 M€	26,27 M€	29,54 M€
Bortézomib	53,33 M€	61,96 M€	69,91 M€	76,37 M€	81,00 M€
Sous total L1	80,67 M€	91,48 M€	101,61 M€	110,70 M€	118,39 M€
L2 et +					
Thalidomide	0,00 M€				
Lénalidomide	183,42 M€	187,25 M€	190,47 M€	194,07 M€	198,26 M€
Bortézomib	38,57 M€	39,36 M€	41,58 M€	44,29 M€	47,23 M€
Sous total L2	221,99 M€	226,62 M€	232,05 M€	238,37 M€	245,50 M€
L1 et L2 et +					
Thalidomide	11,41 M€	10,04 M€	8,78 M€	8,06 M€	7,84 M€
Lénalidomide	199,35 M€	206,73 M€	213,39 M€	220,34 M€	227,81 M€
Bortézomib	91,90 M€	101,32 M€	111,50 M€	120,67 M€	128,24 M€
Total général	302,66 M€	318,10 M€	333,66 M€	349,07 M€	363,89 M€

Toutes lignes et toutes molécules confondues, le coût total de la prise en charge du myélome multiple augmente de près de 12 millions d'euros chaque année en moyenne, passant de 302 millions d'euros en 2012 à 364 millions d'euros en 2016, soit une hausse de 62 millions d'euros sur la période.

11.2.2. Introduction du Revlimid en 1^{ère} ligne de traitement

On estime que, sous l'hypothèse d'introduction de lénalidomide en L1, le coût de la prise en charge de la population atteinte de myélome multiple (Tableau 26) comprendra 545 millions d'euros en première ligne de traitement (80 millions d'euros en 2012, jusqu'à 144 millions d'euros en 2016) et 1 128 millions d'euros en seconde ligne et plus (222 millions d'euros en 2012, 228 millions d'euros en 2016). Toutes lignes et toutes molécules confondues, la dépense annuelle de prise en charge de la maladie est donc supérieure à 300 millions d'euros, passant de 302 millions d'euros en 2012 à 372 millions d'euros en 2016.

Tableau 26 : Introduction de lénalidomide, dépenses prévisionnelles par produit et par an [S2.2]

	2012	2013	2014	2015	2016
L1					
Thalidomide	11,66 M€	11,09 M€	10,38 M€	10,20 M€	10,35 M€
Lénalidomide	16,33 M€	24,73 M€	38,29 M€	55,31 M€	75,45 M€
Bortézomib	52,41 M€	54,89 M€	57,01 M€	58,36 M€	58,61 M€
Sous total L1	80,41 M€	90,72 M€	105,68 M€	123,88 M€	144,41 M€
L2 et +					
Thalidomide	0,00 M€				
Lénalidomide	182,84 M€	183,53 M€	180,34 M€	176,54 M€	172,74 M€
Bortézomib	38,97 M€	41,59 M€	46,32 M€	50,65 M€	55,12 M€
Sous total L2	221,81 M€	225,12 M€	226,65 M€	227,19 M€	227,86 M€
L1 et L2 et +					
Thalidomide	11,66 M€	11,09 M€	10,38 M€	10,20 M€	10,35 M€
Lénalidomide	199,17 M€	208,26 M€	218,63 M€	231,86 M€	248,20 M€
Bortézomib	91,38 M€	96,49 M€	103,32 M€	109,01 M€	113,73 M€
Total général	302,22 M€	315,84 M€	332,33 M€	351,07 M€	372,27 M€

Le montant des dépenses associées à lénalidomide est en augmentation par rapport à l'hypothèse centrale (entre 134 M€ et 160 M€ sous l'hypothèse centrale, et entre 199 M€ et 248 M€ dans le scénario 2), les protocoles à base de lénalidomide étant recommandés jusqu'à rechute.

11.2.3. Surcoût pour l'Assurance Maladie

Le différentiel de coût estimé entre les deux hypothèses (introduction de lénalidomide en L1 et situation de référence) est estimé à 42 millions d'euros environ entre 2012 et 2016 en 1^{ère} ligne de traitement (Tableau 27). Concernant les patients en rechute, le différentiel de coût est estimé à -36 millions d'euros en 5 ans. Cela montre que le surcoût de première ligne est compensé dans sa totalité par la réduction des coûts de L2 et +.

Tableau 27 : Dépenses supplémentaires pour l'Assurance Maladie liées à l'introduction de lénalidomide [S2.2- S2.1]

	2012	2013	2014	2015	2016
L1					
Thalidomide	0,26 M€	1,05 M€	1,60 M€	2,14 M€	2,50 M€
Lénalidomide	0,39 M€	5,26 M€	15,37 M€	29,04 M€	45,91 M€
Bortézomib	-0,92 M€	-7,07 M€	-12,90 M€	-18,01 M€	-22,39 M€
Sous total L1	-0,26 M€	-0,76 M€	4,06 M€	13,17 M€	26,02 M€
L2 et +					
Thalidomide	0,00 M€	0,00 M€	0,00 M€	0,00 M€	0,00 M€
Lénalidomide	-0,58 M€	-3,72 M€	-10,13 M€	-17,53 M€	-25,52 M€
Bortézomib	0,40 M€	2,23 M€	4,73 M€	6,35 M€	7,89 M€
Sous total L2	-0,18 M€	-1,49 M€	-5,39 M€	-11,18 M€	-17,63 M€
L1 et L2 et +					
Thalidomide	0,26 M€	1,05 M€	1,60 M€	2,14 M€	2,50 M€
Lénalidomide	-0,18 M€	1,53 M€	5,24 M€	11,51 M€	20,39 M€
Bortézomib	-0,52 M€	-4,84 M€	-8,17 M€	-11,66 M€	-14,51 M€
Total général	-0,44 M€	-2,25 M€	-1,33 M€	2,00 M€	8,39 M€

Toutes lignes et toutes molécules confondues, l'introduction de lénalidomide en L1 entraîne à 5 ans, une hausse des dépenses de 6 M€ par rapport à la situation de référence dans le cadre d'un traitement jusqu'à rechute.

11.2.4. Taux de croissance annuel moyen du chiffre d'affaire des produits concernées

L'analyse de l'évolution en valeur des dépenses (Tableau 28) montre une progression de plus de 10 millions d'euros chaque année en L1 (10 M€ entre 2012 et 2013, 15 M€ entre 2013 et 2014, 18 M€ entre 2014 et 2015, 20 M€ entre 2015 et 2016). En L2 et +, la progression est plus faible (inférieure à 4 millions d'euros), et diminue au fil du temps, passant de +3 M€ entre 2012 et 2013 à +0,7 M€ entre 2015 et 2016.

Tableau 28 : Introduction de lénalidomide, accroissement du chiffre d'affaire par an et par produit [S2.3]

	2012-2013	2013-2014	2014-2015	2015-2016
L1				
Thalidomide	-0,57 M€	-0,71 M€	-0,18 M€	0,14 M€
Lénalidomide	8,41 M€	13,55 M€	17,03 M€	20,14 M€
Bortézomib	2,48 M€	2,11 M€	1,35 M€	0,25 M€
Sous total L1	10,31 M€	14,96 M€	18,20 M€	20,53 M€
L2 et +				
Thalidomide	0,00 M€	0,00 M€	0,00 M€	0,00 M€
Lénalidomide	0,69 M€	-3,19 M€	-3,80 M€	-3,80 M€
Bortézomib	2,62 M€	4,72 M€	4,33 M€	4,48 M€
Sous total L2	3,31 M€	1,53 M€	0,54 M€	0,67 M€
L1 et L2 et +				
Thalidomide	-0,57 M€	-0,71 M€	-0,18 M€	0,14 M€
Lénalidomide	9,10 M€	10,36 M€	13,23 M€	16,34 M€
Bortézomib	5,10 M€	6,84 M€	5,69 M€	4,72 M€
Total général	13,63 M€	16,49 M€	18,73 M€	21,21 M€

Toutes lignes confondues et dans le cadre du scénario 2, le chiffre d'affaire de lénalidomide progresse le plus rapidement (+9 M€ sur 2012-2013 et +16 M€ sur 2015-2016), soit une progression deux fois plus importante que celle de bortézomib (+10 millions contre +4,5 millions d'euros en moyenne chaque année)

Dans le même temps, le chiffre d'affaire de thalidomide diminue.

Ces mêmes résultats sont représentés sous forme de taux de croissance annuels dans le tableau ci-dessous (Tableau 29).

Tableau 29 : Introduction de lénalidomide, taux de croissance annuelle moyen du chiffre d'affaire par produit [S2.4]

	2012-2013	2013-2014	2014-2015	2015-2016	TCAM 2012-2016
L1					
Thalidomide	-5%	-6%	-2%	1%	-3%
Lénalidomide	51%	55%	44%	36%	47%
Bortézomib	5%	4%	2%	0%	3%
Sous total L1	13%	16%	17%	17%	16%
L2 et +					
Thalidomide					
Lénalidomide	0%	-2%	-2%	-2%	-1%
Bortézomib	7%	11%	9%	9%	9%
Sous total L2	1%	1%	0%	0%	1%
L1 et L2 et +					
Thalidomide	-5%	-6%	-2%	1%	-2,95%
Lénalidomide	5%	5%	6%	7%	5,66%
Bortézomib	6%	7%	6%	4%	5,62%
Total général	5%	5%	6%	6%	5,35%

Lorsque l'on intègre le fait que plusieurs traitements sont administrés jusqu'à rechute, le taux de croissance annuel moyen du chiffre d'affaire de lénalidomide est le plus important, atteignant 5,66% par an. Sous cette hypothèse, le chiffre d'affaire de lénalidomide en première ligne croît plus rapidement que ne diminue celui de seconde ligne et plus.

11.2.5. Evolution des parts respectives de marché

Dans le scénario 2 (traitement jusqu'à rechute), l'évolution des parts de marché des différentes molécules est similaire à celle observée dans l'hypothèse centrale (durée de traitement limitée L1 et L2 et +). Les dépenses associées à la première ligne de traitement gagnent en importance, représentant 27% de la dépense totale en 2012 et 39% en 2016, soit un gain de 12 points sur la période.

Tableau 30 : Introduction de lénalidomide, évolution des parts de marché en valeur par an et par produit [S2.5]

	2012	2013	2014	2015	2016
L1					
Thalidomide	4%	4%	3%	3%	3%
Lénalidomide	5%	8%	12%	16%	20%
Bortézomib	17%	17%	17%	17%	16%
Sous total L1	27%	29%	32%	35%	39%
L2 et +					
Thalidomide	0%	0%	0%	0%	0%
Lénalidomide	60%	58%	54%	50%	46%
Bortézomib	13%	13%	14%	14%	15%
Sous total L2	73%	71%	68%	65%	61%
L1 et L2 et +					
Thalidomide	4%	4%	3%	3%	3%
Lénalidomide	66%	66%	66%	66%	67%
Bortézomib	30%	31%	31%	31%	31%
Total général	100%	100%	100%	100%	100%

Comme dans les précédents scénarii, nous observons que la part de lénalidomide dans le montant total des dépenses est pratiquement égale, passant de 66% en 2012 à 67% en 2016. Les 15 points gagnés en parts de marché sur la première ligne de traitement (5% en 2012, 20% en 2016) sont neutralisés par une perte de part de marché quasiment du même ordre de grandeur en seconde ligne (60% en 2012, 46% en 2016, soit une perte de 14 points).

12. Validité opérationnelle du modèle par rapport au monde réel

12.1. Récapitulatif des retombées financières attendues

Tableau 31 : Les estimations de l'hypothèse centrale et des variantes structurelles

	2012	2013	2014	2015	2016
Impact financier, tous traitements et toutes lignes confondues					
<u>Dépenses prévisionnelles 2012-2016</u>					
Hypothèse centrale (TT limité L1, L2&+)	236,77 M€	243,67 M€	254,86 M€	267,90 M€	282,64 M€
Scénario 1 (TT limité L1, jusqu'à rechute L2&+)	289,68 M€	300,25 M€	312,34 M€	324,98 M€	338,83 M€
Scénario 2 (TT jusqu'à rechute L1, L2&+)	302,22 M€	315,84 M€	332,33 M€	351,07 M€	372,27 M€
<u>Surcoût pour l'assurance maladie 2012-2016</u>					
Hypothèse centrale (TT limité L1, L2&+)	-0,81 M€	-2,13 M€	-1,61 M€	0,06 M€	3,75 M€
Scénario 1 (TT limité L1, jusqu'à rechute L2&+)	-0,85 M€	-2,63 M€	-3,40 M€	-3,68 M€	-2,28 M€
Scénario 2 (TT jusqu'à rechute L1, L2&+)	-0,44 M€	-2,25 M€	-1,33 M€	2,00 M€	8,39 M€
Impact financier sur le poste lénalidomide L1 et L2 & +					
<u>Dépenses prévisionnelles 2012-2016</u>					
Hypothèse centrale (TT limité L1, L2&+)	134,43 M€	136,57 M€	141,72 M€	149,37 M€	159,33 M€
Scénario 1 (TT limité L1, jusqu'à rechute L2&+)	187,44 M€	193,21 M€	199,25 M€	206,48 M€	215,54 M€
Scénario 2 (TT jusqu'à rechute L1, L2&+)	199,17 M€	208,26 M€	218,63 M€	231,86 M€	248,20 M€
<u>Surcoût pour l'assurance maladie 2012-2016</u>					
Hypothèse centrale (TT limité L1, L2&+)	-0,09 M€	1,73 M€	4,99 M€	9,57 M€	15,71 M€
Scénario 1 (TT limité L1, jusqu'à rechute L2&+)	-0,13 M€	1,24 M€	3,20 M€	5,84 M€	9,68 M€
Scénario 2 (TT jusqu'à rechute L1, L2&+)	-0,18 M€	1,53 M€	5,24 M€	11,51 M€	20,39 M€
Impact financier sur le poste bortézomib L1 et L2 & +					
<u>Dépenses prévisionnelles 2012-2016</u>					
Hypothèse centrale (TT limité L1, L2&+)*	91,01 M€	96,47 M€	103,34 M€	109,02 M€	113,75 M€
Scénario 1 (TT limité L1, L2&+)*	90,92 M€	96,40 M€	103,29 M€	108,99 M€	113,74 M€
Scénario 2 (TT limité L1, L2&+)*	91,38 M€	96,49 M€	103,32 M€	109,01 M€	113,73 M€
<u>Surcoût pour l'assurance maladie 2012-2016</u>					
Hypothèse centrale (TT limité L1, L2&+)*	-0,98 M€	-4,91 M€	-8,20 M€	-11,67 M€	-14,50 M€
Scénario 1 (TT limité L1, L2&+)*	-0,98 M€	-4,92 M€	-8,21 M€	-11,68 M€	-14,50 M€
Scénario 2 (TT limité L1, L2&+)*	-0,52 M€	-4,84 M€	-8,17 M€	-11,66 M€	-14,51 M€

* : la durée de prise en charge des protocoles contenant du bortézomib est fixe

12.2. **Comparaison des valeurs observées GERS et des valeurs estimées REES**

Les résultats du modèle ont été confrontés aux données de « vraie vie » observées dans la base GERS. La base GERS est constituée de données issues des entreprises de l'industrie pharmaceutique et rassemble les données de ventes de médicaments en officine et à l'hôpital. Les données ainsi colligées sont des volumes de ventes en Unités Communes de Dispensation (UCD). A partir de ces données nous avons pu, pour les trois molécules thalidomide, lénalidomide et bortézomib, reconstituer le chiffre d'affaire associé en multipliant les volumes de vente par les tarifs de responsabilité des produits tels que publiés au Journal Officiel.

Dans le cadre de l'hypothèse centrale, notre étude montre que l'introduction de lénalidomide en première ligne de traitement chez les patients atteints de myélome multiple est associée à une hausse du coût de la prise en charge en 1^{ère} ligne de 22 millions d'euros entre 2012 et 2016, qui est quasiment compensée par les économies réalisées sur la lénalidomide en L2 et +. Au total, toutes lignes et toutes molécules confondues, l'introduction du nouveau traitement n'a pas d'impact significatif sur l'évolution des dépenses de la prise en charge du myélome multiple en France (- 740 000 € entre 2012 et 2016).

Les ventes de lénalidomide, thalidomide et bortézomib sur l'année 2012 ont été chiffrées et confrontées aux estimations du modèle mathématique de REES.

Tableau 32 : Comparaison entre les données GERS 2010-2012 et les estimations du modèle REES 2012-2016 pour légalidomide, thalidomide et bortézomib (chiffre d'affaire, taux de croissance annuel moyen, parts de marché)

CA L1 + L2	CA observé GERS			CA estimé REES				
	2010	2011	2012	2012	2013	2014	2015	2016
Thalidomide	17,03 M€	15,62 M€	14,19 M€	11,07 M€	9,58 M€	8,19 M€	7,35 M€	7,03 M€
Légalidomide	132,17 M€	133,26 M€	135,16 M€	134,51 M€	134,84 M€	136,73 M€	139,80 M€	143,62 M€
Bortézomib	69,47 M€	77,71 M€	87,74 M€	91,99 M€	101,39 M€	111,54 M€	120,69 M€	128,25 M€
Total	218,67 M€	226,58 M€	237,09 M€	237,57 M€	245,81 M€	256,46 M€	267,84 M€	278,89 M€

TCAM L1 + L2	Taux de croissance du CA observé GERS			Taux de croissance du CA estimé modèle REES				
	2010 - 2011	2011 - 2012	TCAM	2012 - 2013	2013 - 2014	2014 - 2015	2015 - 2016	TCAM
Thalidomide	-8,28%	-9,15%	-8,71%	-13,47%	-14,46%	-10,25%	-4,47%	-10,75%
Légalidomide	0,82%	1,43%	1,12%	0,24%	1,40%	2,24%	2,74%	1,65%
Bortézomib	11,86%	12,91%	12,38%	10,21%	10,01%	8,21%	6,26%	8,66%
Total	3,62%	4,64%	4,13%	3,46%	4,34%	4,44%	4,13%	4,09%

PdM L1 + L2	Parts de marché observées GERS			Parts de marché estimées modèle REES				
	2010	2011	2012	2012	2013	2014	2015	2016
Thalidomide	7,79%	6,89%	5,98%	4,66%	3,90%	3,20%	2,75%	2,52%
Légalidomide	60,44%	58,81%	57,01%	56,62%	54,86%	53,31%	52,19%	51,50%
Bortézomib	31,77%	34,30%	37,01%	38,72%	41,25%	43,49%	45,06%	45,98%
Total	100,00%	100,00%	100,00%	100,00%	100,00%	100,00%	100,00%	100,00%

Le chiffre d'affaire 2012 toutes lignes confondues de thalidomide estimé par le modèle est inférieur de 3 M€ par rapport à celui observé à la même date dans la base GERS (respectivement 11 M€ et 14 M€, Tableau 32). Cet écart est dû probablement au fait que thalidomide est prescrit dans d'autres indications : 18 avis favorables ont été prononcés par la commission de la transparence en faveur de ce produit au cours de l'année 2009³⁷ au titre de l'article L-162-17-2-1 du code de la Sécurité Sociale dans sa version du 01/07/2008. Les données GERS ne recouvrent donc pas exclusivement l'indication myélome multiple.

A contrario, le chiffre d'affaire, toutes lignes confondues, de bortézomib estimé par le modèle pour 2012 (92 M€) est supérieur à celui observé dans le GERS (88 M€), pour une différence de 4 millions d'euros. Lors de la construction du modèle, en raison de l'absence de données d'efficacité clinique disponibles pour tous les protocoles utilisés, certaines simplifications ont été introduites. Ainsi, en première ligne de traitement, chez les patients éligibles à la greffe, seuls deux protocoles de consolidation ont pu être documentés (VTD et VD) et sont utilisés chez 100% des patients consolidés. En réalité, l'étude MyMOSA montre qu'ils ne sont utilisés que chez 74% de ces patients. Cette situation peut conduire à la surestimation évoquée.

On observe, en ce qui concerne légalidomide, une convergence entre grandeur observée et grandeur estimée, c'est à dire 135,1 M€ versus 134,5M€. La différence entre les deux montants n'étant que 0,6 M€.

Toutes lignes et toutes molécules confondues, les dépenses de prise en charge du MM pour l'année 2012 dans le cadre du modèle recouvrent celles qui ont été observées dans le GERS (237,6 M€ contre 237,1 M€ dans le GERS).

Si l'on raisonne en tendance et non plus en valeurs absolues, on observe la même concordance entre les données GERS et les résultats du modèle REES (Tableau 32, deuxième partie).

Les données GERS ne sont présentées qu'à partir de l'année 2010. Le taux de croissance annuel moyen du CA de thalidomide est de -8,71% entre 2010 et 2012 selon le GERS. Le modèle REES estime celui-ci, sur la période 2012-2016 à -10,75%. La différence observée s'explique comme précédemment par la sous-estimation estimée à 3 millions d'euros.

³⁷ http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_923682/thalidomide-celgene

En termes de parts de marché, les résultats estimés sont proches des données observées avec des parts de marché respectives de 57%, 39% et 5% pour lénalidomide, bortézomib et thalidomide (contre respectivement 57%, 37% et 6% dans la base GERS). Ces résultats montrent que les hypothèses formulées au cours de la construction du modèle forment un ensemble robuste et cohérent par rapport à ce qui est observé en situation réelle (Sargent, 1996).

12.3. **Robustesse du modèle**

Quatre éléments du modèle appellent une vérification : la validité conceptuelle des enchaînements qu'il décrit, la validité des données mobilisées pour le documenter, la validité de la programmation effectuée, et sa validité opérationnelle par rapport au monde réel. La représentation complète de ces étapes est illustrée par la figure 11

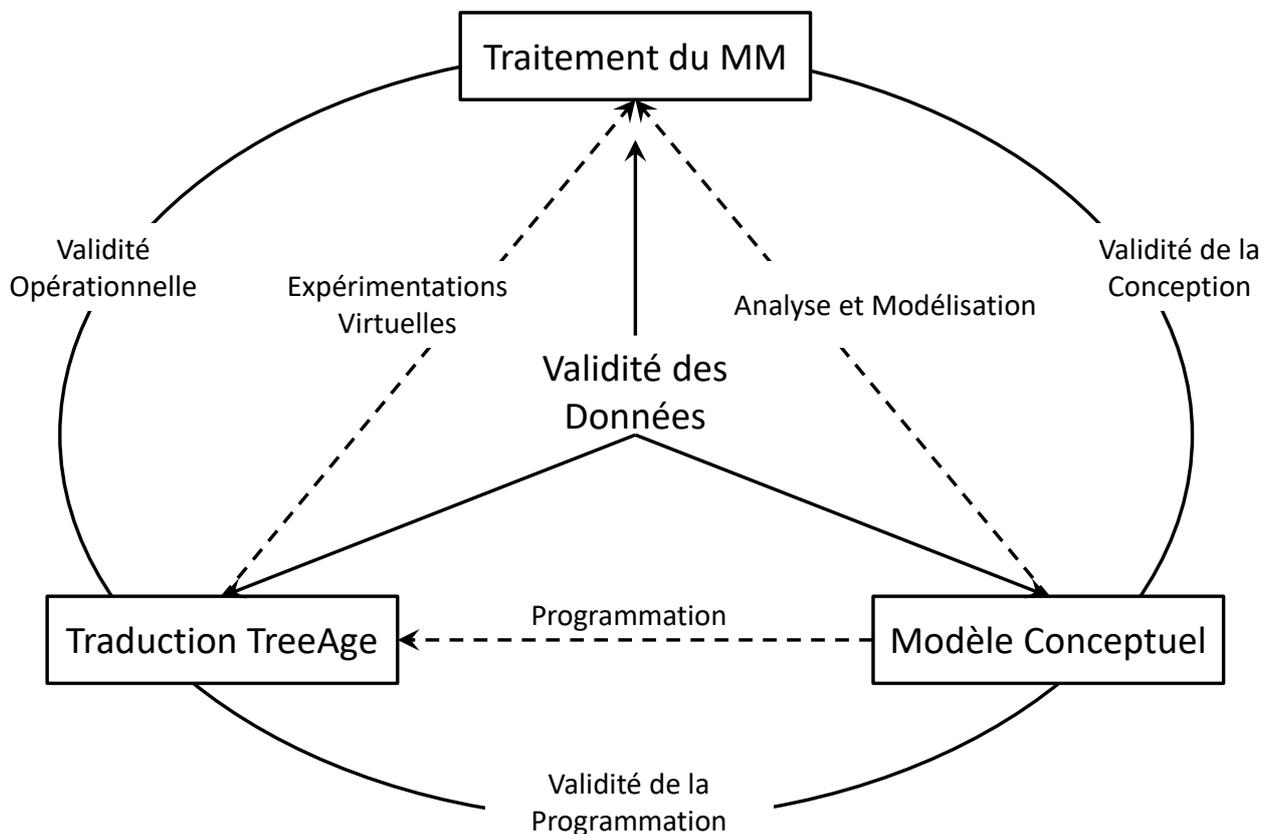


Figure 11 : Validité opérationnelle du modèle par rapport au monde réel

La validité conceptuelle s'attache à vérifier la cohérence entre la réalité de la prise en charge du myélome multiple et la représentation qui en est faite dans le modèle (« le construit »). Cette étape de développement du modèle a été réalisée en étroite collaboration avec des professionnels de santé. Il s'agissait de mimer l'évolutivité de la maladie et la complexité de sa prise en charge tout en essayant de styliser la survenue des événements (ligne de traitement, âge du patient, conditions d'éligibilité à la

greffe de cellules souches) dans le cadre d'une maquette compréhensible du parcours de soins (voir Figure 5, Figure 6 et Figure 7).

La validité des données alimentant le modèle été vérifiée en partant à la fois des données de terrain et de l' Le modèle a été documenté à l'aide de données numériques issues des sources suivantes :

- les données épidémiologiques de prévalence et d'incidence sont issues des travaux de l'Institut de Veille Sanitaire,
- les données d'efficacité (survie globale, survie sans progression) ont été extraites des essais randomisés identifiés à l'issue d'une revue systématique de la littérature conduite entre 2000 et 2011,
- les parts de marché ont été documentées sur la base de l'enquête représentative MyMOSA, réalisée en France en 2011,
- les protocoles des chimiothérapies médicamenteuses administrées suivent les recommandations du réseau français ONCOMIP.

La validité de la programmation vérifie la bonne transcription du modèle conceptuel en langage informatique et s'assure qu'aucune erreur n'a été commise sur les valeurs des variables enregistrées. L'utilisation du logiciel TreeAge a permis de substituer une interface Windows interactive et conversationnelle au langage informatique. Cette étape s'est limitée à la vérification de la cohérence entre « les traces des résultats obtenus dans le modèle » et les hypothèses adoptées sur les données d'entrée (par exemple les données de prévalence et d'incidence, et les probabilités de transition utilisées). Cette recherche de la validité de la programmation nous a permis de mettre en évidence et corriger certaines anomalies, comme l'existence à un moment donné du développement du modèle, de deux états absorbants.

Enfin, la dernière étape de la vérification de la robustesse du modèle a permis de confronter les résultats estimés dans le cadre du modèle avec ceux observés dans la vraie vie. Nous avons ainsi pu vérifier la concordance de notre estimation du chiffre d'affaire en première et deuxième ligne de traitement toutes molécules confondues pour l'année 2012 avec les données correspondantes relevées dans le GERS.

13. Conclusion

L'objectif de cette étude était de mesurer l'impact budgétaire de l'introduction de lénalidomide en tant que thérapie de première intention dans la prise en charge du myélome multiple en France. Deux indications ont été retenues : chez les patients éligibles à la greffe, lénalidomide peut être mis en œuvre en tant que traitement d'entretien au décours de celle-ci, après administration ou non d'un traitement de consolidation ; chez les patients non-éligibles à la greffe, le protocole MPR-R peut également être utilisé en première ligne de traitement.

Un modèle de Markov a été construit. Sa construction s'est appuyée sur les recommandations de bonnes pratiques publiées en 2012 et sur les données en vie réelle colligées par l'enquête observationnelle MyMOSA. Cette étude transversale représentative a été réalisée en France en 2011 auprès de 1205 patients atteints de myélome multiple. Elle décrit la réalité des modalités de prises en charge du myélome multiple par les hématologues français. Les patients en première ligne de traitement éligibles à la greffe sont traités selon le schéma induction + greffe +/- consolidation +/- entretien. Les patients en L1 non-éligibles à la greffe reçoivent une chimiothérapie (MP, MPR-R, MPT, MPV, VD). Lorsque le patient rechute, il passe en deuxième ligne où il recevra une chimiothérapie (MPV, R, RD, VD). Les lignes de traitements suivantes reproduisent ce dernier schéma de prise en charge. Les populations prévalentes et incidentes ont été incluses dans le modèle. Seules les dépenses médicamenteuses ont été incorporées dans le modèle, les autres dépenses telles que les frais liés à l'administration des traitements en secteur hospitalier ou les coûts liés à une greffe de moelle osseuse n'ont pas été prises en compte.

L'introduction de lénalidomide en 1ère ligne de traitement a été comparée à la situation de référence, qui se caractérisait par une forte progression des parts de marché de bortézomib, une diminution importante des parts de marché de thalidomide, et une progression limitée des parts de marché de lénalidomide. Après l'introduction de lénalidomide en première ligne de traitement, les parts de marché de lénalidomide progressent fortement sur ce segment du marché mais diminuent logiquement en seconde ligne puisqu'un traitement n'est pas réutilisé au cours de deux lignes successives. Les parts de bortézomib diminuent progressivement, et celles de thalidomide diminuent fortement.

Les dépenses prévisionnelles du coût de la prise en charge du MM dans le cadre de la situation de référence (pas d'introduction de lénalidomide en L1) se situent, toutes lignes et toutes molécules confondues, entre 237 M€ en 2012 et 279 M€ en 2016. Après introduction de lénalidomide en 1ère ligne de traitement, ces mêmes dépenses atteignent 237 M€ en 2012 et 283 M€ en 2016. Les conséquences

budgétaires de cette introduction sont donc négligeables, l'utilisation de lénalidomide en L1 induisant une augmentation des dépenses de 700 000€ environ sur 5 ans.

En complément, plusieurs analyses de sensibilité ont été réalisées : une analyse de sensibilité probabiliste, 2 analyses de sensibilité structurelles et 2 analyses de sensibilité déterministes. L'analyse de sensibilité probabiliste a montré que le surcoût pour l'assurance maladie est compris entre -268 M€ et +268 M€ sur 5 ans (intervalle de confiance à 95%). Elle révèle que l'introduction de lénalidomide en première ligne de traitement ne s'accompagne pas d'un changement significatif (à la hausse ou à la baisse) du coût de la prise en charge du MM en France, par rapport à la situation de référence antérieure où la molécule était supposée ne pas être utilisée dans cette ligne. Les analyses de sensibilité structurelles et déterministes conduisent à la même conclusion.

L'étude d'impact budgétaire réalisée démontre que, du fait des interrelations existantes entre les différentes molécules et les lignes de traitement, l'introduction de lénalidomide en première ligne ne change pas significativement le coût de la prise en charge des patients atteints de myélome multiple en France.

14. Bibliographie générale

- Attal M., Roussel M. (2012) Maintenance therapy for myeloma : how much, how long, and at what cost ?, 2012 American Society of Clinical Oncology Annual Meeting, ASCO, Chicago, IL.
- Attal M., Harousseau J.L., Stoppa A.M., Sotto J.J., Fuzibet J.G., Rossi J.F., Casassus P., Maisonneuve H., Facon T., Ifrah N., Payen C., Bataille R. (1996) A prospective, randomized trial of autologous bone marrow transplantation and chemotherapy in multiple myeloma. Intergroupe Français du Myelome. *N Engl J Med* 335:91-7. DOI: 10.1056/NEJM199607113350204.
- Attal M., Lauwers-Cances V., Marit G., Caillot D., Moreau P., Facon T., Stoppa A.M., Hulin C., Benboubker L., Garderet L., Decaux O., Leyvraz S., Vekemans M.C., Voillat L., Michallet M., Pegourie B., Dumontet C., Roussel M., Leleu X., Mathiot C., Payen C., Avet-Loiseau H., Harousseau J.L. (2012) Lenalidomide maintenance after stem-cell transplantation for multiple myeloma. *N Engl J Med* 366:1782-91. DOI: 10.1056/NEJMoal114138.
- Briggs A. (2004) Parametric survival models and decision models : relating continuous hazards to discrete-time transition probabilities., in: International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research (ISPOR) (Ed.), 7th European Congress, Hamburg.
- Cavo M., Zamagni E., Tosi P., Tacchetti P., Cellini C., Cangini D., de Vivo A., Testoni N., Nicci C., Terragna C., Grafone T., Perrone G., Ceccolini M., Tura S., Baccarani M. (2005) Superiority of thalidomide and dexamethasone over vincristine-doxorubicin-dexamethasone (VAD) as primary therapy in preparation for autologous transplantation for multiple myeloma. *Blood* 106:35-9. DOI: 2005-02-0522 [pii] 10.1182/blood-2005-02-0522.
- Cavo M., Di Raimondo F., Zamagni E., Patriarca F., Tacchetti P., Casulli A.F., Volpe S., Perrone G., Ledda A., Ceccolini M., Califano C., Bigazzi C., Offidani M., Stefani P., Ballerini F., Fiacchini M., de Vivo A., Brioli A., Tosi P., Baccarani M. (2009) Short-term thalidomide incorporated into double autologous stem-cell transplantation improves outcomes in comparison with double autotransplantation for multiple myeloma. *J Clin Oncol* 27:5001-7. DOI: 10.1200/JCO.2009.22.7389 JCO.2009.22.7389 [pii].
- Cavo M., Tacchetti P., Patriarca F., Petrucci M.T., Pantani L., Galli M., Di Raimondo F., Crippa C., Zamagni E., Palumbo A., Offidani M., Corradini P., Narni F., Spadano A., Pescosta N., Deliliers G.L., Ledda A., Cellini C., Caravita T., Tosi P., Baccarani M. (2010) Bortezomib with thalidomide plus dexamethasone compared with thalidomide plus dexamethasone as induction therapy before, and consolidation therapy after, double autologous stem-cell transplantation in newly diagnosed multiple myeloma: a randomised phase 3 study. *Lancet* 376:2075-85. DOI: S0140-6736(10)61424-9 [pii] 10.1016/S0140-6736(10)61424-9.
- Cavo M., Pantani L., Petrucci M.T., Patriarca F., Zamagni E., Donnarumma D., Crippa C., Boccadoro M., Perrone G., Falcone A., Nozzoli C., Zambello R., Masini L., Furlan A., Brioli A., Derudas D., Ballanti S., Dessanti M.L., De Stefano V., Carella A.M., Marcatti M., Nozza A., Ferrara F., Callea V., Califano C., Pezzi A., Baraldi A., Grasso M., Musto P., Palumbo A. (2012) Bortezomib-thalidomide-dexamethasone is superior to thalidomide-dexamethasone as consolidation therapy after autologous hematopoietic stem cell transplantation in patients with newly diagnosed multiple myeloma. *Blood* 120:9-19. DOI: blood-2012-02-408898 [pii] 10.1182/blood-2012-02-408898.
- Cavo M., Tacchetti P., Patriarca F., Petrucci M.T., Pantani L., Ceccolini M., Galli M., di Raimondo F., Crippa C., Zamagni E., Tosi P., Narni F., Bringhen S., Montefusco V., Offidani M., Buttignol S., Levi A., Gorgone A., Brioli A., Pallotti M.C., Spadano T., Pescosta N., Baldini L., Ledda A., Caravita T., Falcone A., Zaccaria A., Perrone G., Petrucci A., Palumbo A., Boccadoro M., Baccarani M. (2008) Superior Complete Response Rate and Progression-Free Survival after

Autologous Transplantation with up-Front Velcade-Thalidomide-Dexamethasone Compared with Thalidomide-Dexamethasone in Newly Diagnosed Multiple Myeloma.

- Dimopoulos M., Spencer A., Attal M., Prince H.M., Harousseau J.L., Dmoszynska A., San Miguel J., Hellmann A., Facon T., Foa R., Corso A., Masliak Z., Olesnyckyj M., Yu Z., Patin J., Zeldis J.B., Knight R.D. (2007) Lenalidomide plus dexamethasone for relapsed or refractory multiple myeloma. *N Engl J Med* 357:2123-32. DOI: 357/21/2123 [pii] 10.1056/NEJMoa070594.
- Dimopoulos M.A., Chen C., Spencer A., Niesvizky R., Attal M., Stadtmauer E.A., Petrucci M.T., Yu Z., Olesnyckyj M., Zeldis J.B., Knight R.D., Weber D.M. (2009) Long-term follow-up on overall survival from the MM-009 and MM-010 phase III trials of lenalidomide plus dexamethasone in patients with relapsed or refractory multiple myeloma. *Leukemia* 23:2147-52. DOI: 10.1038/leu.2009.147.
- Durie B.G.M. (2012) Revue de la maladie et des options thérapeutiques : Myélome Multiple Cancer de la moelle osseuse, International Myeloma Foundation,, North Hollywood, CA.
- Facon T., Mary J.Y., Hulin C., Benboubker L., Attal M., Pegourie B., Renaud M., Harousseau J.L., Guillermin G., Chateaux C., Dib M., Voillat L., Maisonneuve H., Troncy J., Dorvaux V., Monconduit M., Martin C., Casassus P., Jaubert J., Jardel H., Doyen C., Kolb B., Anglaret B., Grosbois B., Yakoub-Agha I., Mathiot C., Avet-Loiseau H. (2007) Melphalan and prednisone plus thalidomide versus melphalan and prednisone alone or reduced-intensity autologous stem cell transplantation in elderly patients with multiple myeloma (IFM 99-06): a randomised trial. *Lancet* 370:1209-18. DOI: S0140-6736(07)61537-2 [pii] 10.1016/S0140-6736(07)61537-2.
- Harousseau J.L., Attal M., Avet-Loiseau H., Marit G., Caillot D., Mohty M., Lenain P., Hulin C., Facon T., Casassus P., Michallet M., Maisonneuve H., Benboubker L., Maloisel F., Petillon M.O., Webb I., Mathiot C., Moreau P. (2010) Bortezomib plus dexamethasone is superior to vincristine plus doxorubicin plus dexamethasone as induction treatment prior to autologous stem-cell transplantation in newly diagnosed multiple myeloma: results of the IFM 2005-01 phase III trial. *J Clin Oncol* 28:4621-9. DOI: 10.1200/JCO.2009.27.9158 JCO.2009.27.9158 [pii].
- Haute Autorité de Santé. (2010) Guide - Affection longue durée. Tumeur maligne, affection maligne du tissu lymphatique ou hématopoïétique, myélome multiple., Guide ALD, Haute Autorité de Santé, Paris.
- Hulin C., Facon T., Rodon P., Pegourie B., Benboubker L., Doyen C., Dib M., Guillermin G., Salles B., Eschard J.P., Lenain P., Casassus P., Azais I., Decaux O., Garderet L., Mathiot C., Fontan J., Lafon I., Virion J.M., Moreau P. (2009) Efficacy of melphalan and prednisone plus thalidomide in patients older than 75 years with newly diagnosed multiple myeloma: IFM 01/01 trial. *J Clin Oncol* 27:3664-70. DOI: 10.1200/JCO.2008.21.0948.
- Institut de Veille Sanitaire. (2011a) Tendances récentes des données d'affections de longue durée : intérêt pour la surveillance nationale de l'incidence des cancers Période 1997-2009, Institut de Veille Sanitaire, Paris.
- Institut de Veille Sanitaire. (2011b) Projection de l'incidence et de la mortalité par cancer en France en 2011 - Rapport Technique, Maladies chroniques et traumatismes, Institut de Veille Sanitaire, Paris.
- Kropff M., Giongo-Baylon H., Hillengass J., Robak T., Hajek R., Liebisch P., Goranov S., Hulin C., Blade J., Caravita T., Avet-Loiseau H., Moehler T.M., Pattou C., Lucy L., Kueenburg E., Glasmacher A., Zerbib R., Facon T. (2011) Thalidomide versus dexamethasone for the treatment of relapsed and/or refractory multiple myeloma: results from OPTIMUM, a randomized trial. *Haematologica* 96:044271.
- Liberati A., Altman D.G., Tetzlaff J., Mulrow C., Gotzsche P.C., Ioannidis J.P., Clarke M., Devereaux P.J., Kleijnen J., Moher D. (2009) The PRISMA statement for reporting systematic reviews and

- meta-analyses of studies that evaluate health care interventions: explanation and elaboration. *PLoS Med* 6:e1000100. DOI: 10.1371/journal.pmed.1000100.
- Lokhorst H.M., Schmidt-Wolf I., Sonneveld P., van der Holt B., Martin H., Barge R., Bertsch U., Schlenzka J., Bos G.M., Croockewit S., Zweegman S., Breikreutz I., Joosten P., Scheid C., van Marwijk-Kooy M., Salwender H.J., van Oers M.H., Schaafsma R., Naumann R., Sinnige H., Blau I., Delforge M., de Weerd O., Wijermans P., Wittebol S., Duersen U., Vellenga E., Goldschmidt H. (2008) Thalidomide in induction treatment increases the very good partial response rate before and after high-dose therapy in previously untreated multiple myeloma. *Haematologica* 93:124-7. DOI: 10.3324/haematol.11644
93/1/124 [pii].
- Ludwig H., Durie B.G., McCarthy P., Palumbo A., San Miguel J., Barlogie B., Morgan G., Sonneveld P., Spencer A., Andersen K.C., Facon T., Stewart K.A., Einsele H., Mateos M.V., Wijermans P., Waage A., Beksac M., Richardson P.G., Hulin C., Niesvizky R., Lokhorst H., Landgren O., Bergsagel P.L., Orlowski R., Hinke A., Cavo M., Attal M. (2012) IMWG consensus on maintenance therapy in multiple myeloma. *Blood*. DOI: 10.1182/blood-2011-11-374249.
- Mateos M.V., Richardson P.G., Schlag R., Khuageva N.K., Dimopoulos M.A., Shpilberg O., Kropff M., Spicka I., Petrucci M.T., Palumbo A., Samoilova O.S., Dmoszynska A., Abdulkadyrov K.M., Schots R., Jiang B., Esseltine D.L., Liu K., Cakana A., van de Velde H., San Miguel J.F. (2010) Bortezomib plus melphalan and prednisone compared with melphalan and prednisone in previously untreated multiple myeloma: updated follow-up and impact of subsequent therapy in the phase III VISTA trial. *J Clin Oncol* 28:2259-66. DOI: JCO.2009.26.0638 [pii]
10.1200/JCO.2009.26.0638.
- Mauskopf J.A., Earnshaw S., Mullins C.D. (2005) Budget impact analysis: review of the state of the art. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res* 5:65-79. DOI: 10.1586/14737167.5.1.65.
- Mauskopf J.A., Sullivan S.D., Annemans L., Caro J., Mullins C.D., Nuijten M., Orlewska E., Watkins J., Trueman P. (2007) Principles of good practice for budget impact analysis: report of the ISPOR Task Force on good research practices--budget impact analysis. *Value Health* 10:336-47. DOI: VHE187 [pii]
10.1111/j.1524-4733.2007.00187.x.
- McCarthy P.L., Owzar K., Hofmeister C.C., Hurd D.D., Hassoun H., Richardson P.G., Giralt S., Stadtmauer E.A., Weisdorf D.J., Vij R., Moreb J.S., Callander N.S., Van Besien K., Gentile T., Isola L., Maziarz R.T., Gabriel D.A., Bashey A., Landau H., Martin T., Qazilbash M.H., Levitan D., McClune B., Schlossman R., Hars V., Postiglione J., Jiang C., Bennett E., Barry S., Bressler L., Kelly M., Seiler M., Rosenbaum C., Hari P., Pasquini M.C., Horowitz M.M., Shea T.C., Devine S.M., Anderson K.C., Linker C. (2012) Lenalidomide after stem-cell transplantation for multiple myeloma. *N Engl J Med* 366:1770-81. DOI: 10.1056/NEJMoa1114083.
- Moher D., Liberati A., Tetzlaff J., Altman D.G. (2009) Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *PLoS Med* 6:e1000097. DOI: 10.1371/journal.pmed.1000097.
- Moher D., Altman D.G., Liberati A., Tetzlaff J. (2011) PRISMA statement. *Epidemiology* 22:128; author reply 128. DOI: 10.1097/EDE.0b013e3181fe7825
00001648-201101000-00022 [pii].
- Moreau P., Pylypenko H., Grosicki S., Karamanesht I., Leleu X., Grishunina M., Rekhman G., Masliak Z., Robak T., Shubina A., Arnulf B., Kropff M., Cavet J., Esseltine D.L., Feng H., Girgis S., van de Velde H., Deraedt W., Harousseau J.L. (2011a) Subcutaneous versus intravenous administration of bortezomib in patients with relapsed multiple myeloma: A randomised, phase 3, non-inferiority study. *The Lancet Oncology* 12:431-440.
- Moreau P., Avet-Loiseau H., Facon T., Attal M., Tiab M., Hulin C., Doyen C., Garderet L., Randriamalala E., Araujo C., Lepeu G., Marit G., Caillot D., Escoffre M., Lioure B., Benboubker L., Pegourie B., Kolb B., Stoppa A.M., Fuzibet J.G., Decaux O., Dib M., Berthou C., Chaleteix

- C., Sebban C., Traulle C., Fontan J., Wetterwald M., Lenain P., Mathiot C., Harousseau J.L. (2011b) Bortezomib plus dexamethasone versus reduced-dose bortezomib, thalidomide plus dexamethasone as induction treatment before autologous stem cell transplantation in newly diagnosed multiple myeloma. *Blood* 118:5752-8; quiz 5982. DOI: blood-2011-05-355081 [pii] 10.1182/blood-2011-05-355081.
- NICE. (2011) Bortezomib and thalidomide for the first-line treatment of multiple myeloma, Nice Technology Appraisal Guidance, NICE, Londres.
- Niesvizky R. (2011) Efficacy and Safety of Three Bortezomib-Based Combinations in Elderly, Newly Diagnosed Multiple Myeloma Patients: Results From All Randomized Patients in the Community-Based, Phase 3b UPFRONT Study, ASH 2011. pp. Abstract n° 478.
- Palumbo A., Bringhen S., Liberati A.M., Caravita T., Falcone A., Callea V., Montanaro M., Ria R., Capaldi A., Zambello R., Benevolo G., Derudas D., Dore F., Cavallo F., Gay F., Falco P., Ciccone G., Musto P., Cavo M., Boccadoro M. (2008) Oral melphalan, prednisone, and thalidomide in elderly patients with multiple myeloma: updated results of a randomized controlled trial. *Blood* 112:3107-14. DOI: 10.1182/blood-2008-04-149427.
- Palumbo A., Bringhen S., Caravita T., Merla E., Capparella V., Callea V., Cangialosi C., Grasso M., Rossini F., Galli M., Catalano L., Zamagni E., Petrucci M.T., De Stefano V., Ceccarelli M., Ambrosini M.T., Avonto I., Falco P., Ciccone G., Liberati A.M., Musto P., Boccadoro M. (2006) Oral melphalan and prednisone chemotherapy plus thalidomide compared with melphalan and prednisone alone in elderly patients with multiple myeloma: randomised controlled trial. *Lancet* 367:825-31. DOI: S0140-6736(06)68338-4 [pii] 10.1016/S0140-6736(06)68338-4.
- Palumbo A., Hajek R., Delforge M., Kropff M., Petrucci M.T., Catalano J., Gisslinger H., Wiktor-Jedrzejczak W., Zodelava M., Weisel K., Cascavilla N., Iosava G., Cavo M., Kloczko J., Blade J., Beksac M., Spicka I., Plesner T., Radke J., Langer C., Ben Yehuda D., Corso A., Herbein L., Yu Z., Mei J., Jacques C., Dimopoulos M.A. (2012) Continuous lenalidomide treatment for newly diagnosed multiple myeloma. *N Engl J Med* 366:1759-69. DOI: 10.1056/NEJMoa1112704.
- Parmar M.K., Torri V., Stewart L. (1998) Extracting summary statistics to perform meta-analyses of the published literature for survival endpoints. *Stat Med* 17:2815-34. DOI: 10.1002/(SICI)1097-0258(19981230)17:24<2815::AID-SIM110>3.0.CO;2-8 [pii].
- Phisquare. (2012) Rapport d'analyse statistique - Enquête "un instant donné" sur la prise en charge du myélome multiple en milieu hospitalier en France., Fondation transplantation, Paris.
- Rajkumar S.V., Jacobus S., Callander N.S., Fonseca R., Vesole D.H., Williams M.E., Abonour R., Siegel D.S., Katz M., Greipp P.R. (2010) Lenalidomide plus high-dose dexamethasone versus lenalidomide plus low-dose dexamethasone as initial therapy for newly diagnosed multiple myeloma: an open-label randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 11:29-37. DOI: 10.1016/S1470-2045(09)70284-0 [pii].
- Réseau ONCOMIP. (2011) Hématologie Traitement de Myélome Multiple, Toulouse.
- Richardson P., Jagannath S., Hussein M., Berenson J., Singhal S., Irwin D., Williams S.F., Bensinger W., Badros A.Z., Vescio R., Kenvin L., Yu Z., Olesnyckyj M., Zeldis J., Knight R., Anderson K.C. (2009a) Safety and efficacy of single-agent lenalidomide in patients with relapsed and refractory multiple myeloma. *Blood* 114:772-8. DOI: 10.1182/blood-2008-12-196238 [pii].
- Richardson P.G., Jagannath S., Hussein M., Berenson J., Singhal S., Irwin D., Williams S.F., Bensinger W., Badros A.Z., Vescio R., Kenvin L., Yu Z., Olesnyckyj M., Zeldis J., Knight R., Anderson K.C. (2009b) Safety and efficacy of single-agent lenalidomide in patients with relapsed and refractory multiple myeloma. *Blood* 114:772-8. DOI: 10.1182/blood-2008-12-196238.

- Richardson P.G., Sonneveld P., Schuster M.W., Irwin D., Stadtmauer E.A., Facon T., Harousseau J.L., Ben-Yehuda D., Lonial S., Goldschmidt H., Reece D., San-Miguel J.F., Blade J., Boccadoro M., Cavenagh J., Dalton W.S., Boral A.L., Esseltine D.L., Porter J.B., Schenkein D., Anderson K.C. (2005) Bortezomib or high-dose dexamethasone for relapsed multiple myeloma. *N Engl J Med* 352:2487-98. DOI: 352/24/2487 [pii] 10.1056/NEJMoa043445.
- Richardson P.G., Weller E., Lonial S., Jakubowiak A.J., Jagannath S., Raje N.S., Avigan D.E., Xie W., Ghobrial I.M., Schlossman R.L., Mazumder A., Munshi N.C., Vesole D.H., Joyce R., Kaufman J.L., Doss D., Warren D.L., Lunde L.E., Kaster S., Delaney C., Hideshima T., Mitsiades C.S., Knight R., Esseltine D.L., Anderson K.C. (2010) Lenalidomide, bortezomib, and dexamethasone combination therapy in patients with newly diagnosed multiple myeloma. *Blood* 116:679-86. DOI: 10.1182/blood-2010-02-268862 blood-2010-02-268862 [pii].
- Richardson P.G., Blood E., Mitsiades C.S., Jagannath S., Zeldenrust S.R., Alsina M., Schlossman R.L., Rajkumar S.V., Desikan K.R., Hideshima T., Munshi N.C., Kelly-Colson K., Doss D., McKenney M.L., Gorelik S., Warren D., Freeman A., Rich R., Wu A., Olesnyckyj M., Wride K., Dalton W.S., Zeldis J., Knight R., Weller E., Anderson K.C. (2006) A randomized phase 2 study of lenalidomide therapy for patients with relapsed or relapsed and refractory multiple myeloma. *Blood* 108:3458-64. DOI: blood-2006-04-015909 [pii] 10.1182/blood-2006-04-015909 [doi].
- Rosinol L., Cibeira M.T., Martinez A.J., Mateos M.V., Terol M.J., de la Rubia J., Palomera L., de Arriba F., Oriol A., Alegre A., Besalduch J., de Paz R., Garcia-Larana J., Diaz-Mediavilla J., Sureda A., Lahuerta J.J., San Miguel J.F., Blade J. (2008) Thalidomide/Dexamethasone (TD) Vs. Bortezomib(Velcade®)/Thalidomide / Dexamethasone (VTD) Vs. VBMCP/VBAD/Velcade® As Induction Regimens Prior Autologous Stem Cell Transplantation (ASCT) in Younger Patients with Multiple Myeloma (MM): First Results of a Prospective Phase III PETHEMA/Gem Trial, San Francisco.
- San Miguel J.F., Schlag R., Khuageva N.K., Dimopoulos M.A., Shpilberg O., Kropff M., Spicka I., Petrucci M.T., Palumbo A., Samoilova O.S., Dmoszynska A., Abdulkadyrov K.M., Schots R., Jiang B., Mateos M.V., Anderson K.C., Esseltine D.L., Liu K., Cakana A., van de Velde H., Richardson P.G. (2008) Bortezomib plus melphalan and prednisone for initial treatment of multiple myeloma. *N Engl J Med* 359:906-17. DOI: 359/9/906 [pii] 10.1056/NEJMoa0801479.
- Sargent R.D. (1996) Verification and validation of simulation models, in: J. M. Charnes, et al. (Eds.), *Winter Simulation Conference*, Piscataway, New Jersey. pp. 55-64.
- Sonneveld P., Schmidt-Wolf I., Van der Holt B., El Jarari L., Bertsch U., Salwender H.J., Zweegman S., Vellenga E., Schubert J., Blau I., Jie A., Beverloo B., Hose D., Jauch A., Van de Velde H., Schaafsma M., Lindemann D., Kersten M.J., Duehrsen U., Delforge M., Weisel K., Croockewit S., Martin H., Wittebol S., Scheid C., Bos G.M., Van Marwijk-Kooy M., Wijermans P., Lokhorst H., Goldschmidt H. (2010) HOVON-65/GMMG-HD4 Randomized Phase III Trial Comparing Bortezomib, Doxorubicin, Dexamethasone (PAD) Vs VAD Followed by High-Dose Melphalan (HDM) and Maintenance with Bortezomib or Thalidomide In Patients with Newly Diagnosed Multiple Myeloma (MM), Los Angeles.
- Spencer A., Prince H.M., Roberts A.W., Prosser I.W., Bradstock K.F., Coyle L., Gill D.S., Horvath N., Reynolds J., Kennedy N. (2009) Consolidation therapy with low-dose thalidomide and prednisolone prolongs the survival of multiple myeloma patients undergoing a single autologous stem-cell transplantation procedure. *J Clin Oncol* 27:1788-93. DOI: 10.1200/JCO.2008.18.8573 JCO.2008.18.8573 [pii].
- Tierney J.F., Stewart L.A., Ghersi D., Burdett S., Sydes M.R. (2007) Practical methods for incorporating summary time-to-event data into meta-analysis. *Trials* 8:16. DOI: 1745-6215-8-16 [pii]

10.1186/1745-6215-8-16.

Waage A., Gimsing P., Fayers P., Abildgaard N., Ahlberg L., Bjorkstrand B., Carlson K., Dahl I.M., Forsberg K., Gulbrandsen N., Haukas E., Hjertner O., Hjorth M., Karlsson T., Knudsen L.M., Nielsen J.L., Linder O., Mellqvist U.H., Nesthus I., Rolke J., Strandberg M., Sorbo J.H., Wisloff F., Juliusson G., Turesson I., Nordic Myeloma Study G. (2010) Melphalan and prednisone plus thalidomide or placebo in elderly patients with multiple myeloma. *Blood* 116:1405-12. DOI: 10.1182/blood-2009-08-237974.

Weber D.M., Chen C., Niesvizky R., Wang M., Belch A., Stadtmauer E.A., Siegel D., Borrello I., Rajkumar S.V., Chanan-Khan A.A., Lonial S., Yu Z., Patin J., Olesnyckyj M., Zeldis J.B., Knight R.D. (2007) Lenalidomide plus dexamethasone for relapsed multiple myeloma in North America. *N Engl J Med* 357:2133-42. DOI: 357/21/2133 [pii]

10.1056/NEJMoa070596.

Wijermans P., Schaafsma M., Termorshuizen F., Ammerlaan R., Wittebol S., Sinnige H., Zweegman S., van Marwijk Kooy M., van der Griend R., Lokhorst H., Sonneveld P. (2010) Phase III study of the value of thalidomide added to melphalan plus prednisone in elderly patients with newly diagnosed multiple myeloma: the HOVON 49 Study. *J Clin Oncol* 28:3160-6. DOI: 10.1200/JCO.2009.26.1610.

Yakoub-Agha I., Mary J.Y., Hulin C., Doyen C., Marit G., Benboubker L., Voillat L., Moreau P., Berthou C., Stoppa A.M., Maloisel F., Rodon P., Dib M., Pegourie B., Casassus P., Slama B., Damaj G., Zerbib R., Harousseau J.L., Mohty M., Facon T. (2012) Low-dose vs. high-dose thalidomide for advanced multiple myeloma: a prospective trial from the Intergroupe Francophone du Myelome. *Eur J Haematol* 88:249-59. DOI: 10.1111/j.1600-0609.2011.01729.x.

Zonder J.A., Crowley J., Hussein M.A., Bolejack V., Moore D.F., Sr., Whittenberger B.F., Abidi M.H., Durie B.G., Barlogie B. (2010) Lenalidomide and high-dose dexamethasone compared with dexamethasone as initial therapy for multiple myeloma: a randomized Southwest Oncology Group trial (S0232). *Blood* 116:5838-41. DOI: 10.1182/blood-2010-08-303487

blood-2010-08-303487 [pii].

15. Annexe 1 : Liste des références incluses dans la revue de littérature

1. Attal M, Oliver P, Lauwers V, et al. Maintenance Treatment With Lenalidomide After Transplantation for Myeloma: Analysis of Secondary Malignancies Within the IFM 2005-02 Trial. *Haematologica*. 2011;96(s1):S23 [oral presentation].
2. Cavo M, Di Raimondo F, Zamagni E, et al. Short-term thalidomide incorporated into double autologous stem-cell transplantation improves outcomes in comparison with double autotransplantation for multiple myeloma. *J Clin Oncol*. Oct 20 2009;27(30):5001-5007.
3. Cavo M, Tacchetti P, Patriarca F, et al. Bortezomib with thalidomide plus dexamethasone compared with thalidomide plus dexamethasone as induction therapy before, and consolidation therapy after, double autologous stem-cell transplantation in newly diagnosed multiple myeloma: a randomised phase 3 study. *Lancet*. Dec 18 2010;376(9758):2075-2085.
4. Cavo M, Zamagni E, Tosi P, et al. Superiority of thalidomide and dexamethasone over vincristine-doxorubicin-dexamethasone (VAD) as primary therapy in preparation for autologous transplantation for multiple myeloma. *Blood*. Jul 1 2005;106(1):35-39.
5. Dimopoulos M, Spencer A, Attal M, et al. Lenalidomide plus dexamethasone for relapsed or refractory multiple myeloma. *N Engl J Med*. Nov 22 2007;357(21):2123-2132.
6. Dimopoulos MA, Chen C, Spencer A, et al. Long-term follow-up on overall survival from the MM-009 and MM-010 phase III trials of lenalidomide plus dexamethasone in patients with relapsed or refractory multiple myeloma. *Leukemia*. Nov 2009;23(11):2147-2152.
7. Facon T, Mary JY, Hulin C, et al. Melphalan and prednisone plus thalidomide versus melphalan and prednisone alone or reduced-intensity autologous stem cell transplantation in elderly patients with multiple myeloma (IFM 99-06): a randomised trial. *Lancet*. Oct 6 2007;370(9594):1209-1218.
8. Fayers PM, Palumbo A, Hulin C, et al. Thalidomide for previously untreated elderly patients with multiple myeloma: meta-analysis of 1685 individual patient data from 6 randomized clinical trials. *Blood*. Aug 4 2011;118(5):1239-1247.
9. Garderet L. A randomized controlled study of Velcade (Bortezomib), thalidomide plus dexamethasone compared to thalidomide plus dexamethasone for the treatment of myeloma patients progressing or relapsing after autologous transplantation: EBMT/ IFM conference; 2011.
10. Garderet L, Iacobelli S, Moreau P, et al. Bortezomib(Velcade(R))-Thalidomide-Dexamethasone (VTD) Is Superior to Thalidomide-Dexamethasone (TD) In Patients with Multiple Myeloma (MM) Progressing or Relapsing After Autologous Transplantation. In: 2010 A, ed2010.
11. Harousseau JL, Attal M, Avet-Loiseau H, et al. Bortezomib plus dexamethasone is superior to vincristine plus doxorubicin plus dexamethasone as induction treatment prior to autologous stem-cell transplantation in newly diagnosed multiple myeloma: results of the IFM 2005-01 phase III trial. *J Clin Oncol*. Oct 20 2010;28(30):4621-4629.
12. Hulin C, Facon T, Rodon P, et al. Efficacy of melphalan and prednisone plus thalidomide in patients older than 75 years with newly diagnosed multiple myeloma: IFM 01/01 trial. *J Clin Oncol*. Aug 1 2009;27(22):3664-3670.

13. Kapoor P, Rajkumar SV, Dispenzieri A, et al. Melphalan and prednisone versus melphalan, prednisone and thalidomide for elderly and/or transplant ineligible patients with multiple myeloma: a meta-analysis. *Leukemia*. Apr 2011;25(4):689-696.
14. Kropff M, Gionco-Baylon H, Hillengass J, et al. Thalidomide versus dexamethasone for the treatment of relapsed and/or refractory multiple myeloma: results from OPTIMUM, a randomized trial. *Haematologica*. 2011;96(10,3224):044271.
15. Lokhorst HM, Schmidt-Wolf I, Sonneveld P, et al. Thalidomide in induction treatment increases the very good partial response rate before and after high-dose therapy in previously untreated multiple myeloma. *Haematologica*. Jan 2008;93(1):124-127.
16. Ludwig H, Durie BG, McCarthy P, et al. IMWG consensus on maintenance therapy in multiple myeloma. *Blood*. Jan 23 2012.
17. Ludwig H, Hajek R, Tothova E, et al. Thalidomide-dexamethasone compared with melphalan-prednisolone in elderly patients with multiple myeloma. *Blood*. Apr 9 2009;113(15):3435-3442.
18. Mateos MV, Richardson PG, Schlag R, et al. Bortezomib plus melphalan and prednisone compared with melphalan and prednisone in previously untreated multiple myeloma: updated follow-up and impact of subsequent therapy in the phase III VISTA trial. *J Clin Oncol*. May 1 2010;28(13):2259-2266.
19. McCarthy PL, Owzar K, Hofmeister CC, et al. Lenalidomide after stem-cell transplantation for multiple myeloma. *N Engl J Med*. May 10 2012;366(19):1770-1781.
20. Moreau P, Avet-Loiseau H, Facon T, et al. Bortezomib plus dexamethasone versus reduced-dose bortezomib, thalidomide plus dexamethasone as induction treatment before autologous stem cell transplantation in newly diagnosed multiple myeloma. *Blood*. Nov 24 2011;118(22):5752-5758; quiz 5982.
21. Moreau P, Pylypenko H, Grosicki S, et al. Subcutaneous versus intravenous administration of bortezomib in patients with relapsed multiple myeloma: A randomised, phase 3, non-inferiority study. *The Lancet Oncology*. 2011;12:431-440.
22. Morgan GJ, Gregory WM, Davies FE, et al. The role of maintenance thalidomide therapy in multiple myeloma: MRC Myeloma IX results and meta-analysis. *Blood*. Jan 5 2012;119(1):7-15.
23. Niesvizky R. Efficacy and Safety of Three Bortezomib-Based Combinations in Elderly, Newly Diagnosed Multiple Myeloma Patients: Results From All Randomized Patients in the Community-Based, Phase 3b UPFRONT Study. *ASH 2011*2011:Abstract n° 478.
24. Palumbo A, Bringhen S, Caravita T, et al. Oral melphalan and prednisone chemotherapy plus thalidomide compared with melphalan and prednisone alone in elderly patients with multiple myeloma: randomised controlled trial. *Lancet*. Mar 11 2006;367(9513):825-831.
25. Palumbo A, Bringhen S, Liberati AM, et al. Oral melphalan, prednisone, and thalidomide in elderly patients with multiple myeloma: updated results of a randomized controlled trial. *Blood*. Oct 15 2008;112(8):3107-3114.
26. Palumbo A, Hajek R, Delforge M, et al. Continuous lenalidomide treatment for newly diagnosed multiple myeloma. *N Engl J Med*. May 10 2012;366(19):1759-1769.
27. Rajkumar SV, Jacobus S, Callander NS, et al. Lenalidomide plus high-dose dexamethasone versus lenalidomide plus low-dose dexamethasone as initial therapy for newly diagnosed multiple myeloma: an open-label randomised controlled trial. *Lancet Oncol*. Jan 2010;11(1):29-37.

28. Rajkumar SV, Rosinol L, Hussein M, et al. Multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study of thalidomide plus dexamethasone compared with dexamethasone as initial therapy for newly diagnosed multiple myeloma. *J Clin Oncol*. May 1 2008;26(13):2171-2177.
29. Richardson P, Jagannath S, Hussein M, et al. Safety and efficacy of single-agent lenalidomide in patients with relapsed and refractory multiple myeloma. *Blood*. Jul 23 2009;114(4):772-778.
30. Richardson PG, Sonneveld P, Schuster M, et al. Extended follow-up of a phase 3 trial in relapsed multiple myeloma: final time-to-event results of the APEX trial. *Blood*. Nov 15 2007;110(10):3557-3560.
31. Richardson PG, Sonneveld P, Schuster MW, et al. Bortezomib or high-dose dexamethasone for relapsed multiple myeloma. *N Engl J Med*. Jun 16 2005;352(24):2487-2498.
32. Richardson PG, Weller E, Lonial S, et al. Lenalidomide, bortezomib, and dexamethasone combination therapy in patients with newly diagnosed multiple myeloma. *Blood*. Aug 5 2010;116(5):679-686.
33. Roussel M, Robillard N, Moreau P, et al. Bortezomib, Lenalidomide, and Dexamethasone (VRD) Consolidation and Lenalidomide Maintenance in Frontline Multiple Myeloma Patients: Updated Results of the IFM 2008 Phase II VRD Intensive Program. ASH 2011. San Diego 2011.
34. San Miguel JF, Schlag R, Khuageva NK, et al. Bortezomib plus melphalan and prednisone for initial treatment of multiple myeloma. *N Engl J Med*. Aug 28 2008;359(9):906-917.
35. Spencer A, Prince HM, Roberts AW, et al. Consolidation therapy with low-dose thalidomide and prednisolone prolongs the survival of multiple myeloma patients undergoing a single autologous stem-cell transplantation procedure. *J Clin Oncol*. Apr 10 2009;27(11):1788-1793.
36. Waage A, Gimsing P, Fayers P, et al. Melphalan and prednisone plus thalidomide or placebo in elderly patients with multiple myeloma. *Blood*. Sep 2 2010;116(9):1405-1412.
37. Wang M, Dimopoulos MA, Chen C, et al. Lenalidomide plus dexamethasone is more effective than dexamethasone alone in patients with relapsed or refractory multiple myeloma regardless of prior thalidomide exposure. *Blood*. Dec 1 2008;112(12):4445-4451.
38. Weber DM, Chen C, Niesvizky R, et al. Lenalidomide plus dexamethasone for relapsed multiple myeloma in North America. *N Engl J Med*. Nov 22 2007;357(21):2133-2142.
39. Wijermans P, Schaafsma M, Termorshuizen F, et al. Phase III study of the value of thalidomide added to melphalan plus prednisone in elderly patients with newly diagnosed multiple myeloma: the HOVON 49 Study. *J Clin Oncol*. Jul 1 2010;28(19):3160-3166.
40. Yakoub-Agha I, Mary JY, Hulin C, et al. Low-dose vs. high-dose thalidomide for advanced multiple myeloma: a prospective trial from the Intergroupe Francophone du Myelome. *Eur J Haematol*. Mar 2012;88(3):249-259.
41. Zonder JA, Crowley J, Hussein MA, et al. Lenalidomide and high-dose dexamethasone compared with dexamethasone as initial therapy for multiple myeloma: a randomized Southwest Oncology Group trial (S0232). *Blood*. Dec 23 2010;116(26):5838-5841.

16. Annexe 2 : Liste des références non-inclues dans la revue de littérature

Référence	Motif de l'exclusion
1. Abdelkefi A, Torjman L, Ben Romdhane N, et al. First-line thalidomide-dexamethasone therapy in preparation for autologous stem cell transplantation in young patients (<61 years) with symptomatic multiple myeloma. <i>Bone Marrow Transplant.</i> Aug 2005;36(3):193-198.	Etude sans comparateur
2. Attal M, Harousseau JL, Leyvraz S, et al. Maintenance therapy with thalidomide improves survival in patients with multiple myeloma. <i>Blood.</i> Nov 15 2006;108(10):3289-3294.	Protocole non retenu
3. Barlogie B, Anaissie E, van Rhee F, et al. Incorporating bortezomib into upfront treatment for multiple myeloma: early results of total therapy 3. <i>Br J Haematol.</i> Jul 2007;138(2):176-185.	Essai de phase I/II
4. Chang HJ, Lee JH, Do YR, et al. A combination of melphalan, prednisone, and 50 mg thalidomide treatment in non-transplant-candidate patients with newly diagnosed multiple myeloma. <i>Korean Journal of Internal Medicine.</i> December 2011;26(4):403-409.	Etude sans comparateur
5. Chang JE, Juckett MB, Callander NS, et al. Thalidomide maintenance following high-dose melphalan with autologous stem cell support in myeloma. <i>Clin Lymphoma Myeloma.</i> Jun 2008;8(3):153-158.	Etude sans comparateur
6. Chen SL, Jiang B, Qiu LG, Yu L, Zhong YP, Gao W. Bortezomib plus thalidomide for newly diagnosed multiple myeloma in China. <i>Anat Rec (Hoboken).</i> Oct 2010;293(10):1679-1684.	Essai de phase I/II
7. Dimopoulos MA, Anagnostopoulos A, Terpos E, et al. Primary treatment with pulsed melphalan, dexamethasone and thalidomide for elderly symptomatic patients with multiple myeloma. <i>Haematologica.</i> Feb 2006;91(2):252-254.	Etude sans comparateur
8. Dimopoulos MA, Kastritis E, Christoulas D, et al. Treatment of patients with relapsed/refractory multiple myeloma with lenalidomide and dexamethasone with or without bortezomib: prospective evaluation of the impact of cytogenetic abnormalities and of previous therapies. <i>Leukemia.</i> Oct 2010;24(10):1769-1778.	Concerne les anomalies cytogénétiques
9. Dingli D, Rajkumar SV, Nowakowski GS, et al. Combination therapy with thalidomide and dexamethasone in patients with newly diagnosed multiple myeloma not undergoing upfront autologous stem cell transplantation: A phase II trial. <i>Haematologica.</i> December 2005;90(12):1650-1654.	Essai de phase I/II
10. Dispenzieri A, Jacobus S, Vesole DH, Callandar N, Fonseca R, Greipp PR. Primary therapy with single agent bortezomib as induction, maintenance and re-induction in patients with high-risk myeloma: results of the ECOG E2A02 trial. <i>Leukemia.</i> Aug 2010;24(8):1406-1411.	Etude sans comparateur
11. Eom HS, Kim YK, Chung JS, et al. Bortezomib, thalidomide, dexamethasone induction therapy followed by melphalan, prednisolone,	Etude sans comparateur

Référence	Motif de l'exclusion
thalidomide consolidation therapy as a first line of treatment for patients with multiple myeloma who are non-transplant candidates: results of the Korean Multiple Myeloma Working Party (KMMWP). <i>Ann Hematol.</i> May 2010;89(5):489-497.	
12. Feyler S, Rawstron A, Jackson G, Snowden JA, Cocks K, Johnson RJ. Thalidomide maintenance following high-dose therapy in multiple myeloma: a UK myeloma forum phase 2 study. <i>Br J Haematol.</i> Nov 2007;139(3):429-433.	Essai de phase I/II
13. Glasmacher A, Hahn C, Hoffmann F, et al. A systematic review of phase-II trials of thalidomide monotherapy in patients with relapsed or refractory multiple myeloma. <i>Br J Haematol.</i> Mar 2006;132(5):584-593.	Revue
14. Guo H, Zhou X, Jiang Y, et al. Bortezomib plus intermediate-dose dexamethasone and thalidomide in elderly untreated patients with multiple myeloma: a Chinese experience. <i>Am J Hematol.</i> Jul 2010;85(7):499-501.	Essai de phase I/II
15. Hainsworth JD, Spigel DR, Barton J, et al. Weekly treatment with bortezomib for patients with recurrent or refractory multiple myeloma: a phase 2 trial of the Minnie Pearl Cancer Research Network. <i>Cancer.</i> Aug 15 2008;113(4):765-771.	Essai de phase I/II
16. Harousseau JL, Attal M, Leleu X, et al. Bortezomib plus dexamethasone as induction treatment prior to autologous stem cell transplantation in patients with newly diagnosed multiple myeloma: results of an IFM phase II study. <i>Haematologica.</i> Nov 2006;91(11):1498-1505.	Essai de phase I/II
17. Harousseau JL, Palumbo A, Richardson PG, et al. Superior outcomes associated with complete response in newly diagnosed multiple myeloma patients treated with nonintensive therapy: analysis of the phase 3 VISTA study of bortezomib plus melphalan-prednisone versus melphalan-prednisone. <i>Blood.</i> Nov 11 2010;116(19):3743-3750.	Population à haut risque
18. Hazarika M, Rock E, Williams G, et al. Lenalidomide in combination with dexamethasone for the treatment of multiple myeloma after one prior therapy. <i>Oncologist.</i> Oct 2008;13(10):1120-1127.	Recommandations
19. Hrusovsky I, Emmerich B, von Rohr A, et al. Bortezomib retreatment in relapsed multiple myeloma - results from a retrospective multicentre survey in Germany and Switzerland. <i>Oncology.</i> 2010;79(3-4):247-254.	Etude sans comparateur
20. Jagannath S, Durie BG, Wolf JL, et al. Extended follow-up of a phase 2 trial of bortezomib alone and in combination with dexamethasone for the frontline treatment of multiple myeloma. <i>Br J Haematol.</i> Sep 2009;146(6):619-626.	Essai de phase I/II
21. Jagannath S, Durie BGM, Wolf J, et al. Bortezomib therapy alone and in combination with dexamethasone for previously untreated symptomatic multiple myeloma. <i>British Journal of Haematology.</i> June 2005;129(6):776-783.	Essai de phase I/II

Référence	Motif de l'exclusion
22. Jagannath S, Richardson PG, Barlogie B, et al. Bortezomib in combination with dexamethasone for the treatment of patients with relapsed and/or refractory multiple myeloma with less than optimal response to bortezomib alone. <i>Haematologica</i> . Jul 2006;91(7):929-934.	Essai de phase I/II
23. Kropff M, Bisping G, Schuck E, et al. Bortezomib in combination with intermediate-dose dexamethasone and continuous low-dose oral cyclophosphamide for relapsed multiple myeloma. <i>Br J Haematol</i> . Aug 2007;138(3):330-337.	Essai de phase I/II
24. Kumar S, Flinn I, Noga SJ, et al. Safety and Efficacy of Novel Combination Therapy with Bortezomib, Dexamethasone, Cyclophosphamide, and Lenalidomide in Newly Diagnosed Multiple Myeloma: Initial Results from the Phase I/II Multi-Center EVOLUTION Study. <i>ASH 2008</i> . San Francisco 2008.	Essai de phase I/II
25. Lonial S, Kaufman J, Tighiouart M, et al. A phase I/II trial combining high-dose melphalan and autologous transplant with bortezomib for multiple myeloma: a dose- and schedule-finding study. <i>Clin Cancer Res</i> . Oct 15 2010;16(20):5079-5086.	Essai de phase I/II
26. Mateos MV, Hernandez JM, Hernandez MT, et al. Bortezomib plus melphalan and prednisone in elderly untreated patients with multiple myeloma: results of a multicenter phase 1/2 study. <i>Blood</i> . Oct 1 2006;108(7):2165-2172.	Essai de phase I/II
27. Mateos MV, Hernandez JM, Hernandez MT, et al. Bortezomib plus melphalan and prednisone in elderly untreated patients with multiple myeloma: updated time-to-events results and prognostic factors for time to progression. <i>Haematologica</i> . Apr 2008;93(4):560-565.	Etude sans comparateur
28. Mateos MV, Oriol A, Martinez-Lopez J, et al. Bortezomib, melphalan, and prednisone versus bortezomib, thalidomide, and prednisone as induction therapy followed by maintenance treatment with bortezomib and thalidomide versus bortezomib and prednisone in elderly patients with untreated multiple myeloma: a randomised trial. <i>Lancet Oncol</i> . Oct 2010;11(10):934-941.	Protocole non retenu
29. Mikhael JR, Belch AR, Prince HM, et al. High response rate to bortezomib with or without dexamethasone in patients with relapsed or refractory multiple myeloma: results of a global phase 3b expanded access program. <i>Br J Haematol</i> . Jan 2009;144(2):169-175.	Essai de phase I/II
30. Moreau P, Attal M, Pegourie B, et al. Achievement of VGPR to induction therapy is an important prognostic factor for longer PFS in the IFM 2005-01 trial. <i>Blood</i> . Mar 17 2011;117(11):3041-3044.	Etude sans comparateur
31. Moreau P, Fabre C, Roussel M, Voog E. <i>Le myélome multiple</i> , 2010.	Revue
32. Moreau P, Gastinne T, Blin N, Attal M, Harousseau JL. <i>Traitement du myélome du sujet jeune. Le myélome multiple</i> . Paris: L'Intergroupe francophone du myélome (IFM),; 2010.	Revue

Référence	Motif de l'exclusion
33. Murakami H, Handa H, Abe M, et al. Low-dose thalidomide plus low-dose dexamethasone therapy in patients with refractory multiple myeloma. <i>Eur J Haematol.</i> Sep 2007;79(3):234-239.	Essai de phase I/II
34. Niesvizky R, Richardson PG, Rajkumar SV, et al. The relationship between quality of response and clinical benefit for patients treated on the bortezomib arm of the international, randomized, phase 3 APEX trial in relapsed multiple myeloma. <i>British Journal of Haematology.</i> October 2008;143(1):46-53.	Etude sans comparateur
35. Orłowski RZ, Nagler A, Sonneveld P, et al. Randomized phase III study of pegylated liposomal doxorubicin plus bortezomib compared with bortezomib alone in relapsed or refractory multiple myeloma: combination therapy improves time to progression. <i>J Clin Oncol.</i> Sep 1 2007;25(25):3892-3901.	Protocole non retenu
36. Palumbo A, Ambrosini MT, Benevolo G, et al. Bortezomib, melphalan, prednisone, and thalidomide for relapsed multiple myeloma. <i>Blood.</i> Apr 1 2007;109(7):2767-2772.	Essai de phase I/II
37. Palumbo A, Avonto I, Bruno B, et al. Intravenous melphalan, thalidomide and prednisone in refractory and relapsed multiple myeloma. <i>Eur J Haematol.</i> Apr 2006;76(4):273-277.	Etude sans comparateur
38. Palumbo A, Falco P, Corradini P, et al. Melphalan, prednisone, and lenalidomide treatment for newly diagnosed myeloma: a report from the GIMEMA--Italian Multiple Myeloma Network. <i>J Clin Oncol.</i> Oct 1 2007;25(28):4459-4465.	Essai de phase I/II
39. Pineda-Roman M, Zangari M, van Rhee F, et al. VTD combination therapy with bortezomib-thalidomide-dexamethasone is highly effective in advanced and refractory multiple myeloma. <i>Leukemia.</i> Jul 2008;22(7):1419-1427.	Essai de phase I/II
40. Popat R, Oakervee H, Williams C, et al. Bortezomib, low-dose intravenous melphalan, and dexamethasone for patients with relapsed multiple myeloma. <i>Br J Haematol.</i> Mar 2009;144(6):887-894.	Essai de phase I/II
41. Prince HM, Schenkel B, Mileskin L. An analysis of clinical trials assessing the efficacy and safety of single-agent thalidomide in patients with relapsed or refractory multiple myeloma. <i>Leuk Lymphoma.</i> Jan 2007;48(1):46-55.	Meta-analyse sans résultats poolés
42. Quach H, Horvath N, Cannell P, Mikhael JR, Butcher BE, Prince HM. Safety and efficacy results from an international expanded access programme to bortezomib for patients with relapsed and/or refractory multiple myeloma: a subset analysis of the Australian and New Zealand data of 111 patients. <i>Intern Med J.</i> May 2009;39(5):290-295.	Analyse en sous-groupe, pas de comparateur
43. Rajkumar SV, Hayman SR, Lacy MQ, et al. Combination therapy with lenalidomide plus dexamethasone (Rev/Dex) for newly diagnosed myeloma. <i>Blood.</i> Dec 15 2005;106(13):4050-4053.	Essai de phase I/II

Référence	Motif de l'exclusion
44. Richardson PG, Barlogie B, Berenson J, et al. Extended follow-up of a phase II trial in relapsed, refractory multiple myeloma: final time-to-event results from the SUMMIT trial. <i>Cancer</i> . Mar 15 2006;106(6):1316-1319.	Essai de phase I/II
45. Richardson PG, Blood E, Mitsiades CS, et al. A randomized phase 2 study of lenalidomide therapy for patients with relapsed or relapsed and refractory multiple myeloma. <i>Blood</i> . Nov 15 2006;108(10):3458-3464.	Essai de phase I/II
46. Richardson PG, Lonial S, Jakubowiak A, et al. Lenalidomide, Bortezomib, and Dexamethasone in Patients with Newly Diagnosed Multiple Myeloma: Encouraging Efficacy in High Risk Groups with Updated Results of a Phase I/II Study. <i>ASH 2008</i> . San Francisco 2008.	Population à haut risque
47. Richardson PG, Sonneveld P, Schuster M, et al. Extended follow-up of a phase 3 trial in relapsed multiple myeloma: Final time-to-event results of the APEX trial. <i>Blood</i> . 15 2007;110(10):3557-3560.	Essai de phase I/II
48. Richardson PG, Weller E, Jagannath S, et al. Multicenter, phase I, dose-escalation trial of lenalidomide plus bortezomib for relapsed and relapsed/refractory multiple myeloma. <i>J Clin Oncol</i> . Dec 1 2009;27(34):5713-5719.	Essai de phase I/II
49. Richardson PG, Xie W, Jagannath S, et al. A phase 2 trial of lenalidomide, bortezomib, and dexamethasone in patients with relapsed and relapsed/refractory multiple myeloma: Updated efficacy and safety data after > 2 years of follow up. <i>ASH 2010</i> 2010.	Essai de phase I/II
50. Rosinol L, Oriol A, Mateos MV, et al. Phase II PETHEMA trial of alternating bortezomib and dexamethasone as induction regimen before autologous stem-cell transplantation in younger patients with multiple myeloma: efficacy and clinical implications of tumor response kinetics. <i>J Clin Oncol</i> . Oct 1 2007;25(28):4452-4458.	Essai de phase I/II
51. Roussel M, Moreau P, Huynh A, et al. Bortezomib and high-dose melphalan as conditioning regimen before autologous stem cell transplantation in patients with de novo multiple myeloma: a phase 2 study of the Intergroupe Francophone du Myelome (IFM). <i>Blood</i> . Jan 7 2010;115(1):32-37.	Essai de phase I/II
52. Sacchi S, Marcheselli R, Lazzaro A, et al. A randomized trial with melphalan and prednisone versus melphalan and prednisone plus thalidomide in newly diagnosed multiple myeloma patients not eligible for autologous stem cell transplant. <i>Leukemia and Lymphoma</i> . October 2011;52(10):1942-1948.	Essai de phase I/II
53. Sahebi F, Spielberger R, Kogut NM, et al. Maintenance thalidomide following single cycle autologous peripheral blood stem cell transplant in patients with multiple myeloma. <i>Bone Marrow Transplant</i> . May 2006;37(9):825-829.	Essai de phase I/II
54. San-Miguel JF, Dimopoulos MA, Stadtmauer EA, et al. Effects of lenalidomide and dexamethasone treatment duration on survival in patients with relapsed or refractory multiple myeloma treated with lenalidomide and	Etude sans comparateur

Référence	Motif de l'exclusion
dexamethasone. Clin Lymphoma Myeloma Leuk. Feb 2011;11(1):38-43.	
55. Schwamborn K, Gorschluter M, Glasmacher A, Schmidt-Wolf IG. Efficacy of dose-reduced lenalidomide in patients with refractory or recurrent multiple myeloma. Ger Med Sci. 2011;9:Doc26.	Essai de phase I/II
56. Singhal S, Mehta J, Desikan R, et al. Antitumor activity of thalidomide in refractory multiple myeloma. N Engl J Med. Nov 18 1999;341(21):1565-1571.	Essai de phase I/II
57. Shustik C, Belch A, Robinson S, et al. A randomised comparison of melphalan with prednisone or dexamethasone as induction therapy and dexamethasone or observation as maintenance therapy in multiple myeloma: NCIC CTG MY.7. Br J Haematol. Jan 2007;136(2):203-211.	Protocole non retenu
58. Sinha S, Rajkumar SV, Lacy MQ, et al. Impact of dexamethasone responsiveness on long term outcome in patients with newly diagnosed multiple myeloma. Br J Haematol. Mar 2010;148(6):853-858.	Etude sans comparateur
59. Stadtmauer EA, Weber DM, Niesvizky R, et al. Lenalidomide in combination with dexamethasone at first relapse in comparison with its use as later salvage therapy in relapsed or refractory multiple myeloma. Eur J Haematol. Jun 2009;82(6):426-432.	Analyse en sous-groupe, pas de comparateur
60. Uy GL, Goyal SD, Fisher NM, et al. Bortezomib administered pre-auto-SCT and as maintenance therapy post transplant for multiple myeloma: a single institution phase II study. Bone Marrow Transplant. May 2009;43(10):793-800.	Essai de phase I/II
61. Wang M, Giralt S, Delasalle K, Handy B, Alexanian R. Bortezomib in combination with thalidomide-dexamethasone for previously untreated multiple myeloma. Hematology. Jun 2007;12(3):235-239.	Etude sans comparateur

17. Annexe 3 : Table des états de Markov, Analyse centrale

17.1. Première ligne, patients éligibles à la greffe

CODE DE L'ETAT	DESCRIPTION
L1E_IG_VTD	Induction et greffe avec le protocole VTD.
L1E_C_VTD	Consolidation avec le protocole VTD.
L1E_Surv_Post_VTD	Surveillance sans traitement. Pour les patients ayant reçu le protocole VTD en induction.
L1E_M_VD_Post_VTD	Maintenance avec VD. Pour les patients ayant reçu le protocole VTD en induction.
L1E_M_VD_Surv_Post_VTD	Surveillance sans traitement après l'arrêt de la maintenance sous VD. Pour les patients ayant reçu le protocole VTD en induction.
L1E_M_Rev_Post_VTD	Maintenance avec Revlimid. Pour les patients ayant reçu le protocole VTD en induction.
L1E_M_Rev_Surv_Post_VTD	Surveillance sans traitement après l'arrêt de la maintenance sous Revlimid. Pour les patients ayant reçu le protocole VTD en induction.
L1E_M_Thal_Post_VTD	Maintenance avec Thalidomide. Pour les patients ayant reçu le protocole VTD en induction.
L1E_M_Thal_Surv_Post_VTD	Surveillance sans traitement après l'arrêt de la maintenance sous Thalidomide. Pour les patients ayant reçu le protocole VTD en induction.
L1E_IG_VD	Induction et greffe avec le protocole VD.
L1E_C_VD	Consolidation avec le protocole VD.
L1E_Surv_Post_VD	Surveillance sans traitement. Pour les patients ayant reçu le protocole VD en induction.
L1E_M_VD_Post_VD	Maintenance avec VD. Pour les patients ayant reçu le protocole VD en induction.
L1E_M_VD_Surv_Post_VD	Surveillance sans traitement après l'arrêt de la maintenance sous VD. Pour les patients ayant reçu le protocole VD en induction.
L1E_M_Rev_Post_VD	Maintenance avec Revlimid. Pour les patients ayant reçu le protocole

CODE DE L'ETAT	DESCRIPTION
	VD en induction.
L1E_M_Rev_Surv_Post_VD	Surveillance sans traitement après l'arrêt de la maintenance sous Revlimid. Pour les patients ayant reçu le protocole VD en induction.
L1E_M_Thal_Post_VD	Maintenance avec Thalidomide. Pour les patients ayant reçu le protocole VD en induction.
L1E_M_Thal_Surv_Post_VD	Surveillance sans traitement après l'arrêt de la maintenance sous Thalidomide. Pour les patients ayant reçu le protocole VD en induction.

17.2. **Première ligne, patients non éligibles à la greffe**

CODE DE L'ETAT	DESCRIPTION
L1NE	Répartition des patients non éligibles à la greffe entre les différents protocoles retenus.
L1NE_MP	Prise en charge thérapeutique des patients non éligibles avec le protocole MP
L1NE_Surv_MP	Surveillance sans traitement après l'arrêt de MP
L1NE_MPR	Prise en charge thérapeutique des patients non éligibles avec le protocole MPR
L1NE_Maint_R	Maintenance avec Revlimid, après l'arrêt de MPR
L1NE_Maint_R_Surv	Surveillance sans traitement après l'arrêt de la maintenance sous Revlimid
L1NE_MPT	Prise en charge thérapeutique des patients non éligibles avec le protocole MPT
L1NE_Surv_MPT	Surveillance sans traitement après l'arrêt de MPV
L1NE_MPV	Prise en charge thérapeutique des patients non éligibles avec le protocole MPV
L1NE_Surv_MPV	Surveillance sans traitement après l'arrêt de MPV

L1NE_VD	Prise en charge thérapeutique des patients non éligibles avec le protocole VD
L1NE_Surv_VD	Surveillance sans traitement après l'arrêt de VD

17.3. *Deuxième ligne et plus*

CODE DE L'ETAT	DESCRIPTION
L2 et +	Répartition des patients en rechute entre les protocoles retenus
L2_MPV	Prise en charge thérapeutique avec le protocole MPV
L2_Surv_MPV	Surveillance sans traitement après l'arrêt de MPV
L2_R	Prise en charge thérapeutique avec le protocole R
L2_R_Surv	Surveillance sans traitement après l'arrêt de R
L2_RD	Prise en charge thérapeutique avec le protocole RD
L2_RD_Surv	Surveillance sans traitement après l'arrêt de RD
L2_VD	Prise en charge thérapeutique avec le protocole VD
L2_Surv_VD	Surveillance sans traitement après l'arrêt de VD

17.4. *Autres états*

CODE DE L'ETAT	DESCRIPTION
Entrée	Mécanisme permettant l'entrée des patients incidents dans le modèle
Décédé	Etat absorbant du modèle
Autres protocoles L1	Etat permettant de prendre en compte les patients de L1 ne recevant pas l'un des protocoles retenus et de le réintroduire dans le modèle.
Autres protocoles L2	Etat permettant de prendre en compte les patients de L2 et + ne recevant pas l'un des protocoles retenus et de le réintroduire dans le modèle.

18. Annexe 4 : Calcul des probabilités de transition associées à l'efficacité thérapeutique des protocoles

18.1. Méthodes

La littérature fournit les probabilités de survenue des différents évènements modélisés, sous formes d'incidences cumulatives ou de taux d'incidence. La durée d'observation concorde rarement avec la durée d'un cycle du modèle. Il est alors nécessaire de rétopoler les données des essais sur des périodes plus courtes. Quant aux taux d'incidence, ils doivent subir une transformation pour obtenir des probabilités comprises entre 0 et 1.

La méthode utilisée pour transformer les résultats de survie en probabilité de transition est celle proposée par Briggs (Briggs, 2004).

Les résultats de survie sont présentés soit sous la forme d'une fréquence cumulée à une date T donnée, soit sous la forme d'une durée médiane de survie. Dans ce dernier cas, il est possible d'interpréter le résultat également comme une fréquence cumulée puisqu'à la médiane M, la fréquence cumulée (de décès ou autre) est de 50%.

Le passage de la fréquence cumulée à la probabilité de transition est réalisé en deux étapes :

1. Le passage de la fréquence cumulée à un taux, que l'on va pouvoir ramener à la période désirée, dans notre cas un taux hebdomadaire (cela pose l'hypothèse d'un taux constant par rapport au temps).

Pour une probabilité cumulée P mesurée à une date t (dans notre cas, exprimée en semaine), on utilise la formule :

$$\text{taux hebdomadaire} = r = \frac{-[\ln(1 - P)]}{t}$$

2. La conversion inverse, du taux hebdomadaire vers une probabilité, selon la formule :

$$\text{probabilité de transition} = 1 - \exp(-rt)$$

Où r est le taux hebdomadaire calculé à l'étape précédente et t est la période sur laquelle est exprimée la probabilité (dans notre cas 1 semaine, donc t=1)

Prenons l'exemple de 100 patients suivi pendant 5 ans. A 5 ans, 75 sont toujours vivants. La probabilité cumulée de décès toutes causes à 5 ans est donc de 0,25 (1-0,75). 5 ans correspond à 260 semaines (5*52 semaines = 260 semaines). Le taux hebdomadaire correspondant est donc :

$$\text{taux hebdomadaire} = \frac{-[\ln(1 - 0.25)]}{260} = 0.001106$$

On transpose ce taux en une probabilité hebdomadaire :

$$\text{probabilité} = 1 - \exp(-0.001106 * 1) = 0.0011058$$

Deux probabilités sont nécessaires pour la modélisation : la probabilité de décès et la probabilité de rechute. La probabilité de décès est directement estimée à partir des données de survie globale. La probabilité de rechute est calculée à l'aide des données de survie globale et des données de survie sans progression. Elle correspond en effet à la différence entre la probabilité de décès ou de rechute et la probabilité de décéder³⁸.

$$\text{Probabilité de rechute} = \text{Probabilité de rechute ou décès} - \text{Probabilité de décès}$$

En complément de ces données, il peut être nécessaire d'utiliser un rapport de risque instantané, ou hazard ratio (HR), qui mesure le surcroît d'efficacité d'un traitement par rapport à une situation de référence. L'utilisation du hazard ratio repose sur l'hypothèse que celui-ci est constant dans le temps.

18.2. **1^{ère} ligne de traitement, patients éligibles à la greffe**

A partir des résultats de l'étude MyMOSA et en fonction des données disponibles dans la littérature, nous avons retenus 2 protocoles à introduire dans le modèle pour simuler la prise en charge des patients en 1^{ère} ligne avec greffe :

- VTD + Greffe ± VTD ± Entretien
- VD + Greffe ± VD ± Entretien

VTD + Greffe ± VTD :

³⁸ Probabilité de décès ou rechute = Probabilité de décès + Probabilité de rechute – Probabilité de décès et rechute
Or décès et rechute sont des événements mutuellement exclusifs, donc la probabilité de subir l'un et l'autre est nulle.

Le calcul des probabilités de décès et de rechute s'appuie sur les résultats de l'étude Cavo. Cet essai évalue l'efficacité thérapeutique de la séquence VTD + Greffe + Greffe + VTD. Le taux de survie globale à 3 ans est de 86% et le taux de survie sans progression est de 68%.

En l'absence d'autres données disponibles, nous avons posé l'hypothèse suivante : les résultats de l'étude Cavo seront appliqués au protocole VTD + Greffe ± VTD.

Après réalisation des calculs, nous avons obtenus les résultats suivants :

- Probabilité hebdomadaire de décès : 0,000966346
- Probabilité hebdomadaire de décès ou rechute : 0,002469142
- Probabilité hebdomadaire de rechute : 0,001502796

VD + Greffe ± VD :

La revue de la littérature n'a pas permis d'identifier d'essai évaluant l'efficacité du protocole VD + Greffe ± VD. Deux études ont cependant été mobilisées pour estimer l'efficacité clinique du protocole : les essais Cavo₂₀₁₀ et Harousseau₂₀₁₀. L'essai Cavo₂₀₁₀ évalue l'efficacité du protocole VTD + Greffe ± VTD et l'essai Harousseau₂₀₁₀ évalue celle du protocole VD ± DCEP + Greffe.

Nous avons repris les résultats de ces études et, à partir de dires d'expert, nous avons formulé l'hypothèse suivante : l'efficacité clinique du protocole VD + Greffe ± VD est comprise entre l'efficacité de VD ± DCEP + Greffe et celle de VTD + Greffe ± VTD. L'essai Moreau compare l'efficacité de VD et VTD utilisés comme traitement d'induction sans pouvoir mettre en évidence de différences significatives entre les deux traitements. En complément, afin de prendre en compte l'incertitude de l'estimation, nous avons utilisé une loi uniforme paramétrée entre ces deux bornes.

Nous avons pu calculer les probabilités de transitions suivantes³⁹ :

- Probabilité hebdomadaire de décès : 0,001142337
- Probabilité hebdomadaire de décès ou rechute : 0,003451268
- Probabilité hebdomadaire de rechute : 0,002308931

VD en maintenance :

³⁹ Les valeurs présentées ici correspondent à la moyenne des bornes de l'intervalle

L'étude MyMOSA montre que dans 50% des cas, le traitement de maintenance utilisé après greffe est VD. Aussi, et malgré l'absence de données cliniques concernant l'efficacité de ce protocole, nous avons choisi de l'introduire dans le modèle.

Aucune étude n'évalue l'efficacité clinique du protocole VD en maintenance après greffe. De plus, seules deux études évaluent l'efficacité d'un traitement de maintenance à base de bortézomib : les études HOVON 65/GMMG-HD4 (V monothérapie maintenance) et PETHEMA/GEM (VT maintenance). La première n'a cependant pas pu être mobilisée, les résultats présentés ne permettant pas de distinguer l'efficacité propre de bortézomib monothérapie en maintenance. La seconde propose une analyse de survie à partir de l'initiation de la maintenance et permet de calculer un hazard ratio de VT en maintenance par rapport à T (pour l'OS HR=0,95 et pour la PFS HR=0,85). Les calculs des hazard ratio ont été réalisés selon la méthode recommandée par Parmar (Parmar et al., 1998) et Tierney (Tierney et al., 2007).

En fonction du protocole d'induction utilisé (VTD ou VD), nous obtenons les probabilités suivantes :

Induction à base de VTD :

- Probabilité hebdomadaire de décès : 0,000759124
- Probabilité hebdomadaire de décès ou rechute : 0,001246377
- Probabilité hebdomadaire de rechute : 0,000487253

Induction à base de VD :

- Probabilité hebdomadaire de décès : 0,000894269
- Probabilité hebdomadaire de décès ou rechute : 0,001658363
- Probabilité hebdomadaire de rechute : 0,000764094

Revlimid en maintenance :

Les traitements d'entretien sont utilisés suite à une greffe de cellules souches, après un éventuel traitement de consolidation. L'essai IFM 2005-02 (Attal₂₀₁₂) fournit des résultats de survie globale et de survie sans progression sous la forme de hazard ratio (HR=1,05 [0,7 ; 1,5] en survie globale, et HR=0,5 en survie sans progression), en comparant les patients recevant Revlimid comme traitement de maintenance (traitement innovant) et les patients n'en recevant pas (situation de référence). Dans le

cadre de notre modèle, les patients peuvent recevoir soit une induction de VTD, soit une induction de VD, il est donc nécessaire de faire la distinction.

Induction à base de VTD :

- Probabilité hebdomadaire de décès : 0,001018684
- Probabilité hebdomadaire de décès ou rechute : 0,001117026
- Probabilité hebdomadaire de rechute : 0,000098341

Induction à base de VD :

- Probabilité hebdomadaire de décès : 0,001205286
- Probabilité hebdomadaire de décès ou rechute : 0,001479721
- Probabilité hebdomadaire de rechute : 0,000274435

Thalidomide en maintenance :

Sur le même principe que Revlimid, le surcroît d'efficacité octroyé par l'utilisation de Thalidomide en tant que traitement d'entretien est mesuré par un hazard ratio issu de la méta-analyse de Ludwig. Ce hazard ratio est estimé à 0,84 (IC= [0,73 ; 0,97]) pour la survie globale et à 0,65 (IC= [0,59 ; 0,72]) pour la sans progression. En appliquant ces résultats en fonction du traitement d'induction utilisé (VTD ou VD), nous avons pu estimer les probabilités de transitions suivantes :

Induction à base de VTD :

- Probabilité hebdomadaire de décès : 0,000801664
- Probabilité hebdomadaire de décès ou rechute : 0,001493716
- Probabilité hebdomadaire de rechute : 0,000692051

Induction à base de VD :

- Probabilité hebdomadaire de décès : 0,000945046
- Probabilité hebdomadaire de décès ou rechute : 0,002005024

- Probabilité hebdomadaire de rechute : 0,001059978

18.3. **Première ligne de traitement, patient non éligibles à la greffe**

Cinq protocoles médicamenteux, utilisés dans la prise en charge des patients nouvellement diagnostiqués mais non éligibles à la greffe, ont été introduit dans la modélisation : MP, MPR-R, MPT, MPV, et VD.

Les probabilités de transitions de ces protocoles ont été estimées à partir des données disponibles dans la littérature.

MP :

Plusieurs essais analysent l'efficacité du protocole MP chez les patients de 1^{ère} ligne non éligible à la greffe. L'étude Facon 2007 présente des résultats de survie globale et de survie sans progression observés avec une durée de suivi importante (51,5 mois) et chez des patients d'origine française, belge ou suisse. Pour ces raisons, nous avons mobilisé cet essai pour nos calculs.

Nous avons obtenu les probabilités de transition suivantes :

- Probabilité hebdomadaire de décès : 0,004704187
- Probabilité hebdomadaire de décès ou rechute : 0,008735636
- Probabilité hebdomadaire de rechute : 0,004031448

MPR-R :

Le protocole MPR-R est utilisé chez les patients de première ligne âgés entre 65 et 75 ans à qui l'on administre pendant plusieurs cycles l'association MPR avant d'entrer dans une phase d'entretien avec Revlimid en monothérapie. L'article de Palumbo₂₀₁₂ donne des résultats de survie globale (et de survie sans progression pour le protocole MPR-R chez les patients âgés de 65 à 75 ans. A partir de ces résultats, nous avons calculé les probabilités de transitions ci-après :

- Probabilité hebdomadaire de décès : 0,00178237
- Probabilité hebdomadaire de décès ou rechute : 0,005046691
- Probabilité hebdomadaire de rechute : 0,003264321

MPT :

L'essai Facon²⁰⁰⁷ compare les protocoles MPT et MP. Nous avons retenus ces résultats pour la survie globale et la survie sans progression.

Nous observons les probabilités de transition suivantes :

- Probabilité hebdomadaire de décès : 0,003022267
- Probabilité hebdomadaire de décès ou rechute : 0,005665425
- Probabilité hebdomadaire de rechute : 0,002643158

MPV :

Les données de survie globale associées au protocole MPV ont été extraites de l'article de Mateos²⁰¹⁰, extension de suivi de l'essai VISTA. Cet essai constitue l'essai pivotale de l'association MPV en tant que traitement de première intention chez les patients non éligibles à la greffe de cellules souches. L'article de Mateos ne donne pas d'indication quant à la survie sans progression, cependant un rapport du NICE(NICE, 2011) donne des résultats de PFS, toujours issus de l'essai VISTA. Nous avons repris cette donnée.

Les probabilités de transition qui en découlent sont les suivantes :

- Probabilité hebdomadaire de décès : 0,002422295
- Probabilité hebdomadaire de décès ou rechute : 0,00719428
- Probabilité hebdomadaire de rechute : 0,004771984

VD :

La revue de la littérature ne nous a pas permis d'identifier d'essai clinique évaluant l'efficacité thérapeutique du protocole VD en première ligne chez les patients non éligibles à la greffe de cellules souches. Nous disposons cependant des résultats de l'essai UPFRONT (Niesvizky²⁰¹¹). Cette étude évalue l'efficacité du protocole qui présente des résultats pour le protocole VD suivi de Velcade en

maintenance chez les patients non éligibles à la greffe (chez 50% des patients du groupe VD). En l'absence de données plus pertinentes, il a été néanmoins choisi de reprendre ces résultats⁴⁰.

Les probabilités de transition suivantes ont été calculées comme suit :

- Probabilité hebdomadaire de décès : 0,002586551
- Probabilité hebdomadaire de décès ou rechute : 0,010942032
- Probabilité hebdomadaire de rechute : 0,008355481

18.4. **Seconde ligne de traitement et plus**

Les essais évaluant l'efficacité d'un protocole chez les patients en rechute ne permettent pas de différencier les lignes de traitement, aussi nous avons regroupé la deuxième ligne de traitement et les lignes suivantes ensembles. Les probabilités de transitions utilisées dans le modèle ne changent pas en fonction du nombre de rechute⁴¹.

Quatre protocoles de seconde ligne et plus sont présents dans le modèle : MPV, R, RD et VD.

MPV :

L'étude MyMOSA montre que le protocole MPV est couramment utilisé pour le traitement des patients en rechute (chez plus de 5% des patients), cependant, il n'existe pas d'essai clinique évaluant l'efficacité de ce protocole. Nous avons choisi de mobiliser les résultats observés chez des patients de première ligne non éligibles à la greffe et de leur appliquer un coefficient multiplicateur, de façon à tenir compte d'une éventuelle différence d'efficacité d'un protocole entre les patients de première ligne et les patients en rechute.

Le coefficient multiplicateur pour la survie globale a été calculé à partir des études Niesvizky²⁰¹¹, qui évalue le protocole VTD chez les patients de première ligne non éligibles à la greffe, et Garderet²⁰¹¹ qui évalue le même protocole chez les patients en rechute. Pour la survie sans progression, le coefficient multiplicateur a été calculé à partir des essais Garderet²⁰¹¹, Niesvizky²⁰¹¹ et Ludwig²⁰⁰⁹. Les coefficients ainsi calculés sont respectivement égaux à 1,2316 pour la survie globale et à 1,0211 pour la survie sans progression.

⁴⁰ La mobilisation de ces résultats pourrait conduire à une légère sous-estimation de la probabilité de décès et de la probabilité de rechute.

⁴¹ Par exemple, la probabilité de décès sera la même pour un patient de 2^{ème} ligne et un patient de 4^{ème} ligne. Cela constitue une limite de notre modèle.

Ces coefficients sont ensuite appliqués à la fréquence cumulée de décès publiée dans l'article de Mateos₂₀₁₀ et à la fréquence cumulée de décès ou rechute du rapport du NICE (NICE, 2011)

Les probabilités de transition qui en découlent sont les suivantes :

- Probabilité hebdomadaire de décès : 0,003142335
- Probabilité hebdomadaire de décès ou rechute : 0,007414526
- Probabilité hebdomadaire de rechute : 0,00427219

R monothérapie :

La revue de la littérature n'a permis d'identifier qu'un seul essai proposant des résultats de survie chez les patients en rechute traités par Revlimid en monothérapie. Il s'agit d'un essai de phase II de Richardson₂₀₀₉. La durée médiane de survie globale est estimée à 23,2 mois et la durée médiane de survie sans progression à 4,9 mois.

A partir de ces données nous avons calculé les probabilités de transitions suivantes :

- Probabilité hebdomadaire de décès : 0,006706991
- Probabilité hebdomadaire de décès ou rechute : 0,031015526
- Probabilité hebdomadaire de rechute : 0,024308535

RD :

Les données sources concernant l'efficacité du protocole Revlimid- Dexaméthasone ont été colligées dans la publication de Dimopoulos₂₀₀₉ qui correspond au suivi à long terme des études MM09 et MM10. Les durées médianes de survie globale et de survie sans progression y sont respectivement estimées à 38 mois et à 11,1 mois.

Ces données permettent de calculer les probabilités de transition :

- Probabilité hebdomadaire de décès : 0,004117376
- Probabilité hebdomadaire de décès ou rechute : 0,014046278
- Probabilité hebdomadaire de rechute : 0,009928902

VD :

Aucune étude clinique analysant l'efficacité de l'association Velcade – Dexaméthasone chez les patients de 2^{ème} ligne et plus n'a été identifiée. L'essai de Moreau₂₀₁₁ (essai NCT00722566) compare cependant l'efficacité de Velcade en fonction de son mode d'administration, intraveineux ou sous-cutané. 53% des patients reçoivent bortézomib associé à de la dexaméthasone. Nous avons donc repris ces résultats à partir desquels, nous avons pu estimer les probabilités de transition suivantes :

- Probabilité hebdomadaire de décès : 0,005088327
- Probabilité hebdomadaire de décès ou rechute : 0,01960939
- Probabilité hebdomadaire de rechute : 0,014521063

19. Annexe 5 : Calcul des vignettes de coût par protocole

19.1. **Première ligne de traitement, patients éligibles à l'autogreffe de cellules souches (L1E)**

19.1.1. **VTD en induction**

Velcade :

Posologie : 1mg/m² à J1, J4, J8, J11.

Prix Velcade :

3,5 mg : 1098,790 €

1 mg : 314,345 €

ISC : 1,7m²

Coût par prise :

1,7 x 1 mg/m²=1,7 mg, soit 2 fois 1 mg

2 x 314,345 € = 628,69 €

Coût V par cycle :

4 prises par cycle

4 x 628,69 € = 2514,76 €

Thalidomide :

Posologie : 100 mg/j en continu

Prix Thalidomide :

50 mg : 14,00 €

Coût par prise :

100 mg/j, soit 2 fois 50 mg

2 x 14,00 € = 28,00 €

Coût T par cycle :

21 prises par cycle

$$21 \times 28,00 \text{ €} = 588,00 \text{ €}$$

Dexaméthasone :

Posologie : 40 mg/j de J1 à J4

Prix Dectancyl :

0,5 mg : 0,1013 €

Coût par prise :

40 mg/j, soit 80 fois 0,5 mg

$$80 \times 0,1013 \text{ €} = 8,104 \text{ €}$$

Coût D par cycle :

4 prises par cycle

$$4 \times 8,104 \text{ €} = 32,41 \text{ €}$$

VTD induction, coût par cycle :

$$2514,76 + 588,00 + 32,41 = 3135,17 \text{ €}$$

VTD induction, coût moyen par semaine :

Durée du cycle : 21 jours

$$3135,17/3 = 1045,057 \text{ €}$$

19.1.2. VD en induction

Velcade :

Posologie : 1 mg/m² à J1, J4, J8, J11.

Prix Velcade :

3,5 mg : 1098,790 €

1 mg : 314,345 €

ISC : 1,7m²

Coût par prise :

$1,7 \times 1 \text{ mg/m}^2 = 1,7 \text{ mg}$, soit 2 fois 1 mg

$2 \times 314,345 \text{ €} = 628,69 \text{ €}$

Coût V par cycle :

4 prises par cycle

$4 \times 628,69 \text{ €} = 2514,76 \text{ €}$

Dexaméthasone :

Posologie : 40 mg/j de J1 à J4

Prix Dectacyl :

0,5 mg : 0,1013 €

Coût par prise :

40 mg/j, soit 80 fois 0,5 mg

$80 \times 0,1013 \text{ €} = 8,104 \text{ €}$

Coût D par cycle :

4 prises par cycle

$4 \times 8,104 \text{ €} = 32,41 \text{ €}$

VD induction, coût par cycle :

$2514,76 + 32,41 = 2547,17 \text{ €}$

VD induction, coût moyen par semaine :

Durée du cycle : 21 jours

$2547,17/3 = 849,06 \text{ €}$

19.1.3. Melphalan 200 mg

Melphalan :

Posologie : 200 mg/m² à J-2

Prix Alkeran :

50mg/10ml : 34,490 €

Coût par prise :

1,7 x 200 mg/m²=340 mg, soit 7 fois 50mg/10ml

7 x 34,490 € = 241,43 €

Coût par cycle :

1 prise par cycle

1 x 241,43 € = 241,43 €

Mel200, coût par cycle :

241,43 €

Mel200, coût moyen par semaine :

Durée du cycle : 7 jours

241,43 €

19.1.4. VTD en consolidation

Velcade :

Posologie : 1mg/m² à J1, J4, J8, J11.

Prix Velcade :

3,5 mg : 1098,790 €

1 mg : 314,345 €

ISC : 1,7m²

Coût par prise :

$1,7 \times 1 \text{ mg/m}^2 = 1,7 \text{ mg}$, soit 2 fois 1 mg

$2 \times 314,345 \text{ €} = 628,69 \text{ €}$

Coût V par cycle :

4 prises par cycle

$4 \times 628,69 \text{ €} = 2514,76 \text{ €}$

Thalidomide :

Posologie : 100 mg/j en continu

Prix Thalidomide :

50 mg : 14,00 €

Coût par prise :

100 mg/j, soit 2 fois 50 mg

$2 \times 14,00 \text{ €} = 28,00 \text{ €}$

Coût par cycle :

28 prises par cycle

$28 \times 28,00 \text{ €} = 784,00 \text{ €}$

Dexaméthasone :

Posologie : 40 mg/j 1 fois par semaine

Prix Dectancyl :

0,5 mg : 0,1013 €

Coût par prise :

40 mg/j, soit 80 fois 0,5 mg

$80 \times 0,1013 \text{ €} = 8,104 \text{ €}$

Coût par cycle :

4 prises par cycle

$4 \times 8,104 \text{ €} = 32,41 \text{ €}$

VTD consolidation, coût par cycle :

$2514,76 + 784,00 + 32,41 = 3331,17 \text{ €}$

VTD consolidation, coût moyen par semaine :

Durée du cycle : 28 jours

$3331,17/4 = 832,7925 \text{ €}$

19.1.5. VD en consolidation

Velcade :

Posologie : 1 mg/m² à J1, J4, J8, J11.

Prix Velcade :

3,5 mg : 1098,790 €

1 mg : 314,345 €

ISC : 1,7m²

Coût par prise :

$1,7 \times 1 \text{ mg/m}^2 = 1,7 \text{ mg}$, soit 2 fois 1 mg

$2 \times 314,345 \text{ €} = 628,69 \text{ €}$

Coût V par cycle :

4 prises par cycle

$4 \times 628,69 \text{ €} = 2514,76 \text{ €}$

Dexaméthasone :

Posologie : 40 mg/j de J1 à J4

Prix Dectancyl :

0,5 mg : 0,1013 €

Coût par prise :

40 mg/j, soit 80 fois 0,5 mg

$80 \times 0,1013 \text{ €} = 8,104 \text{ €}$

Coût par cycle :

4 prises par cycle

$4 \times 8,104 \text{ €} = 32,41 \text{ €}$

VD consolidation, coût par cycle :

$2514,76 + 32,41 = 2547,17 \text{ €}$

VD consolidation, coût moyen par semaine :

Durée du cycle : 21 jours

$2547,17/3 = 849,06 \text{ €}$

19.1.6. VD en maintenance

Velcade :

Posologie : 1,3 mg/m² à J1, J4, J8, J11.

Prix Velcade :

3,5 mg : 1098,790 €

1 mg : 314,345 €

ISC : 1,7m²

Coût par prise :

$1,7 \times 1,3 \text{ mg/m}^2 = 2,21 \text{ mg}$, soit 3 fois 1 mg

$3 \times 314,345 \text{ €} = 943,035 \text{ €}$

Coût V par cycle :

4 prises par cycle

4 x 943,035 € = 3772,14 €

Dexaméthasone :

Posologie : 40 mg/j de J1 à J4

Prix Dectancyl :

0,5 mg : 0,1013 €

Coût par prise :

40 mg/j, soit 80 fois 0,5 mg

80 x 0,1013 € = 8,104 €

Coût par cycle :

4 prises par cycle

4 x 8,104 € = 32,41 €

VD maintenance, coût par cycle :

3772,14 + 32,41 = 3804,55 €

VD consolidation, coût moyen par semaine :

Durée du cycle : 91 jours

3804,55/13=292,66 €

19.1.7. Revlimid monothérapie en maintenance

Revlimid :

Posologie : 10 mg/j de J1 à J21.

Prix Revlimid :

5mg : 164,082 €

10mg : 172,037 €

15mg : 181,464 €

25mg : 199,611 €

Coût par prise :

10 mg/j soit 1 fois 10 mg

1 x 172,037 € = 172,037 €

Coût par cycle :

21 prises par cycle

21 x 172,037 € = 3612,777 €

R entretien, coût par cycle :

3612,777 €

R entretien, coût moyen par semaine :

Durée du cycle : 28 jours

3612,777/4=903,19 €

19.1.8. Thalidomide monothérapie en maintenance

Thalidomide :

Posologie : 100 mg/j en continu

Prix Thalidomide :

50 mg : 14,00 €

Coût par prise :

100 mg/j, soit 2 fois 50 mg

2 x 14,00 € = 28,00 €

Coût par cycle :

28 prises par cycle

$28 \times 28,00 \text{ €} = 784,00 \text{ €}$

T entretien, coût par cycle :

784,00 €

T entretien, coût moyen par semaine :

Durée du cycle : 28 jours

$784,00/4=196,00 \text{ €}$

19.2. Première ligne de traitement, patients non éligibles à l'autogreffe de cellules souches (L1NE)

19.2.1. MP

Melphalan :

Posologie : 0,25 mg/kg de J1 à J4

Prix Alkeran :

2 mg : 0,1342 €

Poids moyen patient : 70 kg

Coût par prise :

$70 \times 0,25 \text{ mg/kg} = 17,5 \text{ mg}$, soit 9 fois 2 mg

$9 \times 0,1342 \text{ €} = 1,21 \text{ €}$

Coût par cycle :

4 prises par cycle

$4 \times 1,21 \text{ €} = 4,84 \text{ €}$

Prednisone :

Posologie : 2 mg/kg de J1 à J4

Prix Cortancyl :

20 mg : 0,1215 €

1 mg : 0,0267 €

Poids moyen patient : 70 kg

Coût par prise :

$70 \times 2 \text{ mg/kg} = 140 \text{ mg}$, soit 7 fois 20 mg

$7 \times 0,1215 \text{ €} = 0,85 \text{ €}$

Coût par cycle :

4 prises par cycle

$4 \times 0,85 \text{ €} = 3,40 \text{ €}$

MP, coût par cycle :

$4,84 + 3,40 = 8,24 \text{ €}$

MP, coût moyen par semaine :

Durée du cycle : 42 jours

$8,24/6 = 1,37 \text{ €}$

19.2.2. MPR

Melphalan :

Posologie : 0,18 mg/kg de J1 à J4

Prix Alkeran :

2 mg : 0,1342 €

Poids moyen patient : 70 kg

Coût par prise :

$70 \times 0,18 \text{ mg/kg} = 12,6 \text{ mg}$, soit 7 fois 2 mg

$7 \times 0,1342 \text{ €} = 0,9394 \text{ €}$

Coût par cycle :

4 prises par cycle

$4 \times 0,9394 \text{ €} = 3,7576 \text{ €}$

Prednisone :

Posologie : 2 mg/kg de J1 à J4

Prix Cortancyl :

20 mg : 0,1215 €

1 mg : 0,0267 €

Poids moyen patient : 70 kg

Coût par prise :

$70 \times 2 \text{ mg/kg} = 140 \text{ mg}$, soit 7 fois 20 mg

$7 \times 0,1215 \text{ €} = 0,85 \text{ €}$

Coût par cycle :

4 prises par cycle

$4 \times 0,85 \text{ €} = 3,40 \text{ €}$

Revlimid :

Posologie : 10 mg/j en continu

Prix Revlimid :

5mg : 164,082 €

10mg : 172,037 €

15mg : 181,464 €

25mg : 199,611 €

Coût par prise :

10 mg/j, soit 1 fois 10 mg

$1 \times 172,037 \text{ €} = 172,037 \text{ €}$

Coût par cycle :

21 prises par cycle

21 x 172,037 € = 3612,78 €

MPR, coût par cycle :

3,76 + 3,40 + 3612,78 = 3619,94 €

MPR, coût moyen par semaine :

Durée du cycle : 28 jours

3619,94€/4=904,985 €

19.2.3. MPT

Melphalan :

Posologie : 0,25 mg/kg de J1 à J4

Prix Alkeran :

2 mg : 0,1342 €

Poids moyen patient : 70 kg

Coût par prise :

70 x 0,25 mg/kg = 17,5 mg, soit 9 fois 2 mg

9 x 0,1342 € = 1,21 €

Coût par cycle :

4 prises par cycle

4 x 1,21 € = 4,84 €

Prednisone :

Posologie : 2 mg/kg de J1 à J4

Prix Cortancyl :

20 mg : 0,1215 €

1 mg : 0,0267 €

Poids moyen patient : 70 kg

Coût par prise :

$70 \times 2 \text{ mg/kg} = 140 \text{ mg}$, soit 7 fois 20 mg

$7 \times 0,1215 \text{ €} = 0,85 \text{ €}$

Coût par cycle :

4 prises par cycle

$4 \times 0,85 \text{ €} = 3,40 \text{ €}$

Thalidomide :

Posologie : 100 mg/j en continu

Prix Thalidomide :

50 mg : 14,00 €

Coût par prise :

100 mg/j, soit 2 fois 50 mg

$2 \times 14,00 \text{ €} = 28,00 \text{ €}$

Coût par cycle :

42 prises par cycle

$42 \times 28,00 \text{ €} = 1176,00 \text{ €}$

MPT, coût par cycle :

$4,84 + 3,40 + 1176,00 = 1184,24 \text{ €}$

MPT, coût moyen par semaine :

Durée du cycle : 42 jours

$1184,24/6=197,37 \text{ €}$

19.2.4. MPV

Melphalan :

Posologie : 0,25 mg/kg de J1 à J4

Prix Alkeran :

2 mg : 0,1342 €

Poids moyen patient : 70 kg

Coût par prise :

$70 \times 0,25 \text{ mg/kg} = 17,5 \text{ mg}$, soit 9 fois 2 mg

$9 \times 0,1342 \text{ €} = 1,21 \text{ €}$

Coût par cycle :

4 prises par cycle

$4 \times 1,21 \text{ €} = 4,84 \text{ €}$

Prednisone :

Posologie : 2 mg/kg de J1 à J4

Prix Cortancyl :

20 mg : 0,1215 €

1 mg : 0,0267 €

Poids moyen patient : 70 kg

Coût par prise :

$70 \times 2 \text{ mg/kg} = 140 \text{ mg}$, soit 7 fois 20 mg

$7 \times 0,1215 \text{ €} = 0,85 \text{ €}$

Coût par cycle :

4 prises par cycle

$4 \times 0,85 \text{ €} = 3,40 \text{ €}$

Velcade :

Posologie : 1 mg/m² à J1, J8, J15, J22.

Prix Velcade :

3,5 mg : 1098,790 €

1 mg : 314,345 €

ISC : 1,7m²

Coût par prise :

1,7 x 1 mg/m²=1,7 mg, soit 2 fois 1 mg

2 x 314,345 € = 628,69 €

Coût par cycle :

4 prises par cycle

4 x 628,69 € = 2514,76 €

MPV, coût par cycle :

4,84 + 3,40 + 2514,76 = 2523 €

MPV, coût moyen par semaine :

Durée du cycle : 35 jours

2523/5=504,60 €

19.2.5. Revlimid monothérapie en entretien

Revlimid :

Posologie : 10 mg/j de J1 à J21.

Prix Revlimid :

5mg : 164,082 €

10mg : 172,037 €

15mg : 181,464 €

25mg : 199,611 €

Coût par prise :

10 mg/j soit 1 fois 10 mg

1 x 172,037 € = 172,037 €

Coût par cycle :

21 prises par cycle

21 x 172,037 € = 3612,777 €

R entretien, coût par cycle :

3612,777 €

R entretien, coût moyen par semaine :

Durée du cycle : 28 jours

3612,777/4=903,19 €

19.2.6. VD

Velcade :

Posologie : 1 mg/m² à J1, J4, J8, J11.

Prix Velcade :

3,5 mg : 1098,790 €

1 mg : 314,345 €

ISC : 1,7m²

Coût par prise :

1,7 x 1 mg/m²=1,7 mg, soit 2 fois 1 mg

2 x 314,345 € = 628,69 €

Coût par cycle :

4 prises par cycle

4 x 628,69 € = 2514,76 €

Dexaméthasone :

Posologie : 40 mg/j de J1 à J4

Prix Dectacyl :

0,5 mg : 0,1013 €

Coût par prise :

40 mg/j, soit 80 fois 0,5 mg

$80 \times 0,1013 \text{ €} = 8,104 \text{ €}$

Coût par cycle :

4 prises par cycle

$4 \times 8,104 \text{ €} = 32,41 \text{ €}$

VD, coût par cycle :

$2514,76 + 32,41 = 2547,17 \text{ €}$

VD, coût moyen par semaine :

Durée du cycle : 21 jours

$2547,17/3 = 849,06 \text{ €}$

19.3. **2^{ème} ligne et plus, patients en rechute : L2**

19.3.1. RD

Revlimid :

Posologie : 25 mg/j de J1 à J21.

Prix Revlimid :

5mg : 164,082 €

10mg : 172,037 €

15mg : 181,464 €

25mg : 199,611 €

Coût par prise :

25 mg/j soit 1 fois 25 mg

1 x 199,611 € = 199,611 €

Coût par cycle :

21 prises par cycle

21 x 199,611 € = 4191,831 €

Dexaméthasone :

Posologie : 40 mg/j à J1, J8, J15, J22

Prix Dectancyl :

0,5 mg : 0,1013 €

Coût par prise :

40 mg/j, soit 80 fois 0,5 mg

80 x 0,1013 € = 8,104 €

Coût par cycle :

4 prises par cycle

4 x 8,104 € = 32,41 €

RD, coût par cycle :

4191,931 + 32,41 = 4224,341 €

RD, coût moyen par semaine :

Durée du cycle : 28 jours

4224,341/4=1056,085 €

19.3.2. VD

Velcade :

Posologie : 1 mg/m² à J1, J4, J8, J11.

Prix Velcade :

3,5 mg : 1098,790 €

1 mg : 314,345 €

ISC : 1,7m²

Coût par prise :

1,7 x 1 mg/m² = 1,7 mg, soit 2 fois 1 mg

2 x 314,345 € = 628,69 €

Coût par cycle :

4 prises par cycle

4 x 628,69 € = 2514,76 €

Dexaméthasone :

Posologie : 40 mg/j de J1 à J4

Prix Dectancyl :

0,5 mg : 0,1013 €

Coût par prise :

40 mg/j, soit 80 fois 0,5 mg

80 x 0,1013 € = 8,104 €

Coût par cycle :

4 prises par cycle

4 x 8,104 € = 32,41 €

VD, coût par cycle :

$$2514,76 + 32,41 = 2547,17 \text{ €}$$

VD, coût moyen par semaine :

Durée du cycle : 21 jours

$$2547,17/3=849,06 \text{ €}$$

19.3.3. MPV

Melphalan :

Posologie : 0,25 mg/kg de J1 à J4

Prix Alkeran :

2 mg : 0,1342 €

Poids moyen patient : 70 kg

Coût par prise :

$$70 \times 0,25 \text{ mg/kg} = 17,5 \text{ mg, soit 9 fois 2 mg}$$

$$9 \times 0,1342 \text{ €} = 1,21 \text{ €}$$

Coût par cycle :

4 prises par cycle

$$4 \times 1,21 \text{ €} = 4,84 \text{ €}$$

Prednisone :

Posologie : 2 mg/kg de J1 à J4

Prix Cortancyl :

20 mg : 0,1215 €

1 mg : 0,0267 €

Poids moyen patient : 70 kg

Coût par prise :

$$70 \times 2 \text{ mg/kg} = 140 \text{ mg, soit 7 fois 20 mg}$$

$$7 \times 0,1215 \text{ €} = 0,85 \text{ €}$$

Coût par cycle :

4 prises par cycle

$$4 \times 0,85 \text{ €} = 3,40 \text{ €}$$

Velcade :

Posologie : 1 mg/m² à J1, J8, J15, J22.

Prix Velcade :

3,5 mg : 1098,790 €

1 mg : 314,345 €

ISC : 1,7m²

Coût par prise :

1,7 x 1 mg/m²=1,7 mg, soit 2 fois 1 mg

$$2 \times 314,345 \text{ €} = 628,69 \text{ €}$$

Coût par cycle :

4 prises par cycle

$$4 \times 628,69 \text{ €} = 2514,76 \text{ €}$$

MPV, coût par cycle :

$$4,84 + 3,40 + 2514,76 = 2523 \text{ €}$$

MPV, coût moyen par semaine :

Durée du cycle : 35 jours

$$2523/5=504,60 \text{ €}$$

19.3.4. Revlimid monothérapie

Revlimid :

Posologie : 25 mg/j de J1 à J21.

Prix Revlimid :

5mg :	164,082 €
10mg :	172,037 €
15mg :	181,464 €
25mg :	199,611 €

Coût par prise :

25 mg/j soit 1 fois 25 mg

1 x 199,611 € = 199,611 €

Coût par cycle :

21 prises par cycle

21 x 199,611 € = 4191,831 €

R, coût par cycle :

4191,831 €

R, coût moyen par semaine :

Durée du cycle : 28 jours

4191,831/4=1047,958 €

20. Annexe 6 : Dictionnaire des variables

20.1. Variables d'entrée économique

<i>Code de la variable</i>	<i>Description</i>	<i>Valeur</i>
cL1E_Mel200	Coût moyen hebdomadaire de Mel200 en préparation à l'autogreffe de cellules souches	241,43
cL1E_R_Maint	Coût moyen hebdomadaire de Rev en entretien	903,19
cL1E_Thal_Maint	Coût moyen hebdomadaire de Thal en entretien	196
cL1E_VD_Cons_D	Cout de dexaméthasone associé au protocole VD en consolidation après greffe en L1	32,41/Cycle_Length_L1E_VD_Cons
cL1E_VD_Cons_V	Cout du Velcade associé au protocole VD en consolidation après greffe en L1	2514,76/Cycle_Length_L1E_VD_Cons
cL1E_VD_Ind_D	Cout de dexaméthasone associé au protocole VD en induction avant greffe en L1	32,41/Cycle_Length_L1E_VD_Ind
cL1E_VD_Ind_V	Cout du Velcade associé au protocole VD en induction avant greffe en L1	2514,76/Cycle_Length_L1E_VD_Ind
cL1E_VD_Maint_D	Coût de dexaméthasone associé au protocole VD en maintenance	32,41/13
cL1E_VD_Maint_V	Coût de Velcade associé au protocole VD en maintenance	3*314,345*4/13
cL1E_VTD_Cons_D	Cout de dexaméthasone associé au protocole VTD en consolidation après greffe en L1	32,41/Cycle_Length_L1E_VTD_Cons
cL1E_VTD_Cons_T	Cout de la thalidomide associée au protocole VTD en consolidation après greffe en L1	784/Cycle_Length_L1E_VTD_Cons
cL1E_VTD_Cons_V	Cout du Velcade associé au protocole VTD en consolidation après greffe en L1	2514,76/Cycle_Length_L1E_VTD_Cons
cL1E_VTD_Ind_D	Cout de dexaméthasone associé au protocole VTD en induction avant greffe en L1	32,41/Cycle_Length_L1E_VTD_Ind
cL1E_VTD_Ind_T	Cout de la thalidomide associée au protocole VTD en induction avant greffe en L1	588/Cycle_Length_L1E_VTD_Ind
cL1E_VTD_Ind_V	Cout du Velcade associé au protocole VTD en induction avant greffe en L1	2514,76/Cycle_Length_L1E_VTD_Ind

Code de la variable	Description	Valeur
cL1E_VTD_Ind_V_hebdo	Cout de Velcade hebdo en L1E avec VTD	
cL1NE_MP	Coût moyen hebdomadaire de MP en L1NE	1,37
cL1NE_MPR_MP	Cout de melphalan-prednisone associé au protocole MPR en L1 sans greffe	$(3,76+3,40)/\text{Cycle_Length_L1NE_MPR}$
cL1NE_MPR_R	Cout du Revlimid associé au protocole MPR en L1 sans greffe	$3612,78/\text{Cycle_Length_L1NE_MPR}$
cL1NE_MPT_MP	Cout de melphalan-prednisone associé au protocole MPT en L1 sans greffe	$(4,84+3,40)/\text{Cycle_Length_L1NE_MPT}$
cL1NE_MPT_T	Cout de la thalidomide associée au protocole MPT en L1 sans greffe	$1176/\text{Cycle_Length_L1NE_MPT}$
cL1NE_MPV_MP	Cout de melphalan-prednisone associé au protocole MPV en L1 sans greffe	$(4,84+3,40)/\text{Cycle_Length_L1NE_MPV}$
cL1NE_MPV_V	Cout du Velcade associé au protocole MPV en L1 sans greffe	$3772,14/\text{Cycle_Length_L1NE_MPV}$
cL1NE_R_Maint	Coût moyen hebdomadaire de Rev en entretien en L1NE	903,19
cL1NE_VD_D	Cout de dexaméthasone associé au protocole VD en L1 sans greffe	$32,41/\text{Cycle_Length_L1NE_VD}$
cL1NE_VD_V	Cout de Velcade associé au protocole VD en L1 sans greffe	$3772,14/\text{Cycle_Length_L1NE_VD}$
cL1NE_VD_V_hebdo	Cout associé à Velcade hebdo dans le protocole Vhd	$1886,07/\text{Cycle_Length_L1NE_VD}$
cL2_MPV_MP	Cout de melphalan-prednisone associé au protocole MPV en L2	$(4,84+3,40)/\text{Cycle_Length_L2_MPV}$
cL2_MPV_V	Cout de Velcade associé au protocole MPV en L2	$3772,14/\text{Cycle_Length_L2_MPV}$
cL2_RD_D	Cout de dexaméthasone associé au protocole RD en L2	$32,41/\text{Cycle_Length_L2_RD}$
cL2_RD_R	Cout de Revlimid associé au protocole RD en L2	$4191,831/\text{Cycle_Length_L2_RD}$
cL2_R_Mono	Cout de Revlimid associé au protocole R en L2	$4191,831/\text{Cycle_Length_L2_R}$
cL2_R_R	Cout de Revlimid associé au protocole R en L2	

Code de la variable	Description	Valeur
cL2_VD_D	Cout de dexaméthasone associé au protocole VD en L2	32,41/Cycle_Length_L2_VD
cL2_VD_V	Cout de Velcade associé au protocole VD en L2	3772,14/Cycle_Length_L2_VD
cL2_VD_V_hebdo	Cout de Velcade hebdo en L2 dans le protocole VhD	1886,07/Cycle_Length_L2_VD

20.2. Variables d'entrée cliniques

Nom de la variable	Description	Valeur	Source
Cycle_Length_L1E_Mel_Ind	Durée en semaine du cycle de Mel200 en L1E	1	Référentiel ONCOMIP
Cycle_Length_L1E_VD_Cons	Durée en semaine du cycle de VD en consolidation en L1E	3	Référentiel ONCOMIP
Cycle_Length_L1E_VD_Ind	Durée en semaine du cycle de VD en induction en L1E	3	Référentiel ONCOMIP
Cycle_Length_L1E_VTD_Cons	Durée en semaine du cycle de VTD en consolidation en L1E	4	Référentiel ONCOMIP
Cycle_Length_L1E_VTD_Ind	Durée en semaine du cycle de VTD en induction en L1E	3	Référentiel ONCOMIP
Cycle_Length_L1NE_MP	Durée en semaine du cycle de MP en L1NE	6	Facon 2007
Cycle_Length_L1NE_MPR	Durée en semaine du cycle de MPR en L1NE	4	Palumbo 2012
Cycle_Length_L1NE_MPT	Durée en semaine du cycle de MPT en L1NE	6	Référentiel ONCOMIP
Cycle_Length_L1NE_MPV	Durée en semaine du cycle de MPV en L1NE	5	Référentiel ONCOMIP
Cycle_Length_L1NE_VD	Durée en semaine du cycle de VD en L1NE	3	Référentiel ONCOMIP
Cycle_Length_L2_MPV	Durée en semaine du cycle de MPV en L2	5	Référentiel ONCOMIP
Cycle_Length_L2_R	Durée en semaine du cycle de R Mono en L2	4	Hypothèse REES
Cycle_Length_L2_RD	Durée en semaines du cycle de RD en L2	4	Référentiel ONCOMIP
Cycle_Length_L2_VD	Durée en semaine du cycle de VD en L2	3	Référentiel ONCOMIP

Nom de la variable	Description	Valeur	Source
DMT_L1E_M_Thal	Durée médiane de traitement en mois pour les patients sous thalidomide en entretien après greffe	15	Ludwig 2012
L1E_Rev_Post_VD_Coeff_OS_Inf	Coefficient pour l'OS sous Rev après VD en L1E (borne inférieure)	1	Hypothèse REES
L1E_Rev_Post_VD_Coeff_OS_Sup	Coefficient pour l'OS sous Rev après VD en L1E (borne supérieure)	1	Hypothèse REES
L1E_Rev_Post_VD_Coeff_PFS_Inf	Coefficient pour la PFS sous Rev après VD en L1E (borne inférieure)	1	Hypothèse REES
L1E_Rev_Post_VD_Coeff_PFS_Sup	Coefficient pour la PFS sous Rev après VD en L1E (borne supérieure)	1	Hypothèse REES
L1E_Rev_Post_VD_HR_OS_Inf	HR pour l'OS sous Rev après VD en L1E (borne inférieure)	1,05	Attal 2011
L1E_Rev_Post_VD_HR_OS_Sup	HR pour l'OS sous Rev après VD en L1E (borne supérieure)	1,05	Attal 2011
L1E_Rev_Post_VD_HR_PFS_Inf	HR pour la PFS sous Rev après VD en L1E (borne inférieure)	0,5	Attal 2011
L1E_Rev_Post_VD_HR_PFS_Sup	HR pour la PFS sous Rev après VD en L1E (borne supérieure)	0,5	Attal 2011
L1E_Rev_Post_VD_Nb_pat_OS_Inf	Nombre de patient pour l'OS sous Rev après VD en L1E (borne inférieure)	119+121	Harousseau 2010
L1E_Rev_Post_VD_Nb_pat_OS_Sup	Nombre de patient pour l'OS sous Rev après VD en L1E (borne supérieure)	236	Cavo 2010
L1E_Rev_Post_VD_Nb_pat_PFS_Inf	Nombre de patients pour la PFS sous Rev après VD en L1E (borne inférieure)	119+121	Harousseau 2010
L1E_Rev_Post_VD_Nb_pat_PFS_Sup	Nombre de patients pour la PFS sous Rev après VD en L1E (borne supérieure)	236	Cavo 2010
L1E_Rev_Post_VD_Nb_sem_OS_Inf	Nombre de semaine pour l'OS sous Rev après VD en L1E (borne inférieure)	156	Harousseau 2010
L1E_Rev_Post_VD_Nb_sem_OS_Sup	Nombre de semaine pour l'OS sous Rev après VD en L1E (borne supérieure)	156	Cavo 2010

Nom de la variable	Description	Valeur	Source
L1E_Rev_Post_VD_Nb_sem_PFS_Inf	Nombre de semaine pour la PFS sous Rev après VD en L1E (borne inférieure)	156	Harousseau 2010
L1E_Rev_Post_VD_Nb_sem_PFS_Sup	Nombre de semaines pour la PFS sous Rev après VD en L1E (borne supérieure)	156	Cavo 2010
L1E_Rev_Post_VD_Proba_OS_Inf	Probabilité de décès sous Rev après VD en L1E (borne inférieure)	1-0,814	Harousseau 2010
L1E_Rev_Post_VD_Proba_OS_Sup	Probabilité de décès sous Rev après VD en L1E (borne supérieure)	1-0,86	Cavo 2010
L1E_Rev_Post_VD_Proba_PFS_Inf	Probabilité de décès ou rechute sous Rev après VD en L1E (borne inférieure)	0,5	Harousseau 2010
L1E_Rev_Post_VD_Proba_PFS_Sup	Probabilité de décès ou rechute sous Rev après VD en L1E (borne supérieure)	1-0,68	Cavo 2010
L1E_Rev_Post_VTD_Coeff_OS	Coefficient multiplicateur utilisé pour calculer le taux de décès (si aucun, 1)	1	Hypothèse REES
L1E_Rev_Post_VTD_Coeff_PFS	Coefficient multiplicateur utilisé pour calculer le taux de décès ou rechute (si aucun, 1)	1	Hypothèse REES
L1E_Rev_Post_VTD_HR_OS	HR utilisé pour calculer le taux de décès (si aucun, 1)	1,05	Attal 2011
L1E_Rev_Post_VTD_HR_PFS	HR utilisé pour calculer le taux de décès ou rechute (si aucun, 1)	0,5	Attal 2011
L1E_Rev_Post_VTD_Nb_pat_OS	Nombre de patients dans le bras	236	Cavo 2010
L1E_Rev_Post_VTD_Nb_pat_PFS	Nombre de patients dans le bras	236	Cavo 2010
L1E_Rev_Post_VTD_Nb_sem_OS	Date T, en semaine, où a été mesurée la probabilité de décès	156	Cavo 2010
L1E_Rev_Post_VTD_Nb_sem_PFS	Date T, en semaine, où a été mesurée la probabilité de décès ou rechute	156	Cavo 2010
L1E_Rev_Post_VTD_Proba_OS	Probabilité de décès du bras	0,14	Cavo 2010
L1E_Rev_Post_VTD_Proba_PFS	Probabilité de décès ou rechute du bras	0,32	Cavo 2010
L1E_Surv_Post_VD_Coeff_OS_Inf	Coefficient multiplicateur pour l'OS post VD en L1E	1	Hypothèse REES

Nom de la variable	Description	Valeur	Source
L1E_Surv_Post_VD_Coeff_OS_Sup	Coefficient OS surveillance post VD	1	Hypothèse REES
L1E_Surv_Post_VD_Coeff_PFS_Inf	Coefficient multiplicateur pour la PFS en surveillance post VD en L1E (borne inférieure)	1	Hypothèse REES
L1E_Surv_Post_VD_Coeff_PFS_Sup		1	Hypothèse REES
L1E_Surv_Post_VD_HR_OS_Inf	HR pour l'OS en surveillance post VD en L1E (borne inférieure)	1	Hypothèse REES
L1E_Surv_Post_VD_HR_OS_Sup		1	Hypothèse REES
L1E_Surv_Post_VD_HR_PFS_Inf	HR pour la PFS en surveillance post VD (borne inférieure)	1	Hypothèse REES
L1E_Surv_Post_VD_HR_PFS_Sup	HR pour la PFS en surveillance post VD (borne supérieure)	1	Hypothèse REES
L1E_Surv_Post_VD_Nb_pat_OS_Inf	Nombre de patient pour le calcul de l'OS en L1E après VD (borne inférieure)	119+121	Harousseau 2010
L1E_Surv_Post_VD_Nb_pat_OS_Sup	Nombre de patients OS surveillance post VD (borne supérieure)	236	Cavo 2010
L1E_Surv_Post_VD_Nb_pat_PFS_Inf	Nombre de patients surveillance post VD (borne inférieure)	119+121	Harousseau 2010
L1E_Surv_Post_VD_Nb_pat_PFS_Sup	Nombre de patients surveillance post VD (borne supérieure)	236	Cavo 2010
L1E_Surv_Post_VD_Nb_sem_OS_Inf	Nombre de semaines OS post VD (borne inférieure)	156	Harousseau 2010
L1E_Surv_Post_VD_Nb_sem_OS_Sup	Nombre de semaines OS post VD (borne supérieure)	156	Cavo 2010
L1E_Surv_Post_VD_Nb_sem_PFS_Inf	Nombre semaine PFS surveillance post VTD (borne inférieure)	156	Harousseau 2010
L1E_Surv_Post_VD_Nb_sem_PFS_Sup	Nombre semaine PFS surveillance post VTD (borne supérieure)	156	Cavo 2010
L1E_Surv_Post_VD_Proba_OS_Inf	Probabilité de décès sous surveillance après VD en L1E (borne inférieure)	0,186	Harousseau 2010
L1E_Surv_Post_VD_Proba_OS_Sup	Probabilité de décès sous surveillance après VD en L1E (borne supérieure)	0,14	Cavo 2010

Nom de la variable	Description	Valeur	Source
L1E_Surv_Post_VD_Proba_PFS_Inf	Probabilité de survie ou décès sous surveillance après VD en L1E (borne inférieure)	0,5	Harousseau 2010
L1E_Surv_Post_VD_Proba_PFS_Sup	Probabilité de survie ou décès sous surveillance après VD en L1E (borne supérieure)	1-0,68	Cavo 2010
L1E_Surv_Post_VTD_Coeff_OS	Coefficient multiplicateur utilisé pour calculer le taux de décès (si aucun, 1)	1	Hypothèse REES
L1E_Surv_Post_VTD_Coeff_PFS	Coefficient multiplicateur utilisé pour calculer le taux de décès ou rechute (si aucun, 1)	1	Hypothèse REES
L1E_Surv_Post_VTD_HR_OS	HR utilisé pour calculer le taux de décès (si aucun, 1)	1	Hypothèse REES
L1E_Surv_Post_VTD_HR_PFS	HR utilisé pour calculer le taux de décès ou rechute (si aucun, 1)	1	Hypothèse REES
L1E_Surv_Post_VTD_Nb_pat_OS	Nombre de patients dans le bras	236	Cavo 2010
L1E_Surv_Post_VTD_Nb_pat_PFS	Nombre de patients dans le bras	236	Cavo 2010
L1E_Surv_Post_VTD_Nb_sem_OS	Date T, en semaine, où a été mesurée la probabilité de décès	156	Cavo 2010
L1E_Surv_Post_VTD_Nb_sem_PFS	Date T, en semaine, où a été mesurée la probabilité de décès ou rechute	156	Cavo 2010
L1E_Surv_Post_VTD_Proba_OS	Probabilité de décès du bras	0,14	Cavo 2010
L1E_Surv_Post_VTD_Proba_PFS	Probabilité de décès ou rechute du bras	0,32	Cavo 2010
L1E_Thal_Post_VD_Coeff_OS_Inf	Coefficient pour l'OS sous Thal après VD en L1E (borne inférieure)	1	Hypothèse REES
L1E_Thal_Post_VD_Coeff_OS_Sup	Coefficient pour l'OS sous Thal après VD en L1E (borne supérieure)	1	Hypothèse REES
L1E_Thal_Post_VD_Coeff_PFS_Inf	Coefficient pour la PFS sous Thal après VD en L1E (borne inférieure)	1	Hypothèse REES
L1E_Thal_Post_VD_Coeff_PFS_Sup	Coefficient pour la PFS sous Thal après VD en L1E (borne supérieure)	1	Hypothèse REES
L1E_Thal_Post_VD_HR_OS_Inf	HR pour l'OS sous Thal après VD en L1E (borne inférieure)	0,84	Ludwig 2012

Nom de la variable	Description	Valeur	Source
L1E_Thal_Post_VD_HR_OS_Sup	HR pour l'OS sous Thal après VD en L1E (borne supérieure)	0,84	Ludwig 2012
L1E_Thal_Post_VD_HR_PFS_Inf	HR pour la PFS sous Thal après VD en L1E (borne inférieure)	0,65	Ludwig 2012
L1E_Thal_Post_VD_HR_PFS_Sup	HR pour la PFS sous Thal après VD en L1E (borne supérieure)	0,65	Ludwig 2012
L1E_Thal_Post_VD_Nb_pat_OS_Inf	Nombre de patients pour l'OS de Thal après VD en L1E (borne inférieure)	119+121	Harousseau 2010
L1E_Thal_Post_VD_Nb_pat_OS_Sup	Nombre de patient pour l'OS sous Thal après VD en L1E (borne supérieure)	236	Cavo 2010
L1E_Thal_Post_VD_Nb_pat_PFS_Inf	Nombre de patients pour la PFS sous Thal après VD en L1E (borne inférieure)	119+121	Harousseau 2010
L1E_Thal_Post_VD_Nb_pat_PFS_Sup	Nombre de patients pour la PFS sous Thal après VD en L1E (borne supérieure)	236	Cavo 2010
L1E_Thal_Post_VD_Nb_sem_OS_Inf	Nombre de semaines pour l'OS sous Thal après VD en L1E (borne inférieure)	156	Harousseau 2010
L1E_Thal_Post_VD_Nb_sem_OS_Sup	Nombre de semaine pour l'OS sous Thal après VD en L1E (borne supérieure)	156	Cavo 2010
L1E_Thal_Post_VD_Nb_sem_PFS_Inf	Nombre de semaine pour la PFS de Thal après VD en L1E (borne inférieure)	156	Harousseau 2010
L1E_Thal_Post_VD_Nb_sem_PFS_Sup	Nombre de semaines pour la PFS sous Thal après VD en L1E (borne supérieure)	156	Cavo 2010
L1E_Thal_Post_VD_Proba_OS_Inf	Probabilité de décès sous Thal après VD en L1E (borne inférieure)	1-0,814	Harousseau 2010
L1E_Thal_Post_VD_Proba_OS_Sup	Probabilité de décès sous Thal après VD en L1E (borne supérieure)	1-0,86	Cavo 2010
L1E_Thal_Post_VD_Proba_PFS_Inf	Probabilité de décès ou rechute sous Thal après VD en L1E (borne inférieure)	0,5	Harousseau 2010
L1E_Thal_Post_VD_Proba_PFS_Sup	Probabilité de rechute ou décès sous Thal après VD en L1E (borne supérieure)	1-0,68	Cavo 2010
L1E_Thal_Post_VTD_Coeff_OS	Coefficient multiplicateur utilisé pour calculer le	1	Hypothèse REES

Nom de la variable	Description	Valeur	Source
	taux de décès (si aucun, 1)		
L1E_Thal_Post_VTD_Coeff_PFS	Coefficient multiplicateur utilisé pour calculer le taux de décès ou rechute (si aucun, 1)	1	Hypothèse REES
L1E_Thal_Post_VTD_HR_OS	HR utilisé pour calculer le taux de décès (si aucun, 1)	0,84	Ludwig 2012
L1E_Thal_Post_VTD_HR_PFS	HR utilisé pour calculer le taux de décès ou rechute (si aucun, 1)	0,65	Ludwig 2012
L1E_Thal_Post_VTD_Nb_pat_OS	Nombre de patients dans le bras	236	Cavo 2010
L1E_Thal_Post_VTD_Nb_pat_PFS	Nombre de patients dans le bras	236	Cavo 2010
L1E_Thal_Post_VTD_Nb_sem_OS	Date T, en semaine, où a été mesurée la probabilité de décès	156	Cavo 2010
L1E_Thal_Post_VTD_Nb_sem_PFS	Date T, en semaine, où a été mesurée la probabilité de décès ou rechute	156	Cavo 2010
L1E_Thal_Post_VTD_Proba_OS	Probabilité de décès du bras	0,14	Cavo 2010
L1E_Thal_Post_VTD_Proba_PFS	Probabilité de décès ou rechute du bras	0,32	Cavo 2010
L1E_VD_Coeff_OS_Inf	Coefficient multiplicateur pour l'OS de VD en L1E	1	Hypothèse REES
L1E_VD_Coeff_OS_Sup	Coefficient multiplicateur utilisé pour calculer le taux de décès (si aucun, 1)	1	Hypothèse REES
L1E_VD_Coeff_PFS_Inf	Coefficient multiplicateur pour la PFS de VD en L1E	1	Hypothèse REES
L1E_VD_Coeff_PFS_Sup	Coefficient multiplicateur utilisé pour calculer le taux de décès ou rechute (si aucun, 1)	1	Hypothèse REES
L1E_VD_HR_OS_Inf	HR pour l'OS de VD en L1E	1	Hypothèse REES
L1E_VD_HR_OS_Sup	HR utilisé pour calculer le taux de décès (si aucun, 1)	1	Hypothèse REES
L1E_VD_HR_PFS_Inf	HR pour la PFS de VD en L1E	1	Hypothèse REES
L1E_VD_HR_PFS_Sup	HR utilisé pour calculer le taux de décès ou rechute (si aucun, 1)	1	Hypothèse REES
L1E_VD_Nb_patients_bras_OS_Inf	Nombre de patients dans le bras VD pour l'OS	119+121	Harousseau 2010

Nom de la variable	Description	Valeur	Source
L1E_VD_Nb_patients_bras_OS_Sup	Nombre de patients dans le bras	236	Cavo 2010
L1E_VD_Nb_patients_bras_PFS_Inf	Nombre de patients dans le bras VD en L1E pour la PFS	119+121	Harousseau 2010
L1E_VD_Nb_patients_bras_PFS_Sup	Nombre de patients dans le bras	236	Cavo 2010
L1E_VD_Nb_semaines_OS_Inf	Nombre de semaines correspondant à l'OS pour VD en L1E	156	Harousseau 2010
L1E_VD_Nb_semaines_OS_Sup	Date T, en semaine, où a été mesurée la probabilité de décès	156	Cavo 2010
L1E_VD_Nb_semaines_PFS_Inf	Nombre de semaines correspondant à la PFS pour VD en L1E	156	Harousseau 2010
L1E_VD_Nb_semaines_PFS_Sup	Date T, en semaine, où a été mesurée la probabilité de décès ou rechute	156	Cavo 2010
L1E_VD_Post_VD_Coeff_OS_Inf	Coefficient pour l'OS sous VD après VD en L1E (borne inférieure)	1	Hypothèse REES
L1E_VD_Post_VD_Coeff_OS_Sup	Coefficient pour l'OS sous VD après VTD en L1E (borne supérieure)	1	Hypothèse REES
L1E_VD_Post_VD_Coeff_PFS_Inf	Coefficient pour la PFS sous VD après VD en L1E (borne inférieure)	1	Hypothèse REES
L1E_VD_Post_VD_Coeff_PFS_Sup	Coefficient pour la PFS sous VD après VD en L1E (borne supérieure)	1	Hypothèse REES
L1E_VD_Post_VD_HR_OS_Inf	HR pour l'OS sous VD après VD en L1E (borne inférieure)	$L1E_Thal_Post_VD_HR_OS_Inf * 0,95$	Rosinol 2011, calcul REES
L1E_VD_Post_VD_HR_OS_Sup	HR pour l'OS sous VD après VD en L1E (borne supérieure)	$L1E_Thal_Post_VD_HR_OS_Sup * 0,95$	Rosinol 2011, calcul REES
L1E_VD_Post_VD_HR_PFS_Inf	HR pour la PFS sous VD après VD en L1E (borne inférieure)	$L1E_Thal_Post_VD_HR_PFS_Inf * 0,85$	Rosinol 2011, calcul REES
L1E_VD_Post_VD_HR_PFS_Sup	HR pour la PFS sous VD après VD en L1E (borne supérieure)	$L1E_Thal_Post_VD_HR_PFS_Sup * 0,85$	Rosinol 2011, calcul REES
L1E_VD_Post_VD_Nb_pat_OS_Inf	Nombre de patient pour l'OS sous VD après VD en L1E (borne inférieure)	119+121	Harousseau 2010
L1E_VD_Post_VD_Nb_pat_OS_Sup	Nombre de patient pour l'OS sous VD après VD	236	Cavo 2010

Nom de la variable	Description	Valeur	Source
	en L1E (borne supérieure)		
L1E_VD_Post_VD_Nb_pat_PFS_Inf	Nombre de patient pour la PFS sous VD après VD en L1E (borne inférieure)	119+121	Harousseau 2010
L1E_VD_Post_VD_Nb_pat_PFS_Sup	Nombre de patient pour la PFS sous VD après VD en L1E (borne supérieure)	236	Cavo 2010
L1E_VD_Post_VD_Nb_sem_OS_Inf	Nombre de semaines pour l'OS sous VD après VD en L1E (borne inférieure)	156	Harousseau 2010
L1E_VD_Post_VD_Nb_sem_OS_Sup	Nombre de semaines pour l'OS sous VD après VD en L1E (borne supérieure)	156	Cavo 2010
L1E_VD_Post_VD_Nb_sem_PFS_Inf	Nombre de semaines pour la PFS sous VD après VD en L1E (borne inférieure)	156	Harousseau 2010
L1E_VD_Post_VD_Nb_sem_PFS_Sup	Nombre de semaines pour la PFS sous VD après VD en L1E (borne supérieure)	156	Cavo 2010
L1E_VD_Post_VD_Proba_OS_Inf	Probabilité de décès sous VD après VD en L1E (borne inférieure)	1-0,814	Harousseau 2010
L1E_VD_Post_VD_Proba_OS_Sup	Probabilité de décès sous VD après VD en L1E (borne supérieure)	1-0,86	Cavo 2010
L1E_VD_Post_VD_Proba_PFS_Inf	Probabilité de décès ou rechute sous VD après VD en L1E (borne inférieure)	1-0,5	Harousseau 2010
L1E_VD_Post_VD_Proba_PFS_Sup	Probabilité de décès ou rechute sous VD après VD en L1E (borne supérieure)	1-0,68	Cavo 2010
L1E_VD_Post_VTD_Coeff_OS	Coefficient pour l'OS sous VD après VTD en L1E	1	Hypothèse REES
L1E_VD_Post_VTD_Coeff_PFS	Coefficient pour la PFS sous VD après VTD en L1E	1	Hypothèse REES
L1E_VD_Post_VTD_HR_OS	HR pour l'OS sous VD après VTD en L1E	L1E_Thal_Post_VTD_HR_OS* 0,95	Rosinol 2011, calcul REES
L1E_VD_Post_VTD_HR_PFS	HR pour la PFS sous VD après VTD en L1E	L1E_Thal_Post_VTD_HR_PFS* 0,85	Rosinol 2011, calcul REES
L1E_VD_Post_VTD_Nb_pat_OS	Nombre de patient pour l'OS sous VD après VTD en L1E	236	Cavo 2010
L1E_VD_Post_VTD_Nb_pat_PFS	Nombre de patient pour la PFS sous VD après VTD en L1E	236	Cavo 2010

Nom de la variable	Description	Valeur	Source
L1E_VD_Post_VTD_Nb_sem_OS	Nombre de semaines pour l'OS sous VD après VTD en L1E	156	Cavo 2010
L1E_VD_Post_VTD_Nb_sem_PFS	Nombre de semaines pour la PFS sous VD après VTD en L1E	156	Cavo 2010
L1E_VD_Post_VTD_Proba_OS	Probabilité de décès sous VD après VTD en L1E	1-0,86	Cavo 2010
L1E_VD_Post_VTD_Proba_PFS	Probabilité de décès ou rechute sous VD après VTD en L1E	1-0,68	Cavo 2010
L1E_VD_Proba_OS_Inf	Probabilité de décès pour VD en L1E (borne inférieure)	1-0,814	Harousseau 2010
L1E_VD_Proba_OS_Sup	Probabilité de décès pour VD en L1E (borne supérieure)	0,14	Cavo 2010
L1E_VD_Proba_PFS_Inf	Pour de décès ou rechute pour VD en L1E (borne inférieure)	0,5	Harousseau 2010
L1E_VD_Proba_PFS_Sup	Probabilité de décès ou rechute du bras (borne supérieure)	0,32	Cavo 2010
L1E_VTD_Coeff_OS	Coefficient multiplicateur utilisé pour calculer le taux de décès (si aucun, 1)	1	Hypothèse REES
L1E_VTD_Coeff_PFS	Coefficient multiplicateur utilisé pour calculer le taux de décès ou rechute (si aucun, 1)	1	Hypothèse REES
L1E_VTD_HR_OS	HR utilisé pour calculer le taux de décès (si aucun, 1)	1	Hypothèse REES
L1E_VTD_HR_PFS	HR utilisé pour calculer le taux de décès ou rechute (si aucun, 1)	1	Hypothèse REES
L1E_VTD_Nb_patients_bras_OS	Nombre de patients dans le bras	236	Cavo 2010
L1E_VTD_Nb_patients_bras_PFS	Nombre de patients dans le bras	236	Cavo 2010
L1E_VTD_Nb_semaines_OS	Date T, en semaine, où a été mesurée la probabilité de décès	156	Cavo 2010
L1E_VTD_Nb_semaines_PFS	Date T, en semaine, où a été mesurée la probabilité de décès ou rechute	156	Cavo 2010
L1E_VTD_Proba_OS	Probabilité de décès du bras	0,14	Cavo 2010

Nom de la variable	Description	Valeur	Source
L1E_VTD_Proba_PFS	Probabilité de décès ou rechute du bras	0,32	Cavo 2010
L1NE_MPR_Coeff_OS	Coefficient multiplicateur utilisé pour calculer le taux de décès (si aucun, 1)	1	Hypothèse REES
L1NE_MPR_Coeff_PFS	Coefficient multiplicateur utilisé pour calculer le taux de décès ou rechute (si aucun, 1)	1	Hypothèse REES
L1NE_MPR_HR_OS	HR utilisé pour calculer le taux de décès (si aucun, 1)	1	Hypothèse REES
L1NE_MPR_HR_PFS	HR utilisé pour calculer le taux de décès ou rechute (si aucun, 1)	1	Hypothèse REES
L1NE_MPR_Nb_patients_bras_OS	Nombre de patients dans le bras	116	Palumbo 2012
L1NE_MPR_Nb_patients_bras_PFS	Nombre de patients dans le bras	116	Palumbo 2012
L1NE_MPR_Nb_semaines_OS	Date T, en semaine, où a été mesurée la probabilité de décès	208	Palumbo 2012
L1NE_MPR_Nb_semaines_PFS	Date T, en semaine, où a été mesurée la probabilité de décès ou rechute	137	Palumbo 2012
L1NE_MPR_Proba_OS	Probabilité de décès du bras	0,31	Palumbo 2012
L1NE_MPR_Proba_PFS	Probabilité de décès ou rechute du bras	0,5	Palumbo 2012
L1NE_MPT_Coeff_OS	Coefficient multiplicateur utilisé pour calculer le taux de décès (si aucun, 1)	1	Hypothèse REES
L1NE_MPT_Coeff_PFS	Coefficient multiplicateur utilisé pour calculer le taux de décès ou rechute (si aucun, 1)	1	Hypothèse REES
L1NE_MPT_HR_OS	HR utilisé pour calculer le taux de décès (si aucun, 1)	1	Hypothèse REES
L1NE_MPT_HR_PFS	HR utilisé pour calculer le taux de décès ou rechute (si aucun, 1)	1	Hypothèse REES
L1NE_MPT_Nb_patients_bras_OS	Nombre de patients dans le bras	125	Facon 2007
L1NE_MPT_Nb_patients_bras_PFS	Nombre de patients dans le bras	125	Facon 2007
L1NE_MPT_Nb_semaines_OS	Date T, en semaine, où a été mesurée la probabilité de décès	229	Facon 2007
L1NE_MPT_Nb_semaines_PFS	Date T, en semaine, où a été mesurée la	122	Facon 2007

Nom de la variable	Description	Valeur	Source
	probabilité de décès ou rechute		
L1NE_MPT_Proba_OS	Probabilité de décès du bras	0,5	Facon 2007
L1NE_MPT_Proba_PFS	Probabilité de décès ou rechute du bras	0,5	Facon 2007
L1NE_MPV_Coeff_OS	Coefficient multiplicateur utilisé pour calculer le taux de décès (si aucun, 1)	1	Hypothèse REES
L1NE_MPV_Coeff_PFS	Coefficient multiplicateur utilisé pour calculer le taux de décès ou rechute (si aucun, 1)	1	Hypothèse REES
L1NE_MPV_HR_OS	HR utilisé pour calculer le taux de décès (si aucun, 1)	1	Hypothèse REES
L1NE_MPV_HR_PFS	HR utilisé pour calculer le taux de décès ou rechute (si aucun, 1)	1	Hypothèse REES
L1NE_MPV_Nb_patients_bras_OS	Nombre de patients dans le bras	344	Mateos 2010, rapport NICE
L1NE_MPV_Nb_patients_bras_PFS	Nombre de patients dans le bras	344	Mateos 2010, rapport NICE
L1NE_MPV_Nb_semaines_OS	Date T, en semaine, où a été mesurée la probabilité de décès	156	Mateos 2010, rapport NICE
L1NE_MPV_Nb_semaines_PFS	Date T, en semaine, où a été mesurée la probabilité de décès ou rechute	96	Mateos 2010, rapport NICE
L1NE_MPV_Proba_OS	Probabilité de décès du bras	0,315	Mateos 2010, rapport NICE
L1NE_MPV_Proba_PFS	Probabilité de décès ou rechute du bras	0,5	Mateos 2010, rapport NICE
L1NE_MP_Coeff_OS	Coefficient multiplicateur utilisé pour calculer le taux de décès (si aucun, 1)	1	Hypothèse REES
L1NE_MP_Coeff_PFS	Coefficient multiplicateur utilisé pour calculer le taux de décès ou rechute (si aucun, 1)	1	Hypothèse REES
L1NE_MP_HR_OS	HR utilisé pour calculer le taux de décès (si aucun, 1)	1	Hypothèse REES
L1NE_MP_HR_PFS	HR utilisé pour calculer le taux de décès ou rechute (si aucun, 1)	1	Hypothèse REES
L1NE_MP_Nb_patients_bras_OS	Nombre de patients dans le bras	196	Facon 2007
L1NE_MP_Nb_patients_bras_PFS	Nombre de patients dans le bras	196	Facon 2007

Nom de la variable	Description	Valeur	Source
L1NE_MP_Nb_semaines_OS	Date T, en semaine, où a été mesurée la probabilité de décès	147	Facon 2007
L1NE_MP_Nb_semaines_PFS	Date T, en semaine, où a été mesurée la probabilité de décès ou rechute	79	Facon 2007
L1NE_MP_Proba_OS	Probabilité de décès du bras	0,5	Facon 2007
L1NE_MP_Proba_PFS	Probabilité de décès ou rechute du bras	0,5	Facon 2007
L1NE_VD_Coeff_OS	Coefficient multiplicateur utilisé pour calculer le taux de décès (si aucun, 1)	1	Hypothèse REES
L1NE_VD_Coeff_PFS	Coefficient multiplicateur utilisé pour calculer le taux de décès ou rechute (si aucun, 1)	1	Hypothèse REES
L1NE_VD_HR_OS	HR utilisé pour calculer le taux de décès (si aucun, 1)	1	Hypothèse REES
L1NE_VD_HR_PFS	HR utilisé pour calculer le taux de décès ou rechute (si aucun, 1)	1	Hypothèse REES
L1NE_VD_Nb_patients_bras_OS	Nombre de patients dans le bras	168	Niesvizky 2011
L1NE_VD_Nb_patients_bras_PFS	Nombre de patients dans le bras	168	Niesvizky 2011
L1NE_VD_Nb_semaines_OS	Date T, en semaine, où a été mesurée la probabilité de décès	52	Niesvizky 2011
L1NE_VD_Nb_semaines_PFS	Date T, en semaine, où a été mesurée la probabilité de décès ou rechute	63	Niesvizky 2011
L1NE_VD_Proba_OS	Probabilité de décès du bras	0,126	Niesvizky 2011
L1NE_VD_Proba_PFS	Probabilité de décès ou rechute du bras	0,5	Niesvizky 2011
L2_MPV_Coeff_OS	Coefficient multiplicateur utilisé pour calculer le taux de décès (si aucun, 1)	1,231655	Hypothèse REES
L2_MPV_Coeff_PFS	Coefficient multiplicateur utilisé pour calculer le taux de décès ou rechute (si aucun, 1)	1,021074	Hypothèse REES
L2_MPV_HR_OS	HR utilisé pour calculer le taux de décès (si aucun, 1)	1	Hypothèse REES
L2_MPV_HR_PFS	HR utilisé pour calculer le taux de décès ou rechute (si aucun, 1)	1	Hypothèse REES

Nom de la variable	Description	Valeur	Source
L2_MPV_Nb_patients_bras_OS	Nombre de patients dans le bras	344	Mateos 2010 (OS), rapport NICE (PFS), Niesvizky 2011, Garderet 2011, Ludwig 2009, Hypothèse REES
L2_MPV_Nb_patients_bras_PFS	Nombre de patients dans le bras	344	Mateos 2010 (OS), rapport NICE (PFS), Niesvizky 2011, Garderet 2011, Ludwig 2009, Hypothèse REES
L2_MPV_Nb_semaines_OS	Date T, en semaine, où a été mesurée la probabilité de décès	156	Mateos 2010 (OS), rapport NICE (PFS), Niesvizky 2011, Garderet 2011, Ludwig 2009, Hypothèse REES
L2_MPV_Nb_semaines_PFS	Date T, en semaine, où a été mesurée la probabilité de décès ou rechute	96	Mateos 2010 (OS), rapport NICE (PFS), Niesvizky 2011, Garderet 2011, Ludwig 2009, Hypothèse REES
L2_MPV_Proba_OS	Probabilité de décès du bras	0,315	Mateos 2010 (OS), rapport NICE (PFS), Niesvizky 2011, Garderet 2011, Ludwig 2009, Hypothèse REES
L2_MPV_Proba_PFS	Probabilité de décès ou rechute du bras	0,5	Mateos 2010 (OS), rapport NICE (PFS), Niesvizky 2011, Garderet 2011, Ludwig 2009, Hypothèse REES
L2_RD_Coeff_OS	Coefficient multiplicateur utilisé pour calculer le taux de décès (si aucun, 1)	1	Hypothèse REES
L2_RD_Coeff_PFS	Coefficient multiplicateur utilisé pour calculer le taux de décès ou rechute (si aucun, 1)	1	Hypothèse REES
L2_RD_HR_OS	HR utilisé pour calculer le taux de décès (si aucun, 1)	1	Hypothèse REES
L2_RD_HR_PFS	HR utilisé pour calculer le taux de décès ou rechute (si aucun, 1)	1	Hypothèse REES

Nom de la variable	Description	Valeur	Source
L2_RD_Nb_patients_bras_OS	Nombre de patients dans le bras	353	Dimopoulos 2009
L2_RD_Nb_patients_bras_PFS	Nombre de patients dans le bras	353	Dimopoulos 2009
L2_RD_Nb_semaines_OS	Date T, en semaine, où a été mesurée la probabilité de décès	168	Dimopoulos 2009
L2_RD_Nb_semaines_PFS	Date T, en semaine, où a été mesurée la probabilité de décès ou rechute	49	Dimopoulos 2009
L2_RD_Proba_OS	Probabilité de décès du bras	0,5	Dimopoulos 2009
L2_RD_Proba_PFS	Probabilité de décès ou rechute du bras	0,5	Dimopoulos 2009
L2_R_Coeff_OS	Coefficient multiplicateur utilisé pour calculer le taux de décès (si aucun, 1)	1	Hypothèse REES
L2_R_Coeff_PFS	Coefficient multiplicateur utilisé pour calculer le taux de décès ou rechute (si aucun, 1)	1	Hypothèse REES
L2_R_HR_OS	HR utilisé pour calculer le taux de décès (si aucun, 1)	1	Hypothèse REES
L2_R_HR_PFS	HR utilisé pour calculer le taux de décès ou rechute (si aucun, 1)	1	Hypothèse REES
L2_R_Nb_patients_bras_OS	Nombre de patients dans le bras	222	Richardson 2009
L2_R_Nb_patients_bras_PFS	Nombre de patients dans le bras	222	Richardson 2009
L2_R_Nb_semaines_OS	Date T, en semaine, où a été mesurée la probabilité de décès	103	Richardson 2009
L2_R_Nb_semaines_PFS	Date T, en semaine, où a été mesurée la probabilité de décès ou rechute	22	Richardson 2009
L2_R_Proba_OS	Probabilité de décès du bras	0,5	Richardson 2009
L2_R_Proba_PFS	Probabilité de décès ou rechute du bras	0,5	Richardson 2009
L2_VD_Coeff_OS	Coefficient multiplicateur utilisé pour calculer le taux de décès (si aucun, 1)	1	Hypothèse REES
L2_VD_Coeff_PFS	Coefficient multiplicateur utilisé pour calculer le taux de décès ou rechute (si aucun, 1)	1	Hypothèse REES
L2_VD_HR_OS	HR utilisé pour calculer le taux de décès (si aucun, 1)	1	Hypothèse REES

Nom de la variable	Description	Valeur	Source
L2_VD_HR_PFS	HR utilisé pour calculer le taux de décès ou rechute (si aucun, 1)	1	Hypothèse REES
L2_VD_Nb_patients_bras_OS	Nombre de patients dans le bras	74	Moreau 2011
L2_VD_Nb_patients_bras_PFS	Nombre de patients dans le bras	74	Moreau 2011
L2_VD_Nb_semaines_OS	Date T, en semaine, où a été mesurée la probabilité de décès	52	Moreau 2011
L2_VD_Nb_semaines_PFS	Date T, en semaine, où a été mesurée la probabilité de décès ou rechute	35	Moreau 2011
L2_VD_Proba_OS	Probabilité de décès du bras	0,233	Moreau 2011
L2_VD_Proba_PFS	Probabilité de décès ou rechute du bras	0,5	Moreau 2011
Nb_Cycles_L1E_Mel_Ind		1	Cavo 2010
Nb_Cycles_L1E_VD_Cons		2	Cavo 2010
Nb_Cycles_L1E_VD_Ind		4	Cavo 2010
Nb_Cycles_L1E_VTD_Cons		2	Cavo 2010
Nb_Cycles_L1E_VTD_Ind		4	Cavo 2010
Nb_Cycles_L1NE_MP		9	Facon 2007
Nb_Cycles_L1NE_MPR		9	Palumbo 2012
Nb_Cycles_L1NE_MPT		9	Facon 2007
Nb_Cycles_L1NE_MPV		9	Mateos 2010
Nb_Cycles_L1NE_VD		8	Niesvizky 2011
Nb_Cycles_L2_MPV		9	Mateos 2010
Nb_Cycles_L2_VD		8	Moreau 2011
nPrev	Nombre de patients prévalents au 01/01/2012	17147	CNAMTS, Hypothèse REES
nPrev_L1E_av_TT	Nombre de patients prévalents en L1E avec traitement en cours	$nPrev_L1_av_TT * dEligible$	CNAMTS, Enquête MyMOSA
nPrev_L1E_ss_TT	Nombre de patients prévalents en L1E sans traitement en cours	$nPrev_L1_ss_TT * dEligible$	CNAMTS, Enquête MyMOSA
nPrev_L1NE_av_TT	Nombre de patients prévalents en L1NE avec	$nPrev_L1_av_TT * (1 - dEligible)$	CNAMTS, Enquête MyMOSA

Nom de la variable	Description	Valeur	Source
	traitement en cours		
nPrev_L1NE_ss_TT	Nombre de patients prévalents en L1NE sans traitement en cours	$nPrev_L1_ss_TT * (1 - dEligible)$	CNAMTS, Enquête MyMOSA
nPrev_L1_av_TT	Nombre de patients prévalents en L1 avec traitement en cours	$nPrev * dPrev_TT_en_cours * dPrev_L1_av_TT$	CNAMTS, Enquête MyMOSA
nPrev_L1_ss_TT	Nombre de patients prévalents en L1 sans traitement en cours	$nPrev * (1 - dPrev_TT_en_cours) * dPrev_L1_ss_TT$	CNAMTS, Enquête MyMOSA
nPrev_L2_av_TT	Nombre de patients prévalents en L2 et + avec traitement en cours	$nPrev * dPrev_TT_en_cours * (1 - dPrev_L1_av_TT) * dL2_Protocoles_retenus$	CNAMTS, Enquête MyMOSA
nPrev_L2_ss_TT	Nombre de patients prévalents en L2 et + sans traitement en cours	$nPrev * (1 - dPrev_TT_en_cours) * (1 - dPrev_L1_ss_TT) * dL2_Protocoles_retenus$	CNAMTS, Enquête MyMOSA
p65_75_ans	Probabilité que le patient ait entre 65 et 75 ans	d65_75_ans	CNAMTS, Enquête MyMOSA
pAb_Trait_L1E_Rev_Maint	Probabilité d'arrêter le traitement en L1E sous Rev en maintenance	$RateToProb(ProbToRate(0,5;tDMT_L1E_Rev_Maint_Evo[stage;1]);1)$	Etude E6172 – MM Tracker
pAb_Trait_L1E_Thal_Maint	Probabilité d'arrêter le traitement en L1E sous Thal en maintenance	$RateToProb(ProbToRate(0,5;tDMT_L1E_Thal_Maint[dDMT_L1E_M_Thal]*31/7);1)$	Ludwig 2012
pAb_Trait_L1NE_MPR_R	Probabilité d'arrêter le traitement en L1NE sous MPR R	$RateToProb(ProbToRate(0,5;tDMT_L1E_Rev_Maint_Evo[stage;1]);1)$	Etude E6172 – MM Tracker
pAb_Trait_L2_R	Probabilité d'arrêter le traitement en L2 sous R	$RateToProb(ProbToRate(0,5;tDMT_L2_Rev_Mono[dDMT_L2_R]*31/7);1)$	Richardson 2009
pAb_Trait_L2_RD	Probabilité d'arrêter le traitement en L2 sous RD	$RateToProb(ProbToRate(0,5;tDMT_L2_RD[dDMT_L2_RD]*31/7);1)$	Dimopoulos 2009

Nom de la variable	Description	Valeur	Source
		1/7);1)	
pDC_L1E_Rev_Post_VD	Probabilité de décès sous Rev après VD en L1E	dOS_L1E_Rev_Post_VD	Calcul REES
pDC_L1E_Rev_Post_VD_Inf	Probabilité de décès sous Rev après VD en L1E (borne inférieure)	RateToProb(ProbToRate(dOS_L1E_Post_VD_Rev_Inf;L1E_Rev_Post_VD_Nb_sem_OS_Inf);1)	Calcul REES
pDC_L1E_Rev_Post_VD_Sup	Probabilité de décès sous Rev après VD en L1E (borne supérieure)	RateToProb(ProbToRate(dOS_L1E_Post_VD_Rev_Sup;L1E_Rev_Post_VD_Nb_sem_OS_Sup);1)	Calcul REES
pDC_L1E_Rev_Post_VTD	Probabilité de décès à une semaine	RateToProb(ProbToRate(dOS_L1E_Post_VTD_Rev;L1E_Rev_Post_VTD_Nb_sem_OS);1)	Calcul REES
pDC_L1E_Surv_Post_VD	Probabilité de décès associée à la surveillance après VD	dOS_L1E_Surv_Post_VD	Calcul REES
pDC_L1E_Surv_Post_VD_Inf	Probabilité de décès associée à la surveillance après VD (borne inférieure)	RateToProb(ProbToRate(dOS_L1E_Surv_Post_VD_Inf;L1E_Surv_Post_VD_Nb_sem_OS_Inf);1)	Calcul REES
pDC_L1E_Surv_Post_VD_Sup	Probabilité de décès associée à la surveillance après VD (borne supérieure)	RateToProb(ProbToRate(dOS_L1E_Surv_Post_VD_Sup;L1E_Surv_Post_VD_Nb_sem_OS_Sup);1)	Calcul REES
pDC_L1E_Surv_Post_VTD	Probabilité de décès associée à la surveillance après VTD	RateToProb(ProbToRate(dOS_L1E_Post_VTD_Surv;L1E_Surv_Post_VTD_Nb_sem_OS);1)	Calcul REES
pDC_L1E_Thal_Post_VD	Probabilité de décès sous Thal après VD en L1E	dOS_L1E_Thal_Post_VD	Calcul REES
pDC_L1E_Thal_Post_VD_Inf	Probabilité de décès sous Thal après VD en L1E (borne inférieure)	RateToProb(ProbToRate(dOS_L1E_Thal_Post_VD_Inf;L1E_Thal_Post_VD_Nb_sem_OS_Inf);1)	Calcul REES

Nom de la variable	Description	Valeur	Source
pDC_L1E_Thal_Post_VD_Sup	Probabilité de décès sous Thal après VD en L1E (borne supérieure)	RateToProb(ProbToRate(dOS_L1E_Thal_Post_VD_Sup;L1E_Thal_Post_VD_Nb_sem_OS_Sup);1)	Calcul REES
pDC_L1E_Thal_Post_VTD	Probabilité de décès sous Thal après VTD en L1E	RateToProb(ProbToRate(dOS_L1E_Post_VTD_Thal;L1E_Thal_Post_VTD_Nb_sem_OS);1)	Calcul REES
pDC_L1E_VD	Probabilité de décès associée à VD en L1E	dOS_L1E_VD	Calcul REES
pDC_L1E_VD_Inf	Probabilité de décès associée à Vd en L1E (borne inférieure)	RateToProb(ProbToRate(dOS_L1E_VD_Inf;L1E_VD_Nb_semaines_OS_Inf);1)	Calcul REES
pDC_L1E_VD_Post_VD	Probabilité de décès sous VD après VD en L1E	dOS_VD_Post_VD	Calcul REES
pDC_L1E_VD_Post_VD_Inf	Probabilité de décès sous VD après VD en L1E (borne inférieure)	RateToProb(ProbToRate(dOS_L1E_VD_Post_VD_Inf;L1E_VD_Post_VD_Nb_sem_OS_Inf);1)	Calcul REES
pDC_L1E_VD_Post_VD_Sup	Probabilité de décès sous VD après VD en L1E (borne supérieure)	RateToProb(ProbToRate(dOS_L1E_VD_Post_VD_Sup;L1E_VD_Post_VD_Nb_sem_OS_Sup);1)	Calcul REES
pDC_L1E_VD_Post_VTD	Probabilité de décès sous VD après VTD en L1E	RateToProb(ProbToRate(dOS_L1E_VD_Post_VTD;L1E_VD_Post_VTD_Nb_sem_OS);1)	Calcul REES
pDC_L1E_VD_Sup	Probabilité de décès à une semaine	RateToProb(ProbToRate(dOS_L1E_VD_Sup;L1E_VD_Nb_semaines_OS_Sup);1)	Calcul REES
pDC_L1E_VTD	Probabilité de décès à une semaine	RateToProb(ProbToRate(dOS_L1E_VTD;L1E_VTD_Nb_semaines_OS);1)	Calcul REES
pDC_L1NE_MP	Probabilité de décès à une semaine	RateToProb(ProbToRate(dOS_L1NE_MP;L1NE_MP_Nb_semaines_OS);1)	Calcul REES

Nom de la variable	Description	Valeur	Source
		maines_OS);1)	
pDC_L1NE_MPR	Probabilité de décès à une semaine	RateToProb(ProbToRate(dOS_L1NE_MPR;L1NE_MPR_Nb_semaines_OS);1)	Calcul REES
pDC_L1NE_MPT	Probabilité de décès à une semaine	RateToProb(ProbToRate(dOS_L1NE_MPT;L1NE_MPT_Nb_semaines_OS);1)	Calcul REES
pDC_L1NE_MPV	Probabilité de décès à une semaine	RateToProb(ProbToRate(dOS_L1NE_MPV;L1NE_MPV_Nb_semaines_OS);1)	Calcul REES
pDC_L1NE_VD	Probabilité de décès à une semaine	RateToProb(ProbToRate(dOS_L1NE_VD;L1NE_VD_Nb_semaines_OS);1)	Calcul REES
pDC_L2_MPV	Probabilité de décès à une semaine	RateToProb(ProbToRate(dOS_L2_MPV;L2_MPV_Nb_semaines_OS);1)	Calcul REES
pDC_L2_R	Probabilité de décès à une semaine	RateToProb(ProbToRate(dOS_L2_R;L2_R_Nb_semaines_OS);1)	Calcul REES
pDC_L2_RD	Probabilité de décès à une semaine	RateToProb(ProbToRate(dOS_L2_RD;L2_RD_Nb_semaines_OS);1)	Calcul REES
pDC_L2_VD	Probabilité de décès à une semaine	RateToProb(ProbToRate(dOS_L2_VD;L2_VD_Nb_semaines_OS);1)	Calcul REES
pEligible	Probabilité que le patient nouvellement diagnostiqué soit éligible à l'autogreffe de cellules souches	dEligible	Enquête MyMOSA
pPFS_L1E_Rev_Post_VD	Probabilité de décès ou rechute sous Rev après VD en L1E	dPFS_L1E_Rev_Post_VD	Calcul REES
pPFS_L1E_Rev_Post_VD_Inf	Probabilité de décès ou rechute sous Rev après	RateToProb(ProbToRate(dPFS	Calcul REES

Nom de la variable	Description	Valeur	Source
	VD en L1E (borne inférieure)	$_L1E_Post_VD_Rev_Inf;L1E_Rev_Post_VD_Nb_sem_PFS_Inf);1)$	
pPFS_L1E_Rev_Post_VD_Sup	Probabilité de décès ou rechute sous Rev après VD en L1E (borne supérieure)	$RateToProb(ProbToRate(dPFS_L1E_Post_VD_Rev_Sup;L1E_Rev_Post_VD_Nb_sem_PFS_Sup);1)$	Calcul REES
pPFS_L1E_Rev_Post_VTD	Probabilité de décès ou de rechute à une semaine	$RateToProb(ProbToRate(dPFS_L1E_Post_VTD_Rev;L1E_Rev_Post_VTD_Nb_sem_PFS);1)$	Calcul REES
pPFS_L1E_Surv_Post_VD	Probabilité de décès ou rechute sous surveillance après VD L1E	dPFS_L1E_Surv_Post_VD	Calcul REES
pPFS_L1E_Surv_Post_VD_Inf		$RateToProb(ProbToRate(dPFS_L1E_Surv_Post_VD_Inf;L1E_Surv_Post_VD_Nb_sem_PFS_Inf);1)$	Calcul REES
pPFS_L1E_Surv_Post_VD_Sup	Probabilité de décès ou rechute associée à la surveillance après VD en L1E	$RateToProb(ProbToRate(dPFS_L1E_Surv_Post_VD_Sup;L1E_Surv_Post_VD_Nb_sem_PFS_Sup);1)$	Calcul REES
pPFS_L1E_Surv_Post_VTD	Probabilité de décès ou de rechute à une semaine	$RateToProb(ProbToRate(dPFS_L1E_Post_VTD_Surv;L1E_Surv_Post_VTD_Nb_sem_PFS);1)$	Calcul REES
pPFS_L1E_Thal_Post_VD	Probabilité de décès ou rechute sous Thal après VD en L1E	dPFS_L1E_Thal_Post_VD	Calcul REES
pPFS_L1E_Thal_Post_VD_Inf	Probabilité de décès ou rechute sous Thal après VD en L1E (borne inférieure)	$RateToProb(ProbToRate(dPFS_L1E_Thal_Post_VD_Inf;L1E_Thal_Post_VD_Nb_sem_PFS_Inf);1)$	Calcul REES
pPFS_L1E_Thal_Post_VD_Sup	Probabilité de décès ou rechute sous Thal après VD en L1E (borne supérieure)	$RateToProb(ProbToRate(dPFS_L1E_Thal_Post_VD_Sup;L1E_Thal_Post_VD_Nb_sem_PFS_Sup);1)$	Calcul REES

Nom de la variable	Description	Valeur	Source
		_Sup);1)	
pPFS_L1E_Thal_Post_VTD	Probabilité de décès ou de rechute à une semaine	RateToProb(ProbToRate(dPFS_L1E_Post_VTD_Thal;L1E_Thal_Post_VTD_Nb_sem_PFS);1)	Calcul REES
pPFS_L1E_VD	Probabilité de décès ou rechute sous VD en L1E	dPFS_L1E_VD	Calcul REES
pPFS_L1E_VD_Inf	Probabilité de décès ou rechute associée à VD en L1E (borne inférieure)	RateToProb(ProbToRate(dPFS_L1E_VD_Inf;L1E_VD_Nb_semaines_PFS_Inf);1)	Calcul REES
pPFS_L1E_VD_Post_VD	Probabilité de décès ou rechute sous VD après VD en L1E	dPFS_L1E_VD_Post_VD	Calcul REES
pPFS_L1E_VD_Post_VD_Inf	Probabilité de décès ou rechute sous VD après VD en L1E (borne inférieure)	RateToProb(ProbToRate(dPFS_L1E_VD_Post_VD_Inf;L1E_VD_Post_VD_Nb_sem_PFS_Inf);1)	Calcul REES
pPFS_L1E_VD_Post_VD_Sup	Probabilité de décès ou rechute sous VD après VD en L1E (borne supérieure)	RateToProb(ProbToRate(dPFS_L1E_VD_Post_VD_Sup;L1E_VD_Post_VD_Nb_sem_PFS_Sup);1)	Calcul REES
pPFS_L1E_VD_Post_VTD	Probabilité de décès ou rechute sous VD après VTD en L1E	RateToProb(ProbToRate(dPFS_L1E_VD_Post_VTD;L1E_VD_Post_VTD_Nb_sem_PFS);1)	Calcul REES
pPFS_L1E_VD_Sup	Probabilité de décès ou de rechute à une semaine	RateToProb(ProbToRate(dPFS_L1E_VD_Sup;L1E_VD_Nb_semaines_PFS_Sup);1)	Calcul REES
pPFS_L1E_VTD	Probabilité de décès ou de rechute à une semaine	RateToProb(ProbToRate(dPFS_L1E_VTD;L1E_VTD_Nb_semaines_PFS);1)	Calcul REES
pPFS_L1NE_MP	Probabilité de décès ou de rechute à une semaine	RateToProb(ProbToRate(dPFS_L1NE_MP;L1NE_MP_Nb_semaines_PFS);1)	Calcul REES
pPFS_L1NE_MPR	Probabilité de décès ou de rechute à une	RateToProb(ProbToRate(dPFS	Calcul REES

Nom de la variable	Description	Valeur	Source
	semaine	$_L1NE_MPR;L1NE_MPR_Nb_semaines_PFS);1)$	
pPFS_L1NE_MPT	Probabilité de décès ou de rechute à une semaine	$RateToProb(ProbToRate(dPFS_L1NE_MPT;L1NE_MPT_Nb_semaines_PFS);1)$	Calcul REES
pPFS_L1NE_MPV	Probabilité de décès ou de rechute à une semaine	$RateToProb(ProbToRate(dPFS_L1NE_MPV;L1NE_MPV_Nb_semaines_PFS);1)$	Calcul REES
pPFS_L1NE_VD	Probabilité de décès ou de rechute à une semaine	$RateToProb(ProbToRate(dPFS_L1NE_VD;L1NE_VD_Nb_semaines_PFS);1)$	Calcul REES
pPFS_L2_MPV	Probabilité de décès ou de rechute à une semaine	$RateToProb(ProbToRate(dPFS_L2_MPV;L2_MPV_Nb_semaines_PFS);1)$	Calcul REES
pPFS_L2_R	Probabilité de décès ou de rechute à une semaine	$RateToProb(ProbToRate(dPFS_L2_R;L2_R_Nb_semaines_PFS);1)$	Calcul REES
pPFS_L2_RD	Probabilité de décès ou de rechute à une semaine	$RateToProb(ProbToRate(dPFS_L2_RD;L2_RD_Nb_semaines_PFS);1)$	Calcul REES
pPFS_L2_VD	Probabilité de décès ou de rechute à une semaine	$RateToProb(ProbToRate(dPFS_L2_VD;L2_VD_Nb_semaines_PFS);1)$	Calcul REES
pRech_L1E_Rev_Post_VD	Probabilité de rechute sous Rev après VD en L1E	$pPFS_L1E_Rev_Post_VD-pDC_L1E_Rev_Post_VD$	Calcul REES
pRech_L1E_Rev_Post_VTD	Probabilité de rechute à une semaine	$pPFS_L1E_Rev_Post_VTD-pDC_L1E_Rev_Post_VTD$	Calcul REES
pRech_L1E_Surv_Post_VD	Probabilité de rechute sous surveillance après VD en L1E	$pPFS_L1E_Surv_Post_VD-pDC_L1E_Surv_Post_VD$	Calcul REES
pRech_L1E_Surv_Post_VTD	Probabilité de rechute à une semaine	$pPFS_L1E_Surv_Post_VTD-pDC_L1E_Surv_Post_VTD$	Calcul REES

Nom de la variable	Description	Valeur	Source
pRech_L1E_Thal_Post_VD	Probabilité de rechute sous Thal après VD en L1E	pPFS_L1E_Thal_Post_VD- pDC_L1E_Thal_Post_VD	Calcul REES
pRech_L1E_Thal_Post_VTD	Probabilité de rechute à une semaine	pPFS_L1E_Thal_Post_VTD- pDC_L1E_Thal_Post_VTD	Calcul REES
pRech_L1E_VD	Probabilité de rechute à une semaine	pPFS_L1E_VD-pDC_L1E_VD	Calcul REES
pRech_L1E_VD_Post_VD	Probabilité de rechute sous VD après VD en L1E	pPFS_L1E_VD_Post_VD- pDC_L1E_VD_Post_VD	Calcul REES
pRech_L1E_VD_Post_VTD	Probabilité de rechute sous VD après VTD en L1E	pPFS_L1E_VD_Post_VTD- pDC_L1E_VD_Post_VTD	Calcul REES
pRech_L1E_VTD	Probabilité de rechute à une semaine	pPFS_L1E_VTD-pDC_L1E_VTD	Calcul REES
pRech_L1NE_MP	Probabilité de rechute à une semaine	pPFS_L1NE_MP- pDC_L1NE_MP	Calcul REES
pRech_L1NE_MPR	Probabilité de rechute à une semaine	pPFS_L1NE_MPR- pDC_L1NE_MPR	Calcul REES
pRech_L1NE_MPT	Probabilité de rechute à une semaine	pPFS_L1NE_MPT- pDC_L1NE_MPT	Calcul REES
pRech_L1NE_MPV	Probabilité de rechute à une semaine	pPFS_L1NE_MPV- pDC_L1NE_MPV	Calcul REES
pRech_L1NE_VD	Probabilité de rechute à une semaine	pPFS_L1NE_VD- pDC_L1NE_VD	Calcul REES
pRech_L2_MPV	Probabilité de rechute à une semaine	pPFS_L2_MPV-pDC_L2_MPV	Calcul REES
pRech_L2_R	Probabilité de rechute à une semaine	pPFS_L2_R-pDC_L2_R	Calcul REES
pRech_L2_RD	Probabilité de rechute à une semaine	pPFS_L2_RD-pDC_L2_RD	Calcul REES
pRech_L2_VD	Probabilité de rechute à une semaine	pPFS_L2_VD-pDC_L2_VD	Calcul REES

20.3. *Variables de sortie*

 Dépenses V L1

 Dépenses T L1

Dépenses R L1

Dépenses Autres L1

Dépenses V L2

Dépenses T L2

Dépenses R L2

Dépenses Autres L2

21. Annexe 7 : Distributions de probabilités

21.1. *Distribution de probabilités utilisées*

Loi uniforme sur [a ; b] : $f(x) = \begin{cases} \frac{1}{b-a} \\ 0 \end{cases}$

Loi Beta ($\alpha ; \beta$) : $f(x) = \frac{\Gamma(\alpha + \beta)}{\Gamma(\alpha)\Gamma(\beta)} x^{\alpha-1} (1-x)^{\beta-1}$

Loi de Dirichlet ($\alpha_1, \alpha_2, \dots, \alpha_n$) : $p_j = \frac{x_j}{\sum_1^k x_i}$ avec $f(x_i) = \frac{x_i^{\alpha_i-1} e^{-x_i}}{\Gamma(\alpha_i)}$

21.2. *Table des distributions de probabilités*

Code des distributions	Libellés	Type	Paramètre 1	Paramètre 2
dEligible	Distribution de la probabilité d'être éligible à l'autogreffe de cellules souches	Beta	1479	4905
dParts_marche_L2	Distribution associée aux parts de marché chez les patients non-éligibles à l'autogreffe de cellules souches	Dirichlet	List(1181;534;354;254)	
dOS_L1E_VD_Sup	Distribution associée à la probabilité de décès de VD en L1E	Beta	L1E_VD_Proba_OS_Sup*L1E_VD_Nb_patients_bras_OS_Sup	(1-L1E_VD_Proba_OS_Sup)*L1E_VD_Nb_patients_bras_OS_Sup
dPFS_L1E_VD_Sup	Distribution associée à la probabilité de décès ou rechute de VD en L1E	Beta	L1E_VD_Proba_PFS_Sup*L1E_VD_Nb_patients_bras_PFS_Sup	(1-L1E_VD_Proba_PFS_Sup)*L1E_VD_Nb_patients_bras_PFS_Sup

Code des distributions	Libellés	Type	Paramètre 1	Paramètre 2
dOS_L1E_VTD	Distribution associée à la probabilité de décès de VTD en L1E	Beta	$L1E_VTD_Proba_OS * L1E_VTD_Nb_patients_bras_OS$	$(1 - L1E_VTD_Proba_OS) * L1E_VTD_Nb_patients_bras_OS$
dPFS_L1E_VTD	Distribution associée à la probabilité de décès ou rechute de VTD en L1E	Beta	$L1E_VTD_Proba_PFS * L1E_VTD_Nb_patients_bras_PFS$	$(1 - L1E_VTD_Proba_PFS) * L1E_VTD_Nb_patients_bras_PFS$
dOS_L1E_Post_VTD_Rev	Distribution associée à la probabilité de décès de Rev maintenance en L1E	Beta	$(L1E_Rev_Post_VTD_Proba_OS * L1E_Rev_Post_VTD_HR_OS) * L1E_Rev_Post_VTD_Nb_pat_OS$	$(1 - L1E_Rev_Post_VTD_Proba_OS * L1E_Rev_Post_VTD_HR_OS) * L1E_Rev_Post_VTD_Nb_pat_OS$
dPFS_L1E_Post_VTD_Rev	Distribution associée à la probabilité de décès ou rechute de Rev maintenance en L1E	Beta	$(L1E_Rev_Post_VTD_Proba_PFS * L1E_Rev_Post_VTD_HR_PFS) * L1E_Rev_Post_VTD_Nb_pat_PFS$	$(1 - L1E_Rev_Post_VTD_Proba_PFS * L1E_Rev_Post_VTD_HR_PFS) * L1E_Rev_Post_VTD_Nb_pat_PFS$
dOS_L1E_Post_VTD_Thal	Distribution associée à la probabilité de décès de Thal maintenance en L1E	Beta	$(L1E_Thal_Post_VTD_Proba_OS * L1E_Thal_Post_VTD_HR_OS) * L1E_Thal_Post_VTD_Nb_pat_OS$	$(1 - L1E_Thal_Post_VTD_Proba_OS * L1E_Thal_Post_VTD_HR_OS) * L1E_Thal_Post_VTD_Nb_pat_OS$
dPFS_L1E_Post_VTD_Thal	Distribution associée à la probabilité de décès ou rechute de Thal maintenance en L1E	Beta	$(L1E_Thal_Post_VTD_Proba_PFS * L1E_Thal_Post_VTD_HR_PFS) * L1E_Thal_Post_VTD_Nb_pat_PFS$	$(1 - L1E_Thal_Post_VTD_Proba_PFS * L1E_Thal_Post_VTD_HR_PFS) * L1E_Thal_Post_VTD_Nb_pat_PFS$
dOS_L1E_Post_VTD_Surv	Distribution associée à la probabilité de décès en surveillance en L1E	Beta	$L1E_Surv_Post_VTD_Proba_OS * L1E_Surv_Post_VTD_Nb_pat_OS$	$(1 - L1E_Surv_Post_VTD_Proba_OS) * L1E_Surv_Post_VTD_Nb_pat_OS$
dPFS_L1E_Post_VTD_Surv	Distribution associée à la probabilité de décès ou rechute en surveillance en L1E	Beta	$L1E_Surv_Post_VTD_Proba_PFS * L1E_Surv_Post_VTD_Nb_pat_PFS$	$(1 - L1E_Surv_Post_VTD_Proba_PFS) * L1E_Surv_Post_VTD_Nb_pat_PFS$
dOS_L1NE_MP	Distribution associée à la probabilité de décès de MP en L1NE	Beta	$L1NE_MP_Proba_OS * L1NE_MP_Nb_patients_bras_OS$	$(1 - L1NE_MP_Proba_OS) * L1NE_MP_Nb_patients_bras_OS$
dPFS_L1NE_MP	Distribution associée à la probabilité de décès ou rechute de MP en L1NE	Beta	$L1NE_MP_Proba_PFS * L1NE_MP_Nb_patients_bras_PFS$	$(1 - L1NE_MP_Proba_PFS) * L1NE_MP_Nb_patients_bras_PFS$

Code des distributions	Libellés	Type	Paramètre 1	Paramètre 2
dOS_L1NE_MPR	Distribution associée à la probabilité de décès de MPR-R en L1NE	Beta	$L1NE_MPR_Proba_OS * L1NE_MPR_Nb_patients_bras_OS$	$(1 - L1NE_MPR_Proba_OS) * L1NE_MPR_Nb_patients_bras_OS$
dPFS_L1NE_MPR	Distribution associée à la probabilité de décès ou rechute de MPR-R en L1NE	Beta	$L1NE_MPR_Proba_PFS * L1NE_MPR_Nb_patients_bras_PFS$	$(1 - L1NE_MPR_Proba_PFS) * L1NE_MPR_Nb_patients_bras_PFS$
dOS_L1NE_MPT	Distribution associée à la probabilité de décès de MPT en L1NE	Beta	$L1NE_MPT_Proba_OS * L1NE_MPT_Nb_patients_bras_OS$	$(1 - L1NE_MPT_Proba_OS) * L1NE_MPT_Nb_patients_bras_OS$
dPFS_L1NE_MPT	Distribution associée à la probabilité de décès ou rechute de MPT en L1NE	Beta	$L1NE_MPT_Proba_PFS * L1NE_MPT_Nb_patients_bras_PFS$	$(1 - L1NE_MPT_Proba_PFS) * L1NE_MPT_Nb_patients_bras_PFS$
dOS_L1NE_MPV	Distribution associée à la probabilité de décès de MPV en L1NE	Beta	$L1NE_MPV_Proba_OS * L1NE_MPV_Nb_patients_bras_OS$	$(1 - L1NE_MPV_Proba_OS) * L1NE_MPV_Nb_patients_bras_OS$
dPFS_L1NE_MPV	Distribution associée à la probabilité de décès ou rechute de MPV en L1NE	Beta	$L1NE_MPV_Proba_PFS * L1NE_MPV_Nb_patients_bras_PFS$	$(1 - L1NE_MPV_Proba_PFS) * L1NE_MPV_Nb_patients_bras_PFS$
dOS_L1NE_VD	Distribution associée à la probabilité de décès de VD en L1NE	Beta	$L1NE_VD_Proba_OS * L1NE_VD_Nb_patients_bras_OS$	$(1 - L1NE_VD_Proba_OS) * L1NE_VD_Nb_patients_bras_OS$
dPFS_L1NE_VD	Distribution associée à la probabilité de rechute ou de décès de VD en L1NE	Beta	$L1NE_VD_Proba_PFS * L1NE_VD_Nb_patients_bras_PFS$	$(1 - L1NE_VD_Proba_PFS) * L1NE_VD_Nb_patients_bras_PFS$
dOS_L2_MPV	Distribution associée à la probabilité de décès de MPV en L2 et suivantes	Beta	$(L2_MPV_Proba_OS * L2_MPV_Coeff_OS) * L2_MPV_Nb_patients_bras_OS$	$(1 - L2_MPV_Proba_OS * L2_MPV_Coeff_OS) * L2_MPV_Nb_patients_bras_OS$
dPFS_L2_MPV	Distribution associée à la probabilité de décès ou rechute de MPV en L2 et suivantes	Beta	$(L2_MPV_Proba_PFS * L2_MPV_Coeff_PFS) * L2_MPV_Nb_patients_bras_PFS$	$(1 - L2_MPV_Proba_PFS * L2_MPV_Coeff_PFS) * L2_MPV_Nb_patients_bras_PFS$
dOS_L2_R	Distribution associée à la probabilité de décès de R en L2 et suivantes	Beta	$L2_R_Proba_OS * L2_R_Nb_patients_bras_OS$	$(1 - L2_R_Proba_OS) * L2_R_Nb_patients_bras_OS$

Code des distributions	Libellés	Type	Paramètre 1	Paramètre 2
dPFS_L2_R	Distribution associée à la probabilité de décès ou rechute de R en L2 et suivantes	Beta	$L2_R_Proba_PFS * L2_R_Nb_patients_bras_PFS$	$(1 - L2_R_Proba_PFS) * L2_R_Nb_patients_bras_PFS$
dOS_L2_RD	Distribution associée à la probabilité de décès de RD en L2 et suivantes	Beta	$L2_RD_Proba_OS * L2_RD_Nb_patients_bras_OS$	$(1 - L2_RD_Proba_OS) * L2_RD_Nb_patients_bras_OS$
dPFS_L2_RD	Distribution associée à la probabilité de décès ou rechute de RD en L2 et suivantes	Beta	$L2_RD_Proba_PFS * L2_RD_Nb_patients_bras_PFS$	$(1 - L2_RD_Proba_PFS) * L2_RD_Nb_patients_bras_PFS$
dOS_L2_VD	Distribution associée à la probabilité de décès de VD en L2 et suivantes	Beta	$L2_VD_Proba_OS * L2_VD_Nb_patients_bras_OS$	$(1 - L2_VD_Proba_OS) * L2_VD_Nb_patients_bras_OS$
dPFS_L2_VD	Distribution associée à la probabilité de décès ou rechute de VD en L2 et suivantes	Beta	$L2_VD_Proba_PFS * L2_VD_Nb_patients_bras_PFS$	$(1 - L2_VD_Proba_PFS) * L2_VD_Nb_patients_bras_PFS$
dL1E_Cons	Distribution associée à la probabilité d'aller en consolidation après IG	Beta	284+147	282+123
dL1E_Cons_Ent	Distribution associée à la probabilité d'avoir un traitement d'entretien après consolidation	Beta	147	284
dL1E_NoCons_Ent	Distribution associée à la probabilité d'avoir un traitement d'entretien sans avoir eu de consolidation	Beta	123	282
dL1E_Maint	Distribution associée aux parts de marché en maintenance après greffe	Dirichlet	List(41;35;7)	
dParts_marche_L1NE	Distribution associée aux parts de marché de L1NE	Dirichlet	List(566;491;205;149)	
dL1E_IG	Distribution associée aux parts de marché en L1E	Dirichlet	List(312;307;104)	
dL1E_Cons_Ent_Evo	Distribution associée à la probabilité d'avoir un traitement d'entretien après consolidation (Evolution dans le temps)	Beta	tParam_L1E_Ent[_stage;1]	tParam_L1E_Ent[_stage;2]
dL1E_NoCons_Ent_Evo	Distribution associée à la probabilité d'avoir un traitement d'entretien sans avoir eu de consolidation (Evolution dans le temps)	Beta	tParam_L1E_Ent[_stage;3]	tParam_L1E_Ent[_stage;4]

Code des distributions	Libellés	Type	Paramètre 1	Paramètre 2
dL1E_R_Maint_Evo	Distribution associée à la probabilité de recevoir Rev en entretien (Evolution dans le temps)	Beta	tParam_L1E_Rev_Ent[_stage;1]	tParam_L1E_Rev_Ent[_stage;2]
dPrev_TT_en_cours	Part des patients prévalents avec traitement en cours	Beta	7183	10766-7183
dPrev_L1_ss_TT	Part des patients sans traitement qui sont en L1	Beta	2427	792
dPrev_L1_av_TT	Part des patients avec traitement en cours qui sont en L1	Beta	2948	4179
dDMT_L1E_M_Rev	Distribution associée à la durée médiane de traitement de Revlimid en maintenance	Uniform	1	10000
dDMT_L1E_M_Thal	Distribution associée à la durée médiane de traitement des patients sous thalidomide en entretien après greffe	Uniform	1	10000
dDMT_L1NE_MPR_R	Distribution associée à la durée médiane de traitement de MPR R	Uniform	1	10000
dDMT_L2_RD	Distribution associée à la durée médiane de traitement de RD	Uniform	1	10000
dDMT_L2_R	Distribution associée à la durée médiane de traitement de MPR R	Uniform	1	10000
dOS_L1E_VD_Inf	Probabilité de décès pour VD en L1E (borne inf loi uniforme)	Beta	L1E_VD_Proba_OS_Inf*L1E_VD_Nb_patients_bras_OS_Inf	(1-L1E_VD_Proba_OS_Inf)*L1E_VD_Nb_patients_bras_OS_Inf
dPFS_L1E_VD_Inf	Probabilité de décès ou rechute associée à VD en L1E (borne inférieure)	Beta	L1E_VD_Proba_PFS_Inf*L1E_VD_Nb_patients_bras_PFS_Inf	(1-L1E_VD_Proba_PFS_Inf)*L1E_VD_Nb_patients_bras_PFS_Inf
dOS_L1E_VD	Distribution associée à la probabilité de décès de VD en L1E	Uniform	Min(pDC_L1E_VD_Sup;pDC_L1E_VD_Inf)	Max(pDC_L1E_VD_Sup;pDC_L1E_VD_Inf)
dPFS_L1E_VD	Distribution associée à la probabilité de décès ou rechute sous VD en L1E	Uniform	Min(pPFS_L1E_VD_Sup;pPFS_L1E_VD_Inf)	Max(pPFS_L1E_VD_Sup;pPFS_L1E_VD_Inf)
dOS_L1E_Surv_Post_VD_Inf	Distribution associée à la probabilité de décès en surveillance post VD	Beta	L1E_Surv_Post_VD_Proba_OS_Inf*L1E_Surv_Post_VD_Nb_pat_OS_Inf	(1-L1E_Surv_Post_VD_Proba_OS_Inf)*L1E_Surv_Post_VD_Nb_pat_OS_Inf
dOS_L1E_Surv_Post_VD_Sup	Distribution associée la probabilité de décès en surveillance après VD (borne inférieure)	Beta	L1E_Surv_Post_VD_Proba_OS_Sup*L1E_Surv_Post_VD_Nb_pat_OS_Sup	(1-L1E_Surv_Post_VD_Proba_OS_Su

Code des distributions	Libellés	Type	Paramètre 1	Paramètre 2
				p)*L1E_Surv_Post_VD_Nb_pat_O S_Sup
dOS_L1E_Surv_Post_VD	Distribution associée à la probabilité de décès sous surveillance en L1E après VD	Uniform	pDC_L1E_Surv_Post_VD_Sup	pDC_L1E_Surv_Post_VD_Inf
dPFS_L1E_Surv_Post_VD_Inf	Distribution associée à la probabilité de décès ou rechute sous surveillance après VD en L1E (borne inférieure)	Beta	L1E_Surv_Post_VD_Proba_PFS_Inf* L1E_Surv_Post_VD_Nb_pat_PFS_Inf	(1- L1E_Surv_Post_VD_Proba_PFS_Inf) *L1E_Surv_Post_VD_Nb_pat_PFS_Inf
dPFS_L1E_Surv_Post_VD_Sup	Distribution associée à la probabilité de décès ou rechute sous surveillance après VD en L1E (borne supérieure)	Beta	L1E_Surv_Post_VD_Proba_PFS_Sup* L1E_Surv_Post_VD_Nb_pat_PFS_Sup	(1- L1E_Surv_Post_VD_Proba_PFS_Sup) *L1E_Surv_Post_VD_Nb_pat_PFS_Sup
dPFS_L1E_Surv_Post_VD	Distribution associée à la probabilité de décès ou rechute en surveillance après VD en L1E	Uniform	pPFS_L1E_Surv_Post_VD_Sup	pPFS_L1E_Surv_Post_VD_Inf
dOS_L1E_Post_VD_Rev_Inf	Distribution associée à la probabilité de décès sous Revlimid après VD en L1E	Beta	(L1E_Rev_Post_VD_Proba_OS_Inf* L1E_Rev_Post_VD_HR_OS_Inf)*L1E_Rev_Post_VD_Nb_pat_OS_Inf	(1- L1E_Rev_Post_VD_Proba_OS_Inf* L1E_Rev_Post_VD_HR_OS_Inf)*L1E_Rev_Post_VD_Nb_pat_OS_Inf
dPFS_L1E_Post_VD_Rev_Inf	Distribution associée à la probabilité de décès ou rechute sous Rev après VD en L1E (borne inférieure)	Beta	(L1E_Rev_Post_VD_Proba_PFS_Inf* L1E_Rev_Post_VD_HR_PFS_Inf)*L1E_Rev_Post_VD_Nb_pat_PFS_Inf	(1- L1E_Rev_Post_VD_Proba_PFS_Inf* L1E_Rev_Post_VD_HR_PFS_Inf)* L1E_Rev_Post_VD_Nb_pat_PFS_Inf
dOS_L1E_Post_VD_Rev_Sup	Distribution associée à la probabilité de décès sous Rev après VD en L1E (borne supérieure)	Beta	(L1E_Rev_Post_VD_Proba_OS_Sup* L1E_Rev_Post_VD_HR_OS_Sup)*L1E_Rev_Post_VD_Nb_pat_OS_Sup	(1- L1E_Rev_Post_VD_Proba_OS_Sup* L1E_Rev_Post_VD_HR_OS_Sup)* L1E_Rev_Post_VD_Nb_pat_OS_Sup
dPFS_L1E_Post_VD_Rev_Sup	Distribution associée à la probabilité de décès ou rechute sous Rev après VD en L1E (borne supérieure)	Beta	(L1E_Rev_Post_VD_Proba_PFS_Sup* L1E_Rev_Post_VD_HR_PFS_Sup)*L1E_Rev_Post_VD_Nb_pat_PFS_Sup	(1- L1E_Rev_Post_VD_Proba_PFS_Sup* L1E_Rev_Post_VD_HR_PFS_Sup)* L1E_Rev_Post_VD_Nb_pat_PFS_Sup
dOS_L1E_Rev_Post_VD	Distribution associée à la probabilité de décès sous Rev après VD en L1E	Uniform	pDC_L1E_Rev_Post_VD_Sup	pDC_L1E_Rev_Post_VD_Inf

Code des distributions	Libellés	Type	Paramètre 1	Paramètre 2
dPFS_L1E_Rev_Post_VD	Distribution associée à la probabilité de décès ou rechute sous Rev après VD en L1E	Uniform	pPFS_L1E_Rev_Post_VD_Sup	pPFS_L1E_Rev_Post_VD_Inf
dOS_L1E_Thal_Post_VD_Inf	Distribution associée à la probabilité de décès sous Thal après VD en L1E (borne inférieure)	Beta	$(L1E_Thal_Post_VD_Proba_OS_Inf * L1E_Thal_Post_VD_HR_OS_Inf) * L1E_Thal_Post_VD_Nb_pat_OS_Inf$	$(1 - L1E_Thal_Post_VD_Proba_OS_Inf * L1E_Thal_Post_VD_HR_OS_Inf) * L1E_Thal_Post_VD_Nb_pat_OS_Inf$
dOS_L1E_Thal_Post_VD_Sup	Distribution associée à la probabilité de décès sous Thal après VD en L1E (borne supérieure)	Beta	$(L1E_Thal_Post_VD_Proba_OS_Sup * L1E_Thal_Post_VD_HR_OS_Sup) * L1E_Thal_Post_VD_Nb_pat_OS_Sup$	$(1 - L1E_Thal_Post_VD_Proba_OS_Sup * L1E_Thal_Post_VD_HR_OS_Sup) * L1E_Thal_Post_VD_Nb_pat_OS_Sup$
dPFS_L1E_Thal_Post_VD_Inf	Distribution associée à la probabilité de décès ou rechute sous Thal après VD en L1E (borne inférieure)	Beta	$(L1E_Thal_Post_VD_Proba_PFS_Inf * L1E_Thal_Post_VD_HR_PFS_Inf) * L1E_Thal_Post_VD_Nb_pat_PFS_Inf$	$(1 - L1E_Thal_Post_VD_Proba_PFS_Inf * L1E_Thal_Post_VD_HR_PFS_Inf) * L1E_Thal_Post_VD_Nb_pat_PFS_Inf$
dPFS_L1E_Thal_Post_VD_Sup	Distribution associée à la probabilité de décès ou rechute sous Thal après VD en L1 (borne supérieure)	Beta	$(L1E_Thal_Post_VD_Proba_PFS_Sup * L1E_Thal_Post_VD_HR_PFS_Sup) * L1E_Thal_Post_VD_Nb_pat_PFS_Sup$	$(1 - L1E_Thal_Post_VD_Proba_PFS_Sup * L1E_Thal_Post_VD_HR_PFS_Sup) * L1E_Thal_Post_VD_Nb_pat_PFS_Sup$
dOS_L1E_Thal_Post_VD	Distribution associée à la probabilité de décès sous Thal après VD en L1E	Uniform	pDC_L1E_Thal_Post_VD_Sup	pDC_L1E_Thal_Post_VD_Inf
dPFS_L1E_Thal_Post_VD	Distribution associée à la probabilité de décès ou rechute sous Thal après VD en L1E	Uniform	pPFS_L1E_Thal_Post_VD_Sup	pPFS_L1E_Thal_Post_VD_Inf
dOS_L1E_VD_Post_VTD	Distribution associée à la probabilité de décès sous VD après VTD en L1E	Beta	$(L1E_VD_Post_VTD_Proba_OS * L1E_VD_Post_VTD_HR_OS) * L1E_VD_Post_VTD_Nb_pat_OS$	$(1 - L1E_VD_Post_VTD_Proba_OS * L1E_VD_Post_VTD_HR_OS) * L1E_VD_Post_VTD_Nb_pat_OS$
dPFS_L1E_VD_Post_VTD	Distribution associée à la probabilité de décès ou rechute sous VD après VTD en L1E	Beta	$(L1E_VD_Post_VTD_Proba_PFS * L1E_VD_Post_VTD_HR_PFS) * L1E_VD_Post_VTD_Nb_pat_PFS$	$(1 - L1E_VD_Post_VTD_Proba_PFS * L1E_VD_Post_VTD_HR_PFS) * L1E_VD_Post_VTD_Nb_pat_PFS$

Code des distributions	Libellés	Type	Paramètre 1	Paramètre 2
dOS_L1E_VD_Post_VD_Inf	Distribution associée à la probabilité de décès sous VD après VD en L1E (borne inférieure)	Beta	$(L1E_VD_Post_VD_Proba_OS_Inf * L1E_VD_Post_VD_HR_OS_Inf) * L1E_VD_Post_VD_Nb_pat_OS_Inf$	$(1 - L1E_VD_Post_VD_Proba_OS_Inf * L1E_VD_Post_VD_HR_OS_Inf) * L1E_VD_Post_VD_Nb_pat_OS_Inf$
dOS_L1E_VD_Post_VD_Sup	Distribution associée à la probabilité de décès sous VD après VD en L1E (borne supérieure)	Beta	$(L1E_VD_Post_VD_Proba_OS_Sup * L1E_VD_Post_VD_HR_OS_Sup) * L1E_VD_Post_VD_Nb_pat_OS_Sup$	$(1 - L1E_VD_Post_VD_Proba_OS_Sup * L1E_VD_Post_VD_HR_OS_Sup) * L1E_VD_Post_VD_Nb_pat_OS_Sup$
dPFS_L1E_VD_Post_VD_Inf	Distribution associée à la probabilité de décès ou rechute sous VD après VD en L1E (borne inférieure)	Beta	$(L1E_VD_Post_VD_Proba_PFS_Inf * L1E_VD_Post_VD_HR_PFS_Inf) * L1E_VD_Post_VD_Nb_pat_PFS_Inf$	$(1 - L1E_VD_Post_VD_Proba_PFS_Inf * L1E_VD_Post_VD_HR_PFS_Inf) * L1E_VD_Post_VD_Nb_pat_PFS_Inf$
dPFS_L1E_VD_Post_VD_Sup	Distribution associée à la probabilité de décès ou rechute sous VD après VD en L1E (borne supérieure)	Beta	$(L1E_VD_Post_VD_Proba_PFS_Sup * L1E_VD_Post_VD_HR_PFS_Sup) * L1E_VD_Post_VD_Nb_pat_PFS_Sup$	$(1 - L1E_VD_Post_VD_Proba_PFS_Sup * L1E_VD_Post_VD_HR_PFS_Sup) * L1E_VD_Post_VD_Nb_pat_PFS_Sup$
dOS_VD_Post_VD	Distribution associée à la probabilité de décès sous VD après VD en L1E	Uniform	pDC_L1E_VD_Post_VD_Sup	pDC_L1E_VD_Post_VD_Inf
dPFS_L1E_VD_Post_VD	Distribution associée à la probabilité de décès ou rechute sous VD après VD en L1E	Uniform	pPFS_L1E_VD_Post_VD_Sup	pPFS_L1E_VD_Post_VD_Inf
dL1NE_Protocole_retenus	Distribution associée à la probabilité d'avoir l'un des protocoles retenus en L1NE	Beta	149+566+491+205	133
dL2_Protocoles_retenus	Distribution associée à la probabilité d'avoir l'un des protocoles retenus en L2 et +	Beta	2323	1161
dL1E_IGCM	Distribution associée à la répartition des patients prévalents de L1 avec greffe entre l'induction, la consolidation et la maintenance	Dirichlet	List(629;86;146)	
dL1NE_V_hebdo	Distribution associée à la proportion de patients sous VD avec Velcade en hebdo	Beta	56	149
dL2_V_Hebdo	Distribution associée à l'utilisation de Velcade Hebdo dans VD en L2	Beta	36	498
dL1E_V_hebdo	Distribution associée à Velcade en hebdo en L1E	Beta	111	201

21.3. Analyse de Monte-Carlo : Mode d'emploi TreeAge

Creating distributions

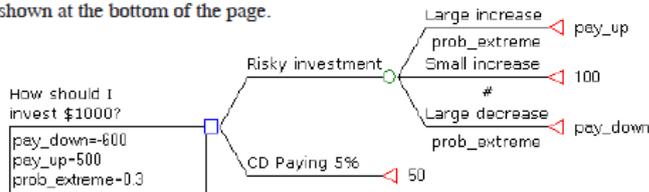
This section describes the basic steps for performing probabilistic sensitivity analysis:

- Define distributions for your parameters;
- Use the distributions in the tree;
- Run a Monte Carlo simulation, to repeatedly: A) sample from distributions and B) recalculate expected values.

As detailed in the previous chapters on performing deterministic, *n*-way sensitivity analysis in TreeAge Pro, parameters targeted for analysis must be defined using variables. Similarly, before using Monte Carlo simulation to perform probabilistic sensitivity analysis in TreeAge Pro, uncertain parameters must be defined using distributions.

Probability distributions can be employed in any formula in a tree, including variable definitions, payoffs/rewards, probabilities, and even parameters of other distributions. TreeAge Pro includes 20 built-in distribution types (Normal, Beta, etc), as well as enabling sampling from custom, discrete "table" distributions. Chapter 17 describes the functions and options available with distributions.

In TreeAge Pro, the distributions that you define are stored in a list in the tree, like variables. Unlike variables, distributions are assigned an integer index (and a name, optionally). A distribution can be referenced in the tree with the `Dist(n)` function (where *n* is the distribution's index) or alternatively by the distribution's variable-type name. To illustrate the basic steps for probabilistic sensitivity analysis, the simple Stock Tree will be used. The tree – with variables but no distributions yet – is shown at the bottom of the page.

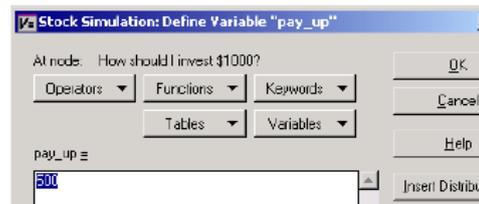


Defining a parameter using a distribution

The first steps are to change the payoff of the Large increase terminal node from a point estimate of 500 to a Normal distribution with a mean of 500 and a standard deviation of 100.

► To define a distribution in the tree:

- ▷ Open the Three Variables version of the tree that you built in the sensitivity analysis tutorial in Chapter 12. (A copy of this file, called Three Vars, is in TreeAge Pro's Tutorial Examples subdirectory.)
- ▷ Save a copy, calling it Stock Simulation.
- ▷ A variable `pay_up` is already defined at the root node = 500. Right-click on the root node, and choose **Define Variable > pay_up**.



- ▷ In the Define Variable window for `pay_up`, delete the current value, and click on the button labeled **Insert Distribution....**

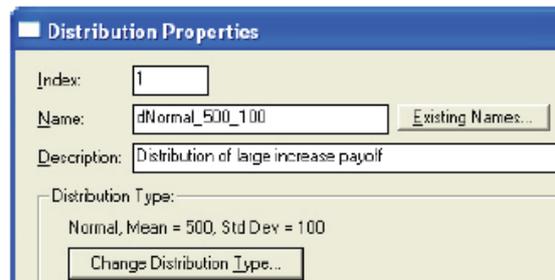


CREATING DISTRIBUTIONS

The Distributions list for the tree will appear. No distributions are listed because none have been defined in the tree yet.

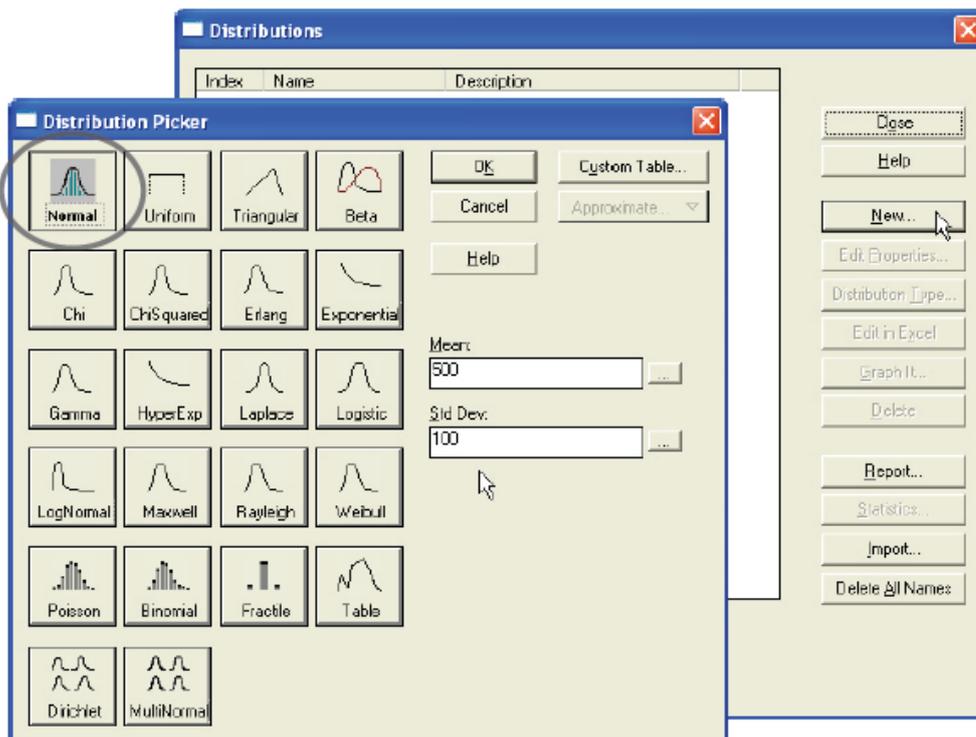
- ▷ To add a distribution, click **New...**
- ▷ From the Distribution Picker palette of distributions, shown below, click on the button corresponding to the desired distribution type. In this case, use a Normal distribution for the payoff.
- ▷ Enter the required parameters for the selected distribution. Parameters can be numeric, or variables. In this case, define a mean of 500 and a standard deviation of 100 for the Normal distribution. Press **ENTER** or click **OK** to save the distribution and its parameters.

- ▷ The Distribution Properties dialog appears, showing the distribution's integer **index** (automatically assigned).



- ▷ An optional name and descriptive comment can be entered here. Enter **Normal_500_100** for the name, and **Distribution of large increase payoff** for a description.

CREATING DISTRIBUTIONS



- ▷ Click OK to save the distribution and return to the Distributions list, which should show the new Normal distribution.



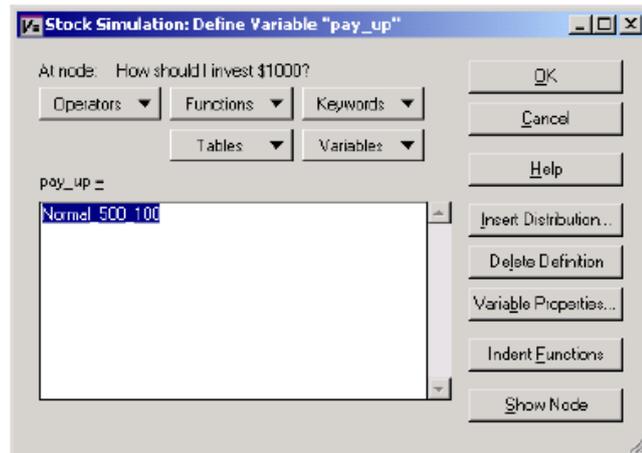
- ▷ With the new distribution selected in the list, click the Use button. TreeAge Pro will insert a reference to the distribution in the active expression editor.

If you assigned a name to the distribution, this will be inserted into the variable definition.

If you do not name the distribution, TreeAge Pro will insert a reference like "Dist(1)" instead, with the integer index of the distribution entered inside the parentheses.



- ▷ Click OK to close the Define Variable window and update the node.



Distribution notes:

- During roll back and other non-sampling analyses, a distribution is equal to its mean value. In the example, pay_up will still equal 500 during expected value calculations, because this was specified as the mean value of the Normal distribution.
- The Dist() function in TreeAge Pro is equivalent to the DistSamp() function in DATA and earlier versions. Other versions of the distribution function, including DistForce() and DistKids(), are described in Chapter 17.
- During a single iteration of a sampling simulation, all references to a particular distribution return the same sample value

(with the exception of any distribution set to resample more frequently, for example in Markov microsimulations).

- Each named distribution is added to a list at the root node of the tree, which is normally hidden and not directly editable. The list is visible both in the tree's Properties grid and the Variable Definitions window. To show the list on the face of the tree, turn on the display of global definitions in the Variables\Markov Display preferences.

22. Annexe 8 : Analyse de sensibilité déterministe

Dans le cadre de cette analyse de sensibilité déterministe, l'impact des prévisions d'évolution des parts de marchés a été étudié. Deux scénarii ont été construits : l'un pessimiste et l'autre optimiste.

Ces scénarii correspondent à l'intervalle de confiance construit autour des prévisions des parts de marché de lénalidomide en 2016. Cet intervalle correspond à un écart de + ou – 5 points par rapport à la prévision initiale.

Pour mettre en pratique ces analyses de sensibilité, nous avons de plus appliqué les deux conventions suivantes :

- Si l'on utilise la borne basse des protocoles à base de lénalidomide, alors on utilise les bornes hautes pour les autres protocoles. Et inversement pour les bornes hautes.
- Pour les protocoles à base de lénalidomide, si l'on utilise les bornes hautes en L1, alors, en L2 et plus, on utilise les bornes basses. Cela permet de tenir compte de l'absence de retraitement avec le même protocole après rechute.

22.1. **Scénario 3 : conjectures pessimistes sur les ventes de Revlimid en 1^{ère} ligne**

22.1.1. **Parts de marché utilisées**

Le scénario 3 présente les résultats d'une analyse de sensibilité déterministe dans laquelle l'utilisation de lénalidomide en 1^{ère} ligne de traitement est moins importante que prévue. Les projections des parts de marché 2016 retenues dans le cadre de l'hypothèse centrale ont donc été révisées à la baisse et réduites de 5 points en 1^{ère} ligne (Tableau 33).

Tableau 33 : Parts de marché utilisées dans le cadre du scénario S3

Ligne	Association	Part de Marché 2012	Part de Marché 2016
L1E (32%)	VTD + G ± VTD	50%	75%
	VD + G ± VD	50%	25%
	Total	100%	100%
	Parts des patients greffés recevant une maintenance ⁴²	32%	40%
	<i>Dont Thalidomide maintenance</i>	8%	7,5%
	<i>Dont Revlimid maintenance</i>	42%	60%
	<i>Dont VD maintenance</i>	50%	32,5%
L1NE (28%)	MPR + R	0%	25%
	MP	11%	2%
	MPT	40%	18%
	MPV	34%	36%
	VD	15%	19%
	Total	100%	100%
L2 et +	Revlimid monothérapie	15%	15%
	RD	51%	47%
	MPV	11%	11%
	VD	23%	27%
	Total	100%	100%

22.1.2. Situation de référence

Sous la situation de référence entre 2012 et 2016, les dépenses totales de premières lignes de traitement sont comprises entre 68,5 millions d'euros en 2012 et 95,6 millions d'euros en 2016, et entre 169 millions d'euros en 2012 et 183 millions d'euros en 2016 pour la 2^{nde} ligne et plus (Tableau 34).

⁴² Fréquence estimée à partir des dossiers renseignés, soit 99/121 dossiers dans l'enquête MyMOSA

Tableau 34 : Statu quo, dépenses prévisionnelles par produits et par an [S3.1]

	2012	2013	2014	2015	2016
L1					
Thalidomide	11,07 M€	9,58 M€	8,19 M€	7,35 M€	7,03 M€
Lénalidomide	4,14 M€	4,72 M€	5,59 M€	6,56 M€	7,59 M€
Bortézomib	53,33 M€	61,96 M€	69,91 M€	76,37 M€	81,00 M€
Sous total L1	68,54 M€	76,26 M€	83,70 M€	90,29 M€	95,62 M€
L2 et +					
Thalidomide	0,00 M€				
Lénalidomide	130,37 M€	130,12 M€	131,14 M€	133,23 M€	136,03 M€
Bortézomib	38,66 M€	39,43 M€	41,63 M€	44,32 M€	47,24 M€
Sous total L2	169,03 M€	169,55 M€	172,77 M€	177,55 M€	183,28 M€
L1 et L2 et +					
Thalidomide	11,07 M€	9,58 M€	8,19 M€	7,35 M€	7,03 M€
Lénalidomide	134,51 M€	134,84 M€	136,73 M€	139,80 M€	143,62 M€
Bortézomib	91,99 M€	101,39 M€	111,54 M€	120,69 M€	128,25 M€
Total général	237,57 M€	245,81 M€	256,46 M€	267,84 M€	278,89 M€

Toutes lignes confondues, le coût de la prise en charge du myélome multiple est estimé à 237 millions d'euros environ en 2012 et augmente jusqu'à 279 millions d'euros en 2016, soit une progression de la dépense de 42 millions d'euros environ sur 5 ans.

22.1.3. Introduction du Revlimid en 1^{ère} ligne de traitement

Lorsque lénalidomide est introduit en première ligne de traitement, la dépense totale de prise en charge des patients naïfs de traitement est comprise entre 68 millions d'euros en 2012 (Tableau 35) et 105 millions d'euros en 2016. Chez les patients en rechute, les dépenses prévisionnelles progressent de 8 millions d'euros sur 5 ans, passant de 169 M€ en 2012 à 177 M€ en 2016.

Tableau 35 : Introduction de lénalidomide, dépenses prévisionnelles par produit et par an [S3.2]

	2012	2013	2014	2015	2016
L1					
Thalidomide	11,33 M€	10,71 M€	9,94 M€	9,64 M€	9,67 M€
Lénalidomide	4,46 M€	8,77 M€	16,48 M€	25,54 M€	36,01 M€
Bortézomib	51,92 M€	54,87 M€	57,41 M€	59,27 M€	60,04 M€
Sous total L1	67,71 M€	74,35 M€	83,82 M€	94,45 M€	105,73 M€
L2 et +					
Thalidomide	0,00 M€				
Lénalidomide	130,34 M€	129,61 M€	129,24 M€	129,98 M€	131,46 M€
Bortézomib	38,65 M€	39,43 M€	41,53 M€	43,47 M€	45,55 M€
Sous total L2	168,99 M€	169,04 M€	170,77 M€	173,45 M€	177,01 M€
L1 et L2 et +					
Thalidomide	11,33 M€	10,71 M€	9,94 M€	9,64 M€	9,67 M€
Lénalidomide	134,79 M€	138,37 M€	145,72 M€	155,52 M€	167,47 M€
Bortézomib	90,57 M€	94,30 M€	98,94 M€	102,74 M€	105,60 M€
Total général	236,69 M€	243,38 M€	254,59 M€	267,90 M€	282,74 M€

La mise en œuvre de notre hypothèse pessimiste conduit à une différence en L1 de 2 M€ en 2014, 3 M€ en 2015 et 5 millions d'euros en 2016 (voir Tableau 14) par rapport à l'hypothèse centrale. En 2^{ème} ligne et plus, toutes molécules confondues, les dépenses prévisionnelles sont supérieures à celles estimées dans l'hypothèse centrale, pour une différence totale de près de 10 millions d'euros sur 5 ans. Toutes lignes et tous traitements confondus, les résultats du scénario 3 sont stables par rapport à l'hypothèse centrale : la différence entre les deux scénarii s'élève à 540 000 € sur 5 ans.

22.1.4. Surcoût pour l'Assurance Maladie

Le Tableau 36 présente l'impact de l'introduction de lénalidomide en L1 en termes de surcoût pour l'assurance maladie, dans le cadre du scénario 3.

La dépense supplémentaire associée à lénalidomide en 1^{ère} ligne de traitement ne dépasse pas 10 M€ entre 2012 et 2016. En 2012 et 2013, les dépenses prévisionnelles sont moins importantes que dans le cadre de la situation de référence (-0,8 M€ en 2012 et -2 M€ en 2013). Les années suivantes, le surcoût

croît progressivement (+0,1 M€ en 2014, +4 M€ en 2015 et +10 M€ en 2016) à mesure que lénalidomide pénètre le marché.

En seconde ligne et plus, le montant des dépenses prévisionnelles en cas d'introduction de lénalidomide en L1 est inférieur à celui dans la situation de référence. Cela s'explique d'une part par la rechute retardée des patients de 1^{ère} ligne qui profite de la maintenance, et d'autre part par la perte de parts de marché de lénalidomide en L2 et +, les patients ne recevant pas deux fois de suite le même traitement.

Tableau 36 : Dépenses supplémentaires pour l'Assurance Maladie liées à l'introduction de lénalidomide [S3.2- S3.1]

	2012	2013	2014	2015	2016
L1					
Thalidomide	0,26 M€	1,13 M€	1,74 M€	2,28 M€	2,65 M€
Lénalidomide	0,31 M€	4,05 M€	10,89 M€	18,98 M€	28,42 M€
Bortézomib	-1,41 M€	-7,09 M€	-12,50 M€	-17,10 M€	-20,96 M€
Sous total L1	-0,84 M€	-1,91 M€	0,13 M€	4,16 M€	10,11 M€
L2 et +					
Thalidomide	0,00 M€				
Lénalidomide	-0,03 M€	-0,51 M€	-1,90 M€	-3,25 M€	-4,58 M€
Bortézomib	-0,02 M€	0,00 M€	-0,10 M€	-0,85 M€	-1,69 M€
Sous total L2	-0,04 M€	-0,51 M€	-2,00 M€	-4,11 M€	-6,27 M€
L1 et L2 et +					
Thalidomide	0,26 M€	1,13 M€	1,74 M€	2,28 M€	2,65 M€
Lénalidomide	0,28 M€	3,54 M€	8,99 M€	15,72 M€	23,85 M€
Bortézomib	-1,42 M€	-7,09 M€	-12,60 M€	-17,95 M€	-22,65 M€
Total général	-0,88 M€	-2,42 M€	-1,87 M€	0,06 M€	3,85 M€

Toutes lignes confondues, l'introduction du nouveau traitement chez les patients naïfs ne modifie pas le montant des dépenses à réaliser au titre de la prise en charge du myélome multiple. En ceci, l'utilisation d'une hypothèse pessimiste de pénétration du marché par lénalidomide n'influence pas les conclusions de l'analyse d'impact budgétaire.

22.1.5. Taux de croissance annuel moyen du chiffre d'affaire des produits concernées

Le chiffre d'affaire de lénalidomide est, en 1^{ère} ligne de traitement, celui qui augmente le plus rapidement entre 2012 et 2016 (Tableau 37). La progression est ainsi de 4 millions d'euros entre 2012 et 2013 et atteint 10 millions d'euros entre 2015 et 2016. Dans le même temps, l'augmentation du chiffre d'affaire de bortézomib ralentit (+3 M€ entre 2012 et 2013 puis +0,8 M€ entre 2015 et 2016), tandis que le chiffre d'affaire de thalidomide diminue sur la période.

En L2 et +, le chiffre d'affaire de lénalidomide diminue entre 2012 et 2014 (respectivement -0,7 M€ entre 2012 et 2013, et -0,3 M€ entre 2013 et 2014), avant de croître entre 2014 et 2016 (+2 M€ entre 2014 et 2016). Le CA de bortézomib progresse quant à lui de façon régulière, de l'ordre de 2 millions d'euros environ chaque année.

Tableau 37 : Introduction de lénalidomide, accroissement du chiffre d'affaire par an et par produit [S3.3]

	2012-2013	2013-2014	2014-2015	2015-2016
L1				
Thalidomide	-0,62 M€	-0,78 M€	-0,30 M€	0,04 M€
Lénalidomide	4,31 M€	7,71 M€	9,06 M€	10,47 M€
Bortézomib	2,94 M€	2,55 M€	1,86 M€	0,77 M€
Sous total L1	6,64 M€	9,48 M€	10,63 M€	11,28 M€
L2 et +				
Thalidomide	0,00 M€	0,00 M€	0,00 M€	0,00 M€
Lénalidomide	-0,73 M€	-0,36 M€	0,74 M€	1,48 M€
Bortézomib	0,78 M€	2,10 M€	1,94 M€	2,09 M€
Sous total L2	0,05 M€	1,73 M€	2,68 M€	3,56 M€
L1 et L2 et +				
Thalidomide	-0,62 M€	-0,78 M€	-0,30 M€	0,04 M€
Lénalidomide	3,58 M€	7,34 M€	9,80 M€	11,95 M€
Bortézomib	3,73 M€	4,64 M€	3,80 M€	2,86 M€
Total général	6,69 M€	11,21 M€	13,31 M€	14,84 M€

Toutes lignes et toutes molécules confondues, le montant de la prise en charge du MM est donc en augmentation de plus de 11 millions d'euros en moyenne chaque année. Une conjoncture pessimiste sur les ventes de lénalidomide en 1^{ère} ligne de traitement ne modifie donc pas l'accroissement des dépenses de prise en charge.

Le Tableau 38 présente cette évolution sous la forme de taux de croissance annuels moyen.

Comme observé ci-dessus, le chiffre d'affaire de lénalidomide progresse très fortement en 1^{ère} ligne, +69% en moyenne par an, et reste pratiquement égal en seconde ligne (TCAM = 0%). Toutes lignes confondues, le CA de lénalidomide augmente de 5,58% en moyenne chaque année, soit 1 point plus rapidement que le fardeau économique de la maladie (+4,54% /an).

Tableau 38 : Introduction de lénalidomide, taux de croissance annuelle moyen du chiffre d'affaire par produit [S3.4]

	2012-2013	2013-2014	2014-2015	2015-2016	TCAM 2012-2016
L1					
Thalidomide	-5%	-7%	-3%	0%	-4%
Lénalidomide	97%	88%	55%	41%	69%
Bortézomib	6%	5%	3%	1%	4%
Sous total L1	10%	13%	13%	12%	12%
L2 et +					
Thalidomide					
Lénalidomide	-1%	0%	1%	1%	0%
Bortézomib	2%	5%	5%	5%	4%
Sous total L2	0%	1%	2%	2%	1%
L1 et L2 et +					
Thalidomide	-5%	-7%	-3%	0%	-3,87%
Lénalidomide	3%	5%	7%	8%	5,58%
Bortézomib	4%	5%	4%	3%	3,91%
Total général	3%	5%	5%	6%	4,54%

22.1.6. Evolution des parts respectives de marché

Dans le cadre d'une conjoncture pessimiste sur les ventes de lénalidomide en 1^{ère} ligne de traitement, l'évolution des parts de marché respective diffère légèrement de celle observée sous l'hypothèse centrale (Tableau 39 et Tableau 18).

Tableau 39 : Introduction de lénalidomide, évolution des parts de marché en valeur par an et par produit [S3.5]

	2012	2013	2014	2015	2016
L1					
Thalidomide	5%	4%	4%	4%	3%
Lénalidomide	2%	4%	6%	10%	13%
Bortézomib	22%	23%	23%	22%	21%
Sous total L1	29%	31%	33%	35%	37%
L2 et +					
Thalidomide	0%	0%	0%	0%	0%
Lénalidomide	55%	53%	51%	49%	46%
Bortézomib	16%	16%	16%	16%	16%
Sous total L2	71%	69%	67%	65%	63%
L1 et L2 et +					
Thalidomide	5%	4%	4%	4%	3%
Lénalidomide	57%	57%	57%	58%	59%
Bortézomib	38%	39%	39%	38%	37%
Total général	100%	100%	100%	100%	100%

L'importance de la première ligne de traitement dans le total des dépenses de prise en charge de la maladie augmente moins que dans l'hypothèse centrale passant de 29% en 2012 à 37% en 2016 (contre 39% en 2016 sous l'HC). Mécaniquement, cette différence de deux points se retrouve en seconde ligne et plus, dont la part dans le total des dépenses diminue moins (ici 63% du total en 2016, contre 61% sous l'HC).

22.2. **Scénario 4 : conjectures optimistes sur les ventes de Revlimid en 1^{ère} ligne**

22.2.1. **Parts de marché utilisées**

Le scénario 4 envisage une situation où, contrairement au scénario 3, les ventes de lénalidomide en 1^{ère} ligne de traitement sont plus importantes qu'escomptées initialement. Les parts de marché estimées pour l'année 2016 ont donc été relevées de 5 points en 1^{ère} ligne par rapport à l'hypothèse centrale.

Tableau 40 : Parts de marché utilisées dans le cadre du scénario S4

Ligne	Association	Part de Marché 2012	Part de Marché 2016
	VTD + G + VTD	50%	85%
	VD + G + VD	50%	15%
L1E	Total	100%	100%
	Parts des patients greffés recevant une maintenance	32%	50%
	Dont Thalidomide maintenance	8%	2,5%
	Dont Revlimid maintenance	42%	70%
	Dont VD maintenance	50%	27,5%
	MPR + R	0%	30%
	MP	11%	0%
	MPT	40%	24%
L1NE	MPV	34%	31%
	VD	15%	15%
	Total	100%	100%
	Revlimid monothérapie	15%	3%
	RD	51%	30%
	MPV	11%	23%
L2 et +	VD	23%	44%
	Total	100%	100%

22.2.2. Situation de référence

Les dépenses prévisionnelles présentées ici dans le cadre de la situation de référence sont identiques à celle des deux précédents scénarii, l'analyse de sensibilité n'ayant d'influence que sur l'introduction de lénalidomide.

Tableau 41 : Situation de référence, dépenses prévisionnelles par produits et par an [S4.1]

	2012	2013	2014	2015	2016
L1					
Thalidomide	11,07 M€	9,58 M€	8,19 M€	7,35 M€	7,03 M€
Lénalidomide	4,14 M€	4,72 M€	5,59 M€	6,56 M€	7,59 M€
Bortézomib	53,33 M€	61,96 M€	69,91 M€	76,37 M€	81,00 M€
Sous total L1	68,54 M€	76,26 M€	83,70 M€	90,29 M€	95,62 M€
L2 et +					
Thalidomide	0,00 M€				
Lénalidomide	130,37 M€	130,12 M€	131,14 M€	133,23 M€	136,03 M€
Bortézomib	38,66 M€	39,43 M€	41,63 M€	44,32 M€	47,24 M€
Sous total L2	169,03 M€	169,55 M€	172,77 M€	177,55 M€	183,28 M€
L1 et L2 et +					
Thalidomide	11,07 M€	9,58 M€	8,19 M€	7,35 M€	7,03 M€
Lénalidomide	134,51 M€	134,84 M€	136,73 M€	139,80 M€	143,62 M€
Bortézomib	91,99 M€	101,39 M€	111,54 M€	120,69 M€	128,25 M€
Total général	237,57 M€	245,81 M€	256,46 M€	267,84 M€	278,89 M€

22.2.3. Introduction du Revlimid en 1^{ère} ligne de traitement

Lorsque lénalidomide est introduit en première ligne de traitement, les dépenses prévisionnelles de L1 progressent de près de 49 millions d'euros sur 5 ans, passant de 68 millions d'euros en 2012 à 117 millions d'euros en 2016 (Tableau 42). La dépense associée à la prise en charge des patients en rechute est estimée à 169 millions d'euros en 2012, et diminue lentement jusqu'à 167 millions d'euros en 2016, à cause du recul de la consommation de lénalidomide en L2 et +. Toutes lignes et toutes molécules confondues, les dépenses de prise en charge progressent de plus de 10 millions d'euros par an en moyenne, passant de 237 M€ en 2012 à 284 M€ en 2016.

Tableau 42 : Introduction de lénalidomide, dépenses prévisionnelles par produit et par an [S4.2]

	2012	2013	2014	2015	2016
--	------	------	------	------	------

	2012	2013	2014	2015	2016
L1					
Thalidomide	11,36 M€	10,68 M€	9,82 M€	9,53 M€	9,52 M€
Lénalidomide	4,57 M€	10,38 M€	21,11 M€	34,09 M€	49,37 M€
Bortézomib	51,93 M€	54,78 M€	56,82 M€	57,86 M€	57,85 M€
Sous total L1	67,85 M€	75,84 M€	87,76 M€	101,47 M€	116,74 M€
L2 et +					
Thalidomide	0,00 M€				
Lénalidomide	129,35 M€	123,97 M€	116,52 M€	109,35 M€	102,38 M€
Bortézomib	39,66 M€	44,36 M€	51,29 M€	57,84 M€	64,55 M€
Sous total L2	169,01 M€	168,33 M€	167,81 M€	167,18 M€	166,93 M€
L1 et L2 et +					
Thalidomide	11,36 M€	10,68 M€	9,82 M€	9,53 M€	9,52 M€
Lénalidomide	133,92 M€	134,36 M€	137,63 M€	143,44 M€	151,75 M€
Bortézomib	91,59 M€	99,14 M€	108,11 M€	115,69 M€	122,40 M€
Total général	236,87 M€	244,18 M€	255,57 M€	268,66 M€	283,67 M€

Lorsque l'on anticipe une conjoncture optimiste sur les ventes de lénalidomide en première ligne, nous observons que les dépenses de 1^{ère} ligne augmentent plus rapidement que sous l'hypothèse centrale, (ici progression de 49 millions d'euros entre 2012 et 2016, contre 43 millions d'euros sous l'hypothèse centrale (Tableau 14)). De la même manière, l'évolution des dépenses en rechute diffère puisque l'on observe ici une réduction des dépenses de L2 et + (-2 M€ entre 2012 et 2016) contre une hausse sous l'hypothèse centrale (+3 M€).

22.2.4. Surcoût pour l'Assurance Maladie

Dans le cadre du scénario 4, le surcoût associé à l'introduction de lénalidomide augmente chaque année, passant de -700 000€ en 2012 à +21 M€ en 2016 (Tableau 43). Cette évolution s'explique par la dépense associée à lénalidomide qui croît plus rapidement que les économies réalisées sur bortézomib.

Le phénomène inverse est observé en seconde ligne de traitement, où les économies liées à lénalidomide sont plus importantes que le surcoût associé à bortézomib.

Tableau 43 : Dépenses supplémentaires pour l'Assurance Maladie liées à l'introduction de lénalidomide [S4.2- S4.1]

	2012	2013	2014	2015	2016
L1					
Thalidomide	0,28 M€	1,10 M€	1,63 M€	2,17 M€	2,49 M€
Lénalidomide	0,43 M€	5,66 M€	15,52 M€	27,53 M€	41,78 M€
Bortézomib	-1,40 M€	-7,18 M€	-13,09 M€	-18,52 M€	-23,15 M€
Sous total L1	-0,69 M€	-0,42 M€	4,06 M€	11,18 M€	21,13 M€
L2 et +					
Thalidomide	0,00 M€	0,00 M€	0,00 M€	0,00 M€	0,00 M€
Lénalidomide	-1,01 M€	-6,14 M€	-14,62 M€	-23,89 M€	-33,65 M€
Bortézomib	1,00 M€	4,93 M€	9,66 M€	13,52 M€	17,31 M€
Sous total L2	-0,02 M€	-1,22 M€	-4,96 M€	-10,37 M€	-16,35 M€
L1 et L2 et +					
Thalidomide	0,28 M€	1,10 M€	1,63 M€	2,17 M€	2,49 M€
Lénalidomide	-0,59 M€	-0,48 M€	0,90 M€	3,64 M€	8,13 M€
Bortézomib	-0,41 M€	-2,25 M€	-3,43 M€	-5,00 M€	-5,85 M€
Total général	-0,71 M€	-1,63 M€	-0,90 M€	0,81 M€	4,78 M€

Sur l'ensemble de la population, l'introduction de Revlimid en L1 impacte faiblement le montant des dépenses prévisionnelles, le surcoût associé étant estimé à 2,3 M€ sur 5 ans. Ce chiffre diffère peu de celui estimé dans le cadre de l'hypothèse centrale (-0,74 millions d'euros sur 5 ans).

22.2.5. Taux de croissance annuel moyen du chiffre d'affaire des produits concernées

Le chiffre d'affaire de lénalidomide est celui qui augmente le plus rapidement en première ligne de traitement (Tableau 44), progressant de 6 M€ entre 2012 et 2013, et de plus de 10 M€ les années suivantes (+15 M€ entre 2015 et 2016). Dans le même temps, l'augmentation du chiffre d'affaire de bortézomib ralentit entre 2012 et 2015 (+3 M€ entre 2012 et 2013; +2 M€ entre 2013 et 2014 ; +1M€ entre 2014 et 2015), avant de diminuer entre 2015 et 2016 (-0,01 M€). Le chiffre d'affaire de thalidomide décroît sur l'ensemble de la période.

En L2 et +, le chiffre d'affaire de Revlimid est en recul d'environ 7 millions d'euros chaque année. Cette diminution est réalisée au profit de bortézomib, dont le chiffre d'affaire progresse en moyenne de 6 millions d'euros chaque année.

Tableau 44 : Introduction de lénalidomide, accroissement du chiffre d'affaire par an et par produit [S4.3]

	2012-2013	2013-2014	2014-2015	2015-2016
L1				
Thalidomide	-0,68 M€	-0,85 M€	-0,30 M€	-0,01 M€
Léналidomide	5,81 M€	10,73 M€	12,98 M€	15,29 M€
Bortézomib	2,86 M€	2,04 M€	1,04 M€	-0,01 M€
Sous total L1	7,99 M€	11,91 M€	13,72 M€	15,27 M€
L2 et +				
Thalidomide	0,00 M€	0,00 M€	0,00 M€	0,00 M€
Léналidomide	-5,38 M€	-7,45 M€	-7,17 M€	-6,97 M€
Bortézomib	4,70 M€	6,93 M€	6,55 M€	6,71 M€
Sous total L2	-0,68 M€	-0,52 M€	-0,62 M€	-0,26 M€
L1 et L2 et +				
Thalidomide	-0,68 M€	-0,85 M€	-0,30 M€	-0,01 M€
Léналidomide	0,43 M€	3,27 M€	5,81 M€	8,32 M€
Bortézomib	7,55 M€	8,97 M€	7,58 M€	6,71 M€
Total général	7,31 M€	11,39 M€	13,09 M€	15,01 M€

Toutes lignes confondues, le fardeau économique de la maladie est en hausse, de 7 millions d'euros entre 2012 et 2013, jusqu'à 15 millions d'euros entre 2015 et 2016.

Cette analyse est confirmée en termes de taux de croissance annuels moyens (Tableau 45).

En première ligne, le chiffre d'affaire de léналidomide augmente de 81% en moyenne chaque année, contre 3% pour bortézomib et -4% pour thalidomide. En L2 et +, on remarque que le recul d'un point du chiffre d'affaire de léналidomide correspond à une hausse de 2 points du chiffre d'affaire de bortézomib (respectivement -6% et +13% par an en moyenne).

Tableau 45 : Introduction de léналidomide, taux de croissance annuelle moyen du chiffre d'affaire par produit [S2.4]

	2012-2013	2013-2014	2014-2015	2015-2016	TCAM 2012-2016
L1					
Thalidomide	-6%	-8%	-3%	0%	-4%
Lénalidomide	127%	103%	61%	45%	81%
Bortézomib	6%	4%	2%	0%	3%
Sous total L1	12%	16%	16%	15%	15%
L2 et +					
Thalidomide					
Lénalidomide	-4%	-6%	-6%	-6%	-6%
Bortézomib	12%	16%	13%	12%	13%
Sous total L2	0%	0%	0%	0%	0%
L1 et L2 et +					
Thalidomide	-6%	-8%	-3%	0%	-4,31%
Lénalidomide	0%	2%	4%	6%	3,17%
Bortézomib	8%	9%	7%	6%	7,52%
Total général	3%	5%	5%	6%	4,61%

Toutes lignes confondues, le coût de prise en charge de la maladie augmente de 4,61% chaque année en moyenne, soit une différence de 0,07 points par rapport au TCAM estimé dans le cadre de l'hypothèse centrale.

22.2.6. Evolution des parts respectives de marché

Dans le cadre du scénario 4, la part de lénalidomide dans le total des dépenses de prise en charge du myélome multiple évolue de façon plus marquée que sous l'hypothèse centrale (Tableau 46). Elle représente en 2012 57% du coût de la maladie, toutes lignes confondues, puis diminue progressivement jusqu'à atteindre 53% en 2016. La part de bortézomib progresse quant à elle de 4 points sur la période (39% en 2012, 43% en 2016), tandis que celle de thalidomide diminue de 2 points (5% en 2012 contre 3% en 2016).

Tableau 46 : Introduction de lénalidomide, évolution des parts de marché en valeur par an et par produit [S4.5]

	2012	2013	2014	2015	2016
--	------	------	------	------	------

	2012	2013	2014	2015	2016
L1					
Thalidomide	5%	4%	4%	4%	3%
Lénalidomide	2%	4%	8%	13%	17%
Bortézomib	22%	22%	22%	22%	20%
Sous total L1	29%	31%	34%	38%	41%
L2 et +					
Thalidomide	0%	0%	0%	0%	0%
Lénalidomide	55%	51%	46%	41%	36%
Bortézomib	17%	18%	20%	22%	23%
Sous total L2	71%	69%	66%	62%	59%
L1 et L2 et +					
Thalidomide	5%	4%	4%	4%	3%
Lénalidomide	57%	55%	54%	53%	53%
Bortézomib	39%	41%	42%	43%	43%
Total général	100%	100%	100%	100%	100%