

**UNIVERSITE TOULOUSE III PAUL SABATIER
FACULTE DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES**

ANNEE: 2019

THESES 2019 /TOU3 /2059

MEMOIRE DU DIPLOME D'ETUDES SPECIALISEES DE PHARMACIE
HOSPITALIERE

THESE

POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement par

Lise CABRIT

Née le 6 Juillet 1990, à Toulouse (31)

**EVALUATION MEDICO-ECONOMIQUE DU TRIOXYDE D'ARSENIC EN
TRAITEMENT DE PREMIERE INTENTION DES LEUCEMIES AIGUES
PROMYELOCYTAIRES**

Le 9 Octobre 2019, à Toulouse

Directeur de thèse et membre du jury :
Dr Florent PUISSET

JURY

Président
1er assesseur
2ème assesseur
3ème assesseur
4ème assesseur

Dr Philippe CESTAC
Dr Sarah BERTOLI
Dr Sarah DJABAROUTI
Pr Laurent MOLINIER
Pr Christian RECHER

MCU-PH CHU Toulouse
MCU-PH IUC-T Oncopôle
MCU-PH CHU Bordeaux
PU-PH CHU Toulouse
PU-PH IUC-T Oncopôle

PERSONNEL ENSEIGNANT
de la Faculté des Sciences Pharmaceutiques de l'Université Paul Sabatier
au 1^{er} janvier 2019

Professeurs Emérites

M. BENOIST H.	Immunologie
M. BERNADOU J.	Chimie Thérapeutique
M. CAMPISTRON G.	Physiologie
M. CHAVANT L.	Mycologie
M. MOULIS C.	Pharmacognosie
M. ROUGE P.	Biologie Cellulaire
M. SALLES B.	Toxicologie
M. SIE P.	Hématologie

Professeurs des Universités

Hospitalo-Universitaires

Mme AYYOUB M.	Immunologie
M. CHATELUT E.	Pharmacologie
Mme DE MAS MANSAT V.	Hématologie
M. FAVRE G.	Biochimie
Mme GANDIA P.	Pharmacologie
M. PARINI A.	Physiologie
M. PASQUIER C. (Doyen)	Bactériologie - Virologie
Mme ROQUES C.	Bactériologie - Virologie
Mme ROUSSIN A.	Pharmacologie
Mme SALLERIN B.	Pharmacie Clinique
M. VALENTIN A.	Parasitologie

Universitaires

Mme BARRE A.	Biologie
Mme BAZIARD G.	Chimie pharmaceutique
Mme BERNARDES-GÉNISSON V.	Chimie thérapeutique
Mme BOUTET E.	Toxicologie - Sémiologie
Mme COUDERC B.	Biochimie
M. CUSSAC D. (Vice-Doyen)	Physiologie
M. FABRE N.	Pharmacognosie
M. GAIRIN J-E.	Pharmacologie
Mme GIROD-FULLANA S.	Pharmacie Galénique
Mme MULLER-STAUMONT C.	Toxicologie - Sémiologie
Mme NEPVEU F.	Chimie analytique
M. SEGUI B.	Biologie Cellulaire
Mme SIXOU S.	Biochimie
M. SOUCHARD J-P.	Chimie analytique
Mme TABOULET F.	Droit Pharmaceutique
M. VERHAEGHE P.	Chimie Thérapeutique

Maîtres de Conférences des Universités

Hospitalo-Universitaires		Universitaires	
M. CESTAC P. (*)	Pharmacie Clinique	Mme ARELLANO C. (*)	Chimie Thérapeutique
Mme JUILLARD-CONDAT B.	Droit Pharmaceutique	Mme AUTHIER H.	Parasitologie
M. PUISSET F.	Pharmacie Clinique	M. BERGE M. (*)	Bactériologie - Virologie
Mme ROUZAUD-LABORDE C.	Pharmacie Clinique	Mme BON C.	Biophysique
Mme SERONIE-VIVIEN S (*)	Biochimie	M. BOUJILA J. (*)	Chimie analytique
Mme THOMAS F. (*)	Pharmacologie	M. BROUILLET F.	Pharmacie Galénique
		Mme CABOU C.	Physiologie
		Mme CAZALBOU S. (*)	Pharmacie Galénique
		Mme CHAPUY-REGAUD S.	Bactériologie - Virologie
		Mme COLACIOS C.	Immunologie
		Mme COSTE A. (*)	Parasitologie
		M. DELCOURT N.	Biochimie
		Mme DERA EVE C.	Chimie Thérapeutique
		Mme ECHINARD-DOUIN V.	Physiologie
		Mme EL GARAH F.	Chimie Pharmaceutique
		Mme EL HAGE S.	Chimie Pharmaceutique
		Mme FALLONE F.	Toxicologie
		Mme FERNANDEZ-VIDAL A.	Toxicologie
		Mme HALOVA-LAJOIE B.	Chimie Pharmaceutique
		Mme JOUANJUS E.	Pharmacologie
		Mme LAJOIE-MAZENC I.	Biochimie
		Mme LEFEVRE L.	Physiologie
		Mme LE LAMER A-C.	Pharmacognosie
		M. LEMARIE A.	Biochimie
		M. MARTI G.	Pharmacognosie
		Mme MIREY G. (*)	Toxicologie
		Mme MONFERRAN S.	Biochimie
		M. OLICHON A.	Biochimie
		Mme REYBIER-VUATTOUX K. (*)	Chimie Analytique
		M. SAINTE-MARIE Y.	Physiologie
		M. STIGLIANI J-L.	Chimie Pharmaceutique
		M. SUDOR J. (*)	Chimie Analytique
		Mme TERRISSE A-D.	Hématologie
		Mme TOURRETTE-DIALLO A. (*)	Pharmacie Galénique
		Mme VANSTEELANDT M.	Pharmacognosie
		Mme WHITE-KONING M. (*)	Mathématiques

(*) Titulaire de l'habilitation à diriger des recherches (HDR)

Enseignants non titulaires

Assistants Hospitalo-Universitaires		Assistant Associé des Universités	
Mme LARGEAUD L.	Immunologie	Mme MARTINI H	Physiologie
M. MOUMENI A.	Biochimie		
M. METSU D.	Pharmacologie		
Mme PALUDETTO M.N.	Chimie thérapeutique		
M. PAGES A.	Pharmacie Clinique		
Mme SALABERT A.S	Biophysique		

REMERCIEMENTS

A Monsieur le Docteur Philippe CESTAC,

Je suis honorée que vous ayez accepté la présidence de cette soutenance de thèse. Vous qui œuvrez avec bienveillance à la défense et à la formation des internes, veuillez trouver ici le témoignage de toute ma considération et de mon profond respect.

A Monsieur le Docteur Florent PUISSET,

Merci de m'avoir accompagnée, encadrée et dirigée tout au long de ce travail. Merci pour ta disponibilité et tes précieux conseils. Je tiens également à te remercier pour ton investissement dans la formation des internes.

A Madame le Docteur Sarah BERTOLI,

Je suis touchée et honorée de votre présence dans ce jury. Que mes remerciements les plus sincères vous soient exprimés par ce travail.

A Madame le Docteur Sarah DJABAROUTI,

Je vous remercie de votre participation à ce jury de thèse.

A Monsieur le Professeur Laurent MOLINIER,

Je suis très honorée que vous ayez accepté de juger ce travail, veuillez trouver ici le témoignage de tout mon respect.

A Monsieur le Professeur Christian RECHER,

Je tiens particulièrement à vous remercier d'avoir proposé ce sujet de travail. Je vous remercie de nous faire l'honneur de siéger à cette thèse, et d'accepter de juger ce travail. Soyez assuré de ma considération et de mon plus profond respect.

A Monsieur le Docteur Arnaud PAGES,

Je ne te remercierai jamais assez pour l'aide précieuse que tu m'as apporté tout au long de ce travail. Mille merci pour ta pédagogie, tes conseils et ton efficacité.

A Pierre-Luc MOUCHEL, merci de ton aide pour le recueil de ces nombreuses données et de ton enthousiasme pour ce travail.

A toutes les équipes avec qui j'ai eu le plaisir de travailler,

A tous les pharmaciens, à tous les préparateurs en pharmacie, les médecins, les cadres de santé que j'ai rencontré tout au long de mon internat sur Bordeaux, Purpan, Pau puis Rangueil. Merci pour tout ce que vous m'avez appris pendant ces quatre années.

A mes copains d'internat,

Grâce à vous ces années resterons pleines de bons souvenirs ! Stephy la plus matinale des colocs, Juju la plus globetrotteuse des colocs, Paupiette la plus runneuse des colocs. Mais aussi Ruben, Juliette, Coco, Sol, Adeline, Thibaut, FLL, Chavert, Sara, Julien, Claraz, Tribaude, J-B, Margaux, Vanessa, CMig, Danette, Laura, Monpy, Iris, Marie, Alix, Hélène.

Damien, merci pour tous tes conseils, je les écoute toujours avec attention. Je te remercie surtout d'avoir changé ma vie, juste en m'invitant à manger des crêpes !

Aux copines volleyeuses,

Anouch, Dede, Causse, Chachou, Lorraine, Lucie, Sabine, Stephy et bien sur nos coach Flo et Ade. A notre amitié si évidente, qui dure malgré les distances !

Aux biches,

Manoune, merci pour ta terrasse, ton bon vin et surtout pour tout le reste. Et merci à Vicky, parce-ce-que c'est aussi ta terrasse. Irène, depuis les couloirs du lycée, rien n'a changé. Lison, merci de porter mon eau quand je ne peux plus grimper le GR20. Ombeline et Taliche, merci pour cette histoire d'acide folique dont on se souviendra toujours ! Carmen, merci de ne m'avoir jamais fait le « regard de Carmen » sans un grand sourire en suivant. Manon Laborde sans le « s », merci de parler plus fort que moi. Mario, merci d'être là, t'es vraiment la plus... or-ga-ni-sée. July, merci pour ton déhanché sur « single lady », je pense à toi à chaque fois.

Il paraît qu' «On a les amis qu'on mérite». J'aime me dire que je mérite de vous avoir toutes comme amies.

Aux amis de longue date,

Je suis ravie que vous soyez présents pour partager ce moment. Laetitia et Marie, les petites voisines de l'avenue de Savoie ont bien grandi. Manu, Marine, Clémence, Camille, Tiphaine, Caro, et toutes les autres. Merci pour ces années sportives qui restent de si doux souvenirs. Les copains de Berthelot Alexis, Aubin, François, Lucas, Margot. Merci pour ces années lycée qui n'ont pas été tristes.

A mon Mimi,

Toi et ton pays basque chéri, vous avez chamboulé ma vie. J'ai hâte de vivre avec toi tout ce bonheur qui nous attend. Merci aussi à toute la famille Arrabit pour votre accueil et tous ces beaux moments partagés, eskerrik asko.

A ma famille,

A mes cousins, merci d'avoir essayé de suivre mes études toutes ces années. Notez le, cette fois, elles sont terminées !

A mes oncles et tantes, merci de perpétuer ces moments en famille si chaleureux.

A mes grands-parents, je garde précieusement tous les souvenirs d'enfance et les tendres moments partagés avec vous au fond de mon cœur. A Roro, notre 3^{ème} grand-père, j'espère que l'on dansera encore ensemble pour fêter cette thèse !

A lolo, je suis très fière de ma sœur écolo, bosseuse, drôle et si attentive aux autres. Merci pour ton soutien et tes conseils depuis la P1 ! Tu es la grande sœur la plus géniale du monde ! Merci lolo. Dien, mon beauf d'amour, merci pour ton enthousiasme de tous les jours. Je compte sur toi pour cette soirée de thèse !

A mes chers parents, merci de m'avoir permis de poursuivre ces études, tout en me rappelant toujours la chance j'avais. Merci pour votre soutien permanent et si apaisant. Mon cœur est rempli d'amour et de reconnaissance pour vous.

TABLE DES MATIERES

TABLE DES ILLUSTRATIONS.....	10
LISTE DES TABLEAUX	10
LISTE DES ABBREVIATIONS	11
INTRODUCTION	13
I. Prise en charge de la leucémie aigue promyélocytaire	14
A. Epidémiologie.....	14
B. Physiopathologie	16
1. Hématopoïèse normale	16
2. La leucémie aigue promyélocytaire.....	16
C. La démarche diagnostique	20
1. Diagnostic	20
2. Les classifications des LAM	21
D. Evaluation du risque.....	23
E. Stratégies de prise en charge thérapeutique.....	23
1. Prise en charge en urgence	24
2. Les recommandations internationales.....	25
3. Suivi des patients.....	30
4. Prise en charge de la rechute	32
5. Cas particuliers	32
F. Les thérapies ciblées de la LAP.....	33
1. L'acide tout-trans-rétinoïque, ATRA.....	33
2. Le trioxyde d'arsenic.....	37
3. Action synergique ATRA et ATO	42
II. L'accès au marché des médicaments en France et leur financement au sein des établissements de santé.....	43
A. Du développement à l'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM).	44
1. L'autorisation temporaire d'utilisation, ATU.....	44
2. L'autorisation de mise sur le marché, AMM.	45
3. Le dispositif post-ATU	46
B. Avis de transparence	47
C. Avis d'efficience.....	49

D.	La tarification à l'activité : système de prise en charge dans les établissements de santé.	50
E.	Fixation des prix des médicaments	51
F.	Cas du trioxyde d'arsenic	54
III.	Etude médico-économique : Trioxyde d'arsenic en première ligne des leucémies aigues promyélocytaires.	55
A.	Introduction.....	55
B.	Méthode.....	55
1.	Patients.....	56
2.	Critères de jugement	57
3.	Statistiques descriptives	58
4.	Modèle de décision	58
5.	Paramètres du modèle	62
C.	Résultats	69
1.	Description de la population	69
2.	Résultats d'efficacité	70
3.	Description des coûts	70
4.	Analyses coût-utilité et coût-efficacité.....	75
D.	Discussion.....	79
E.	Conclusion	84
	BIBLIOGRAPHIE.....	85

TABLE DES ILLUSTRATIONS

Figure 1 : Blocage de la différenciation au stade promyélocytes dans la LAM3 ²²	16
Figure 2 : Schéma de la formation de la translocation t(15;17) et de la protéine de fusion... 17	17
Figure 3 : Schéma de traitement ATRA-ATO selon l'étude APL0406 ³⁶	26
Figure 4 : Schéma de traitement ATRA-ATO selon l'étude AML17 ³⁸	27
Figure 5 : Schéma de traitement ATRA-Chimiothérapie selon AIDA ⁴⁰	28
Figure 6 : Schéma de traitement australien pour patients haut risque ⁴³	30
Figure 7 : Schéma de l'action du trioxyde d'arsenic sur la partie PML de l'oncoprotéine ⁵	38
Figure 8 : Schéma général de l'accès au marché des médicaments en France	43
Figure 9 : Arbre décisionnel comparant les deux stratégies de prise en charge des LAM3	60
Figure 10 : Courbes de survie sans récurrence selon le bras de traitement (p=0,087).....	70
Figure 11 : Histogramme du coût total de prise en charge de la LAM3 depuis le traitement d'induction jusqu'à la rechute.....	71
Figure 12 : Diagramme en tornade de l'analyse coût-utilité de la comparaison des deux schémas de traitement de la LAM3	77
Figure 13 : Plan coût-efficacité de la comparaison du schéma à base de trioxyde d'arsenic par rapport au schéma de référence de traitement de la LAM3	78
Figure 14 : Courbes d'acceptabilité des deux stratégies (Simulation de Monte Carlo de deuxième ordre sur 10 000 échantillons)	78

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 : Classification FAB des Leucémies Aigues	21
Tableau 2 : Classification OMS des Leucémies aiguës myéloïdes.....	22
Tableau 3 : Paramètres de probabilités utilisés dans le modèle de décision	63
Tableau 4 : Paramètres de coûts utilisés dans le modèle de décision.....	65
Tableau 5 : Paramètres d'efficacité utilisés dans le modèle de décision.....	67
Tableau 6 : Description de la population	69
Tableau 7 : Comparaison des coûts de séjours et de médicaments hors-GHS dans chaque phase de traitement.....	74
Tableau 8 : Résultats de l'analyse coût-utilité pour les deux stratégies.....	75
Tableau 9 : Résultats de l'analyse coût-efficacité pour les deux stratégies	75
Tableau 10 : Résultats de l'analyse coût-utilité pour les deux stratégies avec l'hypothèse d'une amélioration de +0,3 des utilités du bras ATO.....	76

LISTE DES ABBREVIATIONS

6MP : 6-Mercaptopurine

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé

ASMR : Amélioration du Service Médical Rendu

ATO : Trioxyde d'arsenic

ATRA : Acide tout-trans-rétinoïque a

ATU : Autorisation Temporaire d'Utilisation

CEESP : Commission d'évaluation économique et de santé publique

CEPS : Comité Economique des Produits de Santé

CIVD : Coagulation Intra Vasculaire Disséminée

CP : Concentré plaquettaire

CSH : Cellules Souches Hématopoïétiques

CT : Chimiothérapie

CYP : Cytochrome

DGP : Decentralized Procedure

DFS : Disease Free Survival

EMA : European Medicine Agency

ESMO : European Society of Medical Oncology

FAB : Franco-Américano-britannique

FDA : Food and Drug Administration

FISH : Fluorescence in situ hybridation

GB : Globules Blancs

Gène PML : ProMyelocyticLeukemia

GHM : Groupe Homogène de Malade

GHS : Groupe Homogène de Séjour

HAD : Hospitalisation à domicile

HAS : Haute Autorité de Santé

INR : International Normalised Ratio

IV : Intraveineuse

LAL : Leucémie Aigue Lymphoïde

LAM : Leucémie Aigue Myéloïde
LAP : Leucémie Aigue Promyélocytaire
LEEM : Les entreprises du médicament
LFSS : Loi de Financement de la Sécurité Sociale
MRD : Minimal Residual Disease
MRP : Mutual Recognition Procedure
MTX : Méthotrexate
NCCN : National Comprehensive Cancer Network
OMS : Organisation Mondiale de la Santé
PCR / RT-PCR : Polymerisation Chain Reaction / Reverse Transcription-PCR
PFC : Plasma Frais Congelé
PFHT : Prix fabricant hors taxe
PMSI : Programme de médicalisation des systèmes d'information
PQ : taux de plaquettes
PUT : Protocole d'utilisation thérapeutique et de recueil d'informations
PUT : protocole d'utilisation thérapeutique et de recueil d'informations
RAR α : Récepteur de l'Acide Rétinoïque α
RXR : Récepteurs X rétinoïques
SMR : Service Médical Rendu
T2A : Tarification à l'activité
TP : Taux de Prothrombine
TTC : Toutes taxes comprises
UNCAM : Union nationale des caisses d'assurance maladie

INTRODUCTION

La leucémie aigue promyélocytaire (LAP) est décrite pour la première fois par Leif Hillestad en 1957 comme « la présence de cellules ressemblant à des promyélocytes dans le sang et la moelle osseuse, des hémorragies nombreuses et une évolution fatale rapide »¹. L'origine oncogénétique de cette leucémie n'a été découverte que 20 ans plus tard avec la mise en évidence de la translocation $t(15;17)$ ². Depuis plus de 60 ans, la prise en charge s'est considérablement améliorée. Autrefois très rapidement fatale, c'est la seule que l'on peut maintenant guérir par des thérapies ciblées et une prise en charge rapide³.

Le premier médicament utilisé dans la prise en charge de la LAP a été l'acide tout-trans-rétinoïque (ATRA). En 1988, son efficacité dans le traitement de la LAP est démontrée par l'équipe de ZY Wang de l'université de Pékin⁴. Il est d'abord utilisé en association avec des anthracyclines, molécules classiquement utilisées pour la prise en charge des autres leucémies aigues. Cependant au début des années 1990, le trioxyde d'arsenic (ATO), anciennement utilisé en médecine chinoise dans certains cancers, démontre également son efficacité dans la LAP⁵. Depuis, le trioxyde d'arsenic a prouvé son efficacité dans différentes études cliniques, tant sur les données de survie que sur la diminution des effets indésirables.

En 2002, l'ATO obtient l'autorisation de mise sur le marché en Europe, dans le cadre du traitement de rechute des leucémies aigues promyélocytaire. A ce titre, il bénéficie d'un financement exceptionnel, en sus du forfait d'hospitalisation. Ce n'est que fin 2016 que l'autorisation de mise sur le marché est accordée en première ligne mais avec un refus d'inscription sur la liste en sus pour cette nouvelle indication⁶. Dans ce contexte, nous nous sommes demandé quel impact financier représentait le trioxyde d'arsenic dans la prise en charge des patients.

I. Prise en charge de la leucémie aigue promyélocytaire

Les leucémies aigues sont un groupe d'hémopathies malignes, caractérisées par une prolifération clonale de précurseurs des cellules sanguines (blastes) et par une altération de l'hématopoïèse. Deux types de leucémies sont distinguées selon l'appartenance des blastes à la lignée lymphoïde (Leucémie aigue lymphoblastique, LAL) ou myéloïde (Leucémie aigue myéloblastique, LAM). La LAP est un sous-type de LAM.

A. Epidémiologie

La leucémie myéloïde aiguë est un groupe très hétérogène de maladie du sang. Dans le monde, les taux d'incidence les plus élevés sont aux Etats-Unis, en Australie et en Europe. Les LAM sont plus fréquemment retrouvées chez l'adulte, à la différence des LAL qui se retrouvent à 80% chez l'enfant. On retrouve deux pics d'incidence au cours de la vie dans les LAM : un premier chez l'enfant de moins de 4 ans⁷ puis une augmentation de l'incidence avec l'âge jusqu'à un deuxième pic marqué chez les personnes âgées à partir de 75 ans^{8, 9}. L'âge médian de survenue se situe autour de 65 ans. Dans la plupart des pays, la LAM chez les adultes a une légère prédominance masculine.

La LAP est un sous-type relativement rare de LAM issue d'une aberration chromosomique unique, qui représente 10 à 15% des cas de leucémies aigues myéloïdes¹⁰.

Des caractéristiques épidémiologiques très particulières sont retrouvées dans la LAP parmi lesquelles :

- l'incidence constante avec l'âge après l'âge de 20 ans : contrairement à ce qui est décrit pour les LAM non promyélocytaires, la LAP ne se retrouve pas chez l'enfant de moins de 10 ans et la distribution selon l'âge des LAP est stable pendant l'âge adulte.
- le sexe ratio égal à 1 : la répartition de la LAP est identique selon le genre¹¹.
- une fréquence supérieure chez les patients originaires d'Amérique du sud et d'Europe du sud. Cela pourrait être dû à des prédispositions génétiques (réarrangement génique à l'origine de la LAP différent) ou à des facteurs environnementaux¹².

Dans la majorité des cas, les leucémies aiguës de novo n'ont pas de cause connue et surviennent chez des sujets jusque-là en bonne santé. Certains facteurs de risque sont néanmoins identifiés : l'exposition à des rayonnements ionisants ou à certains produits chimiques (en particulier benzènes et solvants dérivés, hydrocarbures aromatiques), certaines anomalies génétiques (dont la trisomie 21) et des maladies hématologiques préexistantes (telles que notamment les syndromes myélodysplasiques et les néoplasies myéloprolifératives).

Les LAP peuvent se développer suite à un cancer primitif. Généralement, les LAP secondaires surviennent dans les 3 ans après le premier cancer et le plus souvent à la suite d'un traitement par radiothérapie ou par des médicaments ciblant la topoisomérase II (comme les anthracyclines, la mitoxantrone, l'étoposide). Les LAP secondaires concernent une plus grande proportion de femmes, contrairement à la LAP de novo. Cela pourrait s'expliquer car le cancer du sein est le cancer primitif le plus retrouvé dans les cas de LAP secondaires, le schéma de traitement classique de ces femmes comportant des anthracyclines. Concernant la prise en charge de la LAP secondaire, elle est identique à celle des LAP de novo et les résultats en termes de survie sont comparables^{13,14}.

Certaines études font un lien entre obésité et LAP et suggèrent que la LAP et les syndromes métaboliques pourraient partager une voie pathogène commune via les récepteurs de l'acide rétinoïque (RAR)¹⁵.

La LAP était autrefois la plus fatale des leucémies aiguës, mais les évolutions des traitements en ont fait une leucémie aiguë hautement curable avec des taux de rémission allant jusqu'à 95% et des taux de guérison supérieurs à 80%.

B. Physiopathologie

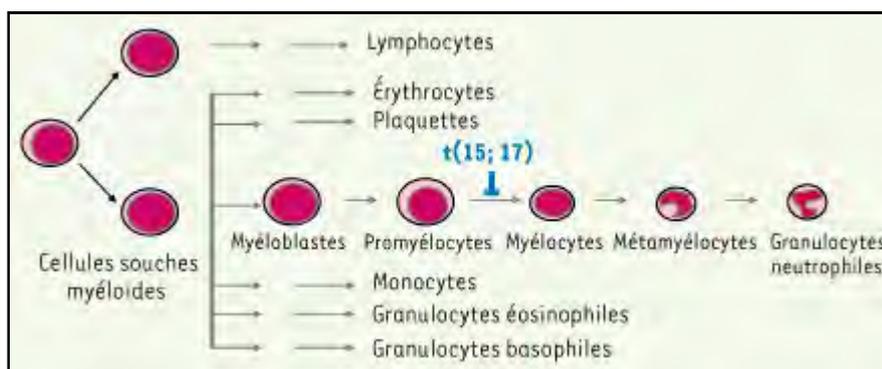
1. Hématopoïèse normale

L'hématopoïèse est l'ensemble des processus permettant le renouvellement et la production continue et contrôlée des cellules sanguines à partir d'une cellule souche hématopoïétique (CSH). Classiquement, il existe deux branches de maturation donnant des cellules matures différentes : la lymphopoïèse qui concerne les cellules lymphoïdes (lymphocytes) et la myélopoïèse, les cellules myéloïdes (les globules rouges, les polynucléaires, les monocytes et les plaquettes). L'hématopoïèse s'effectue essentiellement dans la moelle osseuse. Jusqu'à l'âge de 5 ans, tous les os ont une activité hématopoïétique. Par la suite l'hématopoïèse se limite aux os plats : sternum, côtes, vertèbres, bassin et crâne. Au cours de l'hématopoïèse, les CSH évoluent en progéniteurs puis en précurseurs pour finir en éléments figurés matures.

2. La leucémie aigue promyélocytaire

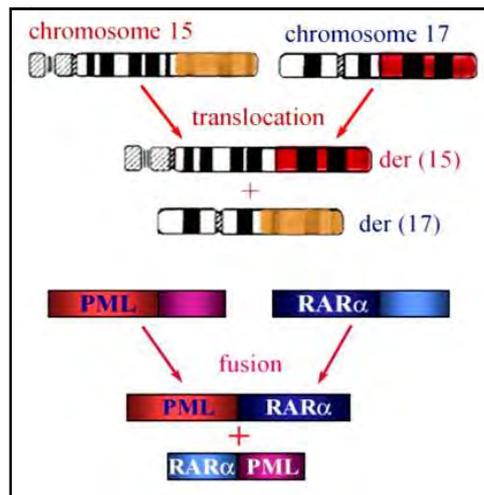
La leucémie aigue promyélocytaire est un sous-type de LAM dans laquelle les blastes retrouvés dans le sang et la moelle osseuse sont bloqués au stade promyélocytes comme illustré en Figure 1.

Figure 1 : Blocage de la différenciation au stade promyélocytes dans la LAM3²²



Ce blocage de maturation est dû à la translocation chromosomique t(15;17) retrouvée chez 98% des patients diagnostiqués. Un nombre très limité de patients présente un phénotype LAP sans la translocation t(15 ;17). Parmi eux, certains patients exprimant une protéine de fusion différente présentent une résistance clinique à l'ATRA et / ou à l'ATO¹⁶.

Figure 2 : Schéma de la formation de la translocation t(15;17) et de la protéine de fusion¹⁷



Comme illustré sur la Figure 2, la translocation t(15 ;17) juxtapose^{2, 18, 19}:

- le gène PML (ProMyelocyticLeukemia) situé sur le chromosome 15 en 15q24 qui code pour la protéine PML, impliquée dans le contrôle de la prolifération et de la survie cellulaire.

La protéine PML possède un effet antiprolifératif et pro-apoptotique par son rôle de coactivateur de la protéine P53 dans la sénescence cellulaire induite par la cascade Ras. PML a deux localisations nucléaires : d'une part nucléoplasmique et d'autre part au sein des « corps nucléaires ». Elle a un rôle essentiel dans la formation de ces « corps nucléaires ».

- le gène RAR α (Récepteur de l'Acide Rétinoïque α) localisé sur le chromosome 17 en 17q21 qui code pour le récepteur RAR α . C'est un récepteur nucléaire qui possède des fonctions de régulation de l'expression de nombreux gènes en jouant sur la desacétylation des histones.

L'acide rétinoïque (dérivé de la vitamine A) est un composant cellulaire qui exerce un effet sur le développement, la prolifération et la différenciation cellulaire en régulant l'activité de certains gènes. Il existe deux classes de récepteurs nucléaires aux rétinoïdes. Ils appartiennent à la superfamille des récepteurs des hormones thyroïdiennes et stéroïdiennes: les récepteurs RAR (α , β , γ) et les RXR (Récepteurs X rétinoïques). RAR peut être activé par l'acide tout-trans-rétinoïque et par le 9cis-acide rétinoïque alors que RXR ne peut être activé que par le 9cis-acide rétinoïque²⁰. En l'absence d'acide rétinoïque, RAR α

forme un hétérodimère avec RXR qui recrute des complexes corépresseurs, histone-desacétylase. Ces complexes compactent la chromatine et entraînent la répression des gènes cibles^{21, 22}. En présence d'acide rétinoïque, sa liaison à RAR α provoque le détachement des corépresseurs et le recrutement des coactivateurs, histone acétyl-transférase, qui vont ouvrir la chromatine et permettre l'expression des gènes cibles, ce qui déclenche la différenciation cellulaire terminale.

Dans la LAP, cette modification génétique t(15 ;17) entraîne la synthèse d'une protéine de fusion, la protéine PML-RAR α , aux propriétés leucémogènes. L'hybride PML-RAR α se comporte comme un récepteur altéré de l'acide rétinoïque. PML-RAR α lié à RXR devient insensible aux concentrations physiologiques d'acide rétinoïque ce qui perturbe la régulation de l'expression génique. En présence de concentrations pharmacologiques d'acide rétinoïque, les corépresseurs se détachent de la chromatine ce qui induit une activation de la transcription.

De plus, PML-RAR α par hétéro-dimérisation, provoque la délocalisation de PML des corps nucléaires vers des structures d'aspect micro-ponctué. Cela se traduit par un blocage de la fonction pro-apoptotique de PML et une dérégulation de la croissance cellulaire.

Ainsi, PML-RAR α permet aux cellules d'échapper à l'apoptose tout en induisant un blocage de la différenciation^{23, 24, 25}.

Ce blocage de la différenciation cellulaire à un stade précoce se traduit par une accumulation des blastes, cellules immatures proches du stade promyélocyte, dans la moelle osseuse puis dans le sang circulant et dans de rares cas dans certains organes entraînant la constitution d'un syndrome tumoral (hépto-splénomégalie, adénopathie...). Le défaut d'hématopoïèse associé aboutit à des cytopénies majeures (anémie, thrombopénie, neutropénie). Les complications de cette atteinte médullaire sont à l'origine de l'évolution fatale de cette pathologie en l'absence de traitement.

La principale complication est la coagulation intra vasculaire disséminée (CIVD) qui est une coagulopathie de consommation due à une activation anormale de la coagulation. Les

cellules leucémiques produisent du facteur tissulaire de façon aberrante, qui forme un complexe avec le facteur VII activant la production de thrombine. Les cellules malades produisent également de nombreuses cytokines pro-inflammatoires qui endommagent les cellules endothéliales et participent au processus d'hyper-coagulation. Dans le cadre de l'initiation du traitement, la chimiothérapie d'induction exacerbe ce phénomène en induisant l'apoptose des cellules leucémiques. Sous l'effet des agents cytotoxiques, les cellules malades vont à nouveau libérer du facteur tissulaire, augmentant d'autant plus la production de thrombine.

Au cours de la CIVD, on retrouve également des signes biologiques d'hyper-fibrinolyse avec une quantité accrue de fibrinogène et de D-Dimère (produit de dégradation de la fibrine) dans le sang. Cela est dû à la libération par les cellules leucémiques de différents médiateurs impliqués dans la production de plasmine. Celle-ci va dégrader la fibrine en produits de dégradation. Il en résulte une libération massive de substances pro-coagulantes qui a pour conséquences :

- la formation de thrombus diffus qui entraîne des occlusions vasculaires et une hémolyse mécanique.
- la consommation des facteurs de la coagulation et des plaquettes qui va engendrer des hémorragies par échec de l'hémostase.
- une fibrinolyse secondaire qui va libérer les composants des thrombus comme les complexes solubles, D-Dimères et PDF (Produits de Dégradation de la Fibrine et du Fibrinogène) qui sont retrouvés ensuite dans le sang circulant.

Ainsi, les hémorragies graves, sont les complications les plus fréquentes. Elles surviennent plus souvent au niveau cérébral et pulmonaire (incidence de 65 et 32 % respectivement), et conduisent au décès précoce des patients. Des complications thrombotiques (comme des thromboses veineuses profondes, des accidents vasculaires cérébraux, des embolies pulmonaires ou des infarctus du myocarde) peuvent survenir également mais elles sont retrouvées de façon moins fréquente, environ 5% des patients^{26,27}.

C. La démarche diagnostique

1. Diagnostic

Le diagnostic des LAM repose sur un ensemble d'arguments à la fois cliniques, morphologiques, phénotypiques, moléculaires et cytogénétiques.

Les signes cliniques sont liés soit à l'insuffisance médullaire : anémie (pâleur, asthénie, dyspnée, tachycardie), neutropénie (infections récidivantes), thrombopénie (hémorragies, purpura pétéchial) ; soit au syndrome tumoral (qui reste rare dans les LAM).

A l'hémogramme, on retrouve ces cytopénies. L'anémie et la thrombopénie sont très fréquentes. La leucopénie est variable : le taux de leucocytes peut être normal, abaissé avec neutropénie ou augmenté avec cellules blastiques circulantes. La présence de Corps d'Auer en fagots dans les blastes est hautement évocatrice de LAP.

Un myélogramme est réalisé par ponction sternale ou iliaque. Selon l'OMS, il permet de poser le diagnostic de LAM si au moins 20% de blastes sont retrouvés dans la moelle osseuse ou dans le sang circulant. Le diagnostic peut également être posé en cas de présence de translocation typique, notamment la t(15 ;17) pour la LAP.

Les analyses cytogénétiques, de biologie moléculaire ou d'hybridation in situ fluorescente permettent de détecter des anomalies chromosomiques permettant de préciser le diagnostic des LAM et d'évaluer les facteurs de risques. Ces techniques permettent la définition spécifique de la LAP. La technique RT-PCR (reverse transcriptase-polymerase chain reaction) pour la détection de PML / RAR α est actuellement, avec le caryotypage conventionnel, la méthode la plus utilisée pour le diagnostic génétique de la LAP. D'autres techniques existent comme l'analyse d'hybridation in situ par fluorescence (FISH) et immuno-coloration de la protéine PML avec des anticorps spécifiques. Par rapport à ce dernier, la RT-PCR offre l'avantage de définir le type d'isoforme PML / RAR α et permet la détection sensible de la maladie résiduelle (MRD = Minimal residual disease) pendant le traitement et le suivi²⁸.

2. Les classifications des LAM

Deux classifications communes internationales sont utilisées pour définir les sous-types de LAM : la classification FAB (French-American-British) et la plus récente classification de l'OMS (Organisation Mondiale de la Santé).

a) La classification FAB (Franco-Américano-britannique)

Dans les années 1970, un groupe d'experts français, américains et anglais a classé les LAM en se basant sur la morphologie des blastes envahissant la moelle et sur le degré de maturation cellulaire. Ces données sont issues de l'observation des cellules malignes au microscope du frottis médullaire après coloration au May-Grünwald-Giemsa.

La classification, résumée dans le Tableau 1, répartit les leucémies aiguës lymphoïdes en 3 sous-types et les LAM en 9 sous-types de M0 à M7. La leucémie aiguë promyélocytaire est codée LAM 3 selon cette classification FAB²⁹.

Tableau 1 : Classification FAB des Leucémies Aigues

LAL	LAL 1	
	LAL 2	
	LAL 3	Leucémie de type Burkitt
LAM	LAM 0	Indifférenciée
	LAM 1	Myéloblastique sans différenciation
	LAM 2	Myéloblastique avec différenciation
	LAM 3	Promyélocytaire
	LAM 4	Myélomonocytaire
	LAM 4Eo	Myélomonocytaire avec éosinophilie
	LAM 5	Monoblastique
	LAM 6	Érythroblastique
	LAM 7	Mégacaryoblastique

Il existe deux formes de LAM 3 :

- LAM3-FAB, la forme classique qui a une présentation leucopénique ou normo leucocytaire avec des blastes hyper granulaires ayant la particularité de contenir de très nombreux corps d'Auer
- la forme variante LAM3v-FAB est à l'inverse souvent hyper leucocytaire avec des blastes pauvres ou dépourvus de granulations.³⁰

b) La classification OMS

Cette classification, présentée dans le Tableau 2, a été mise au point par l'OMS en 2001 puis revue en 2008 et en 2016. Elle se base sur l'existence d'anomalies génétiques récurrentes ayant une importance pronostique majeure dans la prise en charge des leucémies. Elle se base sur le développement des méthodes de cytogénétiques, de l'immunophénotypage puis de la biologie moléculaire. Les maladies caractérisées par les mêmes anomalies cytogénétiques ou moléculaires sont regroupées. Elle complète systématiquement la classification FAB et est utilisée pour déterminer le pronostic et le traitement optimal^{31,32}.

Tableau 2 : Classification OMS des Leucémies aiguës myéloïdes

<p>1. LAM AVEC ANOMALIES CYTOGÉNÉTIQUES RÉCURRENTES</p> <ul style="list-style-type: none">- LAM avec t(8;21) (q22;q22) ; RUNX1 - RUNX1T1- LA promyélocytaire avec PML - RARA- LAM avec inv(16) (p13.1q22) ou t(16;16) (p13.1q22) ; CBFB - MYH11- LAM avec t(9;11) (p22;q23) ; MLLT3 - KMT2A (MLL)- LAM avec t(6;9) (p23;q34) ; DEK - NUP214- LAM avec inv(3) (q21q26.2) ou t(3;3) (q21;q26.2) ; GATA2, MECOM- LAM (mégacaryoblastique) avec t(1;22) (p13;q13) ; RBM15 - MKL1- LAM avec mutation NPM1- LAM avec mutation bi allélique CEBPA- Entités provisoires : LAM avec BCR-ABL1 LAM avec mutation RUNX1 <p>2. LAM AVEC ANOMALIES ASSOCIÉES AUX MYÉLODYSPLASIES</p> <ul style="list-style-type: none">- Soit faisant suite à un syndrome myélodysplasique ou un syndrome myéloprolifératif/dysplasique- Soit avec anomalie(s) cytogénétique(s) de syndrome myélodysplasique : voir tableau plus bas <p>3. NÉOPLASIES MYÉLOÏDES POST CHIMIOTHÉRAPIE</p> <p>Correspondent soit à une LAM-t soit à un SMD-t</p> <p>4. LAM SANS AUTRE SPÉCIFICATION PAR AILLEURS (NOS)</p> <ul style="list-style-type: none">- LA Myéloblastique avec différenciation minimale- LA Myéloblastique sans maturation- LA Myéloblastique avec maturation- LA myélomonocytaire- LA monoblastique / monocytaire- LA érythroïde pure [l'érythroleucémie (= ancienne LAM6) disparaît en 2016]- LA mégacaryoblastique- LA Myéloblastique à composante basophile- LA avec myélofibrose (panmyélose aiguë) <p>5. SARCOME GRANULOCYTAIRE</p> <p>6. PROLIFÉRATIONS MYÉLOÏDES ASSOCIÉES À LA TRISOMIE 21 CONSTITUTIONNELLE</p> <p>Réaction leucémoïde transitoire</p> <p>LAM associée à la trisomie 21 constitutionnelle</p>

D. Evaluation du risque

Les analyses cytogénétiques et biomoléculaires permettent d'analyser le risque selon le type d'anomalie chromosomique retrouvé.

Les LAM présentant des anomalies caryo-typiques complexes et/ou des monosomies chromosomiques sont de mauvais pronostic. Les caryotypes avec un profil normal de LAM ont un pronostic intermédiaire. Les LAM ayant les pronostics les plus favorables sont la LAM3 et les LAM avec les translocations t(8 ;21)(q22 ;q22) et t(16 ;16)(p13.1 ;q22). Ces translocations peuvent aussi être déterminées par des techniques de biologie moléculaires (PCR ou FISH) qui détectent les protéines hybrides issues des translocations³³.

L'âge du patient, le taux de leucocytes au diagnostic et les co-morbidités constituent d'importants facteurs de risque des LAM. En effet, les patients âgés ont plus de risque de développer des complications au traitement (infections par exemple) et donc réagir moins bien au traitement. Souvent, ces patients ne peuvent donc pas être traités de façon intensive. Les comorbidités préexistantes comme le diabète, les maladies coronariennes ou les pneumopathies obstructives chroniques sont associées à un plus mauvais pronostic. De plus les patients nouvellement diagnostiqués doivent bénéficier d'un bilan infectieux complet.

E. Stratégies de prise en charge thérapeutique

La LAP est un cas particulier de LAM dont la prise en charge est différente des autres LAM. C'est le premier exemple de leucémie aigüe myéloïde traité par thérapie ciblée. Le traitement repose sur une phase d'induction visant à obtenir une rémission complète puis une phase de consolidation qui se compose de plusieurs cures selon la stratégie choisie. La rémission complète est définie par moins de 5% de blastes retrouvés dans la moelle, au moins 100 G/L de plaquettes et 1 G/L de polynucléaires neutrophiles et l'absence de signe de dysplasie ou de blaste circulant. Dans ce chapitre, nous aborderons les traitements de référence proposés par le National Comprehensive Cancer Network (NCCN)³⁴, l'European Society of Medical Oncology (ESMO)³³ et le panel international d'experts du réseau European Leukemia Net dont les recommandations ont été actualisées en Avril 2019³⁵.

1. Prise en charge en urgence

Les patients atteints de LAM3 sont à haut risque de décès précoce. C'est la raison pour laquelle ces patients doivent être rapidement pris en charge au sein d'un centre spécialisé. Une confirmation rapide du diagnostic doit être recherchée par un laboratoire expérimenté.

Comme évoqué plus tôt, la LAP est associée à un risque de coagulopathie de consommation (CIVD) qui est susceptible d'entraîner une fibrinolyse, des hémorragies intracérébrales et pulmonaires. La majorité des décès précoces est due aux conséquences de la CIVD. Il est donc recommandé une surveillance pluriquotidienne du bilan de coagulation (taux de plaquettes (PQ), temps de prothrombine TP, fibrinogène). Dès qu'une CIVD biologique est retrouvée, l'administration de fibrinogène ou la transfusion de concentrés plaquettaires (CP) ou plasma frais congelé (PFC) sera recommandée selon des taux mesurés de plaquettes, de fibrinogène et le TP. Le but étant d'obtenir un taux de fibrinogène supérieur à 100-150mg/dL, un taux de plaquette supérieur à 30-50 G/L et un TP supérieur à 50%. Ce traitement doit être poursuivi jusqu'à la disparition des signes cliniques et biologiques de coagulopathie. Des complications d'origine thrombotique peuvent aussi être retrouvées. Dans ce cas, l'utilisation d'héparine est à discuter aux vues du risque de transformation hémorragique.

Les procédures invasives comme la pose d'un cathéter veineux central ou une ponction lombaire devront être évitées pendant la phase initiale du traitement et jusqu'à la résolution de la coagulopathie.

L'ATRA doit être initié immédiatement dès la suspicion de LAP sans attendre la confirmation du diagnostic. Il sera stoppé si le diagnostic de LAP est écarté. La posologie de l'ATRA est toujours 45mg/m²/jour en deux prises par jour.

Si le taux de GB est inférieur à 10 G/L, l'administration d'ATO ou CT peut attendre la confirmation du diagnostic. Cependant, si on retrouve une leucocytose avec un taux de GB supérieur à 10 G/L, il faudra initier une chimiothérapie de cytoréduction sans délai même si le diagnostic cytogénétique est en cours.

Deux stratégies sont possibles :

- Si le traitement choisi est basé sur un schéma à base d'anthracycline : Idarubicine ou Daunorubicine associée à Cytarabine.
- Si le traitement choisi est basé sur un schéma à base de trioxyde d'arsenic: la chimiothérapie de cytoréduction peut être Hydroxyurée (2-4g/j) ou Idarubicine (1 à 2 dose(s) à 12mg/m²).

Les experts recommandent une hospitalisation complète des patients au sein d'un centre expérimenté pour la phase d'induction afin d'assurer un suivi clinique rigoureux et des soins de supports adaptés.

2. Les recommandations internationales

Les stratégies recommandées dépendent du risque de rechute défini par le score de Sanz. Celui-ci dépend du taux de globules blancs (GB) et du taux de plaquettes (PQ) au diagnostic tel que détaillé ci-dessous :

- Risque faible : GB < 10 G/L et PLQ ≥ 40 G/L
- Risque intermédiaire : GB < 10 G/L et PLQ < 40 G/L
- Risque élevé : GB ≥ 10 G/L.

a) Prise en charge des patients à risque faible ou intermédiaire

Pour les patients de risques bas à intermédiaires (taux de GB inférieur à 10 G/L), deux schémas reposant sur l'ATO sont proposés et un schéma basé sur l'utilisation d'anthracycline est validé pour les cas de contre-indication à l'ATO ou les problématiques d'accès au traitement par ATO.

Les approches ATRA-ATO recommandées sont issues de 2 études pivots de phase III comparant l'efficacité et la sécurité de la stratégie ATRA-ATO versus ATRA-chimiothérapie. Ces études ont mené à la validation par la FDA (Food and Drug Administration) et l'EMA (European Medicine Agency) en 2016 de l'extension de l'indication en première ligne de l'ATO chez les patients présentant une LAP à risque bas à intermédiaire.

La première étude (APL0406) menée par les italiens du groupe de travail GIMEMA (Gruppo Italiano Malattie EMatologiche dell' Adulto) en collaboration avec le groupe d'étude allemand MSLG (German-Austrian AML Study Group) et le groupe SAL (Study Alliance Leukemia) comparait une stratégie ATRA-ATO à une stratégie ATRA-chimiothérapie à base d'anthracycline (appelée AIDA) chez les patients présentant un risque bas à intermédiaire. La non-infériorité du bras ATRA-ATO a été démontrée concernant la survie globale et la survie sans progression. Concernant les effets indésirables, le bras ATRA-ATO donne significativement moins de myélo-suppression et d'infections mais plus d'augmentation des enzymes hépatiques et de l'intervalle QT (effets réversibles, gérés par arrêt temporaire de traitement et une adaptation de dose)³⁶.

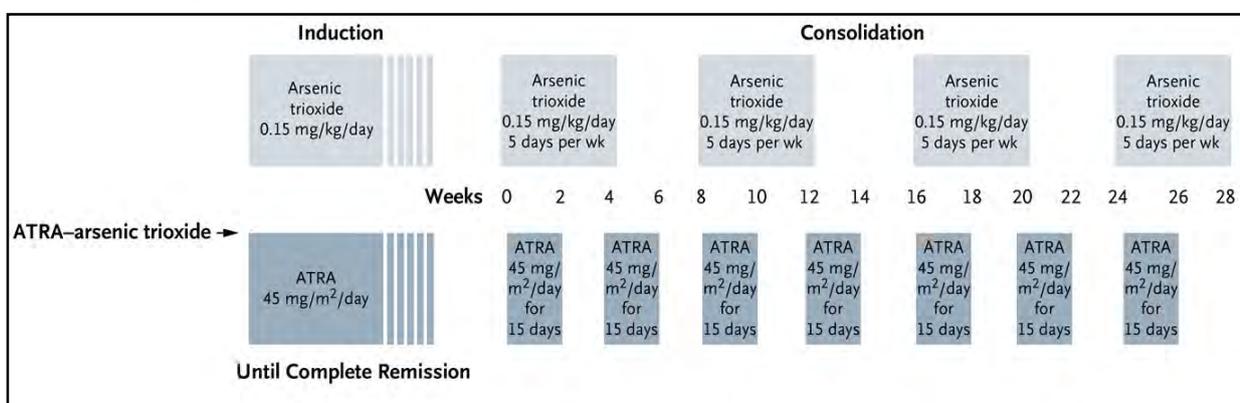
En 2017, les résultats d'une extension de cette étude retrouvaient une survie globale et une survie sans événement en faveur de l'ATRA-ATO de plus en plus marquées. Une diminution de l'incidence des rechutes était également observée avec le schéma ATRA-ATO³⁷.

Le schéma de traitement recommandé selon cette étude est présenté dans la Figure 3 :

Induction : ATRA per os associé à ATO 0,15 à mg/kg en injection intraveineuse (IV) une fois par jour.

Consolidation : ATRA per os 2 semaines sur 4 pour 7 cycles au total associé à ATO à 0,15 mg/kg/j en injection intraveineuse 5 jours sur 7 pendant 4 semaines toutes les 8 semaines pour 4 cycles au total.

Figure 3 : Schéma de traitement ATRA-ATO selon l'étude APL0406³⁶



Une deuxième étude britannique (AML17), conduite par le NCRI Cooperative Group (National Cancer Research Institute) comparait les stratégies ATRA-ATO et ATRA-chimiothérapie sans tenir compte des groupes de risque des patients³⁸. En 2018, une actualisation de cette étude retrouvait une survie sans progression supérieure et un ratio de rechutes inférieur chez les patients du groupe ATRA-ATO³⁹. Cependant, la survie globale ne différenciait pas les deux groupes de façon statistiquement significative. Ce résultat peut s'expliquer par la prise en charge par ATO des rechutes moléculaires du bras ATRA-chimiothérapie, et de façon précoce grâce à la surveillance régulière de la rechute par MRD (recommandée dans le protocole).

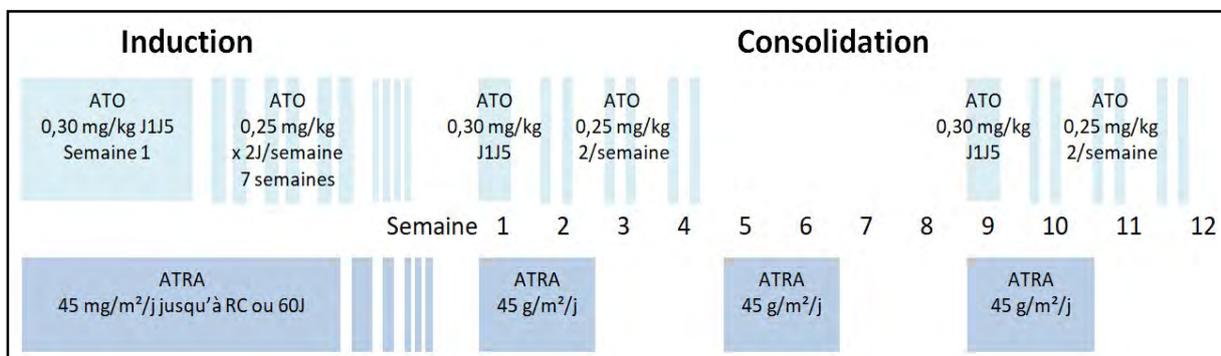
Malgré un schéma utilisant des doses atténuées d'ATO, le groupe ATRA-ATO retrouvait une augmentation des enzymes hépatiques (mais moins fréquemment que dans l'étude italo-germanique) mais surtout une diminution significative des soins de support comparé au bras ATRA-Chimiothérapie.

Le schéma de traitement proposé par cette étude est présenté dans la Figure 4 :

Induction : ATRA per os + ATO à 0,30 mg/kg, en IV une fois par jour, 5 jours sur 7 la première semaine puis 0,25 mg/kg, en IV deux fois par semaine pendant 7 semaines.

Consolidation : ATRA per os 2 semaines sur 4 pour 4 cycles + ATO à 0,30 mg/kg 5 jours sur 7 la première semaine puis 0,25 mg/kg deux fois par semaine pendant 3 semaines pour 4 cycles.

Figure 4 : Schéma de traitement ATRA-ATO selon l'étude AML17³⁸



La combinaison ATRA-ATO est donc devenue le nouveau standard de prise en charge de la LAP à risque faible à intermédiaire. Cependant, l'option du traitement par ATRA et chimiothérapie reste acceptable dans les pays où le trioxyde d'arsenic n'est pas disponible ou en cas de contre-indication au trioxyde d'arsenic⁴⁰.

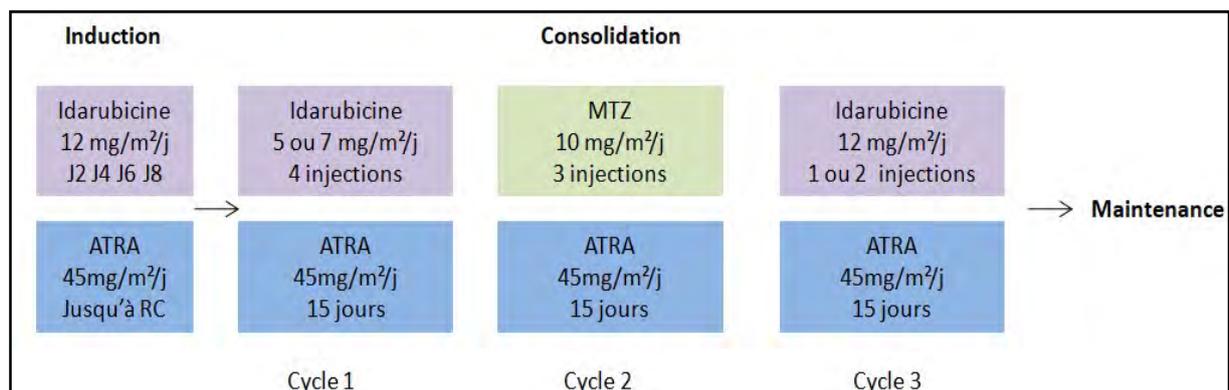
Le schéma AIDA de traitement est présenté dans la Figure 5 :

Induction : ATRA per os + Idarubicine IV à J2, J4, J6 et J8 à la dose de 12 mg/m²/j

Consolidation :

- Cycle 1 : ATRA per os 2 semaines + Idarubicine IV 4 injections à 5 (ou 7) mg/m²/j
- Cycle 2 : ATRA per os 2 semaines + Mitoxantrone IV 3 injections à 10 mg/m²/j
- Cycle 3 : ATRA per os 2 semaines + Idarubicine IV 1 (ou 2) injections à 12 mg/m²/j.

Figure 5 : Schéma de traitement ATRA-Chimiothérapie selon AIDA⁴⁰



b) Pour les patients à haut risque

Il existe deux stratégies de prise en charge dont aucune n'a démontré sa supériorité jusqu'à présent : l'association ATRA-ATO-Chimiothérapie de cyto-réduction et ATRA-Chimiothérapie. Pour la première ligne de traitement, l'EMA et la FDA ont restreint jusqu'à présent l'autorisation de mise sur le marché du trioxyde d'arsenic aux patients à risque faible et intermédiaire, ce qui limite son utilisation aux Etats-Unis et en Europe.

En effet, des études cliniques menées aux Etats-Unis et en Chine ont évalué le traitement par ATRA-ATO (parfois associés au Gemtuzumab ozogamycine) versus ATRA-Chimiothérapie

chez les patients haut risque. Ces résultats ne démontrent pas de différence significative entre ces deux stratégies^{41,42}.

Le groupe australien ALLG (Australasian Leukemia and Lymphoma Group) a étudié un schéma différent de combinaison ATRA-ATO comparé à un groupe historique traité par ATRA-chimiothérapie dont les résultats ont conduit à une autorisation d'utilisation en Australie de l'ATO chez les patients présentant tous les risques.⁴³

Les études menées ces dernières décennies sur l'approche ATRA-Chimiothérapie dans la prise en charge de la LAP ont montré une quasi absence de résistance, des taux de réponse complète allant de 90 à 95% et des taux de survie à long terme jusqu'à 90%.

Une étude a comparé un schéma séquentiel ATRA suivi d'une chimiothérapie à un schéma d'administration simultanée de l'ATRA et de la chimiothérapie. Un plus faible risque de rechute a été retrouvé dans le bras de l'administration simultanée⁴⁴. Ces résultats ont ensuite été confirmés par d'autres études^{40,45}.

Le choix de la molécule anthracycline à utiliser a également été étudié. Une comparaison de deux schémas de traitement de la LAP, utilisant soit idarubicine (PETHEMA/HOVON group) soit la daunorubicine (International consortium on APL; IC-APL) a retrouvé des taux de résistances et de rechutes équivalents⁴⁶.

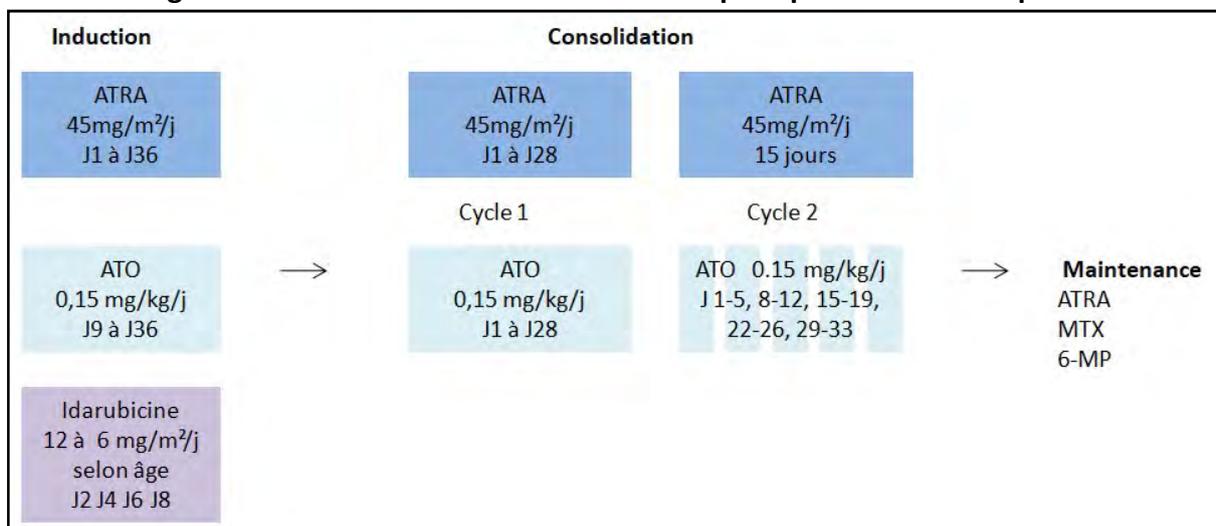
L'addition de cytarabine pendant la consolidation (au moins un cycle) semble donner un bénéfice sur la réduction du risque de rechute et l'amélioration de la survie chez les patients de moins de 60 ans avec un taux de GB>10 G/L. Cependant, l'intensification de la chimiothérapie est associée à des décès en rémission complète et n'a pas démontré de différence significative sur la survie globale.⁴⁷

Un essai randomisé de phase III (APOLLO Study) multicentrique, impliquant un grand nombre de groupes d'étude européens est en cours. Le but est de comparer un schéma ATRA-ATO avec addition de 2 doses d'idarubicine versus un schéma ATRA-chimiothérapie en induction chez les patients à haut risque présentant une LAP nouvellement diagnostiquée.

Les résultats sont attendus afin d'établir un standard de traitement européen et éventuellement une extension d'AMM si nécessaire.

En pratique, c'est principalement le schéma australien qui est proposé aux patients haut risque. Le protocole est présenté dans la Figure 6 : une induction associant ATRA, ATO et 4 injections d'idarubicine (dose adaptée à âge) suivie de 2 cures de consolidation combinant ATRA-ATO et de 2 ans de maintenance avec chimiothérapie faible dose per os (MTX, ATRA, 6MP).

Figure 6 : Schéma de traitement australien pour patients haut risque⁴³



3. Suivi des patients

Le suivi de la maladie se fait par mesure de la maladie résiduelle, MRD (en anglais, Minimal Residual Disease) par technique de biologie moléculaire RT-PCR qui recherche le transcrite PML-RAR α soit dans un échantillon sanguin soit dans une biopsie de moelle osseuse.

Suite à l'induction, l'objectif est de maintenir la réponse complète dans le temps. L'obtention de la RC prend en général 4 à 5 semaines mais peut aller jusqu'à 8 à 10 semaines chez certains patients. La quasi-absence de résistances aux traitements de la LAP, la persistance souvent trompeuse de blastes matures à l'évaluation post-induction et le manque de facteurs pronostics importants, ne permettent pas d'établir des

recommandations à propos de l'évaluation systématique par MRD en fin d'induction. En pratique, une MRD sur moelle est effectuée seulement en fin de traitement d'induction.

Après les cures de consolidation, l'analyse moléculaire de la moelle osseuse est cruciale pour déterminer les risques de rechute^{48,49}. L'objectif du traitement est d'obtenir une réponse complète sans maladie résiduelle. Une MRD positive à la suite du traitement de consolidation doit être confirmée sur un deuxième prélèvement dans un délai de 2 semaines.

Lors des études cliniques, la surveillance par MRD était utilisée en routine. Cependant, les améliorations majeures des réponses aux traitements ciblés remettent en cause le bénéfice d'une surveillance stricte et prolongée de la MRD, au moins chez les patients présentant un risque faible de rechute. En prenant également en compte le caractère très onéreux de cet examen, il est préférable d'effectuer cette surveillance rapprochée uniquement chez certains patients ciblés en pratique clinique de routine : les patients à haut risque de rechute, les patients de plus de 60 ans, les patients qui ont eu de longues interruptions de traitement lors des consolidations ou les patients qui sont traités avec des schémas de maintenance mais qui sont mal tolérés.

La surveillance de la maladie résiduelle est réalisée sur sang périphérique même si l'analyse à partir de moelle osseuse est plus sensible et permet de détecter une rechute de façon beaucoup plus précoce. C'est le caractère invasif et traumatisant d'un myélogramme pour les patients qui amène à préférer l'examen sanguin.

Dans certains cas, les informations tirées de la surveillance MRD prospective des LAP ont déjà été traduites en décisions thérapeutiques opérationnelles, telles que l'institution du traitement de sauvetage au moment de la récurrence minimale de la maladie détectée par PCR.

4. Prise en charge de la rechute

Les rares cas de maladie résiduelle persistante suite aux cures de consolidation, c'est-à-dire de rechute moléculaire, sont prédictifs d'une rechute hématologique précoce. Ces patients requièrent une prise en charge supplémentaire, parfois jusqu'à l'autogreffe de CSH^{50,51}.

En cas de rechute après une première ligne par ATRA-Chimiothérapie, le schéma ATRA-ATO est recommandé pour obtenir à nouveau une rémission moléculaire. En cas de rechute après une première ligne par ATRA-ATO, l'association ATRA-Chimiothérapie peut être une option de traitement. Dans ces deux situations, l'utilisation de gemtuzumab ozogamycine doit être considérée mais toujours en vue d'une autogreffe de CSH. Chez les patients non éligibles à la greffe, aucune stratégie n'est établie⁵⁰.

5. Cas particuliers

Les deux essais randomisés du groupe italien GIMEMA et des britanniques NRCI ont montré l'efficacité et l'innocuité du schéma de traitement à base de trioxyde d'arsenic chez les patients âgés. En se basant sur ces études récentes, cette approche est également proposée aux patients présentant des co-morbidités, ou les personnes très âgées chez qui l'on ne peut pas faire de chimiothérapie.

Concernant la pédiatrie, une étude de phase III est actuellement menée par le « Children's Oncology Group »⁵². Celle-ci évalue le traitement par ATRA-ATO chez les enfants présentant une LAP nouvellement diagnostiquée. L'utilisation de l'ATO permettrait de réduire l'exposition cumulative d'anthracycline et donc les effets secondaires à long terme. Cela pourrait également augmenter l'efficacité chez cette population de patients avec une prévalence plus élevée de maladie à haut risque.

Chez la femme enceinte, les rétinoïdes étant fortement tératogènes, ils doivent être évités durant le premier trimestre de grossesse, à moins que la patiente ne décide de subir une interruption volontaire de grossesse. L'ATRA pourra être utilisé au cours des 2^{èmes} et 3^{èmes} trimestres de la grossesse. Le trioxyde d'arsenic étant fortement embryotoxique, il est contre-indiqué pendant toute la grossesse. Chez les patientes diagnostiquées lors du

premier trimestre qui ne souhaitent pas d'IVG, seule la daunorubicine peut être proposée. Cependant, la chimiothérapie expose à un risque de fausse couche et d'accouchement prématuré.

Chez les patientes traitées pendant une grossesse, un monitoring foetal doit être mis en place et particulièrement de la fonction cardiaque.

Les LAP secondaires à un traitement anticancéreux sont pris en charge de la même façon que les LAP de novo. Cependant, la toxicité cardiaque et une précédente exposition à une anthracycline devront être prises en compte dans le choix du traitement et plaident en faveur d'un traitement par le trioxyde d'arsenic.

F. Les thérapies ciblées de la LAP

1. L'acide tout-trans-rétinoïque, ATRA

L'acide tout-trans-rétinoïque (ATRA) dont le nom commercial est VESANOID® est un métabolite naturel du rétinol (Vitamine A). Il fait partie de la classe des rétinoïdes qui comprend des analogues naturels et de synthèse.⁵³

a) Le mécanisme d'action

S'il est initialement apparu paradoxal qu'une molécule dont le récepteur est altéré soit curative, cet effet sur la différenciation est aujourd'hui mieux compris. Le mécanisme d'action reposerait sur la liaison entre ATRA et la partie RAR α de la protéine remaniée PLM-RAR α . La présence de doses pharmacologiques d'ATRA entraîne le détachement des corépresseurs et des complexes histone-desacétylase provoquant ainsi le recrutement des histones-acétyl transférases. Cela conduit à l'ouverture de la chromatine, à l'activation de la transcription et donc finalement à la reprise de la différenciation. Les blastes bloqués au stade promyélocyte reprennent alors leur différenciation en polynucléaires matures. Lorsque la rémission complète est obtenue, on ne retrouve plus de cellules de la lignée monoclonale leucémique dans le sang périphérique²¹.

L'introduction de l'ATRA dans les années 1990 pour la prise en charge de la LAP a été une révolution thérapeutique. En effet, l'ATRA permettait d'obtenir des taux de réponse complète comparables à ceux obtenus avec les anthracyclines sans les toxicités associées mais surtout d'augmenter significativement la survie sans progression et la survie globale par rapport au traitement par chimiothérapie⁵⁴. Cependant, les meilleures données de survie à long terme sont ensuite obtenues par l'association de l'ATRA à la chimiothérapie puis au trioxyde d'arsenic. Ces associations permettent de diminuer très significativement le risque de rechute⁵⁵.

b) Le profil pharmacocinétique

Absorption

Après administration orale d'ATRA, son absorption digestive est rapide, avec un pic de concentration atteint en 3 heures, mais elle est soumise à des variabilités inter et intra individuelles. La biodisponibilité des rétinoïdes étant augmentée par la prise d'aliments, il est recommandé de prendre l'ATRA pendant les repas.

Distribution

La concentration de la trétinoïne atteint un pic plasmatique rapidement suite à la prise orale puis diminue avec une demi-vie d'élimination de 0,7 heure en moyenne. Après administration de doses multiples, aucune accumulation tissulaire n'est retrouvée.

Métabolisation

L'ATRA est métabolisé au niveau hépatique par les enzymes du cytochrome P450. La prudence est donc recommandée avec les inducteurs forts et les inhibiteurs forts du système enzymatique du CYP450. En effet, les médicaments ayant un fort pouvoir inducteurs enzymatiques comme la rifampicine, les glucocorticoïdes, le phénobarbital ou le pentobarbital sont susceptibles d'augmenter la métabolisation de l'ATRA et donc de diminuer sa concentration dans le sang ce qui peut induire une perte d'efficacité. A l'inverse, les médicaments inhibiteurs forts comme les antifongiques azolés, le vérapamil et le diltiazem, les macrolides ou la ciclosporine peuvent inhiber la métabolisation enzymatique de l'ATRA et donc augmenter sa concentration sanguine ce qui peut provoquer des toxicités.

En plus d'être un substrat du CYP450, il semble que l'ATRA soit également inducteur du cytochrome ce qui peut induire une diminution de sa biodisponibilité suite aux administrations répétées.

Elimination

La majorité des métabolites, formés par oxydation et glucuro-conjugaison est excrétée par voie rénale. Une partie est également excrétée dans les fèces. Ces métabolites, l'acide 13-cis rétinolique et les 4-oxo-métabolites ont des demi-vies plus longues que l'ATRA lui-même et peuvent présenter une certaine accumulation.

c) Les modalités d'administration

Le VESANOID® se présente sous forme de capsules de 10mg administrées chez l'adulte par voie orale à la dose de 45mg/m²/jour, réparti en 2 prises journalières égales. Cette posologie est identique pour toutes les phases de traitements recommandées. L'ATRA doit être débuté le plus tôt possible dès l'évocation du diagnostic. Puis il doit être poursuivi jusqu'à l'obtention d'une rémission complète ou pendant 90 jours maximum. Suite au traitement d'induction, la même dose est recommandée pour les cures de consolidations mais des fenêtres thérapeutiques sans rétinoïdes sont préconisées.

d) Toxicités

Syndrome de différenciation (SD)

Anciennement appelé « Syndrome de l'acide rétinolique », le SD est retrouvé chez les patients traités par ATRA ou par l'association ATRA-ATO et peut engager le pronostic vital. Il est donc important de le détecter et de le prendre en charge rapidement. La physiopathologie provient du relargage de cytokine par les cellules au cours de leur différenciation. Souvent associé à une hyperleucocytose, ce syndrome se caractérise par une fièvre, une dyspnée, une détresse respiratoire aiguë, des infiltrats pulmonaires, une hypotension, des épanchements pleuraux et péricardiques, des œdèmes périphériques, une prise de poids et peut évoluer vers une insuffisance respiratoire, hépatique, rénale et multi-viscérale⁵⁵.

Une valeur d'IMC élevée chez le patient a été identifiée comme un facteur prédictif du syndrome de différenciation. Les fonctions respiratoires, la diurèse et la créatininémie des patients dont l'IMC est élevé doivent donc être surveillées de façon rapprochée.

La prise en charge du syndrome de différenciation repose sur un traitement par dexaméthasone 10mg par voie intraveineuse toutes les 12 heures pendant au moins 3 jours et jusqu'à disparition des symptômes. Un arrêt temporaire de l'ATRA est envisagé en cas de signes sévères.

Affections système nerveux

L'ATRA peut provoquer céphalées, augmentation de la pression intracrânienne, vertiges et pseudo tumeur cérébrale. La pseudotumeur cérébrale (incidence d'environ 3%) est une hypertension intracrânienne bénigne associée à un œdème cérébral qui survient en l'absence de tumeur cérébrale. Les signes cliniques sont des céphalées, un œdème papillaire, une diplopie et une altération de la conscience. La prise en charge de cet effet indésirable repose sur la diminution de dose de l'ATRA d'une part et l'administration de diurétiques (acétazolamide), de corticoïdes et/ou d'antalgiques d'autre part⁵⁶. Cet effet est plus fréquemment retrouvé dans la population pédiatrique. Une posologie diminuée à 25 mg/m² sera donc envisagée chez les enfants présentant des symptômes de toxicité.

Affections cardiaques

Un allongement de l'intervalle QT, susceptible d'entraîner des torsades de pointe peut être retrouvé en cas d'association au trioxyde d'arsenic. Une surveillance par électrocardiogramme est recommandée avant et pendant le traitement, en particulier chez les patients à risque.

Hépatotoxicité

L'association ATRA avec le trioxyde d'arsenic augmente le risque d'hépatotoxicité. Ces lésions hépatiques sont réversibles à l'arrêt du traitement.

2. Le trioxyde d'arsenic

D'abord utilisé dans le traitement de la rechute suite aux résultats d'un essai mené en Chine puis dans les pays occidentaux^{57,58}, l'ATO (TRISENOX®) a ensuite fait l'objet d'études cliniques dans le traitement de première ligne de la LAP.

Le trioxyde d'arsenic possède l'AMM dans l'indication de la LAP caractérisée par la présence de la translocation t(15 ;17) et/ou la présence du gène PML-RAR α :

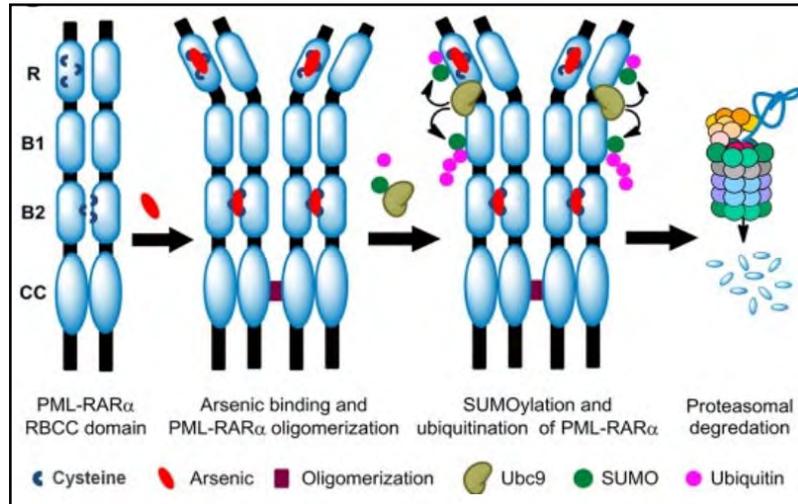
- à risque faible ou intermédiaire (numération leucocytaire : $\leq 10 \times 10^3 /\mu\text{L}$), nouvellement diagnostiquée, en association avec l'acide tout-trans-rétinoïque ou
- en rechute ou réfractaire (le traitement antérieur doit avoir comporté un rétinoïde et une chimiothérapie).

Les études qui ont démontré son efficacité utilisent deux schémas posologiques différents. L'étude italo-germanique utilise des doses inférieures mais plus fréquentes (0,15mg/kg sur 140 doses) et l'étude britannique des doses supérieures mais moins fréquentes (0,30 mg/kg sur 63 doses). Finalement, ces deux schémas ne diffèrent pratiquement pas étant donné que la dose totale en mg/kg est quasiment identique.

a) *Le mécanisme d'action*

L'acide arsénieux (As^{III}), forme active du trioxyde d'arsenic, cible la partie PML de la protéine de fusion PML-RAR α et induit sa dégradation. Ce mécanisme est illustré par la Figure 7 ci-après. Le trioxyde d'arsenic induit un stress oxydant qui favorise la formation des ponts disulfures qui agglutine les protéines PML-RAR α les unes aux autres et forme un oligomère. L'apparition de ces liaisons favorise ensuite la fixation du peptide SUMO et déclenche la dégradation de l'oncoprotéine PML/RAR α . La disparition de cette protéine permet la reformation des « corps nucléaires » qui entraîne l'activation d'une réponse P53 menant à la restauration de la différenciation cellulaire.

Figure 7 : Schéma de l'action du trioxyde d'arsenic sur la partie PML de l'oncoprotéine⁵



L'As^{III} agit également sur d'autres cibles cellulaires. Il induit l'apoptose des cellules leucémiques par activation des caspases cellulaires. Il inhibe les mécanismes de survie cellulaire par inhibition de la cascade moléculaire NfKB.⁵

b) Le profil pharmacocinétique

Lorsque la forme lyophilisée du trioxyde d'arsenic est mise en solution, elle forme immédiatement l'acide arsénieux (As^{III}), produit d'hydrolyse qui est la forme active.

Distribution

Le volume de distribution est très important, signe d'une forte distribution dans les tissus. La liaison aux protéines plasmatiques est faible.

Métabolisation

L'acide arsénieux (As^{III}) subit dans le foie une oxydation en acide arsénique (As^V) et méthylation oxydative en acide mono-méthyl-arsonique (MMA^V) et en acide di-méthyl-arsinique (DMA^V). Ces métabolites pentavalents (MMA^V et DMA^V) ont une longue demi-vie. De ce fait, ils s'accumulent dans les tissus principalement dans le foie, les reins et le cœur. L'accumulation de ces métabolites dépend du schéma posologique utilisé et augmente avec la multiplicité des doses. L'As^V quant à lui n'est présent que dans le sang périphérique à des concentrations faibles.

Il n'a été retrouvé aucun effet du trioxyde d'arsenic sur les enzymes des cytochromes P450.

Elimination

L'élimination des métabolites du trioxyde d'arsenic est principalement urinaire. Les demi-vies moyennes d'élimination sont respectivement pour l'As^{III}, le MMA^V et le DMA^V de 10-14 heures, 32 heures et 70 heures. L'exposition au MMA^V et au DMA^V est donc augmentée chez les patients insuffisants rénaux mais aucune conséquence clinique n'est retrouvée.

c) Les modalités d'administration

TRISENOX[®] doit être administré en perfusion intraveineuse de 1 à 2 heures et jusqu' à 4 heures en cas de réactions vasomotrices. Les patients doivent débiter le traitement en hospitalisation complète afin d'assurer une surveillance adéquate⁵⁹. La prise en charge en hospitalisation de jour ou en hospitalisation à domicile est ensuite envisagée pour la poursuite du traitement.

Une nouvelle formulation de l'arsenic, le Realgar-indigo naturalis formula (=RIF), pour une administration par voie orale a récemment fait l'objet d'essais cliniques. Cette formulation à base de tetra-sulfides d'arsenic pourrait être une alternative au traitement intraveineux. Les premières études ont été menées par une équipe chinoise, The Chinese APL Cooperative Group, et ont démontré la non-infériorité de la formulation RIF par rapport à l'IV chez les patients APL nouvellement diagnostiqués. Dans cette première étude, l'arsenic était associé à des cycles à base de chimiothérapie pour les consolidations⁶⁰. Des études ont ensuite démontré la non-infériorité de l'arsenic oral associé à l'ATRA versus arsenic IV associé à l'ATRA, sans chimiothérapie, chez les patients non à haut risque, en traitement de première ligne⁶¹ et de la rechute⁶². Actuellement, la formulation RIF (orale) de l'arsenic est commercialisée en Chine uniquement. Une étude testant la formulation orale de l'ATO est en cours en Australie et doit être menée aux Etats-Unis et en Europe prochainement pour le rôle de l'arsenic oral en première ligne de la LAP chez les patients non à haut risque. Cependant, le risque de mauvaise observance avec la formulation orale peut engendrer des réticences.

d) Toxicités

Syndrome de différenciation

La physiopathologie et la prise en charge du syndrome de différenciation ont été traitées précédemment. Dès les premiers signes évoquant ce syndrome, le traitement par TRISENOX® doit être temporairement interrompu et une corticothérapie à hautes doses (dexaméthasone 10 mg par voie intraveineuse, deux fois par jour) doit être immédiatement instituée, quelle que soit la numération leucocytaire, et poursuivie pendant 3 jours ou plus jusqu'à ce que les signes et symptômes se soient atténués. Un traitement diurétique concomitant est également recommandé s'il est justifié/nécessaire au vu de la clinique. Dans la majorité des cas, il est possible de reprendre le traitement par TRISENOX® à une dose égale à 50 % de la dose précédente pendant les 7 premiers jours dès lors que les signes et symptômes se sont résorbés. En l'absence d'aggravation de la toxicité antérieure, TRISENOX® peut ensuite être poursuivi à la dose totale. En cas de réapparition des symptômes, TRISENOX® doit être réduit à la dose précédente.

Pour prévenir la survenue d'un syndrome de différenciation pendant le traitement d'induction de la LAM3, de la prednisone (0,5 mg/kg de poids corporel par jour tout au long du traitement d'induction) peut être administrée du premier jour de l'administration de TRISENOX® à la fin du traitement d'induction..

Allongement QT

L'allongement de l'intervalle QT est un effet connu du trioxyde d'arsenic qui peut mener à une arythmie ventriculaire de type torsade de pointes, qui peuvent s'avérer fatales. Un monitoring régulier de l'intervalle QT doit être assuré pendant le traitement par ATO, en particulier chez les patients présentant un intervalle QT allongé ou des torsades de pointes associés à des signes cliniques ou à d'autres facteurs de risque.

Dans le cas d'un allongement de l'intervalle QT au-delà de 500ms, il est conseillé de suspendre les injections d'ATO, de répéter les dosages sanguins d'électrolytes et de rechercher d'éventuelles autres causes médicamenteuses (tels que les anti-arythmiques de classe Ia et III, les antipsychotiques, les antidépresseurs, certains macrolides, certains

antihistaminiques) qu'il faudra suspendre si possible. L'ATO pourra être repris lorsque l'intervalle QT diminuera à 460 ms.

Neuropathies périphériques

La neuropathie périphérique est caractérisée par des paresthésies ou des dysesthésies. C'est un effet courant et connu du trioxyde d'arsenic. Cet effet est le plus souvent réversible à l'arrêt du traitement³⁷.

Hépatotoxicité

La toxicité hépatique, grade 3 et 4, est fréquemment évoquée dans les études récentes, chez environ 60% des patients traités par ATO. Le plus souvent il s'agit d'une augmentation des enzymes hépatiques (ASAT et ALAT principalement) qui est réversible à la suspension du traitement par ATO. Aucun cas de défaillance hépatique n'a été reporté dans les récents essais cliniques. Une surveillance des enzymes hépatiques (ASAT, ALAT, Bilirubine et Phosphatase alcaline) est donc recommandée pendant le traitement par ATO. En cas d'élévation des enzymes hépatiques, l'ATO et / ou l'ATRA doivent être temporairement interrompus jusqu'à la normalisation des tests de la fonction hépatique⁵⁶.

Hyperleucocytose

L'apparition d'une hyperleucocytose ($\geq 10 \times 10^3 / \mu\text{L}$) pendant le traitement d'induction par ATO chez certains patients atteints de LPA est fréquente. Elle n'est pas corrélée au nombre de globules blancs (GB) à la visite de référence. L'hydroxycarbamide peut permettre la prise en charge de ces cas. Il doit être administré chez les patients atteints de LPA nouvellement diagnostiquée et chez ceux atteints de LPA en rechute/réfractaire présentant une hyperleucocytose prolongée après mise en route du traitement. L'hydroxycarbamide doit être poursuivi à une dose permettant de maintenir la numération leucocytaire à un niveau inférieur ou égal à $10 \times 10^3 / \mu\text{L}$, la dose étant ensuite diminuée progressivement.

3. Action synergique ATRA et ATO

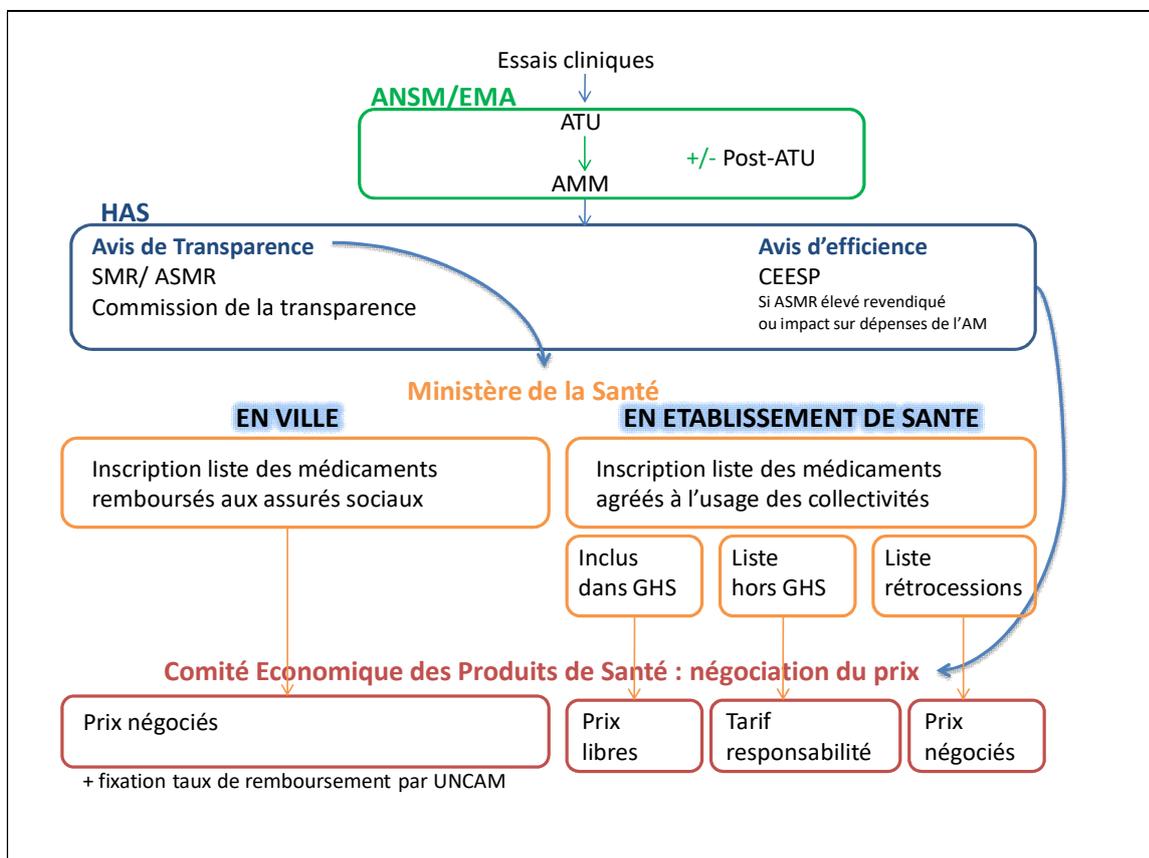
Les deux agents thérapeutiques, ATO et ATRA, agissent de façon synergique. Ils induisent chacun la dégradation de la protéine PML/RAR α en ciblant respectivement la partie PML et la partie RAR α . L'ATO permet la reprise des mécanismes apoptotiques et l'ATRA la reprise de la différenciation cellulaire.

Ces effets à différents niveaux pourraient être synergiques. La dégradation de PML/RAR α induite par l'ATRA pourrait sensibiliser à l'apoptose induite par PML. Effectivement, dans certains modèles, l'ATRA est plus apoptotique que différenciant. Réciproquement, la dégradation de PML/RAR α induite par l'ATO pourrait avoir un rôle dans la répression de l'expression des gènes contrôlés par PML/RAR α ²⁶.

II. L'accès au marché des médicaments en France et leur financement au sein des établissements de santé

En France, les dépenses de santé augmentent dans un contexte de financement contraint. Afin de répondre à cette problématique, de nombreuses mesures de régulation des dépenses de santé ont été mises en place ces dernières années. Les aspects économiques deviennent un enjeu majeur dans l'évaluation des produits de santé par les autorités de santé. La Loi de Financement de la Sécurité Sociale (LFSS) de 2012 prend en compte ces nouveaux éléments et fixe les objectifs de dépenses en santé en fonction des prévisions de recettes dans le but d'améliorer la maîtrise des dépenses du système de soins. Dans ce chapitre, le système de financement des produits de santé au sein des établissements de santé sera détaillé, depuis la mise sur le marché jusqu'à la fixation du prix et toutes les étapes intervenant lors de ce processus complexe. La Figure 8 ci-dessous présente le processus d'accès au marché des médicaments en France.

Figure 8 : Schéma général de l'accès au marché des médicaments en France



A. Du développement à l'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM).

Le développement d'un médicament débute par des travaux de recherche fondamentale, suivi du développement industriel. Des études pré-cliniques évaluent ensuite la toxicité avant de débiter les études cliniques, chez les patients, pour évaluer la toxicité chez l'homme ainsi que l'efficacité du traitement. Selon les résultats de ces études cliniques, le laboratoire peut envisager la commercialisation du médicament. Pour cela, il doit demander une autorisation de mise sur le marché auprès des autorités compétentes.

1. L'autorisation temporaire d'utilisation, ATU.

En France, les médicaments qui ne détiennent pas encore une AMM peuvent être utilisés de façon exceptionnelle à la condition de bénéficier d'une autorisation temporaire d'utilisation (ATU). Cette autorisation est attribuée par l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament (ANSM) pour la prise en charge de maladies graves ou rares lorsqu'il n'existe pas de traitement alternatif et qu'il ne peut pas être différé. Il existe deux types d'ATU :

- L'ATU nominative (ATUn) concerne les médicaments dont le rapport efficacité/sécurité est présumé favorable pour les patients au vu des données disponibles. Elle est accordée par l'ANSM pour un patient en particulier, ne pouvant participer à une recherche biomédicale, à la demande et sous la responsabilité du médecin prescripteur, dès lors que le médicament est susceptible de présenter un bénéfice pour ce patient. L'ATUn n'est accordée que pour une durée limitée et doit être renouvelée si nécessaire pour la poursuite du traitement de façon à permettre un recueil de données de sécurité et d'efficacité. Un PUT, établi entre l'ANSM et le laboratoire exploitant est mis en place afin de fixer les modalités de suivi des patients traités ainsi que le recueil de données portant sur l'efficacité, les effets indésirables, les conditions réelles d'utilisation ainsi que les caractéristiques de la population bénéficiant du médicament autorisé.
- L'ATU de cohorte (ATUc) concerne les médicaments dont l'efficacité et la sécurité d'emploi sont fortement présumées et destinés à un groupe ou sous-groupe de

patients traités et surveillés suivant des critères définis dans un protocole d'utilisation thérapeutique et de recueil d'informations (PUT). Le titulaire des droits d'exploitation doit avoir déposé ou s'engager à déposer une demande d'AMM dans un délai fixé. L'ATUc est accordée par le laboratoire fabricant pour un patient donné et pour toute la durée de son traitement, ou jusqu'à l'obtention de l'AMM.

L'usage des ATU n'a pas un but d'investigation et ne doit intervenir que pour des patients ne pouvant pas bénéficier d'inclusion dans un essai clinique. Les médicaments bénéficiant d'une ATU sont pris en charge à 100% par l'assurance maladie, sur déclaration mensuelle des consommations de flacons au patient, à la cure et à l'indication. Ils sont fournis à l'établissement de santé par le laboratoire, à titre gracieux ou moyennant un prix librement fixé par le laboratoire.

2. L'autorisation de mise sur le marché, AMM.

Pour être commercialisé, tout médicament fabriqué industriellement doit faire l'objet d'une AMM à la demande du laboratoire fabricant. Celle-ci est accordée par les autorités compétentes européennes (Commission européenne, après avis de l'EMA) ou nationales (ANSM).⁶³

Il existe 4 procédures de demande d'AMM, une nationale et 3 européennes :

- La procédure nationale : la demande se fait auprès de l'ANSM pour une mise sur le marché limitée au territoire. Le médicament est évalué selon des critères scientifiques de qualité, de sécurité et d'efficacité. Le nouveau produit doit présenter un rapport bénéfice/risque au moins équivalent à celui des produits déjà commercialisés dans la même indication. L'ANSM délivre les autorisations de mise sur le marché après avis de ses commissions. L'AMM est régulièrement réévaluée, elle peut être modifiée, suspendue ou retirée par décision du directeur général de l'ANSM après avis des commissions concernées.

- La procédure centralisée : la demande est faite auprès de l'EMA. Cette procédure peut être optionnelle ou obligatoire selon le médicament concerné. Le champ d'application est défini par le règlement européen (CE)726/2004 :
 - le médicament ne doit pas déjà être enregistré dans un des pays de l'Union
 - le champ obligatoire concerne les médicaments dérivés des biotechnologies, les médicaments innovant à usage vétérinaire, les médicaments à usage humain contenant une nouvelle substance active et destiné au traitement du VIH, des maladies virales, des cancers, des maladies neuro-dégénératives, du diabète et des maladies auto-immunes et autres dysfonctionnements immunitaires et les médicaments désignés comme médicaments orphelins
 - le champ optionnel concerne tous les autres médicaments contenant une nouvelle substance active, les médicaments correspondant à une innovation thérapeutique, scientifique ou technique, les médicaments présentant un intérêt pour les patients ou pour la santé animale au niveau communautaire.

- La procédure de reconnaissance mutuelle (MRP pour Mutual Recognition Procedure) : repose sur la reconnaissance de l'évaluation d'un État membre de référence par les autres États membres où le médicament est destiné à être mise sur le marché.

- Procédure décentralisée (DCP pour DeCentralizedProcedure) : le principe est le même que celui de la procédure de reconnaissance mutuelle, mais aucune AMM ne doit avoir été accordée avant dans l'UE. Le dossier est soumis simultanément dans tous les États membres, avec évaluation nationale par l'Etat membre de référence.

3. Le dispositif post-ATU

Le dispositif post-ATU est un relai de l'ATU qui permet de garantir la continuité de prise en charge des patients dont un traitement par une spécialité a été initiée sous le statut ATU de cohorte pendant la période entre l'octroi de l'AMM et la fixation du prix (sauf si l'indication a fait l'objet d'une évaluation défavorable au titre de son AMM). A ce titre, la prise en charge se fait sur la base du montant de l'indemnité déclaré par le laboratoire jusqu'à ce qu'une

décision soit prise par les autorités ministérielles au regard de la demande déposée par le laboratoire pour le remboursement de l'ATU. Si un médicament fait l'objet d'une ATU de cohorte dans plusieurs indications, l'octroi d'une AMM dans une ou plusieurs indications de l'ATU de cohorte n'interrompt pas le dispositif post-ATU pour les autres indications de l'ATU de cohorte.

B. Avis de transparence

Suite à l'obtention de l'AMM, la Commission de la Transparence de la HAS évalue les médicaments en vue d'une prise en charge par l'assurance maladie. Selon la demande du laboratoire, le médicament sera inscrit sur la liste des médicaments remboursables aux assurés sociaux⁶⁴ (pour les médicaments de ville) et/ou sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités et divers services publics⁶⁵ (pour les médicaments destinés à l'usage hospitalier). La commission rend un avis évaluant l'intérêt thérapeutique d'un médicament à travers la fixation de deux critères, le niveau de SMR (service médical rendu) et d'ASMR (amélioration du service médical rendu).

Les destinataires des avis de la commission de la transparence sont : le CEPS qui fixe le prix, l'UNCAM qui fixe le taux de prise en charge, le ministre chargé de la santé et de la sécurité sociale qui prend la décision finale mais aussi le laboratoire exploitant, les professionnels de santé et les patients (dans un cadre de prévention).

Le SMR détermine l'intérêt de la prise en charge de la spécialité par la collectivité, indication par indication. D'après l'article R.163-3 du Code de la sécurité sociale⁶⁶, son appréciation prend en compte cinq critères :

- l'efficacité et les effets indésirables du médicament,
- sa place dans la stratégie thérapeutique, notamment au regard des autres thérapies disponibles,
- la gravité de l'affection à laquelle il est destiné,
- le caractère préventif, curatif ou symptomatique du traitement médicamenteux
- et son intérêt pour la santé publique.

Selon ces critères, 5 niveaux sont définis : SMR Majeur, Important, Modéré, Faible et Insuffisant. Un SMR Insuffisant ne permet pas d'obtenir un remboursement pour la spécialité concernée au regard des alternatives thérapeutiques disponibles. Le niveau de SMR peut évoluer dans le temps selon l'appréciation de nouvelles données concernant la spécialité ou l'apparition de nouvelles stratégies thérapeutiques.

L'amélioration du service médical rendu (ASMR) détermine le progrès thérapeutique apporté par un médicament par rapport aux traitements déjà disponibles dans la même indication et sert à en fixer le prix. Ce critère reflète la valeur ajoutée du médicament en termes d'efficacité et de tolérance par rapport aux produits déjà présents sur le marché. Il existe 5 niveaux d'ASMR de I, majeure, à IV, mineure et une amélioration de niveau V, inexistante signifiant une "absence de progrès thérapeutique".

La loi du 29 décembre 2011 relative au renforcement de la sécurité sanitaire du médicament et des produits de santé remet en cause les critères de SMR et d'ASMR. Cette loi confie à l'ANSM l'évaluation et le suivi du rapport bénéfices/risques des médicaments et renforce le recours aux essais comparatifs dans le cadre de la procédure d'autorisation de mise sur le marché. La prise en compte de « l'efficacité et des effets indésirables du médicament » par le SMR devient donc redondante. De plus, cette même loi indique que « la demande d'inscription d'un médicament sur cette liste est subordonnée à la réalisation d'essais cliniques contre des stratégies thérapeutiques, lorsqu'elles existent, dans des conditions définies par décret en Conseil d'État ». Ces essais sont ceux qui fondent une appréciation de l'ASMR par nature. Pour la mise en application de cette loi, le SMR et l'ASMR disparaîtraient donc au profit d'un index unique, l'index thérapeutique relatif (ITR), qui évaluerait l'intérêt clinique d'un nouveau médicament par comparaison aux stratégies thérapeutiques de référence et permettrait de fournir les indications sur la décision de remboursement et la fixation du prix. Cet index a été proposé par la HAS en 2013 mais il est toujours en cours d'élaboration et n'est toujours pas appliqué à l'heure actuelle⁶⁷.

C. Avis d'efficience

En parallèle de la commission de la transparence, la commission d'évaluation économique et de santé publique (CEESP) de la HAS, créée en 2008 par la loi de financement de la sécurité sociale (LFSS) évalue l'intérêt pour la société d'un nouveau médicament en comparaison aux stratégies existantes. Son objectif est de contribuer à ce que la mesure de l'intérêt pour la société d'une stratégie ou d'un produit soit prise en compte dans les décisions les concernant, notamment celles de la fixation de leur prix et de leur remboursement. Elle rend un avis sur l'efficience d'un traitement en confrontant les résultats obtenus (bénéfices de santé) aux moyens engagés (coûts). Tous les produits de santé ne sont pas évalués par la CEESP. Les 2 critères obligeant à cette évaluation sont :

- la revendication d'une amélioration du service attendu (ASA) ou une ASMR élevée (I, II ou III)
- un impact significatif sur les dépenses de l'assurance maladie.

Dès lors que ces 2 conditions sont réunies, toute inscription ou renouvellement d'inscription d'un médicament doit faire l'objet de l'émission d'un avis d'efficience.

La Décision n°2013.0111/DC/SEESP du 18 septembre 2013 du collège de la HAS, a précisé la notion d' « impact significatif sur les dépenses de l'assurance maladie » mentionnée dans le décret 2012-1116 du 2 octobre 2012. Ainsi, une évaluation est requise dès lors que le chiffre d'affaires TTC prévisionnel après deux ans de commercialisation pour les primo-inscriptions ou le chiffre d'affaires TTC constaté pour les réinscriptions est supérieur ou égal à vingt millions d'euros annuels, toutes indications confondues. En revanche, pour les produits dont le brevet tombe dans le domaine public ainsi pour que les produits engagés dans des baisses de prix prévues conventionnellement, le Collège de la HAS considère qu'une évaluation médico-économique n'est pas nécessaire⁶⁸. Il est à noter que l'évaluation des dispositifs médicaux innovants et susceptibles d'avoir un impact significatif sur les dépenses de l'Assurance Maladie rentre également dans le cadre de ce décret.

Cet avis d'efficience est destiné au comité économique des produits de santé (CEPS) dont le rôle est de fixer le prix des médicaments après négociation avec les laboratoires producteurs.

D. La tarification à l'activité : système de prise en charge dans les établissements de santé.

L'hôpital est une porte d'entrée pour les médicaments innovants et coûteux. Même si les prix sont libres, négociés entre les acheteurs de l'hôpital et les laboratoires, le remboursement des médicaments à l'hôpital est de plus en plus encadré. La mise en place de la tarification à l'activité (T2A) depuis 2004 avec le plan « Hôpital 2007 » est un élément majeur qui tend à limiter la liberté de prix à l'hôpital.

Avant 2004, les ressources allouées aux établissements étaient reconduites par rapport aux budgets de l'année précédente. Les moyens étaient donc déconnectés de l'évolution de l'activité. La loi de financement de la sécurité sociale de 2004⁶⁹ a permis la mise en place de la tarification à l'activité. Le principe repose sur le calcul des ressources basé sur la mesure de l'activité produite et sur une estimation des recettes. Le programme de médicalisation des systèmes d'information (PMSI) permet de coder le séjour de chaque patient au sein d'un « groupe homogène de malades » (GHM) selon la pathologie traitée et son degré de sévérité. A chaque GHM est associé un (ou parfois plusieurs) tarif opposable appelé « groupe(s) homogène(s) de séjour » (GHS) permettant le paiement forfaitaire du séjour. Un supplément journalier lié aux hospitalisations très coûteuses existe pour les jours d'hospitalisation en service de réanimation, soins intensifs, soins continus ou néonatalogie. Le prix de chaque activité est fixé chaque année par le ministre chargé de la santé. Il existe des modalités de financement mixtes, sous forme de forfaits annuels pour 3 activités très spécifiques : les urgences, la coordination des prélèvements d'organes et la greffe. Des niveaux de forfait différents sont prévus en fonction de l'activité et des spécificités de chaque établissement concerné.

Les médicaments destinés aux patients hospitalisés, ont donc vocation à être financés dans les tarifs des prestations d'hospitalisation. Par dérogation, certains médicaments sont financés « en sus » de ces tarifs, afin d'assurer un meilleur accès des patients à des médicaments onéreux, sous condition de bon usage. Pour bénéficier d'une telle prise en charge, les médicaments doivent être inscrits sur une liste limitative de médicaments, « liste

des médicaments remboursés en sus » appelée « liste en sus ». L'inscription se fait par molécule et par indication, suite à une décision ministérielle puis est publiée au Journal officiel de la République Française⁷⁰.

E. Fixation des prix des médicaments

Une fois l'évaluation par la Commission de la transparence réalisée, la HAS transmet ses avis au Comité Economique des Produits de Santé (CEPS) responsable de la fixation du prix après négociation avec l'industriel. Le CEPS est une autorité non indépendante, composée de représentants de différents ministères (économie, assurance maladie, santé) et d'organismes nationaux d'assurance maladie et des complémentaires chargée de mettre en œuvre une politique d'état. Son rôle est de négocier avec les entreprises pharmaceutiques et de conclure des conventions relatives au prix des médicaments et à la régulation de ce prix (conditions d'utilisation, remises, engagement sur le bon usage et sur les volumes de vente, modalités de participation des entreprises à la mise en œuvre des orientations ministérielles). Ces contrats, encadrés par le code de la sécurité sociale (article L.162-17-4), sont signés pour une durée maximale de 4 ans et tiennent compte des orientations données par les ministres compétents. Ils fixent :

- le prix des médicaments et son évolution en fonction des volumes de ventes,
- les remises prévues,
- les engagements de l'entreprise vis-à-vis de sa politique de promotion afin d'assurer le bon usage du médicament et le respect des volumes de vente,
- les modalités de participation de l'entreprise à la mise en œuvre des orientations ministérielles,
- les dispositions applicables en cas de non-respect des engagements.

Depuis l'ordonnance du 1er décembre 1986, les prix des médicaments à l'hôpital sont déterminés librement entre les industriels et les acheteurs hospitaliers, soumis aux dispositions du code des marchés publics (établissements publics) et du code de commerce (établissements privés)⁷¹. Parmi les médicaments évalués par la HAS et inscrits sur la liste des spécialités agréées aux collectivités, chaque établissement détermine au niveau local la liste limitative des médicaments pour lesquels il va établir une procédure d'achat. Cette

évaluation décentralisée s'appuie sur le SMR et l'ASMR de l'avis de la commission de la transparence qui constitue une source d'information essentielle sur l'intérêt relatif des spécialités mais qui nécessite d'être adapté au contexte hospitalier local.

Pour les médicaments onéreux facturables en sus des forfaits d'hospitalisation dans le cadre de la T2A ainsi que pour les médicaments rétrocédables par les pharmacies hospitalières, des conditions de fixation d'un prix plafond de remboursement ont été définies et font l'objet d'un accord-cadre entre le CEPS et les entreprises du médicament (LEEM)⁷².

Concernant les médicaments facturables en sus, la prise en charge est assurée sur la base d'un tarif de responsabilité. Ce tarif est déclaré par l'entreprise au CEPS qui a la possibilité de s'y opposer dans un délai défini de 15 jours. En cas d'opposition du CEPS, celui-ci fixe un tarif de responsabilité.

Concernant les médicaments rétrocédables aux patients ambulatoires, la prise en charge se base sur un prix de cession déclaré par l'entreprise au CEPS qui a la possibilité de s'y opposer dans un délai de 15 jours. En cas d'opposition du CEPS, celui-ci fixe un prix de cession.

Les critères de refus par le CEPS des prix déclarés par une entreprise pharmaceutique peuvent être :

- le caractère excessif du prix par rapport aux prix pratiqués dans les principaux Etats de l'Union européenne ou par rapport aux prix de spécialités comparables commercialisées en France,
- des considérations explicites de santé publique,
- l'incompatibilité des prévisions de ventes avec la population cible retenue par la commission de la transparence,
- l'insuffisance manifeste des engagements pris par l'entreprise,
- le non-respect par l'entreprise d'un engagement pris à l'occasion d'un dépôt précédent.
- Pour les médicaments d'ASMR IV, sur le non respect des conditions spécifiques à ces médicaments ou sur le simple constat d'un surcoût par rapport au comparateur.

En cas d'opposition définitive, le comité fixe par décision le tarif qui tient compte de différents critères (qui sont identiques pour les médicaments de ville et pour les médicaments hospitaliers) ⁷³:

- de l'ASMR appréciée par la commission de la transparence,
- des résultats de l'évaluation médico-économique, le cas échéant
- des prix des médicaments à même visée thérapeutique,
- des volumes de vente prévus ou constatés,
- des conditions prévisibles ou réelles d'utilisation de la spécialité pharmaceutique.

Ce prix comprend les marges prévues par la décision mentionnée à l'article L. 162-38 ainsi que les taxes en vigueur.

Le tarif de responsabilité pour les médicaments hors GHS ou le prix de cession pour les médicaments rétrocédables constituent un prix maximum de remboursement des hôpitaux par l'assurance maladie. Ce plafond de remboursement est ainsi opposable aux établissements de santé mais pas aux laboratoires pharmaceutiques. En effet, les prix des médicaments hospitaliers sont toujours directement négociés entre l'hôpital et les industriels, que les médicaments soient intégrés ou non à la liste de médicaments onéreux ou à celle de rétrocession. Les acheteurs hospitaliers ont des leviers de négociation qui peuvent être liés au produit lui-même (intérêt clinique reconnu), à l'environnement réglementaire (plafond de remboursement fixé si applicable) et concurrentiel (effet volume pour l'obtention de remises) ou au contexte médical (poids de la demande de la part des cliniciens et associations de patients). Un intéressement pour les hôpitaux qui négocient un prix d'achat inférieur au tarif de responsabilité des produits de santé inscrits sur la liste en sus et sur la liste rétrocession a été mis en place : lorsque l'établissement de santé négocie un prix d'achat inférieur au prix de cession publié, la moitié de l'écart entre le prix officiel et le prix d'achat effectif est reversée à l'assurance maladie.

Dans le cas du médicament de ville, l'administration des prix ne concerne que les médicaments remboursables aux assurés sociaux, la régulation s'appliquant sur le prix fabricant hors taxes (PFHT).

Pour finir, les décisions relatives au prix et au remboursement sont publiées au Journal Officiel de la République.

F. Cas du trioxyde d'arsenic

En mars 2002, l'ATO obtient d'abord l'AMM européenne dans la « Leucémie aiguë promyélocytaire de l'adulte en rechute ou en période réfractaire à un traitement ayant comporté un rétinoïde et une chimiothérapie : induction de la rémission et consolidation ». La commission de la transparence rend son avis en septembre : SMR important et ASMR important. Suite à l'obtention de l'agrément aux collectivités en décembre 2002, l'ATO est inscrit sur la liste des médicaments remboursés en sus des GHS.

Pendant les dix années suivantes, de nouvelles études cliniques, citées précédemment, sont menées et permettent en novembre 2016 d'étendre l'AMM européenne à la « Leucémie aiguë promyélocytaire de l'adulte à risque faible ou intermédiaire nouvellement diagnostiquée, en association avec l'acide tout-trans-rétinoïque : induction de la rémission et consolidation ». La HAS rend son avis de transparence en septembre 2017 : SMR important mais ASMR insuffisant par rapport à l'association ATRA-chimiothérapie. L'ATO sera par la suite agréé à l'usage des collectivités mais n'obtiendra pas l'inscription sur la « liste en sus » dans la première ligne.

Le prix du TRISENOX® initialement à 401,78€ TTC/flacon de 10mg a diminué à 381,69€ TTC en octobre 2016 puis à 361,61€ TTC en mars 2017.

Le coût du trioxyde d'arsenic sera donc englobé dans le forfait de séjour des patients pris en charge pour une LAP pour son utilisation en première ligne. Pour un établissement de santé spécialisé en oncologie, la question de l'impact de cette décision sur la prise en charge des patients à venir se pose.

III. Etude médico-économique : Trioxyde d'arsenic en première ligne des leucémies aigues promyélocytaires.

A. Introduction

Le TRISENOX® est recommandé en première ligne de prise en charge de la leucémie aigue promyélocytaire en association avec l'acide tout-trans-rétinoïque chez les patients à risque faible à intermédiaire, indication pour laquelle il a reçu l'AMM en novembre 2016. L'ASMR IV attribué par la commission de la transparence a ensuite conduit au refus d'inscription sur la liste des médicaments remboursés en sus des GHS. Le TRISENOX® est un médicament onéreux dont le financement devra donc être pris en compte dans le forfait GHS. Son coût est supérieur à celui de la chimiothérapie de référence. Cependant, la question du coût global de prise en charge des patients a son importance dans la comparaison de l'efficience de ces deux stratégies. En effet, il semble que la meilleure tolérance du TRISENOX® permet d'éviter les dépenses liées aux toxicités des chimiothérapies de références.

Le but de ce travail est de comparer le coût global de la prise en charge à base d'arsenic par rapport à une prise en charge par chimiothérapie pour les leucémies aigues promyélocytaires nouvellement diagnostiquées. L'objectif principal est d'évaluer le rapport coût-utilité de chacune des stratégies avec la perspective de l'assurance maladie française. L'objectif secondaire est l'évaluation du rapport coût-efficacité de ces deux stratégies.

B. Méthode

Une modélisation des coûts et efficacités des différentes stratégies thérapeutiques a été réalisée afin de comparer le coût global des prises en charge à l'échelle d'une population simulée de 1000 patients. Un modèle de décision a été élaboré pour estimer les coûts selon la stratégie thérapeutique en tenant compte des probabilités de complication des traitements et de rechute attribuable à chaque stratégie.

Les données d'efficacité et de complication des traitements ont été estimées à partir d'observations réalisées sur une population de patients traités pour une LAM3 au CHU de Toulouse et complétées par des données issues de la littérature.

Les coûts de prise en charge ont été mesurés sur la population de patients traités au CHU de Toulouse et attribués dans notre modèle à partir des données de coûts réels ainsi que de leur distribution statistique observée sur notre population de patients traités.

1. Patients

Cette étude est réalisée à partir de données regroupant l'ensemble des patients pris en charge pour une leucémie aigue promyélocytaire nouvellement diagnostiquée entre 2011 et 2018 par le service d'hématologie du CHU de Toulouse. A partir de cette population cible, nous avons déterminé les coûts des différents traitements et séjours d'hospitalisation ainsi que les probabilités de recours aux différents traitements, les durées de traitement, les probabilités de décès précoces, les probabilités d'hospitalisation inter-cures.

Les coûts de médicaments hors GHS ont été recueillis dans la base des médicaments onéreux, hors-GHS 2011-2018 du CHU de Toulouse.

Pour le remboursement des médicaments onéreux par l'Assurance Maladie, chaque Pharmacie à Usage Intérieur (PUI) doit transmettre la liste des unités consommées par patient avec la date de délivrance et l'indication dans laquelle est utilisé le médicament, dans un fichier appelé FICHCOMP. Nous avons donc disposé dans cette étude de la liste de l'ensemble des prescriptions de médicaments hors-GHS pour les patients de l'étude de 2011 à 2018.

Les coûts des séjours d'hospitalisation ont été recueillis dans la base des groupes homogènes de malades (GHM) de 2011 à 2018.

Pour l'ensemble de la liste établie de patients suivis pour LAM3 de 2011 à 2018 par le service d'Hématologie du CHU de Toulouse, nous avons eu accès au codage de chaque séjour d'hospitalisation. Des informations complémentaires comme le nombre de jours passés en réanimation étaient aussi présents dans l'extraction.

Les données de traitements anticancéreux et les données cliniques ont été recueillies dans les dossiers patients et logiciels d'aide à la prescription (LAP)

Les données issues des LAP, Orbis au CHU de Toulouse et DPI à l'IUC-T ainsi que le SRI (données du laboratoire de biologie) ont permis de connaître les données cliniques des patients ainsi que les schémas de traitements dont ils ont bénéficié. Ces données ont été croisées avec celle du logiciel CHIMIO, logiciel d'aide à la prescription en cancérologie dans lequel on retrouve chaque traitement anticancéreux dispensé pour chaque patient

2. Critères de jugement

Le critère de jugement principal est le ratio différentiel coût-résultat provenant de l'étude coût-utilité exprimé en €/QALY. Les QALY (Quality-Adjusted Life Year) correspondent au nombre d'années de vie gagnée ajusté sur la qualité de vie liée à la santé. Ils permettent de valoriser les effets sur la santé d'un schéma thérapeutique par rapport au schéma de référence. L'utilisation des QALY est recommandée en France et dans de nombreux pays européens comme le Royaume-Uni ou la Belgique^{74,75, 76}.

Les QALY se calculent à partir d'un score d'utilité déterminé pour chaque situation clinique et qui pondère la durée de vie dans cette situation. L'utilité est une valeur numérique représentative des préférences individuelles pour un état de santé donné par rapport aux autres. Elle est déterminée à partir d'interrogatoires standardisés de patients dans la situation clinique étudiée. Les utilités varient entre 1 (état de santé parfait) et 0 (mort). Des auteurs considèrent certains états comme « pire que la mort » donc associés à des valeurs d'utilités négatives.

Le critère de jugement secondaires est le ratio différentiel coût-résultat provenant de l'étude coût-efficacité exprimés en €/année de vie gagnée (LY pour « Life Year »).

3. Statistiques descriptives

Les coûts hospitaliers bruts ont été recueillis pour les 53 patients de la cohorte étudiée à partir des bases citées précédemment. Les coûts bruts de prise en charge de tous les patients sont présentés et comparés entre les deux bras par la technique du bootstrap non paramétrique. Egalement désignée « technique de ré-échantillonnage », cette technique permet de comparer les coûts de prise en charge de la LAM3 lorsque les effectifs disponibles sont limités, en accord avec les recommandations françaises⁷⁷. Cette technique permet une comparaison des moyennes arithmétiques des coûts des stratégies thérapeutiques sans faire aucune hypothèse sur la distribution des données. Le principe de cette technique est de tirer avec remplacement à partir de l'échantillon observé dans l'étude, un grand nombre d'échantillons aléatoires, de la même taille que l'échantillon initial. Le processus est répété un grand nombre de fois, généralement, 1000 fois. Pour chaque échantillon « bootstrap », la différence des coûts moyens est calculée, on obtient ainsi une distribution de 1000 valeurs pour cette différence. L'approche la plus simple pour estimer l'intervalle de confiance de la différence des coûts moyens « bootstrap » est l'approche par percentile. On conclut à un différentiel de coût statistiquement significatif lorsque l'intervalle de confiance ne contient pas la valeur 0.

4. Modèle de décision

Un arbre de décision a été construit afin de réaliser une étude coût-efficacité et coût-utilité de l'utilisation du trioxyde d'arsenic en première ligne de traitement de la LAM3. Cet arbre de décision est présenté en Figure 9.

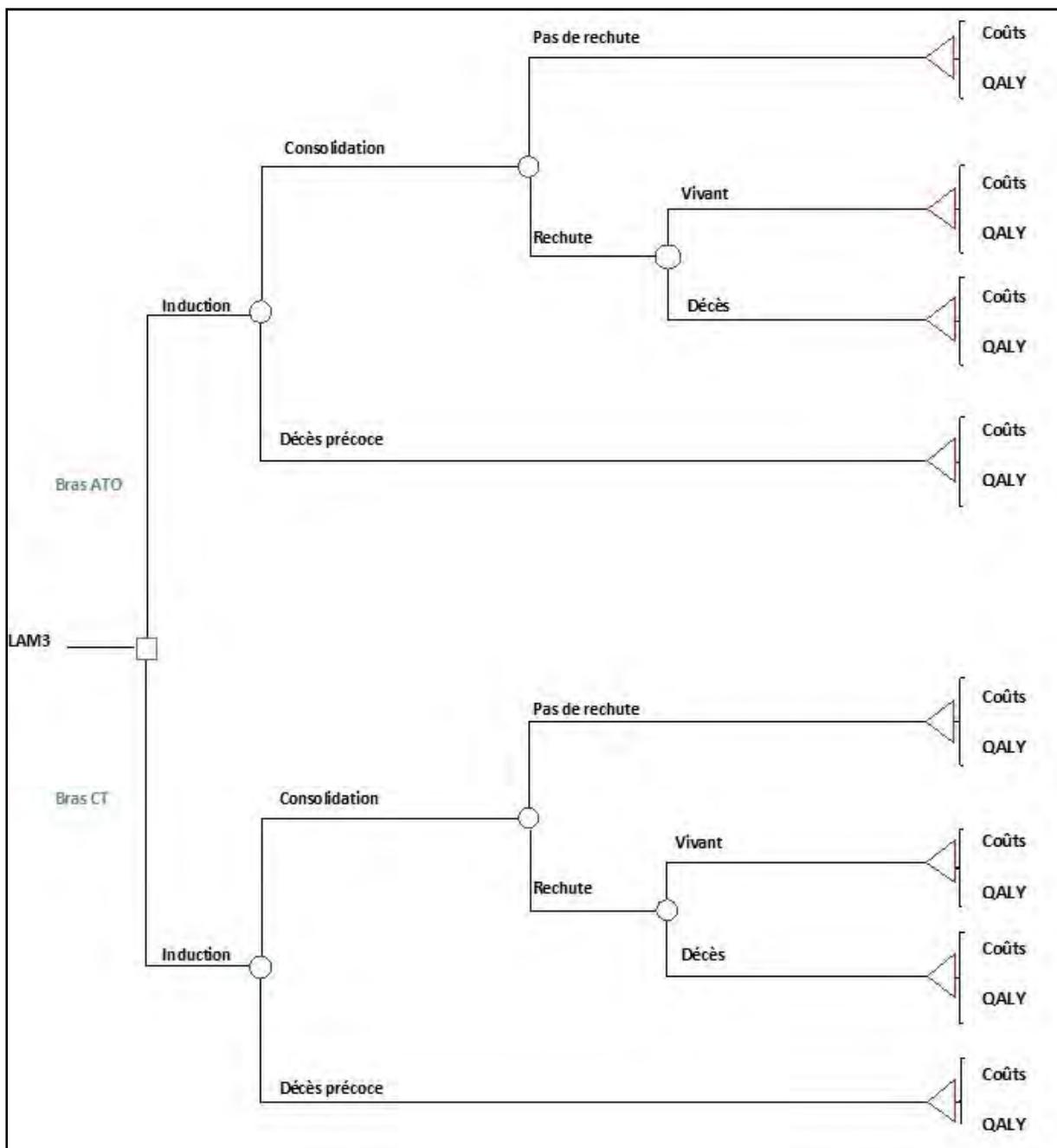
Le schéma de traitement à base de TRISENOX® (appelé bras ATO) a été comparé à un traitement de référence par chimiothérapie intensive à base d'Idarubicine (appelé bras CT). Chaque branche de l'arbre de décision correspond au passage d'une phase de traitement à une autre. Trois phases de traitement communes aux deux schémas comparés ont été établies : une phase de traitement d'induction, une phase de consolidation (avec 4 consolidations dans le bras ATO et 2 dans le bras CT) et une phase de traitement de la rechute pour les patients concernés.

Dans le bras ATO, la durée de la phase d'induction est variable selon le temps d'obtention de la rémission complète, alors que les phases de consolidation ont des durées standard établies. Dans le modèle, les consolidations sont effectuées en hospitalisation à domicile (avec le J1 de chaque cure en hôpital de jour).

Dans le bras CT, la durée de la phase d'induction varie également selon le temps d'obtention de la rémission complète, et les durées des cycles de consolidation selon la tolérance du patient à l'aplasie. Les cycles de consolidation se font tous en hospitalisation complète.

Le traitement des patients en rechute associe l'ATRA et la chimiothérapie pour le bras ATO et l'ATRA et le trioxyde d'arsenic pour le bras CT, selon les recommandations d'experts²⁶.

Figure 9 : Arbre décisionnel comparant les deux stratégies de prise en charge des LAM3



Perspective

La perspective choisie dans le cadre de l'analyse coût-efficacité et coût-utilité est celle de l'Assurance maladie, qui est le payeur pour tous les coûts concernés.

Horizon temporel

Les coûts ont été calculés jusqu'au décès du patient (coût-efficacité). L'horizon temporel est donc la vie entière. Les coûts médicaux directs, en lien avec les stratégies testées jusqu'à ce que l'horizon temporel soit atteint, sont donc intégrés au modèle. Seuls les coûts hospitaliers ont pu être recueillis, les dépenses « de ville » ne sont donc pas prises en compte dans cette étude.

Analyse de sensibilité

Une analyse de sensibilité déterministe univariée a été effectuée en faisant varier les paramètres du modèle un à un dans des intervalles prédéfinis et a été présentée sous la forme d'un diagramme en tornade dans lequel les paramètres sont classés du plus influent au moins influent sur le résultat final⁷⁸.

Concernant l'analyse de sensibilité probabiliste, des simulations de Monte Carlo de second ordre sur 10 000 échantillons ont été réalisées pour prendre en compte l'incertitude autour des résultats⁷⁹. À partir des résultats de la simulation, une courbe d'acceptabilité est dessinée pour chaque stratégie testée. Cette courbe est construite à partir de chaque itération de la simulation qui est représentée par un point sur un plan coût-efficacité. Ce type de graphique met en rapport la disposition à payer en abscisse avec la probabilité d'être coût-efficace en ordonnée.

Représentation des résultats et seuils d'acceptabilité

Les résultats de l'analyse coût-utilité ont été représentés conformément aux recommandations françaises sur un plan coût-efficacité et par une courbe d'acceptabilité^{74, 80}. Deux seuils d'acceptabilité ont été choisis pour la représentation du plan coût-efficacité : 50 000 €/QALY et 100 000 €/QALY.

Logiciel d'analyse

Les calculs préliminaires pour la mise au point du modèle et la réalisation des courbes et des tableaux ont été effectués sur Microsoft Excel 2010 (Microsoft, Redmond, WA). La programmation du modèle et la production des résultats ont, quant à elles, été réalisées sur TreeAge Pro 2018 (TreeAge Software, Inc, Williamstown, MA).

5. Paramètres du modèle

Les paramètres utilisés pour le modèle sont issus des bases de données du CHU de Toulouse et de l'IUCT-O, de la littérature et éventuellement d'avis d'experts ou d'hypothèses.

a) *Probabilités transitionnelles*

Toutes les probabilités utilisées pour le modèle sont présentées dans le Tableau 3 ci-après.

La probabilité de décès précoce est déterminée à partir des données cliniques de la base de données des patients LAM3 du CHU de Toulouse. Tous les décès survenant avant ou au cours du traitement d'induction sont considérés comme des décès précoces.

Les probabilités d'utilisation de médicaments hors-GHS, antifongiques ou médicaments dérivés du sang, lors de chaque phase de traitement sont issues du croisement de données entre le fichier FICHCOMP et les données cliniques des patients.

Le risque de rechute suite au traitement de première ligne est issu des résultats de l'étude APL0406 menée chez les patients avec un risque faible à intermédiaire. Le risque de décès suite à la rechute et la probabilité de bénéficier d'une greffe de cellules souches hématopoïétiques proviennent des résultats publiés de l'étude AML17 du groupe britannique NCRI⁸¹. Nous avons fait l'hypothèse qu'il est identique dans les 2 bras.

Tableau 3 : Paramètres de probabilités utilisés dans le modèle de décision

Paramètre	Valeur	Intervalle (analyse de sensibilité)	Loi (moyenne ; écart-type)	Source
P décès précoce	0,132	0,088; 0,176	Béta (0,132; 0,047)	*
P antifongiques avant décès précoce	0,714	0,479; 0,950	Béta (0,714; 0,171)	*
P MDS avant décès précoce	1,000	0,670; 1	-	*
P arsenic avant décès précoce	0,714	0,479; 0,950	Béta (0,714; 0,171)	*
P antifongiques pendant l'induction - bras ATO	0,150	0,101; 0,200	Béta (0,150; 0,080)	*
P antifongiques pendant l'induction - bras CT	0,773	0,518; 1	Béta (0,773; 0,089)	*
P MDS pendant l'induction - bras ATO	0,250	0,168; 0,333	Béta (0,250; 0,097)	*
P MDS pendant l'induction - bras CT	0,318	0,213; 0,423	Béta (0,318; 0,099)	*
P consolidation en HAD - bras ATO	1	0; 1	-	Hypothèse
P consolidation en HDJ - bras ATO	0	0; 1	-	Hypothèse
P d'hospitalisation inter-cure - bras ATO	0,039	0,026; 0,052	Béta (0,039; 0,022)	*
P d'hospitalisation inter-cure - bras CT	0,429	0,287; 0,570	Béta (0,429; 0,108)	*
P hors-GHS dans consolidation - bras ATO	0,000	-	-	*
P hors-GHS dans consolidation - bras CT	0,333	0,223; 0,443	Béta (0,333; 0,103)	*
Risque de rechute à 50 mois - bras ATO	0,019	0; 0,045	Béta (0,019; 0,012)	81
Risque de rechute à 50 mois - bras CT	0,139	0,071; 0,206	Béta (0,139; 0,030)	81
Risque de décès après rechute	0,065	0,043; 0,086	Béta (0,065; 0,044)	81
P greffe pour rechute	0,419	0,281; 0,558	Béta (0,419; 0,089)	81

P= Probabilité, MDS= Médicaments Dérivés du Sang

** : données internes au CHU de Toulouse/IUCT-Oncopôle issues de la population étudiée*

b) Données de coûts

Toutes les données de coûts sont issues des bases du CHU de Toulouse permettant de fixer le remboursement de l'Etablissement par l'Assurance Maladie. Ces données sont présentées dans le Tableau 4.

Les coûts de la prise en charge hospitalière (= coûts de séjour)

Les Groupes Homogènes de Séjour (GHS) des patients de l'étude sont issus de la base des groupes homogènes de malades (GHM) qui a été extraite sur la période de 2011 à 2018. Le supplément journalier de réanimation, permettant de valoriser ce type d'hospitalisation, a été comptabilisé dans le coût total des GHS. Il s'agit d'un forfait journalier proportionnel au nombre de journées passées en réanimation.

Les coûts de séjour d'hospitalisation à domicile (HAD) ont été calculés à partir des tarifs GHS en vigueur en 2018. La méthode de calcul est spécifique des HAD, elle est basée sur un tarif

de base pondéré par un indice d'état général, l'indice de Karnofsky. Ce tarif suit un schéma de dégressivité au cours de chaque séquence de soins et forme un des 31 groupes homogènes de tarif (GHT). L'indice de Karnofsky est un score évaluant le degré d'autonomie et de dépendance d'un patient de 100 % (normal, aucune plainte, aucun signe ou symptôme de maladie) à 10 % (moribond, processus fatal progressant rapidement) en passant par différents états intermédiaires⁸². L'indice de Karnofsky est fixé à 80% pour tous les patients de l'étude. Il faut noter qu'un séjour HAD est clôturé si le patient est hospitalisé en hospitalisation complète pour n'importe quelle raison ou au-delà d'un intervalle de 5 jours sans soin.

Les coûts des médicaments

Seuls les médicaments pris en charge en sus des GHS ont été pris en compte dans l'étude. Il s'agit de la plupart des antifongiques utilisés par voie systémique (caspofungine, micafungine, amphotéricine B liposomale et voriconazole injectable) et de médicaments dérivés du sang. Les tarifs de responsabilité en cours pendant l'année où les patients ont été traités, ont servi de base à la valorisation de ces médicaments. Ces tarifs servent de base au remboursement à l'Assurance Maladie⁸³. Les autres antifongiques (voriconazole par voie orale, fluconazole par exemple) ou antibiotiques utilisés chez les patients suivis sont compris dans le GHS et n'ont donc pas été pris en compte pour le calcul des coûts médicamenteux. Ce sont les coûts réels déclarés et remboursés par l'Assurance Maladie qui ont été pris en compte dans cette étude de façon à respecter la perspective choisie.

Afin d'évaluer l'impact de la prise en charge en sus du GHS du trioxyde d'arsenic dans la prise en charge des LAM3, le coût de l'arsenic trioxyde a été valorisé en sus du GHS à partir du tarif de responsabilité en cours durant l'année où les patients ont été traités. La dose par patient étant dépendante du poids, les coûts réels de chacun des patients de notre base ont été pris en compte.

Les coûts des analyses biologiques

Les coûts laboratoire sont tous pris en charge dans le GHS, y compris les MRD. Ils n'ont donc pas été pris en compte dans l'étude.

Les coûts des transfusions

Les coûts des transfusions sanguines sont tous pris en charge dans le forfait GHS⁸⁴. Ils n'ont donc pas été pris en compte dans l'étude.

Tableau 4 : Paramètres de coûts utilisés dans le modèle de décision

Paramètre	Valeur	Intervalle (analyse de sensibilité)	Loi (moyenne ; écart-type)	Source
Coût séjour décès précoce	29 649,331	3 482,62; 60 583,85	Gamma (29 649,331 ; 18 625,656)	*
Coût antifongiques décès précoce	12 906,903	571,11; 51 983,44	Triangulaire (12 906,903 ; 21 897,549)	*
Coût MDS décès précoce	5 452,576	2 245,17; 104 77,50	Triangulaire (5 452,576 ; 3 196,095)	*
Coût arsenic décès précoce	5 615,393	954,432; 10 928,42	Triangulaire (5 615,393 ; 4 034,913)	*
Coût séjour induction - bras ATO	35 563,610	17 431,06; 46 689,49	Normale (35 563,610 ; 8 195,566)	*
Coût arsenic induction - bras ATO	14 064,583	4 700,8; 24 261,66	Log normale (14 064,583 ; 5 681,211)	*
Coût séjour induction - bras CT	34 952,056	19 534,2; 50 293,96	Normale (34 952,056 ; 8 596,944)	*
Coût antifongiques pendant l'induction - bras ATO	4 832,497	979,18; 9 353,21	Triangulaire (4 832,497 ; 5 429,576)	*
Coût antifongiques pendant l'induction - bras CT	5 755,690	155,19; 13 701,48	Gamma (5 755,690 ; 4 004,476)	*
Coût MDS pendant l'induction - bras ATO	2 416,911	1 047,75; 3 508,77	Triangulaire (2 416,911 ; 1 260,536)	*
Coût MDS pendant l'induction - bras CT	2 993,562	748,39; 5 987,12	Gamma (2 993,562 ; 1 788,994)	*
Coût séjour d'une consolidation en HAD - bras ATO	5 368,620	5 140,10; 6 341,12	Normale (5368,620;327,688)	*
Coût séjour d'une consolidation - bras CT	7 655,400	4 717,80; 10 794,08	Normale (7 655,40 ; 2 057,13)	*
Coût arsenic pour une consolidation - bras ATO	9 849,730	4 821,24; 19 606,86	Log normale (9 849,73 ; 4 540,73)	*
Coût séjour de la cure 1 de consolidation - bras CT	13 330,328	677,77; 36 338,83	Gamma (13 330,33 ; 12 747,828)	*
Coût séjour de la cure 2 de consolidation - bras CT	9 434,108	2 503,88; 25 739,15	Log normale (9 434,11 ; 9 959,10)	*
Coût séjour d'hospitalisation inter-cure - bras ATO	10 773,451	4 882,83; 16 187,88	Triangulaire (10 773,45 ; 4 862,97)	*
Coût séjour d'hospitalisation inter-cure - bras CT	14 099,621	622,24; 28 925,11	Normale (14 099,62 ; 9 259,31)	*
Coût hors-GHS dans consolidation - bras ATO	0,000	-	-	*
Coût hors-GHS dans consolidation - bras CT	3 009,589	465,57; 2 394,20	Triangulaire (3 009,589 ; 4 242,33)	*
Coût rechute séjour induction - bras ATO	34 952,056	19 534,21; 50 293,96	Normale (34 952,06 ; 8 596,94)	*

Coût rechute séjour induction - bras CT	23 001,11	15 048,21; 27 281,21	Triangulaire (23 001,11 ; 6 894,11)	*
Coût arsenic rechute induction - bras CT	17 324,059	13 401,82; 20 892,04	Triangulaire (17 324,06 ; 3 757,66)	*
Coût séjour rechute cure 1 de consolidation - bras ATO	13 330,328	677,77; 36 338,83	Gamma (13 330,33 ; 12 747,83)	*
Coût séjour rechute cure 2 de consolidation - bras ATO	9 434,108	2 503,88; 25 739,15	Log normale (9 434,11 ; 9 959,01)	*
Coût séjour rechute des 4 cures de consolidation - bras CT	14 393,333	11 661,45; 18 040,65	Triangulaire (14 393,33 ; 3 286,65)	*
Coût arsenic pour consolidation rechute - bras CT	21 362,012	14 303,37; 26 597,92	Triangulaire (21 362,01 ; 6 346,71)	*
Coût greffe	37 210,541	33 991,91; 40 496,64	Triangulaire (37 210,54 ; 3 252,89)	*

MDS = Médicaments dérivés du sang

* : données internes au CHU de Toulouse/IUCT-Oncopôle issues de la population étudiée

c) Données d'efficacité

Les données d'efficacité sont présentées dans le Tableau 5 ci-dessous.

Pour estimer l'espérance de vie des patients survivants, nous avons utilisé l'espérance de vie de la population générale française par année⁸⁵ à l'âge moyen des survivants de la population étudiée. L'âge moyen des survivants est considéré comme égal à celui des patients survivants identifiés dans la base de données de l'étude. Aucune surmortalité n'a été appliquée aux patients survivants.

Les utilités en cours de traitement, un an après la fin du traitement, pendant le traitement de la rechute puis après la rechute ont été sélectionnées dans une étude anglaise évaluant la qualité de vie des patients pris en charge pour des leucémies aiguës myéloïdes à partir de l'échelle de qualité de vie générique, le questionnaire EQ-5D⁸⁶. Nous avons fait l'hypothèse que les patients traités par le trioxyde d'arsenic ont une meilleure qualité de vie liée à la santé car différentes études retrouvent moins d'effets indésirables (aplasie et problèmes infectieux principalement) qu'avec le traitement par chimiothérapie^{81,87}. L'hypothèse de base a été faite en ajoutant une constante de 0,20 à l'utilité des phases de traitement dans le bras ATO. Une autre hypothèse dans laquelle une constante de 0,30 est ajoutée à l'utilité dans le bras ATO a été également testée.

Afin de tenir compte de la préférence pour le présent des individus sur le gain de santé⁸⁸, conformément aux recommandations de la Haute Autorité de Santé (HAS), un taux d'actualisation de 4 % a été appliqué sur ces résultats⁸⁹. Il est prévu que ce taux passe à 2,5 % pour des horizons temporels inférieurs à 30 ans et s'abaisse progressivement à 1,5 % au-delà dans l'actualisation du guide méthodologique de la HAS qui devrait être validé à l'automne 2019⁷⁹. Ainsi le résultat (Rt) à un temps t est actualisé avec un taux d'actualisation (r) pour obtenir le résultat équivalent au temps 0 (R0) selon la formule suivante: $R0 = Rt / (1+r)^t$.

Tableau 5 : Paramètres d'efficacité utilisés dans le modèle de décision

Paramètre	Valeur	Intervalle (analyse de sensibilité)	Loi (moyenne ; écart-type)	Source
Utilité pendant l'induction - bras CT	0,16	0,083 ; 0,237	Normale (0,16 ; 0,57)	86
Utilité pendant l'induction - bras ATO	0,36	0,283 ; 0,437	Normale (0,36 ; 0,57)	Hypothèse
Utilité pendant la consolidation - bras CT	0,57	0,505 ; 0,635	Béta (0,57 ; 0,48)	86
Utilité pendant la consolidation - bras ATO	0,77	0,705 ; 0,835	Béta (0,77 ; 0,48)	Hypothèse
Utilité pendant le traitement de la rechute	0,51	0,448 ; 0,572	Béta (0,51 ; 0,46)	86
Utilité à 1 an sans rechute	0,89	0,867 ; 0,913	Béta (0,89 ; 0,17)	86
Utilité post-rechute	0,89	0,867 ; 0,913	Béta (0,89 ; 0,17)	86
Durée avant décès précoce	0,067	0,005 ; 0,194	Gamma (0,07 ; 0,06)	*
Durée induction - bras ATO	0,095	0,013 ; 0,208	Normale (0,09 ; 0,03)	*
Durée induction - bras CT	0,106	0,065 ; 0,194	Log normale (0,11 ; 0,02)	*
Durée consolidation - bras ATO	0,531	0,355 ; 0,706	Normale (0,53 ; 0,01)	*
Durée consolidation - bras CT	0,158	0,090 ; 0,301	Log normale (0,16 ; 0,06)	*
Durée traitement de rechute	0,419	0,337 ; 0,534	Triangulaire (0,42 ; 0,19)	*
Durée procédure de greffe	0,142	0,140 ; 0,145	Triangulaire (0,14 ; 0,003)	*
Espérance de vie des survivants post-LAM3 sans rechute	19,553	13,100 ; 26,005	Normale (19,55 ; 6,54)	* + base INSEE2018
Durée vie entre la 1ère rémission complète et la rechute	1,962	1,314 ; 2,609	Normale (1,96 ; 0,85)	* + base INSEE2018
Durée de vie des décès dus à la rechute (depuis la 1ère rémission complète)	1,962	1,314 ; 2,609	Normale (1,961;1,004)	* + base INSEE2018
Espérance de vie des patients après rechute	18,523	12,410 ; 24,636	Normale (18,523;5,394)	* + base INSEE2018

* : données internes au CHU de Toulouse/IUCT-Oncopôle issues de la population étudiée

d) Incertitude et distributions des paramètres

Pour l'analyse de sensibilité probabiliste, il est nécessaire d'attribuer à chaque paramètre une loi de distribution statistique. Comme les probabilités transitionnelles, les pourcentages, les prévalences sont toujours comprises entre 0 et 1, nous avons sélectionné une loi bêta. Nous avons estimé la distribution des coûts par des lois log normale, normale ou gamma à partir des données de chaque variable étudiée. Pour les autres paramètres pour lesquels nous avons un effectif trop faible pour estimer la distribution (inférieur à 7), une loi triangulaire a été choisie.

Les valeurs d'utilités étant comprises entre 0 et 1, la loi bêta a été choisie pour représenter les distributions des utilités. Une exception s'est présentée avec une utilité <0 pour estimer la qualité de vie au cours de la procédure de greffe de cellules souches hématopoïétiques, la qualité de vie étant estimée pire que la mort. Pour ce cas, une loi de distribution normale a été sélectionnée.

Des lois log normale, normale ou gamma ont été sélectionnées pour estimer les distributions des survies à partir de l'observation du recueil de l'étude et des bases de l'INSEE actualisées en 2019. Pour les autres paramètres pour lesquels nous n'avons pas d'estimation de la distribution, une loi triangulaire a été prise.

C. Résultats

1. Description de la population

La population de l'étude se compose de 56 patients pris en charge pour LAM3 dans le service d'hématologie du CHU de Toulouse entre 2011 et 2018. 3 patients n'ont pas été traités dans le service toulousain (prise en charge dans un autre centre d'onco-hématologie français ou choix de prise en charge palliative) et n'ont donc pas été pris en compte dans l'étude.

Les 53 patients traités ont reçu des schémas de traitements différents :

- 14 d'entre eux ont été traités par l'association Idarubicine-ATRA
- 28 par le trioxyde d'arsenic-ATRA
- 11 par un schéma basé sur l'Idarubicine en induction puis le trioxyde d'arsenic en consolidation. Ces 11 patients n'ont pas été intégrés dans l'étude descriptive et dans la modélisation car ne correspondent à aucun des deux modèles comparés.

Les caractéristiques des patients sont résumées dans le Tableau 6. L'âge moyen au diagnostic des patients est de 51 ans versus 50,1 ans pour le bras ATO et le bras CT respectivement. Le sexe ratio est proche de 1 pour les deux bras. Les scores de Sanz retrouvent 17,9% dans le bras ATO et 21% dans le bras CT de patient à haut risque de rechute. Ces paramètres sont proches de ceux retrouvés dans la littérature^{90,91}.

Les taux de leucocytes étaient respectivement de $9,7 \cdot 10^9/L$ dans le bras ATO et de $6,78 \cdot 10^9/L$ dans le bras CT, et les taux de plaquettes de $57,9 \cdot 10^9/L$ dans le bras ATO et de $35,79 \cdot 10^9/L$ dans le bras CT respectivement.

Tableau 6 : Description de la population

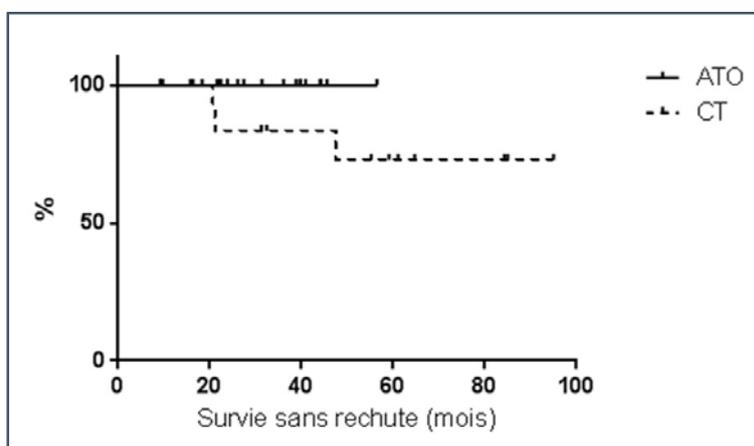
	Bras ATO	Bras CT	p value
Nombre de patients	28	14	-
Moyenne d'âge au diagnostic (Ecart-type)	51,0 (17,4)	50,1 (18,0)	0,823
Nombre d'hommes (%)	16 (57,1)	5 (36)	0,190
Nombre de femmes (%)	12 (42,9)	9 (64)	
Nombre score de Sanz élevé (%)	5 (17,9)	3 (21)	1,000
Nombre score de Sanz bas/intermédiaire (%)	23 (82,1)	11 (79)	
Taux moyen de GB en $10^9/L$ (Ecart-type)	9,7 (17)	6,78 (8,60)	0,906
Taux moyen de PQ en $10^9/L$ (Ecart-type)	57,9 (33)	35,79 (25,50)	0,021

2. Résultats d'efficacité

Concernant la survie globale, 7 patients sont décédés de façon précoce, 5 dans le bras ATO et 2 dans le bras CT. Après un suivi médian de 38,8 mois, aucun autre patient n'est décédé à la suite du traitement.

Concernant les rechutes, 3 patients ont rechuté dans le bras CT et aucun dans le bras ATO. Ces 3 patients ont été pris en charge par un schéma associant le trioxyde d'arsenic à l'ATRA en sauvetage et ont survécu à la rechute. Ces résultats, présentés dans la Figure 10, ne permettent pas d'identifier de différences de survie dans notre population.

Figure 10 : Courbes de survie sans récurrence selon le bras de traitement (p=0,087)



3. Description des coûts

a) Description des coûts totaux pour l'ensemble de la prise en charge

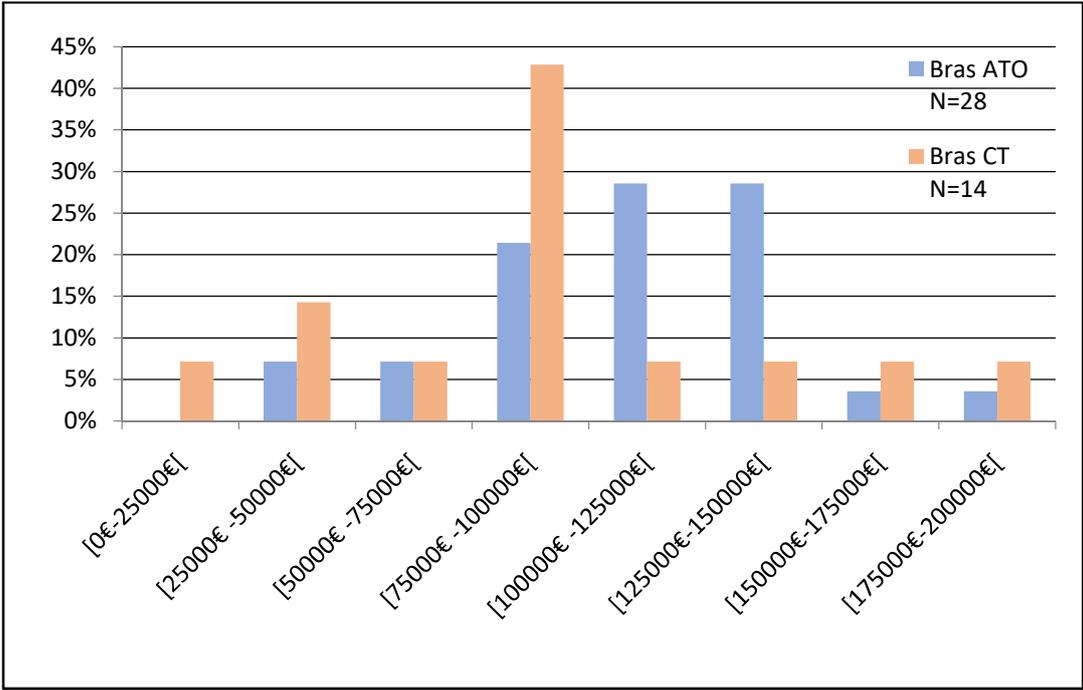
Le coût moyen de l'ensemble de la prise en charge hospitalière d'un patient est de 108 482,6€ pour les patients traités dans le bras ATO et de 89 069,1€ pour les patients traités dans le bras CT. Ces moyennes prennent en compte les coûts des patients décédés précocement (avant ou au cours de l'induction) et par conséquent sont légèrement sous-évalués. Si l'on exclut ces décès précoces (5 dans le bras ATO et 2 dans le bras CT), le coût moyen est de 118 757,3€ et de 101 146,5€ dans le bras ATO et le bras CT respectivement.

Au sein du bras CT, 3 patients ont présenté une rechute de la maladie alors qu'aucune rechute n'a eu lieu chez les patients du bras ATO. En prenant cette donnée en compte, et en

excluant les coûts de prise en charge des rechutes, le coût moyen de prise en charge par arsenic est de 118 757,3€ et de 80 439,2€ par chimiothérapie. Si on considère ces coûts moyens pour une population de 100 patients avec 21 rechutes évitées, par ATO. Le coût d'une rechute évitée avec l'ATO est ainsi estimée à : 179 098, 8 €/rechute évitée.

La distribution des coûts totaux par patient pour l'intégralité de la prise en charge depuis le diagnostic jusqu'à la rechute est exposé sur la Figure 11. Les coûts les plus faibles, inférieurs à 75 000€ correspondent aux patients décédés précocement. Les coûts les plus importants, au-delà de 150 000€ sont ceux de la prise en charge des patients qui ont rechuté mais aussi de certains patients qui ont nécessité des dépenses exceptionnelles comme des hospitalisations prolongées ou des consommations très fortes en antifongiques onéreux.

Figure 11 : Histogramme du coût total de prise en charge de la LAM3 depuis le traitement d'induction jusqu'à la rechute



b) Description détaillée des coûts par phase de prise en charge

La comparaison des coûts bruts de chaque phase de traitement et des médicaments hors-GHS présentée dans le Tableau 7, permet d'identifier les postes de dépenses les plus importants lors de la prise en charge des patients LAM3.

Concernant la phase d'induction, le coût moyen pour l'ensemble de la phase d'induction s'élève à 57 896,10€ dans le bras ATO versus 36 639,76€ dans le bras CT. Le coût de séjour du bras ATO s'élève à 37 991,5€ et celui du bras CT à 30 364,5€, en considérant des durées de séjours d'induction moyennes sont de 32,7 jours dans le bras ATO et de 34,1 jours dans le bras CT. Le coût moyen par patient en antifongiques hors-GHS est de 11 319,7€ dans le bras ATO et de 5 586,8€ dans le bras CT mais ces coûts ne sont engendrés que chez 28,6% des patients du bras ATO contre 78,6% des patients du bras CT.

Deux patients atypiques dans le bras ATO sont cependant à relever. Ces deux patients, de 74 ans et 52 ans au moment du diagnostic, avec un score de Sanz donnant un risque élevé de rechute ont eu des séjours d'induction particulièrement long jusqu'à 76 jours, notamment au sein du service de réanimation. Ces deux patients ont également eu des complications infectieuses ayant nécessité l'usage d'antifongiques hors-GHS qui participent aux résultats observés sur les coûts d'antifongiques utilisés lors de l'induction.

Concernant la phase de consolidation, le coût moyen pour l'ensemble de la phase de consolidation s'élève 62 192,32€ dans le bras ATO versus 32 844, 84€ dans le bras CT. Les coûts de séjours d'une cure sont de 6 266,0€ pour le bras ATO et 10 953,4€ pour le bras CT. Mais il faut noter que le schéma du bras ATO nécessite 4 cures alors que le bras CT n'en contient que 2. Le coût moyen de séjour du bras ATO prend en compte tous les patients du recueil qui ont eu des types d'hospitalisation différents : 12 en HAD, 9 en HDJ et 2 en HC. Des séjours d'inter-cure ont été nécessaires pour 21,7% des patients du bras ATO et 75% des patients bras CT. Enfin, 50% des patients du bras CT ont dû être traités par antifongiques onéreux alors qu'aucun patient du bras ATO n'en a eu besoin.

Concernant la prise en charge de la rechute, le coût moyen par patient de prise en charge de la rechute est de 113 291,1€ et comprend le traitement d'induction et de consolidation à

base de trioxyde d'arsenic ainsi que la procédure de greffe. Ce résultat est obtenu à partir des données de notre cohorte de patients dans laquelle seulement 3 patients ont rechuté. Ces 3 patients ont été traités par l'association ATRA-Idarubicine en première ligne et ont tous bénéficié d'une transplantation de cellules souches hématopoïétiques.

Le coût moyen par patient du trioxyde d'arsenic est de 13 710,2€ pour la phase d'induction et de 39 398,9€ pour la phase de consolidation (4 cures). Les coûts de l'Idarubicine et de l'ATRA rentrent dans le forfait d'hospitalisation des patients et ne sont donc pas détaillés.

Tableau 7 : Comparaison des coûts de séjours et de médicaments hors-GHS dans chaque phase de traitement

Coûts (en €) /patient	BRAS ATO			BRAS CT			Coûts différentiels	
	Effectif	Coût moyen	[IC95% coût]	Effectif	Coût moyen	[IC95% coût]	Moyenne	[IC95%]
Séjour phase d'induction	28	37 991,50	[33 445,81 ; 43 487,15]	14	30 364,50	[24 089,68 ; 36 372,45]	7 575,77	[-46,33 ; 15806,02]
Surcotes de séjour en service de REA, SC ou SI*	20 (71,4%)	14 423,95	[12 148,36 ; 16 998,68]	13 (92,8%)	9 352,28	[6 277,09 ; 12 312,51]	5 066,09	[1 211,16 ; 8 959,93]
Trioxyle d'arsenic pour induction	28(100%)	13 710,24	[10767,09;16653,34]	-	-	-	-	-
Antifongiques hors-GHS pendant la phase d'induction	8 (28,6%)	11 319,69	[3 002,34 ; 23 872,68]	11 (78,6%)	5 586,79	[3 003,81 ; 8 260,47]	5 735,39	[-3 309,67 ; 18 785,39]
Médicaments dérivés du sang hors-GHS pendant la phase d'induction	12 (42,8%)	5 746,87	[3 376,96 ; 8 731,25]	8 (57,1%)	2 993,56	[1 870,98 ; 4 209,7]	2 732,64	[31,1 ; 5 849,61]
Total Induction/patient	28	57 896,10	[49 823,81 ; 66 470,76]	14	36 639,76	[29 101,02 ; 43 997,35]	20 722,58	[10 064,94 ; 32 466,36]
Séjour d'une cure de consolidation**	23	6 266,04	[5 320,09 ; 7 340,89]	12	10 953,4	[5 795,17 ; 16 408,65]	-4 724,26	[-10 224,84 ; 519,09]
Trioxyle d'arsenic pour une cure de consolidation	23 (100%)	9 849,73	[7994,02;11705,43]	-	-	-	-	-
Antifongiques hors-GHS pendant la période de consolidation	0	-	-	6 (50%)	1 445,49	[750,09 ; 2 189,65]	-	-
Séjours d'inter-cure	5 (21,7%)	7 883,46	[4 959,51 ; 12 352,08]	9 (75%)	14 099,62	[8 610,94 ; 19 969,59]	-6 300,27	[-13 091,19 ; 672,44]
Total Consolidation/patient	23	62 192,32	[55 338,12 ; 68 709,24]	12	32 844, 84	[21 156,75 ; 44 154,58]	29 341,93	[16 053,73 ; 42 599,71]
Séjours de rechute (induction+consolidation)	0	-	-	3	37 394,45	[28 110,32 ; 46 678,57]	-	-
Trioxyle d'arsenic pour le traitement de rechute	0	-	-	3	38 686,07	[29 673,60 ; 47 698,54]	-	-
Séjours de la procédure de greffe	0	-	-	3	37 210,54	[33 529,62 ; 40 891,46]	-	-
Total Rechute/patient	0	-	-	3	113 291,06	[97 944,27;128 637,85]	-	-

*REA = réanimation, SC = Soins continus, SI = Soins intensifs (Surcotes comprises dans le coût de séjour de l'induction)**x 4 cures dans bras ATO et x2 cures dans bras CT.

4. Analyses coût-utilité et coût-efficacité

a) Ratios différentiels coût-résultat (RDCR)

En considérant l'hypothèse de base d'une amélioration de +0,20 de l'utilité des patients du bras ATO, le gain d'effet sur la santé du bras ATO est de 0,294 QALY et de 0,297 années de vie supplémentaires par rapport au bras CT pour un coût de 27 041,7€. Le ratio différentiel coût-résultat (RDCR) est de 91 857,1 €/QALY et de 90 905,7€/LY (Tableaux 8 et 9).

Tableau 8 : Résultats de l'analyse coût-utilité pour les deux stratégies

	Coût (€)	Survie ajustée à la qualité de vie (QALY)	Coût différentiel	QALY différentiel	Ratios différentiels coût-résultat(RDCR)
Bras CT	78 282,57 €	15,232	-	-	-
Bras ATO	105 324,26€	15,526	27 041,69€	0,294	91 857,1 €/QALY

Tableau 9 : Résultats de l'analyse coût-efficacité pour les deux stratégies

	Coût (€)	Survie, en années de (LY)	Coût différentiel	LY différentiel	Ratios différentiels coût-résultat(RDCR)
Bras CT	78 282,57€	17,269	-	-	-
Bras ATO	105 324,26€	17,566	27 041,69€	0,297	90 905,72 €/LY

Si l'on teste l'hypothèse d'une amélioration de +0,30 de l'utilité des patients du bras ATO, le gain d'effet sur la santé du bras ATO est de 0,409 QALY supplémentaires par rapport au bras CT. Le ratio différentiel coût-résultat (RDCR) est 66 131,23 €/QALY (Tableau 10).

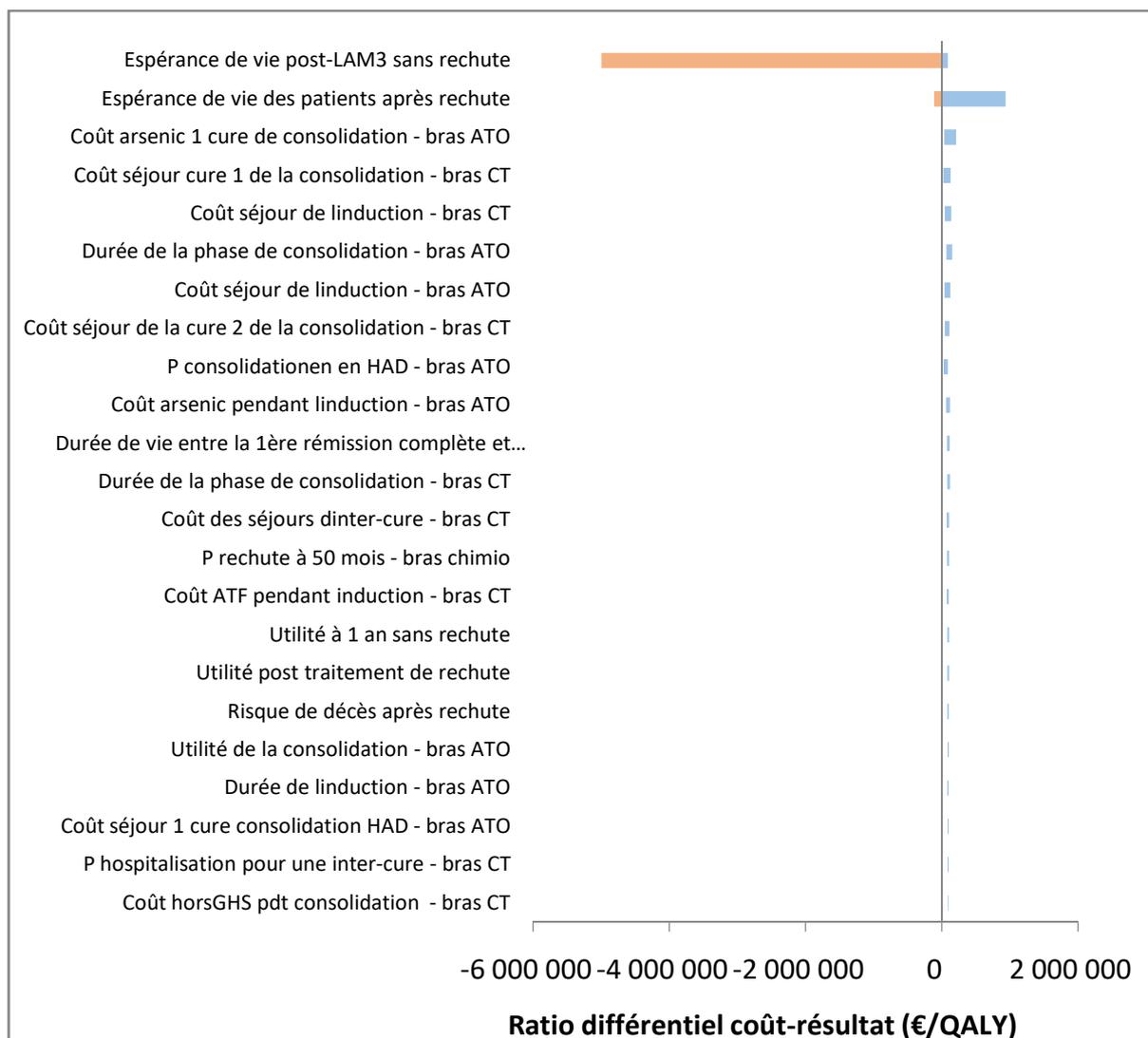
Tableau 10 : Résultats de l'analyse coût-utilité pour les deux stratégies avec l'hypothèse d'une amélioration de +0,3 des utilités du bras ATO.

	Coût (€)	Survie, en années de (LY)	Coût différentiel	QALY différentiel	Ratios différentiels coût-résultat(RDCR)
Bras CT	78 282,57€	15,232	-	-	-
Bras ATO	105 324,26€	15,641	27 041,69€	0,409	66 131,23€/QALY

b) Analyse de sensibilité déterministe

Pour la comparaison des deux bras, l'analyse de sensibilité déterministe retrouve que les paramètres ayant le plus d'impact sur le ratio différentiel coût-résultat exprimé en €/QALY sont l'espérance de vie des patients sans rechute, l'espérance de vie des patients après rechute, et le coût de l'arsenic dans la phase de consolidation (Figure 12).

Figure 12 : Diagramme en tornade de l'analyse coût-utilité de la comparaison des deux schémas de traitement de la LAM3



**seules les variables qui induisent un écart supérieur à 10 000€/QALY sont représentées*

c) Analyse de sensibilité probabiliste

L'analyse de sensibilité probabiliste permet de noter que la stratégie trioxyde d'arsenic associé à l'ATRA apporte un gain d'efficacité pour un coût supérieur par rapport à la stratégie de référence associant l'Idarubicine et l'ATRA dans 56,36% des cas (Figure 13). Si l'on considère une disposition à payer d'environ 100 000 €/QALY, la probabilité pour laquelle la stratégie ATO est coût-efficace est proche de 50% (Figure 14). Puis plus la disposition à payer augmente, plus la stratégie ATO apparaît comme coût-efficace. L'intervalle de confiance du ratio différentiel coût-résultat ne peut être déterminé car toutes les occurrences ne sont pas dans le même cadran du plan coût-efficacité.

Figure 13 : Plan coût-efficacité de la comparaison du schéma à base de trioxyde d'arsenic par rapport au schéma de référence de traitement de la LAM3 (Simulation de Monte Carlo de deuxième ordre sur 10 000 échantillons)

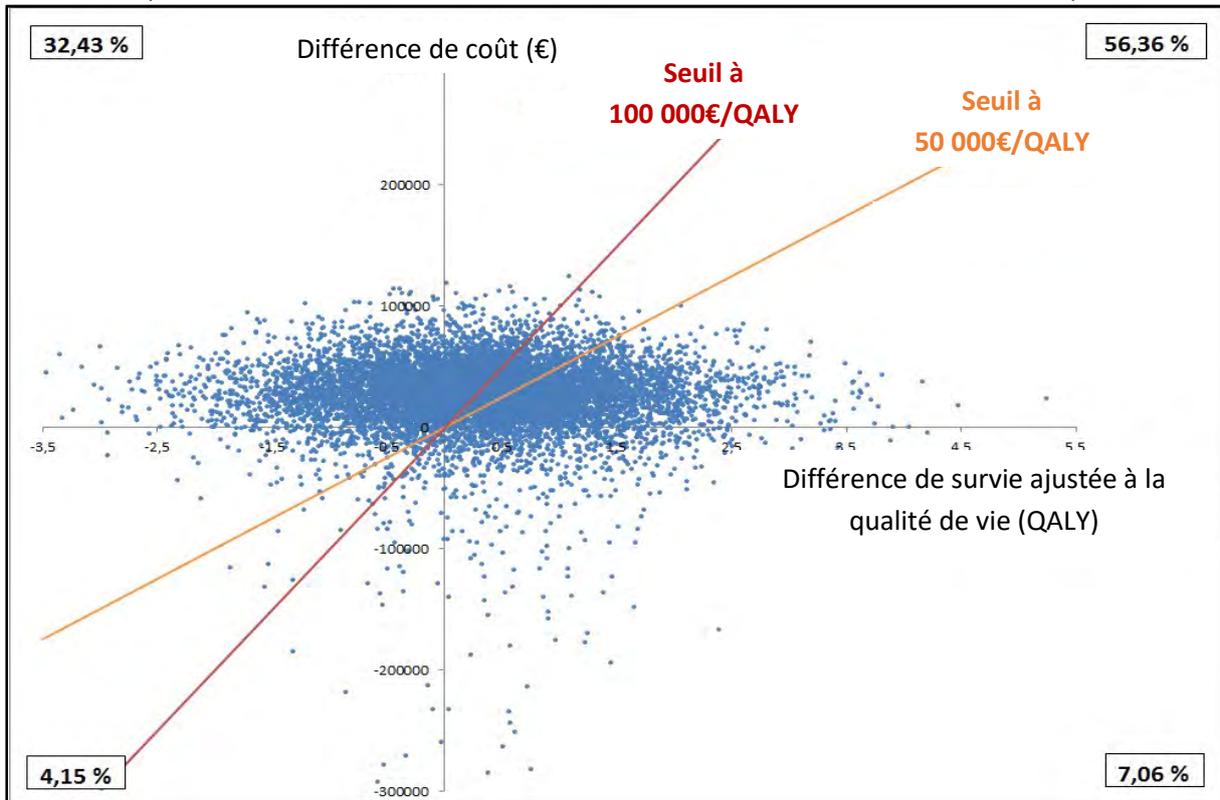
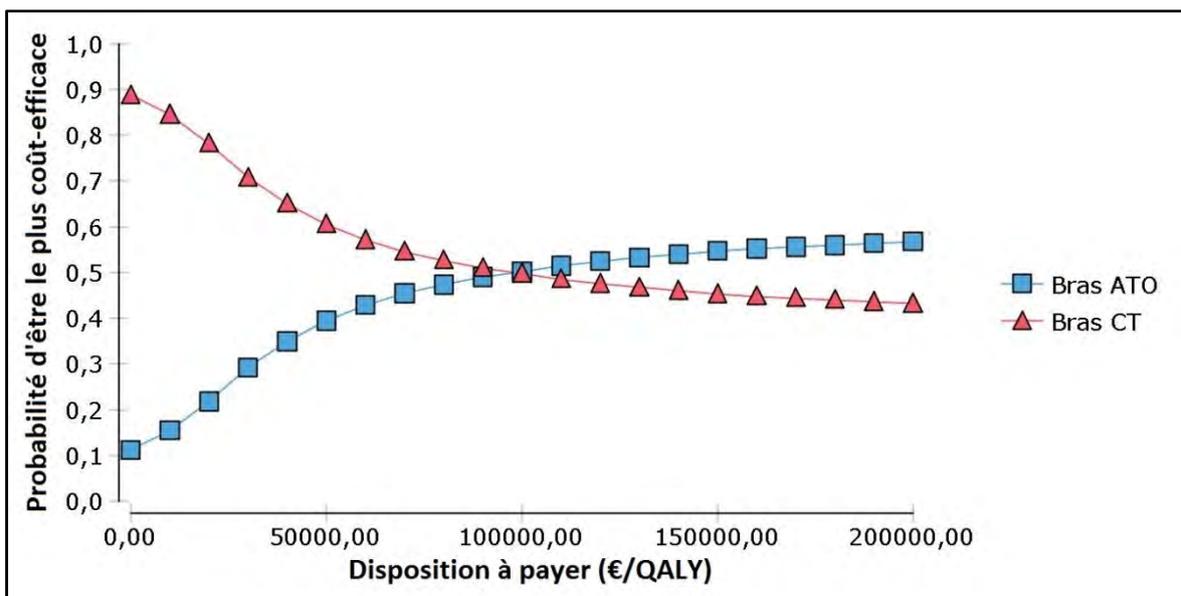


Figure 14 : Courbes d'acceptabilité des deux stratégies (Simulation de Monte Carlo de deuxième ordre sur 10 000 échantillons)



D. Discussion

Les différents groupes d'experts s'accordent pour recommander le schéma basé sur l'association ATRA – Trioxyde d'arsenic en première ligne de traitement de la LAM3 devant les résultats d'efficacité significativement supérieure en terme de réduction du risque de rechute et de diminution des toxicités démontrées au cours de différentes études pivots^{34, 35,37,81}. À partir de ces éléments et dans un objectif de recherche de pertinence des soins, nous avons tenté d'identifier la stratégie de prise en charge des LAM3 la plus efficiente en nous basant sur les coûts hospitaliers réels engendrés pour l'Assurance Maladie française par chacune des deux stratégies.

L'analyse des résultats descriptifs semble en faveur du schéma à base de trioxyde d'arsenic avec une diminution du risque de rechute mais aussi des toxicités évitées entraînant des coûts moindres. Cependant, le faible nombre de sujets ne permet pas d'obtenir une puissance suffisante. Cela s'explique par la rareté de la LAM3 dans la population. La modélisation permet de compenser cela et d'évaluer l'efficacité des deux stratégies à partir des données disponibles issues de la littérature ou d'avis d'expert.

Selon le modèle élaboré, la stratégie thérapeutique basée sur le trioxyde d'arsenic apparaît coût-efficace par rapport à la stratégie de la chimiothérapie aplasante intensive avec un gain d'efficacité de 0,30 QALY et un ratio différentiel coût-résultat de 91 857,1 €/QALY et de 90 905,72 €/LY. Ainsi cette stratégie a 56,36% de chance d'être plus efficace et plus coûteuse que la stratégie de traitement par chimiothérapie.

Ces résultats sont très influencés par l'espérance de vie des patients sans rechute, l'espérance de vie des patients après rechute et le coût de l'arsenic dans la phase de consolidation. Il n'est pas possible d'interpréter l'impact des espérances de vie car les RDCR sont sur plusieurs cadrans du plan coût-efficacité, donc leur signe reste inconnu.

Cependant, la forte influence du coût du trioxyde d'arsenic apparaît également dans d'autres études menées aux Etats-Unis, au Canada et en Italie^{92, 93, 94}. Ce résultat n'est pas étonnant si l'on considère la différence de coût entre l'idarubicine et le trioxyde d'arsenic. Un intérêt de ce travail réside dans le fait que les données de coûts sont des données de vie

réelle issues des dépenses hospitalières remboursées par l'Assurance Maladie française entre 2011 et 2019 pour les patients du CHU de Toulouse. Cela permet d'avoir une vision au plus proche de la réalité : le coût du trioxyde d'arsenic est le poste de dépense majeur qui fait pencher la balance des coûts entre les deux stratégies.

La stratégie associant le trioxyde d'arsenic et l'ATRA apparaît donc plus efficace mais aussi plus chère que la stratégie de référence. Dans ce cas, il devient nécessaire pour le décideur de définir un seuil d'acceptabilité c'est-à-dire un seuil de ratio coût-efficacité au-delà duquel il ne peut accepter la nouvelle stratégie. Dans certains pays, des seuils sont fixés pour guider les décideurs. Au Royaume Uni, un seuil de coût acceptable par QALY gagnée est fixé pour les stratégies thérapeutiques par le National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Ce seuil se situe entre £20 000 et £30 000 par QALY mais n'a pas été revalorisé depuis 2004. Cependant, les anticancéreux innovants disposent depuis 2010 d'une enveloppe spécifique (Cancer Drugs Fund) de £200m par an. La Suède utilise le seuil de 57 000€ par année de vie en bonne santé et les Pays-Bas utilisent le seuil de 80 000€ par année de vie en bonne santé. Dans d'autres pays, des chiffres ou des fourchettes spécifiques ont été recommandés, mais ils n'ont pas encore été officiellement adoptés, par exemple une fourchette de 20 000 USD à 100 000 USD aux États-Unis et au Canada⁹⁵.

En France, les études d'évaluation économique ne sont pas utilisées pour déterminer le remboursement d'une intervention mais elles font partie des éléments d'aide à la négociation du prix de remboursement des produits de santé⁹⁶. À ce jour, il n'y a donc pas, de seuil d'acceptabilité explicitement défini par les autorités de santé.

Cette étude est basée sur un modèle qui correspond nécessairement à une simplification de la réalité. Les principales limites de ce travail sont donc liées à l'incertitude autour des valeurs des paramètres utilisés pour construire le modèle de décision.

- Les données de coûts et leur distribution étant estimés à partir d'une population de faible effectif, les coûts engendrés par les patients atypiques n'ont pas été intégrés dans le calcul des paramètres utilisés pour la modélisation. En effet, l'impact de ces quelques patients atypiques aurait été surévalué au vue du faible effectif étudié. De plus, cet effectif faible ne permettait pas d'évaluer précisément la fréquence de

certaines événements onéreux comme la nécessité d'hospitalisation longue pour l'induction, notamment en service de réanimation, l'utilisation de grandes quantités d'antifongiques onéreux, ce qui ne nous a pas permis de les intégrer dans le modèle.

- Les paramètres de qualité de vie des patients de notre cohorte n'étaient pas disponibles. Ces données spécifiques aux patients pris en charge pour LAM3 ne sont pas décrites non plus dans la littérature à l'heure actuelle. Les autres études médico-économiques du trioxyde d'arsenic se basent toutes sur les utilités de patients traités pour leucémie lymphoïde chronique (LLC) ou leucémie aigue myéloïde (LAM). La LAM3 faisant partie des leucémies aiguës myéloïdes, les données d'utilités issues d'une étude de qualité de vie sur les LAM ont été utilisées pour notre étude⁸⁶. Dans le modèle, il a été ajouté une constante de 0,20 à l'utilité pendant les phases de traitement du bras ATO pour tenir compte du fait que les patients traités par le trioxyde d'arsenic ont une meilleure qualité de vie liée à la santé que les patients traités par chimiothérapie intensive. En effet, les effets indésirables (aplasie et problèmes infectieux principalement) sont plus importants avec le traitement par chimiothérapie⁸¹. L'hypothèse d'un gain de 0,30 sur les utilités du bras ATO a également été testée et permet d'obtenir un gain d'efficacité à 0,41 QALY et un RDCR de 66 131,29€/QALY. La qualité de vie des patients pendant les phases de traitement a donc un impact sur le rapport coût-utilité. Ces résultats soulignent l'intérêt de mettre en place des études cliniques mesurant la qualité de vie des patients traités pour LAM3 en pratique courante.
- Concernant les paramètres de survie, aucune surmortalité n'a été appliquée pour ajuster mortalité des survivants après la fin du traitement de première ligne ou de la rechute. Cependant, au vue des parcours de ces patients, de leur exposition au trioxyde d'arsenic ou à une chimiothérapie intensive, on peut penser qu'une surmortalité touche cette population.
- Enfin, il a été décidé que les cycles de consolidation du bras ATO seraient tous modélisés sur un schéma d'hospitalisation à domicile. En effet, cette pratique tend à s'étendre à un maximum de patients. Ce type d'hospitalisation est moins couteux

mais surtout il participe à l'amélioration de la qualité de vie des patients. Les données des quelques patients suivis en HAD qui ont été ré-hospitalisés pour des inter-cures dans le bras ATO montrent que le motif d'hospitalisation était « infections sur voie centrale » dans la majorité des cas. Cela soulève la question de l'utilisation des voies centrales en HAD et la nécessité de renforcer la formation afin de rendre cette prise en charge plus efficiente.

Les résultats de cette étude sont à replacer dans le contexte de la cancérologie. En effet, dans ce domaine, les avancées thérapeutiques engendrent souvent des coûts très importants pour des résultats d'efficacité relativement faibles en termes d'années de vie gagnées (ajustée ou non à la qualité de vie liée à la santé). On peut citer l'exemple du Brentuximab dans le lymphome de Hodgkin nouvellement diagnostiqué qui associé au schéma ABVD de référence apporte un gain de 0,56 QALY avec un RDCR de \$317 254 par QALY⁹⁷. Une autre étude retrouve un gain de 0,40 QALY pour un RDCR de \$294 400/QALY pour le Nivolumab dans le cancer de la tête et du cou résistant aux sels de platine⁹⁸. L'évaluation du Bévécizumab en addition à la chimiothérapie dans le cancer colorectal métastatique retrouvait une amélioration de 0,10 QALY pour un coût de \$59 361 avec un RDCR de \$571 240/QALY⁹⁹.

Cette étude prend la perspective de l'Assurance maladie. Celle-ci est considérée comme le payeur public puisqu'elle prend à sa charge tous les coûts engendrés pour ces patients qui sont suivis pour une affection longue durée et pris en charge en hospitalisation. La perspective de l'établissement de santé accueillant ces patients aurait pu être également intéressante. En effet, des frais importants en examens de laboratoire (MRD notamment), en produits sanguins et en médicaments onéreux (trioxyde d'arsenic) sont remboursés aux établissements de santé dans l'enveloppe du forfait de prise en charge de ces patients. Ces frais rentrent-ils réellement dans le montant du forfait ou représentent-ils une perte financière pour les établissements de santé ?

Dans cette perspective relative au système de santé, les ressources considérées sont restreintes à celles qui concourent à la production de la prise en charge sanitaire (séjours, actes, produits de santé). La HAS recommande que seuls ces coûts directs soient pris en

compte dans l'analyse de référence⁷⁴. Le recueil des coûts indirects (comme la perte de productivité, la mise en place aide à domicile par exemple) est très complexe et n'a pas été possible dans cette étude. Cependant, il pourrait amener des éléments intéressants complémentaires pour la comparaison de ces deux stratégies. Les coûts de transports n'ont pas non plus été pris en compte. Il s'agit pourtant d'un poste important de dépenses dont le financement a été réformé récemment pour unifier les modalités de prise en charge des dépenses de transports inter et intra-hospitaliers¹⁰⁰. Dans le cas de la LAM3, les patients sont obligatoirement traités dans un centre régional compétent en onco-hématologie, ce qui implique de plus grands déplacements des patients. Dans notre étude nous n'avons pas pris les frais de transport en considération partant du principe qu'ils n'étaient pas influencés par la stratégie thérapeutique, et que compte-tenu des coûts de traitements considérés, le poids des transports dans le coût global était faible, mais il pourrait être intéressant d'étudier ces dépenses en transport pour ces patients en particuliers.

E. Conclusion

Ce travail présente l'analyse médico-économique du trioxyde d'arsenic en première ligne de la prise en charge de la leucémie aigue promyélocytaire avec d'une part la description des coûts réels engendrés pour les patients pris en charge au CHU de Toulouse entre 2011 et 2018 et d'autre part le modèle utilisé pour l'étude coût-efficacité de cette stratégie de prise en charge en comparaison à la stratégie de référence par chimiothérapie intensive.

Selon ce modèle, la stratégie étudiée apporte un gain d'efficacité de 0,29 QALY pour un coût additionnel de 27 041,69€/patient (RDCR = 91 857,1 €/QALY et de 90 905,72 €/LY). Ce coût est expliqué en grande partie par les dépenses en trioxyde d'arsenic qui s'élève à plus de 13 000€/patient pour la phase d'induction et 39 000€/patient pour les 4 cures de la phase de consolidation. Les décisions quant à la fixation du prix du trioxyde d'arsenic et la prise en charge de ce médicament sont donc un enjeu majeur dans la prise en charge des LAM3. L'ATO n'ayant pas obtenu l'inscription sur la liste en sus dans l'indication de la première ligne de traitement de la LAM3, cette dépense est englobée dans le tarif de séjour des patients et reste donc à la charge des établissements de santé. La révision du coût du trioxyde d'arsenic apparaît comme un élément qui permettrait de simplifier la prise de décisions relatives à la prise en charge des patients atteints de LAM3.

Une étude évaluant la qualité de vie des patients permettrait d'obtenir des données d'utilité spécifiques de la LAM3 afin de pouvoir quantifier en vie réelle l'amélioration de la qualité de vie des patients qui est pressentie par tous.

BIBLIOGRAPHIE

1. Hillestad LK: Acute Promyelocytic Leukemia. *Acta Medica Scandinavica*. Vol CLIX, fasc. III, 1957.
2. Janet D. Rowley, Harvey M. Golomb, Charlotte Dougherty: 15/17 translocation, a consistent chromosomal change in acute promyelocytic leukemia. *The Lancet*, Vol 309, Issue 8010, p549-550, March 05, 1977.
3. L. Degos: Histoire(S) de la leucémie aiguë promyélocytaire. *La revue du praticien*. Vol. 65, 2015.
4. ME Huang, YC Ye, SR Chen, JR Chai, JX Lu, L Zhao, LJ Gu and ZY Wang: Use of all-trans retinoic acid in the treatment of acute promyelocytic leukemia. *Blood*, Vol 72, No 2 pp 567-572, 1988.
5. A. Emadiet, SD. Gore: Arsenic Trioxide – An Old Drug Rediscovered. *Blood Journal*, 24(4-5): 191–199, 2010.
6. Avis du 19 Juillet 2017. Commission de la Transparence. HAS. https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-16115_TRISENOX_PIC_EI_Avis2_CT16115.pdf (consultation le 18/09/2019).
7. Gurney JG, Severson RK, Davis S, Robison LL: Incidence of Cancer in Children in the United States. Sex, Race, and 1-Year Age-Specific Rates by Histologic Type. *Cancer*, 15;75(8):2186-95, 1995.
8. M. Sant, C. Allemani, C. Tereanu, R. De Angelis, R. Capocaccia, O. Visser, R. Marcos-Graera, M. Maynadie', A. Simonetti, J-M Lutz, F. Berrino, and the HAEMACARE Working Group: Incidence of hematologic malignancies in Europe by morphologic subtype: results of the HAEMACARE project. *Blood*, Vol 116, Number 19, 11 Nov 2010.
9. B. Deschler, M. Lübbert: Acute Myeloid Leukemia: Epidemiology and Etiology. *Cancer*, Vol 107, Number 9, November 1, 2006
10. Tallman, Altman: How I Treat Acute Promyelocytic Leukemia. *Blood*. 114:5126-5135, 2009.
11. S. Le Guyader-Peyrou, A. Belot, M. Maynadié, F. Binder-Foucard, L. Remontet, X. Troussard, N. Bossard, A. Monnereau : Cancer Incidence in France over the 1980-2012 Period. *Best Practise & Research Clinical Haematology*, Vol 16, Issue 3, Pages 357-367, Septembre 2003.
12. MJ. Matasar, EK. Ritchie, N. Consedine, C. Magai, AI. Neugut: Incidence rates of the major leukemia subtypes among U.S. Hispanics, Blacks, and non-Hispanic Whites: Leukemia & Lymphoma. *Leukemia & Lymphoma*, Vol 47, No 11, 2006.
13. A. Mistry, C. Felix, RJ. Whitmarsh, A. Mason : DNA Topoisomerase II in Therapy-Related Acute Promyelocytic Leukemia. *The New England Journal of Medicine*, April 14, 2005.
14. M. Beaumont, M. Sanz, PM. Carli, F. Maloisel, X. Thomas, L. Detournignies, A. Guerci, N. Gratecos, C. Rayon, J. San Miguel, J. Odriozola, J.Y. Cahn, F. Huguet, A. Vekhof, A. Stamatoulas, H. Dombret, F. Capote, J. Esteve, A.M. Stoppa, and P. Fenau : Therapy-Related Acute Promyelocytic Leukemia. *Journal of Clinical Oncology*, 21:11, 2123-2137, 2003.

15. Jason Tedesco, Julianne Qualtieri, David Head, Bipin N. Savani and Nishitha Reddy: High Prevalence of Obesity in Acute Promyelocytic Leukemia (APL). *Therapeutic Advances in Hematology*, 2(3) 141_145, 2011.
16. Tomita, Kiyoi, Naoe: Mechanisms of Action and Resistance to All-Trans Retinoic Acid (ATRA) and Arsenic Trioxide (As₂O₃) in Acute Promyelocytic Leukemia. *Int J Hematol* 97:717–725, 2013.
17. Wang, Chen: Acute Promyelocytic Leukemia. *Blood*, Vol 111, No 5, March 1, 2008.
18. H de Thé, Chomienne, M Lanotte, L Degos, A Dejean: The t(15;17) translocation of acute promyelocytic leukaemia fuses the retinoic acid receptor α gene to a novel transcribed locus. *Nature*, 347, 558–561, 1990.
19. Kakizuka A, Miller WH Jr, Umesono K, Warrell RP Jr, Frankel SR, Murty VV, Dmitrovsky E, Evans RM: Chromosomal translocation t(15;17) in human acute promyelocytic leukemia fuses RAR α with a novel putative transcription factor, PML. *Cell*, 66(4):663-74, Aug 23, 1991.
20. Idres N, Marill J, Flexor MA, Chabot GG: Activation of Retinoic Acid Receptor-Dependent Transcription by All-Trans-Retinoic Acid Metabolites and Isomers. *The Journal of Biological Chemistry*, 277(35):31491-8, Aug 30, 2002.
21. Chambon P: A Decade of Molecular Biology of Retinoic Acid Receptors. *FASEB Journal*, 10(9):940-54, 1996.
22. Minucci S, Ozato K: Retinoid receptors in transcriptional regulation. *Current Opinion in Genetics & Development Journal*. 6(5):567-74, 1996.
23. Bobé P, Chelbi-Alix, Mounira K: De nouvelles perspectives thérapeutiques pour l'arsenic - De la leucémie aiguë promyélocytaire aux maladies auto-immunes. *Medecine/Sciences*, Vol 24, Num 11, P967-971, Nov 11, 2008.
24. Kamashev, Vitoux, De Thé: PML–RARA–RXR Oligomers Mediate Retinoid and Rexinoid/cAMP Cross-Talk in Acute Promyelocytic Leukemia Cell Differentiation. *The Journal of Experimental Medicine*, Volume 199, Num 8, P 1163–1174, April 19, 2004.
25. V. Lallemand-Breitenbach, J. Zhu, H. de Thé : La leucémie aiguë promyélocytaire : un paradigme des traitements ciblés sur l'oncogène ? *Medecine/Science*, Vol 17 : 14-22, Janv, 2001.
26. Miguel A. Sanz, Pierre Fenaux, Martin S. Tallman, Elihu H. Estey, Bob Löwenberg, Tomoki Naoe, Eva Lengfelder, Hartmut Döhner, Alan K. Burnett, Sai-Juan Chen, Vikram Mathews, Harry Iland, Eduardo Rego, Hagop Kantarjian, Lionel Ades, Giuseppe Avvisati, Pau Montesinos, Uwe Platzbecker, Farhad Ravandi, Nigel H. Russell, and Francesco Lo-Coco : Management of acute promyelocytic leukemia: recommendations from an expert panel on behalf of the European LeukemiaNet. *Blood Journal*, Vol 133, Num 15, 11 April 2019.
27. Ikezoe T: Pathogenesis of Disseminated Intravascular Coagulation in Patients with Acute Promyelocytic Leukemia, and Its Treatment Using Recombinant Human Soluble Thrombomodulin. *International Journal of Hematology*, 100:27-37, 2014.

28. Francesco Lo Coco, Daniela Diverio, Brunangelo Falini, Andrea Biondi, Clara Nervi, and Pier Giuseppe Pelicci: Genetic Diagnosis and Molecular Monitoring in the Management of Acute Promyelocytic Leukemia. *Blood Journal*, Vol 94, No 1: pp 12-22, July 1, 1999.
29. Bennett JM, Catovsky D, Daniel MT, Flandrin G, Galton DA, Gralnick HR, Sultan C: Proposals for the Classification of the Acute Leukaemias French-American-British (FAB) Co-operative Group. *British Journal of Haematology*, 33(4):451-8, 1976.
30. Haferlach: AML M3 and AML M3 variant each have a distinct gene expression signature but also share patterns different from other genetically defined AML subtypes. *Genes, Chromosomes and Cancer*, 2005.
31. Harris NL, Jaffe ES, Diebold J, Flandrin G, Muller-Hermelink HK, Vardiman J, Lister TA, Bloomfield CD: World Health Organization Classification of Neoplastic Diseases of the Hematopoietic and Lymphoid Tissues: Report of the Clinical Advisory Committee Meeting—Airlie House, Virginia, November 1997. *Journal of Clinical Oncology*, 17(12):3835-49, 1999.
32. Arber DA, Orazi A, Hasserjian R, Thiele J, Borowitz MJ, Le Beau MM, Bloomfield CD, Cazzola M, Vardiman JW: The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood Journal*, 127(20):2391-405, May 19, 2016.
33. Fey, Buske, on behalf of the ESMO Guidelines Working Group: Acute Myeloblastic Leukaemias in Adult Patients. *Annals of Oncology*, 24 (Supplement 6):vi138–vi143, 2013.
34. National Comprehensive Cancer Network: NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Acute Myeloid Leukemia. *NCCN Guidelines*, Version 3, May 7, 2019.
35. Sanz, Fenaux, Tallman, Lowenberg, Naoe, Lengfelder, Dohner, Burnett, Chen, Mathews, Iland, Rego, Kantarjian, Ades, Avvisati, Montesinos, Platzbecker, Ravandi, Russell, Lo-Coco: Management of acute promyelocytic leukemia: updated recommendations from an expert panel of the European Leukemia Net. *Blood Journal*. Vol 133, Num 15 April 11, 2019.
36. Francesco Lo-Coco, Giuseppe Avvisati, Marco Vignetti, Christian Thiede, M.D., et al: Retinoic Acid and Arsenic Trioxide for Acute Promyelocytic Leukemia. *New England Journal of Medicine*, 369:111-121, July 11, 2013.
37. U. Platzbecker, G. Avvisati, L. Cicconi, C. Thiede, F. Paoloni, M. Vignetti et al: Improved Outcomes With Retinoic Acid and Arsenic Trioxide Compared With Retinoic Acid and Chemotherapy in Non-High-Risk Acute Promyelocytic Leukemia. *Journal of Clinical Oncology*, 35, no. 6, February 20, 2017.
38. Burnett AK, Russell NH, Hills RK, Bowen D, Kell J, Knapper S, Morgan YG, Lok J, Grech A, Jones G, Khwaja A, Friis L, McMullin MF, Hunter A, Clark RE, Grimwade D: Arsenic Trioxide and All-Trans Retinoic Acid Treatment for Acute Promyelocytic Leukaemia in All Risk Groups (AML17). *Lancet Oncology*, (13):1295-305, Oct;16, 2015.
39. N. Russell, A. Burnett, R. Hills, S. Betteridge, M. Dennis, J. Jovanovic, R. Dillon, D. Grimwade: Attenuated Arsenic Trioxide plus ATRA Therapy for Newly Diagnosed and Relapsed APL, *Blood*, Vol 132, Num 13, 27 September 2018.

40. Sanz MA, Martín G, González M, León A, Rayón C, Rivas C, Colomer D, Amutio E, Capote FJ, Milone GA, De La Serna J, Román J, Barragán E, Bergua J, Escoda L, Parody R, Negri S, Calasanz MJ, Bolufer P: Risk-Adapted Treatment of Acute Promyelocytic Leukemia with All-Trans-Retinoic Acid and Anthracycline Monochemotherapy : a multicenter study by the PETHEMA group. *Blood*, 103(4):1237-43, Feb 15, 2004.
41. Y. Abaza, H. Kantarjian, G. Garcia-Manero, E. Estey, G. Borthakur, E. Jabbour, S. Faderl, S. O'Brien, W. Wierda, S. Pierce, M. Brandt, D. McCue, R. Luthra, K. Patel, S. Kornblau, T. Kadia, N. Daver, C. DiNardo, N. Jain, S. Verstovsek, A. Ferrajoli, M. Andreeff, M. Konopleva, Z. Estrov, M. Foudray, D. McCue, J. Cortes and F. Ravandi: Long-term outcome of acute promyelocytic leukemia treated with all-trans-retinoic acid, arsenic trioxide, and gemtuzumab. *Blood*, Vol 129, Num 10, March 9, 2017.
42. Zhu H, Hu J, Li X, Chen L, Zhao H, Zhou W, Wang L, Zhao X, Zhang Y, Chen Y, Sun H, Chen Q, Chen Y, Zhao W, Mi J, Shen Z, Chen Z, Wang Z, Li J, Chen S: All-Trans Retinoic Acid and Arsenic Combination Therapy Benefits Low-to-Intermediate-Risk Patients with Newly Diagnosed Acute Promyelocytic Leukaemia. *British Journal of Haematology*, 171(2):277-280, Oct, 2015.
43. Iland, Bradstock, Supple, Alberto Catalano, Marnie Collins, Mark Hertzberg, Peter Browett, Andrew Grigg, Frank Firkin, Amanda Hugman, John Reynolds, Juliana Di Iulio, Campbell Tiley, Kerry Taylor, Robin Filshie, Michael Seldon, John Taper, Jeff Szer, John Moore, John Bashford, and John F. Seymour: All-Trans-Retinoic Acid, Idarubicin, and IV Arsenic Trioxide as Initial Therapy in Acute Promyelocytic Leukemia (APML4). *Blood*, 120:1570-1580, 2012.
44. P. Fenau, C. Chastang, S. Chevret, M. Sanz, H. Dombret, E. Archimbaud, M. Fey, C. Rayon, F. Hugué, JJ Sotto, C. Gardin, P. Cony Makhoul, P. Travade, E. Solary, N. Fegueux, D. Bordessoule, J. San Miguel, H. Link, B. Desablens, A. Stamatoullas, E. Deconinck, F. Maloisel, S. Castaigne, C. Preudhomme, and L. Degos: A Randomized Comparison of All Trans retinoic Acid (ATRA) Followed by Chemotherapy and ATRA Plus Chemotherapy and the Role of Maintenance Therapy in Newly Diagnosed Acute Promyelocytic Leukemia. *Blood*, Vol 94, No 4, pp 1192-1200, August 15, 1999.
45. F. Mandelli, D. Diverio, G. Avvisati, A. Luciano, T. Barbui, C. Bernasconi, G. Brocchia, R. Cerri, M. Falda, G. Fioritoni, F. Leoni, V. Liso, M. Concetta Petti, F. Rodeghiero, G. Saglio, ML. Vegna, G. Visani, U. Jehn, R. Willemze, P. Muus, PG. Pelicci, A. Biondi, and F. Lo Coco: Molecular Remission in PML/RAR α -Positive Acute Promyelocytic Leukemia by Combined All-Trans Retinoic Acid and Idarubicin (AIDA) Therapy. *Blood*, Vol 90, No 3, pp 1014-1021, August 1 1997.
46. Sanz, Montesinos, Kim, Ruiz-Arguelles, Undurraga, Uriarte, Martinez, Jacomo, Gutierrez-Aguirre, Melo, Bittencourt, Pasquini, Pagnano, Fagundes, Vellenga: All-Trans Retinoic Acid with Daunorubicin or Idarubicin for Risk-Adapted Treatment of Acute Promyelocytic Leukaemia. *Annals of Hematology*, Vol 94, Issue 8, pp 1347–1356, August, 2015.
47. L. Ades, MA. Sanz, S. Chevret, P. Montesinos, P. Chevallier, E. Raffoux, E. Vellenga, A. Guerci, A. Pigneux, F. Hugué, C. Rayon, AM Stoppa, J. de la Serna, JY Cahn, S. Meyer-Monard, T. Pabst, X. Thomas, S. de Botton, R. Parody, J. Bergua, T. Lamy, A. Vekhoff, S. Negri, N. Ifrah, H. Dombret, A. Ferrant, D. Bron, L. Degos and P. Fenau: Treatment of Newly

Diagnosed Acute Promyelocytic Leukemia (APL): a comparison of French-Belgian-Swiss and PETHEMA results. *Blood*, Vol111, Num3, Feb 1, 2008.

48. F. Lo Coco, D. Diverio, B. Falino, A. Biondi, C. Nervi, PG Pelicci: Genetic Diagnosis and Molecular Monitoring in the Management of Acute Promyelocytic Leukemia, *Blood*, 94:12-22, 1999.

49. Grimwade, Lo Coco: Acute Promyelocytic Leukemia: a model for the role of molecular diagnosis and residual disease monitoring in directing treatment approach in acute myeloid leukemia. *Leukemia*, 16(10):1959-73, Oct, 2002.

50. Grimwade D, Jovanovic JV, Hills RK, Nugent EA, Patel Y, Flora R, Diverio D, Jones K, Aslett H, Batson E, Rennie K, Angell R, Clark RE, Solomon E, Lo-Coco F, Wheatley K, Burnett AK: Prospective Minimal Residual Disease Monitoring to Predict Relapse of Acute Promyelocytic Leukemia and to Direct Pre-Emptive Arsenic Trioxide Therapy. *Journal of Clinical Oncology*,27(22):3650-8, Aug 1, 2009.

51. D. Diverio, V. Rossi, G. Avvisati, S. De Santis, A. Pistilli, F. Pane, G. Saglio, G. Martinelli, M. Concetta Petti, A. Santoro, PG. Pelicci, F. Mandelli, A. Biondi, and F. Lo Coco: Early Detection of Relapse by Prospective Reverse Transcriptase-Polymerase Chain Reaction Analysis of the PML/RAR α Fusion Gene in Patients With Acute Promyelocytic Leukemia Enrolled in the GIMEMA-AIEOP Multicenter "AIDA" Trial. *Blood Journal*, Vol 92, No 3, pp784-789 August 1, 1998.

52. Kutny, Alonzo, Gerbing, Wang, Raimondi, Hirsch, Fu, Meshinchi, Gamis, Feusner, Gregory: Arsenic Trioxide Consolidation Allows Anthracycline Dose Reduction for Pediatric Patients With Acute Promyelocytic Leukemia. *Journal of Clinical Oncology*,10;35(26):3021-3029, Sept, 2017.

53. CheplaPharm. Résumé des Caractéristiques du Produit VESANOID®. 2014. <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0236549.htm> (consultation le 20/07/2019)

54. Tallman MS, Andersen JW, Schiffer CA, Appelbaum FR, Feusner JH, Woods WG, Ogden A, Weinstein H, Shepherd L, Willman C, Bloomfield CD, Rowe JM, Wiernik PH: All-trans retinoic acid in acute promyelocytic leukemia: long-term outcome and prognostic factor analysis from the North American Intergroup protocol. *Blood Journal*, 100(13):4298-302, Dec 15, 2002.

55. L. Degos, ZY. Wang: All Trans Retinoic Acid in Acute Promyelocytic Leukemia. *Nature*, 20, 7140-7145, 2001.

56. L. Cicconi, F. Lo-Coco: Current Management of Newly Diagnosed Acute Promyelocytic Leukemia. *Annals of Oncology*, 27: 1474–1481, April 15, 2016.

57. D. Douer, M. S. Tallman : Arsenic Trioxide: New Clinical Experience With an Old Medication in Hematologic Malignancies. *Journal of Clinical Oncology*,23:10, 2396-2410, 2005.

58. Miguel A. Sanz Pierre Fenaux Francesco Lo Coco: Arsenic Trioxide in the Treatment of Acute Promyelocytic Leukemia. A Review of Current Evidence. *Haematologica*, 90:1231-1235, 2005.

- 59 . Teva B.V, Résumé des Caractéristiques du Produit TRISENOX®. 2002. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/trisenox-epar-product-information_fr.pdf (consultation le 15/07/2019)
60. Zhu HH, Wu DP, Jin J, Li JY, Ma J, Wang JX, Jiang H, Chen SJ, Huang XJ: Oral Tetra-Arsenic Tetra-Sulfide Formula versus Intravenous Arsenic Trioxide as First-Line Treatment of Acute Promyelocytic Leukemia : a multicenter randomized controlled trial. *Journal of Clinical Oncology*, 31(33):4215-21, Nov 20, 2013.
61. Zhu HH, Wu DP, Du X, Zhang X, Liu L, Ma J, Shao ZH, Ren HY, Hu JD, Xu KL, Wang JW, Song YP, Fang MY, Li J, Yan XY, Huang XJ: Oral Arsenic plus Retinoic Acid versus Intravenous Arsenic plus Retinoic Acid for Non-High-Risk Acute Promyelocytic Leukaemia. *Lancet Oncology*, 19(7):871-879, Jul, 2018.
62. H. Gill, R. Yim, HKK. Lee, V. Mak, SY Lin, B. Kho, SF Yip, JSM. Lau, W. Li, HW. Ip, YY. Hwang, TSY. Chan, E. Tse, WY Au, CR. Kumana, and YL. Kwong: Long-Term Outcome of Relapsed Acute Promyelocytic Leukemia Treated with Oral Arsenic Trioxide-Based Reinduction and Maintenance Regimens, *Cancer*, June, 2018.
63. Code de la santé publique - Article L5121-8. Legifrance. <https://www.legifrance.gouv.fr/affichCodeArticle.do?idArticle=LEGIARTI000021941987&cidTexte=LEGITEXT000006072665> (Consultation le 26/06/2019)
64. Code de la sécurité sociale - Article L162-17. Legifrance. <https://www.legifrance.gouv.fr/affichCodeArticle.do?idArticle=LEGIARTI000037950831&cidTexte=LEGITEXT000006073189&dateTexte=20190301> (Consultation le 26/06/2019)
65. Code de la santé publique - Article L5123-2. Legifrance. <https://www.legifrance.gouv.fr/affichCodeArticle.do?idArticle=LEGIARTI000028394245&cidTexte=LEGITEXT000006072665&dateTexte=20131225> (Consultation le 26/06/2019)
66. Code de la sécurité sociale - Article R163-3. Legifrance. <https://www.legifrance.gouv.fr/affichCodeArticle.do?idArticle=LEGIARTI000038897654&cidTexte=LEGITEXT000006073189&dateTexte=20190804> (Consultation le 28/08/2019)
67. « Révision des critères d'évaluation des produits de santé en vue de leur prise en charge par l'assurance maladie Analyse de l'Index thérapeutique relatif (ITR) proposé par la HAS Mission d'appui à la Direction de la sécurité sociale" IGAS, Rapport N°2013-099R.
68. Décision n°2013.0111/DC/SEESP du 18 septembre 2013 du collège de la Haute Autorité de santé relatif à l'impact significatif sur les dépenses de l'assurance maladie déclenchant l'évaluation médico-économique des produits revendiquant une ASMR ou une ASA de niveaux I, II ou III. HAS, 18 Septembre 2013. <http://www.igas.gouv.fr/spip.php?article450> (Consultation le 29/06/2019)
69. Loi n° 2003-1199 du 18 décembre 2003 de financement de la sécurité sociale pour 2004. Legifrance. <https://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000000249276> (Consultation le 03/07/2019)
70. Code de la sécurité sociale - Article L162-22-7. Legifrance. <https://www.legifrance.gouv.fr/affichCodeArticle.do?cidTexte=LEGITEXT000006073189&idArticle=LEGIARTI000006741377&dateTexte=29990101&categorieLien=cid> (Consultation le 26/06/2019)

71. Ordonnance n° 86-1243 du 1 décembre 1986 relative à la liberté des prix et de la concurrence.
Legifrance.<https://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000000333548>
(Consultation le 29/06/2019)
72. Accord cadre du 31/12/2015 entre le Comité économique des produits de santé et les entreprises du médicament (Leem). 2015.
https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/accord_cadre_version_definitive_20151231-2.pdf
(Consultation 29/06/2019)
73. Code de la sécurité sociale - Article L162-16-4. Legifrance.
<https://www.legifrance.gouv.fr/affichCodeArticle.do?cidTexte=LEGITEXT000006073189&idArticle=LEGIARTI000006740846&dateTexte=&categorieLien=cid> (Consultation 29/06/2019)
74. Guide HAS : Choix méthodologiques pour l'évaluation économique à la HAS, Octobre 2011.
75. Guide to the processes of technology appraisal. National Institute For Health and Care Excellence. April 2018.
76. I. Cleemput, R. Crott, F. Vrijens, M. Huybrechts, P. Van Wilder, D. Ramaekers: Recommandations provisoires pour les évaluations pharmaco-économiques en Belgique. 2006.
77. M. Morelle, M. Plantier, B. Dervaux, A. Pages, F. Denies, N. Havet, L. Perrier: Méthodes d'analyse et de traitement des données de coût : approches par « micro-costing » et « gross-costing ». *Revue d'épidémiologie et de Santé Publique*, 66 S101–S118, Mars 2018.
78. Eschenbach: Technical Note: Constructing Tornado Diagrams with Spreadsheets. *The Engineering Economist*. Vol51, num2, P195-204.2006.
79. Briggs: Handling Uncertainty in Cost-Effectiveness Models. *Pharmacoeconomics*, 17(5):479-500, May, 2000.
80. Guide HAS : Choix méthodologiques pour l'évaluation de l'efficience à la HAS. Version provisoire soumise à consultation publique. 2019.
81. Platzbecker et al., « Improved Outcomes With Retinoic Acid and Arsenic Trioxide Compared With Retinoic Acid and Chemotherapy in Non-High-Risk Acute Promyelocytic Leukemia: Final Results of the Randomized Italian-German APL0406 Trial. *Journal of Clinical Oncology*, Vol 35, Num 6, February 20, 2017.
82. Guide méthodologique de production des recueils d'informations standardisés de l'hospitalisation à domicile. Bulletin officiel n° 2019/7 bis. Ministère des solidarités et de la Santé. 2019.
83. Code de la sécurité sociale - Article L162-16-6. Legifrance.
[legifrance.gouv.fr/affichCodeArticle.do?cidTexte=LEGITEXT000006073189&idArticle=LEGIARTI000006741363&dateTexte=&categorieLien=cid](https://www.legifrance.gouv.fr/affichCodeArticle.do?cidTexte=LEGITEXT000006073189&idArticle=LEGIARTI000006741363&dateTexte=&categorieLien=cid) 5date de consultation 1/07/2019)
84. Arrêté du 19 février 2015 relatif aux forfaits alloués aux établissements de santé mentionnés à l'article L. 162-22-6 du code de la sécurité sociale ayant des activités de médecine, chirurgie, obstétrique et odontologie ou ayant une activité d'hospitalisation à

domicile.Legifrance.<https://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=LEGITEXT000030281198> (Consultation le 4/07/2019)

85. Mortalité – Bilan démographique 2018. Insee.
<https://www.insee.fr/fr/statistiques/2554599?sommaire=1912926>
(Consultation le 20/08/2019)

86. Joshi N, Hensen M, Patel S, Xu W, Lasch K, Stolk E: Health State Utilities for Acute Myeloid Leukaemia : A Time Trade-off Study. *Pharmacoeconomics*. 37(1):85-92. Jan, 2019.

87. Efficace F, Mandelli F, Avvisati G, Cottone F, Ferrara F, Di Bona E, Specchia G, Breccia M, Levis A, Sica S, Finizio O, Kropp MG, Fioritoni G, Cerqui E, Vignetti M, Amadori S, Schlenk RF, Platzbecker U, Lo-Coco F: Randomized Phase III Trial of Retinoic Acid and Arsenic Trioxide versus Retinoic Acid and Chemotherapy in Patients with Acute Promyelocytic Leukemia. *Journal of Clinical Oncology*, 32(30):3406-12, Oct 20, 2014.

88. Frederick, Loewenstein, et O'Donoghue, « Time Discounting and Time Preference: A Critical Review. *J Econ Lit* 2002, 40:351–401. Jan 30, 2002.

89. Le taux d'actualisation dans l'évaluation des projets d'investissement public. France Stratégie.<https://www.strategie.gouv.fr/debats/taux-dactualisation-levaluation-projets-dinvestissement-public> (Consultation le 20/08/2019)

90. Ravandi F, Estey E, Jones D, Faderl S, O'Brien S, Fiorentino J, Pierce S, Blamble D, Estrov Z, Wierda W, Ferrajoli A, Verstovsek S, Garcia-Manero G, Cortes J, Kantarjian H: Effective treatment of acute promyelocytic leukemia with all-trans-retinoic acid, arsenic trioxide, and gemtuzumab ozogamicin. *Journal of Clinical Oncology*, 27(4):504-10, Feb, 2009.

91. Efficace F, Breccia M, Avvisati G, Cottone F, Intermesoli T, Borlenghi E, Carluccio P, Rodeghiero F, Fabbiano F, Luppi M, Romani C, Sborgia M, D'Ardia S, Nobile F, Cantore N, Crugnola M, Nadali G, Vignetti M, Amadori S, Lo-Coco F: Health-related quality of life, symptom burden, and comorbidity in long-term survivors of acute promyelocytic leukemia. *Leukemia*, 33(7):1598-1607, Jul, 2019.

92. Martin Tallman, Francesco Lo-Coco, Gisoo Barnes, Morgan Kruse, Rebecca Wildner, Monique Martin, Udo Mueller, and Boxiong Tang : Cost-Effectiveness Analysis of Treating Acute Promyelocytic Leukemia Patients With Arsenic Trioxide and Retinoic Acid in the United States. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*, 15(12): 771–777, December, 2015.

93. Lachaine, Mathurin K, Barakat S, Schuh AC: Economic Evaluation of Arsenic Trioxide for Treatment of Newly Diagnosed Acute Promyelocytic Leukaemia in Canada. *Hematol Oncol*, 33(4):229-38, Dec, 2015.

94. Kruse, Wildner, Barnes, Martin, Mueller, Lo-Coco, Pathak: Budgetary Impact of Treating Acute Promyelocytic Leukemia Patients with First-Line Arsenic Trioxide and Retinoic Acid from an Italian Payer Perspective. *PLoS ONE*, 0(8):e0134587, August 12, 2015.

95. Vallejo-Torres, García-Lorenzo, Castilla, Valcárcel-Nazco, García-Pérez, Linertová, Polentinos-Castro, Serrano-Aguilar: On the Estimation of the Cost-Effectiveness Threshold: Why, What, How? *Value in health*, 558–566, 2016.

96. Décret n° 2012-1116 du 2 octobre 2012 relatif aux missions médico-économiques de la Haute Autorité de santé. Legifrance.

<https://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000026453514&categorieLien=id> (Consultation le 26/06/2019)

97 . Huntington, von Keudell, Davidoff, Gross, Prasad: Cost-Effectiveness Analysis of Brentuximab Vedotin With Chemotherapy in Newly Diagnosed Stage III and IV Hodgkin Lymphoma. *Journal of Clinical Oncology*, 1800122, Oct 4, 2018.

98 Tringale, Carroll, Zakeri, Sacco, Barnachea, Murphy: Cost-Effectiveness Analysis of Nivolumab for Treatment of Platinum-Resistant Recurrent or Metastatic Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck. *JNCI J Natl Cancer Inst*, 110(5), 2018.

99. Goldstein, Chen, Ayer, Howard, Lipscomb, El-Rayes, Flowers: First- and Second-Line Bevacizumab in Addition to Chemotherapy for Metastatic Colorectal Cancer. *Journal of Clinical Oncology*. Vol 33, Num 10, April 1, 2015.

100. Code de la sécurité sociale - Article L162-21-2. Legifrance.

<https://www.legifrance.gouv.fr/affichCodeArticle.do?idArticle=LEGIARTI000036393729&cidTexte=LEGITEXT000006073189&dateTexte=20181001> (Consultation le 2/09/2019)

SERMENT DE GALIEN

En présence des Maitres de la Faculté, je fais le serment :

- D'honorer ceux qui m'ont instruit(e) dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle aux principes qui m'ont été enseignés et d'actualiser mes connaissances
- D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de Déontologie, de l'honneur, de la probité et du désintéressement ;
- De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers la personne humaine et sa dignité
- En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels
- De ne dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma profession
- De faire preuve de loyauté et de solidarité envers mes collègues pharmaciens
- De coopérer avec les autres professionnels de santé

Que les Hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert(e) d'opprobre et méprisé(e) de mes confrères si j'y manque.

EVALUATION MEDICO-ECONOMIQUE DU TRIOXYDE D'ARSENIC EN TRAITEMENT DE PREMIERE INTENTION DES LEUCEMIES AIGUES PROMYELOCYTAIRES

RÉSUMÉ : Le traitement de première ligne de la leucémie aigue promyélocytaire est basé sur l'association ATRA–Trioxyle d'arsenic selon les recommandations de différents groupes d'experts au vue de la réduction du risque de rechute et de diminution des toxicités. Depuis 2016, le trioxyle d'arsenic a donc obtenu l'AMM en première ligne dans cette indication chez patients à risque faible à intermédiaire mais l'inscription sur la liste des médicaments remboursés en sus du GHS n'a pas été accordée par les autorités de santé françaises devant un ASMR jugé insuffisant. Cependant, la meilleure tolérance du trioxyle d'arsenic peut permettre d'éviter les dépenses liées aux toxicités des chimiothérapies de références. **Ce travail vise à comparer le coût global de prise en charge de la stratégie à base de trioxyle d'arsenic par rapport à la stratégie par chimiothérapie de référence.** Pour cela, une évaluation coût-utilité et coût-efficacité a été réalisée entre ces deux stratégies grâce à une modélisation, en se plaçant du point de vue de l'assurance maladie. Nous retrouvons par ces analyses un RDCR (Ratio Différentiel Coût Résultat) de 91 857,1€/QALY et un gain de 0.29 QALY.

TITLE: MEDICAL-ECONOMIC ASSESSMENT OF ARSENIC TRIOXIDE FOR FIRST LINE TREATMENT OF ACUTE PROMYELOCTIC LEUKEMIA

SUMMARY: ATRA-Arsenic trioxide combination is the first-line treatment recommended by different expert groups for promyelocytic acute leukemia (APL), according to the reduction of relapse risk and the significantly decrease of toxicities. Since 2016, European Medicines Agency approved this treatment for low to intermediate risk APL patients. However, one issue is that this combination is not refund by Health Insurance, while the good tolerance of arsenic trioxide should avoid some cost caused by chemotherapy toxicities. The aim of this work is to compare the global cost of arsenic trioxide strategy to reference chemotherapy strategy. For that, a cost-utility and cost-efficiency assessment between the two strategies was conduct with the Health Insurance perspective. These analyses show a RDCR of 91 857,1€/QALY and a gain of 0,29 QALY.

DISCIPLINE administrative : PHARMACIE

MOTS-CLES : Trioxyle d'arsenic, chimiothérapie, acide-tout-trans-rétinoïque, leucémie aigue promyélocytaire, évaluation économique, coût-efficacité, coût-utilité, modèle de décision.

INTITULE ET ADRESSE DE L'UFR :

Faculté des Sciences Pharmaceutiques
Université Paul Sabatier Toulouse III
35, chemin des Maraîchers
31062 TOULOUSE Cedex 09

Directeur de thèse : Florent PUISSET