



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

ÉVALUER

LES TECHNOLOGIES DE SANTÉ

AVIS ECONOMIQUE

Darzalex (daratumumab)

Amylose systémique à chaînes
légères (AL)

Validé par la CEESP le 15 mars 2022

Sommaire

1. Avis de la CEESP relatif aux produits de santé	4
1.1. Avis de la CEESP	4
1.1.1. Sur le contexte	4
1.1.2. Sur l'analyse de l'efficience	5
1.1.3. Sur l'analyse d'impact budgétaire	6
1.1.4. Conclusion de la commission	6
1.1.5. Données complémentaires	6
1.2. Synthèse des réserves émises par la CEESP	7
2. Complément A. Contexte de la demande	8
3. Complément B. Tableaux de synthèse	12
3.1. Étude d'efficience : synthèse de l'analyse critique	12
3.2. Étude d'efficience : synthèse des résultats et de l'analyse de l'incertitude	24
3.3. Analyse d'impact budgétaire : synthèse de l'analyse critique	28
3.4. Analyse d'impact budgétaire : synthèse des résultats et de l'analyse de l'incertitude	32
4. Éléments complémentaires de l'étude d'efficience	34
4.1. Modélisation	34
4.1.1. Population simulée	34
4.1.2. Structure du modèle	35
4.1.3. Probabilités de transition	35
4.1.4. Événements intercurrents	36
4.2. Mesure et valorisation des états de santé en utilité	37
4.2.1. Sources de données	37
4.2.2. Méthode d'estimation	38
4.3. Mesure et valorisation des coûts	39
4.4. Présentation des résultats et exploration de l'incertitude	47
5. Éléments complémentaires de l'analyse d'impact budgétaire	54
5.1. Choix structurants de l'analyse d'impact budgétaire	54
5.2. Mesure et valorisation des coûts	54
5.3. Présentation des résultats et exploration de l'incertitude	61
5.3.1. Résultats de l'analyse d'impact budgétaire	61
5.3.2. Analyses de sensibilité de l'analyse d'impact budgétaire	63
Table des annexes	69
Table des illustrations et des tableaux	72

Références bibliographiques

74

Abréviations et acronymes

75

Ce document ainsi que sa référence bibliographique sont téléchargeables sur www.has-sante.fr 
Le présent avis est publié sous réserve des droits de propriété intellectuelle
Haute Autorité de santé – Service communication et information
5 avenue du Stade de France – 93218 SAINT-DENIS LA PLAINE CEDEX. Tél. : +33 (0)1 55 93 70 00
© Haute Autorité de santé – mars 2022 – ISBN :

1. Avis de la CEESP relatif aux produits de santé

1.1. Avis de la CEESP

1.1.1. Sur le contexte

1.1.1.1. Informations générales

L'évaluation, présentée par la société Janssen, soutient une demande d'inscription de Darzalex (daratumumab) sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services publics dans le cadre d'une extension d'indication.

La demande de remboursement concerne la population des patients adultes atteints d'amylose systémique à chaînes légères (AL) nouvellement diagnostiquée. La demande de remboursement est superposable à l'indication de l'AMM obtenue le 21/06/2021 en procédure centralisée.

L'industriel estime la population cible à 658 patients par an.

Au moment du dépôt de la demande, le tarif de responsabilité et prix limite de vente en vigueur était de 4 368,00 € HT (4 459,73 € TTC) par dose de 1 800 mg (J.O. n°0052 du 02 mars 2021).

1.1.1.2. Revendications de l'industriel

L'industriel revendique :

- un service médical rendu important et une amélioration du service médical rendu modérée (ASMR III) en termes d'efficacité dans la stratégie thérapeutique du traitement de première ligne des patients adultes atteints d'amylose AL systémique ;
- un RDCR de 64 381 €/QALY du protocole daratumumab+bortezomib+cyclophosphamide+dexaméthasone (DVCd)¹ versus le protocole bortezomib+cyclophosphamide+dexaméthasone (VCd) au prix de 4 459,73 € TTC par dose de daratumumab 1 800 mg retenu dans la modélisation –**invalidé par la CEESP** ;
- un impact budgétaire de [REDACTED] d'euros sur trois ans au prix de 4 459,73 € TTC par dose de 1 800 mg retenu dans la modélisation.

Le chiffre d'affaires prévisionnel de Darzalex (daratumumab) pour l'ensemble de ses indications est estimé par l'industriel à [REDACTED] d'euros TTC sur la période correspondant à la 2^e année pleine suivant l'introduction de cette nouvelle indication.

L'industriel ne revendique aucune incidence sur l'organisation des soins, les pratiques professionnelles ou les conditions de prise en charge des malades.

1.1.1.3. Autre(s) indication(s) et extension(s) à venir

L'industriel mentionne que plusieurs études sont en cours et sont susceptibles de donner lieu à des extensions d'indication concernant le myélome multiple indolent, le myélome multiple nouvellement diagnostiqué et le myélome multiple en rechute.

¹ Dans les protocoles DVCd et VCd, la lettre V fait référence au nom de marque du bortezomib (Velcade).

1.1.1.4. Contribution d'association(s) de patients ou d'utilisateurs

Dans le cadre de ce dossier, la contribution de l'Association française contre l'amylose a été transmise à la HAS. Cette contribution met en avant le retentissement important de la maladie sur plusieurs dimensions de la qualité de vie du fait de la manifestation de la maladie sur plusieurs organes. La maladie a également un impact sur l'entourage des patients. L'association indique que le retard au diagnostic est souvent important avec un délai moyen de 13,5 mois entre l'apparition des symptômes et le diagnostic. Elle mentionne que les traitements actuellement utilisés sont limités car ils entraînent des effets secondaires importants et que leur effet est variable selon les patients avec un effet bénéfique souvent différé dans le temps, ce qui peut limiter l'adhésion à la prise en charge.

1.1.2. Sur l'analyse de l'efficacité

L'objectif de l'analyse est de documenter l'efficacité du daratumumab dans la stratégie thérapeutique, soit en association avec le cyclophosphamide, le bortezomib et la dexaméthasone dans le traitement des patients adultes atteints d'une amylose systémique à chaînes légères (AL) nouvellement diagnostiquée.

1.1.2.1. En ce qui concerne la conformité méthodologique

La méthode sur laquelle repose l'analyse coût-résultat du produit soulève 3 réserves majeures (cf. tableau de synthèse des réserves) portant sur :

- l'incohérence méthodologique entre les hypothèses et l'approche retenue, dans un contexte de données cliniques immatures ;
- l'approche non recevable de valorisation des utilités ;
- l'analyse peu informative de l'incertitude entourant l'efficacité du traitement.

1.1.2.2. En ce qui concerne l'efficacité

L'évaluation proposée par l'industriel présente un certain nombre de limites, y compris sur des éléments de l'analyse qui ne sont pas remis en cause par les réserves majeures :

- Le produit évalué a le statut de médicament orphelin, dans une pathologie où les traitements utilisés n'ont pas d'AMM, ce qui limite les données disponibles et la comparaison. Ainsi, seule une comparaison vs. le comparateur de l'essai clinique a pu être réalisée, qui ne représente que 40 à 50% de la pratique, ce qui limite la portée de l'évaluation ;
- Compte-tenu des critères d'inclusion de l'essai clinique, l'analyse ne porte que sur les stades Mayo I à IIIA. L'absence de données chez les patients au stade IIIb ne permet pas d'évaluer l'efficacité dans cette sous-population qui représenterait entre 10 et 20% de la population totale, et pour laquelle le risque de décès est le plus important ;
- Le traitement dépend du niveau de risque des patients et l'analyse proposée est réalisée tous stades confondus. Des données exploratoires suggèrent que l'efficacité pourrait varier selon le stade de la maladie ;
- Les données de l'essai clinique sont immatures ce qui, couplé à l'absence de données externes suffisantes, empêche une simulation robuste de l'efficacité du produit sur l'horizon temporel retenu ;
- La qualité de vie selon les stades de la maladie et les traitements reçus reste peu documentée.

1.1.3. Sur l'analyse d'impact budgétaire

1.1.3.1. En ce qui concerne la conformité méthodologique

La méthode sur laquelle repose l'évaluation de l'impact budgétaire du daratumumab est acceptable, bien qu'elle soulève deux réserves importantes, relatives à l'estimation des coûts et à la validation externe de la modélisation. Les réserves majeures émises sur l'analyse d'efficacité ne remettent pas en cause la validité de l'analyse d'impact budgétaire, qui porte sur un horizon temporel court et ne prend pas en compte la qualité de vie.

1.1.3.2. En ce qui concerne l'impact budgétaire

L'impact budgétaire est estimé à [REDACTED] d'euros en cumul à 3 ans, pour une population rejointe de [REDACTED] patients traités en cumul à 3 ans, ce qui représente une augmentation de 175% du budget consacré à la prise en charge de l'indication. Le coût d'acquisition des traitements représente 72% de l'impact budgétaire. Les réserves émises sur l'analyse d'impact budgétaire génèrent une incertitude forte autour du résultat estimé.

1.1.4. Conclusion de la commission

Compte tenu de ce qui précède, la Commission d'évaluation économique et de santé publique conclut que :

- l'incertitude générée par les choix méthodologiques retenus dans la modélisation et par la variabilité statistique des paramètres ne permet pas de définir les conditions de l'efficacité du produit versus comparateur avec un degré acceptable d'incertitude ;
- les résultats de l'AIB sont associés à une incertitude forte.

1.1.5. Données complémentaires

Considérant les sources d'incertitude identifiées, les résultats de l'analyse de l'efficacité ont besoin d'être corroborés par des données recueillies en vie réelle, visant notamment à documenter :

- l'efficacité et la tolérance du traitement à moyen et long terme ;
- la qualité de vie des patients dans l'indication.

1.2. Synthèse des réserves émises par la CEESP

Les points de critique identifiés dans l'analyse détaillée sont hiérarchisés selon trois niveaux.

Réserve mineure (-) : élément non conforme aux recommandations en vigueur, mais qui est justifié ou dont l'impact attendu sur les conclusions est négligeable.

Réserve importante (+) : élément non conforme aux recommandations en vigueur, avec un impact attendu important sur les conclusions (en particulier en termes d'incertitude).

Réserve majeure (++) : élément non conforme aux recommandations en vigueur qui invalide tout ou partie de l'étude économique.

Tableau 1. Synthèse des réserves sur l'étude d'efficience

Libellé de la réserve	-	+	++
Modélisation			
Risque de double-compte des arrêts de traitement dans l'estimation des coûts de traitement	-		
Incohérence méthodologique entre les hypothèses et l'approche retenue, dans un contexte de données cliniques immatures (cf. détail dans le tableau de synthèse)			++
Sélection insuffisante des évènements indésirables		+	
Validation externe insuffisante		+	
Mesure et valorisation des états de santé			
Approche non recevable de valorisation des utilités (cf. détail dans le tableau de synthèse)			++
Mesure et valorisation des coûts			
Hypothèses peu étayées dans l'estimation des coûts (cf. détail dans le tableau de synthèse)	-		
Résultats et analyses de sensibilité			
L'analyse peu informative de l'incertitude entourant l'efficacité du traitement			++

Tableau 2. Synthèse des réserves sur l'étude d'impact budgétaire

Libellé de la réserve	-	+	++
Hypothèses peu étayées dans l'estimation des coûts (cf. détail dans le tableau de synthèse)		+	
Validation externe insuffisante		+	

2. Complément A. Contexte de la demande

Tableau 3. Contexte administratif*

Objet	Description
Traitement	DARZALEX (daratumumab) 1800 mg, solution injectable 1 injection sous-cutanée de 1800 mg hebdomadaire pendant 8 semaines puis 1 injection toutes les 2 semaines (8 fois) puis une injection toutes les 4 semaines jusqu'à progression de la maladie. En association avec le bortézomib, le cyclophosphamide et la dexaméthasone [VCd]
Laboratoire	Janssen
Domaine thérapeutique	Hématologie
Motif de l'examen	Inscription dans une nouvelle indication
Listes concernées	Collectivités et divers services publics (CSP L.5123-2)
Indication de l'AMM	AMM centralisée en date du 21/06/2021 En association avec le cyclophosphamide, le bortézomib et la dexaméthasone pour le traitement des patients adultes atteints d'amylose systémique à chaînes légères (AL) nouvellement diagnostiquée
Indication demandée au remboursement	Similaire à l'indication d'AMM
SMR/SA revendiqué	SMR important
ASMR/ASA revendiquée	ASMR III en termes d'efficacité dans la stratégie thérapeutique
Statut particulier	Médicament orphelin, 25/05/2018
ATU ou RTU	Sans objet
Prix revendiqué	Coût pour une dose de 1 800 mg : 4 459,73 € PPTTC (4 368,00 € HT)
Population cible	Population cible : 658 cas incidents en 2021.
Dépense moyenne/patient	Dépense moyenne : 117 538 €/patient TTC pour 15,015 mois de traitement.
Montant remboursable	Montant remboursable dans l'indication : ████████ € (à 2 ans)
CA annuel	CA annuel : ████████ d'euros
Commercialisation et prise en charge à l'étranger dans l'indication, telle que déclarée par l'industriel	Allemagne : 5 809,59 € par flacon Espagne : 7 486,02 € par flacon Italie : non commercialisé Royaume-Uni : 5 061,02 £ par flacon

AMM : autorisation de mise sur le marché ; ASMR : amélioration du service médical rendu ; ATU : autorisation temporaire d'utilisation ; CA : chiffre d'affaires ; HT : hors taxe ; SMR : service médical rendu ; TTC : toutes taxes comprises

* Sauf mention contraire, le tableau porte sur l'indication ou les indications évaluées.

Tableau 4. Contexte clinique

Objet	Description (source industrielle)
Mécanisme d'action du produit évalué	Le principe actif du Darzalex est le daratumumab. Il s'agit d'un anticorps monoclonal humain de type IgG1k ciblant le récepteur membranaire CD38 agissant selon une action cytotoxique directe et par un effet immunomodulateur.

	Il est administré en une dose fixe par voie sous-cutanée.
Pathologie concernée	<p>L'amylose à chaînes légères est la forme la plus fréquente d'amylose et entraîne chez une majorité de patients une atteinte systémique dans laquelle les chaînes légères d'immunoglobulines anormales produites à partir d'une population monoclonale de cellules B sont relarguées dans la circulation sanguine et s'accumulent dans différents organes.</p> <p>La maladie, polymorphe, conduit à des symptômes variés et le plus souvent non spécifiques. L'atteinte cardiaque est à l'origine de la plupart des décès précoces liés à la maladie.</p>
Prise en charge thérapeutique	<p>Selon les recommandations de l'<i>European Myeloma Network</i> (EMN), 2018 du <i>National Comprehensive Cancer Network</i> (NCCN), 2021, le choix du traitement dépend de l'éligibilité à l'autogreffe de cellules souches.</p> <ul style="list-style-type: none"> – En cas d'éligibilité : autogreffe ou protocole bortézomib+cyclophosphamide+dexaméthasone (VCd) ou daratumumab + VCd – En cas d'inéligibilité : melphalan + dexaméthasone (Md) +/- bortézomib ou VCd (risque intermédiaire, Mayo I à IIIa), traitement à base de bortézomib (haut risque, Mayo IIIb et NYHA ≥ 3) <p>En France,</p> <ul style="list-style-type: none"> – Mayo I, fonction rénale normale, taux de plasmocytes cellulaires < 10% : melphalan + dexaméthasone – Mayo II et IIIa, taux de plasmocytes cellulaires > 10%, insuffisance rénale ou autre atteinte potentiellement rapidement sévère : Inhibiteur du protéasome (bortézomib) + alkylant (cyclophosphamide ou melphalan, voire lénalidomide) + dexaméthasone – Mayo IIIb : bortézomib + cyclophosphamide (ou lénalidomide) + dose réduite de dexaméthasone
Place revendiquée dans la stratégie thérapeutique	Option de première intention à privilégier (seul traitement ayant une AMM dans l'indication)

Tableau 5. Essais cliniques en cours (source : dossier du laboratoire)

Etude clinique	Design de l'étude	Intervention(s) comparée(s)	Population d'étude	Début d'étude
Amylose à chaînes légères systémique				
AMY3001 ANDROMEDA	Phase 3, ouverte, randomisée	Daratumumab SC +bortézomib + cyclophosphamide+ dexaméthasone versus bortézomib + cyclophosphamide+ dexaméthasone	Forme sous-cutanée du daratumumab en association chez les patients nouvellement diagnostiqués	Octobre 2017
Myélome multiple indolent				
SMM3001 Aquila	Phase 3, ouverte, comparative	Daratumumab SC monothérapie versus surveillance	Patients présentant un myélome multiple indolent à haut risque	Novembre 2017
SMM2001 Centaurus	Phase 2, randomisée	Trois schémas posologiques de daratumumab	Patients avec myélome multiple asymptomatique	Mai 2015
Myélome multiple nouvellement diagnostiqué, patients éligibles à la greffe				
MMY3006 Cassiopeia	Phase 3, ouverte, comparative	Daratumumab +bortézomib + thalidomide + dexaméthasone versus bortézomib + thalidomide + dexaméthasone	Patients en 1ère ligne de traitement du myélome multiple éligibles à la greffe	Septembre 2015

MMY2040 Pléiades	Phase 2, ouverte	Daratumumab SC en association (à bortézomib + lénalidomide + dexaméthasone)	Forme sous-cutanée du daratumumab en association en 1ère ligne et en rechute	Avril 2018
MMY3014 Perseus	Phase 3, ouverte, comparative	Daratumumab SC + bortézomib + lénalidomide + dexaméthasone versus bortézomib + lénalidomide + dexaméthasone Tous deux suivis d'un entretien	Patients en 1ère ligne de traitement du myélome multiple éligibles à la greffe	Décembre 2018
MMY3021 Auriga	Phase 3, ouverte, comparative	Daratumumab SC + lénalidomide versus lénalidomide en entretien post-greffe	Patients en première ligne de traitement du myélome multiple ayant reçu une greffe	Avril 2019
Myélome multiple nouvellement diagnostiqué, patients non éligibles à la greffe				
MMY3007 Alcyone	Phase 3, ouverte, comparative	Daratumumab + bortézomib + melphalan + prednisone versus bortézomib + melphalan + prednisone	Patients en 1ère ligne de traitement du myélome multiple non éligibles à la greffe	Février 2015
MMY3008 Maia	Phase 3, ouverte, comparative	Daratumumab + lénalidomide + dexaméthasone versus lénalidomide + dexaméthasone	Patients en 1ère ligne de traitement du myélome multiple non éligibles à la greffe	Mars 2015
MMY2040 Pléiades	Phase 2, ouverte	Daratumumab SC en association (à bortézomib + melphalan + prednisone)	Forme sous-cutanée du daratumumab en association en 1ère ligne et en rechute	Avril 2018
MMY3019 Cépheus	Phase 3, ouverte, comparative	Daratumumab SC + bortézomib + lénalidomide + dexaméthasone suivi de Daratumumab + lénalidomide + dexaméthasone en entretien versus bortézomib + lénalidomide + dexaméthasone suivi de lénalidomide + dexaméthasone en entretien	Patients en 1ère ligne de traitement du myélome multiple pour lesquels la greffe n'est pas considérée en 1ère intention	Novembre 2018
Myélome multiple en rechute				
MMY 3003 Pollux	Phase 3, ouverte, comparative	Daratumumab + lénalidomide + dexaméthasone versus lénalidomide + dexaméthasone	Patients en rechute ou réfractaires à au moins une ligne de traitement	Juin 2014

MMY 3004 Castor	Phase 3, ouverte, comparative	Daratumumab + bortézomib + dexaméthasone versus bortézomib + dexaméthasone	Patients en rechute ou réfractaires à au moins une ligne de traitement	Septembre 2014
MMY3013 Apollo	Phase 3, ouverte, comparative	Daratumumab SC + pomalidomide + dexaméthasone versus pomalidomide + dexaméthasone	Patients en rechute ou réfractaires à au moins une ligne de traitement	Juin 2017
MMY3012 Columba	Phase 3, ouverte, comparative, non-infériorité	Daratumumab SC versus daratumumab IV	Forme sous-cutanée du daratumumab	Octobre 2017
MMY2040 Pléiades	Phase 2, ouverte	Daratumumab SC en association (à lénalidomide + dexaméthasone ou carfilzomib + dexaméthasone)	Forme sous-cutanée du daratumumab en association en 1ère ligne et en rechute	Avril 2018
MMY2065 Lynx	Phase 2, ouverte	Daratumumab SC + carfilzomib+dexaméthasone versus carfilzomib+dexaméthasone	Forme sous-cutanée du daratumumab en association en rechute Retraitement	Mars 2019

3. Complément B. Tableaux de synthèse

3.1. Étude d'efficacité : synthèse de l'analyse critique

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM	Réserve
Objectif		
Documenter l'efficacité de daratumumab dans la stratégie thérapeutique, soit en association avec le cyclophosphamide, le bortezomib et la dexaméthasone dans le traitement des patients adultes atteints d'une amylose systémique à chaînes légères (AL) nouvellement diagnostiquée.	L'objectif correspond à la demande de remboursement.	Aucune
Choix structurants		
Type d'analyse : analyse coût-utilité (coût par QALY gagné) et analyse coût-efficacité (coût par année de vie gagnée)	L'analyse est adaptée à l'objectif.	Aucune
Perspective : système de santé (assurance maladie et reste à charge)	La perspective est conforme aux recommandations.	Aucune
Horizon temporel : 20 ans <i>Analyses de sensibilité : 15 ans (RDCR +21%) et vie entière/30 ans (RDCR -15%)</i>	Le choix de l'horizon temporel est justifié par rapport à l'histoire naturelle de la maladie et l'effet attendu des traitements. Les analyses de sensibilité permettent d'explorer l'incertitude associée à ce choix.	Aucune
Actualisation : 2,5% par an <i>Analyses de sensibilité : 0% (RDCR -24%), 4% (RDCR +15%)</i>	Le choix est conforme aux recommandations.	Aucune
Population d'analyse : patients adultes atteints d'une amylose systémique à chaînes légères (AL) nouvellement diagnostiquée Sous-populations d'analyse : selon le stade cardiaque Mayo (analyses exploratoires)	Le choix de la population d'analyse est adapté à l'objectif de l'évaluation. Le choix de réaliser des analyses exploratoires en sous-populations est justifié par les données cliniques disponibles et permet d'explorer l'incertitude associée au résultat.	Aucune
Options comparées Intervention évaluée : daratumumab + bortezomib + cyclophosphamide + dexaméthasone (DVCd) Comparateurs : bortezomib + cyclophosphamide + dexaméthasone (VCd)	Le comparateur retenu, bien que ne disposant pas d'AMM, est recommandé selon recommandations européennes et étatsuniennes dans la totalité de la population d'analyse et représente 40% à 50% des prises en charge en France selon les sources. Le choix de ne pas inclure les traitements, non autorisés, melphalan + dexaméthasone (Md) et bortezomib + melphalan + dexaméthasone (VMd) est justifié par leur usage	Aucune

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM	Réserve
	<p>limité aux stades les moins sévères de la maladie (Mayo I à IIIa) et par l'impossibilité d'estimer l'effet relatif de ces traitements par rapport à l'association évaluée.</p> <p>Cette absence conduit à limiter la portée de l'analyse à la comparaison DVCd vs. VCd.</p>	
Modélisation		
<p>Population simulée : population totale de l'essai ANDROMEDA.</p> <p>Analyse de la représentativité : la population de l'essai est comparée à la population de l'étude EMN23 : étude observationnelle rétrospective européenne incluant des patients atteints d'amylose AL nouvellement diagnostiqués et traités pour la 1^{re} fois entre le 01/01/2004 et le 31/12/2018 (n=290 patients en France). Les caractéristiques des patients dans les deux études sont présentées dans le Tableau 6 Caractéristiques des patients de l'essai ANDROMEDA et des patients français de l'étude EMN23 en annexe.</p> <p><i>Analyses en sous-populations selon la classification Mayo :</i></p> <ul style="list-style-type: none"> – Mayo I (RDCR 145 514 €/QALY) – Mayo II (RDCR 62 119 €/QALY) – Mayo III (RDCR 46 084 €/QALY) 	<p>La principale différence entre les deux études provient de l'exclusion dans l'essai ANDROMEDA des patients au stade Mayo IIIb. Dans l'ensemble, les patients de l'essai clinique sont à un stade moins sévère de la maladie que la pratique observée.</p> <p>Cette différence conduit à limiter l'interprétation de l'analyse aux patients aux stades Mayo I à IIIa.</p>	Aucune
<p>Modèle :</p> <ul style="list-style-type: none"> – Arbre de décision du diagnostic à la réponse au traitement à 3 mois, 3 états : « réponse complète », « très bonne réponse partielle », « réponse partielle/non réponse » – Modèle de Markov : pour chaque niveau de réponse au traitement, « traitement de 1^{re} ligne », « arrêt de traitement (VCd)/maintenance par daratumumab en monothérapie (DVCd) », « traitement de 2^e ligne », « défaillance d'organe », « décès ». Les patients en réponse partielle ou non répondeurs passent directement en 2^e ligne de traitement. <p>Le modèle est représenté dans la Figure 1 Structure du modèle en annexe.</p> <p>Hypothèses de modélisation :</p> <ul style="list-style-type: none"> – réponse hématologique comme critère de substitution de l'effet traitement de la 1^{re} ligne sur la survie globale ; – à partir du cycle 4 (modèle de Markov), l'évolution dans le modèle dépend de la réponse hématologique et non du traitement reçu. La réponse hématologique ne change plus ; 	<p>Le choix de stratifier les patients selon la réponse hématologique initiale est justifié par le laboratoire car la réponse hématologique initiale est un facteur pronostique de la pathologie et de la survie.</p> <p>L'hypothèse selon laquelle la réponse partielle et la non-réponse donnent lieu à une prise en charge similaire ne correspond pas complètement à la prise en charge décrite (Jaccard et Bridoux, 2019).</p> <p>La structure du modèle ne tient pas compte du stade Mayo à l'initiation, alors que les données cliniques suggèrent que la réponse au traitement pourrait varier selon ce critère (le protocole de l'essai clinique ne permet pas de conclure formellement sur ce point). Dès lors, les résultats sont estimés selon la répartition des stades observés dans l'essai ANDROMEDA. Une répartition différente dans la pratique courante pourrait conduire à un RDCR différent. Les analyses par stade de la maladie permettent d'explorer partiellement l'incertitude associée à ce choix.</p> <p>Un délai de 3 mois pour changer le traitement semble long au regard des pratiques (Jaccard et Bridoux, 2019).</p>	Aucune

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM	Réserve
<ul style="list-style-type: none"> – les probabilités de transition vers les états « traitement de 2^e ligne » et « défaillance d'organe » sont constantes dans le temps. 		
<p>Événements intercurrents</p> <p>Evènements indésirables (EI) : EI de grade 3 et 4 observés chez au moins 5% des patients dans un bras de l'essai ANDROMEDA. Impact sur l'utilité et les coûts modélisé en une fois lors du 1^{er} cycle.</p> <p>Arrêts de traitement : les patients en réponse partielle ou non réponse après 3 cycles évoluent vers la 2^e ligne de traitement. Pour les autres patients (en réponse complète ou très bonne), les arrêts de traitement sont pris en compte pour l'estimation des coûts mais n'ont pas d'impact sur l'évolution dans le modèle. L'industriel intègre d'une part la durée de traitement telle qu'observée dans l'essai ANDROMEDA et d'autre part le pourcentage de patients vivants recevant le traitement à chaque cycle.</p> <p>Traitement post-progression : modélisation des traitements reçus (avis d'expert et essai ANDROMEDA). Les traitements post-progression n'ont d'impact directs que sur les coûts et sont détaillés dans la partie relative aux coûts.</p>	<p>La prise en compte à la fois de la durée de traitement et de la part des patients sous traitement à chaque cycle est susceptible de conduire à compter deux fois les arrêts de traitement. Néanmoins, dans l'analyse de référence, le choix de combiner la durée de traitement théorique et le taux de patients traités par cycle limite le risque de double-compte.</p>	Mineure
<p>Gestion de la dimension temporelle</p> <p>Durée de simulation : 20 ans</p> <p>A 20 ans, 15% des patients du bras DVCd et 7% des patients du bras VCd sont encore en vie.</p> <p>Cycles : 28 jours, avec correction de demi-cycle</p>		
<p>Estimation des probabilités de transition</p> <p>Sources de données :</p> <ul style="list-style-type: none"> – Essai ANDROMEDA, Phase III, DVCd (n=195) vs. VCd (n=193), critère de jugement principal : réponse complète hématologique. Critères de jugement hiérarchisés : MOD-PFS (proxy de la défaillance d'organe dans le modèle), survie globale. Taux de réponse complète : VCd : 18,1%, IC 95% : [13,0%-24,3%], DVCd : 53,3%, IC95% : [46,1%-60,5%]. Les résultats sur les critères de jugement secondaires ne sont pas statistiquement significatifs. – Etude Kastritis et al. 2020 (n=277, médiane de suivi 48 mois), étude EMN23 (n=2790 dont 1899 inclus entre 2010 et 2018). Etudes observationnelles rétrospectives de patients atteints d'amylose AL. 		Majeure

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM	Réserve
<p>MOD-PFS : major organ deterioration-progression free survival</p> <p>Méthode d'estimation des probabilités de transition</p> <p>Arbre de décision (3 premiers cycles) :</p> <ul style="list-style-type: none"> – Réponse hématologique : données à 12 mois (suivi médian 20 mois) de l'essai ANDROMEDA (en cas de réponse non connue, le patient est classé en réponse partielle/non-réponse). – Probabilité de décès : données de mortalité de l'essai ANDROMEDA (digitalisation des courbes de survie globale selon la réponse hématologique) <p>La distribution des patients appliquée lors des 3 premiers cycles est présentée dans le Tableau 7 Distribution des patients dans chaque niveau de réponse hématologique et proportion de patients décédés à chaque cycle de traitement dans l'essai ANDROMEDA en annexe.</p> <p>Modèle de Markov :</p> <ul style="list-style-type: none"> – Probabilité de maintien dans l'état initial « traitement de 1^{re} ligne » : au bout de 6 cycles de modélisation, pour simuler l'effet de l'arrêt attendu du traitement initial, tous les patients en réponse complète ou très bonne qui sont vivants et n'ont pas évolué vers l'état « défaillance d'organe » évoluent vers l'état « arrêt de traitement (VCd)/maintenance par daratumumab en monothérapie (DVCd) » et tous les patients en réponse partielle/non réponse qui sont vivants et n'ont pas évolué vers l'état « défaillance d'organe » évoluent vers l'état « 2^e ligne de traitement ». – Probabilité d'évolution vers l'état « défaillance d'organe » : critère MOD-PFS de l'essai ANDROMEDA après un suivi médian de 11,4 mois stratifié selon la réponse hématologique à 3 mois. La répartition des cas selon l'état de santé d'origine dans le modèle est estimée en reprenant la distribution observée dans l'essai clinique. – Probabilité d'évolution vers l'état « traitement de 2^e ligne » : données de l'essai ANDROMEDA après un suivi médian de 20,3 mois. Le risque constant est estimé à 0,42% par cycle pour la réponse complète et à 1,52% par cycle pour la très bonne réponse. – Probabilité de décès : source externe (Kastritis et al. 2020). L'industriel estime les probabilités de décès en extrapolant les données externes sur l'horizon temporel du modèle à partir de fonctions indépendantes pour chaque niveau de réponse hématologique. Il répartit ensuite les décès observés à chaque cycle dans les différents états de santé à partir des données 	<p>La partie de la modélisation fondée sur un modèle de Markov repose sur une incohérence méthodologique. D'une façon générale, l'industriel fait l'hypothèse que l'évolution clinique peut-être estimée à partir de l'essai ANDROMEDA alors même que les données cliniques sont jugées trop immatures.</p> <p>Après estimation du risque de décès à chaque cycle en fonction du niveau de réponse hématologique, la répartition des décès observés dans les différents états de santé est estimée en reprenant les décès observés dans l'essai clinique ANDROMEDA, alors même que :</p> <ul style="list-style-type: none"> – l'industriel indique que les données de mortalité observées sont trop immatures pour estimer la mortalité au-delà de l'essai clinique ; – la période observée dans l'essai ne correspond qu'au début de la prise en charge et n'est pas représentative de la maladie dans son ensemble et donc ne permet pas l'observation attendue des décès au cours de la maladie. <p>Le choix d'estimer les probabilités de transition du modèle de Markov, hors décès, à partir de l'essai clinique ANDROMEDA est à l'origine d'une incertitude importante du fait principalement :</p> <ul style="list-style-type: none"> – de la durée limitée de l'essai (données après un suivi médian de 11,4 mois) pour estimer des probabilités qui sont ensuite modélisées sur une période de 20 ans ; – de l'immaturité des données puisque seulement 87 des 200 évènements attendus (MOD-PFS) ont été observés au moment du recueil des données ; 	

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM	Réserve
<p>d'ANDROMEDA, en dissociant les observations des cycles 4 à 6 puis au-delà du cycle 7. Les fonctions d'extrapolation retenues sont listées dans le Tableau 8 Synthèse des fonctions paramétriques utilisées pour extrapoler la SG en annexe.</p> <p><i>Analyses de sensibilité : calibration de la mortalité par des fonctions d'extrapolation différentes, simultanément pour les 3 niveaux de réponse hématologique (RDCR -1%), probabilité de décès à partir de l'étude EMN23 (RDCR -30%), prise en compte de la mortalité observée dans ANDROMEDA sans distinguer les cycles 4 à 6 et au-delà du cycle 7 (RDCR -12%).</i></p>	<p>– de l'estimation d'une probabilité de transition vers le traitement de 2e ligne mais surtout vers la défaillance d'organe en fonction du statut hématologique alors que l'étude avait pour objectif principal d'évaluer la réponse hématologique à un traitement. Le critère MOD-PFS est un proxy de la défaillance d'organe susceptible de surestimer la défaillance d'organe dans le modèle. L'approche de l'industriel consistant à estimer une probabilité de progression vers la défaillance d'organe en fonction de la réponse hématologique puis à répartir le nombre de patients dans les états d'origine en fonction des données observées dans l'essai suppose que l'essai est représentatif de l'évolution attendue dans la maladie, ce qui est contradictoire avec l'argument de l'industriel selon lequel les données de l'essai sont trop immatures pour être extrapolées.</p>	
<p>Méthodes d'estimation des événements intercurrents</p> <p>Evènements indésirables : 8 EI de grade 3-4 sont retenus, qui représentent 50% des EI de grade 3-4 observés dans le bras DVCd et 40% des EI du grade 3-4 observés dans le bras VCd. La durée moyenne de l'EI est estimée à partir du PMSI.</p> <p>Durée de traitement : Les durées maximales de traitement et le pourcentage de patients traités à chaque cycle observé dans l'essai clinique sont retenus en analyse de référence. Les paramètres de la modélisation sont présentés dans le Tableau 10 Durées de traitement moyennes et maximales appliquées dans le modèle et le Tableau 11 Proportion de patients en vie et sous traitement à chaque cycle du modèle en annexe. Ces paramètres modifient l'estimation des coûts.</p> <p><i>Analyse de sensibilité : durée moyenne de traitement (RDCR -16%), 100% des patients recevant le traitement jusqu'à 24 cycles (RDCR +11%)</i></p>	<p>Le seuil de sélection des EI de grade 3-4 à 5% conduit à identifier et à modéliser moins de la moitié des EI observés dans l'essai clinique, sans analyse de l'incertitude associée à ce choix, et alors que l'exhaustivité des données est disponible.</p>	Importante
<p>Validation</p>		
<p>Validation interne : la validité interne a été vérifiée en comparant les simulations aux estimations de Kastiris et al 2020 qui ont servi à la calibration. Le modèle est cohérent à 1 et 3 ans et sous-estime la survie globale à 5 et surtout 10 ans (58,8% dans le modèle vs. environ 77% dans l'étude observationnelle), pour la réponse hématologique complète. Les estimations sont assez similaires pour la très bonne réponse et la réponse partielle / non-réponse.</p>	<p>Les extrapolations à long terme montrent un écart croissant entre les simulations du modèles et les données observées, ce qui génère une incertitude élevée. Le modèle tend à sous-estimer la survie globale. Cependant, cet effet est compensé par l'application d'une SG stratifiée par la réponse hématologique, indépendamment du traitement de 1ère ligne.</p> <p>La validation externe par le comité d'experts est très fragile du fait d'un comité réduit à deux personnes ayant des champs de compétences différents, ce qui limite la pluralité</p>	Importante

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM	Réserve
<p>Validation externe : la validité externe a été évaluée à travers l'interrogation d'un comité d'experts, composé d'un hématologue et d'un économiste. Ce comité a été sollicité pour valider la structure du modèle, la représentativité de la population simulée par rapport à la population française, les comparateurs, l'horizon temporel, le suivi des patients et la plausibilité des extrapolations.</p> <p>Les courbes de survie globale ont également été comparées aux observations des études Palladini et al. 2012 et EMN23, pour la survie pour les trois niveaux de réponse hématologique, avec une bonne concordance à 1 an, qui diminue à 3 et 5 ans. Dans tous les cas, la modélisation sous-estime la survie par rapport aux observations.</p> <p>Validation croisée : sans objet du fait de l'absence de modalisation externe identifiée.</p>	<p>des avis et la robustesse des estimations. Le mode d'interrogation des experts, consistant à valider les hypothèses du laboratoire au cours d'une réunion, rend également très fragiles les estimations fondées sur ces avis d'experts. Deux exemples illustrent cette fragilité :</p> <ul style="list-style-type: none"> – le regroupement des états NR/PR malgré la littérature qui indiquerait une mortalité différente selon les cas ; – l'identification des coûts de suivi, pour laquelle aucune validation externe n'est disponible, ce qui ne permet pas d'écarter une identification partielle (dans une proportion non quantifiable) de ces coûts et qui entraîne une incertitude non quantifiable. <p>Le guide méthodologique de la HAS précise les attendus en matière d'interrogation d'experts dans les choix de modélisation.</p>	
<p>Estimation de l'utilité</p> <p>Sources de données : recueil des données de qualité de vie au cours de l'essai ANDROMEDA via le questionnaire EQ-5D-5L.</p> <p>Les données de qualité de vie ont été recueillies le premier jour de chaque cycle de traitement durant les six premiers cycles, dans les deux bras de traitement. Au-delà du sixième cycle, le recueil a été réalisé toutes les huit semaines, seulement pour les patients recevant le daratumumab en monothérapie.</p> <p>Les réponses au questionnaire EQ-5D-5L ont également été recueillies, dans les deux groupes de traitement, après le traitement de 1ère ligne (à la fin du traitement, au début du traitement suivant et tous les six mois jusqu'à la survenue d'un évènement de MOD-PFS) et lors du suivi à long terme (16 et 32 semaines après la survenue d'un évènement de MOD-PFS).</p> <p>Le détail des taux de réponse au questionnaire EQ-5D-5L est présenté dans le Tableau 12 Taux de complétion des questionnaires EQ-5D-5L dans l'essai ANDROMEDA, en annexe.</p> <p>Les scores d'utilité sont définis par état de santé et sont indépendants du traitement reçu. Ils sont valorisés selon la matrice française (Andrade et al. 2020).</p> <p>Utilité par niveau de réponse hématologique</p> <p>Les scores d'utilités ont été stratifiés selon des niveaux de réponses hématologique considérés dans la modélisation. La valorisation avec la matrice 5L</p>	<p>Le choix d'estimer les scores d'utilité à partir de l'essai clinique pour l'ensemble de la modélisation tout en indiquant que les données sont immatures pour être retenues au-delà de la 1re ligne de traitement n'est pas cohérent.</p> <p>Les données de qualité de vie collectées au-delà du traitement initial (cycles 1-6 pour VCd et cycles 1-24 pour DVCd) ne sont pas rapportées.</p> <p>Le choix de l'industriel de convertir les données collectées en 5L vers du 3L afin d'aboutir à des résultats cliniquement plausibles, alors que l'explication donnée à l'observation</p>	Majeure

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM	Réserve																									
<p>aboutit à des résultats contre-intuitifs, autant en tenant compte de l'ensemble des questionnaires (cf. Tableau 13 Score d'utilité EQ-5D-5L selon le niveau de réponse hématologique, ensemble des questionnaires (essai ANDROMEDA) en annexe) qu'en ne tenant compte que des résultats à 3 mois (cf. Tableau 14 Score d'utilité EQ-5D-5L selon le niveau de réponse hématologique à 3 mois (essai ANDROMEDA) en annexe), avec des valeurs d'utilité supérieures pour une moindre réponse hématologique.</p> <p>Par conséquent, l'industriel a fait le choix de retenir la valorisation des questionnaires 5L en scores 3L selon le mapping de van Hout et al 2012. Les données de qualité de vie obtenues à 3 mois, ont ainsi été valorisées au moyen de la matrice de pondération française du questionnaire EQ-5D-3L (Chevalier et al. 2013) :</p> <table border="1" data-bbox="147 619 983 1106"> <thead> <tr> <th></th> <th colspan="4">Niveau de réponse hématologique (Nombre de questionnaires complétés)</th> </tr> <tr> <th></th> <th>A l'inclusion (N=351)</th> <th>CR (n=91)</th> <th>VGPR (n=110)</th> <th>NR/PR (n=111)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Moyenne (Ecart type)</td> <td>0,699 (0,253)</td> <td>0,697 (0,271)</td> <td>0,662 (0,322)</td> <td>0,646 (0,277)</td> </tr> <tr> <td>Médiane (écart interquartile)</td> <td>0,757 (0,561-0,910)</td> <td>0,747 (0,552-0,910)</td> <td>0,714 (0,501-0,929)</td> <td>0,689 (0,495-0,874)</td> </tr> <tr> <td>Min-Max</td> <td>-0,329-1,000</td> <td>-0,132-1,000</td> <td>-0,33-1,00</td> <td>-0,216-1,000</td> </tr> </tbody> </table> <p>CR : complete response, NR : no response, PR : partial response, VGPR : very good partial response.</p> <p>Utilité de l'état deuxième ligne de traitement</p> <p>Les états de santé « 2L Tx » et « Défaillance d'organe » sont caractérisés par des décréments appliqués aux utilités des niveaux de réponses hématologique des patients concernés.</p> <p>L'industriel a estimé le décrétement d'utilité de l'état « 2L Tx » comme étant la différence entre le score d'utilité moyen à l'inclusion et la valeur d'utilité</p>		Niveau de réponse hématologique (Nombre de questionnaires complétés)					A l'inclusion (N=351)	CR (n=91)	VGPR (n=110)	NR/PR (n=111)	Moyenne (Ecart type)	0,699 (0,253)	0,697 (0,271)	0,662 (0,322)	0,646 (0,277)	Médiane (écart interquartile)	0,757 (0,561-0,910)	0,747 (0,552-0,910)	0,714 (0,501-0,929)	0,689 (0,495-0,874)	Min-Max	-0,329-1,000	-0,132-1,000	-0,33-1,00	-0,216-1,000	<p>de ce résultat est justifiée par une durée trop courte de l'essai clinique pour observer l'impact de la réponse hématologique sur la qualité de vie n'est pas recevable.</p> <p>Les résultats de l'estimation des scores d'utilités sont caractérisés par des valeurs de significativité statistique qui permettent d'apprécier la robustesse des résultats obtenus. L'industriel aurait dû fournir ces données afin de permettre une juste appréciation des résultats. En l'absence de ces paramètres, les résultats sont entourés d'une incertitude non quantifiable.</p> <p>Une analyse de sensibilité intégrant les scores d'utilités obtenus à partir du premier recueil des données de qualité de vie (à l'initiation du traitement), aurait permis de mieux apprécier l'incertitude entourant les résultats.</p> <p>Les bornes maximales du décrétement sont positives, ce qui conduit à estimer un supplément d'utilité pour une deuxième ligne de traitement. Ce point n'est pas discuté par l'industriel. Il pourrait être le résultat de données insuffisantes.</p> <p>La valorisation des scores d'utilité pour l'état de santé traitement de deuxième ligne s'appuie sur des observations peu nombreuses (n=18) et leur estimation n'est pas robuste.</p>	
	Niveau de réponse hématologique (Nombre de questionnaires complétés)																										
	A l'inclusion (N=351)	CR (n=91)	VGPR (n=110)	NR/PR (n=111)																							
Moyenne (Ecart type)	0,699 (0,253)	0,697 (0,271)	0,662 (0,322)	0,646 (0,277)																							
Médiane (écart interquartile)	0,757 (0,561-0,910)	0,747 (0,552-0,910)	0,714 (0,501-0,929)	0,689 (0,495-0,874)																							
Min-Max	-0,329-1,000	-0,132-1,000	-0,33-1,00	-0,216-1,000																							

Évaluation déposée par l'industriel							Analyse critique SEM	Réserve																					
<p>moyenne associée à la progression de la maladie. La valorisation 3L est retenue analyse de référence, et la valorisation 5L en analyse de sensibilité :</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>Moyenne</th> <th>Ecart type</th> <th>Min</th> <th>Max</th> <th>Mé-diane</th> <th>N</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>EQ-5D-3L</td> <td>-0,090</td> <td>0,214</td> <td>-0,569</td> <td>0,288</td> <td>-0,046</td> <td>18</td> </tr> <tr> <td>EQ-5D-5L</td> <td>-0,038</td> <td>0,145</td> <td>-0,373</td> <td>0,156</td> <td>-0,016</td> <td></td> </tr> </tbody> </table>								Moyenne	Ecart type	Min	Max	Mé-diane	N	EQ-5D-3L	-0,090	0,214	-0,569	0,288	-0,046	18	EQ-5D-5L	-0,038	0,145	-0,373	0,156	-0,016			
	Moyenne	Ecart type	Min	Max	Mé-diane	N																							
EQ-5D-3L	-0,090	0,214	-0,569	0,288	-0,046	18																							
EQ-5D-5L	-0,038	0,145	-0,373	0,156	-0,016																								
<p>Utilité de l'état défaillance d'organe</p> <p>L'industriel s'est appuyé sur la littérature scientifique afin de renseigner les décréments d'utilité associés à l'état « Défaillance d'organe ». Il a considéré deux types de défaillance d'organe :</p> <ul style="list-style-type: none"> – la défaillance cardiaque. Le décrement d'utilité a été estimé par la différence entre la valeur d'utilité de 0,5 rapportée par Emin et al. 2016 pour les patients atteints d'insuffisance cardiaque et l'utilité de base des patients inclus dans l'essai ANDROMEDA soit « -0,199 ». – l'hémodialyse, décrement d'utilité issu de la littérature égal à « -0,1 » (Wylid et al. 2012). <p><i>Analyses de sensibilité : Utilisation des scores d'utilités obtenus grâce au système EQ-5D-5L pour les états de santé du modèle pas de progression et traitement de deuxième ligne (RDCR -14%).</i></p> <p>Utilités associées aux évènements indésirables</p> <p>L'industriel a pris en compte les EI de grade 3-4 survenus chez au moins 5% des patients dans au moins un bras de traitement, et ce en appliquant des décréments d'utilités pour chaque EI observé. Les décréments tiennent compte de la durée de l'EI (estimée par la durée du séjour hospitalier) et de la proportion de patients touchés ; ils sont appliqués en une fois, au premier cycle du modèle.</p> <p>L'industriel a fait le choix d'estimer des décréments d'EI spécifiques à chaque bras de traitement.</p>							<p>L'application d'un double décrement d'utilité dans l'état de santé défaillance d'organe (-0,199 pour l'insuffisance cardiaque, pour tous les patients, et -0,1 pour l'hémodialyse, selon l'occurrence -non rapportée) n'est pas cohérent avec le choix fait sur les coûts de ne valoriser que l'hémodialyse pour la défaillance d'organe, pour tous les patients, et est susceptible de favoriser le traitement évalué.</p> <p>L'estimation d'une désutilité en calculant la différence entre deux scores observés dans deux études différentes pour l'insuffisance cardiaque ne permet pas de s'assurer de l'homogénéité des données collectées et n'est pas recevable.</p> <p>D'autre part, le fait que les décréments associés à l'état « défaillance d'organe » ne soit pas spécifiques à l'amylose AL introduit une incertitude concernant les résultats.</p> <p>Les décréments d'utilité de Sullivan et al 2011 représentent des décréments liées à des pathologies/EI non spécifiques à l'oncologie ou aux chimiothérapies.</p>																						

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM	Réserve
<p>Une revue de la littérature scientifique n'a pas permis l'identification de désutilité spécifiques aux EI liés à l'amylose AL sous traitement. Ceci a conduit l'industriel à considérer des désutilités associées aux EI en oncologie ou à la suite d'un traitement par chimiothérapie.</p> <p>Les désutilités associées aux EI selon le traitement reçu sont présentées dans le Tableau 15. Décréments de QALY associés aux évènements indésirables, en annexe.</p> <p><i>Analyses de sensibilité : Exclusion des désutilités liées aux EI (RDRCR -0,2%)</i></p>		

Estimation des coûts

<p>Les coûts pris en compte sont les coûts directs : coûts d'acquisition du traitement, coûts d'administration, coûts des co-médications, coûts de transport, coûts de suivi des patients, coûts de la prise en charge des évènements indésirables (EI), coûts des traitements ultérieurs, coûts de prise en charge des défaillances d'organes, coûts de fin de vie.</p> <p>Les coûts utilisés dans cette évaluation sont exprimés en €2021, avec une actualisation à partir de l'indice des prix à la consommation (IPC) des services de santé issu du site de l'INSEE si besoin.</p> <p>Coûts d'acquisition des traitements : coûts issus de la base des médicaments et informations tarifaires de l'Assurance Maladie, en retenant l'IMC moyen des patients de l'essai ANDROMEDA. Le détail des coûts d'acquisition des traitements est présenté dans le Tableau 16. Détail des coûts de traitements, en annexe. Le calcul du coût intègre la perte de reliquat.</p> <p>Coût d'administration des traitements : l'industriel applique dans son modèle des coûts d'administration uniquement pour les traitements administrés en milieu hospitalier. La valorisation a été faite via l'ENC MCO 2018 à travers le GHM 28Z07Z (chimiothérapies pour tumeur en séances). Un coût de transport aller/retour est appliqué à chaque administration. Le détail des coûts d'administration des traitements est présenté dans le Tableau 17 Coûts d'administration des traitements, en annexe.</p> <p>Transport sanitaire : l'industriel a pris en compte les coûts de transport sanitaire pour les trajets vers et de l'hôpital, pour l'administration des traitements lors des séances de chimiothérapies, dans les cas d'évènements indésirables</p>	<p>Plusieurs postes de coût sont estimés sur la base d'un avis d'experts. Cette estimation est fragile compte-tenu des conditions de recueil de cet avis (cf. partie sur la validation).</p> <p>Le laboratoire ne prévoit pas de suivi cardiologique et néphrologique par des spécialistes alors même que les patients sont à risque élevé de défaillance cardiaque ou rénale.</p> <p>Le laboratoire prévoit un transport pour tout recours au soin, y compris une consultation de médecin généraliste, ce qui semble excessif au regard des pratiques attendues.</p> <p>Les médicaments inscrits sur la liste en sus (bortezomib, daratumumab) sont déduits du coût estimé dans l'ENC pour le calcul du coût d'administration, ce qui évite un double-compte. En revanche, les traitements financés au sein du GHS (dexaméthasone et cyclophosphamide) sont comptés deux fois, à la fois dans les coûts de traitement de l'estimation du coût du séjour et dans les coûts d'acquisition. Cependant,</p>	Mineure
---	--	---------

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM	Réserve
<p>graves, pour les consultations de suivi ainsi que pour la dispensation de soins palliatifs.</p> <p>Coût des co-médications : les protocoles de traitements considérés nécessitent des co-médications.</p> <ul style="list-style-type: none"> – Pour DVCd, les co-médications (diphényhydramine, dexaméthasone, montelukast, méthylprednisolone, paracétamol) étant administrées en même temps que le daratumumab, l'industriel les a considérées comme comprises dans le coût du GHM 28Z07Z. – Pour VCd, les coûts d'acquisition des co-médications (Bactrim Forte, valaciclovir) sont issus de la base des médicaments et informations tarifaires de l'Assurance Maladie. Le détail des coûts des co-médications associés au bortezomib est présenté dans le Tableau 18 Détail des coûts de co-médications, en annexe. <p>Suivi médical : le modèle considère les coûts de suivi liés à l'amylose AL et les intègre à chaque cycle. L'identification et la mesure des coûts s'appuient sur un avis d'experts et une étude de marché. La valorisation des ressources relatives au suivi a été réalisée via les données disponibles sur Ameli.fr, tarif CCAM et TNB. Le détail du calcul du coût du suivi médical est présenté Tableau 22 : Synthèse des fréquences et coûts des examens de suivi en annexe.</p> <p>Événements indésirables : l'industriel a pris en compte les EI de grade 3-4 avec une fréquence (en nombre de patients présentant l'évènement) supérieure ou égale à 5% dans l'essai ANDROMEDA. Il a aussi considéré que ces derniers donnaient lieu à une hospitalisation dans 100% des cas et faisaient appel à un transport sanitaire.</p> <p>Les coûts ont été valorisés via l'ENC 2018 et sont présentés dans le Tableau 23 Coûts des EI de grade 3-4 en annexe.</p> <p><i>Analyse de sensibilité : non prise en compte des coûts des EI (RDRCR -0,3%)</i></p> <p>Coûts des traitements ultérieurs</p> <p>La proportion et les protocoles utilisés dans les traitements ultérieurs sont issues des données observées dans le l'étude ANDROMEDA.</p> <p>Les coûts d'acquisition des traitements ultérieurs sont issus de la base des médicaments et informations tarifaires de l'Assurance Maladie. L'industriel a pris</p>	<p>comme les traitements concernés sont appliqués dans les mêmes conditions dans les deux bras, il n'est pas attendu d'impact de ce double-compte.</p> <p>Bactrim forte et valaciclovir doivent être administrés concomitamment au bortezomib selon le laboratoire. Le bortezomib est présent dans les deux protocoles mais ces traitements complémentaires ne sont pris en compte que dans le protocole VCd.</p>	

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM	Réserve
<p>en compte les honoraires de dispensation du pharmacien d'officine dans le cas des médicaments dispensés en ville, et les coûts associés à la rétrocession.</p> <p>Les coûts associés aux traitements ultérieurs sont présentés dans le Tableau 24 Coûts par cycle des protocoles de traitements ultérieurs, en annexe.</p> <p>Coûts de prise en charge des défaillances d'organes :</p> <p>Sur la base d'avis d'expert, des données de la littérature ainsi que des données observées dans l'essai ANDROMEDA, l'industriel a retenu en analyse de référence les hypothèses suivantes :</p> <ul style="list-style-type: none"> – Tous les patients présentant une « Défaillance d'organes » sont traités par hémodialyse à raison de 12 fois par cycle ; – Aucun patient ne subit de transplantation cardiaque ou rénale ; – Aucun patient ne reçoit de traitement immunosuppresseur ; – Aucun patient ne reçoit un dispositif d'assistance cardiaque. <p>La valorisation de la prise en charge par hémodialyse est présentée dans le Tableau 25. Coût de l'hémodialyse, en annexe.</p> <p>Soins de fin de vie : l'industriel a appliqué des coûts de fin de vie pour les patients qui décèdent lors du dernier cycle avant le décès.</p> <p>Le calcul des coûts de fin de vie a été fait sur la base des résultats d'une étude de Santé Publique France, qui a renseigné les lieux de décès des patients français en 2013. En fonction du lieu de décès des patients, des coûts de soins ont été calculés et une moyenne pondérée a été calculée et appliquée dans le modèle. Les coûts considérés pour le calcul des coûts de fin de vie sont présentés dans le Tableau 26. Calcul des coûts liés à la fin de vie, en annexe.</p> <p>La synthèse des coûts par cycle est présentée dans le Tableau 27 Ressources consommées, coûts unitaires et coûts par cycle en annexe.</p>	<p>L'utilisation des distributions des traitements utilisés en pratique française aurait fourni des résultats plus proches et plus représentatifs du contexte français.</p> <p>Une discussion de la distribution observée dans l'essai ANDROMEDA au regard des pratiques observées et attendues en pratique courante de soin aurait été utile à l'interprétation de l'analyse.</p> <p>Les hypothèses retenues par l'industriel pour valoriser le coût de la défaillance d'organes s'appuie sur les observations de l'essai ANDROMEDA, dans lesquels 8 patients ont expérimenté une défaillance d'organe, traitée par hémodialyse. Ce choix n'est pas représentatif de la pratique attendue, avec un suivi plus long de la maladie que celui observé dans l'essai clinique.</p>	

Analyse de l'incertitude

<p>Choix structurants : horizon temporel, taux d'actualisation (cf. ci-dessus pour le détail).</p> <p>Hypothèses et choix méthodologiques de modélisation : fonctions d'extrapolation de la survie globale, extrapolation de la survie globale à partir de l'étude EMN23, distribution de la mortalité par état de santé, non prise en compte du coût des EI, valorisation des utilités par l'échelle EQ-5D-5L, non prise en</p>	<p>L'analyse de l'incertitude est clairement décrite.</p> <p>L'analyse de sensibilité réalisée sur la proportion de patients en réponse partielle à l'issue du traitement n'est pas interprétable dans la mesure où elle ne modifie ni la réponse complète ni la très bonne réponse partielle et ne peut pas avoir d'impact par construction dans la modélisation.</p>	Majeure
--	--	---------

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM	Réserve
<p>compte des désutilités liées aux EI, prix du daratumumab, durée moyenne de traitement observée dans l'essai, durée maximale du traitement de maintenance (cf. ci-dessus pour le détail).</p> <p>Analyse déterministe sur les paramètres : les valeurs des paramètres sont testées dans les bornes de la variance lorsque celle-ci est connue, ou par une variation de +/-20% de la valeur retenue en analyse de référence, pour les paramètres : âge, poids, surface corporelle, sexe, proportions de non-répondeurs, paramètres de forme et d'échelle des fonctions d'extrapolation de la survie globale, durée de traitement, scores d'utilité et désutilités liées aux états de santé, coûts.</p> <p>Analyse probabiliste : l'analyse simule la variation des mêmes paramètres que ceux inclus dans l'analyse déterministe.</p> <p>Le détail des paramètres et de leurs variations dans les deux analyses de sensibilité est présenté dans le Tableau 32. Principales variables sources d'incertitude statistique en annexe.</p>	<p>L'analyse en sous-populations n'est pas représentative de la variabilité attendue de l'effet traitement. Cette dernière analyse l'impact des facteurs pronostiques.</p>	

3.2. Étude d'efficience : synthèse des résultats et de l'analyse de l'incertitude

Résultats de l'analyse de référence

Résultats de l'analyse principale (actualisés)

Interventions	Coûts totaux	AVs	QALYs	RDCR	
				€/AVG	€/QALY
VCd	98 809 €	5,09	2,94	-	-
DVCd	189 061 €	6,79	4,34	53 176	64 381

Analyse en sous-populations

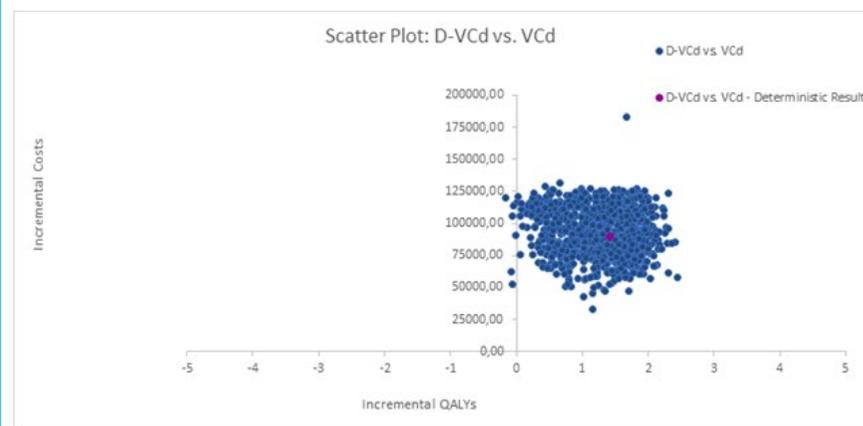
	RDCR
Population stade Mayo I	145 514 €/QALY
Population stade Mayo II	62 119 €/QALY
Population stade Mayo III	46 084 €/QALY

Analyse probabiliste associée

Résultats de l'analyse de sensibilité probabiliste sur l'analyse de référence

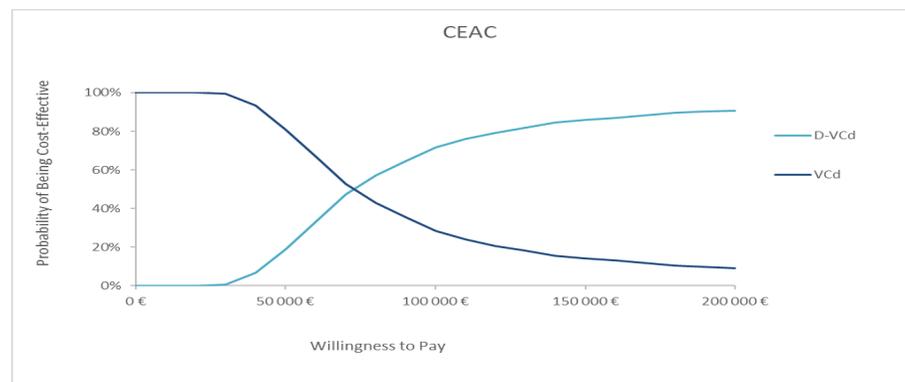
	DVCd vs VCd
Δ coût total moyen € [IC 95%]	93 187 [92 036 ; 94 338] €
Δ QALYs [IC 95%]	1,24 [1,21 ; 1,27]
RDCR €/QALY	75 068 €/QALY

Plan coût-efficacité du RDCR de DVCd versus VCd présentant les 1 000 simulations



La probabilité de 80% pour daratumumab d'être efficace est atteinte pour une disposition à payer d'environ 125 000 €/QALY

Courbe d'acceptabilité



Variation du RDCR en fonction du prix

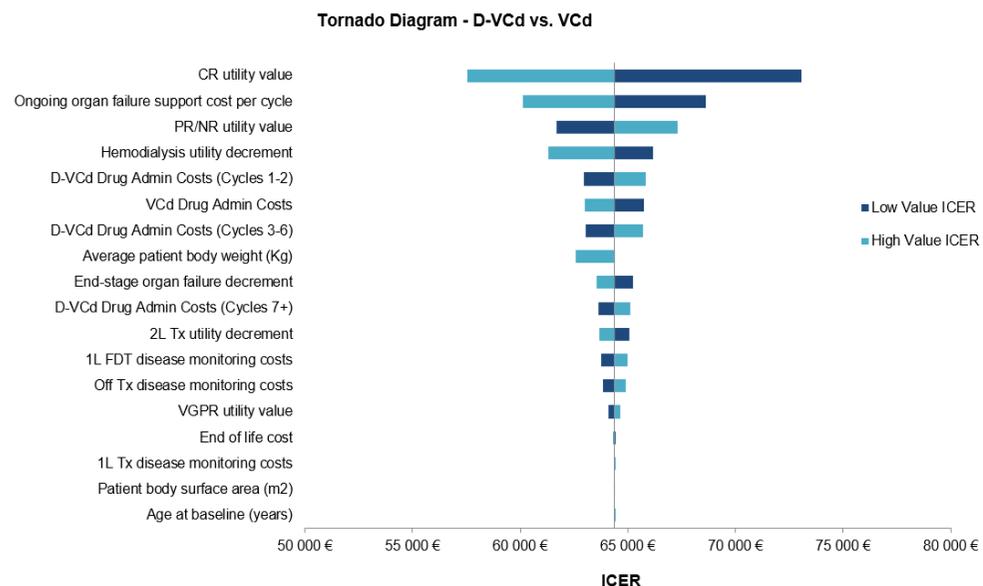
Prix simulé	RDCR	Variation du RDCR
Prix inférieur -35%	36 202 €/QALY	-44%
Prix inférieur -15%	52 304 €/QALY	-19%
Prix inférieur -5%	60 355 €/QALY	-6%
Prix supérieur +5%	68 406 €/QALY	+6%

La fonction du RDCR selon le prix (sous la forme $RDCR = a \times \text{prix} + \text{constante}$) n'a pas été communiquée par le laboratoire.

Analyse de l'incertitude

Analyse de sensibilité déterministe

Voir également le Tableau 32. Principales variables sources d'incertitude statistique en annexe.



Principales hypothèses sources d'incertitude

	RDCR (€/QALY) DVCd vs VCd	% variation vs référence
Analyse de référence	64 381 €/QALY	
Horizon temporel = 15 ans	78 183 €/QALY	+21%
Horizon temporel = 30 ans	54 808 €/QALY	-15%
Taux d'actualisation = 0%	49 199 €/QALY	-24%
Taux d'actualisation = 4,5%	74 158 €/QALY	+15%

Estimation de la SG à partir d'EMN23	45 360 €/QALY	-30%
Modification de la distribution de la mortalité par état de santé à partir du cycle 4	56 435 €/QALY	-12%
Utilisation de l'EQ-5D-5L en matrice française	55 296 €/QALY	-14%
Utilisation de la durée moyenne de traitement	54 333 €/QALY	-16%
100% des patients en vie et n'ayant pas progressé du bras DVCd reçoivent le traitement jusqu'à 24 cycles	71 778 €/QALY	+11%

3.3. Analyse d'impact budgétaire : synthèse de l'analyse critique

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM	Réserve										
<p>Objectif</p> <p>Evaluer l'impact sur les dépenses de l'Assurance Maladie de l'introduction du traitement daratumumab sur le marché chez les patients adultes atteints d'une amylose à chaîne légère (AL) nouvellement diagnostiquée, en association avec le bortézomib, le cyclophosphamide et la dexaméthasone.</p>	L'objectif est cohérent avec la demande de remboursement.	Aucune										
<p>Perspective</p> <p>Assurance maladie obligatoire</p>	Conforme	Aucune										
<p>Horizon temporel</p> <p>3 ans, ce qui permet d'atteindre le plateau de prise de parts de marché selon l'industriel.</p>	Choix conforme au guide méthodologique	Aucune										
<p>Population</p> <p>Patients adultes atteints d'une amylose à chaîne légère (AL) nouvellement diagnostiquée.</p> <p>L'incidence annuelle de l'amylose AL systémique est estimée à 12,5 cas par million d'habitants adultes (Duhamel et al. 2010), soit une population cible estimée à 658 par an. L'industriel fait l'hypothèse que tous les patients seront diagnostiqués au cours de la maladie et que l'incidence de la maladie reste constante sur l'horizon temporel (la population cible croît proportionnellement à la population totale).</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>Année 1</th> <th>Année 2</th> <th>Année 3</th> <th>Cumul</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Population cible</td> <td>658</td> <td>660</td> <td>661</td> <td>1979</td> </tr> </tbody> </table>		Année 1	Année 2	Année 3	Cumul	Population cible	658	660	661	1979	<p>La population cible correspond à la demande de remboursement et au périmètre de l'AMM.</p> <p>L'amylose AL systémique est une maladie rare et les données épidémiologiques sont limitées.</p>	Aucune
	Année 1	Année 2	Année 3	Cumul								
Population cible	658	660	661	1979								
<p>Scénarios comparés</p> <p>En l'absence de traitement disposant d'une AMM dans l'indication et de consensus thérapeutique, la pratique courante est définie à partir de l'étude EMN 23 (290 patients en France entre 2010 et 2018, cf. partie sur l'efficacité) et d'une étude de marché réalisée auprès d'hématologues traitant au moins 5 patients atteints d'amylose AL systémique et décidant des traitements mis en œuvre (130 patients en France).</p>	<p>Le choix des traitements est adapté aux produits utilisés selon les données disponibles pour décrire la pratique courante. Ils représentent 71,0% à 74,3% de la pratique selon les sources.</p> <p>L'année de réalisation de l'étude de marché A+A n'est pas indiquée.</p>	Aucune										

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM	Réserve																																
<p>Les données d'utilisation sont présentées dans le Tableau 33. Présentation des options thérapeutiques recensées dans le cadre des études EMN23 et A+A en annexe.</p> <p>Les traitements inclus dans les scénarios sont :</p> <ul style="list-style-type: none"> - bortezomib + cyclophosphamide + dexaméthasone (VCd) - bortezomib + melphalan + dexaméthasone (VMd) - melphalan + dexaméthasone (Md) - daratumumab (D) <p>Les deux scénarios sont :</p> <ul style="list-style-type: none"> - sans daratumumab : VCd, VMd, Md - avec daratumumab : VCd, VMd, Md, DVCd 																																		
<p>Estimations des parts de marché</p> <p>Les parts de marché sont estimées par le laboratoire à partir de l'étude de marché A+A.</p> <p>Scénario sans daratumumab</p> <table border="1" data-bbox="147 759 1048 1054"> <thead> <tr> <th></th> <th>2022</th> <th>2023</th> <th>2024</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Part de marché Md</td> <td colspan="3" style="background-color: black;"></td> </tr> <tr> <td>Part de marché VMd</td> <td colspan="3" style="background-color: black;"></td> </tr> <tr> <td>Part de marché VCd</td> <td colspan="3" style="background-color: black;"></td> </tr> </tbody> </table> <p>Scénario avec daratumumab</p> <table border="1" data-bbox="147 1106 1048 1383"> <thead> <tr> <th></th> <th>2022</th> <th>2023</th> <th>2024</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Part de marché Md</td> <td colspan="3" style="background-color: black;"></td> </tr> <tr> <td>Part de marché VMd</td> <td colspan="3" style="background-color: black;"></td> </tr> <tr> <td>Part de marché VCd</td> <td colspan="3" style="background-color: black;"></td> </tr> </tbody> </table>		2022	2023	2024	Part de marché Md				Part de marché VMd				Part de marché VCd					2022	2023	2024	Part de marché Md				Part de marché VMd				Part de marché VCd					Aucune
	2022	2023	2024																															
Part de marché Md																																		
Part de marché VMd																																		
Part de marché VCd																																		
	2022	2023	2024																															
Part de marché Md																																		
Part de marché VMd																																		
Part de marché VCd																																		

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM	Réserve
<p>Part de marché DVCd</p>		
<p>Structure du modèle</p> <p>Arbre de décision, cohortes incidentes suivies du diagnostic au décès.</p> <p>Les données cliniques (tolérance, durées de traitement) sont intégrées de façon similaire au modèle d'efficience.</p> <p>Le modèle estime la différence de coût total entre les deux scénarios.</p>		Aucune
<p>Estimation des coûts</p> <p>Les coûts pris en compte dans le modèle sont les suivants, dans les deux scénarios :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Coûts des traitements - Coûts des co-médications - Coûts d'administration - Coûts de suivi de la maladie, - Coûts de gestion des EI, - Coûts de transport - Coûts des lignes ultérieures de traitement et de fin de vie. <p>Les coûts sont valorisés en €2021. L'estimation des coûts est similaire à l'étude d'efficience, à l'exception de la valorisation, réalisée dans la perspective de l'assurance maladie (prise en charge à 100% dans le cadre de l'ALD).</p> <p>Les sources retenues pour valoriser les coûts sont présentées dans le Tableau 34. Postes de coûts pris en compte et en annexe.</p> <p>Estimation des durées de traitement en 1re ligne</p> <p>La durée des traitements est estimée à partir des observations d'ANDROMEDA (durées moyennes, pour les protocoles de l'essai clinique) et de Kastritis 2020 (durées médianes -seules disponibles, pour les autres protocoles). Elles sont présentées dans le Tableau 37. Durées de traitement moyennes et maximales appliquées dans le modèle en annexe.</p> <p>Estimation des délais d'initiation des traitements en 2e ligne</p> <ul style="list-style-type: none"> - Pour VCd, durée médiane observée dans l'essai, soit 11,30 mois - Pour DVCd, durée moyenne du traitement de maintenance observée, soit 15,015 mois (la médiane d'initiation n'est pas atteinte). 	<p>Cf. partie sur l'efficience.</p> <p>L'hypothèse selon laquelle les patients recevant DVCd reçoivent un traitement de 2^e ligne dès la fin du traitement de maintenance génère une incertitude mais n'est pas susceptible de favoriser daratumumab.</p>	Importante

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM	Réserve
<p>– Autres protocoles : hypothèse d'équivalence avec VCd.</p> <p>Proportion de patients recevant une 2e ligne de traitement</p> <p>Par hypothèse, 50% des patients reçoivent un traitement de seconde ligne.</p> <p>Coûts de fin de vie</p> <p>Un coût de fin de vie est appliqué pour chaque patient décédant au cours de l'année considérée.</p> <p>Coût des EI</p> <p>Ils sont pris en compte selon les mêmes modalités que dans l'analyse d'efficience.</p> <p>Le détail des coûts est présenté dans les Tableau 35. Détail des coûts de traitements, Tableau 36. Coût d'administration des traitements, Tableau 38. Détail des coûts de co-médications, Tableau 39. Estimation du coût du transport, Tableau 40. Synthèse des fréquences et coûts des examens de suivi, Tableau 41. Coûts des EI de grade 3-4, Tableau 42. Coûts par cycle des protocoles de traitements ultérieurs, Tableau 43. Calcul des coûts liés à la fin de vie, Tableau 44. Description des coûts relatifs à chaque intervention considérée dans l'AIB en annexe.</p>	<p>L'hypothèse d'une proportion identique de patients recevant un traitement de 2^e ligne pour tous les protocoles sous-estime le coût pour les comparateurs et n'est pas susceptible de favoriser le produit évalué, dont il est attendu une meilleure réponse hématologique et donc un moindre recours aux traitements de 2^e ligne.</p>	
<p>Validation</p> <p>Validation externe : la validité externe a été évaluée à travers l'interrogation d'un comité d'experts, composé d'un hématologue et d'un économiste. Ce comité a été sollicité pour valider les principales hypothèses et les paramètres du modèle.</p>	<p>La validation externe par le comité d'experts est très fragile du fait d'un comité réduit à deux personnes ayant des champs de compétences différents, ce qui limite la pluralité des avis et la robustesse des estimations. Le mode d'interrogations des experts, consistant à valider les hypothèses du laboratoire au cours d'une réunion, rend également très fragiles les estimations fondées sur ces avis d'experts.</p>	<p>Importante</p>
<p>Analyse de l'incertitude</p> <p>Incertitude paramétrique</p> <p>Les estimations de la variance lorsqu'elles sont disponibles ou une variation de +/- 20% de la valeur de référence ont été testées en analyse de sensibilité (cf. Tableau 47. Paramètres de l'AIB pris en compte dans l'analyse de sensibilité en annexe).</p> <p>Des analyses en scénario ont simulé des variations sur le prix d'acquisition de daratumumab et la répartition des parts de marché, l'exclusion des coûts liés aux EI, et méthode alternative de modélisation des lignes ultérieures (cf. Tableau 48. Analyses en scénario réalisées)</p>		

3.4. Analyse d'impact budgétaire : synthèse des résultats et de l'analyse de l'incertitude

Résultats de l'analyse d'impact budgétaire						Analyse de l'incertitude					
Effectifs des populations rejointes						Analyse de sensibilité déterministe, principaux déterminants du résultat					
Populations d'intérêt	Produit	Année 1	Année 2	Année 3	Cumul	Paramètres de l'AIB	Résultat borne basse	Résultat borne haute	Variation à la baisse	Variation à la hausse	
Population cible		658	660	661	1979	Incidence amylose AL	████████	████████	-54,7 %	58,3 %	
Scénario SANS daratumumab						Coût Daratumumab	████████	████████	-12,3 %	15,9 %	
Population rejointe	Md	████████				Synthèse des analyses de sensibilité sur les choix de modélisation					
	VMd	████████					Impact budgétaire cumulé à 3 ans	% variation par rapport à l'analyse de référence			
	VCd	████████				Analyse de référence	████████				
Scénario AVEC daratumumab						Prix -5 %	████████	-3,5 %			
Population rejointe	Md	████████				Prix -15 %	████████	-10,6 %			
	VMd	████████				Prix -35 %	████████	-24,7 %			
	VCd	████████				Prix +5 %	████████	+3,5 %			
	DVCd	████████				Exclusion des coûts liés aux EI	████████	-0,05 %			
Impact budgétaire relatif à l'introduction du daratumumab dans l'amylose AL						Variation des parts de marché #1	████████	+23,6 %			
Années	Année 1	Année 2	Année 3	Cumul	Variation des parts de marché #2	████████	-21,2 %				
IB lié aux coûts d'acquisition	████████	████████	████████	████████	Année 1	72 224 €	206 869 €	350 832 €	629 925 €		
IB lié aux co-médications	72 224 €	206 869 €	350 832 €	629 925 €	Année 2						
IB lié aux coûts d'administration	1 873 855 €	4 897 423 €	7 813 536 €	14 584 814 €	Année 3						
IB lié aux coûts de suivi	3 570 244 €	13 184 579 €	25 535 034 €	42 289 858 €	Cumul						

IB lié aux coûts des événements indésirables	20 068 €	50 290 €	3 966 €	74 324 €
IB lié aux lignes ultérieures et à la fin de vie	- 2 015 174 €	- 4 774 337 €	- 7 360 003 €	-14 149 514 €
IB total	██████████	██████████	██████████	██████████

Variation des parts de marché #3	██████████	+20,8 %
Exclusion des coûts liés aux lignes ultérieures	██████████	+9,2 %
Application d'un taux de mortalité identique entre les traitements	██████████ €	-0,3 %

4. Éléments complémentaires de l'étude d'efficacité

4.1. Modélisation

4.1.1. Population simulée

Analyse de la représentativité de la population simulée

Tableau 6 Caractéristiques des patients de l'essai ANDROMEDA et des patients français de l'étude EMN23

	ANDROMEDA (ITT) N=388	EMN23 N= 290
Caractéristiques démographiques		
Age, années		
Moyenne (écart-type)	63,1 (9,94)	67,1 (11,1)
Médiane	64,0	67,5
Min-max	(34 – 87)	(32-91)
Sexe, n (%)		
Femme	163 (42,0%)	115 (39,7%)
Homme	225 (58,0%)	175 (60,3%)
Indice ECOG, n (%)		
0	161 (41,5%)	44 (15,2%)
1	192 (49,5%)	48 (16,6%)
2	35 (9,0%)	27 (9,3%)
NR	0 (0%)	157 (54,1%)
Organes atteints, n (%)		
Cœur	277 (71,4%)	167 (57,6%)
Rein	229 (59,0%)	201 (69,3%)
Foie	31 (8,0%)	58 (20,0%)
Tractus gastrointestinal	59 (15,2%)	59 (20,3%)
Poumon	8 (2,1%)	8 (2,8%)
Système nerveux	75 (19,3%)	65 (22,4%)
Tissus mous	106 (27,3%)	48 (16,6%)
Nombre d'organes atteints		
1 organe	134 (34,5%)	104 (35,9%)
2 organes	153 (39,4%)	92 (31,7%)
≥3 organes	101 (26,0%)	94 (32,4%)

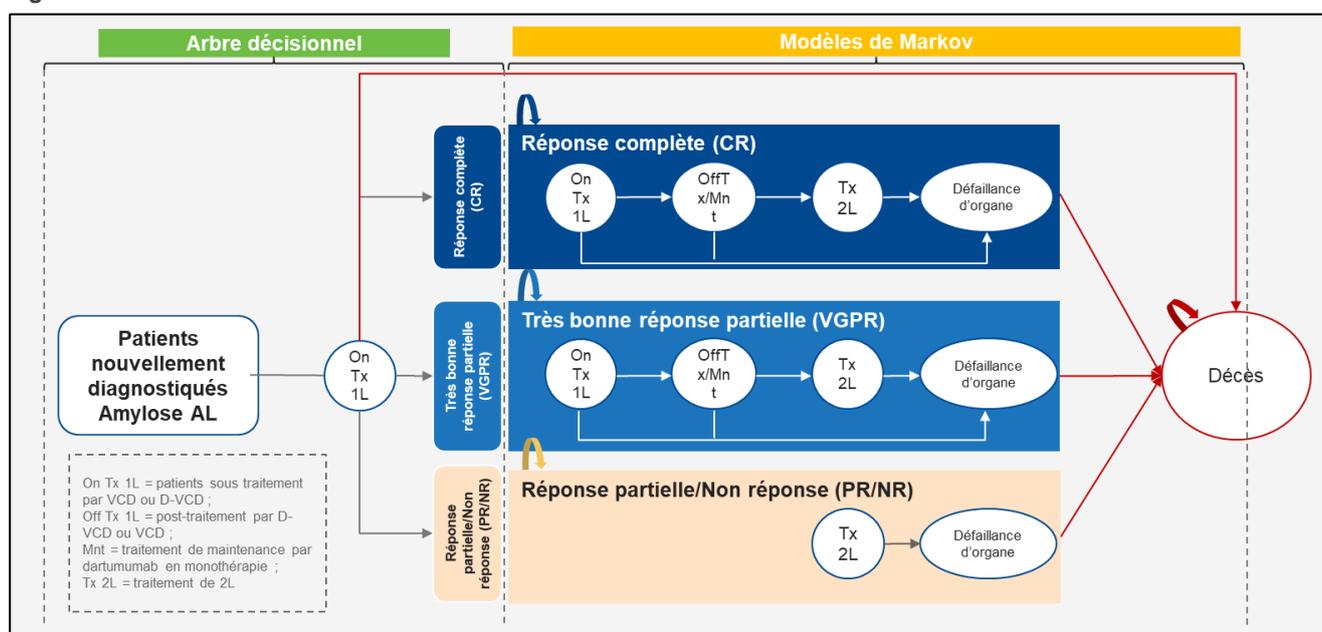
Atteinte cardiaque évaluée par le score Mayo, n (%)		
I	90 (23,2%)	63 (21,7%)
II	156 (40,2%)	67 (23,1%)
IIIa	134 (34,5%)	76 (26,2%)
IIIb	8 (2,1%)	30 (10,3%)
NR	0 (0%)	54 (18,6%)

Source : rapport technique du 9/09/2021.

4.1.2. Structure du modèle

Type de modèle et états modélisés

Figure 1 Structure du modèle



On Tx 1L : patients sous traitement par VCD ou D-VCD ; Off Tx 1L : post-traitement par D-VCD ou VCD ; Mnt : traitement de maintenance par daratumumab en monothérapie ; Tx 2L : traitement de 2L.

Source : rapport technique du 9/09/2021.

4.1.3. Probabilités de transition

Tableau 7 Distribution des patients dans chaque niveau de réponse hématologique et proportion de patients décédés à chaque cycle de traitement dans l'essai ANDROMEDA

Cycle	CR		VGPR		PR/NR		Décès	
	DVCd	VCd	DVCd	VCd	DVCd	VCd	DVCd	VCd
1	7,69%	3,63%	46,67%	25,91%	41,03%	67,88%	4,61%	2,58%
2	26,67%	8,29%	35,38%	25,39%	31,28%	59,59%	6,67%	6,73%
3	41,54%	12,44%	28,72%	31,09%	18,97%	47,67%	10,77%	8,80%

Abréviations : C : cyclophosphamide ; CR : complete response ; D : daratumumab ; d : dexaméthasone ; PR : partial response ; NR : no response ; V : bortezomib (VELCADE) ; VGPR : very good partial response.
 Source: dossier industriel, septembre 2021 (ANDROMEDA 12-month landmark analysis (November 2020; median follow-up: 20.3 months)).

Tableau 8 Synthèse des fonctions paramétriques utilisées pour extrapoler la SG

Niveau de réponse hématologique	Fonctions d'extrapolation retenue en analyse de référence	Fonctions d'extrapolation retenue en analyse en scénario
CR	Weibull	Exponentielle
VGPR	Gamma	Log-logistique
PR/NR	Weibull	Gamma Généralisée

Source : dossier industriel, septembre 2021

4.1.4. Événements intercurrents

Événements indésirables

Tableau 9. Incidence des événements indésirables de grade 3-4 avec une fréquence supérieure ou égale à 5%

Evènement indésirable	DVCd		VCd	
	N	(%)	N	(%)
Insuffisance cardiaque	10	5,2%	5	2,7%
Diarrhée	11	5,7%	7	3,7%
Œdème périphérique	6	3,1%	11	5,9%
Hypokaliémie	3	1,6%	10	5,3%
Lymphopénie	25	13,0%	19	10,1%
Neutropénie	10	5,2%	5	2,7%
Pneumonie	15	7,8%	8	4,3%
Syncope	10	5,2%	12	6,4%
Type d'EI	Incidence des EI>5% toutes causes		Incidence des EI> 5% toutes causes	
Source	Essai ANDROMEDA			

Source : dossier industriel, septembre 2021

Arrêts de traitement

Tableau 10 Durées de traitement moyennes et maximales appliquées dans le modèle

Traitement	Durée de traitement	En mois	En nombre de cycles
DVCd	Moyenne	15,015	16,32
	Maximale	24	24,00
VCd	Moyenne	4,361	4,74
	Maximale	6	6,00

Source : dossier industriel, septembre 2021

Tableau 11 Proportion de patients en vie et sous traitement à chaque cycle du modèle

Cycle	VCd	DVCd
1-6	100,0%	100,0%
7	0%	100,0%
8	0%	99,3%
9	0%	97,0%
10	0%	97,7%
11	0%	97,7%
12	0%	96,2%
13	0%	95,4%
14	0%	94,7%
15	0%	93,9%
16	0%	93,1%
17	0%	91,6%
18	0%	85,5%
19	0%	80,2%
20	0%	67,2%
21	0%	61,5%
22	0%	51,5%
23	0%	46,5%
24	0%	38,8%

Source : dossier industriel, septembre 2021

4.2. Mesure et valorisation des états de santé en utilité

4.2.1. Sources de données

Tableau 12 Taux de complétion des questionnaires EQ-5D-5L dans l'essai ANDROMEDA

Nombre de patients	VCd		DVCd	
	Attendus	Reçus	Attendus	Reçus
Baseline	193	175 (90,7%)	195	178 (91,3%)
Cycle 3	163	146 (89,6%)	177	150 (84,7%)
Cycle 6	121	110 (90,9%)	159	139 (87,4%)
Cycle 13	0	0%	79	67 (84,8%)
Cycle 23	0	0%	1	1 (100%)

Source : rapport technique de l'industriel, septembre 2021

4.2.2. Méthode d'estimation

Tableau 13 Score d'utilité EQ-5D-5L selon le niveau de réponse hématologique, ensemble des questionnaires (essai ANDROMEDA)

	Niveau de réponse hématologique (Nombre de questionnaires complétés)			
	A l'inclusion (n=351)	CR (n=864)	VGPR (n=756)	NR/PR (n=632)
Moyenne (Ecart type)	0,869 (0,176)	0,873 (0,18)	0,845 (0,21)	0,862 (0,175)
Médiane (écart inter-quartile)	0,924 (0,851-0,972)	0,929 (0,866-0,980)	0,907 (0,830-0,967)	0,919 (0,829-0,967)
Min-Max	-0,38-1,00	-0,162-1,000	-0,38-1,00	-0,236-1,000

Source : rapport technique de l'industriel, septembre 2021

Tableau 14 Score d'utilité EQ-5D-5L selon le niveau de réponse hématologique à 3 mois (essai ANDROMEDA)

	Niveau de réponse hématologique (Nombre de questionnaires complétés)			
	A l'inclusion (n=351)	CR (n=91)	VGPR (n=110)	NR/PR (n=111)
Moyenne (Ecart type)	0,869 (0,176)	0,866 (0,179)	0,839 (0,247)	0,855 (0,192)
Médiane (écart inter-quartile)	0,924 (0,851-0,972)	0,929 (0,830-0,978)	0,921 (0,831-0,980)	0,907 (0,847-0,958)
Min-Max	-0,38-1,00	0,028-1,000	-0,38-1,00	0,001-1,000

Source : rapport technique de l'industriel, septembre 2021

Tableau 15. Décréments de QALY associés aux événements indésirables

EI	Désutilité	Durée de l'évènement (en jour)	QALY par évènement indésirable	QALY moyen par patient		Source
				DVCd	VCd	
Insuffisance cardiaque	0,1034	7,11	0,006	0,0003	0,0002	Sullivan et al., (2011)
Diarrhée	0,176	1,77	0,010	0,0006	0,0004	Stein et al., (2018)
Œdème	0,06	2,24	0,003	0,0001	0,0002	Brown et al., (2001)
Hypokaliémie	0,02	3,71	0,001	0,00002	0,0001	Sullivan et al., (2011)
Lymphopénie	0,09	4,90	0,005	0,0007	0,0005	Supposée identique à celle de la neutropénie

Neutropénie	0,09	4,90	0,005	0,0003	0,0001	Nafees et al., (2008)
Pneumonie	0,2	6,66	0,011	0,0009	0,0005	Beusterien et al., (2010)
Syncope	0,0039	2,39	0,00022	0,00001	0,00001	Sullivan et al., (2011)

4.3. Mesure et valorisation des coûts

Coût d'acquisition des traitements

Tableau 16. Détail des coûts de traitements

Protocole	Traitement	Posologie	Nombre de jours par cycle	Conditionnement	Prix unitaire TTC	Coût traitement /cycle	Coût total /cycle
VCd	bortezomib	1,3 mg/m ²	4	10 ml	319,73 €	1 278,92 €	1 406,85 €
	Cyclophosphamide	300 mg/m ²	4	50	15,30 €	14,69 €	
	Dexaméthasone	40 mg	4	10	283,10 €	113,24 €	
DVCd	Daratumumab	1800 mg	Cycles 1-2 : 4 Cycles 3-6 : 2 Cycles 7+ : 1	15 ml	4 459,73 €	17 838,92 € (Cycles 1-2) 8 919,46 € (cycles 3-6) 4 459,73 € (Cycles 7 et plus)	Cycles 1-2 : 19 245,77 € Cycles 3-6 : 10 326,31 € Cycles 7+ : 4 459,73 €
	bortezomib	1,3 mg/m ²	4	10 ml	319,73 €	1 278,92 €	
	Cyclophosphamide	300 mg/m ²	4	50	15,30 €	14,69 €	
	Dexaméthasone	40 mg	4	10	283,10 €	113,24 €	

Source : rapport technique de l'industriel, septembre 2021

Coût d'administration des traitements

Tableau 17 Coûts d'administration des traitements

Tarifs ENC 2018	Public	Privé
GHM 28Z07Z Chimiothérapie pour tumeur, en séances		
Effectif (%)	2 107 664 (73,4%)	763 920 (26,6%)
Coût complet hors structure	1 171 €	939 €
Spécialités pharmaceutiques facturables en sus	699 €	690 €
Coût complet hors structure hors spécialités en sus	472 €	250 €

Coût moyen pondéré public/privé 2018 actualisé 2021	412 €
Coût moyen pondéré public/privé 2018 actualisé 2021 intégrant le coût de transport	526 €

Source : rapport technique de l'industriel, septembre 2021

Coût des co-médications

Tableau 18 Détail des coûts de co-médications

Protocole	Traitement	Posologie	Nombre de jours par cycle	Conditionnement	Prix unitaire TTC	Coût traitement /cycle	Coût total /cycle
VCd	BACTRIM FORTE	960 mg	12	10	1,78 €	3,97 €	54,88 €
	Valaciclovir	500 mg	56	10	7,56 €	50,90 €	

Source : rapport technique de l'industriel, septembre 2021

Coût de suivi de la pathologie

Tableau 19 Coûts des consultations médicales

Ressources	Honoraires avec dépassements	Nombre de consultations (incluant les actes techniques hors chirurgie)	Coût unitaire (€ 2018)	Coût unitaire actualisé (€2021)	Coût total d'une consultation incluant les coûts de transport
Consultation médecin généraliste	7 612 440 867 €	275 742 186	27,61 €	27,60 €	140,67€
Consultation hématologue	7 180 685 €	193 146	37,18 €	37,17 €	150,24 €

Source : rapport technique de l'industriel, septembre 2021

Tableau 20 Coûts des actes biologiques inclus dans le suivi des patients

	Code	Cotation B	Tarif	Base facturée 2019	Montant remboursé 2019	% dépassements	Coût total en € 2021	Forfait additionnel
Dosage chaînes légères libres sériques circulantes	1385	58	15,66 €	7 100 292 €	5 498 928 €	23%	19,19 €	9,72 €
Electrophorèse des protéines sériques	570	50	13,50 €	53 744 109 €	39 425 699 €	27%	17,10 €	
Electrophorèse des protéines urinaires	635	55	14,85 €	726 352 €	603 067 €	17%	17,37 €	

Troponine	7335	63	17,01 €	36 381 670 €	31 605 839 €	13%	19,24 €
Peptides natriurétiques (BNP, NR-proBNP)	1821	65	17,55 €	84 347 667 €	74 942 244 €	11%	19,51 €
Facteur X coagulation	1017	25	6,75 €	75 972 €	61 470 €	19%	8,04 €
Ferritinémie	1213	24	6,48 €	120 016 912 €	86 282 101 €	28%	8,30 €
LDH	521	7	1,89 €	6 689 876 €	5 945 536 €	11%	2,10 €
Uricémie	532	6	1,62 €	20 702 972 €	15 649 003 €	24%	2,02 €
Créatininémie	592	6	1,62 €	56 719 797 €	44 354 169 €	22%	1,97 €
Protidémie	2258	6	1,62 €	3 870 986 €	3 211 193 €	17%	1,90 €
Albuminémie	1806	6	1,62 €	13 199 766 €	11 254 165 €	15%	1,86 €
Iono-gramme sanguin complet	1610	22	5,94 €	35 872 706 €	31 935 081 €	11%	6,59 €
Protéinurie	2004	6	1,62 €	8 474 841 €	6 616 558 €	22%	1,98 €
ECBU	5201	60	16,20 €	179 244 903 €	128 651 643 €	28%	20,77 €
Bilan hépatique (Gamma GT)	519	6	1,62 €	50 287 275 €	38 696 158 €	23%	1,99 €
Bilan hépatique (phosphatase alcaline)	514	6	1,62 €	29 571 527 €	23 712 318 €	20%	1,94 €
ASAT	517	6	1,62 €	408 335 €	319 666 €	22%	1,97 €
ALAT	516	6	1,62 €	614 058 €	462 268 €	25%	2,02 €
Bilirubine	1601	8	2,16 €	25 630 974 €	21 308 145 €	17%	2,52 €
NFS	1104	25	6,75 €	413 787 301 €	321 825 703 €	22%	8,25 €

Test coagulation	1128	42	11,34 €	3 061 694 €	2 206 383 €	28%	14,51 €
Clairance créatinine	407	30	8,10 €	681 694 €	600 155 €	12%	9,07 €
Beta 2 microglobuline	324	30	8,10 €	1 821 880 €	1 612 175 €	12%	9,03 €

Source : rapport technique de l'industriel, septembre 2021

Tableau 21 : Coûts des actes techniques inclus dans le suivi des patients

	Code	Tarif	Coefficient radiologie	Forfait	Coût unitaire en € 2021
Radiographie pulmonaire	ZBQK002	21,28 €	15,80%	- €	24,64 €
Echographie abdominale (mesure foie et rate)	ZCQM006	54,02 €	0%	- €	54,02 €
Electromyogramme (EMG)	AHQP001	- €	0%	- €	- €
Echographie cardiaque (mesure septum inter ventriculaire en diastole)	DZQM006	96,49 €	0%	- €	96,49 €
ECG	DEQP003	14,26 €	0%	- €	14,26 €
IRM cardiaque	DZQN002	69,00 €	0%	140,26 €	209,26 €
Holter ECG	AAQP002	209,95 €	0%	- €	209,95 €
Biopsie glandes salivaires accessoires	HCHA002	33,88 €	0%	- €	33,88 €
Biopsie graisse sous-cutanée	QZHA005	25,52 €	0%	- €	25,52 €
Myélogramme	FDHB001	9,60 €	0%	- €	9,60 €

Source : rapport technique de l'industriel, septembre 2021

Tableau 22 : Synthèse des fréquences et coûts des examens de suivi

Examen	Proportion de patients	Fréquence par cycle pendant le traitement	Fréquence par cycle en maintenance (DVCd uniquement)	Fréquence par cycle post-traitement	Coût (€ 2021)
Consultations					
Consultation hématologue	92%	1	1	0,33	37,17 €
Consultation généraliste	73%	1	1	0,33	27,60 €

Actes techniques					
Radiographie pulmonaire	69%	0,17	0,17	0,17	24,64 €
Echographie abdominale (mesure foie et rate)	65%	0,17	0,08	0,08	54,02 €
Echographie cardiaque (mesure septum inter ventriculaire en diastole)	100%	0,17	0,08	0,08	96,49 €
ECG	100%	0,33	0,33	0,33	14,26 €
IRM cardiaque	70%	0,17	0,08	0,08	209,26 €
Holter ECG	53%	0,17	0,08	0,08	209,95 €
Myélogramme	88%	0,08	0,08	0,08	9,60 €
Examens biologiques					
Dosage chaînes légères libres sériques circulantes	100%	0,5	1,00	0,33	19,19 €
Electrophorèse des protéines sériques	100%	0,5	1,00	0,33	17,10 €
Electrophorèse des protéines urinaires	100%	0,5	1,00	0,33	17,37 €
Troponine	99%	0,58	1,00	0,33	19,24 €
Peptides natriurétiques (BNP, NR-proBNP)	99%	0,58	1,00	0,33	19,51 €
Facteur X coagulation	55%	0,33	1,00	0,33	8,04 €
Ferritinémie	80%	0,33	0,50	0,50	8,30 €
LDH	94%	0,58	1,00	0,33	2,10 €
Uricémie	78%	1	1,00	0,33	2,02 €
Créatininémie	100%	1,5	1,00	0,33	1,97 €
Protidémie	100%	1	1,00	0,33	1,90 €
Albuminémie	100%	1	1,00	0,33	1,86 €
Ionogramme sanguin complet	100%	1,5	0,08	0,33	6,59 €
Protéinurie	97%	0,5	1,00	0,33	1,98 €
ECBU					20,77 €
Bilan hépatique (Gamma GT)	100%	1	1,00	0,33	1,99 €
Bilan hépatique (phosphatase alcaline)	100%	1	1,00	0,33	1,94 €
ASAT	100%	1	1,00	0,33	1,97 €
ALAT	100%	1	1,00	0,33	2,02 €
Bilirubine	100%	1	1,00	0,33	2,52 €
NFS	100%	1,5	1,00	0,33	8,25 €

Test coagulation	96%	0,5	1,00	0,33	14,51 €
Clairance créatinine	100%	1,5	1,00	0,33	9,07 €
Beta 2 microglobuline	77%	0,33	0,17	0,17	9,03 €
Supplément					9,72 €

Source : rapport technique de l'industriel, septembre 2021

Coût de prise en charge des effets indésirables

Tableau 23 Coûts des EI de grade 3-4

EI	GHM associés	Coût total pondéré public/privé actualisé en € 2021	Coût total en € 2021 y compris coût de transport
Insuffisance cardiaque	05M092, 05M093, 05M09T, 05M091, 05M094	3 881,05 €	3 994,13 €
Diarrhée	06K04J, 06M03T, 06M032, 06M033, 06M031, 06K02Z, 06M034, 06K05J	1 407,03 €	1 520,11 €
Œdème périphérique	23M20Z, 23M20T	1 434,64 €	1 547,71 €
Hypokaliémie	10M16T, 10M163, 10M161	2 094,39 €	2 207,46 €
Lymphopénie	16M091, 16M093, 16M09T	3 296,33 €	3 409,40 €
Neutropénie	16M091, 16M092, 16M093, 16M09T	3 296,33 €	3 409,40 €
Pneumonie	04M053, 04M05T, 04M052, 04M051, 04M054	3 672,99 €	3 786,06 €
Syncope	16M091 16M092 16M093 16M09T	1 588,67 €	1 701,74 €

Source : rapport technique de l'industriel, septembre 2021

Coûts de traitements ultérieurs

Tableau 24 Coûts par cycle des protocoles de traitements ultérieurs

Protocoles	Coût total protocole/cycle (€)	% après un traitement par DVCd	% après un traitement par VCd	Durées moyennes de traitement (j)
Daratumumab + Dexaméthasone + Lénalidomide	8 882,99 €	0%	10%	184
D-Vd	11 164,01 €	0%	6%	132
Daratumumab	8 770,00 €	0%	17%	157,68
Lénalidomide + Dexaméthasone	353,87 €	8%	4%	81,57
Pomalidomide + Dexaméthasone	507,39 €	8%	4%	152,5
Melphalan	82,31 €	54%	18%	3,85
VCd	2 760,63 €	0%	10%	139,73

Md	195,78 €	4%	4%	145
Bortezomib	2524,02 €	4%	2%	171,33
Daratumumab + Pomalidomide + Dexaméthasone	9 106,15 €	0%	3%	277
Bortezomib + Dexaméthasone + Lénalidomide	2 864,49 €	0%	3%	199
Dexaméthasone + ixazomib + Lénalidomide	3 849,20 €	0%	2%	35
Lénalidomide	170,99 €	4%	1%	35,5
Daratumumab + pomalidomide	8 992,91 €	4%	1%	180,5
Daratumumab + Lénalidomide	8 769,75 €	0%	1%	425
Carfilzomib+ Dexaméthasone+ doxycycline	6 142,03 €	0%	1%	190
Doxycycline	7,13 €	4%	0%	65
Cyclophosphamide + methylprednisolone	143,16 €	4%	0%	113
Dexaméthasone+ Lénalidomide+ melphalan	256,41 €	0%	1%	69
Cyclophosphamide + Dexaméthasone	131,26 €	0%	1%	70
Daratumumab + prednisone	8 603,05 €	0%	1%	134
Lénalidomide + clarithromycine	190,58 €	0%	1%	286
Daratumumab+ venetoclax	14 163,08 €	0%	1%	50
VMd	2 175,83 €	0%	1%	62
DVCd	7 632,85 €	0%	1%	24
Daratumumab+ Dexaméthasone	8 712,00 €	0%	1%	169
Daratumumab+ bortezomib	11 122,78 €	0%	5%	38,4

Source : rapport technique de l'industriel, septembre 2021

Coût de prise en charge des défaillances d'organes

Tableau 25. Coût de l'hémodialyse

	GHM associés	Coût total pondéré public/privé actualisé en € 2021	Coût total en € 2021 y compris coût de transport
Hémodialyse	28Z04Z ; 28Z03Z ; 11K021 ; 11K022 ; 11K024 ; 11K023 ; 11C091	289,99 €	403,06 €

Coût de soins de fin de vie

Tableau 26. Calcul des coûts liés à la fin de vie

	GHS	Séjours	%	ENC 2018 (€)	Transport (€)	Coût actualisé (€) comprenant coût de transport
TOTAL						5 594,05 €
Hôpital						7 163,68 €
MCO 2018	23Z02	103 350	64,90%			7 121,12 €
MCO Public (DGF)	23Z02Z	79 388	77%	7 286,71 €	56,54 €	7 341,40 €
MCO Privé (OQN)	23Z02Z	23 971	23%	6 336,67 €	56,54 €	6 391,60 €
SSR 2018		1 034	8,40%			8 640,56 €
SSR Public (DAF)	2303A1 + 2303B1 + 2303C1	683	66%	9 662,41 €	56,54 €	9 716,50 €
SSR Privé (OQN)	2303A1 + 2303B1 + 2303C1	351	34%	6 492,04 €	56,54 €	6 546,92 €
Autres						
HAD	04-Soins palliatifs	13 581	4,90%	224,14 €		4 346,39 €
EHPAD			6,50%			28 €
Autre			15,40%			28 €

Source : rapport technique de l'industriel, septembre 2021

Synthèse des coûts par cycle du modèle

Tableau 27 Ressources consommées, coûts unitaires et coûts par cycle

Ressource	Volume/ Fréquence	Coût unitaire Coût par cycle	Sources
Coût d'acquisition			
DVCd	1800mg + 1,3mg/m ² + 300 mg/m ² + 40mg 4 fois par cycle	Cycles 1-2 : 19 245,77 € Cycles 3-6 : 10 326,31 € Cycle 7 : 4 459,73 €	Volume : RCP Valorisation : BdM-IT, Ameli
VCd	1,3mg/m ² + 300 mg/m ² + 40mg 4 fois par cycle	1 406,85 € /cycle	Volume : RCP Valorisation : BdM-IT, Ameli
Coût d'administration			
Passage en HDJ	A chaque administration de daratumumab ou bortezomib	412,49 €	Volume : ATIH 2020 public/privé Valorisation : ENCC2018 (GHM 28Z07Z)

Transport	1 par administration de daratumumab ou bortezomib	113,07 €	Rapport « revue des dépenses relatives au transport sanitaire » 2016
Coûts de suivi			
Suivi des patients (consultations, examens biologiques, imagerie)	Cf Tableau 22	442,71 € pendant le traitement 445,73€ pendant la maintenance 187,21 € après le traitement	Proportion de patients : avis expert, étude A+A Valorisation : CCAM, Ameli, NGAP pour les cotations, tarifs conventionnels pour les valeurs des AMI, AIS, NABM pour les cotations, tarifs conventionnels pour les valeurs des B, TB
Coût des traitements de lignes ultérieures			
Traitements ultérieurs – DVCd	Cf Tableau 24	4 525,60 € pour DVCd	Volume : RCP Valorisation : BdM-IT, Ameli
Traitements ultérieurs – VCd	Cf Tableau 24	30 887,46 € pour VCd	Volume : RCP Valorisation : BdM-IT, Ameli
Hémodialyse (événement de défaillance d'organe)		4 836,69 €par cycle	Fréquence : essai ANDROMEDA Valorisation : ATIH 2020, tarifs ENCC 2018
Coûts liés aux événements indésirables			
DVCd	Cf partie EI	1 381,95 €	Fréquence : Essai ANDROMEDA Valorisation : tarifs ENCC 2018
VCd	Cf partie EI	1 080,51 €	Fréquence : Essai ANDROMEDA Valorisation : tarifs ENCC 2018
Fin de vie	Au cycle précédent le décès	5 680,46 €	ENCC 2018

Source : rapport technique de l'industriel, septembre 2021

4.4. Présentation des résultats et exploration de l'incertitude

Tableau 28. Résultats actualisés des critères principaux de santé décomposés par état de santé, analyse de référence

	DVCd	VCd
Années de vie (AV)		
1L Tx	0,41	0,35
Off Tx/Mnt	3,93	1,67
2L Tx	2,13	2,28
Défaillance d'organe	0,32	0,79

Total Années de Vie	6,79	5,09
AV incrémental (DVCd vs VCd)	1,70	
QALY		
1L Tx	0,28	0,23
Off Tx/Mnt	2,71	1,13
2L Tx	1,25	1,30
Défaillance d'organe	0,11	0,27
EI désutilités	-0,0007	-0,0004
Total QALY	4,34	2,94
QALY incrémental (DVCd vs VCd)	1,40	

Source : dossier industriel, septembre 2021

Tableau 29. Résultats actualisés des critères principaux de santé décomposés par niveau de réponse hématologique, analyse de référence

	DVCd	VCd
Années de vie (AV)		
CR total	4,27	1,28
VGPR total	1,69	1,80
PR/NR total	0,83	2,02
Total Années de Vie	6,79	5,09
AV incrémental (DVCd vs VCd)	1,70	
CR total	2,88	0,86
VGPR total	1,06	1,11
PR/NR total	0,40	0,97
Total QALY	4,34	2,94
QALY incrémental (DVCd vs VCd)	1,40	

Source : dossier industriel, septembre 2021

Tableau 30. Coûts par poste pour chaque intervention comparée, sur la durée totale de la simulation

Poste de coût	DVCd	VCd
Coûts d'acquisition des médicaments de 1L	120 422 €	6 488 €
Dont coûts d'acquisition de daratumumab en maintenance	43 668 €	-
Coûts d'administration des médicaments de 1L	24 592 €	9 695 €
Coûts des co-médications	832 €	253 €
Coûts des événements indésirables	1 382 €	1 081 €
Coûts de suivi	14 509 €	6 098 €

Coûts des lignes ultérieures de traitement	2 354 €	20 104 €
Coûts de la défaillance d'organe	20 056 €	49 783 €
Coûts de fin de vie	4 915 €	5 307 €
Total	189 061 €	98 809 €
Coût incrémental vs VCd	90 253 €	

Source : dossier industriel, septembre 2021

Tableau 31. Paramètres inclus dans les analyses de sensibilité déterministes et probabilistes

Paramètres	Valeur de référence	Analyses déterministes			Analyses probabilistes	
		Variation	Borne basse	Borne haute	Distribution paramètres	Justification

Population simulée

Age moyen (années)	63,1	IC95%*	62,1	64,1	Normale (μ , σ)	Moyenne et écart-type (9,94) de l'essai pivot
Poids (Kg)	73.40	IC95%*	71,7	75,1	Normale (μ , σ)	Moyenne et écart-type (16.611) de l'essai pivot
Surface corporelle (m ²)	1.84	IC95%*	1,8	1,9	Normale (μ , σ)	Moyenne et écart-type (0.246) de l'essai pivot
Sexe (%hommes)	58,0%	+/-20% pour l'analyse de sensibilité déterministe ; variation de 10% pour l'analyse probabiliste	46,4%	69,6%	Béta (a, b)	Moyenne de l'essai pivot +/- 20% pour l'analyse de sensibilité déterministe ; variation de 10% pour l'analyse probabiliste
Proportion de patients PR	54,3%	10%	NA	NA	Béta (a, b)	Donnée de l'essai avec variation de 10% dans l'analyse probabiliste

Paramètres efficacité

Paramètre de forme et d'échelle de la fonction Weibull (CR)	10%	NA	NA	Matrice de Cholesky	Permet de tenir compte de la corrélation entre les paramètres de la loi. Matrice de covariance calculée sur les données de l'étude Kastritis et al., 2020
Paramètre de forme et d'échelle de la fonction Gamma (VGPR)		NA	NA		
Paramètre de forme et d'échelle de la fonction Weibull (PR/NR)		NA	NA		

Paramètres	Valeur de référence	Analyses déterministes			Analyses probabilistes	
		Variation	Borne basse	Borne haute	Distribution paramètres	Justification
Probabilités de transition (cycles 4-6)		10%	NA	NA	Distribution de Dirichlet	Permet de s'assurer que le total des probabilités de transitions calculées à partir des résultats de l'essai, est égal à 100%.
Probabilités de transition (cycles 7+)			NA	NA		
Distribution de la mortalité (cycles 4-6)			NA	NA		
Distribution de la mortalité (cycles 7+)			NA	NA		
Durée de traitement – DVCd (nombre de cycles de traitement)	24	5,47	NA	NA	Gamma (k, q)	Paramétrée sur la durée maximale dans l'essai clinique et l'erreur standard
Durée de traitement – VCd (nombre de cycles de traitement)	5,52	0,53	NA	NA	Gamma (k, q)	Paramétrée sur la durée maximale dans l'essai clinique et l'erreur standard

Scores d'utilité et de désutilités

CR	0.697	IC95%*	0,641	0,753	Béta (a, b)	Paramétrée sur la moyenne et l'écart type (0.271) de l'essai pivot
VGPR	0.662	IC95%*	0,602	0,722	Béta (a, b)	Paramétrée sur la moyenne et l'écart type (0.322) de l'essai pivot
PR/NR	0.646	IC95%*	0,594	0,698	Béta (a, b)	Paramétrée sur la moyenne et l'écart type (0.277) de l'essai pivot
Post-progression (état « 2L Tx »)	-0.090	IC95%*	-0,009	0,189	Béta (a, b)	Paramétrée sur la moyenne et l'écart type (0.214) de l'essai pivot
Défaillance d'organe	-0,199	+/-20% pour l'analyse de sensibilité déterministe ; variation de 10% pour l'analyse probabiliste	0,1592	0,2388	Béta (a, b)	Paramétrée sur la valeur moyenne de l'étude de Emin et al. 2016

Paramètres	Valeur de référence	Analyses déterministes			Analyses probabilistes	
		Variation	Borne basse	Borne haute	Distribution paramètres	Justification
Hémodialyse	-0,100	IC95%*	0,020	0,250	Béta (a, b)	Paramétrée sur la moyenne et l'écart type (0,150) de l'étude de Wyld et al. 2012
EI – DVCd	-0,0007	10%	NA	NA	Béta (a, b)	Paramétrée sur les données de la littérature avec une variation de 10%
EI – VCd	-0,0004	10%	NA	NA	Béta (a, b)	Paramétrée sur les données de la littérature avec une variation de 10%

Paramètres de coûts (en €)

Coût d'administration (incluant coût de transport) – DVCd Cycles 1-2	526 €	±20% dans l'analyse déterministe	3 363,60 €	5 045,39 €	Gamma (k, q)	Coûts calculés +/- 20% dans l'analyse déterministe ; 10% dans l'analyse probabiliste
Coût d'administration (incluant coût de transport) – DVCd Cycles 4-6	4 204,50 €	10% dans l'analyse probabiliste	2 522,70 €	3 784,05 €	Gamma (k, q)	
Coût d'administration (incluant coût de transport) – DVCd Cycles 7+	3 153,37 €		420,45 €	630,67 €	Gamma (k, q)	
Coût d'administration (incluant coût de transport) – VCd	525,56 €		1 681,80 €	2 522,70 €	Gamma (k, q)	
Coûts de suivi sous traitement de 1 ^{ère} ligne	442,71 €		531,25 €	442,71 €	Gamma (k, q)	
Coûts de suivi en maintenance	445,73 €		534,87 €	445,73 €	Gamma (k, q)	
Coûts de suivi en post-traitement	187,21 €		224,66 €	187,21 €	Gamma (k, q)	
Coûts de fin de vie (incluant coût de transport)	5 680,46 €		6 816,55 €	5 680,46 €	Gamma (k, q)	
Coûts de l'hémodialyse	4 836,69 €		5 804,03 €	4 836,69 €	Gamma (k, q)	
Coûts des EI – bras DVCd	1 381,95 €	1 658,34 €	1 381,95 €	Gamma (k, q)		

Paramètres	Valeur de référence	Analyses déterministes			Analyses probabilistes	
		Variation	Borne basse	Borne haute	Distribution paramètres	Justification
Coûts des EI – bras VCd	1 080,51 €		1 296,61 €	1 080,51 €	Gamma (k, q)	
Coûts des co-médications – DVCd	54,88€	10%	NA	NA	Gamma (k, q)	
Coûts des co-médications – VCd	54,88€	10%	NA	NA	Gamma (k, q)	
Coûts des lignes ultérieures – DVCd	4525,59 €	10%	NA	NA	Gamma (k, q)	
Coûts des lignes ultérieures – VCd	30887,46 €	10%	NA	NA	Gamma (k, q)	

* IC 95% calculé à partir des données de l'essai ANDROMEDA

Source : rapport technique de l'industriel, septembre 2021

Tableau 32. Principales variables sources d'incertitude statistique

Analyse principale – RDCR 64 381 €/QALY	RDCR associé à la		% variation du RDCR	
	Borne basse	Borne haute	Min	Max
Valeur utilité CR	73 056	57 547	11,9%	-11,9%
Coûts défaillance organes par cycle	68 622	60 139	6,2%	-7,1%
Valeur utilité PR/NR	61 680	67 329	-4,4%	4,4%
Décrément d'utilité hémodialyse	66 159	61 291	2,7%	-5,0%
Coûts admin DVCd (Cycles 1-2)	62 949	65 813	-2,3%	2,2%
Coûts admin VCd	65 764	62 997	2,1%	-2,2%
Coûts admin DVCd (Cycles 3-6)	63 038	65 723	-2,1%	2,0%
Décrément utilité lié aux défaillances d'organes	64 374	62 577	0,0%	-2,9%
Poids moyen (Kg)	65 253	63 531	1,3%	-1,3%
Coûts admin DVCd (Cycles 7+)	63 646	65 115	-1,2%	1,1%
Décrément utilité lié aux 2L Tx	65 092	63 685	1,1%	-1,1%
Coûts de suivi 1L FDT	63 758	65 003	-1,0%	1,0%
Coûts de suivi Off Tx	63 851	64 910	-0,8%	0,8%

Valeur utilité VGPR	64 102	64 662	-0,4%	0,4%
Coûts de fin de vie	64 436	64 325	0,1%	-0,1%
Coûts de suivi 1L Tx	64 333	64 429	-0,1%	0,1%
Surface corporelle (m2)	64 380	64 381	0,0%	0,0%
Age à l'inclusion (années)	64 381	64 381	0,0%	0,0%
Proportion d'hommes	64 381	64 381	0,0%	0,0%

Source : dossier industriel, septembre 2021

5. Eléments complémentaires de l'analyse d'impact budgétaire

5.1. Choix structurants de l'analyse d'impact budgétaire

Tableau 33. Présentation des options thérapeutiques recensées dans le cadre des études EMN23 et A+A

Options thérapeutiques	Taux d'utilisation en pratique courante en France	
	Etude EMN23 (2010-2018) (n=290)	Etude A+A (n=130)
VCd	49,2%	39%
VMd	1,1%	20%
Md	24,0%	12%
Vd	4,5%	9%
Rd	0,6%	3%
GCSH	0,6%	4%
VRd	0%	14%
Daratumumab	0%	0,9%
Autre protocole	0%	2%

V : bortezomib, C : cyclophosphamide, d : dexaméthasone, M : melphalan, R : lenalidomide, GCSH : greffe de cellules souches hématopoïétiques.

Source : rapport technique de l'industriel, septembre 2021

5.2. Mesure et valorisation des coûts

Tableau 34. Postes de coûts pris en compte et sources des données

Poste de coûts	Sources
Coûts d'acquisition des médicaments	Base des médicaments et informations tarifaires (Assurance Maladie)
Coûts d'administration	GHM « 28Z07Z Chimiothérapie pour tumeur, en séances » ATIH, tarifs GHS 2021
Coût des co-médications	Base des médicaments et informations tarifaires (Assurance Maladie)
Coûts de transport	Rapport des comptes de la sécurité sociale sur les dépenses de transport et leur disparités régionales (2016)
Coûts de la prise en charge des EI	ATIH, tarifs GHS 2021
Coûts de suivi des patients	Consultations médicales, actes de biologie/imagerie Ameli, CCAM, NABM
Coûts de traitements de la ligne de traitement ultérieure	Coût d'acquisition des médicaments Coût d'administration
Coûts de fin de vie	ATIH, tarifs GHS 2021 Littérature

Source : dossier industriel, septembre 2021

Tableau 35. Détail des coûts de traitements

Proto- cole	Traitement	Posologie	Nombre de jours par cycle	Condi- tionne- ment	Prix uni- taire TTC	Coût traite- ment /cycle	Coût adm /cycle	Coût total /cycle
Md	Melphalan	10 mg/m ²	4	50	111,64 €	89,31 €	-	202,35 €
	Dexametha- sone	40 mg	4	10	282,60 €	113,04 €	-	
VMd	Bortezomib	1,3 mg/m ²	4	10 ml	319,73 €	1 276,92 €	1 595,07 €	2 130,37 €
	Melphalan	10 mg/m ²	4	50	111,64 €	89,31 €	-	
	Dexametha- sone	40 mg	4	10	282,60 €	113,04 €	-	
38VCd	Bortezomib	1,3 mg/m ²	4	10 ml	319,73 €	1 276,92 €	1 595,07 €	2 999,24 €
	Cyclophos- phamide	300 mg/m ²	4	50	14,80 €	14,21 €	-	
	Dexametha- sone	40 mg	4	10	282,60 €	113,04 €	-	
DVCd	Daratu- mumab	1800 mg	4	15 ml	4 459,73 €	17 838,92 €	1 595,07 €	19 433,99 €
	Bortezomib	1,3 mg/m ²	4	10 ml	319,73 €	1 276,92 €	1 595,07 €	
	Cyclophos- phamide	300 mg/m ²	4	50	14,80 €	14,21 €	-	
	Dexametha- sone	40 mg	4	10	282,60 €	113,04 €	-	

Source : dossier industriel, septembre 2021

Tableau 36. Coût d'administration des traitements

Tarifs GHS 2021	Public	Privé
GHM 28Z07Z Chimiothérapie pour tumeur, en séances		
Effectif (%)	2 107 664 (73,4%)	763 920 (26,6%)
Tarif GHM 2021	415,56 €	321,38 €
Honoraires (ENC privé 2018 actualisé en 2021)		31,06 €
Tarif pondéré public/privé 2021	398,77 €	
Tarif pondéré public/privé 2021 intégrant le coût de transport	507,84 €	

Source : dossier industriel, septembre 2021

Tableau 37. Durées de traitement moyennes et maximales appliquées dans le modèle

Traitement	Durée de traitement	En mois	En nombre de cycles
DVCd	Moyenne	15,015	16,32
	Maximale	24,000	24,00

VCd	Moyenne	4,361	4,74
	Maximale	6,000	6,00
Md	Médiane	~4,600	5,00
	Maximale	9,000	9,00
VMd	Médiane	5,520	6,00
	Maximale	8,000	8,00

Source : dossier industriel, septembre 2021

Tableau 38. Détail des coûts de co-médications

Pro- to- cole	Traitement	Po- solo- gie	Nombre de jours par cycle	Condi- tionne- ment	Prix unitaire TTC	Coût du traite- ment	Coût trai- tement /cycle	Coût to- tal /cycle
Md	sulfamethoxazole 800 mg + trimethoprime 160 mg	960 mg	12	10	1,78 €	2,81 €	3,37 €	3,37 €
VMd	sulfamethoxazole 800 mg + trimethoprime 160 mg	960 mg	12	10	1,78 €	2,81 €	3,37 €	51,48 €
	Valaciclovir	500 mg	56	10	7,56 €	8,59 €	48,10 €	
VCd	sulfamethoxazole 800 mg + trimethoprime 160 mg	960 mg	12	10	1,78 €	2,81 €	3,37 €	51,48 €
	Valaciclovir	500 mg	56	10	7,56 €	8,59 €	48,10 €	

Source : dossier industriel, septembre 2021

Tableau 39. Estimation du coût du transport

	Nombre de transports ef- fectués en 2015	Montants rem- boursés en 2015	Coût moyen d'un trajet	Coût de transport (aller- simple) €, 2015	Coût de transport (aller- simple) €, 2021	Coût de transport (aller-re- tour) €, 2021
Ambulances	14 547 132	1 321 738 525 €	90,90 €	53,24 €	54,54 €	109,07 €
VSL	20 860 009	684 841 667 €	32,80 €			
Taxis conventionné	27 919 779	1 366 326 774 €	48,90 €			

Source : dossier industriel, septembre 2021

Tableau 40. Synthèse des fréquences et coûts des examens de suivi

Examen	Proportion de patients	Fréquence par cycle pendant le traitement	Fréquence par cycle en mainte- nance (DVCd uni- quement)	Fré- quence par cycle post-trai- tement	Coût
--------	---------------------------	--	---	---	------

Consultations					
Consultation hématologue	92%	1,00	1,00	0,33	29,00 €
Consultation généraliste	73%	1,00	1,00	0,33	22,00 €
Actes techniques					
Radiographie pulmonaire	69%	0,17	0,17	0,17	23,64 €
Echographie abdominale (mesure foie et rate)	65%	0,17	0,08	0,08	53,02 €
Electromyogramme (EMG)	49%	Seulement au diagnostic	Seulement au diagnostic	Seulement au diagnostic	- €
Echographie cardiaque (mesure septum inter ventriculaire en diastole)	100%	0,17	0,08	0,08	95,49 €
ECG	100%	0,33	0,33	0,33	13,26 €
IRM cardiaque	70%	0,17	0,08	0,08	185,26 €
Holter ECG	53%	0,17	0,08	0,08	185,95 €
Biopsie glandes salivaires accessoires	71%	Seulement au diagnostic	Seulement au diagnostic	Seulement au diagnostic	32,88 €
Biopsie graisse sous-cutanée	35%	Seulement au diagnostic	Seulement au diagnostic	Seulement au diagnostic	24,52 €
Myélogramme	88%	0,08	0,08	0,08	8,60 €
Examens biologiques					
Dosage chaînes légères libres sériques circulantes	100%	0,50	1,00	0,33	15,66 €
Electrophorèse des protéines sériques	100%	0,50	1,00	0,33	13,50 €
Electrophorèse des protéines urinaires	100%	0,50	1,00	0,33	14,85 €
Troponine	99%	0,58	1,00	0,33	17,01 €
Peptides natriurétiques (BNP, NT-proBNP)	99%	0,58	1,00	0,33	17,55 €
Facteur X coagulation	55%	0,33	1,00	0,33	6,75 €
Ferritinémie	80%	0,33	0,50	0,50	6,48 €
LDH	94%	0,58	1,00	0,33	1,89 €
Uricémie	78%	1,00	1,00	0,33	1,62 €
Créatininémie	100%	1,50	1,00	0,33	1,62 €
Protidémie	100%	1,00	1,00	0,33	1,62 €
Albuminémie	100%	1,00	1,00	0,33	1,62 €
Ionogramme sanguin complet	100%	1,50	0,08	0,33	5,94 €
Protéinurie	97%	0,50	1,00	0,33	1,62 €

ECBU					16,20 €
Bilan hépatique (Gamma GT)	100%	1,00	1,00	0,33	1,62 €
Bilan hépatique (phosphatase alcaline)	100%	1,00	1,00	0,33	1,62 €
ASAT	100%	1,00	1,00	0,33	1,62 €
ALAT	100%	1,00	1,00	0,33	1,62 €
Bilirubine	100%	1,00	1,00	0,33	2,16 €
NFS	100%	1,50	1,00	0,33	6,75 €
Test coagulation	96%	0,50	1,00	0,33	11,34 €
Clairance créatinine	100%	1,50	1,00	0,33	8,10 €
Beta 2 microglobuline	77%	0,33	0,17	0,17	8,10 €
Supplément					9,72 €

Source : dossier industriel, septembre 2021

Tableau 41. Coûts des EI de grade 3-4

EI	GHM associés	Coût total pondéré public/privé en € 2021	Coût total en € 2021 y compris coût de transport
Insuffisance cardiaque	05M092, 05M093, 05M09T, 05M091, 05M094	1 790,77 €	1 899,84 €
Diarrhée	06K04J, 06M03T, 06M032, 06M033, 06M031, 06K02Z, 06M034, 06K05J	784,28 €	893,35 €
Œdème périphérique	23M20Z, 23M20T	832,47 €	941,54 €
Hypokaliémie	10M16T, 10M163, 10M161	1 010,79 €	1 119,86 €
Lymphopénie	16M091, 16M093, 16M09T	1 806,57 €	1 915,64 €
Neutropénie	16M091, 16M092, 16M093, 16M09T	1 806,57 €	1 915,64 €
Pneumonie	04M053, 04M05T, 04M052, 04M051, 04M054	1 679,82 €	1 788,89 €
Syncope	05M05T, 05M051, 05M052, 05M053, 05M054	818,81 €	927,88 €
Thrombocytopénie	16M134, 16M131, 16M13T, 16M132, 16M133	1 343,59 €	1 452,66 €
Anémie	16M11T, 16M114, 16M112, 16M113, 16M111	1 137,99 €	1 247,06 €
Neuropathie périphérique sensorielle	01M11T, 01M113, 01M114	1 525,80 €	1 634,87 €
Fatigue	23M20T, 23M20Z	794,41 €	903,48 €
Pyrexie	18M021, 18M04T, 18M043, 18M041, 18M042	927,17 €	1 036,24 €
Insomnie	01M331, 01M334, 01M333	705,82 €	814,89 €

Tableau 42. Coûts par cycle des protocoles de traitements ultérieurs

Protocoles	Coût total protocole/cycle (€)	% après DVCd	% après VCd, Md ou VMd	Durées moyennes de traitement (j)
Daratumumab + Dexaméthasone + Lénalidomide	8 857,59 €	0%	10%	184
D-Vd	11 067,74 €	0%	6%	132
Daratumumab	8 745,30 €	0%	17%	157,68
Lenalidomide + Dexaméthasone	353,05 €	8%	4%	81,57
Pomalidomide + dexaméthasone	506,69 €	8%	4%	152,5
Melphalan	81,94 €	54%	18%	3,85
VCd	2 705,01 €	0%	10%	139,73
Md	195,21 €	4%	4%	145
bortezomib	2 469,12 €	4%	2%	171,33
Daratumumab + Pomalidomide + Dexaméthasone	9 080,75 €	0%	3%	277
Bortezomib + dexaméthasone + lenalidomide	2 808,86 €	0%	3%	199
Dexaméthasone + ixazomib + lenalidomide	3 848,00 €	0%	2%	35
Lenalidomide	170,49 €	4%	1%	35,5
Daratumumab + pomalidomide	8 967,71 €	4%	1%	180,5
Daratumumab + lenalidomide	8 744,55 €	0%	1%	425
Carfilzomib + dexaméthasone + doxycycline	6 059,02 €	0%	1%	190
Doxycycline	6,66 €	4%	0%	65
Cyclophosphamide + méthylprednisolone	124,23 €	4%	0%	113
Dexaméthasone + lenalidomide + melphalan	256,09 €	0%	1%	69
Cyclophosphamide + dexaméthasone	130,47 €	0%	1%	70
Daratumumab + prednisone	8 577,79 €	0%	1%	134
Isatuximab	Prix non publié	0%	1%	286

Lenalidomide + clarithromycine	189,03 €	0%	1%	50
Daratumumab + venetoclax	14 130,38 €	0%	1%	62
VMd	2 131,46 €	0%	1%	24
DVCd	7 563,50 €	0%	1%	169
Daratumumab+ dexamethasone	8 687,10 €	0%	5%	38,4
Daratumumab + bortezomib	11 043,18 €	0%	1%	147
Total pondéré		4 483,95 €	30 303,92 €	

Source : dossier industriel, septembre 2021

Tableau 43. Calcul des coûts liés à la fin de vie

	GHS	Séjours	%	Tarif 2021 (€)	Transport (€)	Coût (€) comprenant coût de transport
TOTAL						3 788,34 €
Hôpital						4 013,28 €
MCO 2018	23Z02	103 350	64,90%			3 942,77 €
MCO Public (DGF)	23Z02Z	79 388	77,00%	3 951,43 €	54,54 €	3 993,43 €
MCO Privé (OQN)	23Z02Z	23 971	23,00%	2 983,48 €	54,54 €	3 774,97 €
SSR 2018		1 034	8,40%			9 524,42 €
SSR Public (DAF)	2303A1 + 2303B1 + 2303C1	683	66,00%	10 153,06 €	54,54 €	10 015,42 €
SSR Privé (OQN)	2303A1 + 2303B1 + 2303C1	351	34,00%	7 970,46 €	54,54 €	8 568,00€
Autres						2 059,28 €
HAD	04-Soins palliatifs	13 581	4,90%	106,17 €		2 059,28 €
EHPAD			6,50%			22,00 €
Autre			15,40%			22,00 €

Source : dossier industriel, septembre 2021

Tableau 44. Description des coûts relatifs à chaque intervention considérée dans l'AIB

Postes de coûts	DVCd	VCd	VMd	Md
-----------------	------	-----	-----	----

Acquisition du produit	7 562,14 €	2 703,64 €	2 130,37 €	195,21 €
Administration du produit	398,77 € à chaque administration (4 par mois)	398,77 € à chaque administration (4 par mois)	398,77 € à chaque administration (4 par mois)	0,00 € (administration voie orale)
Transport aller-retour entre le domicile du patient et le centre hospitalier	109,07 €	109,07 €	109,07 €	109,07 €
Coûts de suivi	2 943,44 €/cycle pendant le traitement 1 665,36 €/cycle durant la maintenance 662,05 €/cycle après le traitement	1 323,41 €/cycle pendant le traitement 662,05 €/cycle après le traitement	1 323,41 €/cycle pendant le traitement 662,05 €/cycle après le traitement	1 323,41 €/cycle pendant le traitement 662,05 €/cycle après le traitement
Évènements indésirables	1 566,77 €	1 413,05 €	1 289,56 €	1 270,43 €
Traitements de ligne ultérieure	4 483,95 €	30 303,92 €	30 303,92 €	30 303,92 €
Fin de vie	3 605,64 €	3 605,64 €	3 605,64 €	3 605,64 €

Source : dossier industriel, septembre 2021

5.3. Présentation des résultats et exploration de l'incertitude

5.3.1. Résultats de l'analyse d'impact budgétaire

Tableau 45. Effectifs des populations prévalentes

Populations d'intérêt	Produit	Année 1	Année 2	Année 3	Cumul
Scénario SANS daratumumab					
Population prévalente	Md				
	VMd				
	VCd				
Scénario AVEC daratumumab					
Population prévalente	Md				
	VMd				
	VCd				
	DVCd				

Source : dossier industriel, septembre 2021

Impact budgétaire

Tableau 46 Scénarios sans et avec le daratumumab

	Années	Année 1	Année 2	Année 3	Cumul
Scénario SANS le daratumumab					
Coût des traitements	Md				
	Acquisition	████████	████████	████████	████████
	Co-médications	5 917 €	5 931 €	5 945 €	17 794 €
	Administration	- €	- €	- €	- €
	Suivi	752 727 €	754 534 €	756 345 €	2 263 606 €
	Événements indésirables	35 947 €	36 033 €	36 120 €	108 100 €
	Lignes ultérieures et fin de vie	1 029 484 €	1 062 345 €	1 089 916 €	3 181 745 €
	VMd				
	Acquisition	████████	████████	████████	████████
	Co-médications	52 190 €	52 315 €	52 440 €	156 945 €
	Administration	1 604 160 €	1 608 010 €	1 611 870 €	4 824 040 €
	Suivi	1 592 539 €	1 596 361 €	1 600 193 €	4 789 093 €
	Événements indésirables	178 197 €	178 625 €	179 054 €	535 877 €
	Lignes ultérieures et fin de vie	2 058 968 €	2 124 690 €	2 179 832 €	6 363 490 €
	VCd				
	Acquisition	████████	████████	████████	████████
	Co-médications	144 311 €	144 657 €	145 005 €	433 973 €
	Administration	4 435 707 €	4 446 353 €	4 457 024 €	13 339 083 €
	Suivi	5 190 082 €	5 202 538 €	5 215 024 €	15 607 644 €
	Événements indésirables	267 509 €	268 151 €	268 794 €	804 454 €
Lignes ultérieures et fin de vie	7 206 389 €	7 436 416 €	7 629 411 €	22 272 215 €	
TOTAL	████████	████████	████████	████████	
Scénario AVEC le daratumumab					
Coût des traitements	Md				
	Acquisition	████████	████████	████████	████████
	Co-médications	5 917 €	5 931 €	5 945 €	17 794 €
	Administration	- €	- €	- €	- €
	Suivi	752 727 €	754 534 €	756 345 €	2 263 606 €
	Événements indésirables	35 947 €	36 033 €	36 120 €	108 100 €
	Lignes ultérieures et fin de vie	1 029 484 €	1 062 345 €	1 089 916 €	3 181 745 €
	VMd				

Acquisition	██████████	██████████	██████████	██████████
Co-médications	52 190 €	52 315 €	13 110 €	117 615 €
Administration	1 604 160 €	1 608 010 €	402 967 €	3 615 138 €
Suivi	1 592 539 €	1 596 361 €	400 048 €	3 588 949 €
Événements indésirables	178 197 €	178 625 €	44 763 €	401 586 €
Lignes ultérieures et fin de vie	2 058 968 €	2 124 690 €	639 332 €	4 822 991 €
VCd				
Acquisition	██████████	██████████	██████████	██████████
Co-médications	103 079 €	41 331 €	10 357 €	154 768 €
Administration	3 168 362 €	1 270 386 €	318 359 €	4 757 107 €
Suivi	3 707 201 €	1 486 439 €	372 502 €	5 566 142 €
Événements indésirables	191 078 €	76 615 €	19 200 €	286 892 €
Lignes ultérieures et fin de vie	5 147 420 €	2 222 034 €	736 676 €	8 106 131 €
DVCd				
Acquisition	██████████	██████████	██████████	██████████
Co-médications	113 456 €	310 196 €	524 809 €	948 461 €
Administration	3 141 200 €	8 073 389 €	13 161 103 €	24 375 692 €
Suivi	5 053 125 €	16 900 678 €	31 577 701 €	53 531 504 €
Événements indésirables	96 499 €	241 826 €	387 851 €	726 177 €
Lignes ultérieures et fin de vie	43 794 €	440 045 €	1 073 231 €	1 557 070 €
TOTAL	██████████	██████████	██████████	██████████

Source : dossier industriel, septembre 2021

5.3.2. Analyses de sensibilité de l'analyse d'impact budgétaire

Tableau 47. Paramètres de l'AIB pris en compte dans l'analyse de sensibilité

Paramètres de l'AIB	Valeur de l'analyse de référence	Borne inférieure	Borne supérieure	Sources / hypothèses
Incidence amylose AL	0,0013%	0,0006%	0,0019%	IC 95%
DVCd durée Tx	15,02	14,25	15,78	IC 95%
VCd durée Tx	4,36	4,20	4,53	IC 95%
Md durée Tx	4,60	3,68	5,52	+/- 20%
VMd durée Tx	5,52	4,42	6,62	+/- 20%
Poids corporel	73,4	71,75	73,40	IC 95%
Surface corporelle	1,84	1,82	1,84	IC 95%

Coût unitaire Daratumumab	4 460 €	3 568 €	5 352 €	+/- 20%
Coût unitaire Cyclophosphamide	15 €	12 €	18 €	+/- 20%
Coût unitaire bortezomib	319 €	255 €	383 €	+/- 20%
Coût unitaire Dexaméthasone	283 €	226 €	339 €	+/- 20%
Coût unitaire Melphalan	112 €	89 €	134 €	+/- 20%
Coût administration SC	508 €	406 €	609 €	+/- 20%
Coût - Insuffisance cardiaque	1 900 €	1 520 €	2 280 €	+/- 20%
Coût -Diarrhée	893 €	715 €	1 072 €	+/- 20%
Coût -Œdème périphérique	942 €	753 €	1 130 €	+/- 20%
Coût -Hypokaliémie	1 120 €	896 €	1 344 €	+/- 20%
Coût -Lymphopénie	1 916 €	1 533 €	2 299 €	+/- 20%
Coût -Neutropénie	1 916 €	1 533 €	2 299 €	+/- 20%
Coût -Pneumonie	1 789 €	1 431 €	2 147 €	+/- 20%
Coût -Syncope	928 €	742 €	1 113 €	+/- 20%
Coût -Thrombocytopénie	1 453 €	1 162 €	1 743 €	+/- 20%
Coût -Anémie	1 247 €	998 €	1 496 €	+/- 20%
Coût -Neuropathie périphérique sensorielle	1 635 €	1 308 €	1 962 €	+/- 20%
Coût -Fatigue	903 €	723 €	1 084 €	+/- 20%
Coût -Pyrexie	1 036 €	829 €	1 243 €	+/- 20%
Coût -Insomnie	815 €	652 €	978 €	+/- 20%
Visite hématologue (incluant coûts transport)	138 €	110 €	166 €	+/- 20%
Visite médecin généraliste (incluant coûts transport)	131 €	105 €	157 €	+/- 20%
Radiographie pulmonaire	24 €	19 €	28 €	+/- 20%
Echographie abdominale	53 €	42 €	64 €	+/- 20%
Echographie cardiaque	95 €	76 €	115 €	+/- 20%
ECG	13 €	11 €	16 €	+/- 20%
IRM cardiaque	185 €	148 €	222 €	+/- 20%
Holter ECG	186 €	149 €	223 €	+/- 20%
Myélogramme	9 €	7 €	10 €	+/- 20%
Dosage chaînes légères libres circulantes	16 €	13 €	19 €	+/- 20%
Electrophorèse protéines sériques	14 €	11 €	16 €	+/- 20%
Electrophorèse protéines urinaires	15 €	12 €	18 €	+/- 20%
Dosage troponine	17 €	14 €	20 €	+/- 20%
Peptides natriurétiques (BNP, NT-proBNP)	18 €	14 €	21 €	+/- 20%
Facteur X coagulation	7 €	5 €	8 €	+/- 20%

Ferritinémie	6 €	5 €	8 €	+/- 20%
Dosage LDH	2 €	2 €	2 €	+/- 20%
Uricémie	2 €	1 €	2 €	+/- 20%
Créatinine	2 €	1 €	2 €	+/- 20%
Protidémie	2 €	1 €	2 €	+/- 20%
Albuminémie	2 €	1 €	2 €	+/- 20%
Ionogramme sanguin complet	6 €	5 €	7 €	+/- 20%
Protéinurie	2 €	1 €	2 €	+/- 20%
Gamma GT	2 €	1 €	2 €	+/- 20%
Phosphatase alcaline	2 €	1 €	2 €	+/- 20%
ASAT	2 €	1 €	2 €	+/- 20%
ALAT	2 €	1 €	2 €	+/- 20%
Bilirubine	2 €	2 €	3 €	+/- 20%
NFS	7 €	5 €	8 €	+/- 20%
Test coagulation	11 €	9 €	14 €	+/- 20%
Clairance créatinine	8 €	6 €	10 €	+/- 20%
Beta 2 microglobuline	8 €	6 €	10 €	+/- 20%
Forfait additionnel	10 €	8 €	12 €	+/- 20%
Coût lignes ultérieures – DVCd	4 484 €	3 587 €	5 381 €	+/- 20%
Coût lignes ultérieures – non-DVCd	30 304 €	24 243 €	36 365 €	+/- 20%
Coûts de fin de vie	3 606 €	2 885 €	4 327 €	+/- 20%
% DVCd nécessitant lignes ultérieures	50%	40%	60%	+/- 20%
% DVCd en fin de vie	0%	0%	0%	+/- 20%
% VCd nécessitant lignes ultérieures	50%	40%	60%	+/- 20%
% VCd en fin de vie	0%	0%	0%	+/- 20%
% Md nécessitant lignes ultérieures (D-Vd et Rd composite)	50%	40%	60%	+/- 20%
% Md en fin de vie	0%	0%	0%	+/- 20%
% VMd nécessitant lignes ultérieures (D-Vd et Rd composite)	50%	40%	60%	+/- 20%
% VMd en fin de vie	0%	0%	0%	+/- 20%
DVCd – délai avant 2L (mois)	16,02	12,81	19,22	+/- 20%
VCd - délai avant 2L (mois)	11,30	9,04	13,56	+/- 20%
Md - délai avant 2L (mois)	11,30	9,04	13,56	+/- 20%
VMd - délai avant 2L (mois)	11,30	9,04	13,56	+/- 20%

Source : dossier industriel, septembre 2021

Tableau 48. Analyses en scénario réalisées

Paramètres	Analyse de référence	N°	Analyses en scénario	Justification de l'option alternative testée
Coût d'acquisition du daratumumab		1	Prix inférieur -5%	Guide méthodologique de la HAS
		2	Prix inférieur -15%	
		3	Prix inférieur -35%	
		4	Prix supérieur +5%	
Événements indésirables	Prise en compte des coûts liés aux EI	5	Exclusion des coûts liés aux EI	Mesurer l'impact de l'exclusion de ce type de coûts
Répartition des parts de marché et de la population cible	Cf. tableau de synthèse	6	Cf. Tableau 49	Guide méthodologique de la HAS
		7	Cf. Tableau 50	
		8	Cf. Tableau 51	
Modélisation des lignes ultérieures	Prise en compte des coûts liés aux lignes ultérieures	9	Exclusion des coûts liés aux lignes ultérieures	Mesurer l'impact de l'exclusion de ce type de coûts
	Prise en compte de données de mortalité spécifiques aux traitements	10	Prise en compte de la même mortalité pour tous les traitements	

Source : dossier industriel, septembre 2021

Tableau 49. Parts de marché AVEC daratumumab – scénario 6

Scénario AVEC daratumumab	2022	2023	2024
Part de marché Md (%)			
Part de marché VMd (%)			
Part de marché VCd (%)			
Part de marché DVCd (%)			
Total			

Source : dossier industriel, septembre 2021

Tableau 50. Parts de marché AVEC daratumumab – scénario 7

Scénario AVEC daratumumab	2022	2023	2024
Part de marché Md (%)			
Part de marché VMd (%)			
Part de marché VCd (%)			
Part de marché DVCd (%)			
Total			

Source : dossier industriel, septembre 2021

Tableau 51. Parts de marché AVEC daratumumab – scénario 8

Scénario AVEC daratumumab	2022	2023	2024
Part de marché Md (%)			
Part de marché VMd (%)			
Part de marché VCd (%)			
Part de marché DVCd (%)			
Total			

Source : dossier industriel, septembre 2021

Tableau 52. Résultats de l'analyse déterministe

Paramètres de l'AIB	Résultat borne basse	Résultat borne haute	Variation à la baisse	Variation à la hausse
Incidence amylose AL			-54,7 %	58,3 %
Coût Daratumumab			-12,3 %	15,9 %
Durée traitement DVCd			-7,5 %	4,2 %
Coût consultation hématologue (incluant coûts de transport)			-3,7 %	7,3 %
Délai avant 2L - DVCd			-6,1 %	1,8 %
Coût lignes ultérieures – non DVCd			3,8 %	-0,1 %
% VCd nécessitant lignes ultérieures			3,6 %	0,1 %
Coût administration			0,2 %	3,4 %
Délai avant 2L - VCd			2,8 %	5,8 %
Durée traitement VCd			2,3 %	1,4 %
Délai avant 2L - VMd			1,9 %	2,8 %
Durée traitement VMd			2,2 %	1,5 %
% VMd nécessitant lignes ultérieures (D-Vd et Rd composite)			2,0 %	1,6 %
Coût bortezomib			1,6 %	2,0 %
Coût lignes ultérieures - DVCd			1,7 %	2,0 %

% DVCd nécessitant lignes ultérieures	██████	██████ €	1,7 %	2,0 %
Coût fin de vie	██████	██████ €	1,8 %	1,9 %
Coût Dexamethasone	██████	██████	1,8 %	1,8 %
Coût -Lymphopénie	██████ ██████	██████ ██████	1,8 %	1,8 %
Coût -Pneumonie	██████	██████	1,8 %	1,8 %

Table des annexes

Annexe 1.	Documents supports	70
Annexe 2.	Échange technique avec l'industriel	71

Annexe 1. Documents supports

L'analyse critique évalue la recevabilité de l'évaluation économique au regard du guide méthodologique en vigueur (HAS, 2020).

L'analyse critique est fondée sur les documents transmis par l'industriel à la HAS :

- Rapport de présentation en vue d'une soumission à la CEESP (9/09/2021)
- Rapport technique Efficience (9/09/2021)
- Rapport technique Impact budgétaire (9/09/2021)

Version électronique du modèle économique au format Excel

- Efficience (9/09/2021)
- Impact budgétaire (9/09/2021)

Des documents complémentaires ont également été fournis dans le dossier :

- Rapport soumis à la Commission de la transparence
- Bibliographies du rapport de présentation et des rapports techniques

Annexe 2. Échange technique avec l'industriel

Ce dossier n'a pas fait l'objet d'un échange technique.

À la suite du projet d'avis validé le 15 février 2022 l'industriel a souhaité présenter ses commentaires lors d'une audition qui a eu lieu le 15 mars 2022.

Table des illustrations et des tableaux

Table des figures

Figure 1 Structure du modèle	35
------------------------------	----

Table des tableaux

Tableau 1. Synthèse des réserves sur l'étude d'efficience	7
Tableau 2. Synthèse des réserves sur l'étude d'impact budgétaire	7
Tableau 3. Contexte administratif*	8
Tableau 4. Contexte clinique	8
Tableau 5. Essais cliniques en cours (source : dossier du laboratoire)	9
Tableau 6 Caractéristiques des patients de l'essai ANDROMEDA et des patients français de l'étude EMN23	34
Tableau 7 Distribution des patients dans chaque niveau de réponse hématologique et proportion de patients décédés à chaque cycle de traitement dans l'essai ANDROMEDA	35
Tableau 8 Synthèse des fonctions paramétriques utilisées pour extrapoler la SG	36
Tableau 9. Incidence des événements indésirables de grade 3-4 avec une fréquence supérieure ou égale à 5%	36
Tableau 10 Durées de traitement moyennes et maximales appliquées dans le modèle	36
Tableau 11 Proportion de patients en vie et sous traitement à chaque cycle du modèle	37
Tableau 12 Taux de complétion des questionnaires EQ-5D-5L dans l'essai ANDROMEDA	37
Tableau 13 Score d'utilité EQ-5D-5L selon le niveau de réponse hématologique, ensemble des questionnaires (essai ANDROMEDA)	38
Tableau 14 Score d'utilité EQ-5D-5L selon le niveau de réponse hématologique à 3 mois (essai ANDROMEDA)	38
Tableau 15. Décréments de QALY associés aux événements indésirables	38
Tableau 16. Détail des coûts de traitements	39
Tableau 17 Coûts d'administration des traitements	39
Tableau 18 Détail des coûts de co-médications	40
Tableau 19 Coûts des consultations médicales	40
Tableau 20 Coûts des actes biologiques inclus dans le suivi des patients	40
Tableau 21 : Coûts des actes techniques inclus dans le suivi des patients	42
Tableau 22 : Synthèse des fréquences et coûts des examens de suivi	42
Tableau 23 Coûts des EI de grade 3-4	44
Tableau 24 Coûts par cycle des protocoles de traitements ultérieurs	44
Tableau 25. Coût de l'hémodialyse	45

Tableau 26. Calcul des coûts liés à la fin de vie	46
Tableau 27 Ressources consommées, coûts unitaires et coûts par cycle	46
Tableau 28. Résultats actualisés des critères principaux de santé décomposés par état de santé, analyse de référence	47
Tableau 29. Résultats actualisés des critères principaux de santé décomposés par niveau de réponse hématologique, analyse de référence	48
Tableau 30. Coûts par poste pour chaque intervention comparée, sur la durée totale de la simulation	48
Tableau 31. Paramètres inclus dans les analyses de sensibilité déterministes et probabilistes	49
Tableau 32. Principales variables sources d'incertitude statistique	52
Tableau 33. Présentation des options thérapeutiques recensées dans le cadre des études EMN23 et A+A	54
Tableau 34. Postes de coûts pris en compte et sources des données	54
Tableau 35. Détail des coûts de traitements	55
Tableau 36. Coût d'administration des traitements	55
Tableau 37. Durées de traitement moyennes et maximales appliquées dans le modèle	55
Tableau 38. Détail des coûts de co-médications	56
Tableau 39. Estimation du coût du transport	56
Tableau 40. Synthèse des fréquences et coûts des examens de suivi	56
Tableau 41. Coûts des EI de grade 3-4	58
Tableau 42. Coûts par cycle des protocoles de traitements ultérieurs	59
Tableau 43. Calcul des coûts liés à la fin de vie	60
Tableau 44. Description des coûts relatifs à chaque intervention considérée dans l'AIB	60
Tableau 45. Effectifs des populations prévalentes	61
Tableau 46 Scénarios sans et avec le daratumumab	62
Tableau 47. Paramètres de l'AIB pris en compte dans l'analyse de sensibilité	63
Tableau 48. Analyses en scénario réalisées	66
Tableau 49. Parts de marché AVEC daratumumab – scénario 6	66
Tableau 50. Parts de marché AVEC daratumumab – scénario 7	66
Tableau 51. Parts de marché AVEC daratumumab – scénario 8	67
Tableau 52. Résultats de l'analyse déterministe	67

Références bibliographiques

- Andrade LF, Ludwig K, Goni JMR, Oppe M, de Pouvourville G. A French Value Set for the EQ-5D-5L. *Pharmacoeconomics*. 2020;38(4):413-25.
- Beusterien KM, Davies J, Leach M, Meiklejohn D, Grinspan JL, O'Toole A, et al. Population preference values for treatment outcomes in chronic lymphocytic leukaemia: a cross-sectional utility study. *Health Qual Life Outcomes*. 18 mai 2010;8:50.
- Brown RE, Hutton J, Burrell A. Cost effectiveness of treatment options in advanced breast cancer in the UK. *Pharmacoeconomics*. 2001;19(11):1091-102.
- Chevalier J, de Pouvourville G. Valuing EQ-5D using time trade-off in France. *Eur J Health Econ*. févr 2013;14(1):57-66.
- Duhamel S., Mohty D., et al. Incidence and Prevalence of Light Chain Amyloidosis: A Population-Based Study. *Blood*. 2017;130(Supplément 1):5577.
- Emin A, Rogers CA, Banner NR, Steering Group, UK Cardiothoracic Transplant Audit. Quality of life of advanced chronic heart failure: medical care, mechanical circulatory support and transplantation. *Eur J Cardiothorac Surg*. août 2016;50(2):269-73.
- Gavriatopoulou M, Musto P, Caers J, Merlini G, Kastiris E, van de Donk N, et al. European myeloma network recommendations on diagnosis and management of patients with rare plasma cell dyscrasias. *Leukemia*. sept 2018;32(9):1883-98.
- HAS. Choix méthodologiques pour l'évaluation économique à la HAS. 2020;118.
- Jaccard A, Bridoux F. Traitement de l'amylose AL. *Néphrologie & Thérapeutique*. 2019;15(S):115-21.
- Kastiris E, Leleu X, Arnulf B, Zamagni E, Cibeira MT, Kwok F, et al. Bortezomib, Melphalan, and Dexamethasone for Light-Chain Amyloidosis. *JCO*. 1 oct 2020;38(28):3252-60.
- Nafees B, Stafford M, Gavriel S, Bhalla S, Watkins J. Health state utilities for non small cell lung cancer. *Health Qual Life Outcomes*. 21 oct 2008;6:84.
- NCCN. Clinical Practice Guidelines in Oncology. Systemic Light Chain Amyloidosis. Version 2.2021. 2021.
- Palladini G, Dispenzieri A, Gertz MA, Kumar S, Wechalekar A, Hawkins PN, et al. New criteria for response to treatment in immunoglobulin light chain amyloidosis based on free light chain measurement and cardiac biomarkers: impact on survival outcomes. *J Clin Oncol*. 20 déc 2012;30(36):4541-9.
- Stein EM, Yang M, Guerin A, Gao W, Galebach P, Xiang CQ, et al. Assessing utility values for treatment-related health states of acute myeloid leukemia in the United States. *Health Qual Life Outcomes*. 21 sept 2018;16(1):193.
- Sullivan PW, Slejko JF, Sculpher MJ, Ghushchyan V. Catalogue of EQ-5D scores for the United Kingdom. *Med Decis Making*. déc 2011;31(6):800-4.
- Van Hout B, Janssen MF, Feng Y-S, Kohlmann T, Busschbach J, Golicki D, et al. Interim scoring for the EQ-5D-5L: mapping the EQ-5D-5L to EQ-5D-3L value sets. *Value Health*. août 2012;15(5):708-15.
- Wyld M, Morton RL, Hayen A, Howard K, Webster AC. A systematic review and meta-analysis of utility-based quality of life in chronic kidney disease treatments. *PLoS Med*. 2012;9(9):e1001307.

Abréviations et acronymes

AMM	Autorisation de mise sur le marché
Amylose AL	Amylose à chaînes légères
ASMR	Amélioration du service médical rendu
ATU	Autorisation temporaire d'utilisation
AV	Année de vie
CA	Chiffre d'affaires
CEESP	Commission d'évaluation économique et de santé publique
CR	<i>Complete response</i>
DVCd	Daratumumab-bortezomib-cyclophosphamide-dexamethasone
EI	Evènement indésirable
EMN	<i>European Myeloma Network</i>
ENC MCO	Etude nationale des couts médecine-chirurgie-obstétrique
EQ-5D-5L	<i>Euroqol 5 dimensions 5 levels</i>
GHM	Groupe homogène de malades
GHS	Groupe homogène de séjours
HAS	Haute Autorité de santé
HT	Hors taxes
IPC	Indice des prix à la consommation
IV	Intraveineux
Md	Melphalan-dexamethasone
MOD-PFS	<i>Major Organ Deterioration- Progression Free Survival</i>
NCCN	<i>National Comprehensive Cancer Network</i>
NR	<i>No response</i>
PR	<i>Partial response</i>
QALY	<i>Quality-adjusted life year</i> (i.e. année de vie pondérée par la qualité)
RDCR	Ratio différentiel coût-résultat
RTU	Recommandation temporaire d'utilisation
SC	Sous-cutané
SEM	Service évaluation des médicaments
SMR	Service médical rendu

TTC	Toutes taxes comprises
VCd	Bortezomib-cyclophosphamide-dexamethasone
VGPR	<i>Very good partial response</i>
VMd	Bortezomib-melphalan-dexamethasone

Retrouvez tous nos travaux sur
www.has-sante.fr

