

Analyse coût-efficacité et budgétaire de l'impact de l'introduction de Revlimid® en première ligne de traitement : un modèle de microsimulation continue appliqué sur la population française âgée de plus de 65 ans atteinte de myélome multiple non éligibles à la greffe

Pr Robert Launois, Ph.D.

Anastasiia Kabeshova, Ph.D.

Elise Cabout, MSc

**Rapport de fin d'étude préparé pour
le laboratoire Celgene**

15 Janvier 2016

PRÉSENTATION DE LA SOCIÉTÉ

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 et 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 – Évaluation 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.

RÉCENTES PUBLICATIONS

- Launois R., Kabeshova A. « Quel instrument fait-il choisir pour présenter les résultats d'une évaluation médico-économique d'un médicament ou d'un produit de santé ? Mesurer la santé gagnée d'un traitement innovant ». Journal de Gestion et d'Économie Médicales 2016. 34 (2-3): 115-131
- Ben Hariz S., Kabeshova A., Tsakeu E., Benamouzig R., Launois R. « Analyse coût-résultats de la rifaximine dans la prévention des récurrences d'encéphalopathie hépatique en France ». Journal de Gestion et d'Économie Médicales 2016. 34 (2-3): 161-176.
- Launois R., Le Moine JG., Huynh TMT. «Mixed Treatment Comparison and Bayesian Integrated Economic Evaluation of Cost-Effectiveness and Budget Impact of TNF-alpha inhibitors for Rheumatoid Arthritis after Failure of Conventional DMARD Therapy». Journal de Gestion et d'Économie Médicales 2016, 34(2-3): 145-160.
- Kabeshova A., Ben Hariz S., Tsakeu E., Benamouzig R., Launois R. «Cost-effectiveness analysis of rifaximin-α administration for the reduction of episodes of overt hepatic encephalopathy in recurrence compared with standard treatment in France». Therapeutic Advances in Gastroenterology 2016.
- Le Moine JG, Fiestas-Navarrete L, Katumba K, Launois R. «Psychometric Validation of the 14 items ChronIc Venous Insufficiency Quality of Life Questionnaire (CIVIQ-14): Confirmatory Factor Analysis». Eur J Vasc Endovasc Surg. 2016;51 (2):268-274.
- Launois R. «Health-related quality of life scales specific for chronic venous disorders of the lower limbs » Journal of Vascular Surgery venous and lymphatic disorders 2015; 3 (4): 219-227.
- Launois R., Salah G., Fiestas Navarrete L., Le Moine JG, Ethgen O. « Paiement à la performance et fixation conditionnelle du prix du médicament ». Revue Française des Affaires Sociales 2014 ; (4) :156-178
- Ghabri S., Launois R. « Évaluation quasi-expérimentale des interventions médicales : méthode des variables instrumentales ». Journal de Gestion et d'Économie Médicale 2014 ;32(5-6): 371-388.
- Launois R., Jean-Gabriel Le Moine, Bernard Uzzan et al. « Systematic review and bivariate/HSROC random-effect meta-analysis of immunochemical and guaiac-based fecal occult blood tests for colorectal cancer screening ». European Journal of Gastroenterology & Hepatology, 2014;26 (9):978-89.
- Launois R., Fiestas Navarrete L., Ethgen O., Le Moine JG. and Gatsinga R. « Health economic value of an innovation: delimiting the scope and framework of future market entry agreements ». Journal of Market Access & Health Policy 2014, 2: 24988.
- Launois R. «A quality of life tool kit in chronic venous disorders». Phlebology 2014;21 (3):152-160.
- Launois R., Ethgen O. « Contrats de risk-sharing : choix des schémas d'étude et des critères de jugement. » Ann Pharm Fr 2013 ; 71(5):346-57.
- 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'oeil ». Journal d'Économie Médicale 2012 ; 30 (2) : 79-95.
- Launois R., Le Moine JG., Lozano & A. Mansilha F.S. « Quality of Life Research». Construction and international validation of CIVIQ 14 a new questionnaire with stable factorial structure.2012, 21:1051-1058.
- 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.
- Khellaf M., Le Moine JG., Poitrinal P., Francesconi C., Haddad A., Bierling P., Michel M., Eckert L., Launois R., Godeau B. « Costs of managing severe immune thrombocytopenia in adults: a retrospective analysis ». Annals of Hematology 2011, 90 : 441-446.
- 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'oeil, 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, HAS La plaine Saint-Denis, mars 2011
- Launois R., Avouac B., Berenbaum F., Blin O., Bru I., Fautrel B., Joubert J.-M., Sibilia J., Combe B. 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
- HAS, Argumentaire : Dépistage de la rétinopathie diabétique par lecture différée de photographies du fond d'œil, Décembre 2010.

SOMMAIRE

<u>LISTE DES TABLEAUX</u>	<u>7</u>
<u>LISTE DES FIGURES</u>	<u>11</u>
<u>LISTE DES ACRONYMES</u>	<u>12</u>
<u>1 RESUME</u>	<u>14</u>
<u>2 INTRODUCTION</u>	<u>15</u>
<u>3 OBJECTIFS DE L'ETUDE</u>	<u>17</u>
<u>4 CADRE ANALYTIQUE</u>	<u>20</u>
4.1 CHOIX STRUCTURANTS DE L'ANALYSE COUT-RESULTAT	20
4.1.1 POPULATION ETUDIEE	20
4.1.2 INTERVENTION	21
4.1.3 COMPARATEURS	21
4.1.4 CRITERE D'EVALUATION DE L'EFFICIENCE	21
4.1.5 HORIZON TEMPOREL	22
4.1.6 CHOIX DU TAUX D'ACTUALISATION	22
4.1.7 PERSPECTIVE RETENUE	23
4.1.8 VARIABLES DE SORTIE DE LA MODELISATION	24
4.2 CHOIX STRUCTURANTS DE L'ANALYSE D'IMPACT BUDGETAIRE	29
4.2.1 POPULATION CIBLE	29
4.2.2 INTERVENTION ETUDIEE	31
4.2.3 COMPARATEURS	31
4.2.4 CRITERE D'EVALUATION	31
4.2.5 HORIZON TEMPOREL	32
4.2.6 PERSPECTIVE RETENUE	32

4.2.7	POPULATION CIBLE	32
4.3	CHOIX D'UNE TECHNIQUE DE MODELISATION	33
4.3.1	MODELISATION ET SIMULATIONS	33
4.3.2	ARBRE DE DECISION	35
4.3.3	MODELE MARKOV AGREGÉ	36
4.3.4	MICROSIMULATION DE MARKOV EN TEMPS DISCRET	38
4.3.5	SIMULATION A EVENEMENTS DISCRETS EN TEMPS CONTINU	38
4.3.6	JUSTIFICATION DE LA TECHNIQUE RETENUE	40
4.4	VARIABLES D'EVOLUTION CLINIQUES	41
4.4.1	CHAINAGE DES TRAITEMENTS SUSCEPTIBLES S'APPARTENIR A UNE MEME SEQUENCE THERAPEUTIQUE	42
4.4.2	DETERMINATION DES VARIABLES CLINIQUES PAR LIGNE DE TRAITEMENT	51
4.4.3	SIMULATION DES ETATS DE SANTE INDIVIDUELS ET DE LEUR EVOLUTION	60
4.5	VARIABLES ECONOMIQUES D'ETAT	62
4.5.1	MODELISATION DES ANNEES DE VIE AJUSTEES SUR LA QUALITE	62
4.5.2	COUTS SELON LA PLACE DES POLYCHIMIOOTHERAPIES DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE	64
4.6	DEVELOPPEMENT SIMULTANE DES ANALYSES ACE ET BIM	73
4.7	RECAPITULATIF DES HYPOTHESES ADOPTEES	74
5	<u>RESULTATS</u>	76
5.1	RESULTATS DE L'ANALYSE COUT-EFFICACITE	76
5.1.1	CAS DE REFERENCE – STATU QUO (SQ)	76
5.1.2	COMPARAISONS DES SCENARI	82
5.1.3	BENEFICE MONETAIRE NET	86
5.2	RESULTATS DE L'ANALYSE D'IMPACT BUDGETAIRE	88
5.2.1	ÉVOLUTION DU NOMBRE DE PATIENTS PRIS EN CHARGE	88
4.2.2	TROIS SCENARIOS COMPARATIFS DE L'EVOLUTION ANNUELLE DES DEPENSES PREVISIONNELLES	99
6	<u>DISCUSSION ET CONCLUSION</u>	111
6.1	RESUME DES RESULTATS	111
6.2	CONCLUSION	115

7	<u>BIBLIOGRAPHIE</u>	<u>116</u>
7.1	BIBLIOGRAPHIE GENERALE	116
7.1.1	COMPARAISON DES MODELES	116
7.1.2	MODELE D'IMPACT BUDGETAIRE	118
7.2	BIBLIOGRAPHIE MYELOME MULTIPLE	119
8	<u>ANNEXES</u>	<u>121</u>

Liste des tableaux

Tableau 1 : Séquences thérapeutiques comparés au sein des Scénarii.....	18
Tableau 2 : Polychimiothérapie et numéro d'ordre.....	42
Tableau 3 : Extrait de la composition des séquences thérapeutiques	45
Tableau 4 : Parts de marché par produit en première ligne de traitement avant l'introduction de Revlimid®	46
Tableau 5 : Parts de marché par produit en deuxième ligne de traitement en fonction du traitement en L1	46
Tableau 6 : Parts de marché par produit en deuxième ligne de traitement en fonction du traitement en L1 après l'introduction des nouvelles molécules onéreuses	47
Tableau 7 : Parts de marché par produit en troisième ligne de traitement en fonction du traitement en L2	48
Tableau 8 : Parts de marché par produit en troisième ligne de traitement en fonction du traitement en L2 après l'introduction de nouvelles molécules onéreuses.....	48
Tableau 9 : Répartition et évolution des parts de marché par produit en première ligne de traitement après l'introduction de Revlimid®	49
Tableau 10 : Parts de marché et probabilité d'utilisation des séquences thérapeutiques	50
Tableau 11 : Paramètres d'ajustement par produit de la distribution paramétrique de la courbe de survie jusqu'à progression.....	55
Tableau 12 : Paramètres d'ajustement par produit de la distribution paramétrique de la durée de traitement.....	56
Tableau 13 : Paramètres d'ajustement par produit de la distribution paramétrique de la courbe de survie globale .	57
Tableau 14 (a) et (b) : Extraction aléatoire de la valeur des paramètres cliniques	61
Tableau 15 : Coefficients déterminants les scores d'utilité pour les patients traités par Rd et MPT	63
Tableau 16 : Score d'utilité de MPV	64
Tableau 17 : Posologie et coût unitaire des traitements de première ligne	65
Tableau 18 : Coûts des produits, d'administration et coût total des traitements en première ligne	66
Tableau 19 : Posologie et coût unitaire des traitements en deuxième ligne	66
Tableau 20 : Coûts des produits, d'administration et coût total des traitements en deuxième ligne	68
Tableau 21 : Posologie et coût unitaire des traitements en troisième ligne	69

Tableau 22 : Coûts des produits, d'administration et coût total des traitements en troisième ligne.....	70
Tableau 23 : Tarifs et fréquence des examens biologiques et radiologiques, IRM et consultations.....	71
Tableau 24 : Coûts tarifaires et fréquences des événements indésirables par cycle en première ligne	72
Tableau 25 : Coûts tarifaires et fréquences des événements indésirables en deuxième ligne et plus	73
Tableau 26 : Critères d'efficacité moyen par patient pour le cas de référence.....	76
Tableau 27 : Coûts moyens par patient et par traitement sur la durée de sa vie.....	78
Tableau 28 : Classement des années de vies gagnées par produit ajustées sur la qualité de vie et actualisées en ordre croissant de coûts	80
Tableau 29 : Caractéristiques des séquences thérapeutiques qui constituent la frontière d'efficience dans l'hypothèse du Statu Quo.....	82
Tableau 30 : Comparaison de l'efficacité des traitements par scénario	82
Tableau 31 : Comparaison des coûts moyens des traitements par scénario.....	83
Tableau 32 : Comparaison des résultats cliniques, des coûts et des RDCR par scénario	84
Tableau 33 : Caractéristiques des stratégies thérapeutiques qui constituent la frontière d'efficience dans le cadre du Scénario 3 (Rd + NMO)	86
Tableau 34 : Nombre de patients pris en charge chaque année dans les différentes lignes de traitement au titre de la cohorte 2017 du Statu Quo (n = 10 000).....	90
Tableau 35 : Ventilation du nombre de patients pris en charge par ligne et par an entre les différentes polychimiothérapies au titre de la cohorte 2017 du Statu Quo (n = 10 000).....	91
Tableau 36 : Pourcentage de patients chaque année dans les différentes lignes de traitement pour la cohorte 2017 du Statu Quo.....	91
Tableau 37 : Pourcentage de patients par traitement chaque année dans les différentes lignes de traitement pour la cohorte 2017 du Statu Quo.....	92
Tableau 38 : Nombre de prises en charge annuelle par ligne de traitement des cas incidents de la cohorte 2017 en cas de maintien du Statu Quo (n = 3 500)	92
Tableau 39 : Nombre de prises en charge annuelle par type de polychimiothérapie des cas incidents de la cohorte 2017 en cas du maintien du Statu Quo (n = 3 500).....	93
Tableau 40 : Nombre de prises en charge annuelles par ligne et par type de polychimiothérapie en cas de maintien du Statu Quo toutes cohortes incidentes confondues.....	94
Tableau 41 : Evolution du nombre de patients traités en L1, L2 et L3 dans le cadre du Statu Quo (SQ)	95

Tableau 42 : Evolution du nombre de patients traités en L1, L2 et L3 dans le cadre du Scénario 1 (Statu Quo et introduction des nouvelles molécules onéreuses : SQ + NMO)	97
Tableau 43: Evolution du nombre de patients traités en L1, L2 et L3 dans le cadre du Scénario 2 (introduction de Revlimid® : Rd).....	98
Tableau 44 : Evolution du nombre de patients traités en L1, L2 et L3 dans le cadre du Scénario 3 (introduction de Revlimid® et des nouvelles molécules onéreuses : Rd + NMO)	99
Tableau 45 : Dépense totale cumulée différentielle par scénario.....	100
Tableau 46 : Dépense des chimiothérapies et des autres postes de santé cumulée différentielle par scénario.....	100
Tableau 47 : Surcoût total des chimiothérapies par ligne et par produit avant et après l'introduction des nouvelles molécules onéreuses.....	101
Tableau 48 : Surcoût moyen des polychimiothérapies par patient et par an, par ligne et par produit avant et après l'introduction des nouvelles molécules onéreuses	102
Tableau 49 : Surcoût global total et par poste, avant et après l'introduction des nouvelles molécules onéreuses et maintien du statu quo en L1	103
Tableau 50 : Surcoût global moyen par patient et par an, avant et après l'introduction des nouvelles molécules onéreuses et maintien du statu quo en L1.....	103
Tableau 51 : Surcoût total des chimiothérapies par ligne et par produit avant et après l'introduction de Revlimid®	104
Tableau 52 : Surcoût total des schémas polychimiothérapies toutes lignes confondues par an avant et après l'introduction de Revlimid® par rapport au statu quo.....	105
Tableau 53 : Surcoût moyen des chimiothérapies par patient et par an, par ligne et par produit avant et après l'introduction de Revlimid®	106
Tableau 54 : Surcoût global total par poste avant et après introduction de Revlimid® en L1.....	106
Tableau 55 : Surcoût global moyen par patient et par an, avant et après introduction de Revlimid® en L1.....	107
Tableau 56 : Surcoût total des chimiothérapies par ligne et par produit avant et après l'introduction des nouvelles molécules onéreuses et l'introduction de Revlimid®.....	108
Tableau 57 : Surcoût moyen des chimiothérapies par patient et par an, par ligne et par produit avant et après l'introduction des nouvelles molécules onéreuses et l'introduction de Revlimid®	109
Tableau 58 : Surcoût global total et par poste avant et après l'introduction des nouvelles molécules onéreuses et l'introduction de Revlimid®	110

<i>Tableau 59 : Surcoût d'usage moyen par patient et par an avant et après l'introduction des nouvelles molécules onéreuses et l'introduction de Revlimid®.....</i>	<i>110</i>
<i>Tableau 60 : Description des 48 séquences thérapeutiques du Statu Quo avec leur part de marché.....</i>	<i>121</i>
<i>Tableau 61 : Description des 48 séquences thérapeutiques du Scénario 1 avec leur part de marché.....</i>	<i>122</i>
<i>Tableau 62 : Description des 144 séquences thérapeutiques du Scénario 2 avec leur part de marché.....</i>	<i>123</i>

Liste des figures

Figure 1 : Rapport efficacité-coût ; rapport coût efficacité ; frontière d'efficience.....	25
Figure 2 : Cohorte ouverte : dynamique entrées-sorties	33
Figure 3 : Identification des séquences thérapeutiques	44
Figure 4 : Identification du parcours thérapeutique de chaque patient	51
Figure 5 : Courbe de survie jusqu'à progression de Kaplan Meier publiée dans l'étude FIRST.....	55
Figure 6 : Courbe de durée de traitement de Kaplan Meier publiée dans l'étude FIRST.....	56
Figure 7 : Courbe de survie globale de Kaplan Meier publiée dans l'étude FIRST	57
Figure 8 : Exemple de fonction de répartition inverse.....	59
Figure 9 : Évolution des valeurs d'utilité des produits dans le temps.....	63
Figure 10 : Efficacité moyenne actualisée par patient	77
Figure 11 : Coûts moyens actualisés par patient.....	79
Figure 12 : Frontière d'efficience des séquences thérapeutiques définies en années de vie gagnées ajustées sur la qualité par unités monétaires dépensées dans l'hypothèse d'un maintien du Statu Quo	81
Figure 13 : Frontière d'efficience des séquences thérapeutiques définie en années de vie gagnées ajustées sur la qualité par unités monétaires dépensées dans le cadre du Scénario 3 (Rd + NMO)	85
Figure 14 : Évolution du bénéfice monétaire net par stratégie en fonction de l'effort socialement acceptable	87
Figure 15 : Schéma de l'arithmétique de calcul du passage des coûts par ligne de traitement aux coûts par année..	90
Figure 16 : Dynamique des cohortes entrant dans le modèle chaque année.....	95
Figure 17 : Frontière d'efficience des séquences thérapeutiques définie en années de vie gagnées ajustées sur la qualité par unités monétaires dépensées pour le Scénario 1 (Rd).....	126
Figure 18 : Frontière d'efficience des séquences thérapeutiques définie en années de vie gagnées ajustées sur la qualité par unités monétaires dépensées pour le Scénario 3 (SQ + NMO).....	126

Liste des acronymes

ACE	Analyse Coût-Efficacité
AIC	Critère d'information d'Akaike
AIB	Analyse d'Impact Budgétaire
ALD	Affection Longue Durée
ASD	Analyse de Sensibilité Déterministe
ASP	Analyse de Sensibilité Probabiliste
AVAP	Années de Vie Après Progression
AVAP-Q	Années de Vie Après Progression ajustées sur la Qualité
AVG	Années de Vie Gagnées
AVG-Q	Années de Vie Gagnées ajustées sur la Qualité
AVSP	Années de Vie Sans Progression
AVSP-Q	Années de Vie Sans Progression ajustées sur la Qualité
BIC	Critère d'Information Bayésien
BMN	Bénéfice Monétaire Net
BSN	Bénéfice Sanitaire Net
CEPS	Comité Economique des Produits de Santé
CSBM	Consommations de Soins et de Biens Médicaux
DoT	Durée de Traitement
EIG	Effets Indésirables Graves (grade 3-4)
EMA	European Medicines Agency
FIRST	Essai clinique « Frontline Investigation of Revlimid/Dexamethasone vs. Standard Thalidomide trial »
HAS	Haute Autorité de Santé
HPs	Hasards Proportionnels
HR	Rapport de Risques instantanés
HRQoL	Impact de la maladie et de son traitement sur la survie et sur la qualité de vie
InVS	Institut de Veille Sanitaire
ISPOR	International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research

MM	Myélome Multiple
NMO	Nouvelles Molécules Onéreuses
QALY	Quality Adjusted Life Years
RDCR	Ratio Différentiel Coût Résultat
SAP	Survie Après Progression
SED	Simulation à Évènements Discrets
SG	Survie Globale
SQ	Statu Quo
SSP	Survie Sans Progression
TTP	Temps jusqu'à Progression
VISTA	Essai clinique « Velcade as Initial Standard Therapy in Multiple Myeloma »

1 Résumé

- ❖ En termes d'efficience, le maintien du Statu Quo en cas de mise sur le marché des nouvelles molécules onéreuses serait inapproprié par rapport à la généralisation de l'emploi de Revlimid en première ligne de traitement puisque le ratio coût-résultat associé au Statu Quo 135 667 € par AVG-Q serait plus élevé que celui associé à Revlimid 118 389 € par AVG-Q dans la même situation.
- ❖ Sur le plan médico-économique la séquence thérapeutique initiée avec Rd en première ligne dégage un bénéfice monétaire positif c'est-à-dire qu'elle crée plus de valeurs pour la population rejointe qu'elle n'en détruit, dès que la valeur de l'effort financier socialement acceptable dépasse 55 000 euros..
- ❖ Les stratégies initiées par l'association MPV sont plus chères et moins efficaces que celles initiées par l'association MPT. Un résultat qui ne souffre aucune ambiguïté, même si la part de marché de ce protocole en première ligne de traitement atteint aujourd'hui 69%.
- ❖ L'impact budgétaire de l'introduction de Revlimid en première ligne de traitement par rapport au Statu Quo est similaire qu'il y ait l'introduction simultanée des NMO ou pas. L'Assurance maladie enregistrerait un surcoût cumulé de 78M€ (sans NMO) ou de 79M€ (avec NMO) soit en moyenne 16M€ par an.
- ❖ Le surcoût enregistré se caractérise principalement par le surcoût des chimiothérapies en première ligne de traitement engendré par l'introduction de Revlimid mais aussi par des économies sur les autres postes de santé dues à son mode d'administration et son efficacité supérieure.
- ❖ Cependant, du fait des interrelations existantes entre les différentes molécules, les lignes de traitement et les années de suivis, l'introduction de Revlimid® en première ligne de traitement a des répercussions financières faibles sur la prise en charge du MM par patient traité. De plus le surcoût par patient diminue entre 2017 et 2021 du fait de l'augmentation du nombre de patients traités (2 744 € par patient en 2017 et 681 € par patient en 2021).

2 Introduction

Le myélome multiple (MM) est une **pathologie incurable et mortelle**. Cette maladie est caractérisée par des rechutes successives inévitables de plus en plus difficiles à traiter avec des durées de rémission de plus en plus courtes. **La 1^{ère} ligne de traitement est une étape clé dans la prise en charge des patients non éligibles à la greffe**, elle représente près de la moitié de l'espérance de vie des patients et environ un patient sur cinq n'accède pas à un traitement de 2^{ème} ligne. En France, le myélome multiple est l'une des hémopathies malignes les plus fréquentes avec plus de 6000 nouveaux cas estimés en 2015. Cette hémopathie représente environ 10% des cancers hématologiques.

L'objectif du traitement de 1^{ère} ligne est de contrôler la maladie le plus longtemps possible (*retarder la progression de la pathologie, retarder l'instauration d'une 2^{ème} ligne de traitement, garantir l'efficacité du traitement ultérieur, prolonger la survie globale*) dans des conditions de vie optimales (*diminuer les symptômes cliniques avec une réponse de qualité et durable, améliorer la qualité de vie, prendre en charge les événements indésirables au moyen d'adaptations posologiques, administrer un schéma thérapeutique non contraignant pour le malade*). Elle représente près de la moitié de l'espérance de vie des malades et un patient sur cinq n'accède pas à un traitement de 2^{ème} ligne.

Actuellement, **les deux traitements de référence du myélome multiple chez les patients non éligibles à l'ASCP sont des associations de 3 molécules** qui incluent toujours du Melphalan (HAS, SFH 2009) :

- **À base de thalidomide** : association Melphalan/ Prednisone/Thalidomide (MPT)
- **À base de bortezomib** (Velcade) : association Melphalan/Prednisone/Velcade (MPV)

Ces 2 schémas n'ont jamais été comparés dans un essai clinique et la HAS rappelle que la place de l'un par rapport à l'autre dans la stratégie thérapeutique n'a pas été définie.

Le profil de tolérance rapporté pour chacune de ces associations est spécifique à chaque classe thérapeutique, notamment : neuropathies périphériques pour thalidomide et bortezomib ; insuffisance médullaire, syndrome myélodysplasique et/ou de leucémie myéloïde aiguë pour le melphalan.

Par ailleurs, quel que soit le traitement administré, un traitement de support doit être mis en place, associant antalgiques et biphosphonates afin de prendre en charge l'atteinte osseuse. Il est en effet important de conserver au mieux l'autonomie physique et psychique de ces patients, souvent âgés de 70 ans et plus, d'éviter le passage à une chronicité de la douleur, ainsi que les répercussions somato-psycho-sociales et les possibles séquelles à long terme.

Celgene a renouvelé la demande d'enregistrement pour Revlimid® dans l'indication myélome multiple nouvellement diagnostiquée chez des patients non éligibles à la greffe en 2014, sur la base des résultats de l'étude FIRST (MM-020). Afin d'assurer une cohérence dans les données fournies à l'EMA, les résultats de l'étude MM-015 ont été déposés en complément des résultats de l'étude FIRST (MM-020).

En conséquence, une extension d'indication a été accordée à Revlimid® par l'EMA en février 2015 pour « *le traitement du myélome multiple non préalablement traité chez les patients adultes non éligibles à une greffe, selon le schéma lénalidomine/dexaméthasone faible dose (Rd) ou le schéma lénalidomide/melphalan/prednisone suivi d'un traitement d'entretien par lénalidomide (MPR-R)* » en complément de ses indications dans le myélome multiple en rechute et réfractaire en association avec la dexaméthasone et dans les syndromes myélodysplasiques de bas risque à délection isolée.

Sur la base de ces éléments, Celgene sollicite le remboursement de la nouvelle indication selon le schéma posologique Revlimid® en association à la dexaméthasone faible dose.

L'utilisation de Revlimid® en première ligne de traitement pourrait en réduire les répercussions financières : d'après les essais cliniques la durée de survie sans progression des patients sous Revlimid® est supérieure à celle des traitements alternatifs, il en résultera un recours tardif aux nouvelles molécules très onéreuses qui sont sur le point d'être introduites en deuxième ligne.

Ce projet s'inscrit également dans la perspective de l'arrivée de nouvelles molécules qui seront utilisées en association avec Rd pour les rechutes du MM chez les patients âgés non éligibles à la greffe. Ces nouvelles molécules sont : **Carfilzomib, L2+ ; Elotuzumab, L2+ ; Ixazomib, L2+ ; Daratumumab, L3+ et Panobinostat, L2+.**

L'introduction de ces molécules nouvelles est susceptible d'augmenter significativement les coûts de la prise en charge du MM.

3 Objectifs de l'étude

Les objectifs principaux de ce projet sont donc d'évaluer les impacts cliniques et économiques de l'introduction de Revlimid® en première ligne de traitement puis d'évaluer l'impact de cette introduction sur les dépenses de l'Assurance maladie. Ces impacts seront déterminés avant et après l'arrivée des nouvelles molécules en deuxième ligne de traitement.

Pour mesurer tous ces impacts (Revlimid® en première ligne + nouvelles molécules) trois scénarios sont envisageables :

❖ **Scénario 1 : Maintien du statu quo et introduction des nouvelles associations en rechute**

Comparer le coût de prise en charge du MM, en supposant que Revlimid® n'a pas été introduit en 1^{ère} ligne de traitement et en sachant que les molécules innovantes utilisées en association avec le Revlimid® sont mises en œuvre en deuxième ligne pour prendre en charge les rechutes.

❖ **Scénario 2 : Introduction de Revlimid® seul en 1^{ère} ligne**

Comparer le coût de prise en charge du MM, en supposant que le Revlimid® a déjà trouvé sa place sur le marché en L1 (augmentation successive des parts de marché de Revlimid®).

❖ **Scénario 3 : Introduction de Revlimid® en 1^{ère} ligne et simultanément introduction des nouvelles associations en rechute**

Comparer le coût de prise en charge du MM, en supposant que Revlimid® soit introduit en 1^{ère} ligne de traitement et en sachant que les molécules innovantes utilisées en association avec le Revlimid® sont mises en œuvre en deuxième ligne pour prendre en charge les rechutes.

Tableau 1 : Séquences thérapeutiques comparés au sein des Scénarii

Statu Quo	Scénario 1	Scénario 2	Scénario 3
Ligne 1: ♥ Rd ♥ MPV ♥ MPT	Ligne 1: ♥ Rd ♥ MPV ♥ MPT	Ligne 1: ♥ Rd ♥ MPV ♥ MPT	Ligne 1: ♥ Rd ♥ MPV ♥ MPT
Ligne 2: ♥ Rd ♥ Vd ♥ MPT ♥ BP	Ligne 2: ♥ Rd ♥ Vd ♥ KRd ♥ Kd ♥ EloRd ♥ IxaRd	Ligne 2: ♥ Rd ♥ Vd ♥ MPT ♥ BP	Ligne 2: ♥ Rd ♥ Vd ♥ KRd ♥ Kd ♥ EloRd ♥ IxaRd
Ligne 3: ♥ Rd ♥ Vd ♥ Pd ♥ BP	Ligne 3: ♥ Rd ♥ Vd ♥ Pd ♥ BP ♥ KRd ♥ Kd ♥ EloRd ♥ IxaRd	Ligne 3: ♥ Rd ♥ Vd ♥ Pd ♥ BP	Ligne 3: ♥ Rd ♥ Vd ♥ Pd ♥ BP ♥ KRd ♥ Kd ♥ EloRd ♥ IxaRd

<i>Rd</i>	Lenalidomide	Dexamethasone	
<i>MPV</i>	Melphalan	Prednisone	Bortezomid
<i>MPT</i>	Melphalan	Prednisone	Thalidomide
<i>Vd</i>	Bortezomid	Dexamethasone	
<i>Pd</i>	Pomalidomide	Dexamethasone	

<i>BP</i>	Bendamustine	Prednisone	
<i>KRd</i>	Carfilzomib	Lenalidomide	Dexamethasone
<i>Kd</i>	Carfilzomib	Dexamethasone	
<i>EloRd</i>	Elotuzumab	Lenalidomide	Dexamethasone
<i>IxaRd</i>	Ixazomib	Lénalidomide	Dexamethasone

4 Cadre analytique

Une évaluation médico-économique a été réalisée pour évaluer les valeurs des associations Rd (Revlimid® en association à la dexaméthasone faible dose), MPV (association melphalan, prednisone et velcade) et MPT (association melphalan, prednisone et thalidomide) chez les patients atteints de myélome multiple non éligibles à la greffe des cellules souches.

L'évaluation médico-économique de Revlimid® repose sur le développement d'un modèle coût-efficacité et d'un modèle d'impact budgétaire dont les résultats seront complètement contextualisés par rapport au cas français.

4.1 *Choix structurants de l'analyse coût-résultat*

L'objectif des analyses coût-efficacité est de pouvoir analyser de façon comparative les coûts et l'efficacité de deux ou plusieurs stratégies de santé alternatives. Elles permettent d'étudier la contribution à l'efficacité dans l'utilisation des ressources de la nouvelle stratégie par rapport à la stratégie de référence.

Les mérites respectifs de traitements alternatifs du myélome multiple ont été comparés au regard du bénéfice qu'en retire le malade dans sa vie de tous les jours, ce qui est en réalité le critère ultime en fonction duquel il fait ses choix. L'analyse coût-utilité est le moyen le plus approprié pour procéder à une telle évaluation, car elle permet de tenir compte de l'impact de la maladie et de son traitement sur la survie et sur la qualité de vie (HRQoL). L'approche utilité-préférence permet ainsi de disposer d'un score unique combinant à la fois les bénéfices et les effets indésirables d'une thérapeutique, ainsi que les diverses répercussions physiques, psychologiques de la maladie. Elle permet de calculer des espérances de vie ajustées sur la qualité de vie (AVG-Qs), ce qui n'est pas le cas de l'approche psychométrique. Les mesures d'utilité emploient des échelles cardinales d'intervalles ou de ratios. Elles permettent donc le rapprochement des coûts et des résultats puisque ces paramètres ont une dimension cardinale en partage.

4.1.1 Population étudiée

La population étudiée est la population revendiquée par l'indication de Revlimid®. Il s'agit des patients français atteints de myélome multiple âgés de plus de 65 ans et non éligibles à la greffe.

4.1.2 Intervention

L'intervention étudiée est l'introduction de Revlimid® en première ligne de traitement dans la prise en charge du myélome multiple.

4.1.3 Comparateurs

Les comparateurs de Revlimid sont les traitements concurrents en première ligne de traitement déjà présents sur le marché.

1^{ère} ligne :

- MPV : Melphalan, Prednisone, Velcade
- MPT : Melphalan, Prednisone, Thalidomide

4.1.4 Critère d'évaluation de l'efficience

La France dispose à l'heure actuelle de coefficients de qualité de vie prédéterminés qui sont intégrés dans des systèmes de classification multi-attributs d'états de santé et directement utilisables de EQ-5D. Le produit des années ou fractions d'années passées dans un état de santé donné et du coefficient de qualité de vie correspondant transforme le temps passé en mauvaise santé en fractions équivalentes d'années de bonne santé. Si la même opération est reconduite dans le temps pour les différents stades d'évolution de la maladie, un nombre d'années à vivre corrigé en fonction de la qualité de vie gagnée est appelé AVG-Q (QALY). Il suffit alors de diviser le coût du traitement par le résultat en AVG-Q pour disposer d'un critère au regard duquel les mérites respectifs de trois traitements alternatifs peuvent être comparés bien entendu, numérateur et dénominateur sont actualisés au taux de 4% puisque effets des effets de santé identiques ou des dépenses d'un même montant n'ont pas la même valeur dès lors qu'ils surviennent à un moment différent dans le temps.

Le modèle regroupe les résultats et les coûts de chaque état de santé et dénombre la valeur non actualisée et actualisée des coûts et des années de vie gagnées (AVG), années de vie sans progression (AVSP), années de vie après progression (AVAP) ou ajustées ou non ajustées sur la qualité de vie mesurée en QALY. Les ratios différentiels coût résultat (RDCRs) ont été calculés en utilisant à la fois les critères d'années de vie gagnées (AVG) et d'années de vie gagnées ajustés sur

la qualité de vie (AVG-Q) comme indicateurs de résultats de santé. Tous les coûts ont été estimés en euro 2014. Des analyses de sensibilité déterministes (ASD) et des analyses de sensibilité probabiliste (ASP) ont été utilisées pour appréhender quel pouvait être l'impact de l'incertitude entourant la valeur de certains paramètres sur les résultats du modèle.

4.1.5 Horizon temporel

Comme recommandé par la HAS, un horizon de vie entière a été adopté pour cette évaluation pour capturer le plein impact des traitements sur les résultats de santé et de coûts par rapport à l'évolution naturelle du MM.

4.1.6 Choix du taux d'actualisation

Les coûts et les résultats futurs seront actualisés afin de les ramener à leur valeur présente.

Selon les recommandations du guide pour l'évaluation économique de la HAS, l'analyse de référence mobilise le taux d'actualisation public fixé à 4 % depuis 2005. Ce taux peut faire l'objet d'une réévaluation. Dans l'analyse de référence, la HAS préconise de considérer que le prix relatif du résultat de santé pour la collectivité est invariant au cours du temps. Les coûts et les résultats sont donc actualisés au même taux.

Le modèle simule ligne par ligne le parcours thérapeutique de 10 000 patients. Pour chaque patient, les années de vie gagnées (AVG), les années de vie gagnées ajustées sur la qualité (AVG-Q) ainsi que les coûts pour chaque poste de santé ont été simulés pour chaque ligne de traitement dans un premier temps sans être actualisés puis dans un second temps après l'avoir été.

Le taux d'actualisation des résultats de santé et des coûts a été pris en compte avec la formule d'actualisation en temps continu suivante :

$$Valeur\ actualisée = \frac{Valeur\ non\ actualisée}{e^{r*t}}$$

Le taux r correspond au taux d'actualisation de 4% conformément aux recommandations de la HAS et t représente le temps passé dans la ligne correspondante ou l'intervalle de temps libre.

Une analyse de sensibilité sera réalisée pour apprécier la robustesse des conclusions de l'évaluation au choix de la valeur du taux d'actualisation.

4.1.7 Perspective retenue

Le cadrage des coûts à prendre en compte dans toute évaluation économique doit correspondre aux préoccupations budgétaires des décideurs auxquels elle est destinée. Quatre types d'interlocuteurs sont a priori identifiables : les producteurs de biens et de soins médicaux (en premier lieu les hôpitaux, mais aussi les médecins de ville), les acheteurs en charge du financement des dépenses reconnues et remboursées (caisses d'assurance maladie), les régulateurs du système de soins qui surveillent l'évolution de la consommation de biens et services médicaux facturés (la DSS) et la collectivité appréhendée en tant qu'entité politique constituée.

Il est généralement admis que la perspective retenue doit transcender les barrières budgétaires, tout en mettant en évidence les délestages de responsabilité qui peuvent se produire au détriment des familles que ce soit par l'élévation des tickets modérateurs de droit ou de fait ou par l'accroissement des charges de garde ou de soins des aidants familiaux. Quatre champs sont analysables dans cette optique :

- Dans le cas où nous adoptons le point de vue de l'assurance maladie, nous ne recensons que les dépenses auxquelles celle-ci doit faire face, soit au titre de ses prestations en nature sous forme de remboursements des dépenses de ville avancées par les ménages déduction faite des tickets modérateurs, soit au titre des prestations en espèces versées aux assurés sociaux en arrêt de travail.
- Le second point de vue se limite à l'évaluation des consommations du secteur sanitaire au sens où l'entendent les Comptes de la Santé. Les ressources prises en compte dans la valorisation correspondent alors aux postes de la consommation de soins et de biens médicaux (CSBM) – tickets modérateurs inclus – ce champ est désigné sous le nom de « perspective système de soins ».
- Le troisième plus extensif prend en compte à la fois les coûts sanitaires et le fardeau de la maladie pour les aidants familiaux. Un agrégat plus large désigné par la HAS sous le nom de « point de vue collectif » et que qualifié de « point de vue communautaire » pour éviter toute confusion avec la perspective sociétale.

- La définition la plus large du coût de la santé intègre la valeur des pertes de production pour l'économie générale dues à la morbidité lorsque celle-ci s'accompagne d'une sortie provisoire ou définitive du monde du travail. Ce périmètre est celui qui est habituellement défini comme correspondant au « point de vue sociétal », la HAS l'écarte sans aucune ambiguïté.

Le périmètre retenu par la HAS est donc plus large que celui défini par les dépenses reconnues et remboursées par l'assurance maladie puisqu'il intègre les restes à charge et les coûts pour les aidants familiaux ; mais en même temps il est plus étroit qu'il aurait pu l'être si l'ensemble des prestations en nature ou en espèce de l'assurance maladie avait été pris en compte.

Sa spécificité par rapport à la perspective « sociétale » est tout aussi réelle. Les coûts indirects : pertes de productivité liées à l'absentéisme, au renouvellement du personnel ainsi que la perte de revenu imputable à un décès prématuré en sont exclus, comme ils l'auraient pu l'être si nous s'étions placés du point de vue système de soins, mais à la différence des calculs qui sont habituellement faits dans l'optique « système de soins », les coûts du temps passé par l'entourage à la surveillance de leurs proches ne figurent pas, dans nos décomptes, alors que cela aurait permis d'identifier d'éventuels transferts de charge dont la sécurité sociale pourrait tirer parti au détriment des familles. Le point de vue communautaire ou « collectif » est ainsi un point de vue intermédiaire qui se situe à mi-chemin entre celui du système de soins et celui de la société tout entière.

Compte tenu des délais, aucune enquête prospective sur les temps passés par les aidants auprès de leurs proches n'a été possible. Tous les décomptes et toutes les valorisations ont été conduits dans la « perspective système de soins ».

4.1.8 Variables de sortie de la modélisation

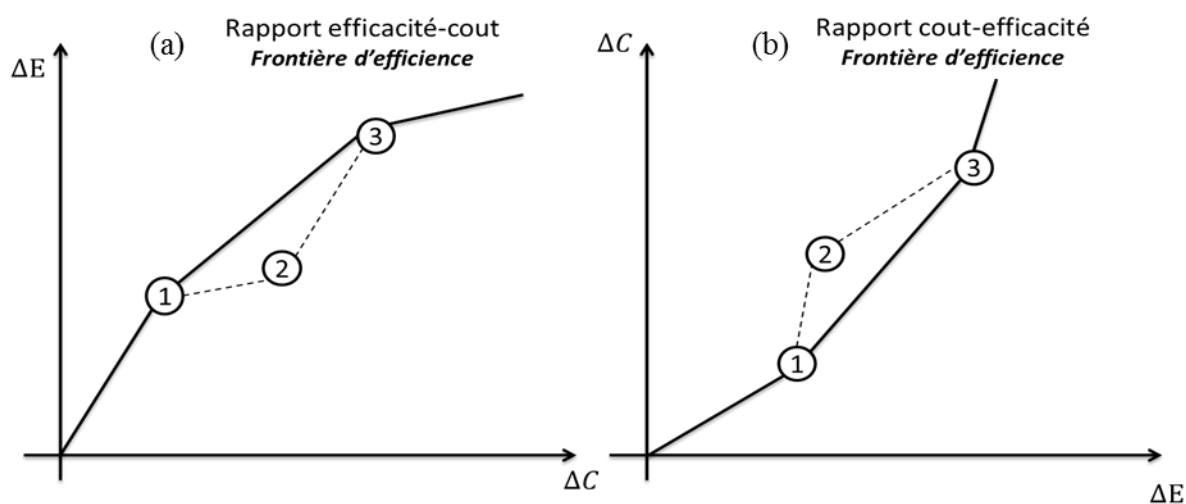
4.1.8.1 Détermination de la frontière d'efficience

Le rapport différentiel coût-résultat (RDCR) est le critère d'intérêt dans toute analyse coût-efficacité confrontant différents traitements. Le travail consiste dans un premier temps à isoler les traitements qui sont efficaces. Pour classer les différentes stratégies les unes par rapport aux autres, deux critères d'efficience seront utilisés.

Le premier critère consiste à dire qu'une stratégie est fortement dominée, ce qui implique qu'elle doit être éliminée du champ de choix, dès lors que son efficacité additionnelle est moindre pour une dépense supplémentaire équivalente ou qu'elle coûte plus cher pour un surcroît d'efficacité identique. Ce critère permet d'éliminer un certain nombre de stratégies de dépistage inefficaces. Cependant, il subsiste un grand nombre de stratégies qui ne sont pas dominées au sens de la définition précédente. Un second critère, dit de dominance faible, peut alors être utilisé.

- Lorsqu'on raisonne en termes de résultat supplémentaire obtenu par unité monétaire additionnelle dépensée (Figure 1 (a) - analyse efficacité-coût) la stratégie 2 est plus efficace et plus coûteuse que la stratégie 1, et la stratégie 3 est plus efficace et plus coûteuse que la stratégie 2 ; toutefois, la combinaison linéaire des stratégies 1 et 3 permettrait d'obtenir de meilleurs résultats pour un coût inchangé, ou un résultat identique en dépensant moins d'argent. Donc une stratégie est faiblement dominée si, et seulement si, le rapport efficacité-coût différentiel augmente après avoir diminué (la pente entre 2 et 3 est plus forte que celle observée entre 1 et 2) lorsque le bénéfice du traitement pour le malade augmente ; auquel cas il convient d'éliminer la stratégie 2 et de recalculer les différences d'efficacité et de coût qu'entraînerait le choix de la stratégie thérapeutique 3 par rapport à la dernière stratégie non dominée (dans le cas présent, la stratégie 1).

Figure 1 : Rapport efficacité-coût ; rapport coût efficacité ; frontière d'efficace



- Lorsqu'on raisonne en termes de rapport coût-efficacité (Figure 1 (b)) le principe est le même, mais les pentes sont inversées du fait de l'inversion des ratios. La stratégie 2 est plus coûteuse et plus efficace que la stratégie 1, et la stratégie 3 est plus coûteuse et plus efficace que la stratégie 2 ; toutefois, la combinaison linéaire des stratégies 1 et 3 permettrait d'obtenir de meilleurs résultats pour un coût inchangé ou un résultat identique en dépensant moins d'argent. Dans ce cas une stratégie sera dite faiblement dominée si, et seulement si, le rapport coût – efficacité différentiel diminue après avoir augmenté (la pente entre 2 et 3 est plus faible que celle observée entre 1 et 2) lorsque le coût total du traitement augmente ; auquel cas il convient d'éliminer la stratégie 2 et de recalculer les différences de coût et d'efficacité qu'entraînerait le choix de la stratégie thérapeutique 3 par rapport à la dernière stratégie non dominée (dans le cas présent, la stratégie 1). La stratégie 2 est une stratégie avec gaspillage. Au contraire, tout point situé sur la frontière n'est dominé par aucun autre point de celle-ci. Un traitement est donc dit efficient ou coût-efficace (cost-effective) dès lors qu'il n'existe aucun autre traitement qui permette d'obtenir un résultat identique à un coût moindre. Au contraire, tout point situé sur la frontière n'est dominé par aucun autre point de celle-ci. Dans notre exemple, seules les stratégies 1 et 3 répondent à cette définition.

La sélection d'une de ces stratégies efficientes ne relève plus des compétences de l'économiste, mais correspond à un choix de société. Pour déterminer si une stratégie de dépistage efficiente est susceptible d'être retenue, il faudra s'intéresser à la Valeur de l'Effort Financier jugé Socialement Acceptable par la collectivité. Cette quantité sera nommée : VEFSa

4.1.8.2 Courbe d'acceptabilité des ratios coût résultat (CAC_{CR})

Le choix d'un traitement par rapport à un autre est conditionné par trois inconnues : différentiel de résultats (ΔR), différentiel de coûts (ΔC) et la valeur de l'effort financier socialement acceptable (EFSa). Les valeurs des deux premiers paramètres dépendent du modèle élaboré et de sa fiabilité. L'effort jugé socialement acceptable par la société peut être considéré comme une donnée exogène, sur laquelle l'évaluateur n'a pas à se prononcer. Plusieurs méthodes permettent de représenter l'incertitude liée à l'estimation ponctuelle du rapport. L'une d'entre elles consiste à construire une

courbe représentant la proportion des résultats obtenus au décours de la simulation numérique qui sont efficaces par rapport à leur comparateur, pour un niveau donné de l'effort social consenti. Cette courbe est communément désignée sous le nom de courbe d'acceptabilité on peut la désigner de façon plus informelle, sous le nom de « courbe des proportions de cas gagnants ».

Pour les décisions concernant seulement deux traitements, la CAC_{CR} est tracée en général que pour le nouveau traitement. Cependant, la CAC_{CR} de l'alternative thérapeutique à laquelle il a été comparé peut-être présentée. Puisque les traitements sont mutuellement exclusifs et collectivement exhaustifs, la courbe d'acceptabilité des résultats du comparateur est de forme et de localisation opposée. Les deux courbes se croisent lorsque les probabilités d'efficacité sont égales.

La courbe d'acceptabilité des résultats permet d'identifier l'incertitude sur l'état actuel des connaissances et les données pour lesquels l'incertitude devrait être réduite, mais cette mesure ne fournit pas d'information sur l'impact des incertitudes sur un indicateur de gestion clair en fonction duquel la décision pourrait être prise. Au niveau décisionnel, c'est la mesure du bénéfice monétaire net qui permet de mesurer l'impact des données d'entrée sur le critère de résultat déterminant le choix.

4.1.8.3 Frontière des meilleurs traitements financièrement acceptables (FMT_{FAC})

Lorsque les décideurs se proposent de maximiser l'état de santé de la population, la décision doit être prise en choisissant, parmi toutes les options thérapeutiques disponibles, celle qui maximise le bénéfice net de santé publique, quelles que soient les chances de faire le bon choix ou le risque de se tromper (Barton et al., 2008). L'intervention optimale pour un niveau d'effort financier socialement acceptable donné est celle qui maximise le bénéfice de santé net entendu comme la différence moyenne entre le bénéfice clinique attendu valorisé sur la base de l'effort social jugé acceptable et le coût qui lui est associé ($BNS = \lambda * B - C$). C'est en effet, la seule intervention qui, comparée à toutes les autres interventions, dégage par rapport à chacune d'entre elles un bénéfice différentiel de santé net positif ($BDNS \geq 0$).

Mille échantillons sont construits par itération en effectuant des tirages successifs à partir des distributions de probabilité des différents paramètres du modèle. Le nombre de fois où un traitement dégage un bénéfice de santé net positif par rapport à ses comparateurs sur l'ensemble

des simulations effectuées, pour une valeur donnée du niveau d'effort financier socialement acceptable, est calculé. Cette opération est répétée pour toutes les valeurs de l'effort financier socialement acceptable par année de vie gagnée. Les traitements étant mutuellement exclusifs et collectivement exhaustifs, les courbes qui représentent leur probabilité d'être efficient par rapport à leurs comparateurs se superposent verticalement les uns par rapport aux autres et leur sommation verticale est égale à l'unité.

Ces courbes permettent de visualiser pour une valeur donnée de λ quel est le traitement dont le bénéfice de santé net est supérieur à celui de tous les autres. La plage de ces valeurs de λ , pour lesquelles le bénéfice net moyen d'un traitement est maximal et les « points de retournement » (i.e. quand il y a un changement dans le choix optimal) correspondants aux RDCR des différents traitements les uns par rapport aux autres, peuvent être isolés (Fenwick et al., 2004). La borne inférieure de la fourchette de valeur pour laquelle un traitement est considéré comme optimal correspond au RDCR de ce traitement, et la borne supérieure indique du RDCR du traitement qui lui est immédiatement supérieur en termes d'efficience.

Une fois que le traitement maximisant le bénéfice de santé net a été identifié pour chaque niveau de λ , la probabilité que ces traitements maximisent l'intérêt collectif peut alors être tracée (axe y) pour différentes valeurs de λ (axe x). Cette probabilité de maximiser l'intérêt de santé publique sans risquer de se tromper est représentée par la proportion des résultats qui permettent de maximiser la valeur marchande du bénéfice collectif associée à cette plage de valeurs. Son complément correspond à la probabilité de prendre une mauvaise décision.

Contrairement aux CAC_{CR} , la FMT_{FAC} évalue la probabilité que le traitement soit efficient pour différentes valeurs de λ dans le seul cas où celles-ci permettent de maximiser simultanément le bénéfice net moyen. Les options optimales étant les seules options représentées, le tracé de la FMT_{FAC} ne correspond pas toujours aux interventions pour lesquelles la probabilité d'être coût-efficace soit la plus élevée (Barton et al., 2008)

4.2 Choix structurants de l'analyse d'impact budgétaire

L'analyse d'impact budgétaire est aujourd'hui une des composantes de l'évaluation médico-économique au même titre que les revues systématiques de la littérature et la réalisation des études coût-efficacité.

Les finalités respectives des deux outils AIB et ACE sont cependant différents. 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 disposent chaque année les organismes concernés chargés d'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 des sacrifices sanitaires additionnels qui ont dû être consentis 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'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. 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 façon séparée pour l'ensemble des associations qui utilisent le produit correspondant. 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

4.2.1 Population cible

La population étudiée est la population revendiquée par l'indication de Revlimid®. Il s'agit des patients français atteints de myélome multiple âgés de plus de 65 ans et non éligibles à la greffe.

L'estimation de la population cible incluse dans le modèle repose sur la mise en œuvre d'un modèle multi-cohorte ouverte en incluant uniquement la population incidente. La combinaison des entrées

(date de début du traitement) et des sorties (date de décès) permet de représenter l'évolution de la population nouvellement traitée, en fonction de la date de prise en charge, à des moments différents du temps des cohortes successives de patients atteints du myélome multiple âgés de plus de 65 ans et non éligibles à la greffe des cellules souches.

4.2.1.1 Incidence

Les projections de l'INVS indiquent une incidence du myélome multiple de 5 930 patients en 2011.

Le taux d'évolution annuel de l'incidence entre 2000 et 2005 est 1,3% (taux pondéré hommes femmes - INVS).

On estime alors une projection d'environ 6 250 patients incidents en 2015.

Le pourcentage de patients non symptomatiques et donc relevant d'une simple surveillance est estimé entre 15 et 20%.

Par conséquent, entre 5 000 et 5 310 patients incidents sont symptomatiques et nécessitent un traitement de 1^{ère} ligne.

L'étude observationnelle MyMOSA a montré que 68% des patients sont non éligibles à la greffe en 1^{ère} ligne de traitement.

La population incidente cible de Revlimid® dans son indication de prise en charge en 1^{ère} ligne du myélome multiple peut être estimée à **3 500 patients**.

Cette population incidente augmente chaque année de 1%.

4.2.1.2 Progression des patients dans le modèle

Chaque année, un flux de nouveaux patients vient accroître les effectifs du modèle sur la base du nombre de cas incidents (3 500 patients) du MM dans la population française. Les coûts s'accumulent en fonction de la durée de traitement en 1^{ère} ligne. Les patients qui échappent au traitement de première ligne passent à la ligne suivante, et le cumul des coûts de traitement de seconde ligne commence pour tous les patients survivants. Les patients en échec aux traitements de seconde ligne passent en troisième ligne de traitement et les coûts correspondants sont comptabilisés à nouveau en fonction de la durée de mise sous polychimiothérapie.

Chaque patient reçoit plusieurs lignes de traitement. La durée totale de traitement des patients est fonction de la longueur des traitements reçus dans chaque ligne et de la longueur de l'intervalle libre pratiqué. Aucune probabilité de transition n'a été calculée. Le modèle est purement arithmétique, les durées s'emboîtent les unes après les autres de façon additive, et les coûts reposent sur de simples multiplications.

4.2.2 Intervention étudiée

L'intervention étudiée est l'introduction de Revlimid® en première ligne de traitement dans la prise en charge du myélome multiple chez des patients de plus de soixante-cinq ans non éligibles à la greffe.

Le « Statu Quo » décrit l'arsenal thérapeutique qui existe à l'heure actuelle et chiffre le coût global de sa mise en œuvre (en l'absence de Revlimid® en L1) avec et sans introduction des nouvelles molécules onéreuses en deuxième et troisième ligne de traitement. Les « nouveaux scénarios » estiment le coût de l'arsenal thérapeutique enrichi par l'introduction de Revlimid® en 1^{ère} ligne de traitement du myélome multiple accompagnant ou non l'introduction de nouvelles onéreuses dans les lignes subséquentes, et les répercussions financières qui s'en suivent toutes lignes confondues. La succession des traitements dans le temps est décrite sur la base de la durée qui sépare leur mise en œuvre après leurs échecs respectifs. Les coûts globaux qui leur sont associés sont estimés par simple sommation des dépenses liées au maintien sous traitement de chacun des protocoles étudiés.

4.2.3 Comparateurs

Les comparateurs de Revlimid sont les traitements concurrents en première ligne de traitement déjà présents sur le marché.

1^{ère} ligne :

- MPV : Melphalan, Prednisone, Velcade
- MPT : Melphalan, Prednisone, Thalidomide

4.2.4 Critère d'évaluation

Le modèle simule la prise en charge thérapeutique des patients de la première à la troisième ligne de traitement puis les soins terminaux dans les différents scénarios. Le critère d'évaluation est la

comparaison des dépenses prévisionnelles mises à la charge de l'assurance maladie avant et après l'introduction de Revlimid® en 1^{ère} ligne de traitement du myélome multiple en France.

4.2.5 Horizon temporel

L'analyse de prévisions budgétaires, qui chiffre l'ensemble des répercussions financières associées à l'introduction du Revlimid® en première ligne de traitement du myélome multiple, couvre les années 2017- 2021.

4.2.6 Perspective retenue

Le modèle d'impact budgétaire a été mis en œuvre en adoptant la perspective du CEPS et de l'assurance maladie. Le reste à charge, payé par les patients, n'a pas été pris en compte dans la mesure où le myélome multiple est classé comme une maladie chronique et bénéficie de ce fait d'une prise en charge à 100% dans le cadre de l'ALD 30¹. Les postes budgétaires retenus dans l'analyse sont : le coût d'acquisition des schémas thérapeutiques, le coût de leur administration, les coûts du suivi et de la surveillance et les coûts liés aux effets indésirables qui leur sont associés. Les couts des schémas thérapeutiques ont été valorisés au prix fabricant HT.

4.2.7 Population cible

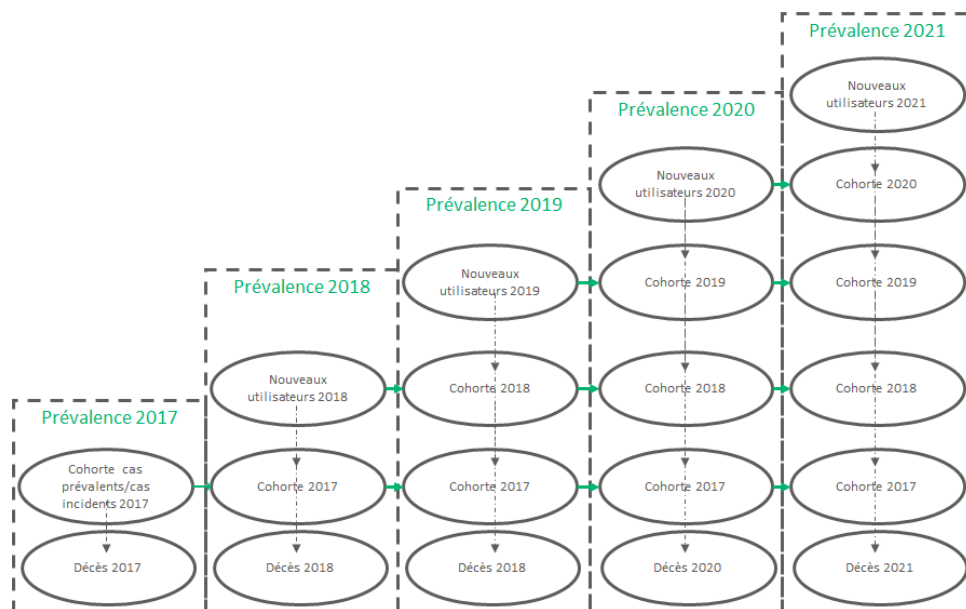
L'analyse d'impact budgétaire s'intéresse à la prise en charge d'une population cible qui recouvre aussi bien les nouveaux malades que les anciens, le raisonnement est conduit à la fois en termes de cohorte prévalente et de cohorte incidente. Il s'agit de modèles multicohorte ouverte, qui comportent à la fois des entrées et des sorties. Les modèles d'analyse coût-efficacité sont au contraire des modèles de cohorte fermée, qui se borne à suivre dans le temps le devenir d'une cohorte mono générationnelle dont les effectifs diminuent progressivement du simple fait des décès.

Chaque nouvelle cohorte débutant à l'instant t inclut les patients ayant reçu leur premier traitement à cette date. Leurs effectifs respectifs sont définis en fonction des hypothèses adoptées sur les taux

¹ http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1146733/fr/aRd-n-30-myelome-multiple

d'incidence annuelle. Ces cohortes « de nouveaux cas incidents » se surajoutent aux cohortes de cas anciens (« les cohortes prévalentes »), qui sont datées en fonction de l'année 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 annuels de décès retenus. Au total sur cinq ans, ce sont 5 cohortes qui font, simultanément, l'objet d'un suivi annuel (Figure 2).

Figure 2 : Cohorte ouverte : dynamique entrées-sorties



4.3 Choix d'une technique de modélisation

4.3.1 Modélisation et simulations

L'aide à la décision suppose l'étude d'un système. Cela permet d'avoir un aperçu des relations entre les différents composants d'un système de prise en charge et de prédire ses performances dans un nouveau contexte ou sous de nouvelles conditions. Différentes approches peuvent être utilisées pour analyser un système complexe de prise en charge.

Les expérimentations peuvent être menées soit sur le système réel soit sur un modèle le représentant. Dans ce dernier cas, le modèle peut être physique ou mathématique. Un modèle physique se présente sous une forme matérielle comme, par exemple, la maquette miniaturisée d'un avion utilisée pour simuler un crash. À l'opposé, un modèle mathématique représente un système

en termes de relations logiques et quantitatives sans recours à un support physique. Ce genre de modèle est souvent traduit en langage informatique pour permettre une résolution plus rapide.

Les modèles mathématiques se décomposent eux-mêmes en deux catégories : les modèles analytiques et les modèles de simulation. La première catégorie est bien adaptée à des systèmes de prise en charge simples ou à des systèmes qui peuvent être réduits à des systèmes simples, en raison du nombre faible d'interactions entre leurs déterminants, par exemple. Elle se présente souvent sous forme d'équations mathématiques à résoudre. Les solutions analytiques liées à ce genre de modèle ont l'avantage de donner une information vraie ou presque. Par contre, lorsque les prises en charge sont trop complexes pour être modélisées de façon analytique, la simulation peut être une alternative intéressante. Elle ne donne qu'une estimation d'une information vraie, mais elle permet de prendre en compte des interactions complexes qui caractérisent le fonctionnement du système.

Les économistes de la santé qui effectuent des analyses coût-efficacité utilisent les simulations pour estimer les coûts à long terme et les résultats d'efficacité (QALY) associés aux différentes options de traitement pour les groupes de patients définis. Deux approches du travail de simulation peuvent alors être envisagées :

- **Une approche à l'échelle d'une population** : qui correspond à la majorité des modèles utilisés dans les évaluations économiques. Le plus souvent ceux-ci prennent la forme des modèles agrégés, tels que les arbres de décision ou les modèles de Markov multi états. C'est alors **la distribution de l'espérance des paramètres cliniques** qui intéresse l'analyste $E[T]$ puisque ce sera la valeur centrale d'une distribution de probabilité qui est une représentation de l'incertitude de la moyenne dans la population, La loi normale : $E[T] \sim \text{Norm}(\mu, \sigma^2)$, ou $\sigma^2 = s^2/n$ est alors une représentation de l'incertitude sur la variabilité de la moyenne dans la population. Ce type de modèle est rapide à exécuter, mais il a du mal à rendre compte de la progression complexe d'une maladie dont l'évolution est liée aux caractéristiques individuelles du patient.
- **Une approche « individus centrés »** qui prend la forme soit de microsimulation de Markov ou de simulation à événements discrets ; Auquel cas **c'est la distribution des**

paramètres T (la taille par ex) **dans l'échantillon** qui nous intéressera pour pouvoir les utiliser comme estimateurs des paramètres liés à la population. La loi Normale : $T \sim \text{Norm}(X, s^2)$, décrit alors la distribution de la variable aléatoire d'intérêt dans l'échantillon avec : X = moyenne de l'échantillon s^2 = variance estimée.

Au total l'usage de quatre techniques de modélisation est envisageable : arbre de décision, modèle de Markov agrégé, microsimulation de Markov, simulation à événements discrets.

4.3.2 Arbre de décision

Le type de modèle le plus simple à utiliser en économie de la santé est l'arbre de décision. Le problème thérapeutique est décomposé spécifiquement à l'aide d'un arbre de décision qui comporte trois types de nœuds : les nœuds de choix, les nœuds aléatoires et les nœuds terminaux. Les embranchements issus des premiers correspondent aux différentes possibilités d'action thérapeutique. Les branches émanant des nœuds aléatoires représentent les divers événements qui peuvent survenir à l'issue des initiatives prises. Enfin, les nœuds terminaux enregistrent à la fois les résultats obtenus et les coûts.

Pour chaque modalité de traitement envisagé, il est calculé une espérance globale d'efficacité et une espérance globale de coût. Pour ce faire, on part des nœuds terminaux où sont inscrits conjointement le coût du traitement et les résultats obtenus. On calcule pour chaque nœud aléatoire la valeur des branches qui en sont issues en multipliant la valeur du nœud terminal par la probabilité de la branche en question et en sommant les produits correspondants. La valeur de chaque nœud aléatoire est donc égale à la somme des valeurs de chacune des branches (procédure du calcul de la moyenne). La remontée de l'arbre s'effectue en descendant des plus hautes branches vers les racines, chaque nœud aléatoire distribuant à son tour sa valeur à la branche à laquelle il est attaché (procédure du chaînage arrière).

Ces arbres peuvent être construits pour suivre le cheminement de patients individuels ou des cohortes sans qu'aucune interaction entre les individus qui la compose ne soit possible. Néanmoins, ils ne peuvent être utilisés que pour des périodes de temps déterminées, ce qui rend la simulation de l'évolution des maladies sur des périodes plus ou moins longues très compliquée. En outre, pour

répondre à l'hétérogénéité entre les groupes de patients, les paramètres d'entrée doivent être changés et le modèle doit être relancé séparément pour chaque sous-groupe.

4.3.3 Modèle Markov agrégé

Les modèles de Markov appartiennent à la famille des modèles dynamiques et stochastiques. Un processus de Markov dont les probabilités de transition varient en fonction du temps (« time-dependent Markov chain ») relève des techniques de modélisation dynamiques dont l'évolution est soumise ou non à la survenue d'événements aléatoire. Ces modèles sont très utilisés dans le domaine de l'évaluation médicale et médico-économique notamment parce qu'ils permettent de « mimer » l'évolution dans le temps d'une cohorte et ceci sur une longue période.

Dans un modèle de Markov, les individus se trouvent à chaque période dans un état S_i appartenant à un ensemble fini S d'états possibles. Les états de Markov sont définis de manière exhaustive (à la période t , un individu se trouve nécessairement dans l'un des états qui a été prédéfini) et exclusive (à la période t , un individu ne peut se trouver que dans un seul état).

Dans le cas d'un modèle à temps discret, il importe de définir la durée des cycles. Celle-ci est choisie en fonction des critères cliniques d'évolution de la pathologie. La dynamique du modèle est déterminée par les probabilités de transition. D'une période à l'autre, les individus changent d'état selon en fonction des valeurs prises par celles-ci. Les probabilités de transition déterminent le nombre de patients qui restent dans un état de santé à la fin d'un cycle et le nombre de sujets qui se déplacent à vers les autres états de santé. P_{ij} désigne la probabilité conditionnelle pour un groupe d'individu d'être dans l'état j à la période t alors qu'il était dans l'état i à la période précédente. L'ensemble des probabilités de transition P_{ij} constitue la matrice de transition P du modèle. Selon la propriété fondamentale d'un modèle de Markov (propriété dite « markovienne »), l'état dans lequel se trouve un patient à un instant t ne dépend que de l'état dans lequel il se trouvait à la période $t - 1$. L'état du système aux périodes antérieures ($t - 2, t - 3$, etc.) n'intervient pas et le processus est dit « sans mémoire ». Cette propriété confère au modèle toute sa puissance et sa simplicité. À l'usage, elle s'avère être peu restrictive.

Un système markovien et sa dynamique sont donc complètement décrits par :

- L'ensemble S des états de Markov,

- La matrice de transition P comportant les probabilités de transition d'un état vers l'autre y compris les probabilités de transition d'un état vers lui-même pour la fraction de la population dont la maladie reste stable d'une période à l'autre,
- La répartition initiale, au temps t_0 des patients entre les états.
- Aucun phénomène d'interaction ou de contagion n'est introduit entre les sujets

Ces éléments permettent de calculer très simplement l'état du système à n'importe quel moment du temps. Il est alors possible de déterminer la trajectoire du système et d'étudier son comportement asymptotique dans le temps. Les modèles de Markov sont généralement simulés jusqu'à ce que tous les patients d'une cohorte aient atteint un état absorbant (par exemple la mort) ou un nombre maximal de cycles.

Comme les arbres de décision, les modèles de Markov se prêtent à des analyses en sous-groupes (Briggs et al., 2006), qui permettent de prendre en compte l'hétérogénéité de la population notamment lorsque certains traits caractéristiques des profils-patients sont fortement corrélés, par exemple l'âge et l'indice de masse corporelle.. Quand le nombre de sous-groupes devient grand, le temps machine requis pour réaliser les analyses par sous-groupe, en utilisant à chaque fois des paramètres différents, devient vite élevé.

La faiblesse majeure des modèles de Markov agrégés est liée au fait que ce sont ses modèles sans mémoire intégrée. En d'autres termes, les antécédents de l'individu ne sont pas pris en compte d'un cycle à l'autre, et à fortiori au cours des cycles suivants. De surcroît la diversité des terrains individuels et la variabilité des paramètres cliniques d'un patient à l'autre ne sont pas appréhendées. Les modèles de cohorte peuvent certes, être aménagés, pour qu'ils puissent mieux refléter les caractéristiques des patients - par exemple, en augmentant le nombre des branches dans un arbre de décision, ou en augmentant le nombre d'états de santé dans un modèle de Markov par la mise sur pied de cascades d'états de santé emboîtés en forme « de tunnel ». Cependant, ces approches également difficiles à gérer

Les modèles qui procèdent par échantillonnage individuel encore également désignés sous le nom de modèle « de microsimulation » permettent de contourner ces limitations. Le terme micro signale que l'étude est faite sur un échantillon de patients et non sur la population totale et que l'analyse porte sur des unités élémentaires et non pas sur des agrégats (macro). Le terme simulation implique la mise en œuvre d'expérimentations numériques in silico dans le cadre d'un modèle. Celles-ci

reposent sur des tirages aléatoires répétés et non pas sur l'exploitation de proportions moyennes. La réalisation d'un événement concernant un individu donné est simulée par un processus de Monte-Carlo : la probabilité de réalisation de cet événement est comparée à un nombre aléatoire tiré d'une loi uniforme $[0 ; 1]$. Selon les valeurs relatives de ces deux nombres, l'événement est supposé se réaliser ou non. Pour mettre en œuvre ces expériences, le recours à un programme informatique s'impose. Deux types de modèles de microsimulation peuvent être distingués : le modèle de microsimulation de Markov en temps discret et le modèle de simulation en temps continu.

4.3.4 Microsimulation de Markov en temps discret

Comme dans les modèles de Markov agrégés, il existe dans les modèles de simulation individuelle en temps discret (appelés également modèles de microsimulation de Markov), un nombre fini d'états de santé et des pas de simulation fixes, mais les caractéristiques des patients y sont décrites au cas par cas et elles peuvent être modifiées au fil du temps via la mise en place de « variables compteurs » qui permettent de retracer les antécédents des malades suivis, ainsi que les récompenses et les coûts des états. Ces compteurs nous permettent également de comptabiliser le nombre total de traitements de chaque type subi par l'ensemble des individus qui sont entrés dans le processus. Ce qui permet de modifier les probabilités de transition en fonction de l'anamnèse des malades suivis. Les modèles de simulation individuelle en temps discret permettent ainsi d'éviter de multiplier les états de santé pour suivre l'évolution des prises en charge au fil du temps. Les modèles de microsimulation où l'évolutivité de la maladie est fonction des caractéristiques de la personne malade sont mieux à même de refléter la réalité des prises en charge que les approches en termes de cohorte où les changements de traitement reposent sur des probabilités moyennes d'évolution d'un groupe d'individus.

4.3.5 Simulation à événements discrets en temps continu

Une modélisation en temps discret ne permet pas de savoir ce qui se passe à l'intérieur d'une période. Les modèles de modélisation en temps continu (encore appelés simulation à événements discrets) puisque le modèle évolue de façon discrète dans le temps en fonction de la date précise de survenue des événements qui peuvent se produire à n'importe quel moment dans un espace temps

continu), permettent d'avoir une connaissance précise du moment où les événements surviennent. Trois problèmes importants que les modèles de microsimulation discrète ne permettaient pas de résoudre peuvent l'être dans le cadre des simulations continues.

1. La véritable séquence des événements peut être mesurée en temps réel au lieu d'être découpée artificiellement en périodes successives de survenue en fonction du pas de la simulation.
2. La mesure précise de la durée des épisodes qui séparent les événements est documentée.
3. Sur le même intervalle de temps plusieurs transitions peuvent avoir lieu.

Dans les modèles de microsimulation continue, l'inverse de la fonction de répartition ou fonction quantile a une importance particulière. En effet, cette fonction permet de traduire une probabilité en un nombre réel et ce nombre réel permet de documenter le temps d'attente qui précèdent la survenue de l'événement.

Les simulations à événements discrets (SED) se concentrent sur le cours des traitements d'un patient plutôt que sur la modélisation de l'évolution de la maladie elle-même. Trois éléments permettent de définir une SED : les entités, les événements, les attributs.

Les entités constituent les items qui évoluent au cours de la simulation. Ce seront les patients auxquels seront affectés un certain nombre d'attributs (âge, sexe, nombre d'épisodes antérieurs de la maladie). Ces attributs sont spécifiques à chaque patient et ils évoluent au gré de la survenue des événements.

Le deuxième constituant majeur de la SED est l'événement. Il est défini comme tout ce qui peut arriver à un patient, c'est l'équivalent des états dans les modèles de Markov ; les événements se succèdent de manière logique ; ils peuvent avoir un impact ou non sur les états de santé, ils peuvent infléchir ou non l'évolutivité de la maladie et modifier les chances d'occurrence de maladies future. Le système est désormais doté de mémoire.

La troisième composante est le temps. Une horloge globale permet de définir la durée de la simulation et des compteurs secondaires permettent de mémoriser le temps en fonction de critères prédéfinis par exemple le temps sans progression ou sans symptômes. Il n'est plus besoin de prédéfinir la longueur des cycles une fois pour toutes. La principale différence entre la méthode de microsimulation de Markov et la simulation à événements discrets réside est que le pas de la

simulation est fixe dans le premier cas alors que dans le second il est conditionné par la date de survenue de l'événement morbide.

Des parcours individuels sont simulés un grand nombre de fois afin d'obtenir une estimation la plus précise possible du critère d'intérêt.

La SED permet de modéliser les comportements des agents économiques lorsqu'ils sont mis en concurrence pour le partage des ressources rares. Dans ce contexte, des « files d'attente » se forment pour accéder aux ressources en respectant des règles prédéfinies.

Un des principaux avantages d'une SED est son aptitude à intégrer la spécificité des profils des patients traités, ce qui permet de mieux refléter le caractère hétérogène des populations qui sont prises en charge.

Même si la SED est une des méthodes les plus avancées de toutes celles qui sont utilisées dans les évaluations économiques, elle n'est pas sans inconvénient. Une multiplicité d'événements étant possible pour chaque individu en fonction de ses propres caractéristiques et de son passé, de très nombreuses données doivent être disponibles et le temps nécessaire pour les réunir peut-être excessivement long.

4.3.6 Justification de la technique retenue

L'évolution progressive du myélome multiple vers une maladie chronique ainsi que l'élargissement des possibilités thérapeutiques pose le problème du choix de l'ordre d'administration des différents schémas thérapeutiques possibles. Une meilleure définition du myélome multiple pour un patient donné doit permettre de mieux appréhender le risque évolutif de la maladie (facteurs pronostiques) et de mieux anticiper les bénéfices attendus des associations de molécules voire des séquences thérapeutiques (facteurs prédictifs) en adaptant de plus en plus les traitements aux caractéristiques du patient. L'enjeu est de rechercher les facteurs prédictifs pouvant permettre de recommander une séquence thérapeutique plutôt qu'une autre.

Dans ce contexte, un raisonnement reposant sur un suivi de cohortes indifférenciées d'individus homogènes devient impossible. Le modèle doit être à même de prendre en compte la spécificité des caractéristiques biologiques et génétiques de chaque individu, ses antécédents médicaux, les traitements antérieurs ou en cours qui lui ont été ou lui sont administrés. Les propriétés que nous

attentions du modèle nous ont orientés vers le développement d'une microsimulation basée soit sur une microsimulation de Markov, soit sur une simulation par événements discrets. Dans les deux cas, la simulation peut être vue comme équivalente à la construction d'un échantillonnage représentatif d'une population d'intérêt.

La première technique a été écartée pour deux raisons. Premièrement la diversité des séquences techniquement envisageables aurait entraîné la multiplication des états de Markov (165) et exigé le calcul de plus de 27 000 probabilités de transition. Deuxièmement les microsimulations de Markov ventilent arbitrairement les patients entre les états de santé en fonction de la durée retenue pour cadencer les cycles et non pas sur la base du moment exact de survenue des événements. In fine c'est la simulation à événement discret qui a été retenue.

Dans ce type de simulation, le système évolue de façon discrète d'un événement à l'autre. Les séquences thérapeutiques individuelles ont été déterminées par des tirages aléatoires à partir de distributions Weibull. Les temps jusqu'à la survenue des événements d'intérêt ont été estimés à l'aide de la distribution inverse ou fonction quantile.

4.4 Variables d'évolution cliniques

Les variables d'évolution cliniques à identifier dans les deux modèles sont :

- Les séquences constitutives du traitement
- La durée de traitement
- Le temps jusqu'à progression
- Le temps jusqu'au décès

La valorisation de ces variables a été réalisée à partir d'une simulation dont les modalités de mise en œuvre comportent deux étapes :

1. Identification du parcours thérapeutique de chaque patient par tirage au sort. La séquence thérapeutique dont chaque patient a bénéficié est déterminée en comparant le nombre aléatoire tiré d'une distribution uniforme sur l'intervalle $[0 ; 1]$ à la distribution cumulée des parts de marché des chimiothérapies utilisées dans l'ensemble des lignes de traitement,

2. Spécification des paramètres cliniques (TTP, DoT, TTD) propres au devenir de chaque sujet selon la chimiothérapie qui lui est administrée à l'aide de la fonction de répartition inverse qui caractérise son évolution sous traitement. Un nombre aléatoire est tiré d'une loi uniforme puis reporté sur le domaine de la fonction inverse pour obtenir la valeur du paramètre clinique correspondant.

4.4.1 Chainage des traitements susceptibles s'appartenir à une même séquence thérapeutique

4.4.1.1 Identification des séquences

Les séquences thérapeutiques ont été identifiées en combinant tous les traitements qui pouvaient être mis en œuvre dans chacune de lignes de prises en charge. Au total, 10 traitements distincts sont disponibles. Chaque traitement a été associé à un numéro arbitraire afin de faciliter leur identification (Tableau 2).

Tableau 2 : Polychimiothérapie et numéro d'ordre

Traitement	numéro
Rd	1
MPV	2
MPT	3
Vd	4
KRd	5
Kd	6
EloRd	7
IxaRd	8
BP	9
Pd	10

Le nombre de séquences dépend du scénario envisagé.

- Pour le Statu Quo et le scénario 2 : sachant qu'en première ligne, 3 traitements sont disponibles qu'en deuxième ligne 4 traitements sont disponibles et qu'en troisième ligne 4 traitements sont disponibles, il existe au total 48 séquences thérapeutiques ($3 \times 4 \times 4 = 48$) ; Trois traitements sont utilisés en première ligne (Rd, MPV, MPT). À chacun de ces traitements, il est possible d'associer au fur et à mesure de l'avancée de la maladie une deuxième ligne de traitement qui repose sur la mise en œuvre d'un des quatre protocoles suivants : Rd, Vd, BP et MPT. La combinaison des premières chimiothérapies avec les secondes permet d'identifier 12 séquences thérapeutiques différentes. Enfin, à toutes combinaisons des deux premiers traitements peuvent être associés en troisième ligne quatre associations différentes : Rd, Vd, Pd, BP. Au total 48 enchainements thérapeutiques potentiels ont été constitués sous forme de séquence au cours des trois premières lignes de traitement.
- Pour le scénario 1 et le scénario 4 : sachant qu'en première ligne, 3 traitements sont disponibles, qu'en deuxième ligne 6 traitements sont disponibles et qu'en troisième ligne 8 traitements sont disponibles, il existe au total 144 séquences thérapeutiques ($3 \times 6 \times 8 = 144$).

Figure 3 : Identification des séquences thérapeutiques

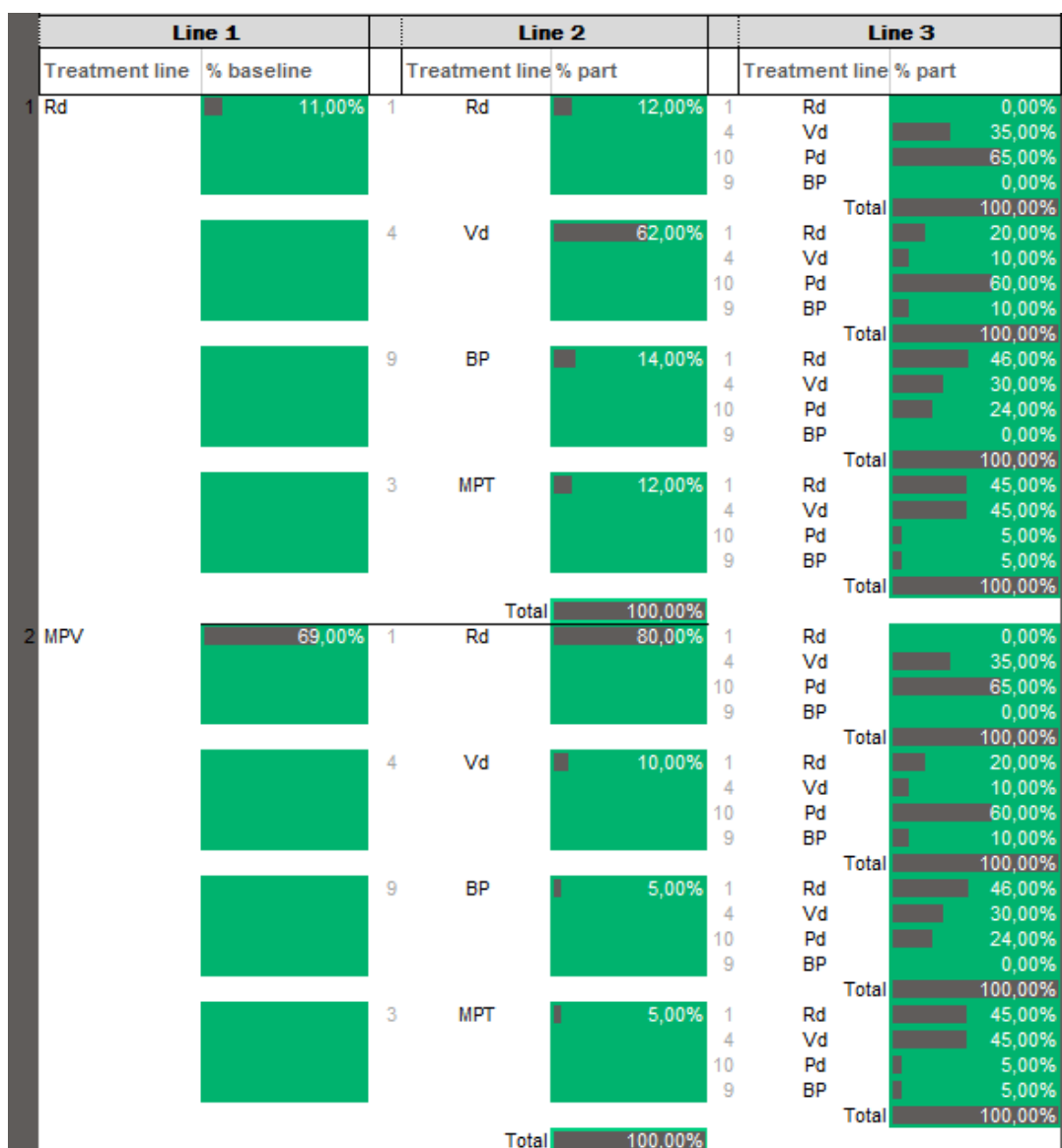


Tableau 3 : Extrait de la composition des séquences thérapeutiques

First line	Second line	Third line	First line	Second line	Third line
1	1	1	Rd	Rd	Rd
1	1	4	Rd	Rd	Vd
1	1	10	Rd	Rd	Pd
1	1	9	Rd	Rd	BP
1	4	1	Rd	Vd	Rd
1	4	4	Rd	Vd	Vd
1	4	10	Rd	Vd	Pd
1	4	9	Rd	Vd	BP
1	9	1	Rd	BP	Rd
1	9	4	Rd	BP	Vd
1	9	10	Rd	BP	Pd
1	9	9	Rd	BP	BP
1	3	1	Rd	MPT	Rd
1	3	4	Rd	MPT	Vd
1	3	10	Rd	MPT	Pd
1	3	9	Rd	MPT	BP
2	1	1	MPV	Rd	Rd
2	1	4	MPV	Rd	Vd
2	1	10	MPV	Rd	Pd
2	1	9	MPV	Rd	BP
2	4	1	MPV	Vd	Rd
2	4	4	MPV	Vd	Vd
2	4	10	MPV	Vd	Pd
2	4	9	MPV	Vd	BP
2	9	1	MPV	BP	Rd
2	9	4	MPV	BP	Vd
2	9	10	MPV	BP	Pd
2	9	9	MPV	BP	BP
2	3	1	MPV	MPT	Rd
2	3	4	MPV	MPT	Vd
2	3	10	MPV	MPT	Pd
2	3	9	MPV	MPT	BP
3	1	1	MPT	Rd	Rd
3	1	4	MPT	Rd	Vd
3	1	10	MPT	Rd	Pd
3	1	9	MPT	Rd	BP
3	4	1	MPT	Vd	Rd
3	4	4	MPT	Vd	Vd
3	4	10	MPT	Vd	Pd
3	4	9	MPT	Vd	BP
3	9	1	MPT	BP	Rd
3	9	4	MPT	BP	Vd
3	9	10	MPT	BP	Pd
3	9	9	MPT	BP	BP
3	3	1	MPT	MPT	Rd
3	3	4	MPT	MPT	Vd
3	3	10	MPT	MPT	Pd
3	3	9	MPT	MPT	BP

Une fois que la composition de toutes les séquences thérapeutiques a été identifiée, il faut déterminer les probabilités de mise en oeuvre de chacune de ces séquences individu par individu. La fréquence relative des différents protocoles mis en oeuvre a été à travers l'observation des parts de marché constatées en France, celles-ci n'étant que le reflet de l'utilisation des traitements dans chacune des lignes de traitement concernées. La même technique a été employée pour les scénarios 2 et 3.

4.4.1.2 Évolution des taux de pénétration sur le marché

Une étude de marché a été menée couvrant 5 pays de l'Europe (France, Allemagne, Italie, Espagne, RU) sur une période du 29 janvier au 18 mars 2014. L'objectif de cette étude était d'étudier l'efficacité comparative de Revlimid® par rapport à ses concurrents dans le traitement du myélome multiple.

Tableau 4 : Parts de marché par produit en première ligne de traitement avant l'introduction de Revlimid®

Première ligne	
Baseline	
Rd	11%
MPV	69%
MPT	20%
Total	100%

Les parts de marché pour les lignes après progression (L2 et L3) intègrent les données de l'étude de marché, les résultats de l'essai FIRST et les avis des experts.

➤ Deuxième ligne de traitement

– Statu Quo et Scénario 2

Tableau 5 : Parts de marché par produit en deuxième ligne de traitement en fonction du traitement en L1

L2 Post Rd (source: FIRST)	
Rd	12%
Vd	62%
MPT	14%
BP	12%
Total	100%

L2 Post MPV (Experts)	
Rd	80%
Vd	10%
MPT	5%
BP	5%
Total	100%

L2 Post MPT (source: FIRST)	
Rd	34%
Vd	50%
MPT	7%
BP	9%
Total	100%

– Scénario 1 et Scénario 3

Tableau 6 : Parts de marché par produit en deuxième ligne de traitement en fonction du traitement en L1 après l'introduction des nouvelles molécules onéreuses

L2 Post Rd	2017	2018	2019	2020	2021	Variation
Rd	5%	5%	5%	5%	5%	0%
Vd	35%	32%	29%	26%	23%	-3%
KRd	15%	17%	19%	21%	23%	+2%
Kd	35%	32%	29%	26%	23%	-3%
EloRd	5%	7%	9%	11%	13%	+2%
IxaRd	5%	7%	9%	11%	13%	+2%
Total	100%	100%	100%	100%	100%	

L2 Post MPV	2017	2018	2019	2020	2021	Variation
Rd	35%	32%	29%	26%	23%	-3%
Vd	10%	10%	10%	10%	10%	0%
KRd	20%	22%	24%	26%	28%	+2%
Kd	15%	12%	9%	6%	3%	-3%
EloRd	10%	12%	14%	16%	18%	+2%
IxaRd	10%	12%	14%	16%	18%	+2%
Total	100%	100%	100%	100%	100%	

L2 Post MPT	2017	2018	2019	2020	2021	Variation
Rd	35%	32%	29%	26%	23%	-3%
Vd	10%	10%	10%	10%	10%	0%
KRd	20%	22%	24%	26%	28%	+2%
Kd	15%	12%	9%	6%	3%	-3%
EloRd	10%	12%	14%	16%	18%	+2%
IxaRd	10%	12%	14%	16%	18%	+2%
Total	100%	100%	100%	100%	100%	

➤ Troisième ligne de traitement

– Statu Quo et Scénario 2

Tableau 7 : Parts de marché par produit en troisième ligne de traitement en fonction du traitement en L2

L3 Post Rd (Experts)	
Rd	0%
Pd	65%
Vd	35%
BP	0%
Total	100%

L3 Post Vd	
Rd	20%
Vd	10%
Pd	60%
BP	10%
Total	100%

L3 Post BP	
Rd	46%
Vd	30%
Pd	24%
BP	0%
Total	100%

L3 Post MPT	
Rd	45%
Vd	45%
Pd	5%
BP	5%
Total	100%

– Scénario 1 et Scénario 3

Tableau 8 : Parts de marché par produit en troisième ligne de traitement en fonction du traitement en L2 après l'introduction de nouvelles molécules onéreuses

L3	2017	2018	2019	2020	2021	Variation
Rd	2%	2%	2%	2%	2%	0%
Vd	40%	36%	32%	28%	24%	-4%
KRd	2%	4%	6%	8%	10%	+2%
Kd	30%	28%	26%	24%	22%	-2%
EloRd	2%	4%	6%	8%	10%	+2%
IxaRd	12%	14%	16%	18%	20%	+2%
BP	2%	2%	2%	2%	2%	0%
Pd	10%	10%	10%	10%	10%	0%
Total	100%	100%	100%	100%	100%	0%

➤ **Évolution des parts de marché après l'introduction de Revlimid®**

Tableau 9 : Répartition et évolution des parts de marché par produit en première ligne de traitement après l'introduction de Revlimid®

Ligne 1	Baseline	Après l'introduction de Revlimid®				
		2017	2018	2019	2020	2021
Rd	11%	30%	42%	49%	55%	60%
MPV	69%	61%	51%	46%	40%	35%
MPT	20%	9%	7%	5%	5%	5%
Total	100%	100%	100%	100%	100%	100%

Après l'introduction de Revlimid® en L1, on prévoit l'augmentation progressive des parts de marché du Rd qui iront jusqu'à atteindre 60% au terme de 5 ans. Cette progression est plus marquée au cours de la première année (30% des prescriptions) principalement au détriment du MPT (-11 points de parts de marché contre -8 points pour MPV). Elle est ensuite plus modérée au cours de la deuxième année (40% des parts de marché) avant de s'imposer comme le standard de référence en première ligne avec 60% de part de marché en 2021.

4.4.1.3 Probabilité d'utilisation des 48 séquences thérapeutiques envisageables

Tableau 10 : Parts de marché et probabilité d'utilisation des séquences thérapeutiques

Séquence	Traitement			Part de marché			% Total	Prob Cumulée
	Line 1	Line 2	Line 3	% L1	% L2	% L3		
1	Rd	Rd	Rd	11%	12%	0%	0,00%	0,0000
2	Rd	Rd	Vd	11%	12%	35%	0,46% †	0,0046
3	Rd	Rd	Pd	11%	12%	65%	0,86%	0,0132
4	Rd	Rd	BP	11%	12%	0%	0,00%	0,0132
5	Rd	Vd	Rd	11%	62%	0%	0,00%	0,0132
...	...	...	...	...	...	...	...	...
22	MPV	Vd	Vd	69%	62%	35%	14,97%	0,3425
23	MPV	Vd	Pd	69%	62%	65%	27,81%	0,6206
...	...	...	...	...	...	...	...	...
46	MPT	MPT	Vd	20%	12%	35%	0,84%	0,9844
47	MPT	MPT	Pd	20%	12%	65%	1,56%	1,0000
48	MPT	MPT	BP	20%	12%	0%	0,00%	1,0000

Les parts de marché de chacun des traitements en première, deuxième et troisième ligne de traitement permettent de définir la fréquence d'utilisation de chacune des séquences disponibles. Cette fréquence se calcule en multipliant les parts de marché occupées par chacune de ses composantes. Par exemple la fréquence observée de la séquence 2 (Rd ; Rd ; Vd) est de 0,46% c'est-à-dire $11\% \times 12\% \times 35\%$. Les fréquences de mises en œuvre de chacune des séquences thérapeutiques ont également été calculées sur les 144 séquences identifiées pour les scénarios 2 et 3.

Figure 4 : Identification du parcours thérapeutique de chaque patient



La répartition des séquences thérapeutiques toutes lignes confondues entre des patients est faite à l'aide d'une simulation de Monte Carlo du premier ordre. Les patients sont envoyés un par un dans le modèle. Les différentes séquences thérapeutiques sont attribuées aux patients sur la base des réalisations possibles d'une loi de probabilité uniforme $[0,1]$ en utilisant la probabilité cumulée des parts de marché de première, deuxième et de troisième ligne comme valeur de référence. Pour chaque patient, un nombre aléatoire tiré d'une distribution uniforme entre $[0 ; 1]$ est comparé avec la distribution cumulée afin de déterminer la séquence de chimiothérapie dont le patient a bénéficié (borne supérieure incluse, situations impossibles exclues).

Par exemple si la valeur d'un des tirages de la loi uniforme est comprise entre 0 et 0,0046 le patient qui a été mis sous Rd en L1 bénéficiera à nouveau du même schéma thérapeutique en L2 et se verra administré du Velcade en troisième ligne de traitement dans le cadre de la séquence thérapeutique numéro 1 dont il a été le bénéficiaire.

Lorsque la valeur d'un des tirages de la loi uniforme est comprise entre (0,0046) et (0,0132) le patient recevra en L3 un protocole à base de Pd, etc.

Cette procédure est répétée identiquement pour tous les patients quel que soit le produit et quelle soit la séquence.

4.4.2 Détermination des variables cliniques par ligne de traitement

Les données utilisées pour déterminer les variables cliniques sont issues des essais pivots (études FIRST, VISTA). Les trois principales variables cliniques, temps jusqu'à progression (TTP), durée avant l'arrêt du traitement (DoT) et survie globale sont identifiées selon une méthodologie identique.

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 entre la randomisation 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 SSP, alors même que le nombre total de morts est plus important. Il est donc préférable d'utiliser la SSP.

Dans l'étude FIRST, à la date de l'analyse, tous les patients n'ont pas tous présenté l'événement de progression et/ou de décès. Ainsi, il est nécessaire d'extrapoler les courbes de survie sans progression et de survie globale de telle sorte qu'il soit possible d'anticiper pour chaque patient, la survenue de ces événements. Ce qui permet d'estimer les années de vie gagnées (AVG), les années de survie sans progression (AVSP), et les années de survie après progression (AVAP) sur un horizon de vie entière. Cela se fait couramment en ajustant les distributions paramétriques appropriées aux données de survie observées dans l'essai clinique.

4.4.2.1 Choisir une forme fonctionnelle sur la base de quels critères ?

Les formes fonctionnelles spécifiques qui peuvent être retenues pour extrapoler les courbes de SSP et SG au-delà de la période de suivi de l'essai ont un impact significatif sur les résultats du modèle pour chacun des traitements analysés. Par conséquent, les distributions paramétriques doivent être sélectionnées sur la base d'un processus rigoureux pour éviter les biais. Ces distributions doivent, pour obtenir des projections vie entière acceptables, non seulement s'ajuster à court terme de façon satisfaisante aux données observées, mais il est nécessaire qu'elles fournissent aussi à long terme des résultats plausibles sur le plan clinique. Les techniques utilisées pour justifier les méthodes de modélisation de survie choisies sont suivantes (Latimer, 2013) :

1. **La comparaison graphique.** Pour un certain nombre d'évaluateurs, l'inspection visuelle est souvent la seule justification du modèle paramétrique choisi. Lorsque la fonction

paramétrique adoptée « colle au mieux » aux données de la courbe de Kaplan Meier, il est classique de l'accepter comme étant la forme fonctionnelle la plus appropriée sans qu'aucune autre justification ne soit donnée.

2. **Tests statistiques.** Des tests statistiques, de graphiques, et d'analyses sont utilisés pour justifier le choix des modèles paramétriques. Le critère d'information d'Akaike (AIC) et le critère d'information bayésien (BIC) fournissent des preuves suffisantes pour juger de l'adéquation relative des différents ajustements paramétriques qu'il est possible d'opérer par rapport à la répartition dans le temps des données observées. *Le logarithme de la courbe de risque cumulé* apporte une première information pour déterminer quels sont les modèles paramétriques compatibles avec les risques observés, notamment son utilisation permet de se prononcer sur le bien-fondé de l'hypothèse des Hasards proportionnels (HPs). L'adoption de cette hypothèse pourrait permettre d'obtenir la courbe de survie globale du nouveau traitement à partir de la courbe de l'ancien traitement en multipliant celle-ci par le rapport des risques instantanés.
3. **Validité clinique et données externes.** L'évaluation de la pertinence clinique de la partie extrapolée de la courbe de survie est très rare. Il est difficile d'obtenir des informations sur la durée de l'effet d'un nouveau traitement, mais une analyse des risques observés est faite dans les essais sur un horizon plus court. L'opinion des cliniciens et la plausibilité biologique des phénomènes attendus sont autant de facteurs à prendre en compte pour évaluer la validité de l'extrapolation des courbes. Les données extérieures aux essais doivent être repérées grâce à des revues de littérature systématiques et utilisées pour estimer la validité externe des modèles de survie ajustés à long terme.
4. **Évaluation systématique.** Quelle que soit la distribution retenue, le choix de celle-ci doit être justifié comparativement aux résultats obtenus dans le cadre d'hypothèses alternatives, et la remise en cause de ceux-ci au regard de ceux qui auraient pu être obtenus dans le cadre d'un jeu d'hypothèses différentes n'est pas à écarter.

Ont été testées les distributions suivantes :

- Exponentiel
- Weibull

- Log-normale
- Log-logistique
- Gamma
- Gompertz

4.4.2.2 Ajustement des courbes de survie jusqu'à progression de Rd, MPV, MPT

Pour estimer les SSP et SG moyennes vie entière pour les sujets traités avec Rd ou MPT, les courbes de SSP et SG (Figure 5 ; Figure 7) observées pour les deux traitements de l'étude FIRST ont été ajustées en testant une variété de distributions paramétriques possibles, à l'aide de la méthode du maximum de vraisemblance. Les distributions ajustées ont été ensuite évaluées afin de déterminer quelle distribution a donné le meilleur ajustement aux données observées.

L'hypothèse du risque proportionnel (PH) selon lequel les courbes représentant le *log des fonctions de risque cumulé* des deux traitements sont parallèles a été vérifiée à chaque fois. Si la validité de celle-ci est scientifiquement établie, cela implique que les risques entre les traitements sont proportionnels les uns des autres au cours du temps. L'ajustement d'une forme paramétrique n'est alors réalisé que sur une des courbes associées à un des traitements étudiés, les autres courbes de survie étant dérivées de celle du traitement de référence en exploitant les rapports de risques instantanés. Lorsque l'hypothèse de risque proportionnel est rejetée, les ajustements doivent être réalisés sur les courbes de survie observées de chacune des polychimiothérapies étudiées.

Dans la mesure où aucune donnée n'a été recueillie dans l'essai FIRST sur le traitement MPV, les différentes courbes de survie des variables cliniques d'intérêt de ces deux schémas thérapeutiques n'ont pas été obtenues par ajustements sur les données individuelles des patients. L'ajustement a été réalisé en multipliant le rapport des risques instantanés (HR) de MPV versus MPT obtenu dans le cadre d'une méta-analyse en réseau. Cette approche était nécessaire puisqu'il n'existe aucune comparaison directe entre MPV, MPT ou Rd.

Figure 5 : Courbe de survie jusqu'à progression de Kaplan Meier publiée dans l'étude FIRST

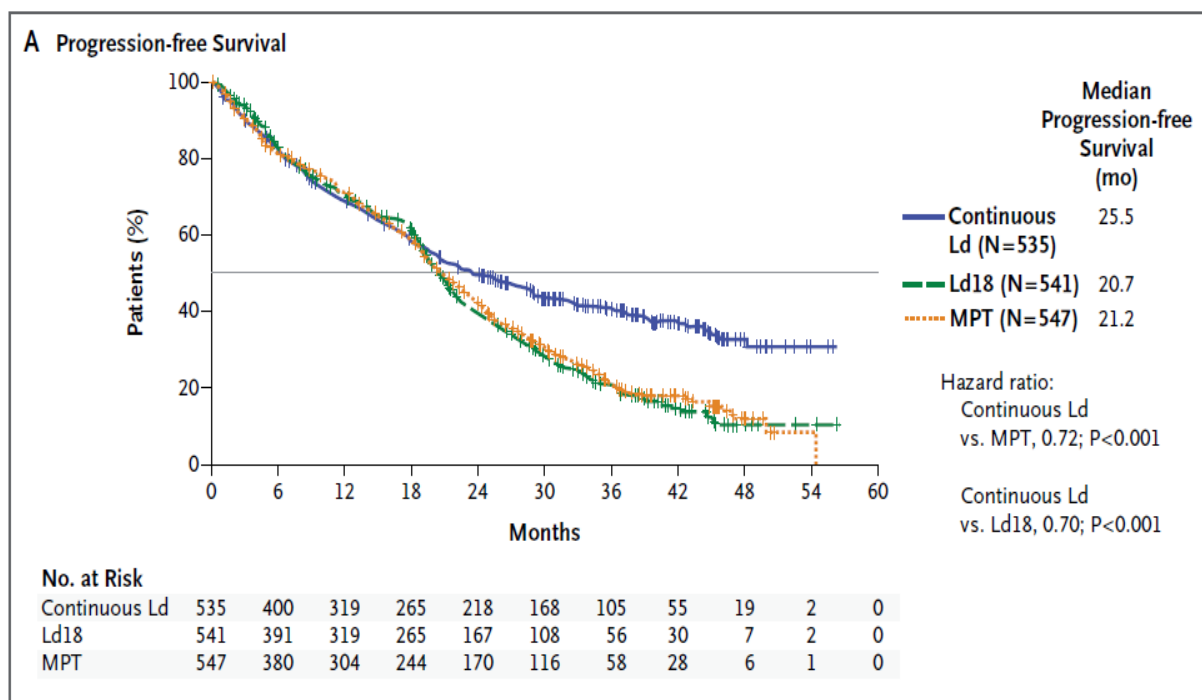


Tableau 11 : Paramètres d'ajustement par produit de la distribution paramétrique de la courbe de survie jusqu'à progression

Temps jusqu'à progression	Rd	MPV	MPT
Distribution	Weibull	Weibull	Weibull
Λ	0,024	0,007	0,036
Γ	0,961	1,240	1,261
HR	1,00	1,43	1,00

4.4.2.3 Ajustement de la durée jusqu'à arrêt du traitement de Rd, MPV, MPT

Figure 6 : Courbe de durée de traitement de Kaplan Meier publiée dans l'étude FIRST

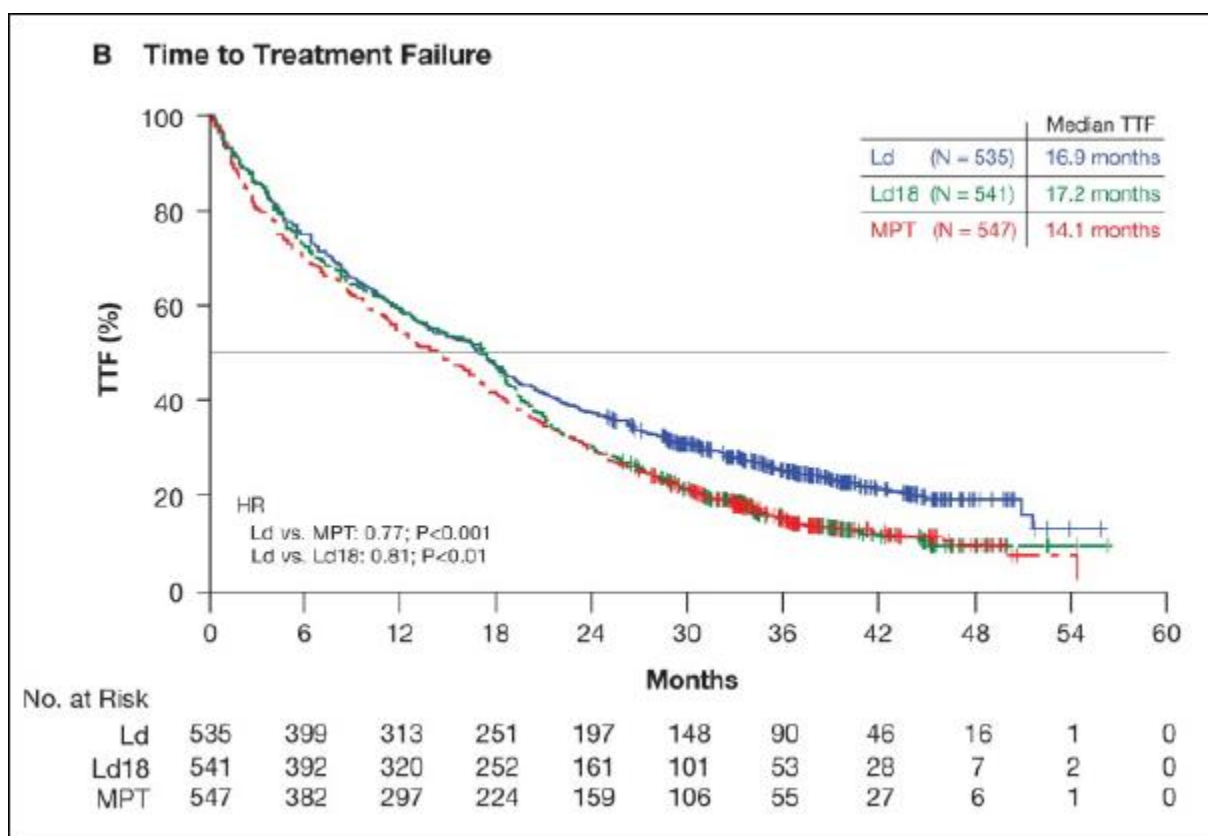


Tableau 12 : Paramètres d'ajustement par produit de la distribution paramétrique de la durée de traitement

Durée de traitement	Rd (mois)	MPV (semaine)	MPT (mois)
Distribution	Weibull	Weibull	Weibull
Λ	0,040	0,014	0,055
Γ	1,154	1,240	1,100

4.4.2.4 Ajustement des courbes de survie globale Rd, MPV, MPT

Figure 7 : Courbe de survie globale de Kaplan Meier publiée dans l'étude FIRST

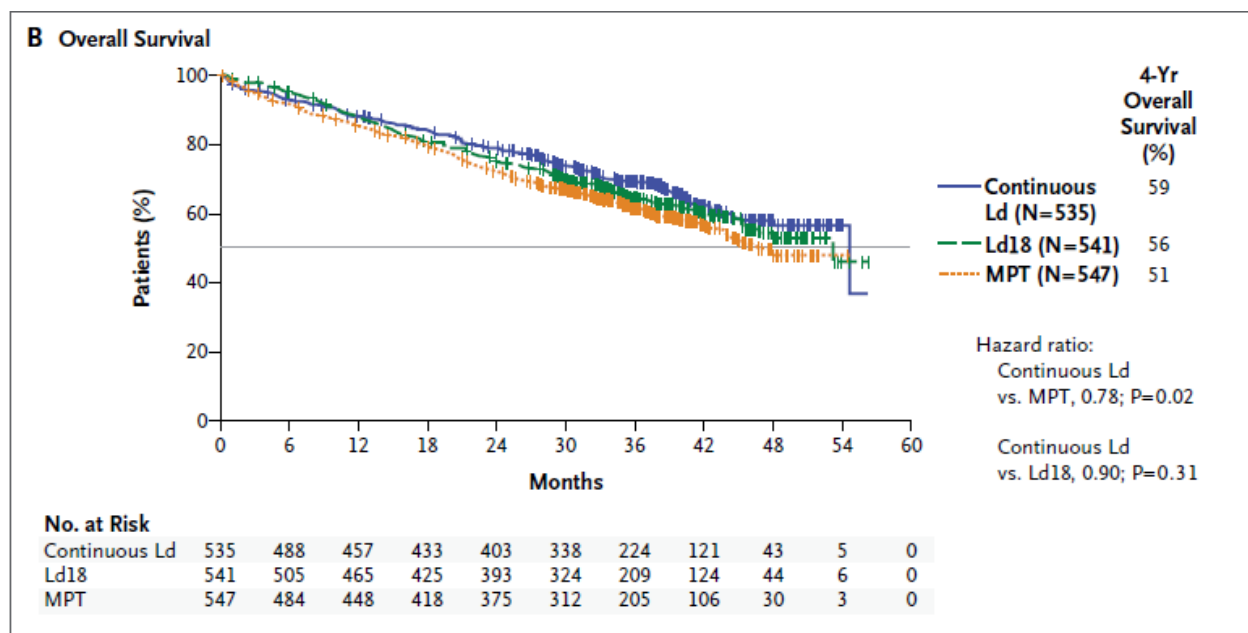


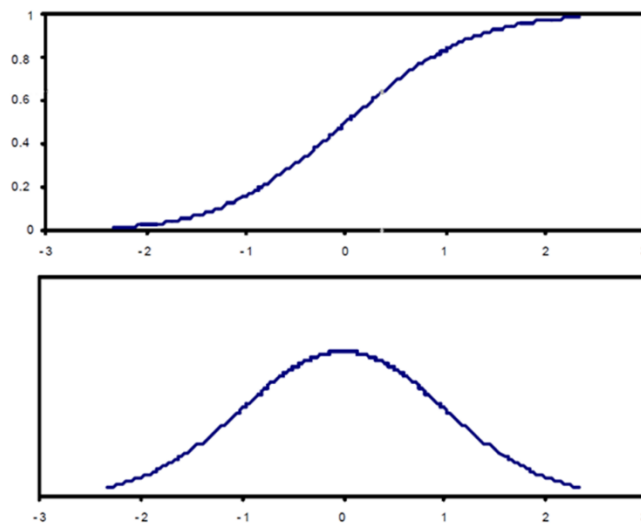
Tableau 13 : Paramètres d'ajustement par produit de la distribution paramétrique de la courbe de survie globale

Survie globale (mois)	Rd	MPV	MPT
Distribution	Gompertz	Gompertz	Gompertz
Λ	0,009		
Γ	0,007		
HR	1,00	1,51	1,33

4.4.2.5 Estimation personnalisée des paramètres cliniques qui caractérisent l'évolution de la maladie en fonction de tirages aléatoires

Soit une fonction de densité de probabilité (PDF). La caractéristique principale d'une fonction de densité est que son intégrale est égale à 1. La fonction de répartition cumulée (CDF) est l'intégrale de la fonction de densité (PDF) et son domaine est défini sur l'intervalle $[0, 1]$. C'est une fonction qui associe une probabilité (α) à une valeur réelle de la variable aléatoire. L'inverse de la fonction de répartition est une fonction quantile qui associe à la probabilité p , la ou (les) valeur(s) que prend la variable pour la ou des valeurs de probabilité sous le quantile considéré. On s'intéresse plus particulièrement à quelques jeux de valeurs de quantile correspondant aux multiples de fractions simples du 100 % de la probabilité totale. Par exemple, on peut scinder les 100 % de probabilité totale en 4 masses de probabilités égales chacune à $1/4 = 25\%$, correspondant, pour les valeurs de la variable aléatoire, à quatre intervalles adjacents. Les trois valeurs intermédiaires définissent ainsi, respectivement les fractiles de $1/4=0,25$, $1/2=0,5$ et $3/4=0,75$, ou encore en termes de fractions, les quantiles d'un quart, un demi et trois quarts (les deux limites extrêmes, l'inférieur correspondant au quantile de 0 et la supérieure pour le quantile de 1 sont les bornes du domaine de définition de la variable aléatoire).

La fonction quantile est utilisée pour reporter des tirages aléatoires obtenus à partir d'une fonction uniforme sur l'intervalle $[0, 1]$.



Soit T une variable mesurant le temps jusqu'à la survenue de l'évènement. La distribution de T est $F(t)$ avec $F(t)$ indiquant la probabilité que l'évènement survienne dans l'intervalle $[0, t]$. t étant le quantile de T

L'inverse de la fonction de répartition associe une probabilité (α) à une valeur (t) appartenant à l'ensemble des réels. En d'autres termes, elle transforme une réalisation de U (noté α) en une réalisation de T (noté t). L'inverse de la fonction de répartition de T , noté $F^{-1}(t)$ et $G(\alpha)$, est la valeur de t (quantile) telle que la probabilité que T prenne une valeur inférieure ou égale à t soit égale à α :

$$P[T \leq G(\alpha)] = \alpha = F(G(\alpha)) = F(t)$$

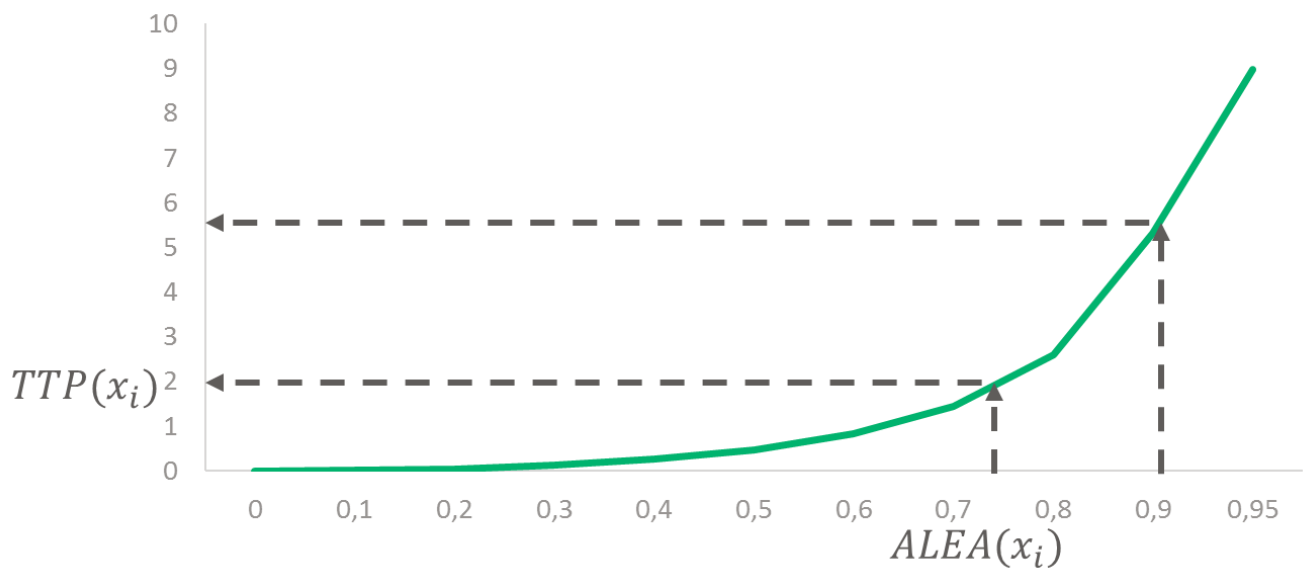
$G(\alpha)$ donne la valeur t pour laquelle $F(t) = \alpha$.

L'inverse de la fonction de répartition est utilisé pour générer des nombres aléatoires à partir d'une distribution de nombre aléatoire. Si $G(T)$ est l'inverse de la fonction de répartition de T avec $U = G(T)$ qui suit une loi uniforme sur l'intervalle $[0, 1]$.

Dans les microsimulations continues de Monte-Carlo, un tirage aléatoire à partir d'une fonction de répartition implique deux étapes.

1. Une valeur aléatoire pour la probabilité α est extraite d'une loi uniforme sur l'intervalle $[0, 1]$
2. En utilisant l'inverse de la fonction de répartition de la variable d'intérêt ($G(\alpha)$) la probabilité aléatoire est associée à un nombre réel t , qui indique le moment de la progression.

Figure 8 : Exemple de fonction de répartition inverse



Pour chacune des variables cliniques à déterminer et chaque ligne de traitement, les deux étapes inhérentes à la mise en oeuvre des microsimulations continues de Monte-Carlo ont été respectées. L'inverse de la fonction de répartition a été obtenu dans tous les cas à partir des ajustements effectués précédemment. Toutes les transitions d'un état au suivant ont été générées au moyen d'un processus aléatoire qui convertit un nombre aléatoire en délai écoulé jusqu'à la survenue de l'événement. Le

nombre aléatoire qui est reporté en abscisse permet d'obtenir en ordonnée, le temps exact au terme duquel l'événement clinique surviendra.

4.4.3 Simulation des états de santé individuels et de leur évolution

La simulation permet de suivre les parcours thérapeutiques de 10 000 patients. L'évolutivité de la maladie sous traitement est déterminée par tirage aléatoire à partir des formes fonctionnelles qui s'ajustent au mieux aux données observées en première ligne de traitement. Ces fonctions simulent l'ensemble des traitements administrés à un individu isolé toutes lignes confondues. Les paramètres cliniques qui caractérisent l'évolution de la maladie après que les différentes séquences de traitement aient été identifiées personne par personne sont obtenus par tirage aléatoire en prenant l'inverse des fonctions de répartition cumulées. En lançant ces fonctions 10 000 fois, on obtient une information individualisée de l'évolution sous traitement de tous les patients constituant la cohorte. Aucune co-variable n'a été prise en compte dans le modèle construit sur ces bases.

Il est important de noter que les 48 ou 144 séquences identifiées correspondent à l'administration successive de trois polychimiothérapies exactement. Cependant, certains patients n'ont fait l'objet d'un suivi que sur deux lignes de traitement voire une seule ligne, les séquences qui correspondent à ces profils de traitement ne figurent pas dans les 48 ou 144 séquences précédemment identifiées. Lorsqu'elles sont prises en compte, il existe au total 63 séquences dans le cadre du statu quo et du scénario 1 et 165 séquences dans le cadre des scénarios 2 et 3.

Le Tableau 14 (a) présente la valeur des variables aléatoires obtenues par tirage au sort à partir d'une loi de distribution de probabilité uniforme. Le second Tableau 14 (b) recense les valeurs exactes des paramètres cliniques d'intérêt qui peuvent être obtenues en utilisant les fonctions inverses.

Tableau 14 (a) et (b) : Extraction aléatoire de la valeur des paramètres cliniques

(a)

#	Baseline	TTP			DoT			Death	TTD
	Seq	Line 1	Line 2	Line 3	Line 1	Line 2	Line 3	OS	BSC
1	0,910	0,717	0,928	0,611	0,050	0,967	0,495	0,296	0,309
2	0,555	0,788	0,741	0,240	0,590	0,182	0,913	0,891	0,194
3	0,413	0,760	0,033	0,838	0,988	0,534	0,848	0,237	0,386
4	0,381	0,784	0,757	0,408	0,683	0,358	0,276	0,382	0,428
5	0,728	0,440	0,109	0,519	0,476	0,729	0,538	0,591	0,798
6	0,287	0,303	0,370	0,304	0,037	0,425	0,936	0,063	0,890
7	0,233	0,596	0,447	0,335	0,781	0,804	0,591	0,848	0,816
8	0,347	0,967	0,024	0,661	0,259	0,126	0,982	0,733	0,955
9	0,921	0,685	0,489	0,532	0,479	0,094	0,817	0,135	0,389
10	0,723	0,773	0,032	0,599	0,805	0,665	0,139	0,276	0,650

(b)

Entry Line	Traitement			PFS			DoT			Death			TTD	
	Line 1	Line 2	Line 3	Line 1	Line 2	Line 3	Line 1	Line 2	Line 3	Line 1	Line 2	Line 3	Time	Line
1	MPV	baRd	KRd	0,75	0,07	0,88	0,75	0,05	0,88	FAUX	FAUX	FAUX	5,71707368 BSC	
2	MPV	Rd		0,53	0,15		0,53	0,15		FAUX	VRAI		0,68568026	2
3	Rd	EloRd	baRd	0,89	2,24	0,36	0,05	0,48	0,34	FAUX	FAUX	FAUX	8,7713999 BSC	
4	Rd	Kd	EloRd	0,78	0,33	1,27	0,78	0,33	1,27	FAUX	FAUX	FAUX	6,54304509 BSC	
5	MPV	KRd		1,91	0,92		1,12	0,53		FAUX	VRAI		2,83010716	2
6	Rd	KRd	baRd	4,09	1,59	1,72	4,09	1,38	0,16	FAUX	FAUX	FAUX	13,2721797	
7	Rd			1,43			0,63			VRAI			1,43313803	1
8	Rd	Kd		0,10	2,46		0,10	2,06		FAUX	VRAI		2,56118959	2
9	MPV	baRd	Kd	0,85	0,58	0,58	0,85	0,58	0,23	FAUX	FAUX	FAUX	8,27460019 BSC	
10	MPV	KRd	Vd	0,57	5,29	0,10	0,41	0,70	0,10	FAUX	FAUX	VRAI	5,96173825	3

La première colonne du Tableau 14 (a) permet d'identifier les séquences thérapeutiques dont ont bénéficié chacun des 10 000 patients simulés en confrontant le nombre issu d'un tirage aléatoire et les fréquences hautes et basses des parts de marché qui encadrent la valeur de celui-ci. Les colonnes suivantes permettent d'identifier par ligne, les temps individuels de survie sans progression et les durées avant arrêt du traitement de chacune des polychimiothérapies qui ont été utilisées dans le cadre d'une séquence thérapeutique donnée à partir des tirages extraits d'une loi uniforme et des fonctions de répartition cumulées inverses de survie sans progression et du temps jusqu'à l'arrêt du traitement qui leur sont associées. On remarquera que les moments des transitions, et par conséquent les intervalles entre les transitions, diffèrent largement d'un patient à l'autre et d'une séquence thérapeutique à l'autre. Par exemple la survie sans progression en première ligne de traitement est d'environ de quatre ans dans le cadre de la stratégie six alors qu'elle ne dépasse pas un dixième d'année dans le cadre de la stratégie 8. Les valeurs aléatoires inscrites sous l'intitulé *Death – OS* dans le Tableau 14 (a) permettent de déterminer, à partir de la fonction de répartition inverse de la courbe de survie globale, dans le Tableau 14 (b) le temps qui s'est écoulé pour chaque patient simulé, avant la survenue de son décès. Celui-ci peut survenir en première ligne, si tel n'a pas été le cas le libellé FAUX sera utilisé pour écarter cette éventualité ; dans le cas contraire, on utilisera le libellé VRAI pour en prendre acte. Enfin la dernière colonne permet de savoir si les patients survivants ont bénéficié ou non de soins palliatifs après avoir reçu leurs trois lignes de traitement.

4.5 Variables économiques d'état

4.5.1 Modélisation des années de vie ajustées sur la qualité

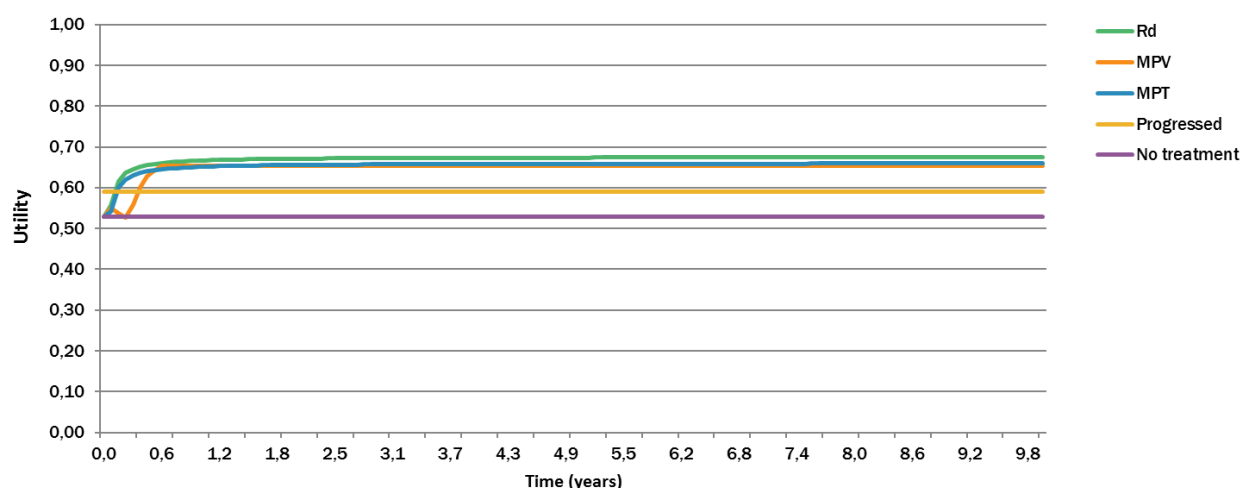
Une fonction d'utilité a été utilisée pour appréhender l'évolution de la qualité de vie en fonction du temps passé dans l'état de santé « survie sans progression » (SSP) c'est-à-dire en première ligne de traitement. En revanche, la qualité de vie dans l'état « survie après-progression » (SAP) c'est-à-dire en deuxième ou troisième ligne, a été considérée comme constante. La fonction d'utilité est issue de l'étude MM-20.

Tous les patients sont supposés avoir la même utilité initiale (baseline utility), quel que soit le comparateur. Cette utilité est également celle utilisée lorsque le patient n'a pas de traitement (pendant les intervalles libres sans traitement ou après les trois lignes de traitement).

Pour estimer la qualité de vie des patients qui ont bénéficié d'une des options thérapeutiques étudiées, les effectifs de patients qui survivent sans progression au cours de chacun des cycles ont été multipliés par le coefficient de qualité de vie de l'état de santé correspondant. Les fractions d'année-patient dénombrées après avoir été ajustées sur la qualité de vie ont été sommées sur l'ensemble des cycles traversés. Cette somme cumulée a été enfin divisée par 13 puis par 1 000 pour obtenir un nombre d'années de vie ajustées sur la qualité de vie par patient pour le temps de survie sans progression dont il a bénéficié.

Les AVG-Q sont un des principaux résultats de santé qui a été pris en compte dans cette analyse. La valeur d'utilité de base (0,53) a été estimée à partir des scores relevés chez les sujets inclus dans l'étude FIRST. Cette valeur de référence est supposée être la même pour tous les sujets inclus dans chacun des trois groupes de traitement analysés.

Figure 9 : Évolution des valeurs d'utilité des produits dans le temps



Pour estimer la variation des valeurs d'utilité au fil du temps chez les patients recevant Rd et MPT, une équation de prédiction a été dérivée à partir des données de qualité de vie de l'étude FIRST.

Tableau 15 : Coefficients déterminants les scores d'utilité pour les patients traités par Rd et MPT

Variables	Coefficient	Erreur standard	p-value
Ordonnée à l'origine	0,4560	0,0129	<0,0001
Traitement avec MPT	-0,0136	0,0125	0,2779
Traitement avec Rd	0,0017	0,0129	0,8867
1/temps coefficient (en cycles)	-0,1194	0,0106	<0,001
Coefficient d'utilité de base	-0,5887	0,0147	<0,001

Donc en admettant une valeur de base de 0,53, le niveau d'utilité moyen chez les sujets recevant Rd au cycle i a été estimé à partir de l'équation de régression suivante

$$\begin{aligned}
 = & \text{Utilité de base}(0.53) + \text{Ordonnée à l'origine} (0.4560) + \text{Coefficient Rd} (0.0017) \\
 & + \text{Coefficient du temps} (-0.1194) / \text{Nombre du cycle}(i) \\
 & + \text{Coefficient de base} (-0.5887) * \text{Utilité de base}(0.53).
 \end{aligned}$$

Les valeurs de qualité de vie pour MPV dans l'état SP ont été estimées sur la base des résultats publiés dans l'étude VISTA. Dans ce rapport, les auteurs ont publié les moyennes et les scores de l'échelle psychométrique de qualité de vie de l'EORTC QLQ-C30 (stratifié par traitement) de tous les sujets randomisés au cours des neuf cycles durant lesquels les traitements leur ont été administrés et le jour de leur visite de fin de traitement. Les scores moyens pour toutes les visites dans la phase SP ont été extraits et transformés en valeurs EQ-5D. Sur la base des valeurs moyennes des scores de l'EQ-5D

au fil du temps, les changements dans les valeurs d'utilité de l'état PF ont été estimés. Par rapport aux valeurs d'utilité associées à Rd et MPT, les valeurs d'utilité pour MPV sont beaucoup plus faibles au cours des premiers cycles de traitement.

Tableau 16 : Score d'utilité de MPV

Cycle	Utilité (score de VISTA)	Changement par rapport à la valeur de base	Valeur estimée (en supposant 0,53 la valeur de base)
1	0,507	+0,000	0,530
2	0,527	+0,020	0,550
3	0,514	+0,007	0,537
4	0,504	-0,004	0,526
5	0,536	+0,029	0,559
6	0,579	+0,072	0,602
7	0,605	+0,098	0,628
8	0,621	+0,114	0,644
+	0,632	+0,125	0,655

4.5.2 Coûts selon la place des polychimiothérapies dans la stratégie thérapeutique

4.5.2.1 Coûts d'acquisition des traitements

4.5.2.1.1 Posologies recommandées, prix du traitement et d'administration

Les coûts des traitements ont été calculés dans le modèle à partir des protocoles d'administration utilisés dans les essais cliniques (FIRST, Vista). Ceux-ci sont identiques à ceux décrits dans l'étude MyMOSA (2010) ou recommandés par Attal (Oncomip Juin 2011). Un comité d'experts a validé les posologies et les rythmes d'administration retenus pour décrire les schémas d'administration utilisés en 1^{ère} ligne.

Les coûts des molécules ont été valorisés sur la base des prix fabricants HT définis par l'assurance maladie dans la base des médicaments et informations tarifaires (BdM-IT) pour l'année 2015.

La tarification des médicaments est différente selon que le traitement est remboursable aux assurés sociaux, remboursable au titre de la rétrocession, pris en charge au titre d'une autorisation temporaire d'utilisation (ATU), ou facturé en sus de la T2A.

Les prix des médicaments remboursables aux assurés sociaux sont exprimés en prix public par boîte (prix d'une injection pour le Velcade®). À partir des prix unitaires des boîtes, nous avons calculé les prix par mg au prorata du nombre d'unités de prise par boîte et du dosage par unité de prise.

Le prix HT des médicaments remboursables au titre de la rétrocession, ou en autorisation temporaire d'utilisation, sont ceux publiés dans la base des médicaments et informations tarifaires (BdM-IT). Une marge forfaitaire de 22€ est à prendre en compte pour la gestion et la dispensation des médicaments rétrocédés selon les recommandations du « guide de rétrocession des médicaments (Edition2010) ».

Pour les médicaments facturés en sus de la T2A, les prix HT sont ceux publiés dans la base des médicaments et informations tarifaires (BdM-IT).

Première ligne de traitement

Tableau 17 : Posologie et coût unitaire des traitements de première ligne

Protocole	Traitement	Rythme d'administration	Coût par mg (€)
Rd	Lénalidomide	25mg/j ; O ; de J1 à J21	7,79
		10mg/j ; O ; de J1 à J21	16,99
		15mg/j ; O ; J1 à J21	11,49
	Dexamethasone	40mg/j ; O ; J1, J8, J15, J22	0,25
		20mg/j ; O ; J1, J8, J15, J22	0,25
MPV	Bortezomib	1,3mg/m ² ; IV ; J1, J4, J8, J11, J22, J25, J29, J32	326,90
	Melphalan	9,0mg/m ² ; O ; J1 à J8	1,14
	Prednisone	60,0mg/m ² ; O ; J1 à J8	-
MPT	Thalidomide	200,0mg/j ; O ; en continu	0,26
		100,0mg/j ; O ; en continu	0,26
	Melphalan	0,25mg/kg/j ; O ; J1 à J4	1,14
		0,20mg/kg/j ; O ; J1 à J4	1,14
		0,125mg/kg/j ; O ; J1 à J4	1,14
		0,10mg/kg/j ; O ; J1 à J4	1,14
	Prednisone	2mg/kg/j ; O ; J1 à J4	0,01

Tableau 18 : Coûts des produits, d'administration et coût total des traitements en première ligne

Protocole	Traitement	% patients	Coût strate	Coût produit	Coût administration par strate	Coût d'administration	Coût total
Rd	Lénalidomide	68% : fonction rénale normale	46 405 €		- €		44 960 €
		23% : insuffisance rénale modérée	40 508 €	44 603 €	- €	- €	
		9% : insuffisance rénale sévère	41 090 €		- €		
	Dexamethasone	65,10% : âge < 75 ans 34,90% : âge > 75 ans	432 € 216 €	357 €	- € - €	- €	
MPV	Bortezomib	100%: time spent in cycles1 to 4	23 118 €		8 206 €		50 549 €
	Bortezomib	100%: time spent in subsequent 4 cycles	13 727 €	36 845 €	4 872 €	13 078 €	
	Melphalan	100%	613 €	613 €	- €	- €	
	Prednisone	100%	13 €	13 €	- €	- €	
MPT	Thalidomide	65,10% : âge < 75 ans 34,90% : âge > 75 ans	13 603 € 6 802 €	11 230 €	- € - €	- €	11 765 €
	Melphalan	44,72% : âge < 75 ans & ANC > 1500	611 €		- €		
		23,97% : âge > 75 ans & ANC > 1500	489 €		- €		
		20,37% : âge < 75 ans & ANC < 1500	306 €	480 €	- €	- €	
		10,92% : âge < 75 ans & ANC < 1500	245 €		- €		
	Prednisone	100%	56 €	56 €	- €	- €	

Deuxième ligne de traitement

Tableau 19 : Posologie et coût unitaire des traitements en deuxième ligne

Protocole	Traitement	Rythme d'administration	Coût par mg (€)
Rd	Lénalidomide	25mg/j ; O	7,79
	Dexamethasone	40mg/j ; O	0,25
		20mg/j ; O	0,25
MPT	Thalidomide	200,0mg/j ; O	0,26
		100,0mg/j ; O	0,26
	Melphalan	0,25mg/kg/j ; O	1,14
		0,20mg/kg/j ; O	1,14
		0,125mg/kg/j ; O	1,14
		0,10mg/kg/j ; O	1,14
	Prednisone	2mg/kg/j ; O	0,01
Vd	Bortezomib	1,3mg/m ² ; IV	326,90
	Dexamethasone	20,3mg/j ; O	0,25
KRd	Carfilzomib	20,0mg/m ² ; IV	19,58
		27,0mg/m ² ; IV	19,58
	Lenalidomide	25,0mg/j ; O	7,79
		10,0mg/j ; O	16,99
	Dexamethasone	40,0mg/j ; O	0,25
Kd	Carfilzomib	20,0mg/m ² ; IV	19,58
		27,0mg/m ² ; IV	19,58
	Dexamethasone	40,0mg/j ; O	0,25

EloRd	Elotuzumab	10,0mg/m ² ; IV	19,58
	Lenalidomide	25,0mg/j ; O	7,79
		10,0mg/j ; O	16,99
	Dexamethasone	40,0mg/j ; O	0,25
IxaRd	Ixazomib	10,0mg/m ² ; IV	19,58
	Lénalidomide	25,0mg/j ; O	7,79
		10,0mg/j ; O	16,99
	Dexamethasone	40,0mg/j ; O	0,25
BP	Bendamustine	120,0mg/m ² ; IV	2,80
		150,0mg/m ² ; IV	2,80
	Prednisone	60,0mg/m ² ; IV	0,01

Tableau 20 : Coûts des produits, d'administration et coût total des traitements en deuxième ligne

Protocole	Traitement	% patients	Coût strate	Coût produit	Coût administration par strate	Coût d'administration	Coût total					
Rd	Lénalidomide	100%	48 749 €	48 749 €	- €	- €	49 578 €					
	Dexamethasone	100% : Cycles 1-4 100% : Subsequent cycles	474 € 355 €	829 €	- € - €	- €						
MPT	Thalidomide	65,10% : âge < 75 ans 34,90% : âge > 75 ans	13 603 € 6 802 €	11 230 €	- € - €	- €	11 765 €					
	Melphalan	44,72% : âge < 75 ans & ANC > 1500 23,97% : âge > 75 ans & ANC > 1500 20,37% : âge < 75 ans & ANC < 1500 10,92% : âge < 75 ans & ANC < 1500	611 € 489 € 306 € 245 €	480 €	- € - € - € - €	- €						
	Prednisone	100%	56 €	56 €	- €	- €						
	Bortezomib	100%	16 616 €	16 616 €	5 898 €	5 989 €						
Vd	Dexamethasone	100%	227 €	227 €	- €	- €	22 741 €					
KRd	Carfilzomib	100% : Cycle 1 100% : Cycle 1 100% : Cycle 1 - 12 100% : Subsequent cycles	1 332 € 3 596 € 5 393 € 39 551 €	49 871 €	513 € 1 026 € 1 539 € 11 283 €	14 361 €	113 031 €					
		Lénalidomide	68,60% : normal/mild renal 22,90% : moderate renal insufficiency		53 336 € 46 557 €			47 250 €	- € - €			
		Dexamethasone	100%		1 549 €			1 549 €	- €	- €		
		Kd	Carfilzomib		100% : Cycle 1 100% : Cycle 1 100% : Cycle 1 - 12 100% : Subsequent cycles			1 332 € 3 596 € 5 393 € 39 551 €	49 871 €	513 € 1 026 € 1 539 € 11 283 €	14 361 €	65 781 €
Dexamethasone	100%			1 549 €	1 549 €	- €	- €					
EloRd	Elotuzumab			100% : Cycles 1, 2 100% : Subsequent cycles	3 663 € 7 324 €	9 988 €	2 052 € 5 642 €	7 693 €		66 480 €		
				Lenalidomide	68,60% : normal/mild renal 22,90% : moderate renal insufficiency		53 336 € 46 557 €					
		Dexamethasone	100%		1 549 €		1 549 €		- €		- €	
IxaRd	Ixazomib	100% : Cycles 1, 2 100% : Subsequent cycles	3 663 € 7 324 €	9 988 €	2 052 € 5 642 €	7 693 €	66 480 €					
		Lenalidomide	68,60% : normal/mild renal 22,90% : moderate renal insufficiency		53 336 € 46 557 €			47 250 €	- € - €			
			Dexamethasone		100%			1 549 €	1 549 €	- €	- €	
BP	Bendamustine	50% : 120-150mg/m² 50% : 120-150mg/m²	8 722 € 10 903 €	9 813 €	6 667 € 6 667 €	6 667 €	29 850 €					
	Prednisone	100%	36 €		36 €	13 335 €		13 335 €				

Troisième ligne de traitement

Tableau 21 : Posologie et coût unitaire des traitements en troisième ligne

Protocole	Traitement	Rythme d'administration	Coût par mg (€)
Rd	Lénalidomide	25mg/j ; O	7,79
	Dexamethasone	40mg/j ; O	0,25
		20mg/j ; O	0,25
Vd	Bortezomib	1,3mg/m ² ; IV	326,90
	Dexamethasone	20,3mg/j ; O	0,25
KRd	Carfilzomib	20,0mg/m ² ; IV	19,58
		27,0mg/m ² ; IV	19,58
	Lenalidomide	25,0mg/j ; O	7,79
		10,0mg/j ; O	16,99
	Dexamethasone	40,0mg/j ; O	0,25
Kd	Carfilzomib	20,0mg/m ² ; IV	19,58
		27,0mg/m ² ; IV	19,58
	Dexamethasone	40,0mg/j ; O	0,25
EloRd	Elotuzumab	10,0mg/m ² ; IV	19,58
	Lenalidomide	25,0mg/j ; O	7,79
		10,0mg/j ; O	16,99
	Dexamethasone	40,0mg/j ; O	0,25
IxaRd	Ixazomib	10,0mg/m ² ; IV	19,58
	Lénalidomide	25,0mg/j ; O	7,79
		10,0mg/j ; O	16,99
	Dexamethasone	40,0mg/j ; O	0,25
BP	Bendamustine	120,0mg/m ² ; IV	2,80
		150,0mg/m ² ; IV	2,80
	Prednisone	60,0mg/m ² ; IV	0,01
Pd	Pomalodamide	4,0mg/j ; O	108,74
	Dexamethasone	40,0mg/j ; O	0,25
		20mg/j ; O	0,25

Tableau 22 : Coûts des produits, d'administration et coût total des traitements en troisième ligne

Protocole	Traitement	% patients	Coût strate	Coût produit	Coût administration par strate	Coût d'administration	Coût total
Rd	Lénalidomide	100%	48 749 €	48 749 €	- €	- €	49 578 €
	Dexaméthasone	100% : Cycles 1-4 100% : Subsequent cycles	474 € 355 €	829 €	- € - €	- €	
Vd	Bortezomib	100%	16 616 €	16 616 €	5 898 €	5 989 €	22 741 €
	Dexaméthasone	100%	227 €	227 €	- €	- €	
KRd	Carfilzomib	100% : Cycle 1	1 332 €	49 871 €	513 €	14 361 €	113 031 €
		100% : Cycle 1	3 596 €		1 026 €		
		100% : Cycle 1 - 12	5 393 €		1 539 €		
		100% : Subsequent cycles	39 551 €		11 283 €		
	Lénalidomide	68,60% : normal/mild renal 22,90% : moderate renal insufficiency	53 336 € 46 557 €	47 250 €	- € - €	- €	
	Dexaméthasone	100%	1 549 €	1 549 €	- €	- €	
Kd	Carfilzomib	100% : Cycle 1	1 332 €	49 871 €	513 €	14 361 €	65 781 €
		100% : Cycle 1	3 596 €		1 026 €		
		100% : Cycle 1 - 12	5 393 €		1 539 €		
		100% : Subsequent cycles	39 551 €		11 283 €		
	Dexaméthasone	100%	1 549 €	1 549 €	- €	- €	
EloRd	Elotuzumab	100% : Cycles 1, 2	3 663 €	9 988 €	2 052 €	7 693 €	66 480 €
		100% : Subsequent cycles	7 324 €		5 642 €		
	Lenalidomide	68,60% : normal/mild renal 22,90% : moderate renal insufficiency	53 336 € 46 557 €	47 250 €	- € - €	- €	
	Dexaméthasone	100%	1 549 €	1 549 €	- €	- €	
IxaRd	Ixazomib	100% : Cycles 1, 2	3 663 €	9 988 €	2 052 €	7 693 €	66 480 €
		100% : Subsequent cycles	7 324 €		5 642 €		
	Lenalidomide	68,60% : normal/mild renal 22,90% : moderate renal insufficiency	53 336 € 46 557 €	47 250 €	- € - €	- €	
	Dexaméthasone	100%	1 549 €	1 549 €	- €	- €	
BP	Bendamustine	50% : 120-150mg/m ² 50% : 120-150mg/m ²	8 722 € 10 903 €	9 813 €	6 667 € 6 667 €	6 667 €	29 850 €
	Prednisone	100%	36 €	36 €	13 335 €	13 335 €	
Pd	Pomalidomide	100%	182 351 €	182 351 €	- €	- €	183 009 €
	Dexaméthasone	100% : Cycles 1-4 100% : Subsequent cycles	474 € 355 €	829 €	- € - €	- €	

4.5.2.2 Coûts des examens de suivi et de surveillance

La liste des examens de suivi et de surveillance de la maladie et leurs fréquences annuelles ont été validées par un board d'experts français. Les coûts annuels des examens sont ceux qui ont été calculés pour l'analyse coût-efficacité. Ces coûts s'élèvent respectivement pour Rd, MPT et MPV en première ligne de traitement à 245€, 218€ et 241€ par an et par patient. Pour les coûts des examens en rechute, la moyenne des coûts après progression a été calculée à 242€ et appliquée à tous les traitements de deuxième et troisième ligne.

Tableau 23 : Tarifs et fréquence des examens biologiques et radiologiques, IRM et consultations

Examens	Coût unitaire	Nombre moyen d'examens par an et par patient			
		Première ligne de traitement			Post-Progression
		Rd	MPV	MPT	
Consultations externes	69,00 €	12,0	6,3	13,5	13,0
Numération sanguine	7,83 €	26,0	12,0	27,0	26,6
Taux de coagulation	16,20 €	1,0	1,0	1,0	1,0
Examen biochimie	3,51 €	12,0	16,0	13,0	12,6
Test de la fonction hépatique	18,90 €	12,0	6,3	5,5	7,8
Immunoglobuline	24,57 €	1,0	1,0	1,0	1,0
Électrophorèse	14,31 €	12,0	16,0	13,0	12,6
Beta-2 microglobuline	9,45 €	1,0	1,0	1,0	1,0
Protéine C réactive	16,20 €	12,0	16,0	13,0	12,6
Immunofixation	43,20 €	2,0	2,0	2,0	2,0
Clairance de la créatine	1,89 €	12,0	16,0	13,0	12,6
Taux de protéine urinaire	1,08 €	12,0	16,0	13,0	12,6
Électrophorèse des protéines urinaires	63,45 €	12,0	16,0	13,0	12,6
Immunifixation urinaire	37,80 €	2,0	2,0	2,0	2,0
Radiographie	159,60 €	0,9	0,0	0,0	0,3
Scanner	309,61 €	1,0	1,0	1,0	1,0
Aspiration de la moelle osseuse	27,00 €	1,0	1,0	1,0	1,0
Taux de calcium	1,89 €	12,0	16,0	13,0	12,6
LDH	1,89 €	1,0	1,0	1,0	1,0

4.5.2.3 Coûts des effets indésirables graves OMS 3-4

Les coûts des effets indésirables (EIs) grades OMS 3-4 sont tirés de la base PMSI, étant donné que la prise en charge des EIs se fait à l'hôpital soit en hospitalisation de jour ou en hospitalisation complète. Ils sont calculés sur la base des tarifs homogènes de séjour en fonction des taux d'incidence annuels des EIs.

Les taux d'incidence annuelle des EIs grades 3-4 reprennent ceux de l'analyse coût-efficacité, eux-mêmes issus de l'étude FIRST et des essais cliniques qui y sont référencés. Nous avons fait l'hypothèse que les taux étaient constants pour toutes les lignes de traitements, les taux d'incidence sous Bendamustine est sous thalidomide sont égaux à ceux sous Lenalidomide, et les taux d'incidence sous Pomalidomide sont égaux à ceux sous Vd.

Première ligne de traitement

Tableau 24 : Coûts tarifaires et fréquences des événements indésirables par cycle en première ligne

Évènement indésirable	Neutropénie	Thrombopénie	Neutropénie fébrile	Pneumonie	Anémie	Asthénie
Coût unitaire	2 452,47 €	867,19 €	5 347,21 €	2 827,78 €	714,22 €	624,05 €
Cycle 0-6						
Rd	0,812	0,224	0,012	0,073	0,489	0,114
MPV	2,352	0,219	0,054	0,120	0,549	0,083
MPT	0,331	0,216	0,000	0,050	0,168	0,060
Cycle 7-12						
Rd	0,575	0,250	0,005	0,050	0,175	0,070
MPV	1,050	0,210	0,005	0,038	0,118	0,059
MPT	0,331	0,216	0,000	0,050	0,168	0,060
Cycle 13-18						
Rd	0,435	0,205	0,006	0,000	0,186	0,000
MPV	0,574	0,236	0,007	0,000	0,054	0,000
MPT	0,331	0,216	0,000	0,000	0,168	0,000
Cycle >18						
Rd	0,232	0,036	0,003	0,028	0,074	0,028
MPV	0,024	0,000	0,000	0,000	0,004	0,000
MPT	0,331	0,216	0,000	0,050	0,168	0,060
Évènement indésirable	Fatigue	Hyperglycémie	Dyspnée	Constipation	Diarrhée	Thrombose veineuse profonde
Coût unitaire	624,05 €	1 655,73 €	428,49 €	1 990,78 €	3 723,95 €	364,98 €
Cycle 0-6						
Rd	0,090	0,094	0,053	0,033	0,016	0,086
MPV	0,111	0,037	0,078	0,116	0,025	0,050
MPT	0,070	0,000	0,000	0,000	0,070	0,000
Cycle 7-12						
Rd	0,040	0,075	0,015	0,005	0,045	0,030
MPV	0,054	0,022	0,011	0,005	0,011	0,011
MPT	0,070	0,000	0,000	0,000	0,070	0,000
Cycle 13-18						
Rd	0,000	0,000	0,000	0,000	0,058	0,000
MPV	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000
MPT	0,000	0,000	0,000	0,000	0,070	0,000
Cycle >18						
Rd	0,061	0,013	0,023	0,005	0,031	0,005
MPV	0,004	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000
MPT	0,070	0,000	0,000	0,000	0,070	0,000

Deuxième et troisième ligne de traitement

Tableau 25 : Coûts tarifaires et fréquences des événements indésirables en deuxième ligne et plus

Évènement indésirable	Neutropénie	Thrombopénie	Neutropénie fébrile	Pneumonie	Anémie	Asthénie
Coût unitaire	2 452,47 €	867,19 €	5 347,21 €	2 827,78 €	714,22 €	624,05 €
Ligne 2 et +						
Rd	0,261	0,087	0,000	0,034	0,062	0,000
MPT	0,508	0,405	0,000	0,067	0,365	0,000
Vd	0,454	0,420	0,000	0,073	0,207	0,207
KRd	0,134	0,070	0,000	0,057	0,074	0,000
Kd	0,134	0,070	0,000	0,057	0,074	0,000
EloRd	0,208	0,105	0,000	0,105	0,105	0,000
IxaRd	0,127	0,106	0,000	0,000	0,047	0,000
BP	0,508	0,405	0,000	0,067	0,365	0,000
Pd	0,540	0,232	0,069	0,139	0,315	0,000
Évènement indésirable	Fatigue	Hyperglycémie	Dyspnée	Constipation	Diarrhée	Thrombose veineuse profonde
Coût unitaire	624,05 €	1 655,73 €	428,49 €	1 990,78 €	3 723,95 €	364,98 €
Coût unitaire						
Rd	0,000	0,000	0,000	0,013	0,008	0,049
MPT	0,000	0,000	0,000	0,000	0,008	0,008
Vd	0,000	0,000	0,000	0,007	0,083	0,010
KRd	0,030	0,000	0,011	0,000	0,015	0,000
Kd	0,030	0,000	0,011	0,000	0,015	0,000
EloRd	0,157	0,000	0,000	0,020	0,026	0,035
IxaRd	0,020	0,000	0,000	0,001	0,031	0,000
BP	0,000	0,000	0,000	0,000	0,008	0,008
Pd	0,051	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000

4.6 Développement simultané des analyses ACE et BIM

L'analyse coût-résultat et l'analyse d'impact budgétaire ont été développées en même temps sur la même plateforme Excel®. Les mêmes simulations sont réalisées et utilisées dans les deux analyses. Une simulation permet d'avoir tous les résultats de santé et les coûts pour une cohorte et pour un scénario. Les résultats de santé et les coûts non actualisés et actualisés sont utilisés directement dans l'analyse coût-résultat pour obtenir le RDCR. Plusieurs simulations sont réalisées pour l'analyse d'impact budgétaire correspondant aux différentes cohortes au sein d'un même scénario. Seuls les coûts non actualisés sont utilisés dans cette analyse. L'analyse d'impact budgétaire étant par définition la comparaison de deux scénarios, 10 simulations de 10 000 patients ont été exécutées.

4.7 Récapitulatif des hypothèses adoptées

Les hypothèses qui ont été faites dans les deux analyses sont les suivantes :

1. La courbe de SSP observée a été extrapolée en utilisant une distribution de Weibull qui est très souvent utilisée dans la modélisation en oncologie.
2. La SG observée a été extrapolée en utilisant la même loi paramétrique. Il s'agit de la survie globale des traitements de première ligne.
3. L'utilité après progression a été supposée constante et identique pour les associations Rd, MPV et MPT.
4. Les consommations de ressources ont été validées à dire d'experts Français. Comme l'utilisation des ressources représente une très petite proportion du coût total, cette hypothèse a très peu d'impact sur les RDCR.
5. Pour estimer les coûts des EIG, il a été admis que tous les événements de grade 3 ou 4 étaient pris en charge en milieu hospitalier
6. L'intensité de la dose relative de Rd en pratique réelle est supposée être de l'ordre de 85% (d'après la consultation avec les médecins).
7. Les proportions des patients insuffisants rénaux ont été estimées à partir d'une étude réalisée auprès de 50 hématologues ayant pris en charge 250 patients atteints de myélome multiple nouvellement diagnostiqués et non éligibles à une greffe.
8. Les coûts de MPV par jour sont calculés à partir d'une dose planifiée (qui égale à 1,3mg), mais pas en fonction d'un flacon (qui contient 3,5 mg).
9. Velcade fait partie de la liste des chimiothérapies qui peuvent être administrées à domicile. Selon le rapport SEESPⁱⁱ, le coût d'une administration en HAD et en HDJ publique ou non lucrative en 2014 est de 183,64€ et de 396,37€ respectivement. Par rapport à l'HAD, un patient pris en charge en HDJ à 40 km ou plus de son domicile, en VSL (trois voyages aller et retour), représente un coût supplémentaire pour l'Assurance maladie égal ou supérieur à 262,38 €. Un coût pondéré 90% HDJ et 10% HAD a été utilisé pour calculer le coût d'administration du Velcade (board d'experts Celgene du 3 juillet 2015). Le coût de transport pour une distance parcourue de 40 km est estimé de 45,5€ en moyenneⁱⁱⁱ. Le coût

ⁱⁱ HAS, *Conditions du développement de la chimiothérapie en hospitalisation à domicile : analyse économique et organisationnelle*, janvier 2015, p.103-108

ⁱⁱⁱ HAS, *Conditions du développement de la chimiothérapie en hospitalisation à domicile : analyse économique et organisationnelle*, janvier 2015, Annexe 7 p.163-164

d'administration de Velcade peut être donc estimé en 2014 à : $396,37\text{€} * 0,9 + 183,64\text{€} * 0,1 + 45,5\text{€} \approx 420,60\text{€}$.

10. Un intervalle libre a été déterminé dans le cas où le temps jusqu'à progression était supérieur à la durée de traitement. Pendant cet intervalle libre, aucune dépense n'a été prise en compte. De plus, une utilité correspondant à pas de traitement a été utilisée.
11. Tous les patients entrant dans le modèle ont été introduits en première ligne de traitement.
12. Lorsque le patient a reçu trois lignes de traitement, il se voit administrer une quatrième et une cinquième ligne de traitement en fonction de la durée de sa survie globale. L'efficacité de la quatrième et cinquième ligne de traitement a été déterminée comme étant la moyenne de la deuxième et troisième ligne de traitement observée. La même démarche a été utilisée pour estimer les coûts imputables.
13. Lorsque le patient est toujours vivant après la quatrième et cinquième ligne de traitement, 67% d'entre eux bénéficient de soins palliatifs. Les autres sont pris en charge en soins de ville. Les coûts associés aux soins palliatifs ont été valorisés à hauteur de 27 888 € par an. Les coûts associés à la prise en charge en soins de ville ont été valorisés à hauteur de 20 184 € par an.

5 Résultats

5.1 Résultats de l'analyse coût-efficacité

5.1.1 Cas de référence – Statu Quo (SQ)

L'analyse de base du cas de référence est une comparaison entre Rd, MPV et MPT en première ligne de traitement avant l'introduction de Revlimid® en première ligne et avant l'introduction des nouvelles molécules onéreuses (NMO) en deuxième ligne, basée sur les résultats de l'étude FIRST.

5.1.1.1 Perspectives d'efficacité

Les résultats d'efficacité non actualisés et actualisés sont présentés dans le Tableau 26. Les patients traités par l'association Rd ont amélioré leurs chances de survie par rapport aux patients mis sous le traitement MPT ou MPV. Les années de vie gagnées (AVG) non actualisées atteignaient 5,78 pour Rd, 4,33 pour MPV et 4,62 pour MPT. Rd a également un avantage comparatif en termes d'années de vie sans progression (AVSP) (2,31 pour Rd, 1,61 pour MPV et 1,69 pour MPT). Les gains de survie supplémentaires non actualisés de Rd par rapport à MPT atteignaient respectivement 0,62 pour le critère AVSP, 0,54 pour AVAP et 1,16 pour AVG. Respectivement pour Rd versus MPV : 0,70 pour AVSP, 0,76 pour AVAP et 1,45 pour AVG.

Après l'ajustement sur la qualité de vie, les gains de santé des patients sous Rd comparativement à ceux qui étaient traités par l'association MPT sont respectivement 0,38 pour AVSP-Q et 0,29 pour AVAP-Q et 0,66 sur le critère global des années de vie gagnées ajustées sur la qualité (AVG-Q). Ils sont d'autant plus importants en comparant Rd avec MPV.

Après actualisation au taux de 4% des effets du traitement, les patients sous Rd ont gagné, en moyenne par rapport à ceux traités par l'association MPT : 0,72 AVG et 0,31 AVG-Q ; 0,93 AVG et 0,44 AVG-Q par rapport aux patients traités par l'association MPV.

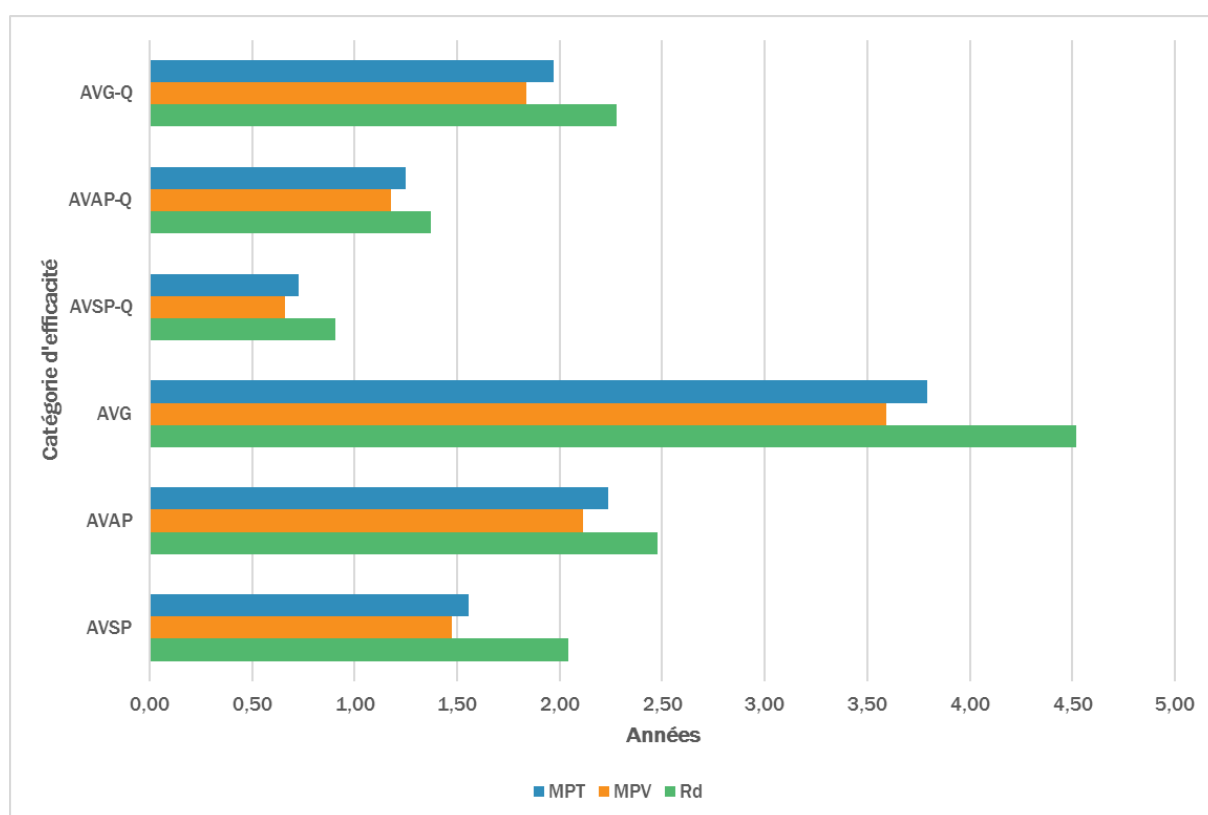
Tableau 26 : Critères d'efficacité moyen par patient pour le cas de référence

Non actualisés	Traitement L1			Différence	
	Rd	MPV	MPT	Rd - MPT	Rd - MPV
AVSP	2,31	1,61	1,69	0,62	0,70
AVAP	3,47	2,72	2,93	0,54	0,76
AVG	5,78	4,33	4,62	1,16	1,45
AVSP-Q	1,33	0,89	0,95	0,38	0,44
AVAP-Q	1,91	1,51	1,63	0,29	0,41

AVG-Q	3,24	2,40	2,58	0,66	0,85
Actualisés					
AVSP	2,04	1,48	1,56	0,48	0,57
AVAP	2,48	2,12	2,24	0,24	0,36
AVG	4,52	3,59	3,79	0,72	0,93
AVSP-Q	0,91	0,66	0,72	0,18	0,25
AVAP-Q	1,37	1,18	1,25	0,13	0,19
AVG-Q	2,28	1,84	1,97	0,31	0,44

Abréviations : AVG = Années de vie gagnées ; AVSP = Années de vie sans progression ; AVAP = Années de vie après progression ; AVG-Q = Années de vie gagnées ajustées sur la qualité ; AVSP-Q = Années de vie sans progression ajustées sur la qualité ; AVAP-Q = Années de vie après progression ajustées sur la qualité.

Figure 10 : Efficacité moyenne actualisée par patient



5.1.1.2 Dépenses prévisionnelles

Les résultats de coûts sont présentés dans le Tableau 27. Le coût moyen actualisé total par patient sous Rd sur sa durée de vie était de 121 399 €. Ce même coût ne dépassait pas 83 086 € pour ceux sous MPT et atteignait 112 342 € pour les patients traités par l'association MPV. L'augmentation de 38 313 € du coût du traitement de Revlimid® par rapport à MPT s'explique par le coût des chimiothérapies avant et après progression. Le coût des médicaments de première ligne pour Rd était de 37 063 € supérieur à celui de MPT, et 19 275 € supérieur à celui de MPV. Le traitement par Rd implique des années de vie plus importantes ce qui se ressent sur le coût total de prise en charge

avant progression (+37 689 € pour MPT et +9 460 € pour MPV). Cependant l'association avec Velcade se distingue par des coûts d'administration plus importants.

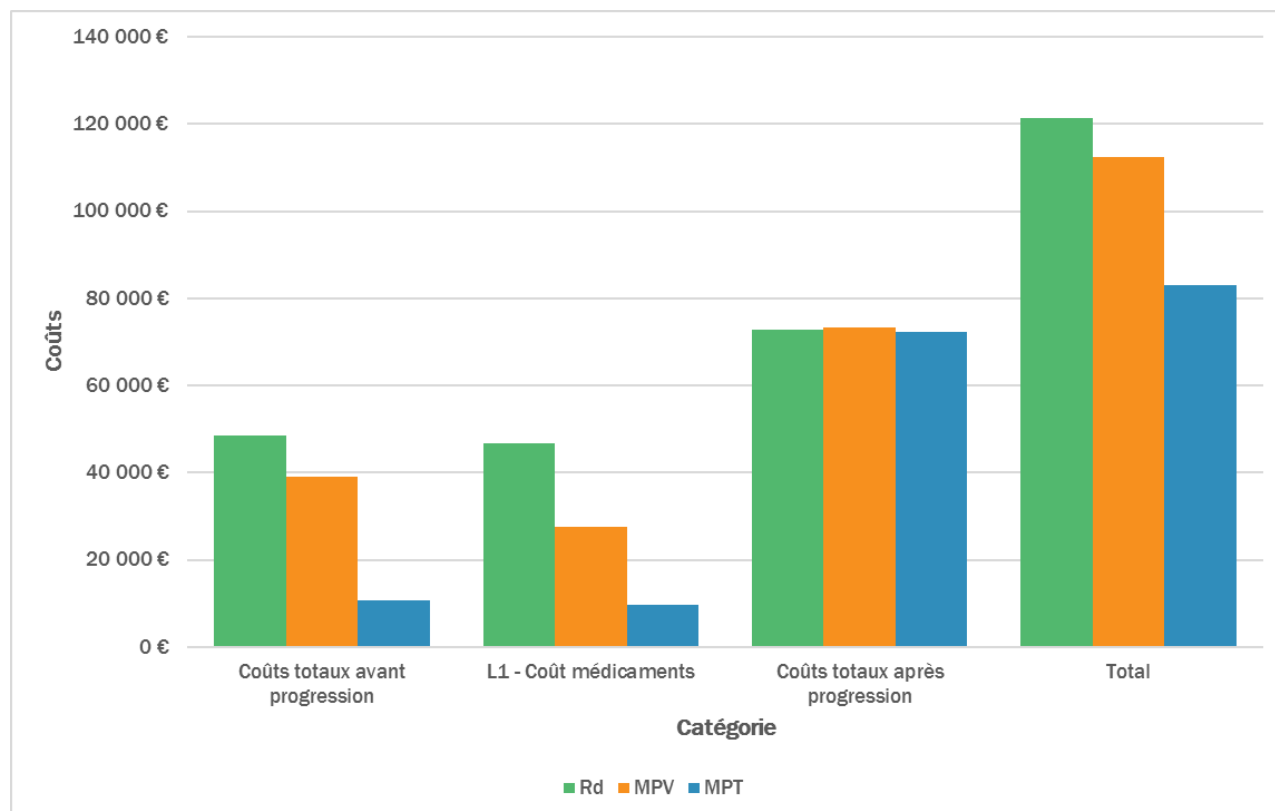
Les patients traités par Rd en première ligne de traitement se caractérisent par des coûts totaux post progression en L2 et L3 inférieurs à ceux traités par MPT et MPV.

Tableau 27 : Coûts moyens par patient et par traitement sur la durée de sa vie

Non actualisés		Traitement L1			Difference	
		Rd	MPV	MPT	Rd - MPT	Rd - MPV
Coûts totaux avant progression		52 680	41 245	11 503	41 178	11 435
	Coût médicaments	50 924	29 165	10 430	40 494	21 759
	Coûts d'administration	0	10 179	0	0	-10 179
	Coûts effets indésirables	1 480	1 732	860	620	-252
	Coûts des ressources	277	170	213	64	108
Coûts totaux après progression - L2		10 928	18 563	15 127	-4 199	-7 634
	Coût médicaments	7 980	17 698	12 757	-4 776	-9 717
	Coûts d'administration	2 318	494	1 795	523	1 824
	Coûts effets indésirables	529	273	467	62	256
	Coûts des ressources	101	98	108	-8	2
Coûts totaux après progression - L3		29 383	31 090	32 298	-2 915	-1 707
	Coût médicaments	26 710	30 198	30 111	-3 401	-3 488
	Coûts d'administration	2 318	494	1 795	523	1 824
	Coûts effets indésirables	298	341	331	-33	-43
	Coûts des ressources	57	58	61	-4	-1
Coûts totaux après progression - Post L3		61 547	41 535	46 184	15 363	20 012
Coûts totaux après progression		101 859	91 188	93 609	8 249	10 670
Total		154 539	132 434	105 112	49 427	22 105
Actualisés						
Coûts totaux avant progression		48 505	39 046	10 816	37 689	9 460
	Coût médicaments	46 870	27 594	9 807	37 063	19 275
	Coûts d'administration	0	9 631	0	0	-9 631
	Coûts effets indésirables	1 380	1 660	809	572	-279
	Coûts des ressources	255	160	201	55	95
Coûts totaux après progression - L2		9 581	16 722	13 431	-3 850	-7 140
	Coût médicaments	7 003	15 939	11 323	-4 321	-8 936
	Coûts d'administration	2 027	449	1 597	430	1 579
	Coûts effets indésirables	463	246	415	49	217
	Coûts des ressources	88	89	96	-8	0
Coûts totaux après progression - L3		23 606	27 062	26 734	-3 128	-3 457
	Coût médicaments	22 903	26 348	26 003	-3 100	-3 445
	Coûts d'administration	398	366	391	7	32
	Coûts effets indésirables	256	298	288	-32	-42
	Coûts des ressources	49	51	53	-4	-2
Coûts totaux après progression - Post L3		39 706	29 512	32 104	7 602	10 195

Coûts totaux après progression	72 894	73 296	72 269	624	-402
Total	121 399	112 342	83 086	38 313	9 057

Figure 11 : Coûts moyens actualisés par patient



5.1.1.3 Tracé de la frontière d'efficience dans le cas du Statu Quo

Le rapport coût-efficacité différentiel en termes de nombres d'années de vie gagnées ajustées sur la qualité :

$$RDCR = \frac{\Delta C}{\Delta E} = \frac{C_{Rd} - C_{MPT}}{E_{Rd} - E_{MPT}} = \frac{121\,398,96 - 83\,085,54}{2,28 - 1,97} = \frac{38\,313}{0,31} = 125\,322\text{€}$$

où $\Delta C = C_{Rd} - C_{MPT}$ est le différentiel de coûts entre la stratégie de référence (Rd) et la stratégie (MPT). L'efficacité est mesurée par un indicateur de QALY. La différence $\Delta E = E_{Rd} - E_{MPT}$ représente le différentiel d'efficacité entre la stratégie de référence (Rd) et MPT. Donc le RDCR associé au passage de la stratégie de base (MPT), à la stratégie alternative (Rd) est égal à 125 322 €.

Les RDCR entre Rd, MPV et MPT actualisés, mesurés en termes d'années de vie gagnées ajustées sur la qualité de vie selon la ligne de traitement sont présentés dans le Tableau 28.

Le ratio de Rd vs. MPV est estimé pour comparer un nouveau traitement de L1 avec un traitement de première ligne largement utilisé par les médecins actuellement.

Tableau 28 : Classement des années de vies gagnées par produit ajustées sur la qualité de vie et actualisées en ordre croissant de coûts

Total

Traitement	Coûts totaux	AVG-Q	AVG	BMN	RDCR	
MPT	83 085,54 €	1,97	3,79	29282,77		
MPV	112 341,68 €	1,84	3,59	-7565,59	< 0	Dominé
Rd	121 398,96 €	2,28	4,52	8395,36	20 636 €	125 322 €

Sans progression (L1)

Traitement	Coûts totaux	AVG-Q	AVG	BMN	RDCR	
MPT	10 816,28 €	0,72	1,56	30493,59		
MPV	39 045,56 €	0,66	1,48	-1490,10	< 0	Dominé
Rd	48 505,22 €	0,91	2,04	3105,40	38 363 €	208 555 €

L2

Traitement	Coûts totaux	AVG-Q	AVG	BMN	RDCR	
Rd	9 581,35 €	0,36	0,68	10929,11		
MPT	13 431,01 €	0,39	0,68	8536,51	150 598 €	
MPV	16 721,81 €	0,38	0,64	5206,78	< 0	Dominé

L3

Traitement	Coûts totaux	AVG-Q	AVG	BMN	RDCR	
Rd	23 605,89 €	0,21	0,39	-11671,13		
MPT	26 734,25 €	0,22	0,36	-14324,64	375 520 €	
MPV	27 062,44 €	0,20	0,37	-15413,86	< 0	Dominé

Post L3

Traitement	Coûts totaux	AVG-Q	AVG	BMN	RDCR	
MPV	29 511,88 €	0,59	1,47	4131,59		
MPT	32 104,01 €	0,64	1,07	4577,30	48 637 €	
Rd	39 706,50 €	0,80	1,17	6031,98	47 845 €	

Abréviations : AVG = Années de vie gagnées ; AVG-Q = Années de vie gagnées ajustées sur la qualité ;

BMN = Bénéfice monétaire net ; RDCR = Ratio différentiel coût-résultat

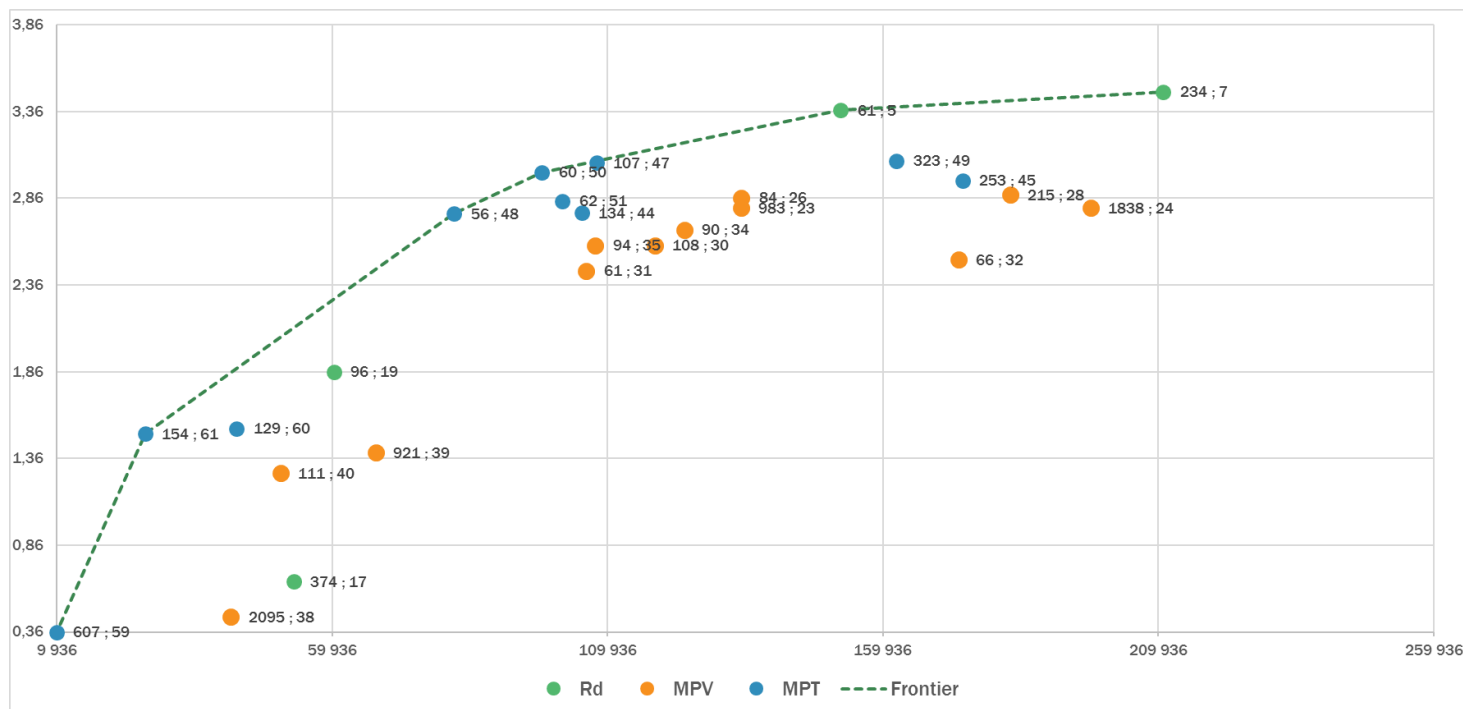
En résumé, la valeur élevée du RDCR 125 322 € mesuré en AVG-Q est principalement expliquée par le coût élevé du Rd en première ligne de traitement. En effet, l'estimation séparée du RDCR avant progression donne un RDCR de 208 555€ par AVG-Q. En deuxième et troisième ligne de traitement, la stratégie avec Rd en première ligne est celle qui est la moins chère.

Dans le Tableau 28, les bénéfices monétaires nets ont été calculés avec une valeur de l'effort socialement acceptable de 57 000€. Ce seuil correspond aux recommandations en vigueur du NICE. Avec une telle valeur de l'effort collectif, les bénéfices monétaires nets des stratégies avec MPT et Rd sont positifs. Les stratégies avec MPV quant à elles ont un bénéfice monétaire net négatif, cela signifie qu'elles créent plus de perte que de bénéfice. Une analyse plus détaillée du bénéfice

monétaire net des stratégies selon différentes valeurs de l'effort socialement acceptable a été réalisée (Figure 14).

Les résultats du modèle présentent le MPV comme un traitement strictement dominé (plus coûteux et moins efficace), par conséquent il est écarté de l'espace des choix possibles par application du principe de dominance forte. Seules les stratégies efficaces Rd et MPT sont conservées.

Figure 12 : Frontière d'efficacité des séquences thérapeutiques définies en années de vie gagnées ajustées sur la qualité par unités monétaires dépensées dans l'hypothèse d'un maintien du Statu Quo



axe des X : couts ; axe des Y : efficacité ;

les étiquettes (a ; b) de chaque point identifient le nombre de patients (a) qui ont suivent la séquence thérapeutique qui est identifiée par son numéro d'ordre (b)

Pour tracer la frontière d'efficacité, seules les stratégies suivies par plus de 50 patients ont été gardées. Ce choix permet de comparer l'efficacité des séquences ayant les plus grandes parts de marché. En traçant la frontière d'efficacité de toutes les séquences thérapeutiques (Figure 12), on se rend bien compte que les séquences composées par MPV en première ligne sont dominées par l'axiome de dominance forte et faible. La frontière d'efficacité est principalement composée de séquence avec MPT en première ligne. Deux séquences ayant été initiées par la prescription du Revlimid® en première ligne de traitement appartiennent également la frontière d'efficacité. Ceux sont des séquences thérapeutiques qui procurent une efficacité supérieure à toutes les autres séquences moyennant un coût additionnel supplémentaire.

Le Tableau 29 ci-dessous présente les caractéristiques cliniques des stratégies thérapeutiques qui sont sur la frontière d'efficacité (Figure 12) dans le cadre du Statu Quo. Les séquences thérapeutiques sont mises dans le tableau dans l'ordre d'apparition sur la frontière de gauche à droite (par prix croissant).

Tableau 29 : Caractéristiques des séquences thérapeutiques qui constituent la frontière d'efficacité dans l'hypothèse du Statu Quo

N° séquence	Traitements	Nb patients	TTP L1	TTP L2	TTP L3	DoT L1	DoT L2	DoT L3	SG
59	MPT décès	607	1,57	-	-	0,81	-	-	1,57
61	MPT Vd décès	154	1,76	1,27	-	0,90	0,70	-	3,03
48	MPT Vd Vd	56	1,86	1,17	0,55	0,88	0,74	0,32	6,04
50	MPT Vd BP	60	1,64	1,27	0,57	0,74	0,86	0,27	6,81
5	Rd Vd Rd	61	1,95	1,17	0,90	1,08	0,62	0,51	7,93
7	Rd Vd Pd	234	1,96	1,25	0,85	1,13	0,74	0,46	8,39

Les deux premières séquences ne comprennent qu'une ou deux lignes de traitement avant la mort des patients. Ce sont les séquences les moins chères. Cela explique leurs positions au début de la courbe de la frontière d'efficacité. Les séquences thérapeutiques avec Rd en L1 montrent les TTP et la SG les plus élevés.

En conclusion, les résultats du cas de référence montrent que l'association avec Rd en première ligne de traitement est plus efficace que les associations de MPV et MPT. Les coûts avant progression de Rd sont supérieurs à ses deux concurrents, mais pour une efficacité également supérieure. Les coûts de MPT sont nettement inférieurs à ceux de ses concurrents.

5.1.2 Comparaisons des scénarii

5.1.2.1 Perspectives d'efficacité

Tableau 30 : Comparaison de l'efficacité des traitements par scénario

		Traitement L1		
		Rd	MPV	MPT
SQ	AVSP	2,04	1,48	1,56
	AVG	4,52	3,59	3,79
	AVSP-Q	0,91	0,66	0,72
	AVG-Q	2,28	1,84	1,97
SQ + NMO	AVSP	2,04	1,48	1,56
	AVG	4,52	3,59	3,79
	AVSP-Q	0,91	0,66	0,72
	AVG-Q	2,28	1,84	1,97
Rd	AVSP	2,07	1,46	1,60

	AVG	4,56	3,57	3,80
	AVSP-Q	0,94	0,65	0,74
	AVG-Q	2,31	1,83	1,96
Rd + NMO	AVSP	2,07	1,46	1,60
	AVG	4,55	3,57	3,80
	AVSP-Q	0,94	0,65	0,74
	AVG-Q	2,31	1,83	1,96

L'introduction de Revlimid® en première ligne de traitement améliore marginalement l'efficacité absolue des stratégies avec Rd avant progression ajustée ou non sur la qualité de vie (2,07 vs. 2,04 pour AVSP et 0,94 vs 0,91 pour AVSP-Q). L'augmentation des parts de marché de Revlimid® augmente le nombre de patients traités par Rd ce qui augmente un peu l'efficacité des stratégies avec Rd en première ligne.

5.1.2.2 Dépenses prévisionnelles

Tableau 31 : Comparaison des coûts moyens des traitements par scénario

		Traitement L1		
		Rd	MPV	MPT
SQ	Coûts avant progression	48 505	39 046	10 816
	Coûts médicaments - L1	46 870	27 594	9 807
	Coûts après progression	72 894 €	73 296 €	72 269 €
	Total	121 399	112 342	83 086
SQ + NMO	Coûts avant progression	48 505	39 046	10 816
	Coûts médicaments - L1	46 870	27 594	9 807
	Coûts après progression	74 936	67 042	70 834
	Total	123 441	106 087	81 650
Rd	Coûts avant progression	48 759	39 178	10 861
	Coûts médicaments - L1	47 114	27 689	9 846
	Coûts après progression	77 383	71 218	66 710
	Total	126 142	110 396	77 571
Rd + NMO	Coûts sans progression	48 759	39 178	10 861
	Coûts médicaments - L1	47 114	27 689	9 846
	Coûts après progression	73 546	66 465	70 296
	Total	122 305	105 643	81 157

L'introduction de Revlimid® en première ligne de traitement affecte les coûts totaux avant progression de façon très marginale (48 759 € vs 48 505€). Cette faible augmentation s'explique par une augmentation du coût des chimiothérapies en première ligne de traitement (47 114 € vs 46 870 €) qui est compensée en sens inverse par la diminution d'autres postes de dépenses.

L'utilisation de Revlimid® en première ligne augmente également les coûts totaux après progression (77 383 € vs. 72 894 €) Au total, l'introduction de Revlimid® seul fait augmenter les coûts totaux de prise en charge du MM (121 399 € vs. 126 142 €),

En revanche, lorsque son introduction s'opère simultanément à celle des nouvelles molécules onéreuses, elle permet de baisser les coûts totaux après progression (73 543 € vs 77 383 €). L'introduction de Revlimid en plus des NMO engendre une légère baisse du coût total de la prise en charge (122 305 € vs 123 142 €). Notons toutefois que même dans ce cas de figure, le coût de la séquence thérapeutique initiée en première intention par Rd entraîne des coûts plus importants toutes lignes confondues que celles des séquences thérapeutiques qui utilisent en première ligne les traitements concurrents.

5.1.2.3 Frontières d'efficience

Tableau 32 : Comparaison des résultats cliniques, des coûts et des RDCR par scénario

	Traitement	Coûts totaux	AVG-Q	AVG	BMN	RDCR	
SQ	MPT	83 085,54 €	1,97	3,79	29282,77		
	MPV	112 341,68 €	1,84	3,59	-7565,59	< 0	Dominé
	Rd	121 398,96 €	2,28	4,52	8395,36	20 636 €	125 322 €
SQ + NMO	MPT	81 650,22 €	1,97	3,79	30522,05		
	MPV	106 087,40 €	1,84	3,59	-1443,29	< 0	Dominé
	Rd	123 440,86 €	2,28	4,52	6289,58	39 430 €	135 667 €
Rd	MPT	77 571,16 €	1,96	3,80	34239,47		
	MPV	110 395,69 €	1,83	3,57	-6182,89	< 0	Dominated
	Rd	126 141,51 €	2,31	4,56	5707,94	32 475 €	138 157 €
Rd + NMO	MPT	81 157,35 €	1,96	3,80	30733,65		
	MPV	105 642,58 €	1,83	3,57	-1431,52	< 0	Dominated
	Rd	122 304,92 €	2,31	4,55	9397,10	34 548 €	118 389 €

Quel que soit le scénario, le traitement par MPV en première ligne de traitement est toujours dominé.

De plus, le traitement par MPT en première ligne est celui qui, d'après nos estimations, s'avère être le moins couteux. De ce fait, le ratio différentiel coût-résultat est calculé dans le cadre de tous les scénarios par rapport aux séquences thérapeutiques ayant pour point de départ l'association MPT.

L'introduction de Revlimid® utilisé seul en première ligne de traitement sans introduction simultanée des nouvelles molécules onéreuses s'accompagne d'une augmentation du RDCR par rapport à celui qui est observé dans la situation actuelle (138 157 € vs 125 322 €).

Tableau 33 : Caractéristiques des stratégies thérapeutiques qui constituent la frontière d'efficience dans le cadre du Scénario 3 (Rd + NMO)

N° sequence	Traitements			Nb patients	TTP L1	TTP L2	TTP L3	DoT L1	DoT L2	DoT L3	SG
159	MPT	décès		299	1,66	-	-	0,83	-	-	1,66
51	Rd	Vd	décès	172	2,55	1,62	-	1,16	0,88	-	4,17
154	MPT	IxaRd	Kd	71	2,25	0,76	0,70	1,27	0,36	0,42	6,71
10	Rd	Vd	Vd	230	1,74	1,17	0,60	1,01	0,67	0,34	8,34
14	Rd	Vd	IxaRd	107	2,50	1,33	1,17	1,19	0,78	0,65	8,66
22	Rd	KRd	IxaRd	72	3,06	1,30	1,15	1,13	0,68	0,70	8,79
18	Rd	KRd	Vd	117	2,79	1,37	0,69	1,41	0,85	0,38	9,02

Semblablement au Statu Quo, les premiers points sur la frontière d'efficience correspondent aux séquences avec le décès avant la fin de la troisième ligne de traitement. Les cinq sur sept points sur la frontière sont des séquences avec Rd en première ligne de traitement. Ces séquences montrent les moyennes de TTP et DoT sont supérieurs aux comparateurs.

5.1.3 Bénéfice monétaire net

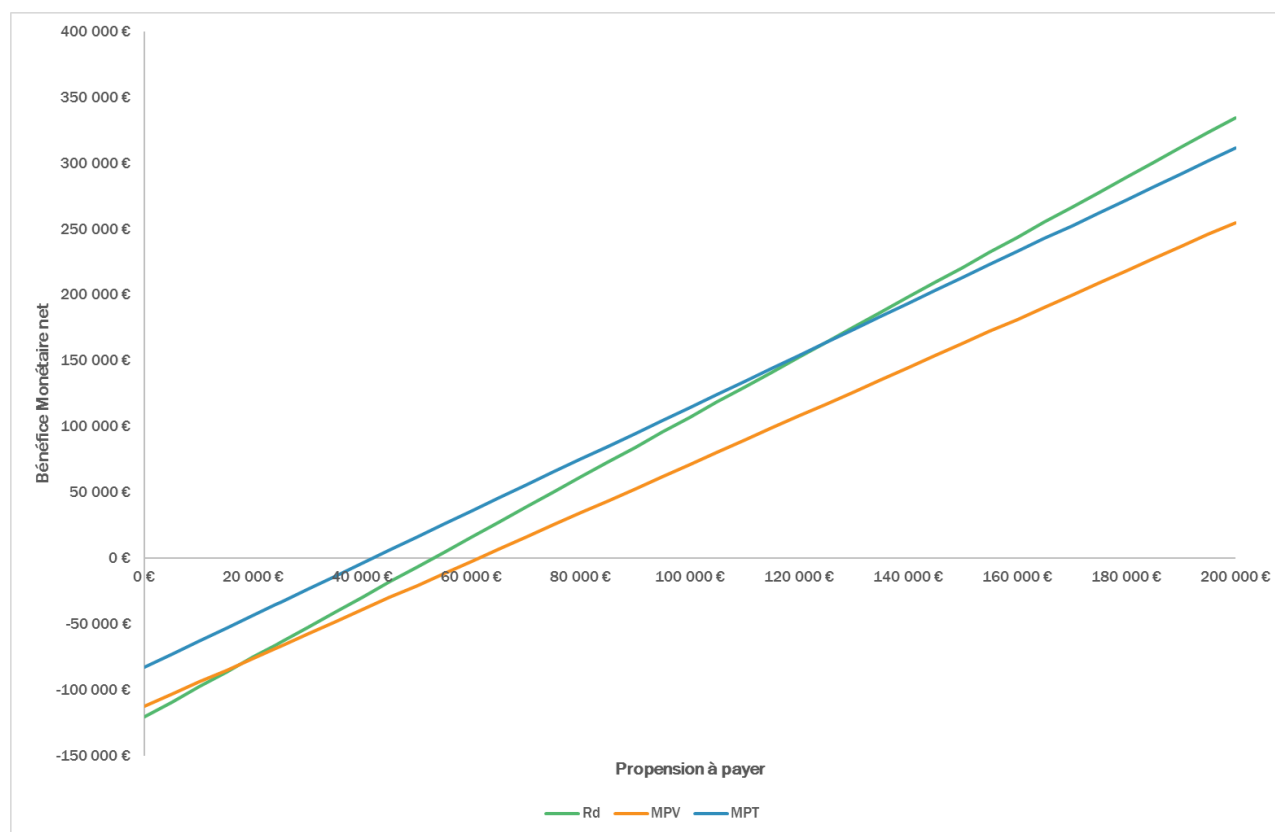
Le bénéfice monétaire net (BMN) peut être calculé pour chaque itération séparément :

$$BMN_i = E_i * \lambda - C_i$$

Le BMN_i est analytiquement équivalent au RDCR, mais il intègre directement la valeur de λ , ce qui permet d'exprimer l'ensemble des résultats à l'aide d'une même unité monétaire. Le BMN est beaucoup plus qu'un simple réarrangement algébrique dans la mesure où il permet de lever un certain nombre des difficultés d'interprétation qui s'attachent au RDCR.

La Figure 14 ci-dessous montre les différentes valeurs du bénéfice monétaire net des stratégies en fonction des valeurs d'effort socialement acceptable (propension à payer).

Figure 14 : Évolution du bénéfice monétaire net par stratégie en fonction de l'effort socialement acceptable



Pour un seuil de l'effort socialement acceptable inférieur à 40 000 €, aucune des stratégies concurrentes (Rd, MPV ou MPT en première ligne) ne dégage un bénéfice monétaire net positif, c'est-à-dire que les stratégies engendrent plus de gains que de pertes. La première stratégie qui dégage un BMN positif est MPT. Une valeur de l'effort socialement acceptable de 55 000 € permet à la séquence thérapeutique initiée avec Rd en première ligne de dégager un bénéfice monétaire net positif.

L'OMS* a proposé une règle de soutenabilité du financement des traitements efficaces qui définit la plage d'efficacité acceptable en fonction du Produit Intérieur Brut (PIB) par habitant. (FR 32 074 € [2013] Valeur nominale par habitant Insee comptes nationaux base 2010).

Ce code de cohérence proposé par l'OMS présente un double avantage : d'une part il est modulable en fonction de la richesse des pays où les analyses coût-efficacité sont conduites (Eichler 2004 ; HAS 2014). Sa valeur du seuil varie donc en fonction du PIB : 115 000 \$ [2014 FMI] pour Le Luxembourg, 54 609 \$ [2014 FMI] pour les Etats-Unis, 45 925 pour l'Allemagne, 44 730 \$ la France.] D'autre part, sa valeur est en permanence actualisable. Le corridor acceptable d'efficacité s'établirait aujourd'hui en France entre 32 000 € et 96 000 € [2013 INSEE base 2010].

Au regard de ce critère, la séquence initiée par Rd ne peut être considérée comme efficiente puisque ce n'est qu'à partir de 125 000 € environ que les gains de la stratégie initiée avec Rd deviennent supérieurs à ceux générés par MPT. La courbe de l'évolution du bénéfice monétaire net de la stratégie avec MPV en première ligne est toujours au-dessous des courbes des deux stratégies concurrentes. Cela confirme le résultat précédent selon lequel la stratégie avec MPV est strictement dominée par les deux autres stratégies.

En résumé, les analyses sont robustes et Rd constitue une option de traitement attractive pour les patients atteints de MM en France qui ne sont pas éligibles à la greffe, il présente des avantages cliniques nets par rapport à MPT et sur le plan médico-économique il crée plus de valeurs pour la population rejointe qu'il n'en détruit dès que la valeur de l'effort financier totalement acceptable dépasse 55 000 euros.

5.2 Résultats de l'analyse d'impact budgétaire

Le modèle d'impact budgétaire repose sur les mêmes simulations que l'analyse coût-efficacité. Ainsi, les résultats obtenus sont présentés sous forme du coût d'une séquence thérapeutique. Un traitement est identifié à chaque ligne avec une durée de traitement et un temps jusqu'à progression pour chaque ligne de traitement. Dans une analyse d'impact budgétaire l'objectif est de déterminer le coût des traitements année par année. Un patient peut rester dans la même ligne de traitement pendant plusieurs années. Dans ce cas, il faut déterminer les coûts de la chimiothérapie de cette ligne de traitement pour chaque année.

Le modèle suppose que le diagnostic du myélome multiple est posé pour tous les malades au début de la période d'analyse en 2017, et que leur traitement de première ligne commence à cette date. Aucun patient n'est supposé avoir commencé son traitement au cours des années précédentes. Dans cette perspective, la date du début de 1^{ère} ligne de traitement est la même que celle du début de la simulation.

5.2.1 Évolution du nombre de patients pris en charge

La dynamique des patients pris en charge en L1, L2 et L3 chaque année est fonction de :

- La durée de traitement
- Le temps jusqu'à initiation du traitement suivant
- La mortalité
- Le taux de pénétration pour chaque traitement.

Le taux de mortalité permet de dénombrer pour chaque ligne et chaque traitement, les patients qui décèdent au cours de la période de suivi.

La durée jusqu'au changement de traitement, permet de calculer les temps passés sous traitements dans chacune des lignes. Cette durée est calculée pour chaque traitement et chaque patient à chacune des lignes correspondantes.

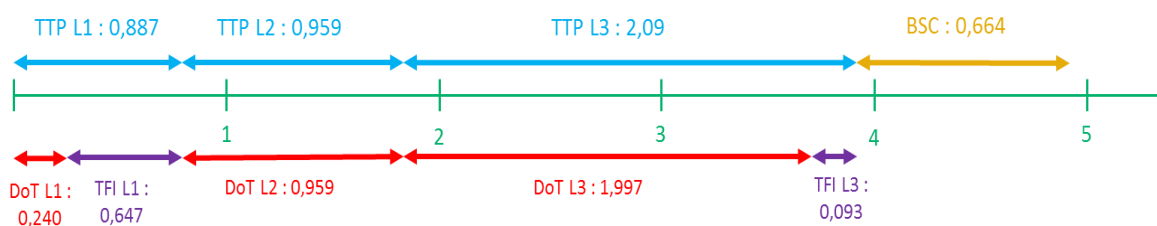
Arithmétique de calcul

Chaque scénario comparé dans l'analyse d'impact budgétaire permet de déterminer les dépenses prévisionnelles sur une durée de 5 ans (2017-2021). Ainsi, chaque scénario est composé de 5 cohortes qui entrent dans le modèle tous les ans. Une cohorte qui entre en 2017 aura un suivi de 5 ans alors qu'une cohorte qui entre en 2020 aura un suivi que de 2 ans.

Les différentes étapes de l'arithmétique de calcul du nombre de patients dans chaque traitement et ligne de traitement chaque année sont présentées ci-dessous :

1. **Simulation du parcours thérapeutique des 10 000 patients.** La première étape consiste à simuler le parcours thérapeutique des 10 000 patients qui ont été inclus dans une cohorte à une date donnée en mettant en œuvre les techniques de tirage aléatoire répétée sur toutes les fonctions de durée. Cette simulation est celle qui a été réalisée lors de l'analyse coût-résultat. À partir de cette simulation, les résultats de santé et les coûts par ligne de traitement sont obtenus.
2. **Passage des coûts individuels par ligne de traitement aux coûts par patient et par an.** La deuxième étape organise le passage des coûts par ligne de traitement aux coûts par année. Cette étape est cruciale pour l'analyse d'impact budgétaire. Elle permet de déterminer les coûts imputables à chaque année et à chaque ligne de traitement en prenant en compte la durée de traitement, le temps jusqu'à progression, l'intervalle libre sans traitement, ainsi que le temps passé en soins terminaux. Sur cette base, il est désormais possible d'estimer le temps passé par chaque patient au cours de chacune de ses années de suivi, dans différentes lignes de traitement. Les coûts imputables à chaque ligne et à chacun des traitements administrés peuvent être calculés au prorata du nombre d'individus identifiés.

Figure 15 : Schéma de l'arithmétique de calcul du passage des coûts par ligne de traitement aux coûts par année



En fonction des données de la Figure 15, le parcours des patients considérés individuellement peut être reconstitué sur les 5 ans de leur suivi. En première année, le sujet a reçu une première puis une deuxième ligne de traitement. Sa première ligne a duré 0,887 année, mais il a été traité pendant seulement 0,24 année, un intervalle libre sans traitement ayant été respecté pendant 0,647 année. La deuxième ligne de traitement de sujet a commencé en première année de suivi. Son traitement de deuxième ligne a été comptabilisé au cours de la première année pour une durée de 0,113 année.

La poursuite de sa deuxième ligne de traitement, soit 0,846 année a été comptabilisé au cours de la deuxième année de suivi. En deuxième ligne de traitement, sa durée de traitement correspond exactement au temps jusqu'à progression, aucun intervalle libre sans traitement n'a donc été observé.

Le début de sa troisième ligne de traitement a été relevé au cours de la deuxième année de son suivi. Le reste de celle-ci a donc pris place au cours de la troisième et quatrième année de suivi. Une fois les trois lignes de traitement administré, ce patient va bénéficier de soins palliatifs à la fin de la quatrième année de suivi et pendant une partie de la cinquième année.

- Cumul des effectifs pris en charge.** Les résultats des simulations obtenus sur chacun des 10 000 patients sont ensuite agrégés. Les effectifs de sujets pris en charge dans chaque ligne de traitement et par an ont été calculés et ventilés entre les différentes polychimiothérapies qui y sont mises en œuvre.

Tableau 34 : Nombre de patients pris en charge chaque année dans les différentes lignes de traitement au titre de la cohorte 2017 du Statu Quo (n = 10 000)

	Année				
	1	2	3	4	5
Ligne 1	10000	5729	3120	1753	907
Ligne 2	3037	3812	2917	1983	1185
Ligne 3	840	2065	2216	1733	1192
Soins terminaux	195	1018	2022	2598	2836

Tableau 35 : Ventilation du nombre de patients pris en charge par ligne et par an entre les différentes polychimiothérapies au titre de la cohorte 2017 du Statu Quo (n = 10 000)

		Année				
		1	2	3	4	5
Ligne 1	Rd	1 111	737	490	313	190
	MPV	6 826	3 712	1 982	1 103	573
	MPT	2 063	1 280	648	337	144
Ligne 2	Rd	2 000	2 471	1 868	1 284	748
	MPT	184	207	143	89	38
	Vd	655	912	769	530	350
	BP	198	222	137	80	49
	KRd	-	-	-	-	-
	Kd	-	-	-	-	-
	EloRd	-	-	-	-	-
	IxaRd	-	-	-	-	-
Ligne 3	Rd	114	261	275	208	144
	Vd	273	622	594	436	301
	Pd	429	1 137	1 293	1 043	720
	BP	24	45	54	46	27
	KRd	-	-	-	-	-
	Kd	-	-	-	-	-
	EloRd	-	-	-	-	-
	IxaRd	-	-	-	-	-
Soins terminaux		195	1 018	2 022	2 598	2 836

4. **Calcul des pourcentages des patients traités par ligne et par année et dérivation des parts de marché.** À partir de la ventilation des 10 000 patients de la cohorte observée entre les années, entre les lignes de traitements et entre les polychimiothérapies administrées, tous les pourcentages correspondants ont été calculés. Par exemple, le pourcentage de patients présents dans chaque ligne chaque année ou encore le pourcentage de patients traités par chaque traitement dans chaque ligne chaque année.

Les pourcentages du Tableau 36 sont calculés en divisant les effectifs du Tableau 34 par le nombre total de patients 10 000.

Tableau 36 : Pourcentage de patients chaque année dans les différentes lignes de traitement pour la cohorte 2017 du Statu Quo

		Année				
		1	2	3	4	5
Ligne 1		100%	57%	31%	18%	9%
Ligne 2		30%	37%	28%	18%	11%
Ligne 3		9%	22%	23%	18%	12%
Soins terminaux		2%	12%	22%	27%	29%

Détails des calculs : $5\,729 / 10\,000 = 57\%$; $1\,192 / 10\,000 = 12\%$

Les pourcentages du Tableau 37 sont obtenus en divisant les effectifs du Tableau 36 par les effectifs du Tableau 35 (nombre de patients chaque année dans chaque ligne de traitement).

Le Tableau 38 permet d'obtenir les parts de marché des traitements dans chaque ligne de traitement chaque année.

Tableau 37 : Pourcentage de patients par traitement chaque année dans les différentes lignes de traitement pour la cohorte 2017 du Statu Quo

		Année				
		1	2	3	4	5
Ligne 1	Rd	11%	13%	16%	18%	21%
	MPV	68%	65%	64%	63%	63%
	MPT	21%	22%	21%	19%	16%
Ligne 2	Rd	66%	65%	64%	65%	63%
	MPT	6%	5%	5%	4%	3%
	Vd	22%	24%	26%	27%	30%
	BP	7%	6%	5%	4%	4%
	KRd	0%	0%	0%	0%	0%
	Kd	0%	0%	0%	0%	0%
	EloRd	0%	0%	0%	0%	0%
	IxaRd	0%	0%	0%	0%	0%
Ligne 3	Rd	14%	13%	12%	12%	12%
	Vd	33%	30%	27%	25%	25%
	Pd	51%	55%	58%	60%	60%
	BP	3%	2%	2%	3%	2%
	KRd	0%	0%	0%	0%	0%
	Kd	0%	0%	0%	0%	0%
	EloRd	0%	0%	0%	0%	0%
	IxaRd	0%	0%	0%	0%	0%
Soins terminaux		100%	100%	100%	100%	100%

Détails des calculs :

- $1\,111 / 10\,000 = 11\%$; $6\,826 / 10\,000 = 68\%$; $2\,063 / 10\,000 = 21\%$
- $144 / 1\,192 = 12\%$; $301 / 1\,192 = 25\%$; $720 / 1\,192 = 60\%$; $27 / 1\,192 = 2\%$

5. Calcul du nombre de cas incidents annuels par ligne, et par protocole de polychimiothérapie. Une fois connus les effectifs pris en charge et la répartition des parts de marché annuelles par ligne et par schéma thérapeutique, le nombre de patients incidents présents chaque année dans les différentes lignes de traitement ainsi que la répartition de ces patients entre les traitements de chaque ligne sont calculés en multipliant la population incidente annuelle du myélome multiple (3 500 patients la première année avec une augmentation de 1% chaque année) par les pourcentages correspondants .

Tableau 38 : Nombre de prises en charge annuelle par ligne de traitement des cas incidents de la cohorte 2017 en cas de maintien du Statu Quo (n = 3 500)

		Année				
		1	2	3	4	5
Ligne 1		3500#	2005	1092	614	317

Ligne 2	1063	1334	1021	694	415
Ligne 3	294	723	776	607	417 [†]
Soins terminaux	68	356	708	909	993

Détails des calculs :

- $100\% * 3\,500 = 3\,500$
- $12\% * 3\,500 = 417$

Tableau 39 : Nombre de prises en charge annuelle par type de polychimiothérapie des cas incidents de la cohorte 2017 en cas du maintien du Statu Quo (n = 3 500)

		Année				
		1	2	3	4	5
Ligne 1	Rd	389	258	172	110	67
	MPV	2 389	1 299	694	386	201
	MPT	722	448	227	118	50
Ligne 2	Rd	700	865	654	449	262
	MPT	64	72	50	31	13
	Vd	229	319	269	186	123
	BP	69	78	48	28	17
	KRd	-	-	-	-	-
	Kd	-	-	-	-	-
	EloRd	-	-	-	-	-
	IxaRd	-	-	-	-	-
Ligne 3	Rd	40	91	96	73	50
	Vd	96	218	208	153	105
	Pd	150	398	453	365	252
	BP	8	16	19	16	9
	KRd	-	-	-	-	-
	Kd	-	-	-	-	-
	EloRd	-	-	-	-	-
	IxaRd	-	-	-	-	-
Soins terminaux		68	356	708	909	993

Détails des calculs :

- $11\% * 3\,500 = 389$; $68\% * 3\,500 = 2\,389$; $21\% * 3\,500 = 722$
- $12\% * 417 = 50$; $25\% * 417 = 105$; $60\% * 417 = 252$; $2\% * 417 = 9$

6. Réplication des opérations précédentes sur les cohortes incidentes subséquentes. La dernière étape consiste à déterminer le nombre de patients traités annuellement par chacune des polychimiothérapies dans les différentes lignes de traitement. Pour cela, les étapes 1 à 5 doivent être effectuées pour les autres cohortes du scénario statu quo. Ces différentes cohortes se distinguent les unes des autres par les parts de marché des traitements utilisées pour simuler le parcours thérapeutique des 10 000 patients. Une fois que l'on dispose du nombre de patients par cohorte, il suffit de sommer verticalement par année les effectifs traités chaque année en fonction de la date d'entrée des cohortes. Par exemple, en 2017 il y aura uniquement le nombre de patients en première année de suivi de la cohorte 2017. En 2018, le nombre de patients suivis et traités sera égal à la somme du nombre de patients de la cohorte 2017 qui

font encore l'objet d'un suivi un an plus tard auxquels on ajoutera le nombre de patients en première année de suivi de la cohorte 2018.

Exemple pour le Statu Quo : Tous les tableaux précédents sont des exemples tirés de la cohorte 2017 du Statu Quo. Or, dans le Statu Quo les parts de marché sont les mêmes chaque année ainsi, tous les pourcentages obtenus sont identiques. Il faut juste appliquer ces pourcentages à la population incidente respective à chaque cohorte ($3\,535 = 3\,500 * 1,01$ pour la cohorte 2018)

Tableau 40 : Nombre de prises en charge annuelles par ligne et par type de polychimiothérapie en cas de maintien du Statu Quo toutes cohortes incidentes confondues

		Année				
		1	2	3	4	5
Ligne 1	Rd	389	651 [†]	829	947	1 022
	MPV	2 389	3 712 ^{††}	4 443	4 873	5 123
	MPT	722	1 177 [#]	1 416	1 548	1 614
Ligne 2	Rd	700	1 572	2 241	2 713	3 002
	MPT	64	137	189	222	237
	Vd	229	551	825	1 019	1 152
	BP	69	148	197	227	247
	KRd	-	-	-	-	-
	Kd	-	-	-	-	-
	EloRd	-	-	-	-	-
	IxaRd	-	-	-	-	-
Ligne 3	Rd	40	132	229	304	358
	Vd	96	314	525	683	795
	Pd	150	550	1 008	1 383	1 649
	BP	8	24	43	60	70
	KRd	-	-	-	-	-
	Kd	-	-	-	-	-
	EloRd	-	-	-	-	-
	IxaRd	-	-	-	-	-
Soins terminaux		68	425	1 137	2 058	3 071

Détails des calculs :

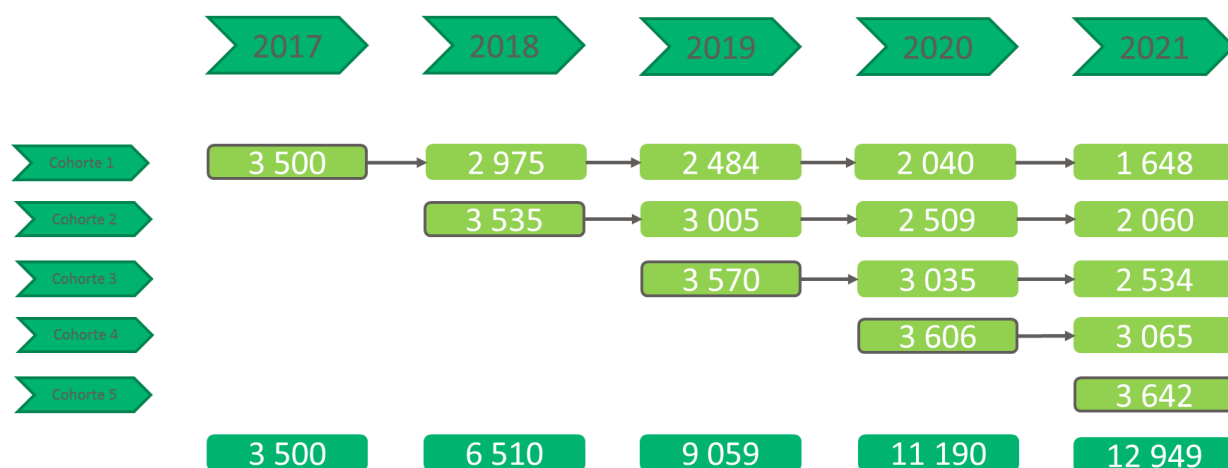
- $^{\dagger}258 + 11\% * 100\% * 3\,535 = 258 + 393 = 651$; $^{\dagger\dagger}1\,299 + 68\% * 100\% * 3\,535 = 1\,299 + 2\,413 = 3\,712$; $^{\#}448 + 21\% * 100\% * 3\,535 = 448 + 729 = 1\,177$

Les différentes étapes présentées pour le calcul du nombre de patients par traitement chaque année dans les différentes lignes de traitements ont été répliquées à l'identique pour le calcul des différents coûts (coûts totaux, coûts des chimiothérapies, coûts des événements indésirables, coûts des ressources, etc.).

La Figure 16 illustre la progression des différentes cohortes de patients incidents au fur et à mesure des 5 ans de suivi. Le nombre de patients incidents a été estimé à 3 500 patients la première année.

Chaque année le nombre de cas incident augmente de 1%. Une nouvelle cohorte entre dans le modèle chaque année avec des nouveaux cas incidents. L'année suivante, ces cas incidents deviennent des cas prévalents.

Figure 16 : Dynamique des cohortes entrant dans le modèle chaque année



L'évolution du nombre de patients chaque année dans chaque ligne de traitement et dans chaque traitement est retracée dans le tableaux ci-dessous.

Tableau 41 : Evolution du nombre de patients traités en L1, L2 et L3 dans le cadre du Statu Quo (SQ)

Nombre Patients	2017	2018	2019	2020	2021
Rd	389	651	829	947	1 022
MPV	2 389	3 712	4 443	4 873	5 123
MPT	722	1 177	1 416	1 548	1 614
# Patient L1	3 500	5 540	6 688	7 368	7 759
Rd	700	1 572	2 241	2 713	3 002
MPT	64	137	189	222	237
Vd	229	551	825	1 019	1 152
BP	69	148	197	227	247
KRd	0	0	0	0	0
Kd	0	0	0	0	0
EloRd	0	0	0	0	0
IxaRd	0	0	0	0	0
# Patient L2	1 063	2 408	3 453	4 181	4 638
Rd	40	132	229	304	358
Vd	96	314	525	683	795
Pd	150	550	1 008	1 383	1 649
BP	8	24	43	60	70
KRd	0	0	0	0	0
Kd	0	0	0	0	0
EloRd	0	0	0	0	0
IxaRd	0	0	0	0	0
# Patient L3	294	1 020	1 805	2 430	2 872
# Patient Others	68	425	1 137	2 058	3 071
# Patient total	3 500	6 510	9 059	11 189	12 949

Au total, 70% des patients atteignent la deuxième ligne de traitement, 55% la troisième ligne de traitement et 45% des patients restent vivants après leur troisième ligne de traitement.

Durant la première année de suivi, tous les patients passent par la première ligne de traitement. Dans la mesure où toutes les durées de traitement sont individualisées, certains vont passer en deuxième ligne de traitement voire en troisième ligne de traitement. En deuxième année de suivi, en moyenne 57% des patients sont encore en première ligne de traitement. Au bout des 5 ans de suivi, en moyenne seulement 9% des patients demeurent en première ligne de traitement. Les autres patients sont passés en deuxième, troisième ligne de traitement ou plus.

L'arrivée des nouvelles molécules onéreuses en deuxième ligne (Tableau 42) : l'introduction des nouvelles molécules en deuxième ligne de traitement (KRd, Kd, EloRd, IxaRd) implique une diminution du nombre de patients traités par les traitements déjà présents sur le marché notamment Rd (-60%) et Vd (-50%). Ces NMO sont également présentes en troisième ligne de traitement ce qui suppose une diminution du nombre de patients traités par les autres traitements et plus particulièrement Pd (-80%).

Tableau 42 : Evolution du nombre de patients traités en L1, L2 et L3 dans le cadre du Scénario 1 (Statu Quo et introduction des nouvelles molécules onéreuses : SQ + NMO)

Nombre Patients	2017	2018	2019	2020	2021
Rd	389	651	829	947	1 022
MPV	2 389	3 712	4 443	4 873	5 123
MPT	722	1 177	1 416	1 548	1 614
# Patient L1	3 500	5 540	6 688	7 368	7 759
Rd	223	673	977	1 127	1 136
MPT	0	0	0	0	0
Vd	114	278	413	496	554
BP	0	0	0	0	0
KRd	298	577	823	1 038	1 228
Kd	58	285	406	405	341
EloRd	177	271	351	451	550
IxaRd	193	277	385	508	621
# Patient L2	1 063	2 361	3 355	4 027	4 431
Rd	6	21	43	52	60
Vd	78	378	632	748	760
Pd	34	117	201	273	322
BP	11	31	41	52	51
KRd	41	67	105	175	282
Kd	71	303	529	651	673
EloRd	32	50	91	183	293
IxaRd	71	165	296	447	617
# Patient L3	344	1 132	1 937	2 581	3 058
# Patient Others	71	479	1 241	2 210	3 212
# Patient total	3 500	6 510	9 059	11 189	12 949

L'arrivée de Revlimid® en première ligne (Tableau 43) : l'introduction de Rd en première ligne de traitement entraîne une forte augmentation du nombre de patients traités par Rd. Par conséquent, le nombre de patients traités par les concurrents diminue (MPV : -40% ; MPT : -70%). L'augmentation des parts de marché de Revlimid® en première ligne provoque également une diminution du nombre de patients traités par Rd (-40%) en deuxième ligne au profil des autres traitements concurrents. Cependant, le nombre de patients traités par Rd en troisième ligne augmente (+50%) et le nombre de patients traités par Vd diminue (-20%).

Tableau 43: Evolution du nombre de patients traités en L1, L2 et L3 dans le cadre du Scénario 2 (introduction de Revlimid® : Rd)

Nombre Patients	2017	2018	2019	2020	2021
Rd	2 096	2 444	3 103	3 799	4 514
MPV	1 216	2 797	3 316	3 430	3 273
MPT	188	456	539	499	475
# Patient L1	3 500	5 696	6 957	7 727	8 263
Rd	404	1 172	1 704	1 945	1 994
MPT	88	158	229	278	311
Vd	377	740	1 125	1 453	1 757
BP	95	186	247	309	340
KRd	0	0	0	0	0
Kd	0	0	0	0	0
EloRd	0	0	0	0	0
IxaRd	0	0	0	0	0
# Patient L2	964	2 256	3 306	3 985	4 401
Rd	60	172	317	439	551
Vd	76	268	455	590	665
Pd	139	512	941	1 296	1 513
BP	10	33	69	97	115
KRd	0	0	0	0	0
Kd	0	0	0	0	0
EloRd	0	0	0	0	0
IxaRd	0	0	0	0	0
# Patient L3	286	985	1 781	2 422	2 844
# Patient Others	65	413	1 109	2 048	3 086
# Patient total	3 500	6 589	9 221	11 464	13 368

L'arrivée de Revlimid® en première ligne et des nouvelles molécules onéreuses en deuxième ligne (Tableau 44) : l'introduction de Rd en première ligne a le même impact que précédemment (augmentation des patients traités par Rd et diminution des patients traités par MPV et MPT). En plus de l'introduction de Rd l'introduction des NMO fait encore plus baisser le nombre de patients traités par Rd en deuxième et troisième ligne de traitement (-80% en L2 et -85% en L3). Les traitements MPT et BP ne sont même plus présents en deuxième ligne de traitement avec les NMO. En L3, le nombre de patients traités par Pd diminue également de 80%.

Tableau 44 : Evolution du nombre de patients traités en L1, L2 et L3 dans le cadre du Scénario 3 (introduction de Revlimid® et des nouvelles molécules onéreuses : Rd + NMO)

Nombre Patients	2017	2018	2019	2020	2021
Rd	2 096	2 444	3 103	3 799	4 514
MPV	1 216	2 797	3 316	3 430	3 273
MPT	188	456	539	499	475
# Patient L1	3 500	5 696	6 957	7 727	8 263
Rd	119	489	715	766	710
MPT	0	0	0	0	0
Vd	170	403	620	768	864
BP	0	0	0	0	0
KRd	241	469	695	896	1 057
Kd	137	406	584	657	659
EloRd	149	226	309	400	487
IxaRd	148	233	314	404	488
# Patient L2	964	2 225	3 236	3 892	4 265
Rd	5	25	43	52	61
Vd	74	360	613	699	715
Pd	29	105	192	253	301
BP	7	21	28	34	48
KRd	29	39	84	166	273
Kd	77	302	493	633	653
EloRd	33	46	95	182	285
IxaRd	67	158	297	472	628
# Patient L3	320	1 056	1 844	2 492	2 964
# Patient Others	71	462	1 207	2 156	3 194
# Patient total	3 500	6 589	9 221	11 464	13 368

4.2.2 Trois scénarios comparatifs de l'évolution annuelle des dépenses prévisionnelles

Afin de rendre compte de l'impact de l'introduction de Revlimid® en première ligne sur les dépenses de santé de l'Assurance Maladie, trois comparaisons de scénarios ont été réalisées :

- Scénario 1 (SQ + NMO) vs. Statu Quo (SQ)

- Scénario 2 (Rd) vs. Statu Quo (SQ)
- Scénario 3 (Rd + NMO) vs. Scénario 1 (SQ + NMO)

4.2.2.1.1. Récapitulatif de la Dépense Totale Cumulée

Tableau 45 : Dépense totale cumulée différentielle par scénario

	Comparaison	Surcoût / Economie Dépense Totale Cumulée
(1)	SQ + NMO - SQ	15 634 448 €
(2)	Rd - SQ	78 082 046 €
(3)	Rd + NMO - SQ + NMO	79 185 114 €

Tableau 46 : Dépense des chimiothérapies et des autres postes de santé cumulée différentielle par scénario

	Comparaison	Surcoût / Economie Chimiothérapie Cumulée		Comparaison	Surcoût / Économie Autres Postes Cumulée
(1)	SQ + NMO - SQ	-7 604 354 €	(1)	SQ + NMO - SQ	23 238 801 €
(2)	Rd - SQ	105 610 442 €	(2)	Rd - SQ	-27 528 397 €
(3)	Rd + NMO - SQ + NMO	119 177 619 €	(3)	Rd + NMO - SQ + NMO	-39 992 504 €

Cette première partie fait un état des lieux des surcoûts ou économies réalisés sur la dépense totale cumulée sur 5 ans en fonction des comparaisons entre les scénarios.

Dans un premier temps, force est de constater que l'introduction de Revlimid augmente les dépenses prévisionnelles globales. Leur croissance nette passent de 15M€ en cas de maintien du statu quo et de l'introduction des molécules onéreuses par rapport au montant qui aurait été le leur si les NMO n'avaient pas été mises sur le marché, à 78M€ lorsque le revlimid est introduit en première ligne sans que les NMO le soient, et à 79M€ si elles le sont

La dépense totale cumulée est composée du coût des chimiothérapies et la dépense des autres postes de santé. En cas de maintien du Statu Quo, l'introduction des NMO [(1)] engendre des économies sur les dépenses des chimiothérapies (-7M€) puisque les NMO se substituent à l'association Pd dont le coût est élevé, mais cela s'accompagne d'une augmentation des autres postes de dépenses (23M€). L'introduction de Revlimid® en première ligne de traitement [(2) – (3)] implique un surcoût des dépenses des chimiothérapies, mais dégage des économies sur les dépenses des autres postes de consommations de soins et services médicaux.

4.2.2.1.2. Maintien du statu Quo et introduction de nouvelles molécules onéreuses (SQ + NMO) vs. pérennisation du seul statu Quo (SQ)

➤ Surcoût total des polychimiothérapies

La comparaison entre la pérennisation des parts de marché actuelles en première ligne de traitement et introduction des nouvelles molécules en deuxième et troisième ligne avec la situation de référence (Statu Quo) permet de cerner quel est l'impact financier de l'introduction de ces molécules sur les dépenses de deuxième et de troisième ligne de traitement.

Tableau 47 : Surcoût total des chimiothérapies par ligne et par produit avant et après l'introduction des nouvelles molécules onéreuses

Ligne/Années	2017	2018	2019	2020	2021	Cumul	Cumul/an
Rd	0 €	0 €	0 €	0 €	0 €		
MPV	0 €	0 €	0 €	0 €	0 €		
MPT	0 €	0 €	0 €	0 €	0 €		
Sous total L1	0 €	0 €	0 €	0 €	0 €	0 €	0 €
Rd	-8 277 171 €	-15 590 526 €	-19 910 086 €	-23 967 299 €	-27 585 165 €		
MPT	-199 688 €	-386 548 €	-512 095 €	-576 359 €	-609 373 €		
Vd	-696 966 €	-1 523 553 €	-2 411 584 €	-3 060 360 €	-3 450 538 €		
BP	-147 212 €	-286 592 €	-359 789 €	-398 402 €	-435 141 €		
KRd	10 764 719 €	21 030 581 €	28 148 084 €	34 637 566 €	40 439 725 €		
Kd	1 016 687 €	4 667 549 €	6 282 217 €	5 862 587 €	4 769 902 €		
EloRd	2 663 098 €	3 641 259 €	4 698 915 €	6 084 053 €	7 450 378 €		
IxaRd	3 088 117 €	4 008 414 €	5 453 660 €	7 040 535 €	8 499 404 €		
Sous total L2	8 211 584 €	15 560 585 €	21 389 323 €	25 622 322 €	29 079 193 €	99 863 007 €	19 972 601 €
Rd	-378 696 €	-1 646 979 €	-2 722 113 €	-3 457 277 €	-4 026 837 €		
Vd	-58 897 €	257 332 €	433 449 €	205 103 €	-284 529 €		
Pd	-5 273 483 €	-22 998 413 €	-43 167 373 €	-56 282 108 €	-65 837 463 €		
BP	6 978 €	10 607 €	1 809 €	-14 186 €	-37 936 €		
KRd	1 108 656 €	2 499 525 €	3 911 402 €	5 901 241 €	10 207 994 €		
Kd	828 143 €	4 325 542 €	6 754 952 €	8 228 275 €	8 531 403 €		
EloRd	499 823 €	1 241 863 €	1 811 507 €	3 651 750 €	5 649 767 €		
IxaRd	1 177 124 €	3 356 823 €	6 318 171 €	9 154 641 €	12 645 047 €		
Sous total L3	-2 090 350 €	-12 953 700 €	-26 658 195 €	-32 612 561 €	-33 152 555 €	-107 467 361 €	-21 493 472 €
Total coût médicaments	6 121 234 €	2 606 885 €	-5 268 872 €	-6 990 239 €	-4 073 362 €	-7 604 354 €	-1 520 871 €

En L2, l'introduction de ces nouvelles molécules (KRd, EloRd et IxaRd) qui sont des associations de lénalidomine induit une diminution du chiffre d'affaires de leurs concurrents en deuxième et troisième ligne (Rd notamment). Les surcoûts associés à l'introduction des nouvelles molécules sont compris entre 8M€ en 2017 et 29M€ en 2021. Au total entre 2017 et 2021, les dépenses supplémentaires directement imputables à l'introduction des nouvelles molécules s'élèvent à 99M€ soit 20M€ par an. Ce surcoût peut atteindre 7 725€ par patient et par an.

En L3, l'introduction des nouvelles molécules en troisième ligne de traitement entraine une économie pour l'Assurance Maladie. En effet, l'augmentation des parts de marché des nouvelles molécules fait

reculer l'utilisation de leurs concurrents comme notamment Pd (dont le coût annuel est de 183M€). Le chiffre d'affaires de la chimiothérapie par Pd diminue d'environ 80%. L'introduction des nouvelles molécules dégage donc des économies sur le coût des chimiothérapies en L3 : -2M€ en 2017, -26M€ en 2019 et -33M€ en 2021. L'utilisation des nouvelles molécules en L3 entraine une baisse cumulée des dépenses en L3 atteignant 107M€ sur 5 ans soit quasiment 21M€ par an.

Au total, l'introduction des nouvelles molécules onéreuses entraine un surcoût par rapport à la situation actuelle pour l'Assurance Maladie au cours des deux premières années (+6M€ en 2017 et +2M€ en 2018), mais finit par dégager des économies à hauteur de 4M€ à 6M€.

Ces économies représentent entre 600€ et 300€ d'économies par patient suivi en 2019 et 2021 respectivement

Tableau 48 : Surcoût moyen des polychimiothérapies par patient et par an, par ligne et par produit avant et après l'introduction des nouvelles molécules onéreuses

Ligne/Années	2017	2018	2019	2020	2021
Rd	0 €	0 €	0 €	0 €	0 €
MPV	0 €	0 €	0 €	0 €	0 €
MPT	0 €	0 €	0 €	0 €	0 €
Sous total L1	0 €	0 €	0 €	0 €	0 €
Rd	-579 €	-140 €	752 €	475 €	325 €
MPT	-3 101 €	-2 811 €	-2 711 €	-2 597 €	-2 566 €
Vd	-92 €	498 €	155 €	4 €	-41 €
BP	-2 124 €	-1 940 €	-1 825 €	-1 754 €	-1 765 €
KRd	36 099 €	36 476 €	34 213 €	33 378 €	32 941 €
Kd	17 394 €	16 389 €	15 477 €	14 464 €	13 968 €
EloRd	15 008 €	13 423 €	13 400 €	13 479 €	13 543 €
IxaRd	16 042 €	14 460 €	14 147 €	13 847 €	13 691 €
Sous total L2	7 725 €	6 845 €	6 736 €	6 813 €	7 093 €
Rd	-444 €	-785 €	-1 945 €	-523 €	-1 340 €
Vd	105 €	-3 €	25 €	-58 €	-199 €
Pd	-276 €	-3 702 €	-3 655 €	-293 €	-380 €
BP	262 €	5 €	131 €	-10 €	-97 €
KRd	26 844 €	37 153 €	37 411 €	33 728 €	36 162 €
Kd	11 713 €	14 274 €	12 773 €	12 630 €	12 685 €
EloRd	15 522 €	24 786 €	19 931 €	19 995 €	19 301 €
IxaRd	16 650 €	20 319 €	21 372 €	20 475 €	20 483 €
Sous total L3	-9 879 €	-14 551 €	-15 957 €	-14 486 €	-12 741 €
Total coût médicaments	1 749 €	400 €	-582 €	-625 €	-315 €

Sur la période 2017-2021, l'utilisation des nouvelles molécules entraîne une économie totale de 7M€ soit 1M€ par an.

Tableau 49 : Surcoût global total et par poste, avant et après l'introduction des nouvelles molécules onéreuses et maintien du statu quo en L1

Ligne/Années	2017	2018	2019	2020	2021	Cumul	Cumul/an
Coûts chimiothérapies	6 121 234 €	2 606 885 €	-5 268 872 €	-6 990 239 €	-4 073 362 €	-7 604 354 €	-1 520 871 €
Coûts événements indésirables	-85 482 €	-112 288 €	-412 743 €	-530 308 €	-613 170 €	-1 753 991 €	-350 798 €
Coûts ressources utilisées	764 €	3 026 €	-2 €	1 173 €	7 776 €	12 737 €	2 547 €
Coûts administration	2 665 880 €	6 535 159 €	9 279 775 €	11 391 043 €	13 298 826 €	43 170 682 €	8 634 136 €
Coûts autres	-43 658 €	-693 157 €	-1 949 231 €	-5 524 994 €	-9 979 585 €	-18 190 626 €	-3 638 125 €
Coût total	8 658 737 €	8 339 625 €	1 648 926 €	-1 653 325 €	-1 359 515 €	15 634 448 €	3 126 890 €

Tableau 50 : Surcoût global moyen par patient et par an, avant et après l'introduction des nouvelles molécules onéreuses et maintien du statu quo en L1

Ligne/Années	2017	2018	2019	2020	2021
Coûts chimiothérapies	1 749 €	400 €	-582 €	-625 €	-315 €
Coûts événements indésirables	-24 €	-17 €	-46 €	-47 €	-47 €
Coûts ressources utilisées	0 €	0 €	0 €	0 €	1 €
Coûts administration	762 €	1 004 €	1 024 €	1 018 €	1 027 €
Coûts autres	-12 €	-106 €	-215 €	-494 €	-771 €
Coût total	2 474 €	1 281 €	182 €	-148 €	-105 €

Les économies réalisées par le coût des chimiothérapies sont nettement absorbées par le surcoût entraîné par les coûts d'administration. En effet, les nouvelles molécules ont des coûts d'administration qui peuvent s'élever jusqu'à 14 360€ que n'ont pas les traitements déjà sur le marché comme Rd ou Pd. De plus, des économies sont également réalisées sur le coût de suivi après la troisième ligne de traitement. Cela peut s'expliquer par le fait que les nouvelles molécules sont plus efficaces et retardent donc le passage de la deuxième à la troisième ligne et de la troisième ligne aux lignes supérieures. Par conséquent des coûts sont évités dans le poste autres qui regroupe tous les coûts imputables au suivi du patient après la troisième ligne de traitement.

Au total, le surcoût net entraîné par l'introduction des nouvelles molécules onéreuses en deuxième ligne de traitement toutes lignes et toutes dépenses confondues atteint 15M€ soit 3M€ par an. Cependant, en 2020 et 2021 l'introduction des NMO en deuxième ligne implique tout de même des économies pour l'Assurance maladie à hauteur de 1M€ chaque année.

4.2.2.1.3. Introduction de Revlimid® (Rd) vs. maintien du Statu Quo (SQ)

➤ Surcoût total des polychimiothérapies

Notre modèle simule l'impact budgétaire de l'introduction de Revlimid® en première ligne de traitement du myélome multiple, sur une période de 5 ans (2017-2021) et en se plaçant du point de vue du CEPS c'est-à-dire en raisonnant au prix fabricant hors taxes.

Tableau 51 : Surcoût total des chimiothérapies par ligne et par produit avant et après l'introduction de Revlimid®

Ligne/Années	2017	2018	2019	2020	2021	Cumul	Cumul/an
Rd	52 868 510 €	42 646 014 €	50 739 835 €	62 759 177 €	75 267 740 €		
MPV	-25 968 698 €	-12 456 030 €	-16 511 835 €	-22 169 525 €	-28 558 210 €		
MPT	-3 987 609 €	-4 127 811 €	-4 681 548 €	-5 424 432 €	-5 689 328 €		
Sous total L1	22 912 204 €	26 062 173 €	29 546 452 €	35 165 220 €	41 020 202 €	154 706 251 €	30 941 250 €
Rd	-4 933 556 €	-7 159 807 €	-9 033 656 €	-12 867 618 €	-16 247 169 €		
MPT	73 237 €	66 641 €	155 684 €	158 457 €	205 866 €		
Vd	862 091 €	1 436 262 €	1 877 122 €	2 817 507 €	3 881 209 €		
BP	81 381 €	53 203 €	91 170 €	160 262 €	158 371 €		
KRd	0 €	0 €	0 €	0 €	0 €		
Kd	0 €	0 €	0 €	0 €	0 €		
EloRd	0 €	0 €	0 €	0 €	0 €		
IxaRd	0 €	0 €	0 €	0 €	0 €		
Sous total L2	-3 916 847 €	-5 603 702 €	-6 909 680 €	-9 731 391 €	-12 001 723 €	-38 163 344 €	-7 632 669 €
Rd	290 586 €	457 126 €	900 521 €	1 524 566 €	2 395 264 €		
Vd	-107 982 €	-179 453 €	-258 820 €	-298 117 €	-589 187 €		
Pd	-398 611 €	-1 178 664 €	-2 802 654 €	-3 794 292 €	-7 129 191 €		
BP	4 861 €	21 899 €	54 516 €	66 316 €	88 849 €		
KRd	0 €	0 €	0 €	0 €	0 €		
Kd	0 €	0 €	0 €	0 €	0 €		
EloRd	0 €	0 €	0 €	0 €	0 €		
IxaRd	0 €	0 €	0 €	0 €	0 €		
Sous total L3	-211 146 €	-879 091 €	-2 106 437 €	-2 501 527 €	-5 234 264 €	-10 932 465 €	-2 186 493 €
Total coût médicaments	18 784 211 €	19 579 380 €	20 530 334 €	22 932 302 €	23 784 215 €	105 610 442 €	21 122 088 €

En L1, au fur et à mesure sur les parts de marché de Rd progressent, son chiffre d'affaires augmente, jusqu'à atteindre 75,3 M€ en 2021. En contrepartie, les chiffres d'affaires de ses concurrents reculent : -28,6M€ pour MPV et -5,7M€ pour MPT en L1 en 2021. Cela rejoint les observations faites sur le nombre de patients traités par chacun de ces traitements (Tableau 41 et Tableau 43). L'introduction de Rd en première ligne de traitement entraîne une forte augmentation du nombre de patients traités par Rd. Par conséquent, le nombre de patients traités par les concurrents diminue (MPV : -40% ; MPT : -70%). L'augmentation des parts de marché de Revlimid® en première ligne provoque également une diminution du nombre de patients traités par Rd (-40%) en deuxième ligne au profil des autres traitements concurrents. Cependant, le nombre de patients traités par Rd en troisième ligne augmente (+50%) et le nombre de patients traités par Vd diminue (-20%). Le coût différentiel des chimiothérapies de première ligne utilisées par rapport à la situation antérieure atteint

6 546 € en 2017 et 4 176€ en 2021 par patient et par an. Le coût par patient diminue au fil des ans alors que le coût global diminue du fait de l'augmentation du nombre de patients traités (le nombre de patients traités en L1 a augmenté de 136% entre 2017 et 2021 alors que les coûts n'ont augmenté que de 76%).

En L2, l'utilisation accrue de lénalidomide en première ligne de traitement diminue son emploi en seconde ligne puisqu'en général un traitement qui a échoué est rarement immédiatement réemployé, tandis que les consommations des autres schémas thérapeutiques augmentent. Tout schéma thérapeutique confondu, des économies sont réalisées en L2 dès 2017 (-3,9M€ en 2017, -5,6M€ en 2018, -6,9M€ en 2019, -9,7M€ en 2020 et -12M€ en 2021), soit un total de 38M€ de dépenses de chimiothérapies évitées sur la période 2017-2021. En seconde ligne de traitement, la restructuration des modalités de prises en charge en première ligne dégage des économies par patient traité et par an qui s'élèvent à -2 117€ en 2021.

En L3, le nombre de patients traités par Rd a augmenté avec l'introduction de Revlimid® ce qui provoque une augmentation du chiffre d'affaires de Rd jusqu'à 2M€ en 2021. En parallèle, le nombre de patients traités par Pd diminue (Tableau 41 et Tableau 43) ce qui implique une baisse du chiffre d'affaires jusqu'à 7M€. Au total, l'introduction de Revlimid® en première ligne de traitement permet également de dégager des économies en L3 qui peuvent atteindre 5M€ en 2021.

Tableau 52 : Surcoût total des schémas polychimiotérapies toutes lignes confondues par an avant et après l'introduction de Revlimid® par rapport au statu quo

Ligne/Années	2017	2018	2019	2020	2021	Cumul	Cumul/an
Rd	48 225 540 €	35 943 333 €	42 606 700 €	51 416 125 €	61 415 835 €	239 607 532 €	47 921 506 €
Autres médicaments	-29 441 329 €	-16 363 953 €	-22 076 365 €	-28 483 823 €	-37 631 620 €	-133 997 090 €	-26 799 418 €
Total coût médicaments	18 784 211 €	19 579 380 €	20 530 334 €	22 932 302 €	23 784 215 €	105 610 442 €	21 122 088 €

Au total le surcoût net entraîné par l'introduction de Revlimid® en première ligne de traitement au titre des dépenses de chimiothérapies toutes lignes et tous produits confondus atteint 21 M€ en année pleine par an. L'introduction de Revlimid® en première ligne de traitement entraîne un surcoût maximal en 2021 de 23M€. Le surcoût total cumulé pour l'Assurance Maladie est de 105,6M€ en termes de coûts des chimiothérapies. Le surcoût moyen par patient quant à lui est maximum en 2017 avec 5 367€ par patient et diminue jusqu'en 2021 avec 1 193€ par patient.

➤ *Surcoût moyen des polychimiothérapies par patient*

Tableau 53 : Surcoût moyen des chimiothérapies par patient et par an, par ligne et par produit avant et après l'introduction de Revlimid®

Ligne/Années	2017	2018	2019	2020	2021
Rd	362 €	-1 679 €	-459 €	705 €	1 254 €
MPV	-64 €	1 423 €	391 €	-292 €	-756 €
MPT	62 €	435 €	-39 €	-400 €	-388 €
Sous total L1	6 546 €	4 127 €	3 686 €	3 925 €	4 176 €
Rd	283 €	-227 €	-153 €	-516 €	-571 €
MPT	6 €	61 €	203 €	51 €	57 €
Vd	-42 €	378 €	70 €	189 €	233 €
BP	286 €	-117 €	-2 €	55 €	-19 €
KRd	0 €	0 €	0 €	0 €	0 €
Kd	0 €	0 €	0 €	0 €	0 €
EloRd	0 €	0 €	0 €	0 €	0 €
IxaRd	0 €	0 €	0 €	0 €	0 €
Sous total L2	-2 743 €	-1 616 €	-1 543 €	-1 866 €	-2 117 €
Rd	1 092 €	-827 €	-1 073 €	-697 €	-292 €
Vd	-428 €	30 €	37 €	102 €	-134 €
Pd	678 €	1 503 €	752 €	460 €	-280 €
BP	255 €	242 €	157 €	42 €	95 €
KRd	0 €	0 €	0 €	0 €	0 €
Kd	0 €	0 €	0 €	0 €	0 €
EloRd	0 €	0 €	0 €	0 €	0 €
IxaRd	0 €	0 €	0 €	0 €	0 €
Sous total L3	26 €	196 €	-743 €	-922 €	-1 535 €
Total coût médicaments	5 367 €	2 687 €	1 843 €	1 519 €	1 193 €

➤ *Surcoût global total tous postes de dépenses confondus*

Tableau 54 : Surcoût global total par poste avant et après introduction de Revlimid® en L1

Ligne/Années	2017	2018	2019	2020	2021	Cumul	Cumul/an
Coûts chimiothérapies	18 784 211 €	19 579 380 €	20 530 334 €	22 932 302 €	23 784 215 €	105 610 442 €	21 122 088 €
Coûts évènements indésirables	-291 751 €	474 537 €	172 199 €	168 916 €	135 076 €	658 977 €	131 795 €
Coûts ressources utilisées	46 117 €	61 737 €	70 162 €	84 725 €	104 899 €	367 640 €	73 528 €
Coûts administration	-8 624 701 €	-3 754 925 €	-4 900 587 €	-6 395 470 €	-8 312 852 €	-31 988 536 €	-6 397 707 €
Coûts autres	-8 €	-287 228 €	66 697 €	1 068 048 €	2 586 013 €	3 433 523 €	686 705 €
Coût total	9 913 868 €	16 073 501 €	15 938 806 €	17 858 521 €	18 297 350 €	78 082 046 €	15 616 409 €

À l'évidence, le coût d'un traitement ne se réduit pas aux coûts d'acquisition des molécules, il convient de prendre en compte le coût de son administration, celui des effets indésirables, mais aussi celui des ressources de suivi utilisées qui y sont associés. Le mode d'administration par os de Revlimid® réduit le coût de son utilisation en première ligne. La toxicité moindre de Revlimid® par rapport à ses comparateurs est une nouvelle source d'économie. Pour ces deux postes et toutes les lignes confondues, les économies réalisées sont comprises entre 8,8M€ en 2017 et 5M€ en 2021 environ. Au total entre 2017 et 2021, plus de 27M€ pourront être économisés sur les dépenses d'administration des chimiothérapies, de prise en charge des effets indésirables et de suivi des patients.

Ces économies ne permettent pas de supporter la totalité du surcoût dégager par la consommation de Revlimid® qui, au fil du temps, s'impose comme le standard de référence en première ligne, en termes de coûts de chimiothérapies.

Le montant des dépenses supplémentaires toutes lignes de traitement et tous postes de dépenses confondus, induites par l'introduction de Revlimid®, et cumulées sur cinq ans, sera égal à 78M€.

➤ *Surcoût global moyen par patient tous postes de dépenses confondus*

Tableau 55 : Surcoût global moyen par patient et par an, avant et après introduction de Revlimid® en L1

Ligne/Années	2017	2018	2019	2020	2021
Coûts chimiothérapies	5 367 €	2 687 €	1 843 €	1 519 €	1 193 €
Coûts évènements indésirables	-83 €	61 €	5 €	-1 €	-8 €
Coûts ressources utilisées	13 €	8 €	6 €	5 €	5 €
Coûts administration	-2 464 €	-617 €	-585 €	-620 €	-694 €
Coûts autres	0 €	-55 €	-33 €	-1 €	32 €
Coût total	2 833 €	2 082 €	1 236 €	903 €	527 €

L'introduction de Revlimid en première ligne de traitement provoque un surcoût pour l'Assurance Maladie. Ce surcoût s'élève à 9,9M€ en 2017 jusqu'à 18M€ en 2021. Cependant, le nombre de patients traités chaque année augmente et augmente plus que les coûts ce qui fait diminuer le surcoût total de cette introduction par patient qui s'élève à 2 833€ en 2017 et 527€ en 2021.

La modestie des sommes en jeu s'explique par des phénomènes de compensation qui apparaissent entre les schémas thérapeutiques à l'intérieur des lignes elles-mêmes, mais aussi entre les différentes lignes de traitements, entre les postes de coûts et entre les années de suivi.

4.2.2.1.4. Introduction de Revlimid® en L1 et introduction des nouvelles molécules en L2 L3 (Rd + NMO) vs. maintien du Statu Quo en L1 et introduction les nouvelles molécules en L2 L3 (SQ + NMO)

➤ *Surcoût total des polychimiothérapies*

La comparaison entre la situation actuelle avec l'introduction des nouvelles molécules et la situation avec l'introduction de Revlimid® en première ligne et l'introduction des nouvelles molécules permet de rendre compte de l'impact de l'introduction de Revlimid® couplé avec les nouvelles molécules.

Tableau 56 : Surcoût total des chimiothérapies par ligne et par produit avant et après l'introduction des nouvelles molécules onéreuses et l'introduction de Revlimid®

Ligne/Années	2017	2018	2019	2020	2021	Cumul	Cumul/an
Rd	52 868 510 €	42 646 014 €	50 739 835 €	62 759 177 €	75 267 740 €		
MPV	-25 968 698 €	-12 456 030 €	-16 511 835 €	-22 169 525 €	-28 558 210 €		
MPT	-3 987 609 €	-4 127 811 €	-4 681 548 €	-5 424 432 €	-5 689 328 €		
Sous total L1	22 912 204 €	26 062 173 €	29 546 452 €	35 165 220 €	41 020 202 €	154 706 251 €	30 941 250 €
Rd	-1 653 648 €	-3 360 085 €	-4 975 282 €	-6 521 811 €	-7 384 694 €		
MPT	0 €	0 €	0 €	0 €	0 €		
Vd	384 625 €	784 903 €	1 246 757 €	1 637 506 €	1 793 639 €		
BP	0 €	0 €	0 €	0 €	0 €		
KRd	-2 312 612 €	-3 844 482 €	-3 487 547 €	-4 072 380 €	-4 297 144 €		
Kd	1 216 735 €	1 854 077 €	2 332 493 €	3 562 527 €	4 576 996 €		
EloRd	-348 774 €	-331 103 €	-240 170 €	-492 745 €	-853 018 €		
IxaRd	-676 597 €	-440 403 €	-834 136 €	-1 364 836 €	-1 751 521 €		
Sous total L2	-3 390 271 €	-5 337 093 €	-5 957 886 €	-7 251 738 €	-7 915 742 €	-29 852 730 €	-5 970 546 €
Rd	-1 460 €	47 626 €	99 002 €	-82 772 €	88 446 €		
Vd	-37 401 €	19 076 €	-50 786 €	-154 140 €	-42 298 €		
Pd	-151 891 €	77 000 €	315 534 €	-263 858 €	-459 514 €		
BP	-8 679 €	-16 586 €	-35 243 €	-20 865 €	12 880 €		
KRd	-295 806 €	-1 020 241 €	-1 220 221 €	53 076 €	-686 994 €		
Kd	80 499 €	-333 148 €	-203 594 €	-235 225 €	-688 311 €		
EloRd	7 610 €	-204 215 €	-33 023 €	-122 771 €	-93 929 €		
IxaRd	-73 980 €	-130 293 €	-203 765 €	468 519 €	-74 163 €		
Sous total L3	-481 107 €	-1 560 781 €	-1 332 097 €	-358 036 €	-1 943 882 €	-5 675 903 €	-1 135 181 €
Total coût médicaments	19 040 826 €	19 164 299 €	22 256 469 €	27 555 446 €	31 160 578 €	119 177 619 €	23 835 524 €

En L1, les résultats sont identiques à la comparaison précédente opposant la situation Statu Quo à la situation avec l'introduction de Revlimid® sans les nouvelles molécules.

En L2, tout comme le constat précédent l'utilisation accrue de lénalidomide en première ligne de traitement diminue son emploi en seconde ligne, mais augmente l'utilisation des nouvelles molécules. Tout schéma thérapeutique confondu, des économies sont réalisées en L2 dès 2017 (-3,3M€ en 2017, -5,9M€ en 2019 et -7,9M€ en 2021), soit un total de 29M€ de dépenses de chimiothérapies évitées sur la période 2017-2021. Cependant, les économies réalisées en L2 avec

l'arrivée des nouvelles molécules sont moindres que celles réalisées sans les nouvelles molécules (-38M€ sans NMO et -29M€ avec NMO). Cette réduction d'économies est notamment due aux coûts de NMO plus élevé que le coût des molécules déjà présentes sur le marché.

En L3, un phénomène similaire est observé, permettant toujours de dégager des économies. Ces économies sont cependant nettement inférieures à celles réalisées en L2. La baisse cumulée des dépenses en L3 atteint seulement 5M€.

L'introduction des nouvelles molécules onéreuses en deuxième ligne de traitement entraine une baisse des économies réalisées en deuxième et troisième ligne de traitement avec l'introduction de Revlimid®. Ainsi, le surcoût lié à l'introduction de Revlimid® en première ligne de traitement n'est encore moins absorbé par les économies réalisées en deuxième et troisième ligne de traitement. Au total, le surcoût net entraîné par l'introduction de Revlimid® au titre des dépenses de chimiothérapies toutes lignes et tous produits confondus sera de 119M€ sur cinq ans soit 23M€ par an en moyenne.

➤ *Surcoût moyen par patient des polychimiothérapies*

Tableau 57 : Surcoût moyen des chimiothérapies par patient et par an, par ligne et par produit avant et après l'introduction des nouvelles molécules onéreuses et l'introduction de Revlimid®

Ligne/Années	2017	2018	2019	2020	2021
Rd	362 €	-1 679 €	-459 €	705 €	1 254 €
MPV	-64 €	1 423 €	391 €	-292 €	-756 €
MPT	62 €	435 €	-39 €	-400 €	-388 €
Sous total L1	6 546 €	4 127 €	3 686 €	3 925 €	4 176 €
Rd	409 €	-427 €	-712 €	-1 007 €	-1 197 €
MPT	0 €	0 €	0 €	0 €	0 €
Vd	322 €	-95 €	-41 €	61 €	36 €
BP	0 €	0 €	0 €	0 €	0 €
KRd	-1 050 €	207 €	1 249 €	723 €	1 258 €
Kd	-1 032 €	-309 €	-715 €	-127 €	210 €
EloRd	551 €	1 248 €	1 046 €	496 €	9 €
IxaRd	246 €	832 €	582 €	205 €	124 €
Sous total L2	-1 403 €	-1 186 €	-1 145 €	-1 222 €	-1 138 €
Rd	1 980 €	-439 €	2 302 €	-1 639 €	1 359 €
Vd	-259 €	252 €	41 €	44 €	169 €
Pd	2 933 €	6 393 €	3 771 €	2 994 €	1 856 €
BP	-167 €	-11 €	-354 €	245 €	379 €
KRd	1 478 €	886 €	-5 470 €	2 090 €	-1 318 €
Kd	141 €	-1 055 €	515 €	-4 €	-673 €
EloRd	-99 €	-2 355 €	-1 168 €	-583 €	166 €
IxaRd	-148 €	157 €	-765 €	-85 €	-464 €
Sous total L3	-267 €	-266 €	99 €	472 €	-73 €
Total coût médicaments	5 440 €	2 619 €	2 041 €	1 938 €	1 754 €

Le coût différentiel moyen de l'ensemble des chimiothérapies qui pourront être mises en œuvre en 2021 pourra atteindre 31M€ soit un surcoût de 1 754€ par patient et par an. Du fait que l'augmentation du nombre de patients traités augmente plus que les dépenses de chimiothérapies, le surcoût moyen par patient diminue entre 2017 et 2021 (5 440€ par patient en 2017 et 1 754€ par patient en 2021).

➤ **Surcoût global total tous postes de dépenses confondus**

Tableau 58 : Surcoût global total et par poste avant et après l'introduction des nouvelles molécules onéreuses et l'introduction de Revlimid®

Ligne/Années	2017	2018	2019	2020	2021	Cumul	Cumul/an
Coûts chimiothérapies	19 040 826 €	19 164 299 €	22 256 469 €	27 555 446 €	31 160 578 €	119 177 619 €	23 835 524 €
Coûts événements indésirables	-322 106 €	237 415 €	143 938 €	111 620 €	70 026 €	240 894 €	48 179 €
Coûts ressources utilisées	46 536 €	60 449 €	69 491 €	87 986 €	108 552 €	373 015 €	74 603 €
Coûts administration	-9 120 189 €	-4 527 713 €	-5 678 152 €	-7 114 411 €	-9 330 531 €	-35 770 995 €	-7 154 199 €
Coûts autres	-39 376 €	-474 332 €	-1 231 074 €	-1 393 327 €	-1 697 308 €	-4 835 417 €	-967 083 €
Coût total	9 605 692 €	14 460 119 €	15 560 672 €	19 247 314 €	20 311 318 €	79 185 114 €	15 837 023 €

➤ **Surcoût moyen total par patient tous postes de dépenses confondus**

Tableau 59 : Surcoût d'usage moyen par patient et par an avant et après l'introduction des nouvelles molécules onéreuses et l'introduction de Revlimid®

Ligne/Années	2017	2018	2019	2020	2021
Coûts chimiothérapies	5 440 €	2 619 €	2 041 €	1 938 €	1 754 €
Coûts événements indésirables	-92 €	25 €	3 €	-5 €	-12 €
Coûts ressources utilisées	13 €	8 €	5 €	5 €	5 €
Coûts administration	-2 606 €	-747 €	-688 €	-707 €	-802 €
Coûts autres	-11 €	-82 €	-170 €	-203 €	-264 €
Coût total	2 744 €	1 822 €	1 192 €	1 028 €	681 €

Encore une fois, le mode d'administration par os de Revlimid® réduit considérablement le coût de son administration jusqu'à 9M€. Des économies sont également à constater sur le coût du suivi des patients après leur troisième ligne de traitement (-1M€ en 2021). Cela peut s'expliquer par l'efficacité des NMO et la durée avant progression plus importante que les autres chimiothérapies ce qui retarde la progression après la troisième ligne de traitement. Au total entre 2017 et 2021, plus de 39M€ pourront être économisés sur les dépenses d'administration des chimiothérapies et la prise en charge des patients et des effets indésirables. Elles ne permettent pas de compenser une grande partie du

surcoût directement imputable à la consommation de Revlimid® en L1 (seulement 30% du surcoût des chimiothérapies).

Le montant des dépenses supplémentaires toutes lignes de traitement et tous postes de dépenses confondus, induites par l'introduction de Revlimid®, cumulées sur cinq ans sera égal à 79M€. Le différentiel du coût d'usage net de Revlimid®, déduction faites des économies qu'il permet de réaliser sur les autres chimiothérapies et les dépenses connexes par rapport à l'état basal avec les nouvelles molécules ne dépassera pas 20M€ en 2021. Le surcoût des dépenses de prise en charge des patients atteints de myélome multiple de plus de 65 ans pour l'Assurance maladie imputable à l'introduction de Revlimid® en première ligne de traitement augmente entre 2017 et 2021 de 9,6M€ à 20M€. Toutefois le surcoût moyen par patient sur la même période diminue allant de 2 744€ par patient à 681€ par patient.

L'introduction des nouvelles molécules sur le marché en deuxième et troisième ligne de traitement du myélome multiple n'influe pas de manière considérable les économies réalisées par l'introduction de Revlimid® (78M€ sans les NMO et 79M€ avec les NMO).

6 Discussion et Conclusion

6.1 Résumé des résultats

Le myélome multiple (MM) est une maladie évolutive des personnes âgées. Le MM répond au traitement puisque celui-ci en diffère la progression, mais elle reste une maladie incurable. Les objectifs actuels de traitement sont de prolonger la durée médiane de la survie sans progression et la durée de survie globale, tout en améliorant ou en maintenant la qualité de vie. L'ajout de bortezomib ou de la thalidomide en association à MP, le régime qui était le traitement de référence en première ligne, a permis d'améliorer de manière significative le SSP et SG par rapport à l'usage de MP seul (Facon et al., 2007, Hulin et al., 2009, San Miguel et al., 2013). Malgré l'amélioration de la SSP et SG, la majorité des patients traités par MPV ou MPT échappent au traitement dans les 2 ans qui suivent sa mise en place (Facon et al., 2007, Hulin et al., 2009, San Miguel et al., 2013). Les patients traités avec ces deux régimes ont des taux d'événements indésirables plus élevés (San Miguel et al., 2008). La qualité de vie des patients sous MPV se détériore comparativement à ceux mis sous MP surtout au cours des premiers mois de traitements (Delforge et al., 2012). À la lumière de ce constat, il est clair qu'il subsiste encore des besoins non satisfaits dans l'indication du MM. Comme la population générale de France vieillit et puisque le MM est une maladie des personnes âgées, le

traitement du MM demeurera dans les prochaines décennies un problème important de santé publique.

Le traitement Rd est l'option thérapeutique à utiliser en première intention pour traiter le MM. Son efficacité dans le traitement de première ligne de MM a été étudiée par rapport à MPT. L'étude FIRST, le plus grand essai contrôlé randomisé réalisé dans le MM à ce jour, a montré que le traitement Rd améliore la SSP significativement et augmente la SG par rapport à MPT (Benboubker et al., 2004). En outre, les données de qualité de vie documentées dans l'étude FIRST ont également démontré l'existence d'un retentissement significatif sur le plan humain de Rd par rapport à MPT.

Actuellement, il n'y a aucun essai qui compare Rd et MPV directement. Toutefois, une comparaison indirecte a été faite dans le cadre d'une méta-analyse en réseau. Celle-ci a démontré que le traitement Rd améliore significativement le SSP (HR=0,68 ; 95% intervalle de crédibilité [ICr] : 0,48 ; 0,97) et la SG (HR=0,67 ; 95% ICr : 0,47 ; 0,96) par rapport à MPV.

Celgene sollicite une ASMR importante pour le traitement par l'association Rd des patients de MM non éligible à une transplantation. Pour étudier si les avantages cliniques associés au traitement Rd pouvaient être atteints à un coût raisonnable, une analyse coût-résultat a été mise sur pied pour estimer l'efficacité comparative de l'association Rd par rapport aux associations MPV et MPT en première ligne de traitement des patients atteints de MM. L'étude a été réalisée en se plaçant dans la perspective du système de soins français.

De plus, une analyse d'impact budgétaire a été mise en place pour mesurer l'impact budgétaire de l'introduction de Revlimid® en tant que thérapie de première intention dans la prise en charge du myélome multiple en France chez les patients âgés non éligibles à la greffe. La perspective CEPS a été adoptée, pour déterminer l'impact budgétaire pour l'assurance maladie valorisé au prix fabricant HT.

L'analyse de la situation de référence (Statu Quo) de l'analyse coût-résultat a démontré une différence d'efficacité mesurée en termes d'AVG en faveur de Rd (4,52 années de vie par patient sous Rd vs. 3,59 et 3,79 sous MPV et MPT respectivement). Les gains en années de vie ajustées sur la qualité s'élèvent à 2,28 par patient mis sous Rd vs. 1,84 et 1,97 pour les patients traités par MPV et MPT. Cependant, ce gain est obtenu moyennant un coût total moyen par patient plus élevé lorsque celui-ci est mesuré dans le cadre d'une fenêtre temporelle vie entière : 121 399 € pour Rd contre 112 342 € et 83 086 € pour MPV et MPT. Le coût élevé de Rd s'explique notamment par l'augmentation des coûts de prise en charge post progression.

Sur la base de ces résultats, les RDCR actualisés par années de vie gagnées ajustées sur la qualité ont été calculés :

- RDCR (Rd vs. MPT) = 125 322 € par AVG-Q
- RDCR (MPV vs. MPT) = < 0

Les résultats sont sans ambiguïté, l'association MPV est plus chère et moins efficace que MPT donc elle doit être éliminée du champ des choix possibles par application de l'axiome de dominance stricte. Par conséquent, seules les stratégies efficaces Rd et MPT ont été conservées. Autant il est facile de faire disparaître « in silico » une option thérapeutique, autant il est impossible de nier son existence dans la vraie vie lorsque sa part de marché en première ligne de traitement atteint 69%. Le décret 93-762 du 29 mars 1993 nous invite explicitement à comparer Rd avec l'association qui est « la plus utilisée » autrement dit avec MPV.

L'introduction de Revlimid® parallèlement à celle des nouvelles molécules onéreuses a un impact que marginal sur l'efficacité des stratégies. En ce qui concerne les coûts, l'introduction simultanée de Revlimid® et des NMOs augmente les coûts de traitement en 1^{ère} ligne, mais diminue ceux qui sont associés à l'usage de ce produit en deuxième et troisième ligne. Avec l'arrivée des NMO, le RDCR s'élève à 135 667 € lors du maintien du Statu Quo alors qu'il ne dépasse pas 118 389 € avec l'introduction simultanée de Revlimid®.

Les séquences thérapeutiques qui utilisent Rd en 1^{ère} ligne au moment où de nouvelles molécules onéreuses sont mises sur le marché génèrent un bénéfice monétaire net positif pour une valeur de l'effort socialement acceptable de 57 000€ au delà du point mort de 55 000 € à partir duquel Rd crée plus de valeur qu'il n'en détruit.

Pour mesurer l'impact budgétaire de l'introduction de Revlimid® en première ligne de traitement, la situation résultant de son introduction progressive sur le marché des personnes âgées de plus de 65 ans été comparée dans un premier temps à la situation du marché qui précédait celle-ci (Statu Quo), qui se caractérisait par l'importance de la part de marché occupé par Velcade® (69%). L'introduction de Revlimid® en première ligne de traitement a été ensuite comparée à celle correspondante à la situation du marché actuel en première ligne dont les parts de marché seraient stables sur les 5 années à venir et l'arrivée en deuxième ligne de traitement de nouvelles molécules innovantes mais onéreuses.

Après l'introduction du Revlimid® en première ligne de traitement les parts de marché de lénalidomide progressent fortement sur ce segment, mais diminuent logiquement en seconde ligne

puisque un traitement est rarement réutilisé au cours de deux lignes successives. Les parts de bortezomib diminuent progressivement, et celles de thalidomide diminuent aussi.

Les dépenses prévisionnelles du coût de prise en charge du MM au prix fabricant HT dans le cadre de la situation Statu Quo (pas d'introduction de Revlimid® en L1) se situent, toutes lignes toutes molécules et tous postes confondus entre 116M€ en 2017 et 348M€ en 2021. Après introduction de Revlimid® en première ligne de traitement ces mêmes dépenses atteignent 126M€ en 2017 et 366M€ en 2021. Les conséquences budgétaires de cette introduction par rapport au maintien du Statu Quo sont donc faibles. L'utilisation du Revlimid® en L1 induit toutes lignes confondues, une augmentation des dépenses de seulement 18M€ en 2021 par rapport au maintien de la situation antérieure à la même date soit 527€ par patient et par an à la même date.

L'introduction de Revlimid® en L1 implique une augmentation des coûts de 13M€ en 2017 à 31M€ en 2021. Cependant, les gains de part de marché de Revlimid® en L1 sont logiquement compensés par des ventes plus faibles en L2 puisque les oncologues et les hématologues, en général, renoncent à réutiliser un traitement qui a échoué. L'introduction de Revlimid® en L1 permet de réaliser des économies très importantes en L2 qui s'élèvent à 5M€ en 2017 et 16M€ en 2021 pour les seules dépenses du Rd. Ces économies couvrent le surcoût lié aux autres médicaments en L2 notamment celui de bortezomib et de la bendamustine dont les consommations augmentent. Au total en L2, les dépenses tous traitements confondus diminuent de 3M€ en 2017 à 10M€ en 2021.

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 Revlimid® en première ligne de traitement a des répercussions financières faibles sur la prise en charge du MM par patient traité.

Après l'introduction des nouvelles molécules onéreuses en deuxième ligne de traitement, les parts de marché de ces molécules progressent fortement, mais diminuent logiquement les parts de marché des autres molécules déjà sur le marché. L'introduction de Revlimid® en plus de ces nouvelles molécules a un effet comparable à la situation précédente. En deuxième ligne de traitement, les parts de marché de lénalidomide diminuent au profit de ces nouvelles molécules qui sont des combinaisons de lénalidomide.

Les dépenses prévisionnelles du coût de prise en charge du MM au prix fabricant HT dans le cadre de la situation Statu Quo avec les nouvelles molécules onéreuses (SQ+NMO) se situent, toutes lignes toutes molécules et tous postes de coûts confondus entre 125M€ en 2017 et 346M€ en 2021. Après introduction de Revlimid® en plus des nouvelles molécules onéreuses ces mêmes dépenses atteignent 134M€ en 2017 et 367M€ en 2021. Ces dépenses prévisionnelles sont supérieures à la

comparaison précédente, cela peut s'expliquer par le coût important des nouvelles molécules. Cependant les conséquences budgétaires de cette introduction par rapport au Statu Quo avec les nouvelles molécules sont également assez faibles. L'utilisation de Revlimid® en L1 en plus des NMO en L2 induit toutes lignes confondues, une augmentation des dépenses de seulement 3M€ en 2017 et jusqu'à 7M€ en 2021. Ce surcoût reste équivalent à la situation précédente.

6.2 Conclusion

L'analyse coût-résultat a évalué le coût-efficacité/coût-utilité pour le système de soins français du traitement de Rd versus les standards de traitement en 1^{ère} ligne de traitement du myélome multiple (MPT et MPV).

Comparé à MPT et MPV, cette évaluation montre que Rd a des avantages cliniques (c'est-à-dire qu'il prolonge la survie sans progression et la survie globale) par rapport à ses concurrents.

Le comparateur MPV était moins efficient (plus coûteux et moins efficace que le comparateur MPT), il a été éliminé de l'analyse. Le RDCR du Rd vs. MPT s'élève à 118 389 € par année de vie gagnée ajustée sur la qualité lorsque le traitement par Revlimid® en 1^{ère} ligne et les NMO en 2^{ème} et 3^{ème} ligne deviennent les standards de la prise en charge du MM. Toutefois, ce ratio est estimé dans le cadre d'une simulation de vie entière tous les traitements confondus. Ce résultat intègre donc le coût des lignes de traitement le plus onéreuses avec notamment l'introduction de nouvelles molécules en deuxième ligne.

Sur la base du bénéfice monétaire net, les stratégies avec Rd en 1^{ère} ligne dégagent des bénéfices positifs à partir d'une valeur de l'effort socialement acceptable de 55 000 €.

En résumé, sur la base des avantages économiques et cliniques qui lui sont associés, le traitement Rd avec les nouvelles molécules onéreuses pour le traitement des rechutes peut être recommandé en première ligne de traitement des patients atteints d'un myélome multiple non éligibles à la greffe.

7 Bibliographie

7.1 Bibliographie Générale

7.1.1 Comparaison des modèles

1. Abubakar I, Irvine L, Aldus CF, Wyatt GM, Fordham R, Schelenz S, et al. A systematic review of the clinical, public health and cost-effectiveness of rapid diagnostic tests for the detection and identification of bacterial intestinal pathogens in faeces and food. *Health technology assessment* (Winchester, England). 2007;11(36):1-216.
2. Barton P, Bryan S, Robinson S. Modelling in the economic evaluation of health care: selecting the appropriate approach. *Journal of health services research & policy*. 2004;9(2):110-8.
3. Brennan A, Chick SE, Davies R. A taxonomy of model structures for economic evaluation of health technologies. *Health Economics*. déc 2006;15(12):1295-310.
4. Briggs AH, Weinstein MC, Fenwick EAL, Karnon J, Sculpher MJ, Paltiel AD. Model Parameter Estimation and Uncertainty: A Report of the ISPOR-SMDM Modeling Good Research Practices Task Force-6. *Value in Health*. sept 2012;15(6):835-42.
5. Caro JJ, Möller J, Getsios D. Discrete Event Simulation: The Preferred Technique for Health Economic Evaluations? *Value in Health*. déc 2010;13(8):1056-60.
6. Caro JJ, Möller J. Advantages and disadvantages of discrete-event simulation for health economic analyses. *Expert Review of Pharmacoeconomics & Outcomes Research*. 3 mai 2016;16(3):327-9.
7. Caro JJ. Pharmacoeconomic analyses using discrete event simulation. *Pharmacoeconomics*. 2005;23(4):323-32.
8. Charokopou M, Majer IM, Raad J de, Broekhuizen S, Postma M, Heeg B. Which Factors Enhance Positive Drug Reimbursement Recommendation in Scotland? A Retrospective Analysis 2006–2013. *Value in Health*. mars 2015;18(2):284-91.
9. Cooper K, Brailsford SC, Davies R. Choice of modelling technique for evaluating health care interventions. *Journal of the Operational Research Society*. févr 2007;58(2):168-76.
10. Davis S, Stevenson M, Tappenden P, Wailoo A. NICE DSU Technical Support Document 15: Cost-Effectiveness Modelling Using Patient-Level Simulation. School of Health and Related Research, University of Sheffield [Internet]. 2014 [cité 9 janv 2017]; Disponible sur: http://www.nicedsu.org.uk/TSD15_Patient-level_simulation.pdf
11. Haji Ali Afzali H, Karnon J. Specification and Implementation of Decision Analytic Model Structures for Economic Evaluation of Health Care Technologies. In: *Encyclopedia of Health Economics* [Internet]. Elsevier; 2014 [cité 9 janv 2017]. p. 340-7. Disponible sur: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B9780123756787014012>
12. Heeg B, Postma MJ, Rijksuniversiteit Groningen. Developing health economic models of chronic diseases for reimbursement purpose. [Groningen]: Rijksuniversiteit Groningen; 2015.

13. Heeg BM, Damen J, Buskens E, Caleo S, de Charro F, van Hout BA. Modelling approaches. *Pharmacoeconomics*. 2008;26(8):633-48.
14. Karnon J, Brown J. Selecting a decision model for economic evaluation: a case study and review. *Health care management science*. 1998;1(2):133-40.
15. Karnon J, Haji Ali Afzali H. When to Use Discrete Event Simulation (DES) for the Economic Evaluation of Health Technologies? A Review and Critique of the Costs and Benefits of DES. *Pharmacoeconomics*. juin 2014;32(6):547-58.
16. Kim S-Y, Goldie SJ. Cost-effectiveness analyses of vaccination programmes. *Pharmacoeconomics*. 2008 ;26(3) :191-215.
17. Laramée P, Millier A, Brodtkorb T-H, Rahhali N, Cristeau O, Aballéa S, et al. A Comparison of Markov and Discrete-Time Microsimulation Approaches: Simulating the Avoidance of Alcohol-Attributable Harmful Events from Reduction of Alcohol Consumption Through Treatment of Alcohol Dependence. *Clinical Drug Investigation*. nov 2016;36(11):945-56.
18. Le Lay A, Despiegel N, François C, Duru G. Can discrete event simulation be of use in modelling major depression? *Cost Effectiveness and Resource Allocation*. 2006;4(1):1.
19. Petrou S, Gray A. Economic evaluation using decision analytical modelling: design, conduct, analysis, and reporting. *BMJ*. 11 avr 2011;342(apr11 1): d1766-d1766.
20. Rutter CM, Zaslavsky AM, Feuer EJ. Dynamic Microsimulation Models for Health Outcomes: A Review. *Medical Decision Making*. 1 janv 2011;31(1):10-8.
21. Siebert U, Alagoz O, Bayoumi AM, Jahn B, Owens DK, Cohen DJ, et al. State-Transition Modeling: A Report of the ISPOR-SMDM Modeling Good Research Practices Task Force-3. *Value in Health*. sept 2012;15(6):812-20.
22. Stahl JE. Modelling methods for pharmacoeconomics and health technology assessment. *Pharmacoeconomics*. 2008;26(2):131-48.
23. Tsoi B, O'Reilly D, Jegathisawaran J, Tarride J-E, Blackhouse G, Goeree R. Systematic narrative review of decision frameworks to select the appropriate modelling approaches for health economic evaluations. *BMC Research Notes* [Internet]. Déc 2015 [cité 9 janv 2017] ;8(1). Disponible sur : <http://www.biomedcentral.com/1756-0500/8/244>
24. Vataire A-L, Aballéa S, Antonanzas F, Roijen LH, Lam RW, McCrone P, et al. Core Discrete Event Simulation Model for the Evaluation of Health Care Technologies in Major Depressive Disorder. *Value in Health*. mars 2014;17(2):183-95.
25. Weinstein MC, O'Brien B, Hornberger J, Jackson J, Johannesson M, McCabe C, et al. Principles of good practice for decision analytic modeling in health-care evaluation: report of the ISPOR Task Force on Good Research Practices—Modeling Studies. *Value in health*. 2003;6(1):9-17.
26. Weinstein MC. Recent developments in decision-analytic modelling for economic evaluation. *Pharmacoeconomics*. 2006 ;24(11) :1043-53.

7.1.2 Modèle d'impact budgétaire

27. Ethgen O, Standaert B. Population-versus Cohort-Based Modelling Approaches. *Pharmacoeconomics*. 2012;30(3):171-81.
28. Garrison LP, Towse A, Bresnahan BW. Assessing A Structured, Quantitative Health Outcomes Approach To Drug Risk-Benefit Analysis. *Health Affairs*. 1 mai 2007 ;26(3) :684-95.
29. Gueyffier F, Strang CB, Berdeaux G, França LR, Blin P, Benichou J, 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*. Juill 2012 ;67(4):359-66.
30. Haute Autorité de Santé. Service évaluation économique et santé publique. Stratégies thérapeutiques. 2011;28.
31. Huang E, Esrailian E, Spiegel BMR. The cost-effectiveness and budget impact of competing therapies in hepatic encephalopathy - a decision analysis: COST-EFFECTIVENESS OF THERAPY IN HEPATIC ENCEPHALOPATHY. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*. 9 août 2007;26(8):1147-61.
32. Mauskopf J. Budget-Impact Analysis. In: *Encyclopedia of Health Economics* [Internet]. Elsevier ; 2014 [cité 9 janv 2017]. p. 98-107. Disponible sur : <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B9780123756787014231>
33. Mauskopf J, Earnshaw S. A Methodological Review of US Budget-Impact Models for New Drugs. *Pharmacoeconomics*. nov 2016;34(11):1111-31.
34. Mauskopf J. Meeting the NICE requirements: a Markov model approach. *Value in Health*. 2000;3(4):287-93.
35. Mauskopf J. Prévalence-Based Evaluation of the Health and Economic Impact of a New Drug: Economics or Accounting? 2002 oct 25.
36. Mauskopf J. Incidence-Based Versus Prevalence-Based Economic Evaluations for the Assessment of New Health Care Interventions. In: *ISPOR 17th Annual International Meeting* [Internet]. 2012 [cité 9 janv 2017]. p. 2-6. Disponible sur : https://www.rtihs.org/sites/default/files/Mauskopf_isporposter_May2012.pdf
37. Mauskopf J. Prevalence-Based Economic Evaluation. *Value in Health*. 1(4).
38. Mauskopf JA, Earnshaw S, Mullins CD. Budget Impact Analysis: review of the state of the art. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res*. 2005;5(1):65-79.
39. Mauskopf JA, Sullivan SD, Annemans L, Caro J, Mullins CD, Nuijten M, et al. Principles of Good Practice for Budget Impact Analysis: Report of the ISPOR Task Force on Good Research Practices—Budget Impact Analysis. *Value in Health*. sept 2007;10(5):336-47.
40. Nuijten MJC, Mittendorf T, Persson U. Practical issues in handling data input and uncertainty in a budget impact analysis. *The European Journal of Health Economics*. juin 2011;12(3):231-41.

41. Sullivan SD, Mauskopf JA, Augustovski F, Jaime Caro J, Lee KM, Minchin M, et al. Budget Impact Analysis—Principles of Good Practice: Report of the ISPOR 2012 Budget Impact Analysis Good Practice II Task Force. *Value in Health*. janv 2014;17(1):5-14.

42. Sullivan SD, Mauskopf JA, Augustovski F, Jaime Caro J, Lee KM, Minchin M, et al. Budget Impact Analysis—Principles of Good Practice: Report of the ISPOR 2012 Budget Impact Analysis Good Practice II Task Force. *Value in Health*. janv 2014;17(1):5-14.

7.2 Bibliographie Myélome Multiple

43. Association canadienne des soins palliatifs. Coût-efficacité des soins palliatifs : Analyse de la documentation. Association canadienne des soins palliatifs ; 2012. (Initiative Aller de l'avant : des soins qui intègrent l'approche palliative).

44. Benboubker L, Dimopoulos MA, Dispenzieri A, Catalano J, Belch AR, Cavo M, et al. Lenalidomide and dexamethasone in transplant-ineligible patients with myeloma. *The New England journal of medicine*. 4 sept 2014 ;371(10) :906-17.

45. Borget I, Pérol M, Pérol D, Lavolé A, Greillier L, Dô P, et al. Cost-utility analysis of maintenance therapy with gemcitabine or erlotinib vs observation with predefined second-line treatment after cisplatin–gemcitabine induction chemotherapy for advanced NSCLC: IFCT-GFPC 0502-Eco phase III study. *BMC cancer*. 2014;14(1):1.

46. Chouaïd C, Molinier L, Combescure C, Daurès JP, Housset B, Vergnenègre A. Economics of the clinical management of lung cancer in France: an analysis using a Markov model. *British Journal of Cancer*. 26 janv 2004;90(2):397-402.

47. Chouaïd C, Le Caer H, Locher C, Dujon C, Thomas P, Auliac J-B, et al. Cost effectiveness of erlotinib versus chemotherapy for first-line treatment of non-small cell lung cancer (NSCLC) in fit elderly patients participating on a prospective phase 2 study (GFPC 0504). *BMC Cancer*. 2012; 12:301.

48. Ferlay J, Steliarova-Foucher E, Lortet-Tieulent J, Rosso S, Coebergh JWW, Comber H, et al. Cancer incidence and mortality patterns in Europe: Estimates for 40 countries in 2012. *European Journal of Cancer*. Avr 2013 ;49(6) :1374-403.

49. HESSE C, PUCCINELLI A. Fiches contributives à la mission de réflexion sur la fin de vie. IGAS rapport RM2012-157P [Internet]. 2012 [cité 9 janv 2017] ; Disponible sur: <http://www.bretagnesoinspalliatifs.com/sites/default/files/IGAS-Contribution-au-Rapport-Sicard.pdf>

50. Laurent E, Baron S, Lecuyer A, Gaborit C, Godillon L, Rusch E. Prise en charge hospitalière des soins palliatifs en Région Centre en MCO, SSR et HAD - PMSI 2009 - 2011.

51. Lonial S, Dimopoulos M, Palumbo A, White D, Grosicki S, Spicka I, et al. Elotuzumab Therapy for Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. *New England Journal of Medicine*. 13 août 2015;373(7):621-31.

52. Lonial S. Phase II study of daratumumab (DARA) monotherapy in patients with ≥ 3 lines of prior therapy or double refractory multiple myeloma (MM): 54767414MMY2002 (Sirius). J Clin Oncol [Internet]. 2015 [cité 21 oct 2015] ; Disponible sur : <http://meetinglibrary.asco.org/content/150339-156>
53. Moreau P, Masszi T, Grzasko N, Bahlis NJ, Hansson M, Pour L, et al. Oral Ixazomib, Lenalidomide, and Dexamethasone for Multiple Myeloma. New England Journal of Medicine. 28 avr 2016;374(17):1621-34.
54. Rajkumar SV. Panobinostat for the treatment of multiple myeloma. The Lancet Oncology. oct 2014;15(11):1178-9.
55. San-Miguel JF, Hungria VTM, Yoon S-S, Beksac M, Dimopoulos MA, Elghandour A, et al. Panobinostat plus bortezomib and dexamethasone versus placebo plus bortezomib and dexamethasone in patients with relapsed or relapsed and refractory multiple myeloma: a multicentre, randomised, double-blind phase 3 trial. The Lancet Oncology. oct 2014;15(11):1195-206.
56. Stadtmauer EA, Weber DM, Niesvizky R, Belch A, Prince MH, San Miguel JF, 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. European journal of haematology. juin 2009;82(6):426-32.
57. Stewart AK, Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Masszi T, Špička I, Oriol A, et al. Carfilzomib, lenalidomide, and dexamethasone for relapsed multiple myeloma. N Engl J Med. 8 janv 2015;372(2):142-52.
58. Unit DT. Oxford Centre for Diabetes, Endocrinology & Metabolism. UKPDS Risk Engine. 2013;
59. Vogelzang NJ, Bhor M, Liu Z, Dhanda R, Hutson TE. Everolimus vs. Temsirolimus for Advanced Renal Cell Carcinoma: Use and Use of Resources in the US Oncology Network. Clinical Genitourinary Cancer. Juin 2013 ;11(2) :115-20.
60. Zambrowski J-J. Compléxité médico-économique de la prise en charge du patient âgé cancéreux. 2015 mars ; Monaco.

8 Annexes

Tableau 60 : Description des 48 séquences thérapeutiques du Statu Quo avec leur part de marché

First line	Second line	Third line	% L1	% L2	% L3	% Total
Rd	Rd	Rd	11%	12%	0%	0,00%
Rd	Rd	Vd	11%	12%	35%	0,46%
Rd	Rd	Pd	11%	12%	65%	0,86%
Rd	Rd	BP	11%	12%	0%	0,00%
Rd	Vd	Rd	11%	62%	20%	1,36%
Rd	Vd	Vd	11%	62%	10%	0,68%
Rd	Vd	Pd	11%	62%	60%	4,09%
Rd	Vd	BP	11%	62%	10%	0,68%
Rd	BP	Rd	11%	14%	46%	0,71%
Rd	BP	Vd	11%	14%	30%	0,46%
Rd	BP	Pd	11%	14%	24%	0,37%
Rd	BP	BP	11%	14%	0%	0,00%
Rd	MPT	Rd	11%	12%	45%	0,59%
Rd	MPT	Vd	11%	12%	45%	0,59%
Rd	MPT	Pd	11%	12%	5%	0,07%
Rd	MPT	BP	11%	12%	5%	0,07%
MPV	Rd	Rd	69%	80%	0%	0,00%
MPV	Rd	Vd	69%	80%	35%	19,32%
MPV	Rd	Pd	69%	80%	65%	35,88%
MPV	Rd	BP	69%	80%	0%	0,00%
MPV	Vd	Rd	69%	10%	20%	1,38%
MPV	Vd	Vd	69%	10%	10%	0,69%
MPV	Vd	Pd	69%	10%	60%	4,14%
MPV	Vd	BP	69%	10%	10%	0,69%
MPV	BP	Rd	69%	5%	46%	1,59%
MPV	BP	Vd	69%	5%	30%	1,04%
MPV	BP	Pd	69%	5%	24%	0,83%
MPV	BP	BP	69%	5%	0%	0,00%
MPV	MPT	Rd	69%	5%	45%	1,55%
MPV	MPT	Vd	69%	5%	45%	1,55%
MPV	MPT	Pd	69%	5%	5%	0,17%
MPV	MPT	BP	69%	5%	5%	0,17%
MPT	Rd	Rd	20%	34%	0%	0,00%
MPT	Rd	Vd	20%	34%	35%	2,38%
MPT	Rd	Pd	20%	34%	65%	4,42%
MPT	Rd	BP	20%	34%	0%	0,00%
MPT	Vd	Rd	20%	50%	20%	2,00%
MPT	Vd	Vd	20%	50%	10%	1,00%
MPT	Vd	Pd	20%	50%	60%	6,00%
MPT	Vd	BP	20%	50%	10%	1,00%
MPT	BP	Rd	20%	9%	46%	0,83%
MPT	BP	Vd	20%	9%	30%	0,54%
MPT	BP	Pd	20%	9%	24%	0,43%
MPT	BP	BP	20%	9%	0%	0,00%
MPT	MPT	Rd	20%	7%	45%	0,63%
MPT	MPT	Vd	20%	7%	45%	0,63%
MPT	MPT	Pd	20%	7%	5%	0,07%
MPT	MPT	BP	20%	7%	5%	0,07%

Tableau 61 : Description des 48 séquences thérapeutiques du Scénario 1 avec leur part de marché

First line	Second line	Third line	% L1	% L2	% L3	% Total
Rd	Rd	Vd	60%	12%	35%	2,52%
Rd	Rd	Pd	60%	12%	65%	4,68%
Rd	Rd	BP	60%	12%	0%	0,00%
Rd	Vd	Rd	60%	62%	20%	7,44%
Rd	Vd	Vd	60%	62%	10%	3,72%
Rd	Vd	Pd	60%	62%	60%	22,32%
Rd	Vd	BP	60%	62%	10%	3,72%
Rd	BP	Rd	60%	14%	46%	3,86%
Rd	BP	Vd	60%	14%	30%	2,52%
Rd	BP	Pd	60%	14%	24%	2,02%
Rd	BP	BP	60%	14%	0%	0,00%
Rd	MPT	Rd	60%	12%	45%	3,24%
Rd	MPT	Vd	60%	12%	45%	3,24%
Rd	MPT	Pd	60%	12%	5%	0,36%
Rd	MPT	BP	60%	12%	5%	0,36%
MPV	Rd	Rd	35%	80%	0%	0,00%
MPV	Rd	Vd	35%	80%	35%	9,80%
MPV	Rd	Pd	35%	80%	65%	18,20%
MPV	Rd	BP	35%	80%	0%	0,00%
MPV	Vd	Rd	35%	10%	20%	0,70%
MPV	Vd	Vd	35%	10%	10%	0,35%
MPV	Vd	Pd	35%	10%	60%	2,10%
MPV	Vd	BP	35%	10%	10%	0,35%
MPV	BP	Rd	35%	5%	46%	0,81%
MPV	BP	Vd	35%	5%	30%	0,53%
MPV	BP	Pd	35%	5%	24%	0,42%
MPV	BP	BP	35%	5%	0%	0,00%
MPV	MPT	Rd	35%	5%	45%	0,79%
MPV	MPT	Vd	35%	5%	45%	0,79%
MPV	MPT	Pd	35%	5%	5%	0,09%
MPV	MPT	BP	35%	5%	5%	0,09%
MPT	Rd	Rd	5%	34%	0%	0,00%
MPT	Rd	Vd	5%	34%	35%	0,60%
MPT	Rd	Pd	5%	34%	65%	1,11%
MPT	Rd	BP	5%	34%	0%	0,00%
MPT	Vd	Rd	5%	50%	20%	0,50%
MPT	Vd	Vd	5%	50%	10%	0,25%
MPT	Vd	Pd	5%	50%	60%	1,50%
MPT	Vd	BP	5%	50%	10%	0,25%
MPT	BP	Rd	5%	9%	46%	0,21%
MPT	BP	Vd	5%	9%	30%	0,14%
MPT	BP	Pd	5%	9%	24%	0,11%
MPT	BP	BP	5%	9%	0%	0,00%
MPT	MPT	Rd	5%	7%	45%	0,16%
MPT	MPT	Vd	5%	7%	45%	0,16%
MPT	MPT	Pd	5%	7%	5%	0,02%
MPT	MPT	BP	5%	7%	5%	0,02%

Tableau 62 : Description des 144 séquences thérapeutiques du Scénario 2 avec leur part de marché

First line	Second line	Third line	% L1	% L2	% L3	% Total
Rd	Rd	Rd	60%	5%	2%	0,06%
Rd	Rd	Vd	60%	5%	24%	0,72%
Rd	Rd	KRd	60%	5%	10%	0,30%
Rd	Rd	Kd	60%	5%	22%	0,66%
Rd	Rd	EloRd	60%	5%	10%	0,30%
Rd	Rd	IxaRd	60%	5%	20%	0,60%
Rd	Rd	BP	60%	5%	2%	0,06%
Rd	Rd	Pd	60%	5%	10%	0,30%
Rd	Vd	Rd	60%	23%	2%	0,28%
Rd	Vd	Vd	60%	23%	24%	3,31%
Rd	Vd	KRd	60%	23%	10%	1,38%
Rd	Vd	Kd	60%	23%	22%	3,04%
Rd	Vd	EloRd	60%	23%	10%	1,38%
Rd	Vd	IxaRd	60%	23%	20%	2,76%
Rd	Vd	BP	60%	23%	2%	0,28%
Rd	Vd	Pd	60%	23%	10%	1,38%
Rd	KRd	Rd	60%	23%	2%	0,28%
Rd	KRd	Vd	60%	23%	24%	3,31%
Rd	KRd	KRd	60%	23%	10%	1,38%
Rd	KRd	Kd	60%	23%	22%	3,04%
Rd	KRd	EloRd	60%	23%	10%	1,38%
Rd	KRd	IxaRd	60%	23%	20%	2,76%
Rd	KRd	BP	60%	23%	2%	0,28%
Rd	KRd	Pd	60%	23%	10%	1,38%
Rd	Kd	Rd	60%	23%	2%	0,28%
Rd	Kd	Vd	60%	23%	24%	3,31%
Rd	Kd	KRd	60%	23%	10%	1,38%
Rd	Kd	Kd	60%	23%	22%	3,04%
Rd	Kd	EloRd	60%	23%	10%	1,38%
Rd	Kd	IxaRd	60%	23%	20%	2,76%
Rd	Kd	BP	60%	23%	2%	0,28%
Rd	Kd	Pd	60%	23%	10%	1,38%
Rd	EloRd	Rd	60%	13%	2%	0,16%
Rd	EloRd	Vd	60%	13%	24%	1,87%
Rd	EloRd	KRd	60%	13%	10%	0,78%
Rd	EloRd	Kd	60%	13%	22%	1,72%
Rd	EloRd	EloRd	60%	13%	10%	0,78%
Rd	EloRd	IxaRd	60%	13%	20%	1,56%
Rd	EloRd	BP	60%	13%	2%	0,16%
Rd	EloRd	Pd	60%	13%	10%	0,78%
Rd	IxaRd	Rd	60%	13%	2%	0,16%
Rd	IxaRd	Vd	60%	13%	24%	1,87%
Rd	IxaRd	KRd	60%	13%	10%	0,78%
Rd	IxaRd	Kd	60%	13%	22%	1,72%
Rd	IxaRd	EloRd	60%	13%	10%	0,78%
Rd	IxaRd	IxaRd	60%	13%	20%	1,56%
Rd	IxaRd	BP	60%	13%	2%	0,16%
Rd	IxaRd	Pd	60%	13%	10%	0,78%
MPV	Rd	Rd	35%	23%	2%	0,16%
MPV	Rd	Vd	35%	23%	24%	1,93%
MPV	Rd	KRd	35%	23%	10%	0,81%
MPV	Rd	Kd	35%	23%	22%	1,77%
MPV	Rd	EloRd	35%	23%	10%	0,81%

MPV	Rd	IxaRd	35%	23%	20%	1,61%
MPV	Rd	BP	35%	23%	2%	0,16%
MPV	Rd	Pd	35%	23%	10%	0,81%
MPV	Vd	Rd	35%	10%	2%	0,07%
MPV	Vd	Vd	35%	10%	24%	0,84%
MPV	Vd	KRd	35%	10%	10%	0,35%
MPV	Vd	Kd	35%	10%	22%	0,77%
MPV	Vd	EloRd	35%	10%	10%	0,35%
MPV	Vd	IxaRd	35%	10%	20%	0,70%
MPV	Vd	BP	35%	10%	2%	0,07%
MPV	Vd	Pd	35%	10%	10%	0,35%
MPV	KRd	Rd	35%	28%	2%	0,20%
MPV	KRd	Vd	35%	28%	24%	2,35%
MPV	KRd	KRd	35%	28%	10%	0,98%
MPV	KRd	Kd	35%	28%	22%	2,16%
MPV	KRd	EloRd	35%	28%	10%	0,98%
MPV	KRd	IxaRd	35%	28%	20%	1,96%
MPV	KRd	BP	35%	28%	2%	0,20%
MPV	KRd	Pd	35%	28%	10%	0,98%
MPV	Kd	Rd	35%	3%	2%	0,02%
MPV	Kd	Vd	35%	3%	24%	0,25%
MPV	Kd	KRd	35%	3%	10%	0,11%
MPV	Kd	Kd	35%	3%	22%	0,23%
MPV	Kd	EloRd	35%	3%	10%	0,11%
MPV	Kd	IxaRd	35%	3%	20%	0,21%
MPV	Kd	BP	35%	3%	2%	0,02%
MPV	Kd	Pd	35%	3%	10%	0,11%
MPV	EloRd	Rd	35%	18%	2%	0,13%
MPV	EloRd	Vd	35%	18%	24%	1,51%
MPV	EloRd	KRd	35%	18%	10%	0,63%
MPV	EloRd	Kd	35%	18%	22%	1,39%
MPV	EloRd	EloRd	35%	18%	10%	0,63%
MPV	EloRd	IxaRd	35%	18%	20%	1,26%
MPV	EloRd	BP	35%	18%	2%	0,13%
MPV	EloRd	Pd	35%	18%	10%	0,63%
MPV	IxaRd	Rd	35%	18%	2%	0,13%
MPV	IxaRd	Vd	35%	18%	24%	1,51%
MPV	IxaRd	KRd	35%	18%	10%	0,63%
MPV	IxaRd	Kd	35%	18%	22%	1,39%
MPV	IxaRd	EloRd	35%	18%	10%	0,63%
MPV	IxaRd	IxaRd	35%	18%	20%	1,26%
MPV	IxaRd	BP	35%	18%	2%	0,13%
MPV	IxaRd	Pd	35%	18%	10%	0,63%
MPT	Rd	Rd	5%	23%	2%	0,02%
MPT	Rd	Vd	5%	23%	24%	0,28%
MPT	Rd	KRd	5%	23%	10%	0,12%
MPT	Rd	Kd	5%	23%	22%	0,25%
MPT	Rd	EloRd	5%	23%	10%	0,12%
MPT	Rd	IxaRd	5%	23%	20%	0,23%
MPT	Rd	BP	5%	23%	2%	0,02%
MPT	Rd	Pd	5%	23%	10%	0,12%
MPT	Vd	Rd	5%	10%	2%	0,01%
MPT	Vd	Vd	5%	10%	24%	0,12%
MPT	Vd	KRd	5%	10%	10%	0,05%
MPT	Vd	Kd	5%	10%	22%	0,11%
MPT	Vd	EloRd	5%	10%	10%	0,05%
MPT	Vd	IxaRd	5%	10%	20%	0,10%
MPT	Vd	BP	5%	10%	2%	0,01%

MPT	Vd	Pd	5%	10%	10%	0,05%
MPT	KRd	Rd	5%	28%	2%	0,03%
MPT	KRd	Vd	5%	28%	24%	0,34%
MPT	KRd	KRd	5%	28%	10%	0,14%
MPT	KRd	Kd	5%	28%	22%	0,31%
MPT	KRd	EloRd	5%	28%	10%	0,14%
MPT	KRd	IxaRd	5%	28%	20%	0,28%
MPT	KRd	BP	5%	28%	2%	0,03%
MPT	KRd	Pd	5%	28%	10%	0,14%
MPT	Kd	Rd	5%	3%	2%	0,00%
MPT	Kd	Vd	5%	3%	24%	0,04%
MPT	Kd	KRd	5%	3%	10%	0,02%
MPT	Kd	Kd	5%	3%	22%	0,03%
MPT	Kd	EloRd	5%	3%	10%	0,02%
MPT	Kd	IxaRd	5%	3%	20%	0,03%
MPT	Kd	BP	5%	3%	2%	0,00%
MPT	Kd	Pd	5%	3%	10%	0,02%
MPT	EloRd	Rd	5%	18%	2%	0,02%
MPT	EloRd	Vd	5%	18%	24%	0,22%
MPT	EloRd	KRd	5%	18%	10%	0,09%
MPT	EloRd	Kd	5%	18%	22%	0,20%
MPT	EloRd	EloRd	5%	18%	10%	0,09%
MPT	EloRd	IxaRd	5%	18%	20%	0,18%
MPT	EloRd	BP	5%	18%	2%	0,02%
MPT	EloRd	Pd	5%	18%	10%	0,09%
MPT	IxaRd	Rd	5%	18%	2%	0,02%
MPT	IxaRd	Vd	5%	18%	24%	0,22%
MPT	IxaRd	KRd	5%	18%	10%	0,09%
MPT	IxaRd	Kd	5%	18%	22%	0,20%
MPT	IxaRd	EloRd	5%	18%	10%	0,09%
MPT	IxaRd	IxaRd	5%	18%	20%	0,18%
MPT	IxaRd	BP	5%	18%	2%	0,02%
MPT	IxaRd	Pd	5%	18%	10%	0,09%

Figure 17 : Frontière d'efficacité des séquences thérapeutiques définie en années de vie gagnées ajustées sur la qualité par unités monétaires dépensées pour le Scénario 1 (Rd)

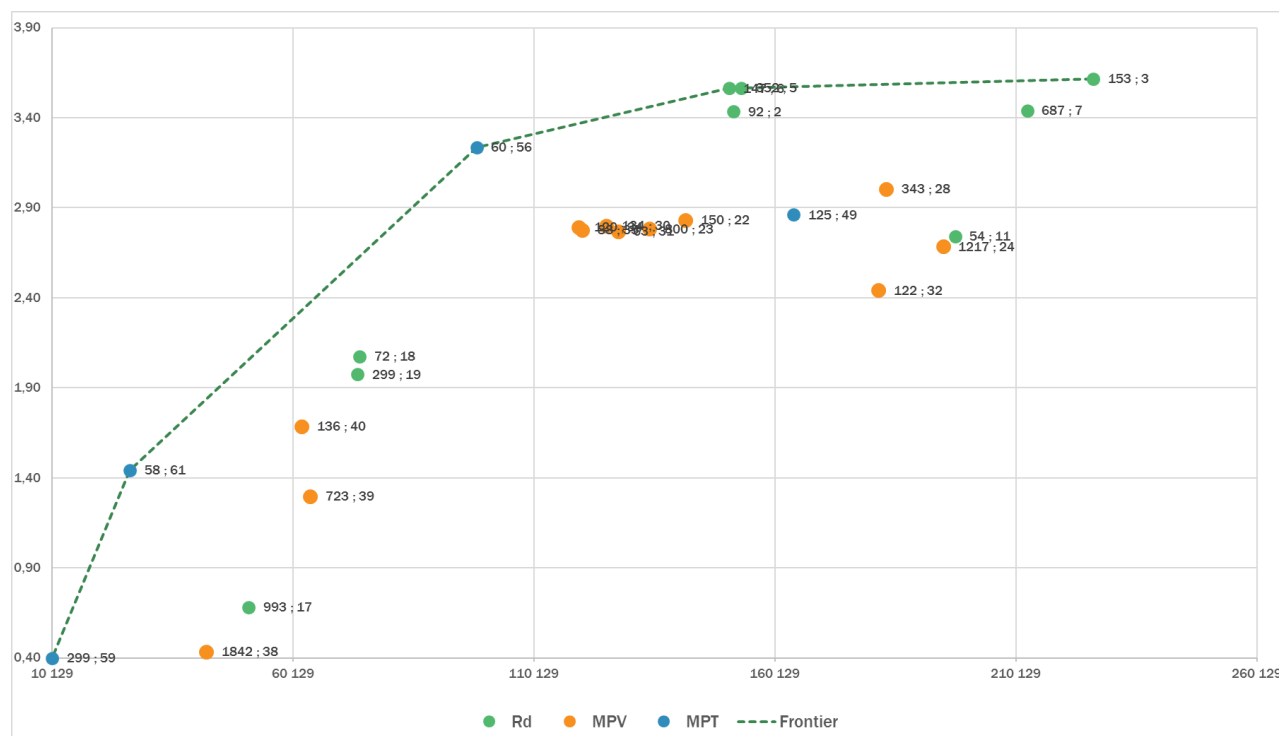


Figure 18 : Frontière d'efficacité des séquences thérapeutiques définie en années de vie gagnées ajustées sur la qualité par unités monétaires dépensées pour le Scénario 3 (SQ + NMO)

