

THÈSE  
pour le  
DIPLÔME D'ÉTAT  
DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Par Clément BOSSARD

-----

*Présentée et soutenue publiquement le 28/10/2022*

Des modifications des critères d'accès à la liste en sus à une  
équité d'accès aux innovations thérapeutiques en France :  
exemple de Vyxeos® liposomal

Président : Pr Jean-Marie BARD (PU-PH)

Directeur de thèse : Pr Marion EVEILLARD (PU-PH)

Membres du jury : Dr Pierre PETERLIN (Praticien Hospitalier, service d'hématologie, CHU  
de Nantes)  
Dr Nadège SPARFEL (MSL Onco-Hématologie chez Jazz  
Pharmaceuticals)  
Claire BENHARD (Marketing Lead Onco-Hématologie France chez Jazz  
Pharmaceuticals)

# REMERCIEMENTS

A mon président de thèse, **Monsieur le Professeur Jean-Marie BARD**, pour m'avoir fait l'honneur de présider le jury de ma thèse et pour avoir été, tout au long de mes études, un enseignant soucieux de transmettre son savoir.

A ma directrice de thèse, **Madame le Professeur Marion EVEILLARD**, de m'avoir soutenu et accompagné dans la rédaction de ma thèse. Je savais qu'en vous choisissant, la rigueur serait de mise pour avancer de manière régulière sur ma thèse. Il y a eu des moments plus intenses que d'autres mais en une année, vous avez su m'orienter, me conseiller, m'épauler et j'ai particulièrement apprécié votre bienveillance et pédagogie. Vous avez toujours su vous rendre disponible et être de bons conseils malgré votre concours.

Au membre de jury, Monsieur le **Docteur Pierre PETERLIN**, merci d'avoir accepté de juger cette thèse et d'apporter une vision concrète de la pratique clinique.

Au membre de jury, **Madame le Docteur Nadège SPARFEL**, merci d'avoir accepté de faire partie du jury de ma thèse. Une belle rencontre dans le cadre professionnel qui s'est transformée également en une belle amitié. Malgré nos grandes différences de caractère, j'ai appris de nombreuses choses à tes côtés autant sur le plan professionnel qu'humain. Tu as toujours su être à l'écoute et plus particulièrement dans les moments difficiles.

Au membre de jury, **Madame Claire BENHARD**, merci d'avoir su me faire confiance pour rejoindre l'équipe Onco-Hématologie de *Jazz Pharmaceuticals*. J'y ai trouvé ce à quoi j'aspirais comme environnement de travail : de la bienveillance, de l'exigence et de l'entraide. J'ai beaucoup appris auprès de toi sur le plan professionnel même si notre relation est devenue également amicale.

A **Christine TRUCHI**, merci d'avoir été un réel soutien et de bons conseils pour la rédaction de ma thèse. Tu as toujours su dégager du temps pour moi et tu as su te montrer très pédagogue quant à mes questions et notamment en ce qui concerne notre système de santé qui est plus complexe qu'il n'y paraît.

A **Sylvain RONCERAY**, merci d'avoir su faire confiance à ce jeune vendéen qui a réussi en entretien à la fois à faire une présentation d'une étude sérieuse et également vendre un mug. J'ai vraiment adoré prendre part à la belle aventure de l'Onco-Hématologie chez *Jazz Pharmaceuticals*. J'ai apprécié l'accueil, le fait d'être rapidement intégré à l'équipe et de faire part aux projets. En 1 an et demi, j'ai pris davantage d'assurance et nouer avec toi un véritable lien de confiance et d'amitié.

A ma famille :

**A mes parents**, merci pour le soutien que vous m'apportez depuis de longues années. Il y a eu des moments plus difficiles que d'autres mais vous avez toujours cru en moi et été un réel pilier sur lequel j'ai pu m'appuyer. Un grand merci pour toutes les valeurs que vous m'avez transmises que ce soit celle de la famille mais également du travail bien fait. Papa, merci pour ton exemplarité, ta rigueur et la phrase que tu m'as redite un certain nombre de fois « donne toi les moyens, même si parfois c'est dur et que cela te coûte ». Effectivement, on n'a rien sans rien et cela forge l'exigence et la force de caractère. Maman, merci pour ta bienveillance, ta générosité, ton sens du service et le fait que tu as toujours fait en sorte de me faciliter mon quotidien.

**A ma sœur Caroline et mes frères Damien et Alexis**, merci d'avoir été toujours présents pour le « petit dernier ». Vous avez toujours su m'encourager dans mes études, mes divers engagements associatifs et mes projets.

A mes amis :

**A Hortense**, merci pour ta joie de vivre et de m'avoir soutenu dans les moments plus compliqués et notamment sur la fin de rédaction de cette présente thèse. Tu as su m'encourager et à maintenir le cap jusqu'au bout.

**A Benji**, merci pour être à mes côtés depuis de très nombreuses années. Tu as toujours su être à l'écoute, dévoué et également force de courage pour les moments difficiles. Ton amitié m'est précieuse et je sais que je peux toujours compter sur elle.

**A tous mes amis pharma, Camille, Philippine, Sarah, Melissa, Alnoor, Pierre, Johann, Victor, et en particulier à la BDD (Arthur, Arthur-Mike, Polak, François, Léopold, Quentin, Thibault, Victor), un grand merci pour tous ces bons souvenirs de nos années pharma malgré la perte de points de vie. Une véritable amitié s'est forgée au cours de ces années avec les bons et les moments plus difficiles. D'autres bons moments sont encore à venir !**

**Au MMP et à Caroline MASCRET, merci pour cette année de master de folie ! Des rencontres venues des quatre coins de la France avec chacun sa personnalité et avec une volonté de vouloir réaliser de grandes choses. Au cours de cette année, de belles amitiés se sont créées, notre personnalité s'est affirmée et notre capacité de travail s'est forgée au cours de beaux projets.**

**A la corpo ANEP, pour ces 3 années d'engagement qui ont été de belles rencontres, de bons moments, et qui perpétuent de belles valeurs telles que l'engagement, le don de soi et de son temps.**

## Table des matières

<b>REMERCIEMENTS</b> .....	<b>2</b>
<b>TABLE DES ILLUSTRATIONS</b> .....	<b>7</b>
<b>Figures</b> .....	<b>7</b>
<b>Tableaux</b> .....	<b>8</b>
<b>LISTE DES ANNEXES</b> .....	<b>9</b>
<b>ABREVIATIONS</b> .....	<b>10</b>
<b>INTRODUCTION</b> .....	<b>13</b>
<b>PARTIE I : LEUCÉMIE AIGÜE MYÉLOBLASTIQUE (LAM)</b> .....	<b>14</b>
<b>1. Généralités sur les LAM</b> .....	<b>15</b>
1.1. Définition .....	15
1.2. Épidémiologie .....	18
1.3. Les facteurs de risques .....	19
1.4. Physiopathologie.....	20
1.5. Étapes diagnostic : clinique, cytologie (sang et moelle), cytométrie en flux, cytogénétique, biologie moléculaire.....	20
1.6. Développement des classifications.....	24
1.7. Pronostic.....	28
<b>2. Prise en charge thérapeutique des LAM</b> .....	<b>31</b>
2.1. Sujet jeune ( $\leq 60$ ans).....	31
2.2. Sujets âgés (>60 ans).....	34
<b>PARTIE II : ACCES, FINANCEMENT À L'HÔPITAL</b> .....	<b>39</b>
<b>1. Accès au marché des médicaments en France</b> .....	<b>39</b>
1.1. L'ASMR.....	39
1.2. Le SMR.....	42
1.3. Le CEPS .....	45
1.4. L'UNCAM.....	47
<b>2. Le financement à l'hôpital</b> .....	<b>47</b>
<b>3. Problématique d'accès aux médicaments onéreux à l'hôpital et évolution des critères de la liste en sus</b> .....	<b>51</b>
<b>PARTIE III : VYXEOS® LIPOSOMAL : UNE INNOVATION POUR LES PATIENTS LAM DE MAUVAIS PRONOSTIC AVEC UN CONTEXTE D'ACCÈS SINGULIER</b> .....	<b>53</b>
<b>1. Nouvelle thérapeutique avec une technologie innovante</b> .....	<b>53</b>
1.1. Plan de développement (étude phase I-II-III) .....	53
1.2. CombiPlex® et mécanisme d'action .....	54
1.3. Étude 301.....	62
1.4. Données à 5ans .....	67
<b>2. Un contexte d'accès singulier</b> .....	<b>68</b>
2.1. ATU (début ATU, fin de l'ATU).....	68
2.2. SMR, ASMR et place dans la stratégie thérapeutique .....	69
2.3. Situation d'accès en France : le constat .....	70
2.4. Génération de données médico-économiques à destination des établissements de santé .....	71
2.5. Résultats.....	72
2.6. Et Maintenant ? .....	72

<b>CONCLUSION – OUVERTURE :</b> .....	<b>73</b>
<b>ANNEXES</b> .....	<b>74</b>

# TABLE DES ILLUSTRATIONS

## Figures

Figure 1 - Hématopoïèse et différenciation des lignées cellulaires sanguines chez l'Homme.....	16
Figure 2 - Les nouveaux cas de cancer en France répartis entre l'homme et la femme en 2017.....	18
Figure 3 - Développement de la classification des LAM.....	24
Figure 4 - Les différentes LAM-MRC selon la définition de l'OMS.....	26
Figure 5 - Consensus de la classification hiérarchique internationale des LAM (ELN 2022).....	28
Figure 6 - Comparaison dans l'évaluation de la Commission de Transparence de la HAS.....	40
Figure 7 - ASMR attribuées depuis 2010 pour tout ou partie des indications aux demandes de première inscription ou d'inscription dans une nouvelle indication (procédure complète uniquement).....	44
Figure 8 - Nouveau système d'accès précoce des médicaments.....	50
Figure 9 - Historique du développement clinique de CPX-351.....	54
Figure 10 - Comparaison entre le développement d'une molécule via le système traditionnel et celui utilisant CombiPlex®.....	55
Figure 11 - Schéma d'un liposome de CPX-351.....	57
Figure 12 - Schéma simplifié de la formation de la membrane bilamellaire grâce à un système thermodynamique (Kas & Sackmann).....	58
Figure 13 - Évaluation par imagerie de la concentration de cytarabine libre et de daunorubicine libre après administration intraveineuse chez des rats.....	59
Figure 14 - Évaluation par imagerie de la concentration de cytarabine et de daunorubicine après administration intraveineuse de Vyxeos® liposomal chez des rats.....	59
Figure 15 - Évolution de la concentration de daunorubicine et de la cytarabine dans la moelle osseuse entre une injection de Vyxeos® liposomal et leur administration libre.....	60
Figure 16 - Imagerie au microscope confocale à fluorescence de cellules leucémiques après injection de Vyxeos® liposomal.....	60
Figure 17 - Évaluation de la concentration de cytarabine, daunorubicine et de CPX-351 entre les cellules leucémiques et les cellules normales de la moelle osseuse.....	61
Figure 18 - Méthodologie de l'étude pivot de phase III de CPX-351 prolongé pour un suivi à 5 ans.....	63
Figure 19 - Schéma d'administration de l'étude 301 de CPX-351.....	64
Figure 20 - Évaluation de la survie globale de la population en fonction du temps entre le bras CPX-351 et le bras 7+3.....	64
Figure 21 - Évaluation du taux de réponse complète ou de réponse complète avec récupération hématologique incomplète (Rc + Rci) entre les bras CPX-351 et le bras CTI**.....	65
Figure 22 - Évaluation de la survie globale en fonction du temps chez les patients ayant reçu une greffe de CSH.....	66
Figure 23 - Taux de survie globale estimé à 5 ans : 18% [IC 95% : 12-25] dans le bras CPX-351 vs. 8% [IC 95% : 4-13] dans le bras 7+3.....	67

## Tableaux

<i>Tableau 1 - Incidence nationale estimée en 2012 pour certaines hémopathies malignes .....</i>	<i>18</i>
<i>Tableau 2 - Synthèse de la possibilité d'un classement de la leucémie et du pronostic en fonction de l'analyse effectuée .....</i>	<i>21</i>
<i>Tableau 3 - Classification FAB des LAM .....</i>	<i>25</i>
<i>Tableau 4 - Classification pronostique génétique des LAM selon les critères de l'ELN 2022 au moment du diagnostic initial.....</i>	<i>29</i>
<i>Tableau 5 - Exemples d'éléments d'appréciation de l'intérêt de santé publique selon le contexte.....</i>	<i>43</i>
<i>Tableau 6 - Répartition des dépenses de la liste en sus par classe de médicaments dans le secteur public (hôpitaux et Espic, en MCO).....</i>	<i>48</i>
<i>Tableau 7 - Répartition des dépenses de la liste en sus par classes de médicaments dans le secteur privé (établissements privés lucratifs, en MCO) .....</i>	<i>49</i>
<i>Tableau 8 - Évaluation de différents ratios de daunorubicine et de cytarabine sur différentes lignées cellulaires.....</i>	<i>56</i>
<i>Tableau 9 - Nombre nécessaire de jours pour une récupération des polynucléaires neutrophiles (PNN) et des plaquettes entre le bras CPX-351 et le bras 7+3.....</i>	<i>66</i>
<i>Tableau 10 - Comparaison entre ATU de cohorte et nominative.....</i>	<i>68</i>

## LISTE DES ANNEXES

<i>Annexe 1 - Diagramme représentant l'évolution de la survie nette à 5 ans standardisée sur l'âge pour quelques localisations cancéreuses entre les périodes 1989-1993 et 2005-2010 chez les femmes en France métropolitaine.....</i>	<i>74</i>
<i>Annexe 2 - Diagramme représentant l'évolution de la survie nette à 5 ans standardisée sur l'âge pour quelques localisations cancéreuses entre les périodes 1989-1993 et 2005-2010 chez les hommes en France métropolitaine.....</i>	<i>74</i>
<i>Annexe 3 - Classification OMS 2016 des sous-types de LAM.....</i>	<i>75</i>
<i>Annexe 4 - LAM et néoplasmes apparentés et leucémies aiguës de lignée ambiguë. ....</i>	<i>76</i>
<i>Annexe 5 - Caractéristiques des patients de l'étude de phase III de CPX-351.....</i>	<i>77</i>
<i>Annexe 6 - EI rapportés dans les études cliniques chez les patients traités par Vyxeos® liposomal (n = 375).....</i>	<i>78</i>

# ABREVIATIONS

AAC : Autorisation Accès Compassionnel

AAP : Autorisation Accès Précoce

ADN : Acide DésoxyriboNucléique

ALD : Affection Longue Durée

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

ATU : Autorisation Temporaire d'Utilisation

ATUc : Autorisation Temporaire d'Utilisation  
de Cohorte

ATUn : Autorisation Temporaire d'Utilisation  
Nominative

BOM : Biopsie Ostéo-Médullaire

CCMH : Concentration Corpusculaire  
Moyenne en Hémoglobine

*CD : Cluster of Differentiation*

CEPS : Comité Économique des Produits de  
Santé

CMU-C : Couverture Maladie Universelle  
Complémentaire

CSBM : Consommation de Soins et de Biens  
Médicaux

CSH : Cellule Souche Hématopoïétique

CT : Commission de Transparence

DGOS : Direction Générale de l'Offre de  
Soins

DGS : Direction Générale de la Santé

DSS : Direction de la Sécurité Sociale

*ECOG : Eastern Cooperative Oncology Group*

*ELN : European Leukemia Net*

*EMA : European Medicines Agency*

*ESMO : European Society Medical Oncology*

*FAB : French-American-British*

*FISH : Fluorescence In Situ Hybridization*

FEVG : Fraction d'Éjection Ventriculaire Gauche

GHM : Groupe Homogène de Malades

GHS : Groupe Homogène de Séjour

GO : Gemtuzumab Ozogamicine

HAS : Haute Autorité de Santé

*HMA : Hypomethylant Agent*

*IDAC : Intermediate Dose Cytarabine*

LAL : Leucémie Aiguë Lymphoblastique

LAM : Leucémie Aiguë Myéloblastique

LAM-MRC : Leucémie Aiguë Myéloblastique avec modifications myélodysplasiques

LAM-t : Leucémie Aiguë Myéloblastique secondaire à un traitement

*LDAC : Low-Dose Cytarabine*

LEEM : Les Entreprises du Médicament

LFSS : Loi de Financement de la Sécurité Sociale

LLC : Leucémie Lymphoblastique Chronique

LMC : Leucémie Myéloblastique Chronique

MAC : Chimiothérapie Myéloablative

MIB : Modèle d'Impact Budgetaire

MPO : Myélopéroxydase

*MRD : Minimal Residual Disease*

*NCCN : National Comprehensive Cancer Network*

NFS : Numération Formule Sanguine

*NK : Natural Killer*

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

RC : Rémission Complète

RCi : Rémission Complète avec récupération  
hématologique Incomplète

RIC : Chimiothérapie d'Intensité Réduite

RTU : Restriction Temporaire d'Utilisation

SMD : Syndrome Myélodysplasique

SMP : Syndrome Myéloprolifératif

SMR : Service Médical Rendu

T2A : Tarification à l'activité

TCMH : Teneur Corpusculaire Moyenne en  
Hémoglobine

UNCAM : Union Nationale des Caisses de  
l'Assurance Maladie

VGM : Volume Globulaire Moyen

DSPC : distearylphosphatidylcholine

DSPG : distearylphosphatidylglycerol

# INTRODUCTION

En France, le marché des médicaments est réglementé : de la recherche, en passant par les essais cliniques, la production jusqu'à la mise sur le marché et le remboursement. Certains nouveaux médicaments voient le jour sans pour autant être innovant. L'innovation thérapeutique peut être définie soit par un nouveau mécanisme d'action du médicament soit par son procédé de fabrication ou encore par ses bénéfices apportés (avec par exemple une diminution des effets indésirables ou une amélioration de la qualité de vie). (1)

Concernant les établissements de santé, la prise en charge de médicaments innovants par l'Assurance Maladie est régie par la liste en sus. Cette liste précise les indications concernées du médicament pour être remboursé. (2)

Cette liste est évolutive et impacte l'accès au soin pour les patients. En effet, dès lors qu'un médicament est inscrit sur la liste en sus, l'hôpital est plus en capacité financière de délivrer le traitement.

En France, il y a 45 000 nouveaux cas d'hémopathies malignes par an dont environ 3500 sont des Leucémies Aiguës Myéloblastiques (LAM). (3) Les LAM ont un pronostic défavorable avec une survie moyenne à 5 ans qui reste faible et qui varie selon l'âge des patients et leur profil. (4)

Au cours de cette thèse, dans un premier temps, le contexte des LAM sera étudiée afin de comprendre les facteurs de risques, l'épidémiologie, la physiopathologie, le diagnostic, la classification et le pronostic de la maladie ainsi que les prises en charge inhérente à la population de patient cible.

Dans un second temps, l'accès et le financement à l'hôpital seront présentés afin de comprendre l'inégalité d'accès aux soins et la problématique d'accès aux thérapies innovantes.

Dans un troisième temps, un cas pratique autour de la thérapie innovante Vyxeos® liposomal (ou encore appelé CPX-351) sera exposé de manière à développer cette nouvelle thérapeutique et son contexte d'accès singulier.

Enfin, une conclusion clôturera cette présente thèse.

# PARTIE I : LEUCÉMIE AIGUË MYÉLOBLASTIQUE (LAM)

Avant de se pencher plus spécifiquement sur les cancers hématologiques, il est important de revenir sur la notion de cancer. Un cancer survient à partir d'une cellule normale altérée par un certain nombre d'anomalies, par exemple l'apparition de mutations, qui ne sont pas réparées par les processus habituels de l'organisme. De ce fait, la cellule devient anormale et, si elle n'est pas détruite, peut activer les voies de prolifération cellulaire, et se multiplier de façon anarchique conduisant à la formation d'une tumeur. Cette transition de la cellule normale en cellule cancéreuse est un processus long qui peut durer plusieurs dizaines d'années.

Au terme de cette transformation, la cellule cancéreuse a acquis un certain nombre de caractéristiques : (5)

- Son indépendance vis-à-vis des signaux de régulation de l'organisme qui favorisent ou freinent habituellement sa croissance ou sa division.
- Sa capacité à échapper au processus de mort cellulaire programmée (voie p53).
- Sa capacité à se diviser indéfiniment.

Les cellules cancéreuses ont tendance à envahir les tissus voisins et à se détacher de la tumeur. Elles migrent par l'intermédiaire des vaisseaux sanguins et lymphatiques pour aller former d'autres tumeurs périphériques (appelés aussi métastases). L'ensemble de ce processus est appelé cancérogénèse (ou carcinogénèse). (5)

Il existe plusieurs types de cancers, déterminés en fonction de leur histologie : (5)

- **Les carcinomes** : les cellules cancéreuses apparaissent dans un épithélium (tissu recouvrant les surfaces internes ou externes).
- **Les sarcomes** : les cellules cancéreuses apparaissent dans un tissu « de support » comme les os, la graisse ou les muscles.
- **Les cancers hématopoïétiques** : les cellules cancéreuses sont issues des précurseurs hématopoïétiques de la moelle osseuse et affectent les organes lymphoïdes (par exemple des leucémies ou des lymphomes).

En ce qui concerne les cancers hématopoïétiques et plus spécifiquement les LAM, il existe plusieurs méthodes d'exploration de la moelle osseuse.

Ainsi, après l'hémogramme, un des examens essentiels est le myélogramme qui consiste en un prélèvement de moelle osseuse principalement au niveau du sternum ou de l'os iliaque. Des analyses complémentaires peuvent être réalisées à partir de ce prélèvement comme la cytochimie, la cytométrie en flux, la cytogénétique ainsi que la biologie moléculaire afin de rechercher des indicateurs pronostiques. Dans un second temps, la biopsie ostéo-médullaire (BOM) qui consiste en un prélèvement de tissu osseux par un trocart, permet d'évaluer la richesse de la moelle osseuse et son architecture mais est peu réalisée en France. (6)

## 1. Généralités sur les LAM

### 1.1. Définition

Avant de nous pencher spécifiquement sur les LAM, il est important de revenir sur la composition du sang et la formation des différentes lignées cellulaires. L'hématopoïèse correspond à la formation des différentes lignées cellulaires du sang à partir des CSH (cellules souches hématopoïétiques) en créant des cellules progénitrices des lignées lymphoïdes et myéloïdes (figure 1). Les progéniteurs myéloïdes donneront naissance aux érythrocytes, myéloblastes (qui se différencieront en granulocytes) et aux mégacaryocytes (qui se différencieront en plaquettes). Les progéniteurs lymphoïdes quant à eux donneront les lymphocytes T, lymphocytes B et lymphocytes NK (*Natural Killer*). (7)

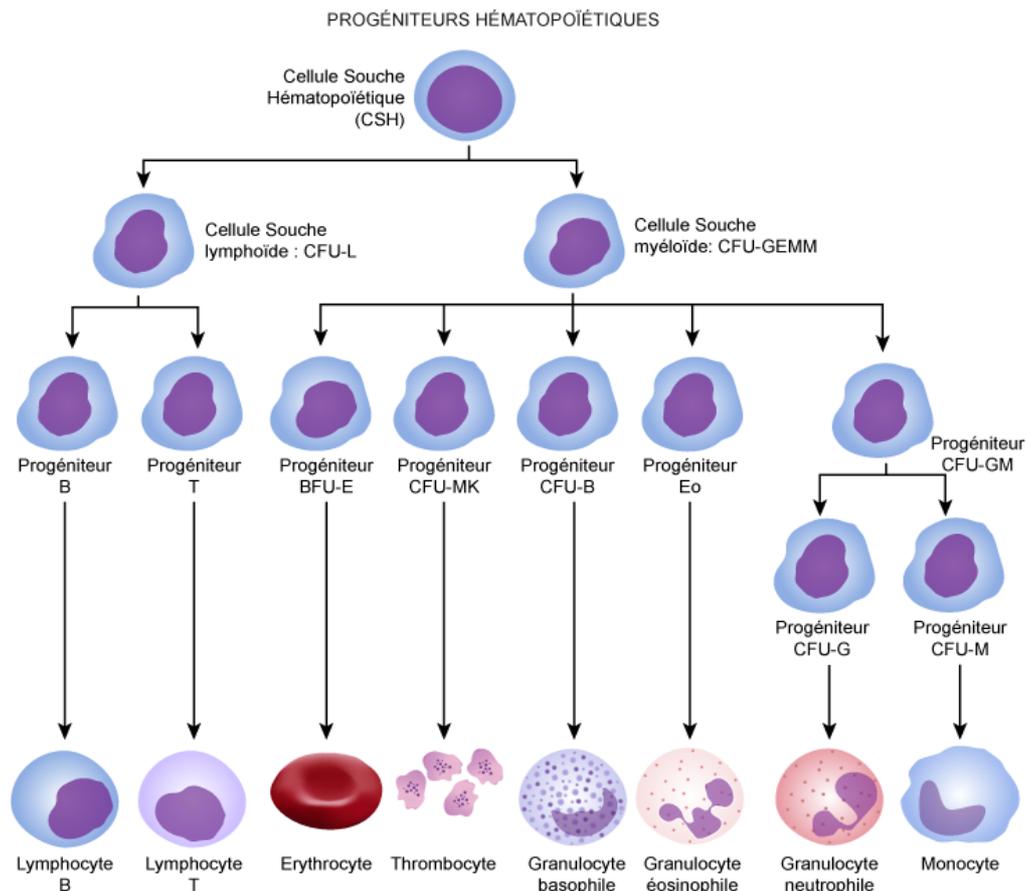


Figure 1 - Hématopoïèse et différenciation des lignées cellulaires sanguines chez l'Homme

Il y a 3 grandes familles de cellules sanguines : (8)(9)

- Les érythrocytes : ils ont une durée de vie de 120 jours et chaque jour est produit  $200 \times 10^9$  hématies.
- Les leucocytes : cela comprend l'ensemble des polynucléaires (basophiles, neutrophiles, et éosinophiles) les lymphocytes et monocytes. Ils ont une durée de vie entre 2 et 10 jours et il y a  $50-100 \times 10^9$  qui sont produit chaque jour.
- Les thrombocytes : il s'agit des plaquettes qui ont une durée de vie d'une dizaine de jours avec une production de  $100 \times 10^9$  chaque jour.

Les CSH sont capables de se diviser à l'infini. C'est à partir de cellules, qui, grâce à l'aide de signaux, vont entrer dans un processus de différenciation vers telle ou telle lignée en fonction des besoins de l'organisme. Ces CSH se retrouvent dans la moelle osseuse, le sang (en très faible quantité de façon physiologique) et le sang de cordon ombilical. Une fois le processus de différenciation fini, les cellules matures quittent la moelle osseuse pour aller dans le sang.

(8)

La moelle osseuse est la partie molle et spongieuse à l'intérieur de la plupart des os. Les os où la moelle osseuse fabrique le plus de cellules sont : les os du bassin, au niveau de l'épaule (scapula), au niveau des vertèbres, les côtes, le sternum et la base du crâne. (8) Dans le cadre d'un cancer hématopoïétique, le développement et la différenciation des lignées ne s'effectuent pas correctement. Les cellules de la lignée myéloïdes peuvent donner lieu à des leucémies myéloïdes et à des troubles myéloprolifératifs. Les cellules de la lignée lymphoïde peuvent donner lieu à des leucémies lymphoïdes, des lymphomes et des myélomes. (7)

Il existe 2 grands types de leucémie : les leucémies aiguës et les leucémies chroniques. Nous allons ici nous focaliser sur les leucémies aiguës. (7)

La LAM est une tumeur maligne hématologique caractérisée par l'expansion clonale de blastes myéloïdes dans le sang périphérique, la moelle osseuse et/ou d'autres tissus. (7)

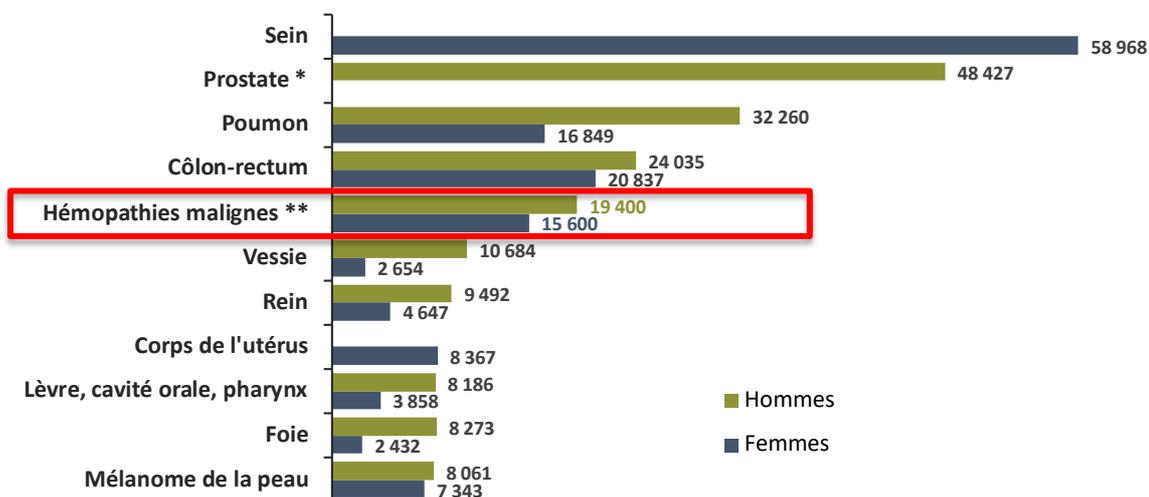
Il s'agit du type de leucémie aiguë le plus fréquent chez l'adulte, avec le taux de survie le plus faible de toutes les leucémies. (7)

Malgré l'amélioration des taux de survie chez les plus jeunes, il y a toujours un très mauvais pronostic qui est observé chez les patients plus âgés. En effet, la survie à 5 ans chez les femmes (annexe 1) et chez les hommes (annexe 2) pour les LAM est d'environ 20%, soit peu élevée. De plus, les LAM sont plus fréquemment diagnostiquées dans les pays développés, chez les caucasiens et chez des hommes âgés. (7) Il existe un grand nombre de sous-catégories de LAM, classées selon la maturité des blastes. (10)(7)

## 1.2.Épidémiologie

Selon les chiffres observés en 2017, le nombre estimé de cancer est de 382 000 (figure 2).

(4)



\*Les données de projection 2017 ne sont pas fournies pour ce cancer. Il s'agit de l'estimation pour 2013.

\*\*Incidence nationale estimée en 2012 pour certaines hémopathies malignes.

Figure 2 - Les nouveaux cas de cancer en France répartis entre l'homme et la femme en 2017

Concernant plus spécifiquement les hémopathies malignes, en France l'incidence est estimée à 45 000 cas par an. Cela représente environ 12% des cancers diagnostiqués et plus de la moitié surviennent après 60 ans. Parmi les hémopathies malignes, plus des 2/3 d'entre elles sont des hémopathies lymphoïdes. (4)

D'après le tableau 1, il existe quatre sous-types représentant plus de 50% de l'ensemble des hémopathies malignes : (11)

	Nombre de cas	Age médian au diagnostic		Proportion survenant chez l'homme
		Homme	Femme	
Myélome multiple/plasmocytome	4 888	ND	ND	52 %
Leucémie lymphoïde chronique/lymphome lymphocytaire	4 464	71 ans	74 ans	56,5 %
Lymphome diffus à grandes cellules B	4 096	Proche de 70 ans		Ratio H/F=2
Syndromes myélodysplasiques	4 059	78 ans	81 ans	51 %
Lymphomes de Hodgkin	2 000	ND	ND	55 %
Leucémies aiguës myéloïdes	2 800	71 ans	71 ans	Ratio H/F = 1,1
Leucémies myéloïdes chroniques	800	56 ans		davantage chez l'homme

Source: Partenariat Francim-HCL-InVS-INCa [Monnereau A, 2013]

Tableau 1 - Incidence nationale estimée en 2012 pour certaines hémopathies malignes

Les LAM ne représentent qu'une faible proportion des nouveaux cas d'hémopathies malignes. De plus, les LAM touchent essentiellement le sujet âgé et surviennent à un âge médian de 65 ans. Les hommes sont plus touchés que les femmes. Elles sont plus rares chez l'enfant mais lorsqu'elles surviennent, c'est en général avant 2 ans ou après 15 ans. (12)

### 1.3. Les facteurs de risques

Il existe de nombreux facteurs de risques qui peuvent entraîner l'apparition d'un cancer. Les principaux facteurs de risques d'une LAM sont : (13)(14)(15)

- **Les facteurs externes** : ils sont liés à l'environnement avec l'exposition à des produits chimiques ou autres (pesticides, exposition au benzène, tabagisme ou encore l'exposition à des produits pétroliers). L'exposition à des rayonnements ionisants, ou la prise de médicaments comme les anticancéreux (chloramphénicol, phénylbutazone par exemple) peuvent entraîner une insuffisance médullaire qui peut évoluer vers une LAM.
- **Les facteurs internes** : cela inclut l'âge et l'hérédité génétique. La LAM est plus fréquente chez les personnes âgées (environ 50% des personnes atteintes de LAM sont âgées de plus de 65 ans lorsqu'elles sont diagnostiquées) mais elle peut survenir à tout âge. Concernant l'hérédité, certains syndromes avec aneuploïdie des chromosomes des cellules somatiques tels que la trisomie 21 sont associés à une incidence accrue de la LAM. De plus, les patients présentant un syndrome myélodysplasique, SMD, évoluent fréquemment vers une LAM.

Toutefois, l'étiologie de la plupart des cas de LAM n'est pas connue car moins de 5% de tous les cas de LAM peuvent être attribués à un facteur de risque connu.

#### 1.4. Physiopathologie

Les principaux signes cliniques sont liés à une accumulation de myéloblastes dans la moelle osseuse. Cet envahissement médullaire empêche l'hématopoïèse normale, provoquant une insuffisance médullaire et par la suite un syndrome anémique, hémorragique et infectieux. (16).

Dans un premier temps, le patient pourra développer des infections, pouvant être un signe inaugural de la maladie, ainsi que des hémorragies liées à la thrombopénie. Sans traitement, le patient décède en moins d'un an. (17)

#### 1.5. Étapes diagnostic : clinique, cytologie (sang et moelle), cytométrie en flux, cytogénétique, biologie moléculaire

Le diagnostic est rarement fortuit. Le clinicien recherche principalement des manifestations tumorales, des signes infectieux ou hémorragiques (pétéchie sur la peau par exemple). L'interrogatoire avec le patient permet aussi de préciser ses antécédents et ses facteurs de risques, comme plus particulièrement s'il a reçu des traitements pour un cancer antérieur ou s'il a été exposé à certaines substances. (12)

**L'hémogramme** est l'examen le plus prescrit en France. Il est réalisé à partir d'un prélèvement de sang par ponction veineuse et recueilli dans un tube contenant un anticoagulant type EDTA (éthylène diamine tétra-acétique). Cet hémogramme a pour but d'apporter des informations qualitative et quantitative sur les cellules sanguines. (19)

Chez un patient présentant une LAM, l'hémogramme révèle : (12)

- Une anémie arégénérative normocytaire et normochrome dans 90% des cas.
- Une thrombopénie dans 80-90% des cas.
- Une neutropénie associée ou non à une hyperleucocytose (dans 30% des cas).
- La présence de blastes circulants en nombre variable (leur absence n'exclue pas le diagnostic de leucémie aiguë).

Après cet hémogramme, il est important de contacter un onco-hématologue afin de prendre en charge rapidement le patient en vue d'une hospitalisation dans un service spécialisé. Pour confirmer le diagnostic, un myélogramme est réalisé. (12)

- **Le myélogramme** : encore appelé médullogramme, est une étude quantitative et qualitatives des différentes cellules de la moelle osseuse par une étude microscopique. Il faut pour cela effectuer un prélèvement de moelle osseuse par aspiration de quelques gouttes de moelle soit au niveau du sternum soit au niveau de la crête iliaque postérieure du bassin. (6)

Celui-ci est souvent réalisé en urgence lors de l'admission du patient à l'hôpital. Il permet de confirmer le diagnostic. Cet examen est indispensable pour l'identification de la leucémie aiguë. Il met en évidence la présence de blastes en quantité importante dans la moelle osseuse. Le diagnostic sera retenu si le pourcentage de blastes médullaires par rapport aux cellules nucléées est : (12)

- o  $\geq 20\%$  pour les LAM.
- o  $\geq 25\%$  pour les LAL (Leucémie Aiguë Lymphoblastique).

Il existe également d'autres examens biologiques qui permettent d'évaluer la morphologie des cellules grâce à un frottis sanguin et médullaire, le tout associé à des analyses qui vont permettre le traitement des données. Parmi ces examens, il y a : la cytochimie, l'immunophénotypage, la cytogénétique, la biologie moléculaire (tableau 2). (12)

Analyses	Classement de la leucémie	Pronostic
Cytochimie	✓	
Immunophénotypage	✓	
Cytogénétique	✓	✓
Biologie moléculaire	✓	✓

*Tableau 2 - Synthèse de la possibilité d'un classement de la leucémie et du pronostic en fonction de l'analyse effectuée*

Ces analyses sont essentielles pour le clinicien car elles permettent d'orienter le traitement du patient. De plus, une congélation des blastes médullaires est effectuée avant le traitement, à la fois pour le patient (possibilité d'examen ultérieurs), comme à des fins de recherche. (12)

- **La cytochimie** : elle consiste en des analyses cytochimiques sur les frottis médullaires, recherchant une activité enzymatique caractéristique sur les blastes myéloïdes (MPO (myélopéroxydase), estérases). La plupart des LAM sont peroxydase positive. Un test est considéré positif si plus de 3% des blastes sont positifs. Pour le test avec les estérases, lorsque celui-ci est positif, on effectue le test au fluorure de sodium (NaF). Si les estérases sont inhibées par le NaF, il s'agit de monoblastes. A contrario, si elles ne sont pas inhibées, il s'agit de myéloblastes. L'objectif de la cytochimie est de permettre une rapide identification du type de LAM selon la classification FAB. (20)
  
- **L'immunophénotypage** : l'immunophénotypage par cytométrie de flux permet d'étudier à haut débit l'immunofluorescence de toute préparation cellulaire en suspension et spécifiquement le sang. Au niveau de chaque cellule sont exprimés des antigènes (« CD » : *cluster of differentiation*) permettant de la caractériser à l'aide d'un anticorps que l'on aura préalablement couplé à un fluorochrome. Les résultats obtenus sont rapides (1 à 2 jours), fiables et confirment la lignée atteinte. Ainsi, certains marqueurs sont spécifiques de lignées : (21) (22)
  - CD3/CD4/CD7 : lymphocyte T.
  - CD19 : lymphocyte B.
  - CD56 : lymphocyte NK.
  - CD13/CD33/CD117 : lignée myéloïde.
  
- **La cytogénétique** : elle est indispensable pour évaluer le pronostic des LAM par une détection des anomalies du caryotype et ainsi orienter sur la stratégie thérapeutique à adopter. Elle est donc essentielle lors de la prise de décision thérapeutique. La cytogénétique a pris une place plus importante dans la classification de l'OMS en 2001. Les deux techniques les plus réalisées de cytogénétique hématologique sont la technique FISH (Fluorescence In Situ Hybridization) et le caryotype. (23)

Dans 60% des cas, les caryotypes sont anormaux et des études de biologie moléculaire viennent compléter le pronostic du patient. En effet, la cytogénétique ne permet pas de faire un suivi de la maladie (car moins sensible que la biologie moléculaire) mais à

tout de même un fort impact pour la prise en charge des patients en rechute. (23)  
Actuellement, toutes les stratégies thérapeutiques prennent en compte le caryotype au diagnostic de LAM. Les anomalies du caryotype vont permettre de classer en 3 catégories les patients : pronostic favorable, intermédiaire ou défavorable. (23)

La classification génétique la plus utilisée aujourd'hui est celle de l'*ELN (European Leukemia Net)* qui prend en compte les données de la biologie moléculaire dans les caryotypes normaux. (voir partie 1.7) (23)

Certaines anomalies du caryotype sont plus fréquentes que d'autres telles que : (23)

- Translocations chromosomiques (entre chromosomes 15 et 17, 8 et 21).
- Des anomalies des chromosomes 5 et 7 qui sont de pronostic défavorable.

- **La biologie moléculaire** : La recherche de mutations au niveau des gènes est désormais devenue pratique courante et essentielle car elle permet de classer les LAM en différents sous-types selon la classification de l'OMS de 2016 (Annexe 3). Nous avons parmi les principales mutations génétiques récurrentes *NPM1*, *FLT3*, *RUNX1* ou encore la mutation bi-allélique *CEBP $\alpha$*  qui ont un rôle pronostique. (24)

La technique *NGS (Next Generation Sequencing)* permet un séquençage à haut débit sur un certain nombre de gènes. Les résultats complets sont obtenus en 3 à 5 jours. Il existe des panels NGS spécifiques LAM qui apporte des informations sur le pronostique en identifiant les mutations génétiques de pronostique défavorables (*NPM1* non muté, *FLT3-ITD+*, *RUNX1* muté, *TP53* muté, *ASXL1* muté) ou favorable (*NPM1* muté sans *FLT3-ITD* ou avec *FLT3-ITD-*, mutation bi-allélique *CEBP $\alpha$* ). Cette stratification pronostique au niveau moléculaire vient compléter la stratification pronostique cytogénétique. (25)(26)

## 1.6. Développement des classifications

Plusieurs classifications se sont succédées pour permettre une meilleure identification du sous-type de LAM (figure 3). (27)(28)(29)

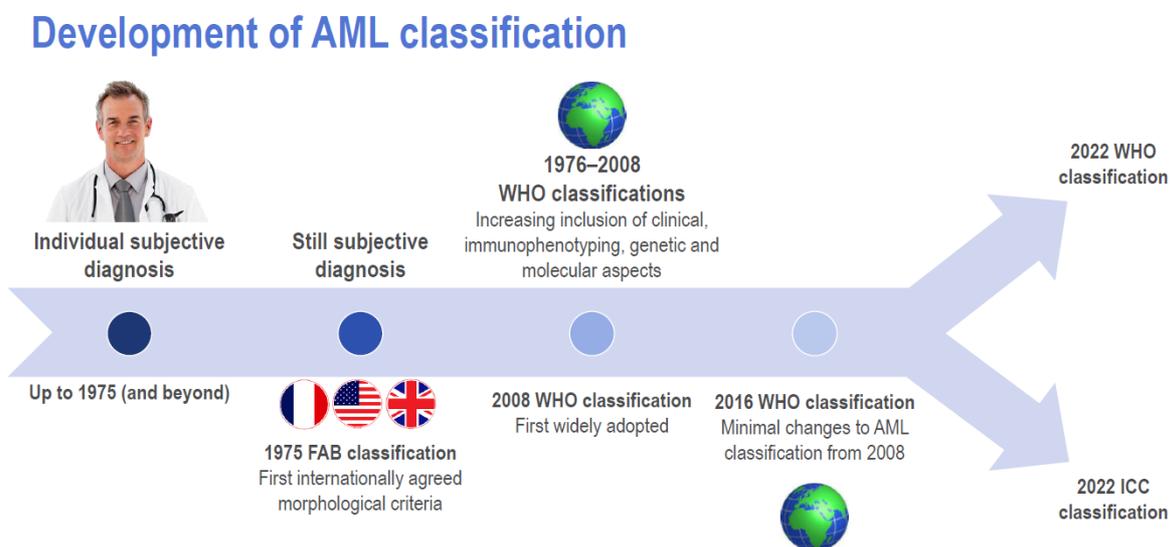


Figure 3 - Développement de la classification des LAM

En 1975, la première classification FAB (French-American-British) est créée permettant une classification en 8 sous-types possibles de LAM. Celle-ci est principalement basée sur l'observation morphologique des cellules au microscope optique, leur différenciation ainsi que leur degré de maturité. Pour cela, des colorations usuelles telles que MGG (May-Grünwald Giemsa) ou encore de la cytochimie sont utilisées.

L'identification en particulier de la LAM 3 (leucémie aiguë promyélocytaire) est essentielle, il s'agit en effet d'une urgence vitale en raison d'un risque élevé de complications hémorragiques mais elle est curable grâce à un traitement spécifique. (12)

Contrairement à la classification de l'OMS, la classification FAB ne prend pas en compte les anomalies chromosomiques (tableau 3). (30)

	<b>Nom</b>	<b>Aspect cytologique</b>
<b>LAM 0</b>	Indifférenciée	Blastes indifférenciés, MPO < 3 %, pas de maturation granuleuse, phénotype myéloïde
<b>LAM 1</b>	Myéloblastique sans différenciation	Blastes d'aspect variable avec ou sans corps d'Auer, maturation granuleuse < 10 %
<b>LAM 2</b>	Myéloblastique avec différenciation	Blastes granuleux et/ou avec corps d'Auer, maturation granuleuse > 10 %
<b>LAM 3</b>	Promyélocytaire	Promyélocytes, corps d'Auer en fagots
<b>LAM 4</b>	Myélo-monocytaire	Blastes > 20 %, maturation granuleuse > 20 %, lignée monocytaire > 20 % ou monocytose sanguine > 5 G/L
<b>LAM 4 Eo</b>	Myélo-monocytaire avec éosinophiles anormaux	Blastes > 20 %, maturation granuleuse > 20 %, lignée monocytaire > 20 % + éosinophiles anormaux
<b>LAM 5a</b>	Monocytaires sans différenciation	Blastes monocytaires > 80 %
<b>LAM 5b</b>	Monocytaires avec différenciation	Blastes monocytaires > 80 % incluant maturation monocytaire > 20 %
<b>LAM 6</b>	Érythroblastique	Blastes myéloïdes > 20 % et lignée érythroblastique > 50 %
<b>LAM 7</b>	Mégacaryocytaire	Blastes mégacaryocytaires > 20 %

*Tableau 3 - Classification FAB des LAM*

En 2001, l'OMS propose la première classification des leucémies aiguës intégrant les anomalies chromosomiques avec pour objectif de définir une classification plus pertinente. Cette classification est basée sur l'appartenance des blastes à une lignée lymphoïde ou myéloïde. En effet, cette classification n'est plus seulement basée sur un aspect morphologique.

En 2008 et 2016, l'OMS a révisé sa classification des LAM afin d'améliorer les critères de diagnostic et pronostic. Dans la révision de 2008 est ajoutée de nouvelles anomalies génétiques récurrentes et la notion de dysplasie multilignée. Les LAM se divisent en quatre grandes catégories : (23)(31)

- LAM avec anomalies cytogénétiques récurrentes.
- LAM avec anomalies associées aux myélodysplasies (LAM-MRC).
- LAM secondaire à un traitement par chimiothérapie et/ou radiothérapie (LAM-t).
- LAM sans autre spécifications par ailleurs (LAM-NOS).

Près de la moitié (48%) des adultes avec LAM sont atteints d'une LAM-MRC, selon la classification de l'OMS. Comparées aux LAM-NOS, les LAM-MRC sont associées à un plus mauvais pronostic, se traduisant par une diminution significative de la survie globale indépendamment de l'âge et du risque cytogénétique (estimation issue d'une étude réalisée entre 2005 et 2007 sur 100 patients atteints de LAM, dont le but était d'évaluer les

caractéristiques cliniques pathologiques, cytogénétiques, et moléculaires des patients selon les critères de la classification de l'OMS de 2008). (32)

Il existe plusieurs sous-types de LAM-MRC avec des critères de diagnostic différents (figure 4):

- LAM post-SMD (syndrome myélodysplasique) ou post-SMD/SMP (syndrome myéloprolifératif).
  - o Il s'agit de LAM avec des antécédents documentés de SMD ou SMD/SMP.
- LAM avec dysplasie multilignée.
  - o Elle se caractérise par la présence d'au moins 50% de cellules dysplasiques sur au moins 2 lignées cellulaires.
  - o Et absence de mutation du gène *NPM1* ou de mutation bi-allélique du gène *CEBPα*.
- LAM *de novo* avec anomalies cytogénétiques associées aux myélodysplasies.

<b>LAM post-SMD ou post-SMD/SMP</b>	LAM avec antécédents documentés de SMD ou SMD/SMP		
<b>LAM <i>de novo</i> avec anomalies cytogénétiques associées aux myélodysplasies<sup>#</sup></b>	<p><b>Anomalies cytogénétiques associées aux myélodysplasies<sup>#</sup> :</b></p> <table style="width: 100%; border: none;"> <tr> <td style="width: 50%; vertical-align: top;"> <p><input type="checkbox"/> <b>Caryotype complexe (≥3 anomalies<sup>##</sup>)</b></p> <p><input type="checkbox"/> <b>Anomalies non équilibrées :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 7/del(7q)</li> <li>del(5q)/t(5q)</li> <li>i(17q)/t(17p)</li> <li>- 13/del(13q)</li> <li>del(11q)</li> <li>del(12p)/t(12p)</li> <li>idic(X)(q13)</li> </ul> </td> <td style="width: 50%; vertical-align: top;"> <p><input type="checkbox"/> <b>Anomalies équilibrées :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>t(11;16)(q23.3;p13.3)</li> <li>t(3;21)(q26.2;q22.1)</li> <li>t(1;3)(p36.3;q21.2)</li> <li>t(2;11)(p21;q23.3)</li> <li>t(5;12)(q32;p13.2)</li> <li>t(5;7)(q32;q11.2)</li> <li>t(5;17)(q32;p13.2)</li> <li>t(5;10)(q32;q21)</li> <li>t(3;5)(q25.3;q35.1)</li> </ul> </td> </tr> </table>	<p><input type="checkbox"/> <b>Caryotype complexe (≥3 anomalies<sup>##</sup>)</b></p> <p><input type="checkbox"/> <b>Anomalies non équilibrées :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 7/del(7q)</li> <li>del(5q)/t(5q)</li> <li>i(17q)/t(17p)</li> <li>- 13/del(13q)</li> <li>del(11q)</li> <li>del(12p)/t(12p)</li> <li>idic(X)(q13)</li> </ul>	<p><input type="checkbox"/> <b>Anomalies équilibrées :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>t(11;16)(q23.3;p13.3)</li> <li>t(3;21)(q26.2;q22.1)</li> <li>t(1;3)(p36.3;q21.2)</li> <li>t(2;11)(p21;q23.3)</li> <li>t(5;12)(q32;p13.2)</li> <li>t(5;7)(q32;q11.2)</li> <li>t(5;17)(q32;p13.2)</li> <li>t(5;10)(q32;q21)</li> <li>t(3;5)(q25.3;q35.1)</li> </ul>
<p><input type="checkbox"/> <b>Caryotype complexe (≥3 anomalies<sup>##</sup>)</b></p> <p><input type="checkbox"/> <b>Anomalies non équilibrées :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 7/del(7q)</li> <li>del(5q)/t(5q)</li> <li>i(17q)/t(17p)</li> <li>- 13/del(13q)</li> <li>del(11q)</li> <li>del(12p)/t(12p)</li> <li>idic(X)(q13)</li> </ul>	<p><input type="checkbox"/> <b>Anomalies équilibrées :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>t(11;16)(q23.3;p13.3)</li> <li>t(3;21)(q26.2;q22.1)</li> <li>t(1;3)(p36.3;q21.2)</li> <li>t(2;11)(p21;q23.3)</li> <li>t(5;12)(q32;p13.2)</li> <li>t(5;7)(q32;q11.2)</li> <li>t(5;17)(q32;p13.2)</li> <li>t(5;10)(q32;q21)</li> <li>t(3;5)(q25.3;q35.1)</li> </ul>		
<b>LAM avec dysplasie multilignée</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Présence d'au moins 50% de cellules dysplasiques sur au moins 2 lignées cellulaires</li> <li>- Absence de mutation du gène <i>NPM1</i> ou de mutation bi-allélique du gène <i>CEBPA</i></li> </ul>		

<sup>#</sup>Anomalies cytogénétiques suffisantes pour diagnostiquer une LAM avec anomalies associées aux myélodysplasies quand il y a ≥20% de blastes dans le sang ou la moëlle et qu'une thérapeutique préalable a été exclue.

<sup>##</sup> ≥3 anomalies chromosomiques indépendantes en l'absence d'une des translocations ou inversions récurrentes désignées par l'OMS.

Figure 4 - Les différentes LAM-MRC selon la définition de l'OMS

En Juillet 2022, l'ELN a sorti de nouvelles recommandations sur la classification des LAM ainsi que leur pronostic.

En raison de leur impact prédominant sur le phénotype de la maladie et l'issue de la maladie, les aberrations génétiques sont prioritaires dans la classification de la maladie avec des

caractéristiques supplémentaires appelées « qualificateurs » du diagnostic principale (figure 5) : (33)(34)

- En l'absence d'anomalies génétiques récurrentes (annexe 4), les patients ayant entre 10 et 19% de blastes forment une nouvelle catégorie : LAM/SMD.
- Les LAM-t et les LAM-MRC n'existent plus, ce sont les caractéristiques génétiques qui prévalent.
- Un changement important apporté à la classification est la suppression des anciennes catégories de LAM-MRC et LAM-t. Bien qu'un antécédent de SMD ou de SMD/SMP et une exposition antérieure au traitement soient toujours des caractéristiques importantes à identifier dans le diagnostic, ils sont maintenant appliqués comme qualificatifs diagnostiques à la catégorie définissant la LAM.
- Parmi les anomalies cytogénétiques récurrentes, une nouvelle apparaît : *bZIP*. Il s'agit d'une mutation de *CEBP $\alpha$*  (que ce soit bi- ou mono-allélique). Elle confère un bon pronostic au patient. Ainsi, la mutation *CEBP $\alpha$*  bi-allélique disparaît de la classification pronostique.
- Les LAM avec mutation du gène *TP53* représentent une entité pathologique distincte.
- Les cas dépourvus de mutation *TP53* mais avec des mutations *BCOR*, *EZH2*, *SF3B1*, *SRSF2*, *STAG2*, *U2AF1*, *ZRZF2*, *ASXL1*, ou de *RUNX1* sont classés dans la catégorie LAM *with myelodysplasia-related gene mutations* indépendamment de tous antécédents de SMD (peu importe s'il s'agit d'une LAM de novo). Ces mutations sont de mauvais pronostic.
- La nouvelle catégorie LAM avec anomalies cytogénétiques liées à la myélodysplasie comprend désormais des cas précédemment classés comme LAM-MRC en raison de la présence de résultats cytogénétiques associés à la myélodysplasie, mais dépourvus de *TP53* ou de mutations génétiques liées à la myélodysplasie.

Cette classification est hiérarchique c'est-à-dire que les LAM avec mutation *TP53* ont la priorité sur les LAM avec anomalies liées aux myélodysplasies par exemple.

- Ensuite, trois « qualificateurs » peuvent venir qualifier la LAM :
  - LAM-t : après exposition à un traitement.
  - LAM post SMD ou SMD/SMP.
  - LAM avec prédisposition germinale (*Germline predisposition*).

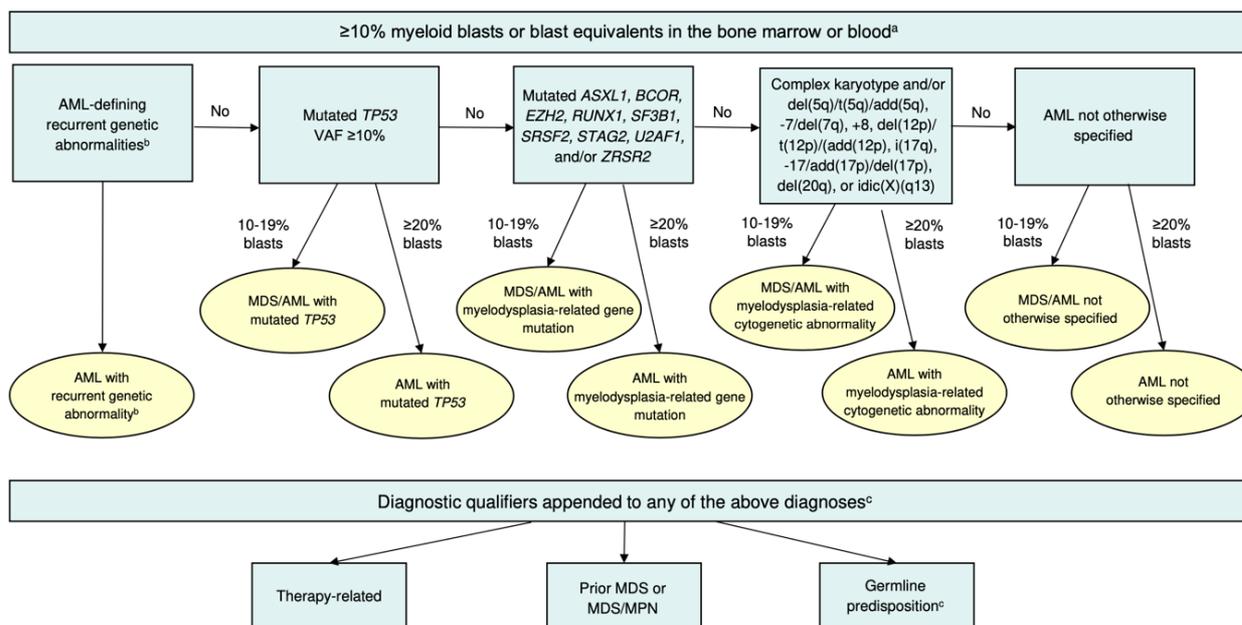


Figure 5 - Consensus de la classification hiérarchique internationale des LAM (ELN 2022)

Depuis plusieurs années, la cytogénétique a pris une place beaucoup plus importante dans le diagnostic et la classification des LAM. En effet, l'évaluation du caryotype du patient (avec des résultats en 24-48 heures) permet de rapidement voir si des additions, délétions, ou translocations ont eu lieu. Cela va avoir un impact décisionnel sur chez les plus de 60 ans. En fonction des résultats obtenus, on pourra avec un pronostic allant de favorable à défavorable.

## 1.7. Pronostic

Les facteurs pronostiques les plus importants sont les anomalies génétiques et la réponse au traitement, avec des différences entre les LAM de l'adulte et de l'enfant. L'âge au diagnostic est un facteur pronostic indépendant que ce soit chez les adultes ou chez les moins de 18 ans. (35) Une hyperleucocytose au diagnostic est associée à un risque élevé de décès précoce et d'échec de réponse au traitement. (36)

Après l'évaluation du caryotype du patient, le pronostic peut varier de favorable à défavorable. En effet, un caryotype complexe ou monosomal est plutôt un profil défavorable. Et en fonction des résultats obtenus, cela aura un impact sur la prise de décisions du médecin et pour la prise en charge du patient. Actuellement, il y a plusieurs recommandations (NCCN

et *ESMO, ELN*) qui permettent en fonction du profil du patient et de la classification de la LAM d'orienter sur un schéma de prise en charge thérapeutique.

L'amélioration de nos connaissances génétiques des LAM, de leur effet pronostic ainsi que le développement de nouvelles molécules ciblant spécifiquement certaines mutations (comme la mutation *FLT3* par exemple) permettent de mieux définir le pronostic de chaque patient atteint de LAM mais également les stratégies thérapeutiques à adopter. En effet, la classification de 2022 de l'*ELN* stratifie les risques en 3 groupes pronostics (tableau 4) : (24)(33)

- Le groupe favorable
- Le groupe intermédiaire
- Le groupe défavorable

Risk Category <sup>b</sup>	Genetic Abnormality
<b>Favorable</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• t(8;21)(q22;q22.1)/<i>RUNX1::RUNX1T1</i><sup>b,c</sup></li> <li>• inv(16)(p13.1q22) or t(16;16)(p13.1;q22)/<i>CBFB::MYH11</i><sup>b,c</sup></li> <li>• Mutated <i>NPM1</i><sup>b,d</sup> without <i>FLT3</i>-ITD</li> <li>• bZIP in-frame mutated <i>CEBPA</i><sup>e</sup></li> </ul>
<b>Intermediate</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Mutated <i>NPM1</i><sup>b,d</sup> with <i>FLT3</i>-ITD</li> <li>• Wild-type <i>NPM1</i> with <i>FLT3</i>-ITD</li> <li>• t(9;11)(p21.3;q23.3)/<i>MLL3::KMT2A</i><sup>b,f</sup></li> <li>• Cytogenetic and/or molecular abnormalities not classified as favorable or adverse</li> </ul>
<b>Adverse</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• t(6;9)(p23;q34.1)/<i>DEK::NUP214</i></li> <li>• t(v;11q23.3)/<i>KMT2A</i>-rearranged<sup>g</sup></li> <li>• t(9;22)(q34.1;q11.2)/<i>BCR::ABL1</i></li> <li>• t(8;16)(p11;p13)/<i>KAT6A::CREBBP</i></li> <li>• inv(3)(q21.3q26.2) or t(3;3)(q21.3;q26.2)/<i>GATA2, MECOM(EVI1)</i></li> <li>• t(3q26.2:v)/<i>MECOM(EVI1)</i>-rearranged</li> <li>• -5 or del(5q); -7; -17/abn(17p)</li> <li>• Complex karyotype,<sup>h</sup> monosomal karyotype<sup>i</sup></li> <li>• Mutated <i>ASXL1, BCOR, EZH2, RUNX1, SF3B1, SRSF2, STAG2, U2AF1, or ZRSR2</i></li> <li>• Mutated <i>TP53</i><sup>j</sup></li> </ul>

- <sup>a</sup> Frequencies, response rates and outcome measures should be reported by risk category, and, if sufficient numbers are available, by specific genetic lesions indicated.
- <sup>b</sup> Mainly based on results observed in intensively treated patients. Initial risk assignment may change during the treatment course based on the results from analyses of measurable residual disease.
- <sup>c</sup> Concurrent of *KIT* and/or *FLT3* gene mutation does not alter risk categorization.
- <sup>d</sup> AML with *NPM1* mutation and adverse-risk cytogenetic abnormalities are categorized as adverse-risk.
- <sup>e</sup> Only in-frame mutations affecting the basic leucine zipper (bZIP) region of *CEBPA*, irrespective whether they occur as monoallelic or biallelic mutations, have been associated with favorable outcome.
- <sup>f</sup> The presence of t(9;11)(p21.3;q23.3) takes precedence over rare, concurrent adverse-risk gene mutations.
- <sup>g</sup> Excluding *KMT2A* partial tandem duplication (PTD).
- <sup>h</sup> Complex karyotype: ≥3 unrelated chromosome abnormalities in the absence of other class-defining recurring genetic abnormalities; excludes hyperdiploid karyotypes with three or more trisomies (or polysomies) without structural abnormalities.
- <sup>i</sup> Monosomal karyotype: presence of two or more distinct monosomies (excluding loss of X or Y), or one single autosomal monosomy in combination with at least one structural chromosome abnormality (excluding core-binding factor AML).
- <sup>j</sup> For the time being, these markers should not be used as an adverse prognostic marker if they co-occur with favorable-risk AML subtypes.
- <sup>k</sup> *TP53* mutation at a variant allele fraction of at least 10%, irrespective of the *TP53* allelic status (mono- or biallelic mutation); *TP53* mutations are significantly associated with AML with complex and monosomal karyotype.

Tableau 4 – Classification pronostique génétique des LAM selon les critères de l'*ELN* 2022 au moment du diagnostic initial

En fonction de l'association de certaines mutations génétiques, il se peut qu'il y ait un impact pronostic différent. Par exemple si *NPM1* muté est associé ou non à *FLT3-ITD* à un ratio allélique faible, le patient est classé dans le groupe de pronostic favorable. En revanche, si *NMP1* muté est associé à *FLT3-ITD* a un ratio allélique élevé, le pronostic est alors intermédiaire. Enfin, si *NPM1* muté est associé à un *RUNX1* muté et *TP53* muté, on est dans le cas d'un caryotype complexe avec au moins trois mutations et donc de pronostic défavorable. (24) (33)

En Juillet 2022, les nouvelles recommandations de l'ELN entraînent quelques changements par rapport à celles de 2017 (tableau 4) ,(33).

- Concernant les mutations *FLT3-ITD*, on ne tient plus compte du ratio. Si muté, le pronostic est forcément intermédiaire. S'il y a une mutation *NPM1* et *FLT3-ITD*, c'est la décroissance de la MRD qui guide vers un éventuel passage en pronostic favorable.
- Les mutations *BCOR*, *EZH2*, *SF3B1*, *SRSF2*, *STAG2*, *U2AF1*, *ZRZF2*, *ASXL1*, ou de *RUNX1* sont de pronostic défavorable.
- Les mutations *NPM1* et les caryotypes complexes sont de pronostics défavorables.
- Concernant les mutations *CEPB $\alpha$*  : on ne tient plus compte du fait qu'elles soient mono ou biallélique muté. Il faut rechercher désormais une mutation *bZIP* qui est protectrice (mono ou biallélique).

De plus, la réponse au traitement comme l'analyse de la maladie résiduelle minimale (*MRD* ou *Minimum Residual Disease*) permet également un suivi et apporte des informations au clinicien sur la survie long terme du patient ou la potentielle rechute de ce dernier. (21) (22)

## 2. Prise en charge thérapeutique des LAM

Les stratégies de prise en charge thérapeutique des patients atteints d'une LAM ont évolué au cours des dernières années. L'*ELN 2022* émet des recommandations quant à la prise en charge des patients en distinguant deux catégories : (37)

- Le patient est éligible à une chimiothérapie intensive.
- Le patient n'est pas éligible à une chimiothérapie intensive.

### 2.1. Sujet jeune ( $\leq 60$ ans)

#### 2.1.1. 3+7 : daunorubicine/idarubicine + aracytidine (=cytarabine)

Le traitement de choix en ce qui concerne le traitement du sujet jeune ( $\leq 60$ ans) est le 3+7.

Chez les patients jeunes avec une mutation de FLT3 : (33)

- L'induction comprend de la daunorubicine ou idarubicine (anthracycline) en association avec de la cytarabine et de la midostaurine.
- La consolidation s'effectue avec de l'*IDAC (Intermediate Dose Aracytidine)* (1000-1500mg/m<sup>2</sup>) et de la midostaurine *per os*.
- La maintenance s'effectue avec de la midostaurine.

Chez les patients jeunes non FLT3 mutés : (33)

- L'induction comprend soit daunorubicine, soit idarubicine, soit mitoxantrone associé avec de la cytarabine.
- La consolidation s'effectue avec de l'*IDAC* (1000-1500mg/m<sup>2</sup>).
- La maintenance s'effectue avec de l'azacitidine par voie orale.

### **2.1.2. Autres : 3+7 + GO**

Il existe deux études randomisées avec ajout de gemtuzumab ozogamicine (anticorps monoclonal humanisé ciblant préférentiellement CD33+) à la chimiothérapie intensive (3+7) ont été réalisées chez les sujets jeunes afin de démontrer un potentiel avantage sur la survie. Ces deux études ont démontré un avantage à l'ajout de GO chez les patients LAM-CBF (Core Binding Factor) ayant un risque favorable. (33)

Pour ces patients, l'induction comprend donc daunorubicine + cytarabine + GO. Si cette première induction n'aboutit pas à une RC (Rémission Complète) ou RCi (Rémission Complète avec récupération hématologique Incomplète), une deuxième induction doit être effectuée et cette fois-ci sans GO. (33)

La consolidation consiste en 2 à 4 cycles d'IDAC auquel peut être ajouté du GO au jour 1 des 2 premiers cycles. Toutefois, si le patient a un projet de greffe est prévu, il est préférable d'éviter l'utilisation de GO, étant un facteur de risque de survenue de la maladie veino-occlusive en post-greffe. (33)

### **2.1.3. Essai en cours**

L'étude Hovon 156 AML est une étude en cours de phase III, randomisée comparant le gilteritinib (inhibiteur de protéine kinase FLT3) à la midostaurine en association à un traitement d'induction et de consolidation suivi d'un traitement d'entretien d'un an. Les patients inclus sont des patients nouvellement diagnostiqués LAM ou ayant un SMD avec un excès de blastes avec une mutation FLT3 éligibles pour une chimiothérapie intensive. (38)

L'étude BIG qui est en cours également est une étude de phase III chez des adultes âgés de 18 à 60 ans visant à comparer : (39)

- L'idarubicine à forte dose à la daunorubicine lors de l'induction.
- La cytarabine à haute dose et à dose intermédiaire en consolidation.
- L'acide mycophénolique en prophylaxie standard dans la prévention de la maladie du greffon contre l'hôte chez les patients allogreffés en première RC. Pour les patients ayant eu une greffe après une chimiothérapie myéloablatrice, une comparaison sera faite entre ciclosporine-méthotrexate versus ciclosporine-acide mycophénolique. Si on

est sur une chimiothérapie d'intensité réduite, une comparaison entre cyclophosphamide-acide mycophénolique versus ciclosporine sera faite.

- 4 groupes dont la cytarabine à dose intermédiaire (seule), la cytarabine à dose intermédiaire (avec une nouvelle molécule thérapeutique), la cytarabine à haute dose (seule) et la cytarabine à haute dose (avec une nouvelle molécule thérapeutique).

#### **2.1.4. Allogreffe**

Concernant l'ELN 2017, les patients jeunes avec un risque cytogénétique intermédiaire ou défavorable sont susceptibles de recevoir une transplantation hématopoïétique de cellules souches. Pour prendre la décision d'effectuer une greffe, on évalue le rapport bénéfice-risque pour le patient (mortalité sans rechute par rapport à la réduction du risque de rechute). Cela comprend également les caractéristiques cytogénétiques du patient ainsi que les facteurs liés au patient, au donneur et à la greffe. Un patient au profil favorable n'est pas assigné à une greffe lors de sa première réponse complète. Toutefois, lorsque l'incidence de rechute sans greffe est supérieure à 35-40%, celle-ci est recommandée. Pour les groupes aux profils défavorables, dès que les patients atteignent une RC, il est fortement recommandé de greffer car la greffe est la seule option curative pour les patients atteints de maladie réfractaire primaire. (37)

Afin d'atteindre une RC chez les patients, plusieurs traitements sont possibles avec :

- Un régime myéloablatif (MAC) majoritairement recommandé pour les jeunes patients en bonne santé.
- Un régime d'intensité réduite (RIC) chez les patients âgés ou chez les jeunes patients présentant plusieurs comorbidités graves.

## 2.2. Sujets âgés (>60 ans)

### 2.2.1. Intensif

#### 2.2.1.1. 3+7 : daunorubicine/idarubicine + aracytidine (=cytarabine)

Tout d'abord, il est important de différencier les patients éligibles et aptes à recevoir une CTI (« fit ») de ceux qui ne le sont pas (« unfit »). Selon le schéma avec 3 jours d'anthracyclines (daunorubicine ou idarubicine) et 7 jours de cytarabine, on obtient une RC chez 40 à 60% des patients âgés (>60 ans).

#### 2.2.1.2. 3+7 + lomustine

Une étude regroupant 847 patients de plus de 60 ans (issue de 3 études menées entre 1995 et 2005 en France) a pour objectif d'évaluer le bénéfice de l'ajout de lomustine à une chimiothérapie conventionnelle 3+7. Dans le groupe 1, 339 patients sont inclus et reçoivent une induction avec idarubicine + cytarabine. Le groupe 2 regroupant 508 patients, quant à lui, a traitement d'induction idarubicine + cytarabine + lomustine. Le traitement de consolidation consiste en un traitement avec daunorubicine ou idarubicine + cytarabine à des doses plus faibles que l'induction. (40)

Le taux de RC était significativement plus élevé chez les patients du groupe 2 que chez ceux du groupe 1 (68% contre 58% ;  $p=0,002$ ). Le nombre de décès lié au traitement était similaire entre les deux groupes. Deux facteurs pronostic étaient liés à la RC : (40)

- La cytogénétique non défavorable.
- L'ajout de lomustine à la chimiothérapie lors de l'induction.

La conclusion de cette étude est que la lomustine améliore significativement le taux de RC et la survie des patients âgés atteints de LAM *de novo* lorsque celle-ci est ajoutée au traitement d'induction standard. (40)

De plus, dans l'essai clinique LAM-SA 2007 incluant 330 patients, une analyse moléculaire sur 52 gènes a été réalisée révélant 1088 mutations soit une moyenne de 3,3 mutations par patient. Les gènes les plus fréquemment mutés sont : *NPM1*, *FLT3*, et *DNMT3A*. Cette étude comprend 2 bras : 1 bras incluant 163 patients traités par lomustine en association avec du 3+7 (idarubicine + cytarabine) et un bras de 167 patients sous 3+7 et sans lomustine. (41)

Dans le bras de patients traités sans lomustine, le pronostic de survie des patients restait le même d'après la classification du risque de l'ELN 2017. Toutefois, ceux ayant reçu de la lomustine ont perturbé le pronostic et principalement chez ceux présentant les mutations RUNX1, ASXL1, TP53 et FLT3-ITD<sup>high</sup>/NPM1<sup>WT</sup>. (41)

Cette étude a donc permis de mettre en avant un bénéfice de l'ajout de lomustine à une CTI chez les patients atteints de LAM et présentant une cytogénétique et des marqueurs moléculaires intermédiaires. (41)

#### **2.2.1.3. 3+7 + GO**

Dans cette étude, des patients atteints de LAM jusqu'ici non traités ou à haut-risque SMD sont répartis en 2 bras : 559 patients dans le bras reçoivent une chimiothérapie d'induction avec daunorubicine/Ara-C ou daunorubicine/clofarabine avec du GO (3mg/m<sup>2</sup> au jour 1) et 556 patients dans le second bras qui reçoivent également cette même chimiothérapie d'induction mais sans GO. Le critère principal de l'étude est la survie globale.

Le taux de réponse obtenu est de 69% comprenant RC (60%) et RCi (9%). Il n'y a pas de différence significative entre le bras avec GO (70%) et celui sans GO (68%). Il n'y a pas de différence de mortalité à 30 et 60 jours et pas d'élévation de la toxicité avec le GO. Toutefois, dans le suivi à 30 mois et 3 ans, l'incidence de rechute est significativement diminuée avec du GO (68% vs 76%) et la survie à 3 ans est significativement plus élevée (25% vs 20%). Le bénéfice apparaît principalement chez les patients avec une cytogénétique favorable et intermédiaire. (42)

#### **2.2.1.4. CPX-351**

Il s'agit d'une étude de phase III randomisée et menée en ouvert, visant à évaluer l'efficacité du CPX-351 en première ligne chez des patients nouvellement diagnostiqués atteints d'une LAM de mauvais pronostic. Le critère d'évaluation principal est la survie globale. Dans cette étude, 309 patients âgés de 60 à 75 ans nouvellement diagnostiqués ou ayant une LAM-t ont été inclus. (43)

CPX-351 améliore significativement la médiane de survie globale versus 3+7 (9,56 vs 5,95 mois ; p=0,003). De plus, le taux de réponse composite (RC + RCi) est significativement plus élevé dans le bras CPX-351 versus 3+7 (47,7% vs 33,3% ; p=0,016). L'incidence d'événements

indésirables non hématologiques était similaire entre les 2 bras, malgré une récupération hématologique plus longue. (43)

Le profil de tolérance entre les 2 bras était comparable. (43)

Cette étude de phase III a suivi les patients pendant 5 ans ou jusqu'à leur décès.

De plus, le taux de survie est plus élevé dans le bras CPX-351 versus 3+7 à 3 ans (21% vs 9%) et à 5 ans (18% vs 8%). (44)

Donc le traitement par CPX-351 entraîne une meilleure survie au long terme versus une CTI 3+7 chez une population de patients âgés et diagnostiqués LAM-t ou LAM-MRC.

### **2.2.2. Non intensif**

Certains patients âgés atteints de LAM ne sont pas éligibles à une chimiothérapie intensive. En effet, aux vues de leur comorbidités, leur état général, les facteurs inhérents au patient et à sa maladie, le patient ne tolérera pas une chimiothérapie intensive. Ainsi, des traitements alternatifs non intensif seront possibles. Il s'agit principalement de soins de soutien, de traitements d'intensité réduite ou d'essais clinique avec des médicaments en cours d'expérimentation. (37)

#### **2.2.2.1. LDAC (Low Dose Aracitidine)**

Cette première option thérapeutique est un traitement de faible intensité avec de la cytarabine à faible dose (*LDAC*). Celui-ci est globalement bien toléré par les patients et permet d'atteindre des taux de RC de l'ordre de 15 à 25%. Cependant, le taux de survie globale est faible et peu satisfaisant avec une médiane de 5-6 mois. Un essai a été réalisé afin de comparer le taux de survie globale entre la décitabine (agent hypométhylant) et *LDAC*. Une augmentation de celle-ci est observée avec la décitabine (7,7 vs 5,0 mois). (37)

#### **2.2.2.2. Azacitidine**

Une étude (AZA-AML-001) a comparé l'azacitidine (HMA) à trois traitements conventionnels (*LDAC*, 3+7 et traitement de support (*Best supportive care*)) chez des patients âgés de 65 ans ou plus et présentant > 30% de blastes et ayant un profil cytogénétique intermédiaire ou défavorable. L'azacitidine a augmenté la survie médiane avec 10,4 mois versus les *CCRs* (*Conventional Care Regimens*) avec 6,5 mois. L'azacitidine a été globalement bien toléré et a

un meilleur résultat chez les patients ayant une cytogénétique défavorable. Le taux et la durée d'hospitalisation dû aux événements indésirables liés au traitement étaient inférieurs pour les patients traités par l'azacitidine contrairement aux patients traités avec les trois autres traitements. Cette étude suggère l'azacitidine comme une option thérapeutique chez les patients âgés avec une LAM nouvellement diagnostiqués. (45)

### **2.2.2.3. Azacitidine + vénétoclax**

Une étude a démontré une efficacité au fait d'ajouter du vénétoclax à un agent hypométhylant (azacitidine). Ainsi une étude a été menée sur une cohorte de 431 patients avec comme critère principale l'évaluation de la survie globale.

Les patients étaient âgés de 49 à 91 ans avec une médiane de 76 ans. Ils étaient atteints de LAM et n'étaient pas éligibles à une chimiothérapie intensive. Ils ont été répartis en deux bras : 286 patients dans le bras azacitidine-vénétoclax et 145 patients dans le bras azacitidine-placebo (groupe contrôle). Tous les patients ont reçu une dose standard d'azacitidine en intraveineuse ou en sous-cutanée et du vénétoclax ou placebo par voie orale une fois par jour pendant des cycles de 28 jours.

Après un suivi médian de 20,5 mois, la médiane de survie globale était de 14,7 mois et 9,6 mois respectivement pour le groupe azacitidine-vénétoclax et le groupe contrôle (hazard ratio pour le décès : 0,66 ; intervalle de confiance à 95% : 0,52 à 0,85 ;  $P < 0,001$ ). De plus, l'incidence d'une RC était plus élevée dans le groupe azacitidine-vénétoclax qu'avec le groupe contrôle (36,7% contre 17,9% ;  $P < 0,001$ ) et il en est de même pour la réponse composite (RC + RCi) avec 66,4% pour le groupe azacitidine-vénétoclax versus 28,3% pour le groupe contrôle ( $p < 0,001$ ). Les patients présentaient des effets indésirables avec notamment des nausées (44% versus 35% dans le groupe contrôle), une thrombocytopénie de grade 3 ou plus (45% vs 38%), une neutropénie (42% vs 28%), et une neutropénie fébrile (42% vs 19%). De plus, des infections sont survenues chez 84% des patients du groupe azacitidine-vénétoclax et dans 67% du groupe témoin ainsi que des événements indésirables graves qui sont survenues chez 83% et 73% respectivement.

Pour conclure sur la prise en charge et la stratégie thérapeutique à adopter, plusieurs organismes parlent des recommandations de prise en charge du patient (*ELN, ESMO, NCCN*). Si on prend l'exemple de celles que l'*European Society for Medical Oncology (ESMO)* a mises en place en 2020, deux arbres décisionnels mettent en avant la stratégie thérapeutique à adopter en fonction de si le patient est éligible à une chimiothérapie intensive ou non. Dans ces recommandations, il est précisé le traitement pour les cycles d'inductions et de consolidations. (46)

Pour savoir si le patient est éligible ou non à une chimiothérapie, il faut partir du principe que tous les patients peuvent recevoir une chimiothérapie intensive sauf ceux possédant des facteurs prédictifs de mortalité lié à l'initiation d'un traitement par chimiothérapie. Parmi ces facteurs prédictifs, il y a les comorbidités liées au patient (cardiaques, pulmonaires, hépatiques, rénales ou d'ordre psychiatrique), un *ECOG*  $\geq 3$  et un âge  $\geq 75$  ans. De plus, le score d'index de comorbidité lié à la transplantation de CSH (HCT-CI) permet de prédire la mortalité liée à l'initiation d'un traitement par chimiothérapie intensive ainsi que les résultats de la greffe de CSH. (46)

## PARTIE II : ACCES, FINANCEMENT À L'HÔPITAL

### 1. Accès au marché des médicaments en France

Pour qu'un médicament soit commercialisé en France, celui-ci doit obtenir son Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) par l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé (ANSM) ou l'European Medicine Agency (EMA). S'en suit une demande d'agrément aux collectivités qui s'effectue auprès de la Haute Autorité de Santé (HAS). Celle-ci est accompagnée pour les médicaments de ville de l'inscription auprès de la Sécurité Sociale. En effet, la HAS a parmi ses missions l'évaluation des médicaments en vue de leur remboursement. Pour cela, elle évalue le Service Médical Rendu (SMR) ainsi que l'Amélioration du Service Médical Rendu (ASMR) via la Commission de Transparence (CT) en se basant sur des données cliniques pour l'ensemble des médicaments. Elle s'appuie sur les progrès au regard des stratégies thérapeutiques si elles sont existantes. (47)(48) Les modalités d'évaluations sont définies dans la doctrine de la CT et dans son règlement intérieur. Les critères d'évaluation de la CT sont régis par le Code de la Sécurité Sociale. (49)

#### 1.1. L'ASMR

Pour l'ASMR, l'avis de la CT se base principalement sur des notions d'efficacité et de tolérance par rapport aux alternatives existantes (figure 6). Elle évalue la valeur médicale ajoutée du médicament par rapport à ce qui existe déjà. Cette appréciation est donc à un instant t et dans un environnement qui peut évoluer (d'où le fait qu'il y a des réévaluations de certains médicaments). La Commission de Transparence a une attention toute particulière sur les critères suivants : (49)

- La qualité de la démonstration : la comparaison et le choix du comparateur sont deux éléments importants. En effet, l'ASMR étant une approche relative, il faut qu'une comparaison soit possible, que le comparateur soit bien identifié et cliniquement pertinent et que les données disponibles permettent d'apprécier le bénéfice du médicament par rapport à ce comparateur. Ce comparateur doit se situer dans la même stratégie thérapeutique et être destiné aux mêmes patients. Ainsi, une comparaison directe dans le cadre d'un essai randomisé, en double aveugle, est attendue dès lors qu'elle est possible. S'il n'y a pas de comparateur cliniquement

pertinent, on pourra s'affranchir d'une comparaison directe mais celle-ci devra être justifiée.

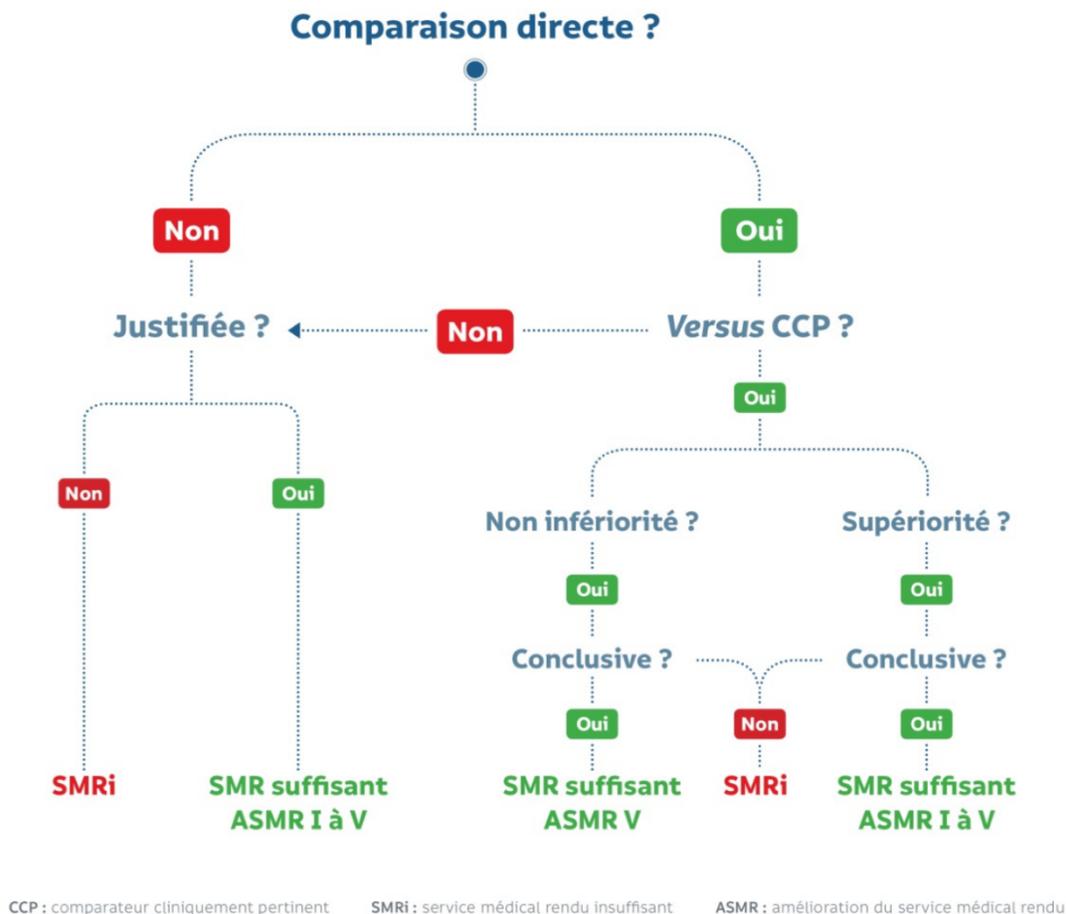


Figure 6 - Comparaison dans l'évaluation de la Commission de Transparence de la HAS

La qualité de la démonstration repose également sur le critère de jugement et notamment le critère de jugement principal. Ce dernier doit être pertinent. Si ce critère pertinent n'a pas été utilisé par choix de l'industriel, alors ce dernier devra justifier ce choix. Alors on a recours à un critère de substitution (comme l'utilisation d'un biomarqueur sous réserve que ce dernier ait un lien clinique avec la maladie concernée). Le recours à un critère intermédiaire (sans démonstration de lien avec un critère clinique pertinent) est aussi possible dans l'appréciation de l'ASMR. Enfin, pour que la comparaison et la démonstration soit pertinente, il faut que le schéma d'étude soit en cohérence avec l'objectif fixé et qu'il y ait un plan d'analyse statistique précis avec un contrôle approprié du risque alpha (risque de conclure à tort à une différence significative entre deux traitements). (49)

- L'efficacité clinique et la tolérance : La quantité d'effet mesure l'importance de l'effet du médicament à l'essai par rapport au comparateur à la fois en termes de morbi-mortalité, de qualité de vie et de tolérance. Celle-ci est appréciée au cas par cas et en fonction de l'environnement médical à un instant t. Ainsi la CT ne définit pas de seuils de pertinence. Si à un instant t, le besoin médical était couvert ou non, on n'apprécierait pas de la même manière les données et donc l'avis de l'ASMR pourrait différer. Si la CT a des doutes quant à une tolérance moyen ou long terme, c'est toujours l'intérêt du patient qui primera dans les conclusions de l'avis de CT. (49)
- Les données de qualité de vie : elles contribuent fortement à l'évaluation de l'effet clinique du médicament. En complément des données d'efficacité et de tolérance, elle pourra conduire à une ASMR supérieure dans certaines situations si celles-ci sont basées sur une utilisation d'échelles mesurables et adaptées à l'objectif et d'une méthodologie rigoureuse d'évaluation. A l'inverse, l'absence de données de qualité de vie peut impacter de manière négative l'évaluation de l'ASMR en particulier pour les maladies chroniques et/ou invalidantes. (49)
- Le besoin médical : l'ASMR sera évaluée en tenant compte du besoin médical dans l'indication évaluée. Un besoin médical peu ou non couvert aura un impact favorable pour l'évaluation (sans être le seul argument pris en compte bien évidemment). (49)

Il existe plusieurs niveaux d'ASMR : (49)

- ASMR I (Progrès thérapeutique majeur) : il s'agit d'un progrès thérapeutique qui a démontré un haut niveau de preuve et une supériorité sur le plan clinique en termes de mortalité et morbidité par rapport au comparateur. Tous les éléments d'évaluation ont été jugés satisfaisant par la CT.
- ASMR II (Progrès thérapeutique important) : Il s'agit de médicament qui ont démontré une supériorité associée à une efficacité clinique dans un contexte où le besoin médical est insuffisamment couvert. La valorisation du progrès est d'autant plus élevée que la quantité d'effet, la qualité de la démonstration et la gravité de la maladie sont élevées.
- ASMR III (Progrès thérapeutique modéré) : elle se rapprochera de l'appréciation de l'ASMR II mais à un niveau modéré.

- ASMR IV (progrès thérapeutique mineur) : On aura un progrès de faible ampleur par rapport à ce qui est déjà existant. Il peut s'agir d'un médicament qui démontre une efficacité pertinente mais avec une légère diminution de la qualité de vie ou de la tolérance par exemple.
- ASMR V (absence de progrès thérapeutique) : Dans ce cas ici, il peut s'agir d'une démonstration fondée sur une étude de non infériorité, ou encore d'un générique, un biosimilaire venant en tant que complément de gamme. On a donc défaut quant au choix du comparateur, la qualité de la démonstration, la quantité d'effet ou la pertinence clinique attendu.

## 1.2. Le SMR

Le service médical rendu (SMR) d'un médicament dans une indication donnée, selon l'article R. 163-3 du Code de la sécurité sociale, s'apprécie selon 5 critères : (48)(49)(50)

- L'efficacité et les effets indésirables du médicament.
- La place dans la stratégie thérapeutique au vu des autres thérapies déjà existantes : celle-ci permet de valoriser un médicament qui aurait une qualité de démonstration et quantité d'effet moindre ne permettant pas une valorisation de l'ASMR.
- La gravité de la maladie.
- Le caractère préventif, curatif, symptomatique du médicament.
- L'intérêt de santé publique du médicament : celui-ci est important car il permet d'apprécier le bénéfice apporté par le médicament à la collectivité en termes de santé publique. On évaluera sa contribution à améliorer l'état de santé de la population, de répondre à un besoin de santé publique, ou encore à réduire la consommation de ressources (par exemple l'amélioration du parcours de soin du patient ou l'organisation des soins va permettre de réduire les dépenses de santé et l'occupation d'un lit à l'hôpital).

Ainsi, la CT apprécie, au cas par cas, si le médicament est susceptible ou non d'avoir un impact sur la santé publique (tableau 5). De manière générale, lorsqu'il s'agit d'une maladie non grave, le médicament n'est pas éligible à un Intérêt de Santé Publique (ISP), peu importe son efficacité et la population cible. (48)(49)(50)

Critères ISP	Besoin partiellement couvert (existence de comparateur cliniquement pertinent)		Besoin non couvert (absence de comparateur cliniquement pertinent)
	Prévalence élevée Taux de prévalence : > 1 / 2 000 Nombre de cas : > 30 000	Prévalence faible Taux de prévalence : ≤ 1 / 2 000 Nombre de cas : ≤ 30 000	Indépendamment de la prévalence
<b>Gravité importante</b>	Cas 1 : impact supplémentaire sur la morbi-mortalité et absence de dégradation du parcours de santé et/ou de vie Cas 2 : amélioration importante dans le parcours de santé et/ou de vie sans dégradation de la morbi-mortalité	Impact supplémentaire sur la morbi-mortalité et amélioration importante dans le parcours de santé et/ou de vie	Cas1 : impact supplémentaire sur la morbi-mortalité et absence de dégradation du parcours de santé et/ou de vie Cas 2 : amélioration importante dans le parcours de santé et/ou de vie sans dégradation de la morbi-mortalité
<b>Gravité moindre</b>	Impact supplémentaire sur la morbi-mortalité et amélioration importante dans le parcours de santé et/ou de vie		Impact supplémentaire sur la morbi-mortalité et amélioration importante dans le parcours de santé et/ou de vie
<b>Cas particuliers</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– vaccins et traitements préventifs</li> <li>– développement concomitant de 2 médicaments comparables</li> <li>– autres situations exceptionnelles, au cas par cas, selon l'appréciation de la CT</li> </ul>		

Tableau 5 - Exemples d'éléments d'appréciation de l'intérêt de santé publique selon le contexte

Il existe 4 niveaux de SMR : (50)

SMR	REMBOURSEMENT	CRITERES
Majeur ou important	100% ou 65%	Le médicament a démontré son efficacité, une tolérance acceptable ainsi qu'un niveau de preuve suffisant au regard du contexte clinique.
Modéré	30%	
Faible	15%	
Insuffisant	0%	<p>Il suffit pour cela que le médicament ait au moins un des 3 facteurs ci-dessous :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Le médicament a une efficacité jugée trop faible et sans pertinence clinique par rapport à celle du comparateur.</li> <li>▪ Sa place dans la stratégie thérapeutique est jugée comme non nécessaire.</li> <li>▪ Le médicament vise une maladie bénigne et son efficacité et sa tolérance restent médiocres.</li> </ul> <p>Cela ne veut pas dire qu'on ne peut tirer aucun bénéfice du médicament sur un patient. Toutefois, au regard des différents facteurs analysés, il n'est pas jugé</p>

		d'un intérêt médical suffisant pour que la société y contribue financièrement par un remboursement.
--	--	---

Ainsi, la Commission de Transparence rend son avis en ce qui concerne le SMR et l'ASMR. En 2020, 410 médicaments ont été évalués ou réévalués par la Commission de Transparence de la HAS. (48)(49)(50)

Depuis quelques années, la CT a élevé son degré d'exigence quant à l'évaluation des SMR et ASMR de nouveaux médicaments. En effet, depuis 2010, une très grande majorité des ASMR délivrées sont de type IV ou V d'après la figure 7. Toutefois, depuis 2017, il y a une augmentation des ASMR I à III (8 (9,9%) en 2017 et 25 (19,4%) en 2020). Cela témoigne du degré d'innovation des médicaments évalués. Mais, il est important de montrer que parallèlement, il y a également une augmentation des ASMR IV (50 en 2017 à 67 en 2020) et ASMR V (23 en 2017 à 34 en 2020). (48)

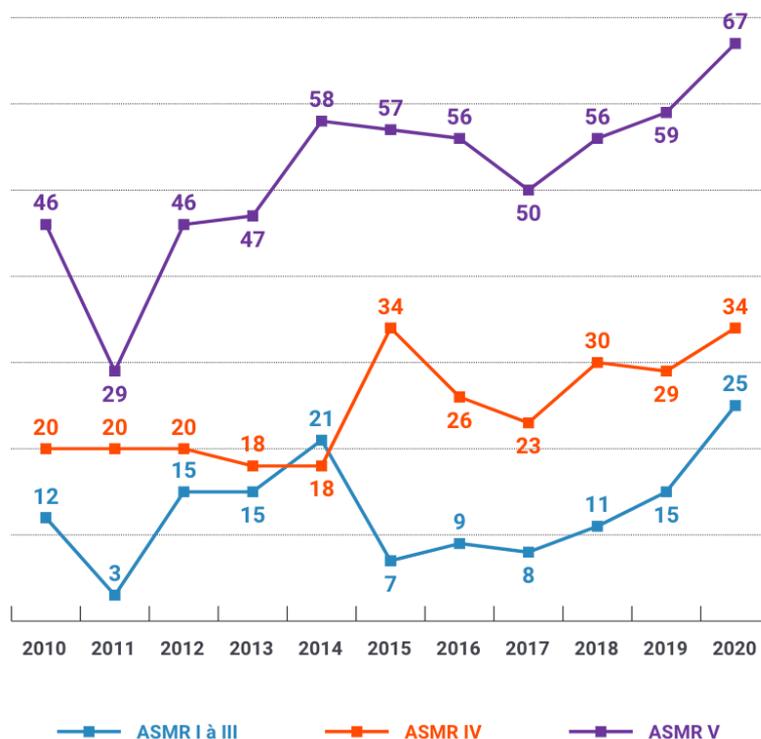


Figure 7 - ASMR attribuées depuis 2010 pour tout ou partie des indications aux demandes de première inscription ou d'inscription dans une nouvelle indication (procédure complète uniquement)

Une fois le SMR et l'ASMR évalués, la CT publie un avis sur le site de la HAS. Cet avis est également transmis : (48)(49)(50)

- Au CEPS (Comité Économique des Produits de Santé) : qui déterminera le prix du médicament/produit.
- A l'UNCAM (Union Nationale des Caisses d'Assurance Maladie) : qui fixera le taux de remboursement du médicament/produit : 15%, 30%, 65% ou 100%.

### 1.3. Le CEPS

Le CEPS est un organisme interministériel placé sous l'autorité des ministres chargés de la santé, de la sécurité sociale et de l'économie, et a pour mission principale de fixer les prix des médicaments et les tarifs des dispositifs médicaux à usage individuel pris en charge par l'assurance maladie. Il est ainsi composé de 2 sections : (51)

- Une section médicament.
- Une section dispositifs médicaux à usage individuel.

La fixation du prix est la première étape du processus de régulation des dépenses de santé et ainsi permettre la soutenabilité de notre système de santé. Celle-ci est encadrée par des règles, d'une part législatives ou réglementaires, et d'autre part conventionnelles. (52)

Le prix de vente au public de chacun des médicaments est fixé par convention entre l'industriel et le CEPS. La fixation de ce prix tient compte de l'ASMR évaluée par la CT de la HAS, de l'évaluation médico-économique, des prix des médicaments à même visée thérapeutique, des volumes de vente prévus ou constatés ainsi que des conditions prévisibles et réelles d'utilisation du médicament. Le CEPS a pour principe de se baser sur des expertises des agences sanitaires (ANSM, EMA) ainsi que sur des avis d'indépendants (CT de la HAS) et donc n'a pas vocation à exercer une activité d'expertise. Quelle que soit la situation, la détermination d'un prix repose en grande partie sur la prise en compte d'une comparaison de valeur entre le nouveau produit et certains des médicaments utilisés dans la prise en charge et leurs coûts nets. Déterminer un coût de référence est donc primordial dans la négociation et prendra en compte l'ASMR mais également un volume de part de marché. Les comparateurs sont pris en fonction de l'ASMR : (52)

- Pour une ASMR V, c'est le comparateur le moins cher qui est retenu et vis-à-vis duquel le nouveau produit devra générer des économies.

- Pour une ASMR IV c'est le comparateur le moins cher qui est retenu et sera la référence pour les négociations.
- Pour une ASMR I à III, les comparateurs sont utilisés pour déterminer le prix net d'un produit, selon différentes modalités en fonction des contextes et de leurs propres anciennetés et ASMR.

Tout d'abord, l'industriel fait une demande pour inscrire son médicament sur l'une des listes (liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et liste des spécialités agréées aux collectivités). Pour cela, le lieu de délivrance/d'utilisation du médicament est pris en compte (que ce soit la ville ou l'hôpital). (52)

Une fois ceci fait, la négociation à proprement parler va se mettre en place. Le cadre de la négociation ainsi que la position du Comité sont définis par le niveau d'ASMR : le Comité propose un Prix Fabricant Hors Taxe (PFHT) fondé sur le coût de traitement de référence préalablement déterminé, modulé d'une décote (ASMR V) ou d'une surcote (ASMR I, II, III) ou identique (ASMR IV). Le niveau d'ASMR obtenu permet également d'ouvrir ou non une négociation sur un éventuel prix facial distinct d'un prix net qui résulte de l'application de mécanismes de remises. Il y a différents mécanismes de remises (à la première boîte, clause volume, CTJ, de posologie, ou de durée de traitement, de bon usage, de « capping » ou financement forfaitaire, de performances). (52)

En termes de procédure, une fois la négociation ouverte sur la base d'un dossier de soumission complet, les échanges reposent sur l'échange de propositions par courriel entre le laboratoire pharmaceutique et le secrétariat du Comité. Chaque nouvelle proposition est examinée par le Comité lors de ses réunions hebdomadaires. (52)

En règle générale, pour les médicaments destinés à être utilisés exclusivement à l'hôpital, il n'y a pas d'étape de négociation de prix entre l'industriel et le CEPS. Il y aura juste une publication de l'agrément aux collectivités après l'avis de CT. Le prix est alors fixé par le laboratoire dans le cadre de marchés négociés avec les établissements hospitaliers ou d'appels d'offres hospitaliers. Il existe toutefois deux cas particuliers pour lequel un médicament hospitalier fait l'objet d'une négociation de prix entre le laboratoire et le CEPS : (52)

- Les médicaments rétrocedés.
- Les médicaments inscrits sur la liste en sus (hors T2A).

## 1.4. L'UNCAM

L'Union Nationale des Caisses d'Assurance Maladie (UNCAM) assure 3 missions principales qui sont : (53)

- Définir le champ des prestations admises au remboursement.
- Fixer le taux de prise en charge des soins.

Ainsi, son rôle principal dans le circuit d'obtention du remboursement d'un médicament est de rendre un avis sur le taux de remboursement (et donc sur le taux de participation de l'assuré) sur la base du niveau de SMR accordé par la CT. (53)

## 2. Le financement à l'hôpital

Pour qu'un médicament soit acheté et utilisé à l'hôpital, il doit être inscrit sur la liste des spécialités pharmaceutiques agréées à l'usage des collectivités et divers services publics. Un dossier de demande d'inscription sur cette liste doit alors être préalablement déposé à la Commission de la Transparence de la HAS. (54)

Il y a plusieurs possibilités de financement des médicaments à l'hôpital : le système de financement classique avec un système d'enveloppe budgétaire dans le cadre de la tarification à l'activité (T2A) et des systèmes de financement dérogatoires : liste en sus, rétrocession, accès précoce et accès compassionnel. (54)

- **Intra-GHS (Groupe Homogène de Séjour)** : Il s'agit d'un dispositif de financement des médicaments et/ou des dispositifs médicaux au travers des prestations hospitalières par une enveloppe globale au titre de la T2A. Le remboursement est forfaitaire, quel que soit le montant des dépenses réelles. L'hôpital peut donc être en déficit ou en bénéfice par rapport à ses dépenses. La part dévolue aux médicaments dans la construction du tarif GHS est de 30% maximum. Le prix des médicaments ou dispositifs lorsqu'ils sont financés en intra-GHS est négocié entre le fournisseur et l'acheteur et on met en place des procédures d'achats selon le code des marchés publics ou du code du commerce.

- **Liste en sus** : Il s'agit d'un dispositif dérogatoire prévoyant un remboursement intégral en sus des tarifs GHS pour certains médicaments ou dispositifs médicaux innovants et/ou onéreux. La demande d'inscription sur cette liste s'effectue auprès de la DGOS (Direction Générale de l'Organisation des Soins) et relève d'une décision du Ministère. Puis le tarif est négocié avec le CEPS et le niveau de remboursement par l'Assurance Maladie à l'hôpital est soumis à signature et au respect d'un Contrat de Bon Usage (CBU) signé entre l'établissement de santé et l'ARS (Agence Régionale de Santé).

On a une estimation des ventes de médicaments de la liste en sus des prestations d'hospitalisation à 4,5 Md€ en 2020 et cela représente une progression de 20,6% en 1 an. (52)

En 2021, il y a eu une augmentation des dépenses des médicaments de la liste en sus dans le secteur public et non lucratif (17%) et également dans le secteur privé (7,6%). Toutefois, cette augmentation est inférieure à celle observée en 2020 qui était de 18,8% pour le secteur public et 27,2% pour le secteur privé. Au total, les dépenses de santé pour les médicaments de la liste en sus atteint presque 5,4 milliards d'euros dont 4,44 Md€ pour le secteur public et non lucratif et plus de 923 M€ pour le secteur privé. Concernant les classes thérapeutiques, les antinéoplasiques sont responsables de la forte croissance des dépenses dans le secteur public et contribue à 76% de l'augmentation globale (+490 M€) (tableau 6). Les deux principales molécules sont le pembrolizumab et le daratumumab. La part dans la dépense de toutes les autres classes thérapeutiques est en baisse constante depuis 2016. (55)

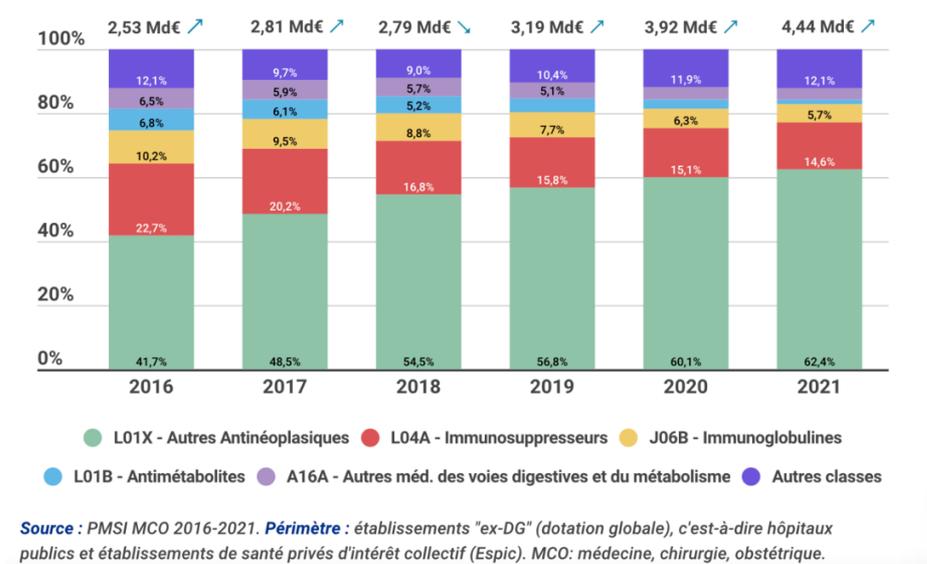
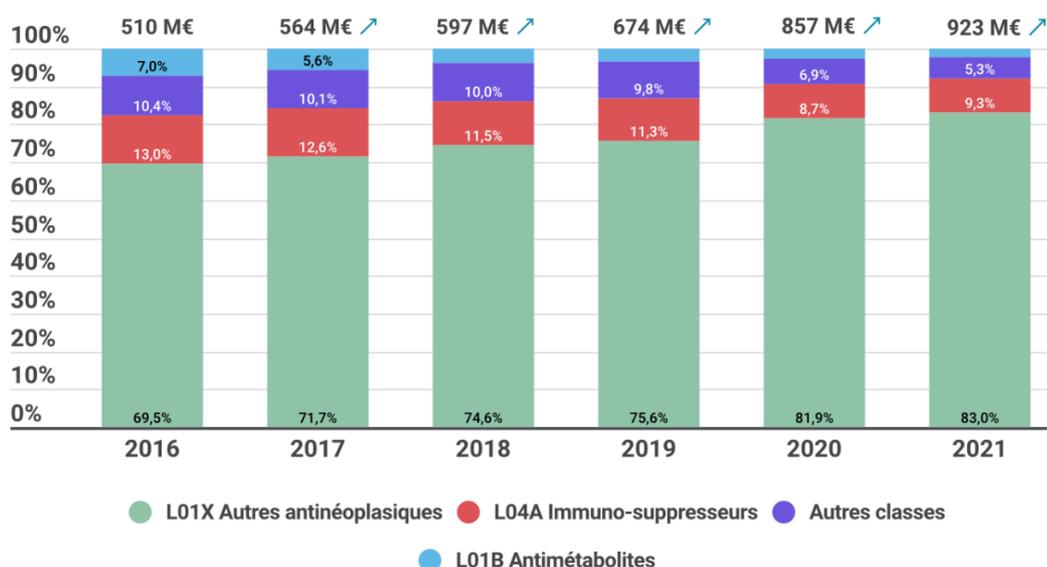


Tableau 6 - Répartition des dépenses de la liste en sus par classe de médicaments dans le secteur public (hôpitaux et Espic, en MCO)

Dans le secteur privé, les antinéoplasiques représentent également une part importante des dépenses (83%) et contribuent à 98% de la croissance des dépenses (tableau 7). (55)



Source : PMSI MCO 2016-2021. Périmètre : établissements "ex-OQN" (objectif quantifié national), c'est à dire les établissements du secteur privé. MCO: médecine, chirurgie, obstétrique.

Tableau 7 - Répartition des dépenses de la liste en sus par classes de médicaments dans le secteur privé (établissements privés lucratifs, en MCO)

Nous avons jusqu'à Décembre 2021 encore un fort impact de l'ASMR pour l'inscription sur la liste en sus et notamment les produits d'ASMR IV ou l'on observe une inégalité de financement entre la réserve hospitalière et les produits de ville. (55)

- **Rétrocession hospitalière** : il s'agit des médicaments dispensés par une pharmacie hospitalière (PUI) à des patients non hospitalisés. Pour cela, les médicaments doivent :
  - o Être inscrits par arrêté sur la liste positive de rétrocession.
  - o Être achetés par l'hôpital.

Les dépenses des médicaments rétrocedés n'impactent pas le budget de l'hôpital mais impactent le budget alloué au remboursement des soins de ville (du fait que ces patients ne sont pas hospitalisés). (52)

La prise en charge de ces médicaments est une succession de 3 étapes : la première est que la DSS et la DGS sur avis de l'ANSM pose un arrêté de prise en charge au titre de rétrocession. Puis le CEPS donne un avis de prix de cession et enfin l'UNCAM fixe le taux de prise en charge.

En 2020, la vente de médicaments rétrocedés a représenté 2,3 Md€. (52)

- **Autorisation d'Accès Compassionnel (AAC) et Autorisation d'Accès Précoce (AAP) :** (figure 8) ce nouveau système d'accès précoce a permis de raccourcir les délais d'obtention des demandes d'accès précoce à une molécule, de clarifier les différents critères d'éligibilité ainsi que de permettre un meilleur suivi de vie réelle par un recueil des données observationnelles financé par le laboratoire. (56) Ainsi les 6 régimes d'autorisations jusque-là existants (ATUc, ATUn, ATUei, RTU, post-ATU, PECT) sont remplacés par ces 2 régimes. (56)

### L'infographie de la réforme :

À partir du 1<sup>er</sup> juillet 2021, 2 régimes d'autorisation viennent remplacer les 6 existants

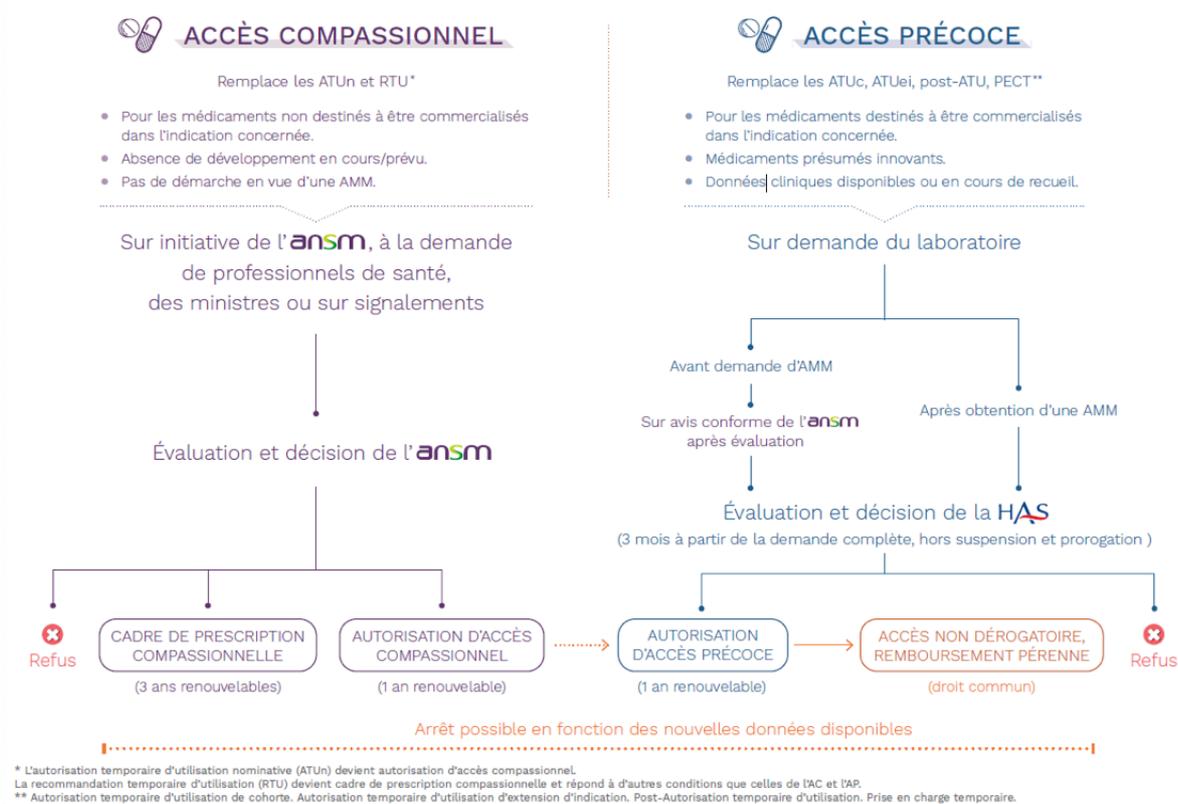


Figure 8 - Nouveau système d'accès précoce des médicaments

### 3. Problématique d'accès aux médicaments onéreux à l'hôpital et évolution des critères de la liste en sus

Le décret n° 2016-349 du 24 mars 2016 est venu préciser les critères d'inscription sur la liste en sus : (57)

- Spécialité administrée majoritairement à l'hôpital.
- SMR majeur ou important.
- Niveau d'ASMR I (majeur), II (important) ou III (modéré) ou ASMR IV (mineur) si la spécialité présente un intérêt de santé publique et en l'absence de comparateur pertinent ou ASMR IV ou V si les comparateurs pertinents sont déjà inscrits sur la liste
- Coût du traitement représentant plus de 30% du tarif du GHS.

Du fait de l'impossibilité d'inscrire des médicaments d'ASMR IV (sauf exceptions mentionnées ci-dessus) sur la liste en sus, il est apparu depuis 2016 une problématique d'accès à certains médicaments pour les établissements de santé. Ceci a concerné notamment des médicaments en oncologie pour lesquels les tarifs des GHS ne permettaient pas de couvrir le coût des traitements. L'accès des patients à ces traitements était alors conditionné à la décision par l'établissement de santé de financer ou non le médicament sur son propre budget, ce qui a pu créer des inégalités d'accès sur le territoire.

Devant les difficultés d'accès à certains traitements innovants à l'hôpital, le Chef de l'État a annoncé en juillet 2021 à l'occasion du Conseil Stratégique des Industries de Santé (CSIS) un élargissement des critères d'accès à la liste en sus afin de pouvoir y inscrire les médicaments d'ASMR IV. (58)

Les modalités d'application de cette réforme ont été précisées par voie de décret en décembre 2021 (Décret n° 2021-1614 du 9 décembre 2021 publié au Journal Officiel le 11 Décembre 2021) pour une entrée en vigueur au 1<sup>er</sup> Janvier 2022. Désormais, pour un accès à la liste en sus, les critères sont les suivants : (58)

- Spécialité majoritairement administrée à l'hôpital.
- SMR majeur ou important.
- ASMR I à IV (et par exception les ASMR V lorsque les comparateurs pertinents sont déjà inscrits sur la liste en sus dans la ou les indications considérées).
- Médicaments onéreux (dont le coût est supérieur à 30% du tarif GHS).

Le LEEM (Les Entreprises du Médicament) estime qu'à la date du décret, une vingtaine de médicaments en France ayant déjà été évalués par la Commission de la Transparence répondaient à ces nouveaux critères élargis d'accès à la liste en sus. Une enveloppe de 300 millions d'euros a été dédiée dans la Loi de Financement de la Sécurité Sociale (LFSS) pour 2022 afin de permettre le financement de ces nouveaux médicaments entrant sur la liste en sus. (58)

# **PARTIE III : VYXEOS® LIPOSOMAL : UNE INNOVATION POUR LES PATIENTS LAM DE MAUVAIS PRONOSTIC AVEC UN CONTEXTE D'ACCÈS SINGULIER**

## **1. Nouvelle thérapeutique avec une technologie innovante**

### **1.1. Plan de développement (étude phase I-II-III)**

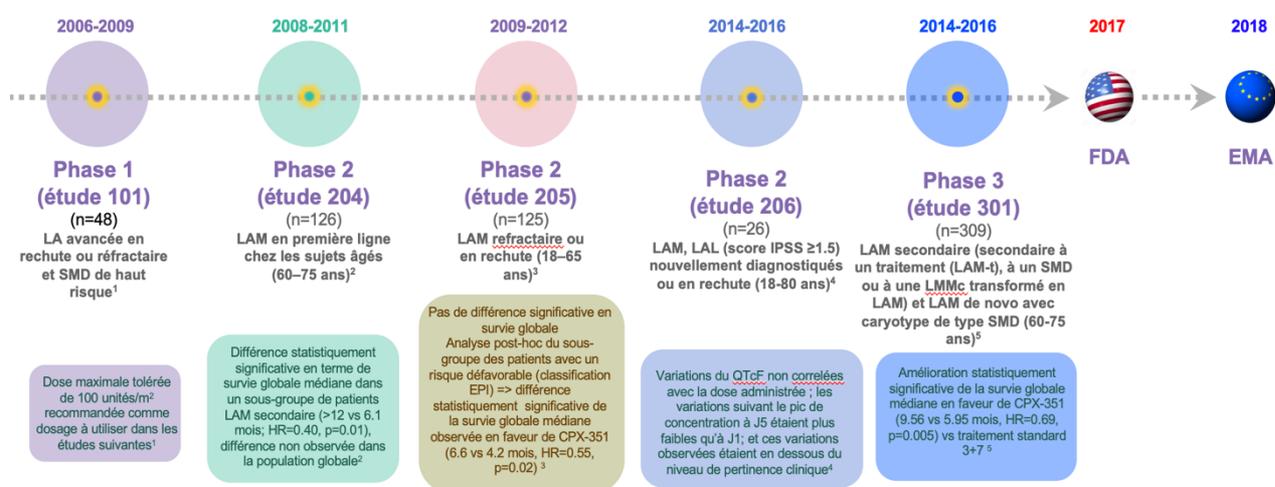
Avant de se pencher spécifiquement sur les différentes phases de développement de Vyxeos® liposomal, il est important de faire un rappel de chacune des phases et des objectifs recherchés pour chacune d'entre elles.

- **Phase I** : elle est menée sur un petit groupe de volontaires (entre 10 et 40). La molécule est testée sur une courte période (entre 1 et 2 ans). L'objectif de cette phase est d'évaluer la tolérance au médicament, définir la dose et la fréquence d'administration du traitement. La DMT (Dose Maximale Tolérée), le profil de toxicité et l'activité pharmacologique du médicament (seul ou en association) sont également définis à l'issue de cet essai. (59)
- **Phase II** : L'objectif est de confirmer l'activité pharmacologique du médicament à la dose recommandée à l'issue de la phase I et de définir la dose optimale. Dans ces essais, un nombre limité de malade est inclus (40 à 80 en moyenne). Ces essais durent entre 2 et 3ans selon la pathologie étudiée et le nombre de malades. (59)
- **Phase III** : Elle est souvent multicentrique et menée sur de larges populations de malades (si la pathologie le permet). L'objectif est de comparer l'efficacité thérapeutique de la molécule au traitement de référence (ou placebo lorsqu'aucune thérapie n'existe) et ainsi d'évaluer aussi le bénéfice/risque. Ces essais de phase III sont la plupart du temps réalisés en double aveugle et cela permet d'écarter un biais de jugement de la part du clinicien et du patient sur le traitement administré. (60)
- **Phase IV** : Après l'obtention de l'AMM et donc la commercialisation du médicament, celui-ci continue à faire l'objet d'un suivi au long terme. Cela permet de relever tout effet indésirable inattendu et/ou grave dû à son administration. On parle alors de pharmacovigilance. Ces essais de phase IV sont aussi l'occasion d'évaluer le

médicament approuvé dans des conditions de vraie vie ou des conditions d'administration différentes (par exemple la fréquence ou le nombre de cures du traitement).

Concernant CPX-351, il y a eu 5 études cliniques (figure 9) :

- 1 de phase I.
- 3 de phase II.
- 1 de phase III.



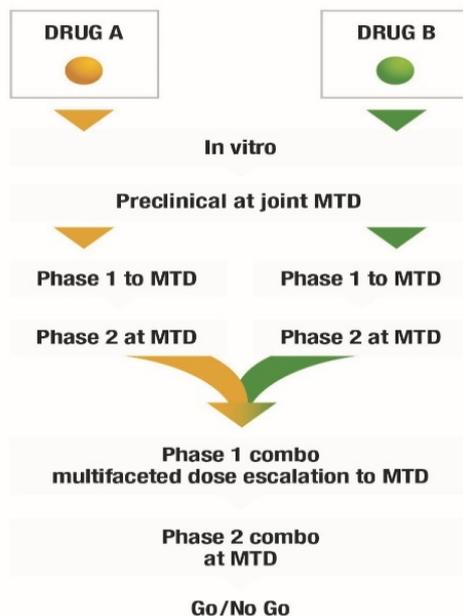
Adapté de : 1. Feldman E, et al. *J Clin Oncol* 2011;29:979-985. 2. Lancet JE, et al. *Blood* 2014;123:3239-3246; 3. Cortes JE, et al. *Cancer* 2015;121:234-242; 4. Lin T et al. *Cancer Chemo. & Pharmaco.*2019; 84: 163-173 ; 5. Lancet JE, et al. *J Clin Oncol* 2018;36(26):2684-2692.

Figure 9 – Historique du développement clinique de CPX-351

## 1.2. CombiPlex® et mécanisme d'action

Traditionnellement, lors de la première phase de développement, l'objectif est de déterminer les propriétés pharmacocinétiques et pharmacodynamique de chaque molécule prise séparément et ainsi de déterminer le schéma posologique de l'association de ces molécules. Cependant, lors de l'association de celles-ci, des divergences significatives des propriétés pharmacocinétiques et pharmacodynamiques peuvent aboutir à des écarts importants en termes de biodistribution ou d'exposition tumorale. L'utilisation de la plateforme CombiPlex® a permis de mieux anticiper l'association de plusieurs molécules dès le stade *in vitro* (figure 10). Il y a eu plusieurs essais de combinaison avec la technologie CombiPlex® mais seul CPX-351 a été approuvé et a obtenu une AMM. (61)

### Traditional development of combination oncology regimens<sup>1,2</sup>



### CombiPlex pathway for combination drug development<sup>1</sup>

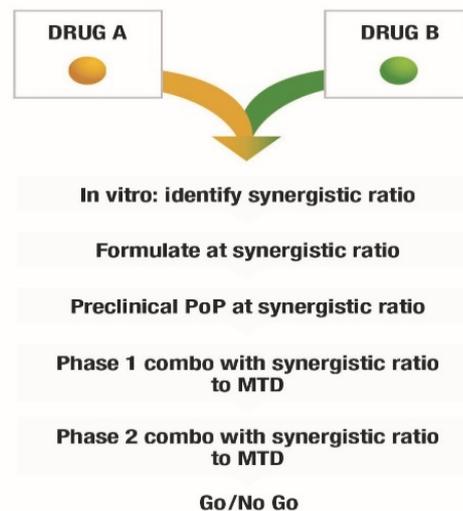


Figure 10 - Comparaison entre le développement d'une molécule via le système traditionnel et celui utilisant CombiPlex®

En effet, CombiPlex® est une plateforme technologique de libération de molécules à l'échelle nanoscopique, appliqué à la clinique, pour le développement de traitements contre le cancer. Cette plateforme technologique permet d'identifier un ratio molaire synergique entre plusieurs molécules dès le stade préclinique, de permettre un processus de développement plus efficient, et permettre une combinaison plus efficace. (62)

CombiPlex® détermine les ratios synergiques des molécules au stade *in vitro*. Cela permet de tester directement la meilleure combinaison possible chez l'homme. De plus, CombiPlex® a été conçu pour contrôler les propriétés pharmacocinétiques spécifiques de chaque molécule lorsqu'elles sont administrées en association : (61)

- Les liposomes sont conçus pour contrôler la libération et la distribution de molécules hydrosolubles et de molécules amphiphiles (à la fois hydrosolubles et liposolubles).
- Les nanoparticules pour des molécules hydrophobes. Les molécules sont encapsulées sous forme de prodrogues, liées à une molécule de fixation hydrophobe. La performance de la structure sera évaluée par une répétition de tests pharmacocinétiques au stade préclinique.

L'objectif étant de contrôler la pharmacocinétique (ADME) et de maintenir le ratio des molécules encapsulées jusqu'à 24 heures après l'administration *in vivo*. (61) En effet, la combinaison de chimiothérapies peut avoir différents effets selon les ratios molaires des chimiothérapies utilisées : (62)

- **Un effet synergique** : un ratio molaire synergique résulte en une activité supérieure à la somme des effets attendus de chacune des molécules.
- **Un effet additif** : un ratio molaire additif résulte en une activité égale à la somme des effets attendus de chacune des molécules.
- **Un effet antagoniste** : un ratio molaire antagoniste résulte en une activité inférieure à l'effet additif attendu de l'association des molécules, bien qu'un certain niveau d'activité reste maintenu.

Dans le cadre du CPX-351, la forme liposomale a été retenue et la cytarabine et la daunorubicine ont été associées à différents ratios et concentrations et testés sur plusieurs lignées cellulaires (tableau 8).

Lignées cellulaires	Tissu	Index de combinaison				
		1:10	1:5	1:1	5:1	10:1
HCT-116	Côlon	0,8	0,7	0,8	0,8	0,8
SW620	Côlon	1,0	0,6	0,8	0,7	0,6
Nalm-6	Leucémie	1,8	1,6	1,1	1,1	1,1
P388	Leucémie	1,2	1,5	0,6	0,7	0,8
HL60	Leucémie	1,3	1,2	0,8	0,8	1,1
L1210	Leucémie	1,4	1,5	1,3	0,8	1,1
A253	Oral	1,1	1,0	1,1	0,8	0,9
BXPC-3	Pancréatique	1,1	1,1	1,2	1,0	0,9
IGROV-1	Ovarien	2,0	1,3	1,5	1,1	0,9
Capan-1	Pancréatique	1,0	0,9	1,0	0,9	1,6

Synergique ( $< 0,9$ ) ■      Additif ( $0,9 - 1,1$ ) ■      Antagoniste ( $> 1,1$ ) ■

Tableau 8 - Évaluation de différents ratios de daunorubicine et de cytarabine sur différentes lignées cellulaires

Le ratio molaire 5:1 montre un effet synergique sur la plupart des lignées cellulaires et minimise les effets antagonistes *in vitro*. (63)

La daunorubicine a un rôle d'intercalant en s'insérant entre 2 paires de bases de l'ADN. Elle a une action antimitotique et cytotoxique en formant des complexes avec l'ADN. Elle inhibe l'activité de la topoisomérase II et de l'ADN polymérase. Elle forme des radicaux libres provoquant des lésions de l'ADN. (64)

La cytarabine a une action antimétabolite en interférant avec la synthèse des acides nucléiques. Elle se transforme en cytarabine arabinoside (Ara-CTP), analogue de la pyrimidine. Elle inhibe l'ADN polymérase. (65)

CPX-351 correspond à la première formulation liposomale combinant la cytarabine et la daunorubicine à un ratio molaire fixe et synergique 5:1 (figure 11). (63) Il s'agit d'une formulation liposomale bilamellaire de 100 nm donc la membrane est composée d'un ratio 7:2:1 de distearylphosphatidylcholine (DSPC), distearylphosphatidylglycerol (DSPG), et cholestérol. Ces différents constituants ont des propriétés qui leur sont propres : (63)

- Le DSPC aide à augmenter la durée de vie du liposome.
- Le DSPG quant à lui est un lipide anionique et stabilise la membrane, augmente la rétention des molécules et évite l'agrégation liposomale.
- Le cholestérol aide à la fermeté du liposome bi-lamellaire. De plus, sa faible composition au sein de la membrane permet de contrôler la libération de cytarabine et daunorubicine qui n'est pas possible avec les liposomes « conventionnels ».

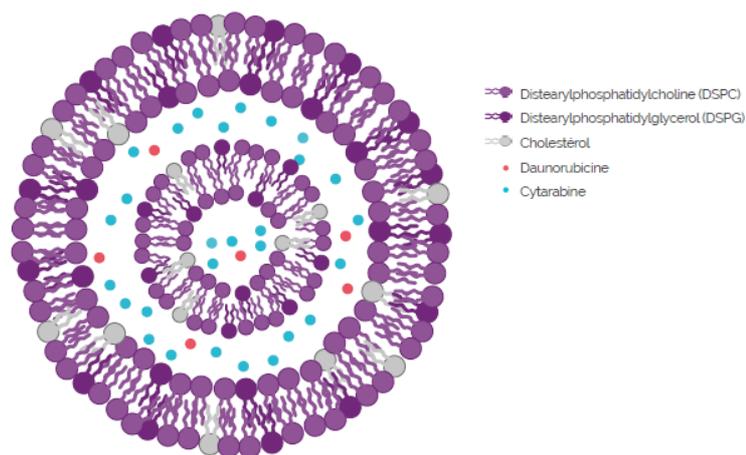


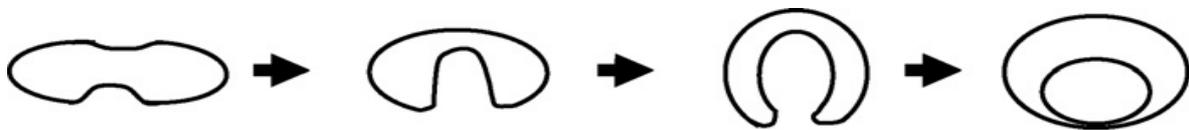
Schéma d'après Tolcher AW et al. 2018. 1

Figure 11 - Schéma d'un liposome de CPX-351

La daunorubicine est conjuguée au cuivre formant ainsi le gluconate de cuivre. Ce dernier a plusieurs propriétés : (62)

- Stabiliser la rétention de daunorubicine au sein du liposome.
- Maintenir le ratio synergique jusqu'à libération dans les cellules leucémiques présentes dans la moelle osseuse.
- Donner la couleur violette foncée de CPX-351.

La daunorubicine et la cytarabine sont encapsulées dans l'espace aqueux des 2 vésicules formées. (62) La membrane bi-lamellaire se forme grâce à un système thermodynamique (figure 12) :

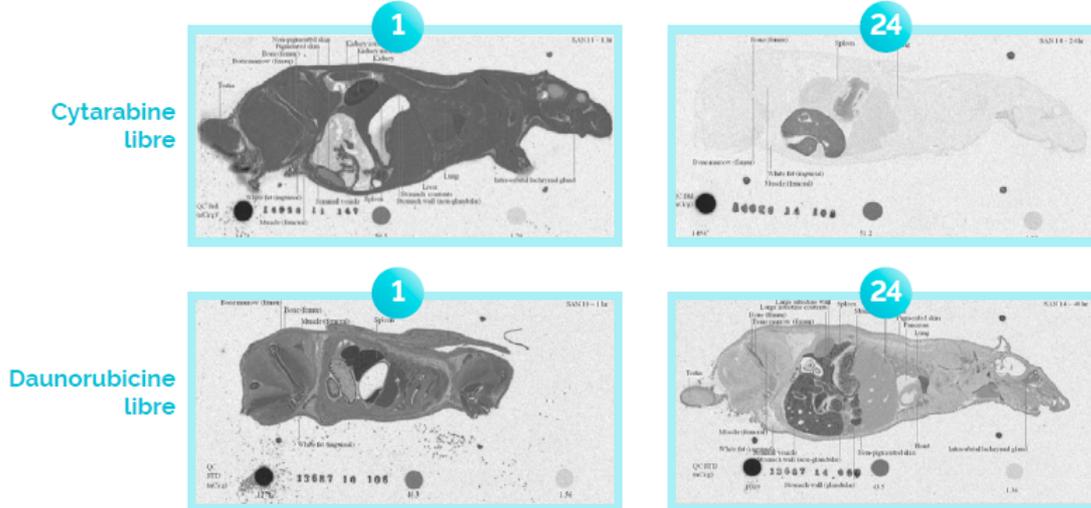


*Figure 12 - Schéma simplifié de la formation de la membrane bilamellaire grâce à un système thermodynamique (Kas & Sackmann)*

Lors des études précliniques, CPX-351 démontre 3 particularités de son mécanisme d'action :

- Un **effet prolongé** (> 24 heures après l'administration) : une comparaison va être effectuée entre une administration intraveineuse de CPX-351 et une administration intraveineuse de daunorubicine libre et une de cytarabine libre. Lors de cette étude, les molécules seront radiomarquées au carbone 14 afin de suivre l'évolution de la concentration et également la localisation de celles-ci au sein de l'organisme du rat. Il est ainsi démontré que la cytarabine libre et la daunorubicine libre se diffusent dans l'intégralité de l'organisme des rats observés et qu'elles auront quasi totalement disparues à 24 heures (figure 13) tandis que le CPX-351 a une action plus ciblée (notamment au niveau de la moelle osseuse) et qu'à 24 heures, l'association est encore présente (figure 14). (62)

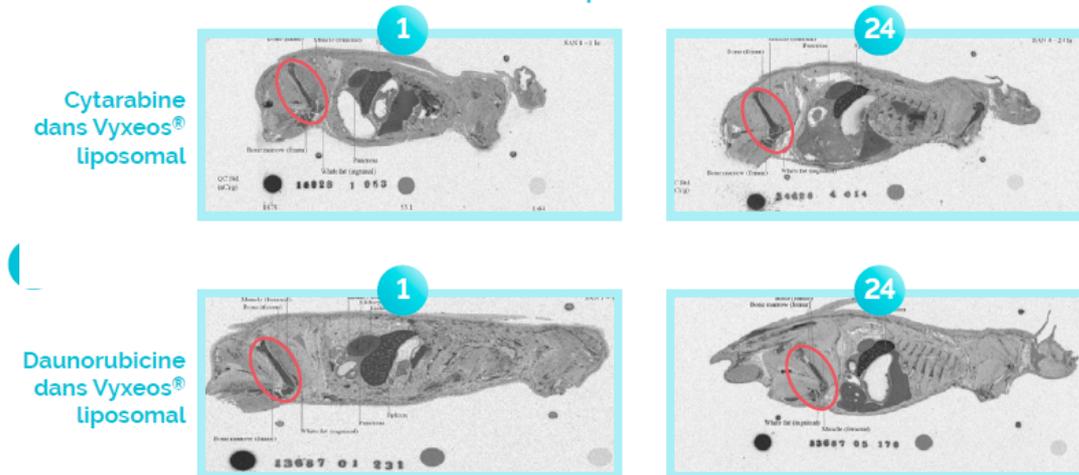
Heures après administration



Les taux sont évalués à 2, 4, 8 et 24h après chaque injection (selon un schéma de 3 doses réparties tous les 3 jours).

Figure 13 - Évaluation par imagerie de la concentration de cytarabine libre et de daunorubicine libre après administration intraveineuse chez des rats

Heures après administration

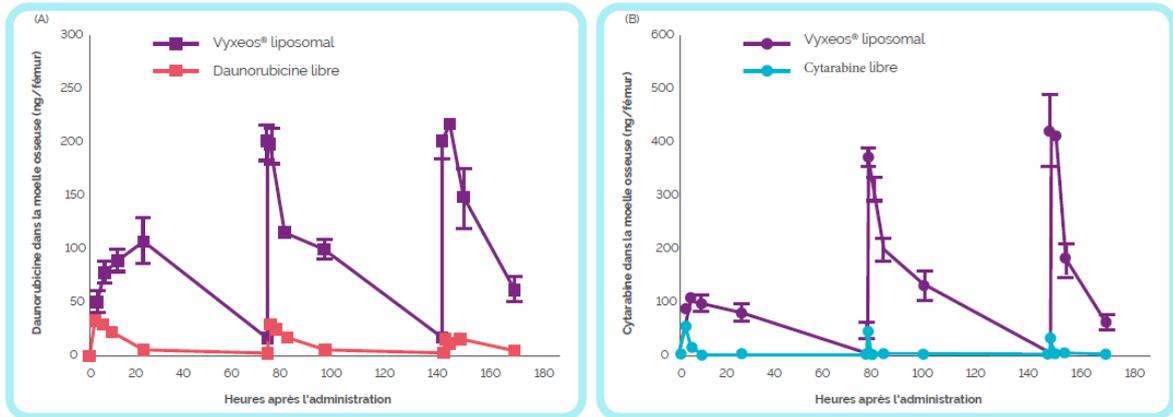


Les taux sont évalués à 2, 4, 8 et 24h après chaque injection (selon un schéma de 3 doses réparties tous les 3 jours).

Figure 14 - Évaluation par imagerie de la concentration de cytarabine et de daunorubicine après administration intraveineuse de Vyxeos® liposomal chez des rats

- Maintien d'une **concentration élevée dans la moelle osseuse** : l'étude montrée dans la figure 15 consiste à évaluer les taux dans la moelle osseuse de souris après xéno greffe de cellules leucémiques de daunorubicine et de cytarabine après injection d'une association de molécules libres ou de Vyxeos® liposomal. Il y a donc des taux plus élevés de cytarabine et de daunorubicine dans la moelle osseuse contenant des

cellules leucémiques après injection de Vyxeos® liposomal qu'après injection de daunorubicine libre et de cytarabine libre. (66)



Observation au microscope confocale à fluorescence est réalisée après une incubation de 30 minutes de cellules leucémiques K562 avec Vyxeos® liposomal

Figure 15 - Évolution de la concentration de daunorubicine et de la cytarabine dans la moelle osseuse entre une injection de Vyxeos® liposomal et leur administration libre

- **Ciblage préférentiel des cellules leucémiques** plutôt que les cellules normales de la moelle osseuse (figure 16). Les liposomes radiomarqués sont absorbés par les cellules leucémiques (fluorescence cyan) et il y a une libération intracellulaire de daunorubicine qui s'accumule au sein du noyau des cellules leucémiques (fluorescence rouge). (66)

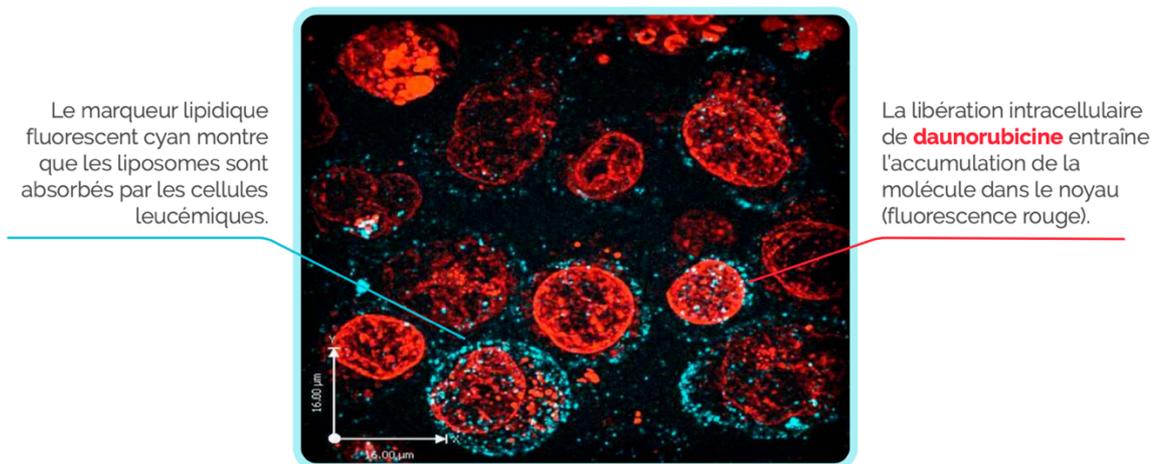


Figure 16 - Imagerie au microscope confocale à fluorescence de cellules leucémiques après injection de Vyxeos® liposomal

Afin de renforcer cette approbation, des cellules de la moelle osseuse fémorale de souris sont prélevées et traitées par une dose de Vyxeos® liposomal. Elles sont recueillies 18h après administration du traitement. Grâce à des billes magnétiques, les cellules leucémiques et normales sont séparées afin de déterminer l'absorption de Vyxeos® liposomal. La cytarabine et les lipides des liposomes sont marqués au  $^3\text{H}$  et au  $^{14}\text{C}$  respectivement, et quantifiés par scintillation liquide. La daunorubicine a été analysée par HPLC (Chromatographie en phase Liquide Haute Performance). Chaque colonne représente la moyenne de 3 répétitions avec 10 fémurs (5 souris) (figure 17). (66)

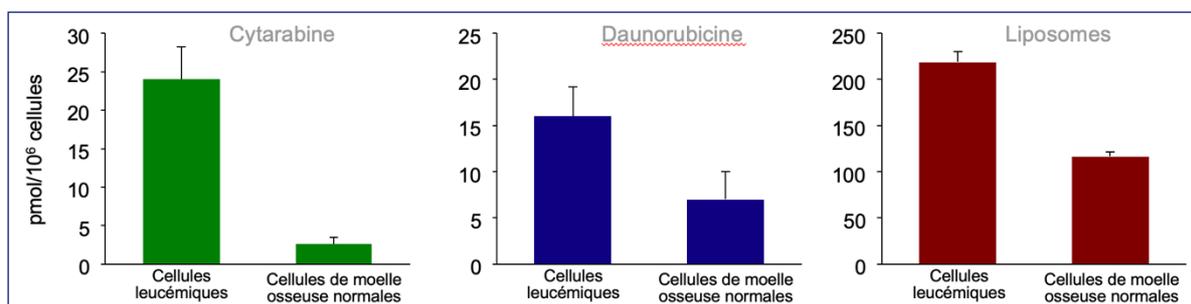


Figure 17 - Évaluation de la concentration de cytarabine, daunorubicine et de CPX-351 entre les cellules leucémiques et les cellules normales de la moelle osseuse

Pour le moment, l'absorption préférentielle par les cellules leucémiques reste une hypothèse (au vu du faible nombre de la population cible étudiée). Toutefois, celle-ci s'expliquerait par le fait que le DSPG est chargée négativement et que cette charge servirait de ligand aux récepteurs scavenger (éboueurs) de classe B (SRB) des macrophages et aux récepteurs des lipoprotéines de faible densité (LDL) qui sont connus pour capter les liposomes anioniques. Ces deux récepteurs sont surexprimés sur les cellules des patients atteints d'une LAM. On aurait ainsi une internalisation du liposome par un mécanisme énergie-dépendant. (66)

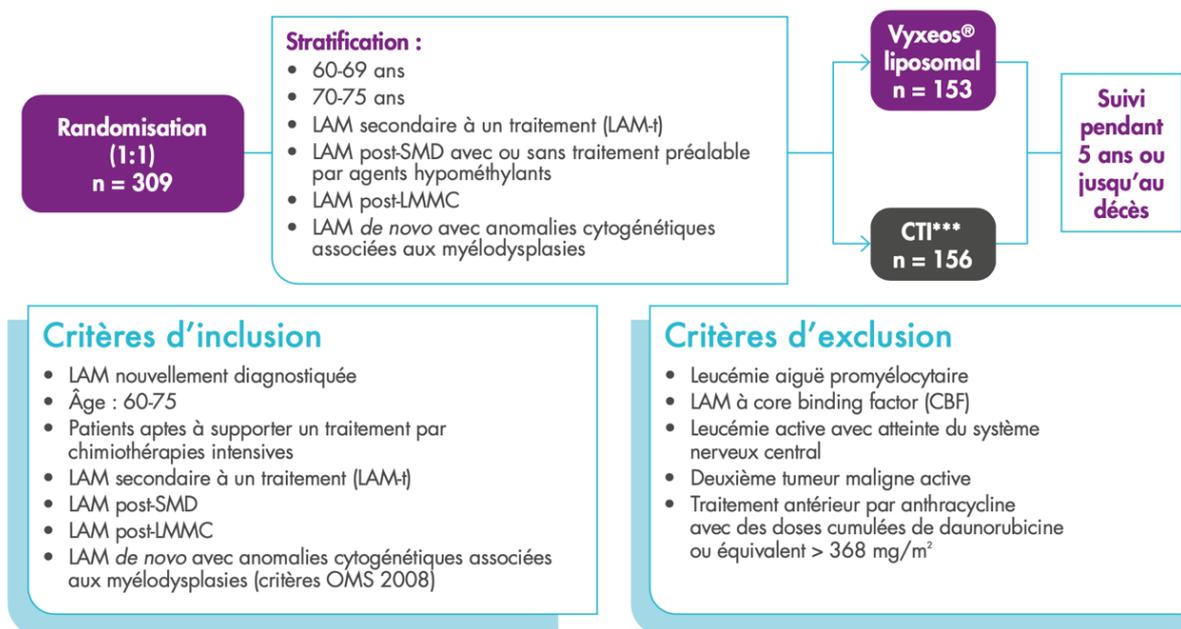
### 1.3. Étude 301

Il s'agit d'une étude de phase III randomisée et menée en ouvert, visant à évaluer l'efficacité du CPX-351 en première ligne chez des patients non traités atteints d'une LAM de mauvais pronostic (figure 18). Le critère d'évaluation principal est la survie globale. De plus, un critère secondaire est également évalué. Il s'agit du taux de réponse complète ou de réponse complète avec récupération hématologique incomplète (RC + RCi). L'étude porte sur 309 patients de mauvais pronostic atteints d'une LAM secondaire (secondaire à un traitement (LAM-t) ou à un SMD ou à une LMMC transformée en LAM) ou d'une LAM *de novo* avec un caryotype de type SMD (selon l'OMS 2008).

Les critères d'inclusions des patients sont les suivants : (43)

- Non traité précédemment
- Âge compris entre 60 et 75ans
- Apte à supporter une chimiothérapie intensive
- ECOG  $\leq 2$
- Créatinine et bilirubine  $< 2$  mg/dl
- ASAT (Aspartate Aminotransférase) / ALAT (Alanine Aminotransférase)  $< 3 \times$ LSN (Limite Supérieure Normale)
- FEVG (Fraction d'Éjection Ventriculaire Gauche)  $\geq 50\%$

La stratification est effectuée en fonction du sous-type de LAM, de la cytogénétique liée au SMD, d'un traitement antérieur par un agent hypométhylant (AHM), du sexe et de l'âge (figure 18). (43)



\*\*\* CTI : 2+7 / 2+5

Figure 18 – Méthodologie de l'étude pivot de phase III de CPX-351 prolongé pour un suivi à 5 ans

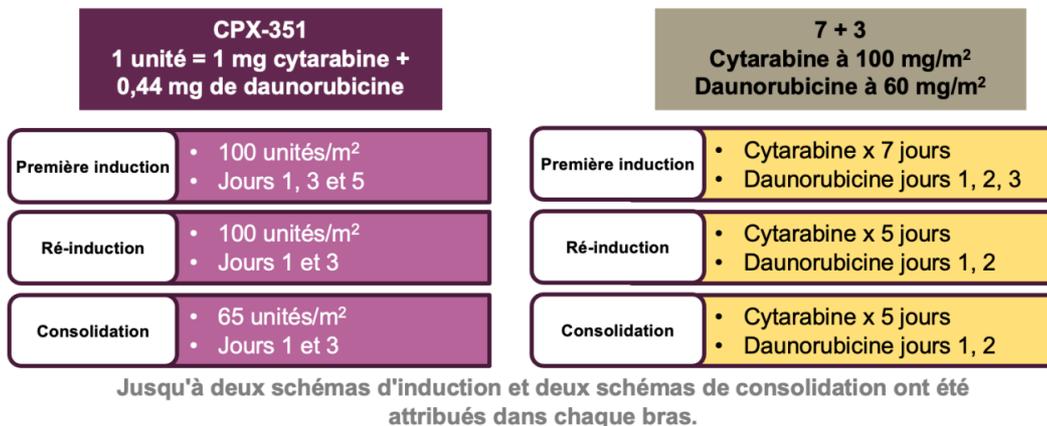
Les patients inclus sont majoritairement de pronostic intermédiaire ou défavorable avec (annexe 5) :

- Dans le bras CPX-351 : 40 patients intermédiaires et 99 patients défavorables, soit 93% des patients du bras CPX-351.
- Dans le bras 7+3 : 41 patients intermédiaires et 100 patients défavorables, soit 95% des patients de ce bras.

Le reste sont des patients de pronostic favorables. Une fois la répartition des patients dans les deux bras de l'étude, ils ont reçu le schéma d'administration suivant (figure 19) : (43)

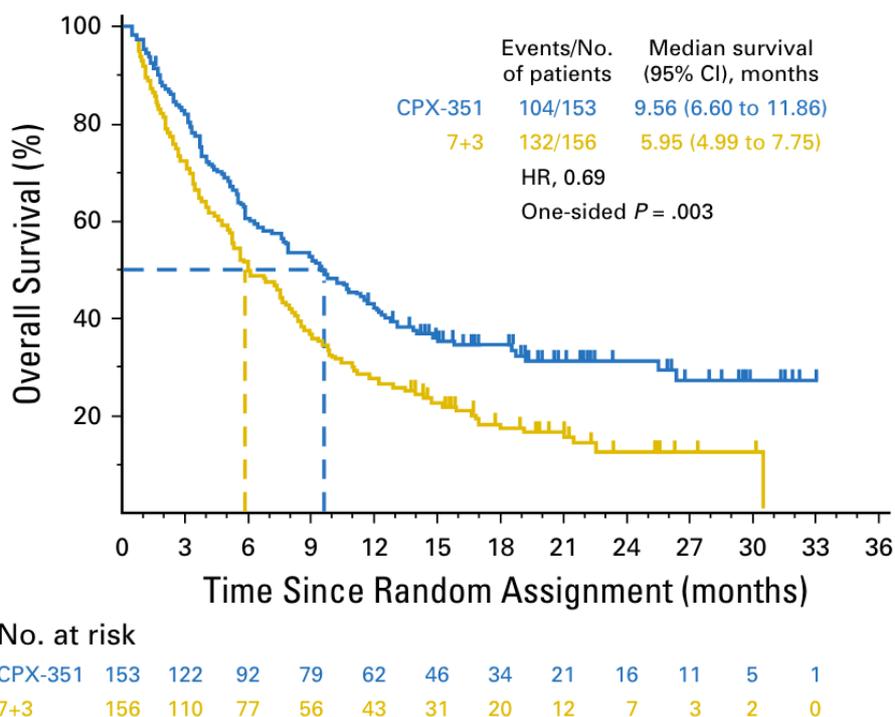
### ADMINISTRATION

Les patients ont été randomisés selon un ratio de 1:1 pour recevoir CPX-351 ou 7+3 (cytarabine + daunorubicine).



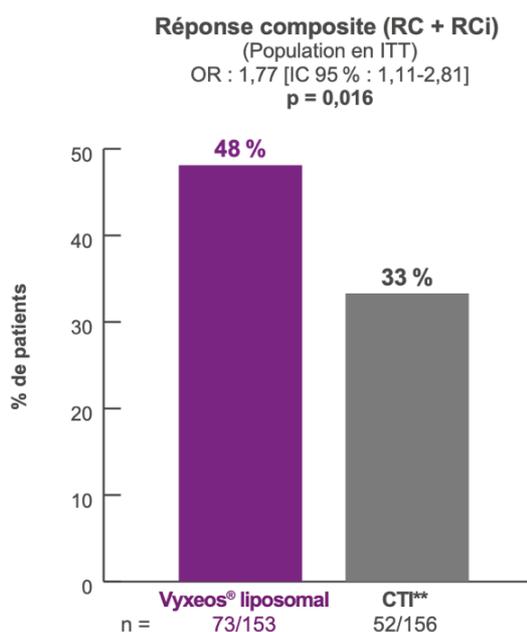
*Figure 19 - Schéma d'administration de l'étude 301 de CPX-351*

CPX-351 a permis d'obtenir une amélioration de la survie globale (avec une survie médiane de 9,56 mois vs 5,95 mois dans le bras 7+3) (figure 20). L'hazard ratio de 0,69 démontre également une réduction du risque de décès de 31%. (43)



*Figure 20 - Évaluation de la survie globale de la population en fonction du temps entre le bras CPX-351 et le bras 7+3*

De plus, plusieurs critères secondaires sont également évalués. Le premier critère secondaire est le taux de réponse complète ou de réponse complète avec récupération hématologique incomplète (RC + RCi). Chez 73 des 153 patients du groupe CPX-351 (48%) et 52 des 156 patients du groupe 7+3 (33%), il est observé une rémission complète ou une rémission complète avec récupération hématologique incomplète. On peut conclure que Vyxeos® liposomal améliore le taux de réponses composites (RC + RCi) par rapport au protocole standard de chimiothérapie (figure 21). (44)



\*\*CTI : 3+7 / 2+5

Figure 21 - Évaluation du taux de réponse complète ou de réponse complète avec récupération hématologique incomplète (Rc + Rci) entre les bras CPX-351 et le bras CTI\*\*

De plus, un autre critère secondaire évalué est la survie sans événement. CPX-351 a permis une amélioration de la survie sans événement (2,53 vs 1,31 mois) (43).

Pour les patients recevant une greffe, la médiane de survie n'est pas atteinte dans le bras CPX-351 contrairement à au bras 7+3 qui l'atteint en 10,25 mois (figure 22). (43)

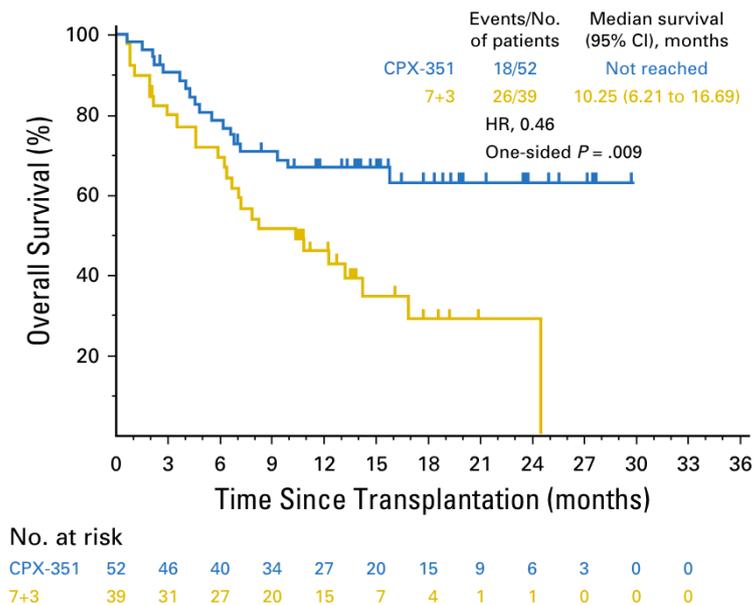


Figure 22 - Évaluation de la survie globale en fonction du temps chez les patients ayant reçus une greffe de CSH

Concernant la tolérance de CPX-351, il a été observé des effets indésirables non hématologiques survenant chez plus de 5% des patients du bras CPX-351 (annexe 6) et comprenant : neutropénie fébrile, pneumonie, hypoxie, sepsis, hypertension, insuffisance respiratoire, fatigue, bactériémie et réduction de la fraction d'éjection. Les effets indésirables de grade 3–5 étaient quant à eux similaires (92% vs 91%) en fréquence et en sévérité dans les deux bras. (43)

Concernant la récupération hématologique complète des patients atteignant une RC ou RCi, elle nécessite un peu plus de temps avec CPX-351 que dans le bras 7+3, que ce soit pour des patients ayant reçu 1 ou 2 inductions (tableau 9). (43)

	NAN ≥ 500/μl		Plaquettes ≥ 50 000/μl	
	CPX-351	7 + 3	CPX-351	7 + 3
<b>Patients recevant 1 induction</b>	n=58	n=34	n=58	n=34
Médiane (jours)	35	29	36,5	29
<b>Patients recevant 2 inductions</b>	n=15	n=18	n=15	n=18
Médiane (jours)	35	28	35	24

Tableau 9 - Nombre nécessaire de jours pour une récupération des polynucléaires neutrophiles (PNN) et des plaquettes entre le bras CPX-351 et le bras 7+3

## 1.4. Données à 5ans

Dans l'étude 301, les patients étaient suivis pendant 5 ans ou jusqu'à leur décès (figure 19). L'objectif est d'évaluer l'efficacité et la tolérance à long terme de CPX-351 par rapport à une association standard de cytarabine et de daunorubicine (7+3) chez des patients âgés de 60 à 75 ans présentant une LAM nouvellement diagnostiquée et de mauvais pronostic. (44)

Le critère principal de cette étude est la survie globale. Dans le bras CPX-351, le taux de survie globale à 5 ans est de 18% dans le bras CPX-351 tandis qu'il n'est que de 8% dans le bras 7+3 (figure 23). (44)

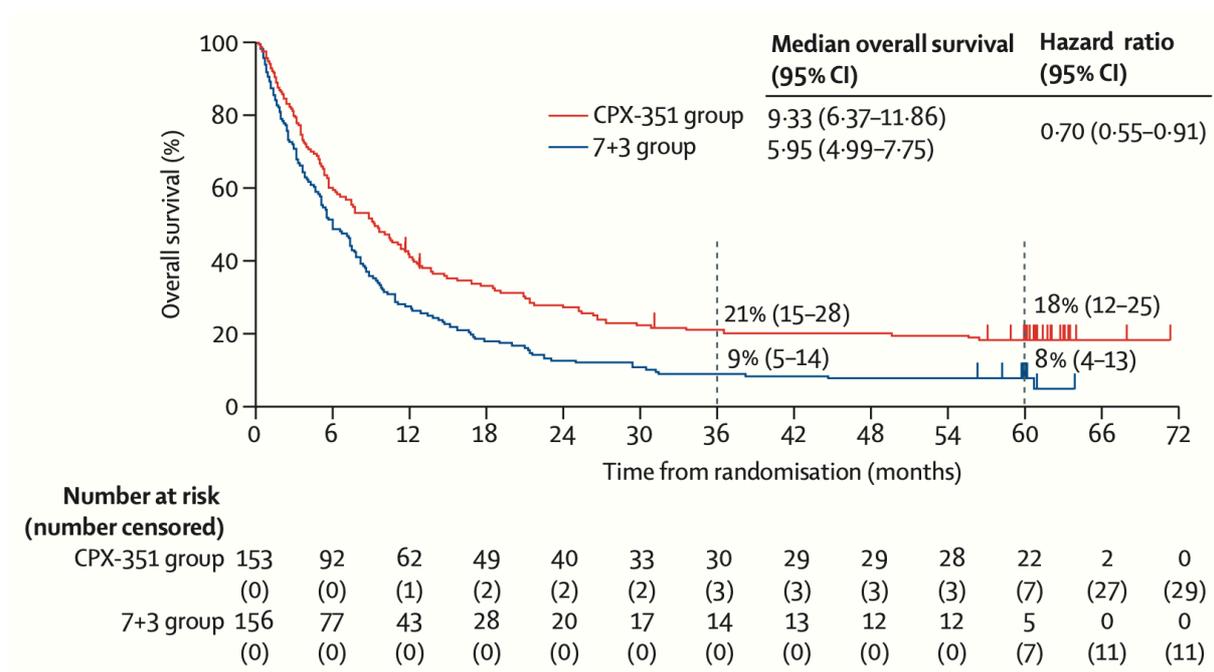


Figure 23 - Taux de survie globale estimé à 5 ans : 18% [IC 95% : 12-25] dans le bras CPX-351 vs. 8% [IC 95% : 4-13] dans le bras 7+3

Concernant le profil de tolérance, aucune donnée supplémentaire concernant les effets indésirables n'a été recueillie durant ce suivi à 5 ans. Toutefois, les causes de décès ont été collectées. En effet, le nombre de décès liés à un effet indésirable était de 17 (14%) dans le bras CPX-351 vs. 19 (14%) dans le bras contrôle.

## 2. Un contexte d'accès singulier

### 2.1. ATU (début ATU, fin de l'ATU)

Avant le décret n°2021-869 du 30 juin 2021 relatif aux autorisations d'accès précoce et compassionnel de certains médicaments, il y avait en place un système d'ATU (Autorisation Temporaire d'Utilisation) et post-ATU. En effet, il s'agissait d'un dispositif mis en place pour une durée d'un an renouvelable permettant la mise à disposition de médicaments n'ayant pas obtenu leur AMM. Ce dispositif était spécifique et requérait plusieurs critères : (54)

- Il fallait que le médicament soit destiné à traiter des maladies graves ou rares.
- L'efficacité et la sécurité d'emploi du médicament étaient présumées sur la base de connaissances scientifiques.
- S'il y avait une absence de traitement approprié disponible sur le marché pour la pathologie désignée.
- Lorsque la mise sous traitement ne pouvait être différée.

Il existait 2 types d'ATU : l'ATU de cohorte et l'ATU nominative (tableau 10).

L'ATU de cohorte est subordonnée à la conclusion entre l'ANSM et l'entreprise d'un **protocole d'utilisation thérapeutique** et de recueil d'information.

	ATU de cohorte	ATU nominative
À destination de	Groupe de patients	Un patient
Demandée par	Laboratoire auprès de l'ANSM	Demande individuelle du médecin auprès de l'ANSM Médecin qui informe le patient de l'absence d'alternative, des risques et contraintes encourus,...
Conditions d'autorisation	S'engager à déposer un dossier d'AMM (dans un délai limité si l'efficacité est fortement présumée au vu des résultats d'essais cliniques)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• S'engager à demander une ATU de cohorte ou une AMM dans un délai déterminé par l'ANSM</li> <li>• Essais cliniques ou demande en cours en France</li> <li>• Encadrement du nombre d'ATU nominatives (seuil)</li> </ul>
Inclusion des patients	Contrôle par le laboratoire du respect des critères d'inclusion des patients	Demande à l'ANSM
Remboursement	100% prise en charge par l'Assurance Maladie*	
Prix	Indemnité librement fixée par le laboratoire en primo inscription Remises rétroactives par rapport au prix net	Compensation nette fixée par le Ministère Remises rétroactives par rapport au prix net

Tableau 10 - Comparaison entre ATU de cohorte et nominative

Vyxeos® liposomal a été disponible via des ATU nominatives à partir de février 2018, puis dans le cadre d'une ATU de cohorte entre avril et septembre 2018. Après l'obtention de son autorisation de mise sur le marché, Vyxeos® liposomal a été pris en charge dans le cadre du

dispositif post-ATU qui permettait aux médicaments précédemment sous ATU une continuité de la prise en charge par l'Assurance Maladie dans l'attente de leur inscription au remboursement.

## 2.2. SMR, ASMR et place dans la stratégie thérapeutique

Vyxeos® liposomal, lors de l'évaluation par la Commission de Transparence, a obtenu un **SMR important** dans le traitement des patients adultes présentant une LAM nouvellement diagnostiquée, secondaire à un traitement (LAM-t) ou une LAM avec anomalies associées aux myélodysplasies (LAM-MRC), uniquement chez les patients âgés de 60 à 75 ans. (67)

La CT considère que Vyxeos® liposomal apporte une **ASMR mineure (IV)** par rapport au traitement de référence soit le protocole de chimiothérapie comportant de la daunorubicine et de la cytarabine en association libre (« 3+7 en induction et « 2+5 » en consolidation). (67)

Dans l'avis de la Commission de Transparence, la place dans la stratégie thérapeutique est rappelée : Vyxeos® liposomal est « *un traitement de première intention uniquement pour les patients âgés de 60 à 75 ans ayant une LAM secondaire à un traitement (LAM-t) ou avec anomalies associées aux myélodysplasies (LAM-MRC) nouvellement diagnostiquée et éligibles à une chimiothérapie d'induction intensive, conformément aux critères d'inclusion de l'étude, à l'exception de la LAM avec mutation FLT3 éligible à un traitement par midostaurine (RYDAPT®) en l'absence de donnée comparative par rapport à celle-ci et au regard du faible nombre de patients inclus dans l'étude pivot exprimant la mutation FLT3 (environ 15%)* ». (67)

La Commission souligne : (67)

- L'absence de donnée comparative versus la stratégie thérapeutique comportant le schéma standard « 3+7 » (association libre de daunorubicine et cytarabine) en induction suivi d'une consolidation par cytarabine, en particulier cytarabine à haute dose (HDAC) dans les LAM de pronostic favorable, utilisée en pratique dans certains centres français.
- Les incertitudes sur l'apport de Vyxeos® liposomal chez les patients non éligibles à une greffe de CSH, seul traitement curatif, au regard de l'étude pivot.
- La fréquence plus élevée d'événements indésirables graves sous Vyxeos® liposomal observés dans les essais cliniques (59% versus 43% avec daunorubicine et cytarabine

en association libre), avec notamment davantage de sepsis ayant mené au décès et davantage d'hémorragies (tous grades) avec Vyxeos® liposomal (74,5% versus 59,6% avec daunorubicine + cytarabine en association libre).

Ainsi, Vyxeos® liposomal était jusqu'en fin 2021 en intra-GHS et non éligible à la liste en sus qui incluait jusqu'en Juillet 2021 les médicaments avec un SMR majeur ou important ainsi qu'une ASMR de niveau I à III. Ainsi tout médicament avec une ASMR IV (mineure) ne pouvait donc être inscrit à la liste en sus car il ne présentait pas un intérêt de santé publique (comparé aux autres traitements déjà présents). (67)

### 2.3. Situation d'accès en France : le constat

Au moment de la publication de l'avis de la Commission de la Transparence en février 2019, les critères d'accès à la liste en sus en vigueur étaient ceux du décret du 24 mars 2016 (voir section 5). Avec une ASMR IV accordée par la Commission de la Transparence et en l'absence d'inscription des comparateurs pertinents sur la liste en sus, Vyxeos® liposomal n'était pas éligible à une inscription sur la liste en sus. L'agrément aux collectivités a été publié au JO du 11 avril 2019 et la prise en charge au titre du dispositif post-ATU a alors pris fin.

En l'absence d'inscription sur la liste en sus, le traitement par Vyxeos® liposomal ne peut être financé que dans le cadre du tarif GHS, au titre de la T2A. Or s'agissant d'un médicament innovant, le coût du traitement dépasse le ratio de 30% normalement dévolu aux traitements médicamenteux au sein du tarif GHS. Il en résulte que l'utilisation de Vyxeos® liposomal par les établissements de santé engendre un surcoût par rapport au forfait GHS (ce dernier étant remboursé par l'assurance maladie).

Pour cette raison, un nombre limité d'établissements de santé ont initialement référencé et utilisé ce médicament.

## 2.4. Génération de données médico-économiques à destination des établissements de santé

Face à ce constant d'accès limité du traitement à l'hôpital, une analyse d'impact budgétaire a été conduite par le laboratoire afin d'apporter des arguments médico-économiques en faveur de l'utilisation du traitement par les établissements de santé.

Un modèle d'impact budgétaire (MIB) a été développé afin de comparer Vyxeos® liposomal à une CTI conventionnelle soit daunorubicine et cytarabine libre (3+7). Le MIB a suivi une cohorte dynamique entrant le modèle chaque année sur un horizon temporel de 3 ans. Les données du PMSI (Programme de Médicalisation des Systèmes d'information) ont été utilisées pour évaluer les coûts et revenus liés aux interventions et au parcours du patient (induction, consolidation et transplantation de cellules souches hématopoïétiques). L'ensemble des coûts et revenus ont été évalués du point de vue de l'hôpital. L'ensemble des paramètres cliniques pertinents (population cible et stratégie thérapeutique) sont modifiables afin de pouvoir adapter le modèle au niveau de chaque hôpital. Les données cliniques du modèle sont basées sur l'étude pivot 301 et les données en vie réelle. (68)

Les résultats montrent que l'utilisation de Vyxeos® liposomal augmente les coûts totaux (+36%) et les revenus totaux (+ 10%) pour les hôpitaux. Le surcoût est principalement tiré par le coût d'acquisition de Vyxeos® liposomal. L'augmentation de revenus est principalement tirée par les revenus de la greffe (forfait greffe). L'utilisation de Vyxeos® liposomal permet à un plus grand nombre de patients de bénéficier d'une greffe comparativement au régime 7+3, ce qui génère davantage de revenus liés à la greffe (+ 31%) pour les hôpitaux. (68)

Cette analyse d'impact budgétaire a mis en évidence qu'une partie du coût d'acquisition de Vyxeos® liposomal pouvait être contrebalancé par les revenus additionnels générés par la greffe de cellules souches hématopoïétiques, ce qui rend améliorée l'accessibilité financière pour les établissements de santé.

## 2.5. Résultats

L'analyse d'impact budgétaire a été utilisée par les délégués hospitaliers dans leurs discussions avec les médecins et pharmaciens hospitaliers en vue du référencement et de l'utilisation de Vyxeos® liposomal. Le modèle a permis de démontrer que bien que le coût d'acquisition du traitement soit supérieur au tarif GHS, une partie de ce surcoût pouvait être compensé par les revenus liés à la greffe.

Tenant compte de ces résultats, certains établissements hospitaliers qui auparavant ne souhaitaient pas référencer le traitement du fait de la non-inscription sur la liste en sus ont accepté de le référencer et de l'utiliser dans une population restreinte de patients, à savoir ceux ayant d'emblée un projet de greffe.

## 2.6. Et Maintenant ?

Jusqu'à fin 2021, certains médicaments ayant une ASMR IV dont Vyxeos® liposomal ne pouvaient pas accéder à la liste en sus. On avait alors une inéquité d'accès à ces médicaments sur le territoire, selon que les établissements de santé aient ou non la capacité et la volonté de prendre en charge le traitement sur leur budget. Lors de la réunion du CSIS 2021 qui s'est tenu le 29 Juin 2021, Emmanuel Macron a présenté les principaux projets, objectifs et mesures pris pour l'avenir du secteur des industries de santé. Une des mesures prise a été d'améliorer l'accès à l'innovation en élargissant les critères d'accès à la liste en sus à toutes les ASMR IV. Cela va donc venir résoudre cette problématique d'accès aux médicaments innovants. (69)

Avec le nouveau décret concernant l'accès à la liste en sus, Vyxeos® liposomal est désormais éligible à celle-ci. Une demande d'inscription sur la liste en sus a été déposée auprès de la DGOS. La négociation du prix du médicament est en cours avec le CEPS. A l'issue de la négociation, l'inscription de Vyxeos® liposomal sur la liste en sus et son prix seront publiés au Journal Officiel. Les établissements de santé seront alors intégralement remboursés du coût d'acquisition du médicament par l'Assurance maladie, en remplacement de la situation actuelle de financement au sein du forfait GHS qui engendre un déficit pour le budget de l'établissement. Il s'agit d'une décision forte mais qui rentre dans notre politique santé d'une égalité de soin et d'accès aux soins pour tous.

## **CONCLUSION – OUVERTURE :**

En France, environ 3500 nouveaux cas de LAM sont diagnostiqués, par an, avec un âge médian au diagnostic de 69 ans chez l'homme et 72 chez la femme. Parmi ces cas, plus d'un patient sur 4 est de mauvais pronostic. (4)

Malgré l'amélioration de la prise en charge, le taux de mortalité des LAM est aujourd'hui en augmentation et cela en raison du vieillissement de la population. (4)

Cependant, l'apparition de nouveaux traitements innovants permet une meilleure prise en charge des patients, par exemple avec les thérapies ciblées, en faisant du cas par cas en fonction des caractéristiques de la pathologie.

Toutefois, l'accès à l'innovation n'est pas toujours chose facile et cela a été le cas de certains médicaments et en particulier Vyxeos® liposomal. En effet, jusqu'à la fin 2021, les médicaments ayant une ASMR IV et un SMR important comme Vyxeos® liposomal n'ont pu accéder à la liste en sus. Ainsi, cela a créé une inégalité d'accès pour ces médicaments sur le territoire français, notamment entre les établissements de santé ayant la capacité de prendre sur leur budget pour permettre l'accès au traitement versus les établissements de santé n'ayant pas cette capacité.

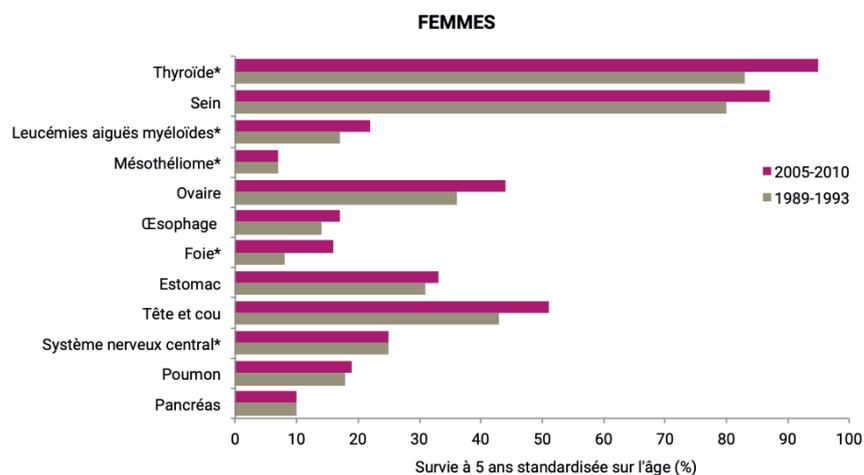
Néanmoins, le nouveau décret du 9 décembre 2021 élargit les modalités d'accès à la liste en sus et permet à Vyxeos® liposomal d'être éligible à cette liste et ainsi être remboursé. De ce fait, le budget respectif de chaque hôpital ne sera plus impacté et ainsi la barrière jusqu'ici présente par faute budgétaire est levée, ne freinant plus l'accès à ces traitements innovants. Il n'y aura plus de différence entre les hôpitaux pouvant prendre en charge le traitement de ceux ne le pouvant pas. Tous les patients éligibles au traitement pourront ainsi bénéficier du traitement optimal en fonction de la situation et ne pas être contraints par des restrictions budgétaires.

Par conséquent, la thérapie innovante Vyxeos® liposomal tout comme d'autres molécules innovantes vont pouvoir être utilisées et ce, sans contrainte budgétaire pour l'hôpital.

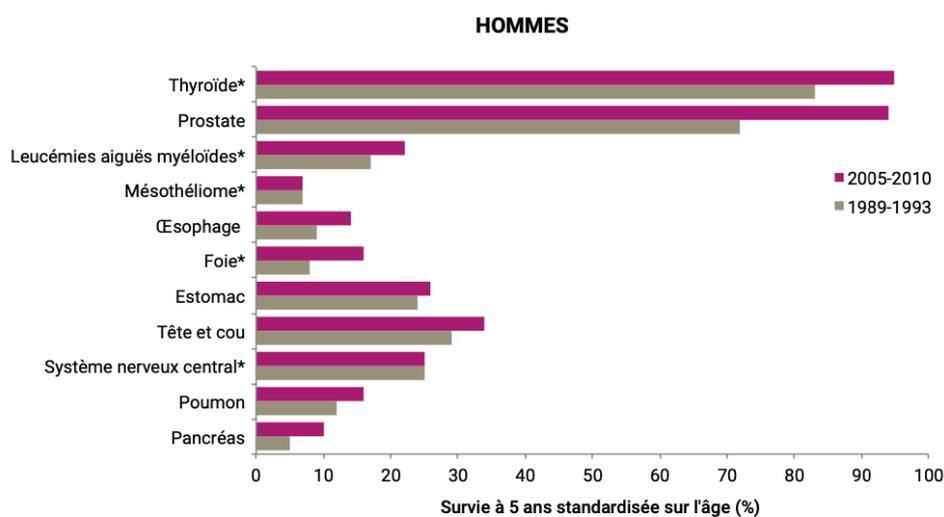
# ANNEXES

Annexe 1 - Diagramme représentant l'évolution de la survie nette à 5 ans standardisée sur l'âge pour quelques localisations cancéreuses entre les périodes 1989-1993 et 2005-2010 chez les femmes en France métropolitaine

(\* : survie estimée globalement pour les hommes et les femmes)



Annexe 2 - Diagramme représentant l'évolution de la survie nette à 5 ans standardisée sur l'âge pour quelques localisations cancéreuses entre les périodes 1989-1993 et 2005-2010 chez les hommes en France métropolitaine



**Tableau 1 - Classification OMS 2016 des sous-types de LAM (6, 10).**

<p><b>LAM avec anomalies génétiques récurrentes</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• LAM avec t(8;21)(q22;q22) ; <i>RUNX1-RUNX1T1</i></li> <li>• LAM avec inv(16)(p13.1q22) ou t(16;16)(p13.1;q22)</li> <li>• LAP avec t(15;17)(q22;q23) ; <i>MLL3-KMT2A (MLL)</i></li> <li>• LAM avec t(6;9)(p23;q34) ; <i>DEK-NUP214</i></li> <li>• LAM avec inv(3)(q21q26.2) ou t(3;3)(q21;q26.2) ; <i>GATA2, MECOM</i></li> <li>• LAM (mégacaryoblastique) avec t(1;22)(p13;q13) ; <i>RBM15-MKL1</i></li> <li>• LAM avec mutation <i>NPM1</i></li> <li>• LAM avec mutation bi-allélique <i>CEBPA</i></li> <li>• Entités provisoires :             <ul style="list-style-type: none"> <li>- LAM avec <i>BCR-ABL</i></li> <li>- LAM avec mutation <i>RUNX1</i></li> </ul> </li> </ul>
<p><b>LAM avec anomalies associées aux syndromes myélodysplasiques (AML-MRC)</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Avec antécédent de syndrome myélodysplasique (SMD) ou de syndrome myéloprolifératif (SMP)</li> <li>• Présentant une dysplasie sur plus de 50 % des cellules d'au moins deux lignées myéloïdes</li> <li>• Anomalies cytogénétiques de syndrome myélodysplasique sans antécédent :             <ul style="list-style-type: none"> <li>- anomalies déséquilibrées 7/del(7q), del(5q)/t(5q), i(17q)/t(17p) 13/del(13q), del(11q), del(12p)/t(12p), idic(X)(q13)</li> <li>- anomalies équilibrées t(11;16)(q23.3;p13.3), t(3;21)(q26.2;q22.1) t(1;3)(p36.3;q21.2), t(2;11)(p21;q23.3) t(5;12)(q32;p13.2), t(5;7)(q32;q11.2) t(5;17)(q32;p13.2), t(5;10)(q32;q21.2) t(3;5)(q25.3;q35.1)</li> </ul> </li> </ul>

<p><b>Néoplasies myéloïdes post-chimiothérapie ou radiothérapie</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• t-AML</li> <li>• t-MDS, t-MDS/MNP</li> </ul>
<p><b>Les LAM sans spécification particulière (AML NOS)</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• LAM avec différenciation minimale</li> <li>• LAM sans maturation</li> <li>• LAM avec maturation</li> <li>• LA myélomonocytaire</li> <li>• LA monocytaire/monoblastique</li> <li>• LA érythroïde pure, érythroleucémie</li> <li>• LA mégacaryoblastique</li> <li>• LA à composante basophile</li> <li>• Panmyélose avec myélofibrose (APMF)</li> </ul>
<p><b>Sarcome granulocytaire</b></p>	
<p><b>Proliférations myéloïdes associées au syndrome de Down (trisomie 21 constitutionnelle)</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Myélopoïèse anormale transitoire</li> <li>• LAM associée au syndrome de Down</li> </ul>

**Table 1. AML and related neoplasms and acute leukemias of ambiguous lineage**

<b>AML and related neoplasms</b>
<b>AML with recurrent genetic abnormalities (requiring ≥10% blasts in BM or PB)<sup>a</sup></b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• APL with t(15;17)(q24.1;q21.2)/PML::RARA<sup>b</sup></li> <li>• AML with t(8;21)(q22;q22.1)/RUNX1::RUNX1T1</li> <li>• AML with inv(16)(p13.1;q22) or t(16;16)(p13.1;q22)/CBFB::MYH11</li> <li>• AML with t(9;11)(p21.3;q23.3)/MLLT3::KMT2A<sup>c</sup></li> <li>• AML with t(6;9)(p22.3;q34.1)/DEK::NUP214</li> <li>• AML with inv(3)(q21.3q26.2) or t(3;3)(q21.3;q26.2)/GATA2, MECOM(EVI1)<sup>d</sup></li> <li>• AML with other rare recurring translocations<sup>e</sup></li> <li>• AML with mutated NPM1</li> <li>• AML with in-frame bZIP mutated CEBPA<sup>f</sup></li> <li>• AML with t(9;22)(q34.1;q11.2)/BCR::ABL1<sup>g</sup></li> </ul>
<b>Categories designated AML (if ≥20% blasts in BM or PB) or MDS/AML (if 10-19% blasts in BM or PB)</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• AML with mutated TP53<sup>g</sup></li> <li>• AML with myelodysplasia-related gene mutations Defined by mutations in ASXL1, BCOR, EZH2, RUNX1, SF3B1, SRSF2, STAG2, U2AF1, or ZRSR2</li> <li>• AML with myelodysplasia-related cytogenetic abnormalities<sup>h</sup></li> <li>• AML not otherwise specified (NOS)</li> </ul>
<b>Myeloid sarcoma</b>
<b>Myeloid proliferations related to Down Syndrome</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Transient abnormal myelopoiesis associated with Down syndrome</li> <li>• Myeloid leukemia associated with Down syndrome</li> </ul>
<b>Blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm</b>
<b>Acute leukemias of ambiguous lineage</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Acute undifferentiated leukemia</li> <li>• MPAL with t(9;22)(q34.1;q11.2)/BCR::ABL1</li> <li>• MPAL with t(v;11q23.3)/KMT2A rearranged</li> <li>• MPAL, B/myeloid, not otherwise specified</li> <li>• MPAL, T/myeloid, not otherwise specified</li> </ul>

Annexe 5 - Caractéristiques des patients de l'étude de phase III de CPX-351

		<b>CPX-351 n = 153 (%)</b>	<b>7+3 n = 156 (%)</b>
Sexe	Masculin	94 (61,4)	96 (61,5)
Ethnie	Caucasienne	128 (83,7)	134 (89,1)
Âge	≥70 ans	57 (37,3)	54 (34,6)
	Médiane	68	68
ECOG	0-1	138 (90,2)	134 (85,9)
	2	15 (9,8)	22 (14,1)
Risque cytogénétique défini par NCCN	Favorable	7 (4,6)	5 (3,2)
	Intermédiaire	64 (41,8)	58 (37,8)
	Défavorable	72 (47,1)	83 (53,2)
	Inconnu	10 (6,5)	10 (6,4)
		<b>N=149 (%)</b>	<b>N= 148 (%)</b>
Risque pronostic selon ELN 2017 <sup>2</sup>	Favorable	10 (7)	7 (5)
	Intermédiaire	40 (27)	41 (28)
	Défavorable	99 (66)	100 (68)
<b>Stratification:</b>			
LAM liée à un traitement		30 (19,6)	33 (21,2)
LAM post SMD (préalablement traitée par AHM)		50 (32,7)	55 (35,3)
LAM post SMD (non préalablement traitée par AHM)		21 (13,7)	19 (12,2)
LAM post LMMC		11 (7,2)	12 (7,7)
LAM <i>de novo</i> avec caryotype de type SMD		41 (26,8)	37 (23,7)

Données issues de : Prebet T et al, poster présenté à la SFH 2021 (poster n°P57)

<b>Classe de systèmes d'organes</b>	<b>EI/Fréquence (%)</b>	<b>EI de grades 3 à 5/Fréquence (%)</b>
<b>Infections et infestations</b>	<b>Très fréquent</b> Infection (78,1)	<b>Très fréquent</b> Infection (58,7)
<b>Affections hématologiques et du système lymphatique</b>	<b>Très fréquent</b> Neutropénie fébrile (63,5)  <b>Fréquent</b> Thrombopénie (4,5) Neutropénie (3,7) Anémie (3,2)	<b>Très fréquent</b> Neutropénie fébrile (62,4)  <b>Fréquent</b> Thrombopénie (3,7) Neutropénie (3,5) Anémie (2,1)
<b>Affections du système immunitaire</b>	<b>Très fréquent</b> Hypersensibilité (y compris rash) (66,9)	<b>Fréquent</b> Hypersensibilité (y compris rash) (9,1)
<b>Troubles du métabolisme et de la nutrition</b>	<b>Fréquent</b> Syndrome de lyse tumorale (7,5)	<b>Fréquent</b> Syndrome de lyse tumorale (2,7)
<b>Affections psychiatriques</b>	<b>Très fréquent</b> Troubles du sommeil (25,1) Anxiété (17,3) Délire (15,5)	<b>Fréquent</b> Délire (2,4)  <b>Peu fréquent</b> Troubles du sommeil (0,5)
<b>Affections du système nerveux</b>	<b>Très fréquent</b> Céphalées (32,3) Sensations vertigineuses (23,2)	<b>Fréquent</b> Céphalées (1,1)  <b>Peu fréquent</b> Sensations vertigineuses (0,8)
<b>Affections oculaires</b>	<b>Très fréquent</b> Troubles visuels (10,4)	<b>Peu fréquent</b> Troubles visuels (0,3)
<b>Affections cardiaques</b>	<b>Très fréquent</b> Cardiotoxicité (72) Arythmies <sup>a</sup> (30,4) Douleur thoracique (17,6)	<b>Très fréquent</b> Cardiotoxicité (18,7)  <b>Fréquent</b> Arythmies <sup>a</sup> (4,3) Douleur thoracique (1,9)

Classe de systèmes d'organes	EI/Fréquence (%)	EI de grades 3 à 5/Fréquence (%)
<b>Affections vasculaires</b>	<b><u>Très fréquent</u></b> Hémorragie (69,1) Hypotension (23,7) Hypertension (17,3)	<b><u>Très fréquent</u></b> Hémorragie (13,1)  <b><u>Fréquent</u></b> Hypertension (6,9) Hypotension (4,5)
<b>Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales</b>	<b><u>Très fréquent</u></b> Dyspnée (36,5) Toux (33,9) Épanchement pleural (13,9)	<b><u>Très fréquent</u></b> Dyspnée (13,1)  <b><u>Peu fréquent</u></b> Épanchement pleural (0,8)
<b>Affections gastro-intestinales</b>	<b><u>Très fréquent</u></b> Nausées (51,7) Diarrhée/colite (49,9) Mucite (49,9) Constipation (42,7) Douleurs abdominales (36,3) Diminution de l'appétit (33,9) Vomissements (27,7)  <b><u>Fréquent</u></b> Dyspepsie (9,6)	<b><u>Fréquent</u></b> Diarrhée/colite (6,1) Douleurs abdominales (2,9) Mucite (2,1) Diminution de l'appétit (1,6) Constipation (1,1) Nausées (1,1)  <b><u>Peu fréquent</u></b> Dyspepsie (0,5) Vomissements (0,3)
<b>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</b>	<b><u>Très fréquent</u></b> Prurit (17,3) Hyperhidrose (10,1)  <b><u>Fréquent</u></b> Sueurs nocturnes (8,3) Alopécie (3,2)  <b><u>Peu fréquent</u></b> Syndrome d'érythrodysesthésie palmo-plantaire (0,8)	<b><u>Peu fréquent</u></b> Hyperhidrose (0,3)
<b>Affections musculo-squelettiques et du tissu conjonctif</b>	<b><u>Très fréquent</u></b> Douleurs musculo-squelettiques (44,5)	<b><u>Fréquent</u></b> Douleurs musculo-squelettiques (5,1)
<b>Affections du rein et des voies urinaires</b>	<b><u>Très fréquent</u></b> Insuffisance rénale (10,4)	<b><u>Fréquent</u></b> Insuffisance rénale (6,4)
<b>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</b>	<b><u>Très fréquent</u></b> Œdème (52,3) Fatigue (46,4) Frissons (31,2) Pyrexie (29,6)	<b><u>Très fréquent</u></b> Fatigue (10,4)  <b><u>Fréquent</u></b> Pyrexie (3,2) Œdème (2,73)  <b><u>Peu fréquent</u></b> Frissons (0,3)

<sup>a</sup> Les termes du groupe arythmies incluent : fibrillation auriculaire, bradycardie et tachycardie ; cette dernière était l'arythmie la plus fréquemment rapportée.

## REFERENCES

1. Qu'est-ce qu'une innovation ? [Internet]. Les débats publics de l'IPC. [cité 25 sept 2022]. Disponible sur: <https://www.lesdebatspublicsdelipc.com/les-debats/cout-medicaments-innovants/preambule-cout-medicaments-innovants/definition-innovation/>
2. La liste en sus - Ministère de la Santé et de la Prévention [Internet]. [cité 25 sept 2022]. Disponible sur: [https://solidarites-sante.gouv.fr/soins-et-maladies/medicaments/professionnels-de-sante/autorisation-de-mise-sur-le-marche/la-liste-en-sus/?TSPD\\_101\\_R0=087dc22938ab2000ea790e0686b71c8b93ae799f8966ac36e5092d2f1d0ee942702f593d300e77b108401de68114300008a675a53822b49917cafd13f644d41d42347a62db16285b97311a34b528495ece836fa40d2c9512b5a40c9716874b9f](https://solidarites-sante.gouv.fr/soins-et-maladies/medicaments/professionnels-de-sante/autorisation-de-mise-sur-le-marche/la-liste-en-sus/?TSPD_101_R0=087dc22938ab2000ea790e0686b71c8b93ae799f8966ac36e5092d2f1d0ee942702f593d300e77b108401de68114300008a675a53822b49917cafd13f644d41d42347a62db16285b97311a34b528495ece836fa40d2c9512b5a40c9716874b9f)
3. InfoCancer - ARCAGY - GINECO - Localisations - Hémopathies malignes (cancers du sang) Leucémies aiguës (LAL & LAM) - L'épidémiologie [Internet]. [cité 25 sept 2022]. Disponible sur: <http://www.arcagy.org/infocancer/localisations/hemopathies-malignes-cancers-du-sang/leucemies-aigues/maladies/avant-propos.html/>
4. Sandra Le Guyader-Peyrou, Gautier Defossez, Emmanuelle Dantony, et al. INCa - Estimations nationales de l'incidence et de la mortalité par cancer en France métropolitaine entre 1990 et 2018 - Hémopathies malignes : Étude à partir des registres des cancers du réseau Francim [Internet]. [cité 6 juin 2022]. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/import/estimations-nationales-de-l-incidence-et-de-la-mortalite-par-cancer-en-france-metropolitaine-entre-1990-et-2018-hemopathies-malignes-etude-a-pa>
5. INCa - Qu'est-ce qu'un cancer ? - Comprendre, prévenir, dépister [Internet]. [cité 6 juin 2022]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Comprendre-prevenir-depister/Qu-est-ce-qu-un-cancer>
6. Groupe Hospitalier Paris Saint Joseph - Myélogramme et biopsie ostéo-médullaire [Internet]. [cité 11 juin 2022]. Disponible sur: <https://www.hpsj.fr/wp-content/uploads/2020/02/FICHE-my%C3%A9logramme-et-biopsie-ost%C3%A9o-m%C3%A9dullaire.pdf>
7. La leucémie [Internet]. Ligue contre le cancer. [cité 4 juin 2022]. Disponible sur: [https://www.ligue-cancer.net/article/26106\\_leucemie](https://www.ligue-cancer.net/article/26106_leucemie)
8. Lee S. Le sang et la moelle osseuse [Internet]. Société canadienne du cancer. [cité 12 juin 2022]. Disponible sur: <https://cancer.ca/fr/cancer-information/what-is-cancer/blood-and-bone-marrow>
9. Dr. Chantal KOHLER. Les cellules sanguines. Support de cours présenté à; 2010 2011; Collège universitaire et hospitalier des histologistes, embryologistes, cytologistes et cytogénéticiens (CHEC).
10. INCa - Survie des personnes atteintes de cancer en France métropolitaine 1989-2013 - Étude à partir des registres des cancers du réseau Francim - Partie 2 - Hémopathies malignes - Synthèse [Internet]. [cité 18 août 2022]. Disponible sur: [https://www.e-cancer.fr/content/download/140607/1746496/file/Synthèse%20-%20Survie-des-personnes-atteintes-de-cancer-France-metropolitaine-1989-2013-tumeurs-solides\\_2016.pdf](https://www.e-cancer.fr/content/download/140607/1746496/file/Synthèse%20-%20Survie-des-personnes-atteintes-de-cancer-France-metropolitaine-1989-2013-tumeurs-solides_2016.pdf)
11. INCa - Les cancers en France - Édition 2015 [Internet]. [cité 6 juin 2022]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/content/download/148692/1867381/file/Les-cancers-en-France-edition-2015.pdf>
12. HAS. Leucémies aiguës de l'adulte. Guide affection de longue durée. 2011. [Internet]. [cité 6 juin 2022]. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2012-02/ald\\_30\\_gm\\_leucemies\\_aigues\\_adulte\\_web.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2012-02/ald_30_gm_leucemies_aigues_adulte_web.pdf)

13. INCa - Facteurs de risque - Qu'est-ce qu'un cancer ? [Internet]. [cité 4 juin 2022]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Comprendre-prevenir-depister/Qu-est-ce-qu-un-cancer/Facteurs-de-risque>
14. Deschler B, Lübbert M. Acute myeloid leukemia: Epidemiology and etiology. *Cancer*. 2006;107(9):2099-107.
15. Leone G, Pagano L, Ben-Yehuda D, Voso MT. Therapy-related leukemia and myelodysplasia: susceptibility and incidence. *Haematologica*. oct 2007;92(10):1389-98.
16. Howard MR, et al. *Hématologie*. Elsevier, Paris, 2004.
17. Laboratoire d'Hématologie Cellulaire du CHU d'Angers [Internet]. [cité 6 juin 2022]. Disponible sur: <https://www.hematocell.fr/index.php/enseignement-de-lhematologie-cellulaire/hematologie-et-pathologie-generale/28-leucemies-aigues-myeloides>
18. Duployez N, *Hématologie*. De Boeck, Louvain-La-Neuve, 2015.
19. ANAES - Lecture critique de l'hémogramme : valeurs seuils à reconnaître comme probablement pathologiques et principales variations non pathologiques [Internet]. [cité 6 juin 2022]. Disponible sur: <https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/Hemogram.pdf> ANAES - Lecture critique de l'hémogramme.pdf.
20. A. Charpentier, A. Renneville. Prise en charge et pronostic des LAM de l'adulte [Internet]. [cité 11 juin 2022]. Disponible sur: [https://collegebvh.org/system/files/fichiers/document/fichiers/h11-lam\\_partie\\_1\\_prise\\_en\\_charge\\_pronostic\\_a\\_charpentier.pdf](https://collegebvh.org/system/files/fichiers/document/fichiers/h11-lam_partie_1_prise_en_charge_pronostic_a_charpentier.pdf)
21. H. Merle-Béral, M. Le Garff-Tavernier. Immunophénotypage des hémopathies malignes par cytométrie de flux [Internet]. EM-Consulte. [cité 11 juin 2022]. Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/article/182927/immunophenotypage-des-hemopathies-malignes-par-cyt>
22. Biomnis. Immunophenotypage : technique et applications en biologie. [Internet]. [cité 11 juin 2022]. Disponible sur : <https://www.eurofins-biomnis.com/wp-content/uploads/2015/12/43-Focus-Immunophenotypage-Biomnis.pdf>
23. Luquet I, Bidet A, Cucchini W, Lafage-Pochitaloff M, Mozziconacci MJ, Terré C. Cytogenetics in the management of acute myeloid leukemia: an update by the Groupe francophone de cytogénétique hématologique (GFCH). *Ann Biol Clin (Paris)*. sept 2016;74(5):535-46.
24. Siavellis DJ, Braun PT. Les leucémies aiguës myéloïdes (LAM). *Mise Au Point*. 2022;14:11.
25. Eurofins Biomnis [Internet]. Eurofins Biomnis. [cité 29 juin 2022]. Disponible sur: <https://www.eurofins-biomnis.com/services/referentiel-des-examens/page/MYSLA/?r=7#>
26. Séquençage nouvelle génération (NGS) Clinisciences [Internet]. [cité 29 juin 2022]. Disponible sur: <https://www.clinisciences.com/achat/cat-sequencage-nouvelle-generation-3452.html>
27. Bennett JM, Catovsky D, Daniel MT, Flandrin G, Galton DA, Gralnick HR, et al. Proposals for the classification of the acute leukaemias. French-American-British (FAB) co-operative group. *Br J Haematol*. août 1976;33(4):451-8.
28. Vardiman JW, Thiele J, Arber DA, Brunning RD, Borowitz MJ, Porwit A, et al. The 2008 revision of the World Health Organization (WHO) classification of myeloid neoplasms and acute leukemia: rationale and important changes. *Blood*. 30 juill 2009;114(5):937-51.

29. Arber DA, Orazi A, Hasserjian RP, Borowitz MJ, Calvo KR, Kvasnicka HM, et al. International Consensus Classification of Myeloid Neoplasms and Acute Leukemias: integrating morphologic, clinical, and genomic data. *Blood*. 15 sept 2022;140(11):1200-28.
30. Chaquin M, Mickael Chaquin. *Hemato - Diagnostic et classification des LAM*. *Int J Hematol*. mars 2013;03(1):165-74.
31. Swerdlow S, Campo E et al. *WHO Classification of Tumors of Haematopoietic and Lymphoid Tissues*, 2017, Lyon, France : IARC, 4e édition. pp:150-2.
32. Weinberg OK, Seetharam M, Ren L, Seo K, Ma L, Merker JD, et al. Clinical characterization of acute myeloid leukemia with myelodysplasia-related changes as defined by the 2008 WHO classification system. *Blood*. 26 févr 2009;113(9):1906-8.
33. Döhner H, Wei AH, Appelbaum FR, Craddock C, DiNardo CD, Dombret H, et al. Diagnosis and Management of AML in Adults: 2022 ELN Recommendations from an International Expert Panel. *Blood*. 7 juill 2022;blood.2022016867.
34. Vyxeos® liposomal - Résumé des caractéristiques du produit. [cité 27 sept 2022]. Disponible sur: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/vyxeos-liposomal-epar-product-information\\_fr.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/vyxeos-liposomal-epar-product-information_fr.pdf)
35. Creutzig U, Büchner T, Sauerland MC, Zimmermann M, Reinhardt D, Döhner H, et al. Significance of age in acute myeloid leukemia patients younger than 30 years. *Cancer*. 2008;112(3):562-71.
36. Creutzig U, Zimmermann M, Ritter J, Henze G, Graf N, Löffler H, et al. Definition of a standard-risk group in children with AML. *Br J Haematol*. mars 1999;104(3):630-9.
37. Döhner H, Estey E, Grimwade D, Amadori S, Appelbaum FR, Büchner T, et al. Diagnosis and management of AML in adults: 2017 ELN recommendations from an international expert panel. *Blood*. 26 janv 2017;129(4):424-47.
38. Essai clinique cancer Sang - Hématologie/Leucémies aiguës, Sang - Hématologie/Syndromes myélodysplasiques (SMD) ouvert aux inclusions [Internet]. [cité 16 sept 2022]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Professionnels-de-sante/Le-registre-des-essais-cliniques/Le-registre-des-essais-cliniques/Etudes-cliniques/Etude-HOVON-156-AML-etude-de-phase-3-randomisee-comparant-le-gilteritinib-a-la-midostaurine-en-association-avec-un-traitement-d-induction-et-de-consolidation-suivie-d-un-traitement-d-entretien-d-un-an-chez-des-patients-nouvellement-diagnostiques-ayant>
39. Essai clinique cancer Sang - Hématologie/Leucémies aiguës ouvert aux inclusions [Internet]. [cité 24 sept 2022]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Professionnels-de-sante/Le-registre-des-essais-cliniques/Le-registre-des-essais-cliniques/Etudes-cliniques/Etude-BIG-1-etude-de-phase-3-randomisee-comparant-l-idarubicine-a-forte-dose-a-la-daunorubicine-a-l-induction-la-cytarabine-a-haute-dose-et-a-dose-intermediaire-en-consolidation-et-enfin-le-mycophenolate-mofetil-a-la-prophylaxie-standard-dans-la-preve>
40. Pigneux A, Harousseau JL, Witz F, Sauvezie M, Bene MC, Luquet I, et al. Addition of Lomustine to Idarubicin and Cytarabine Improves the Outcome of Elderly Patients With De Novo Acute Myeloid Leukemia: A Report From the GOELAMS. *J Clin Oncol* [Internet]. 17 mai 2010 [cité 13 sept 2022]; Disponible sur: <https://ascopubs.org/doi/pdf/10.1200/JCO.2009.26.4648>
41. Largeaud L, Cornillet-Lefebvre P, Hamel JF, Dumas PY, Prade N, Dufrechou S, et al. Lomustine is beneficial to older AML with ELN2017 adverse risk profile and intermediate karyotype: a FILO study. *Leukemia*. mai 2021;35(5):1291-300.

42. Burnett AK, Russell NH, Hills RK, Kell J, Freeman S, Kjeldsen L, et al. Addition of gemtuzumab ozogamicin to induction chemotherapy improves survival in older patients with acute myeloid leukemia. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 10 nov 2012;30(32):3924-31.
43. Lancet JE, Uy GL, Cortes JE, Newell LF, Lin TL, Ritchie EK, et al. CPX-351 (cytarabine and daunorubicin) Liposome for Injection Versus Conventional Cytarabine Plus Daunorubicin in Older Patients With Newly Diagnosed Secondary Acute Myeloid Leukemia. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 10 sept 2018;36(26):2684-92.
44. Lancet JE, Uy GL, Newell LF, Lin TL, Ritchie EK, Stuart RK, et al. CPX-351 versus 7+3 cytarabine and daunorubicin chemotherapy in older adults with newly diagnosed high-risk or secondary acute myeloid leukaemia: 5-year results of a randomised, open-label, multicentre, phase 3 trial. *Lancet Haematol*. 1 juill 2021;8(7):e481-91.
45. Dombret H, Seymour JF, Butrym A, Wierzbowska A, Selleslag D, Jang JH, et al. International phase 3 study of azacitidine vs conventional care regimens in older patients with newly diagnosed AML with >30% blasts. *Blood*. 16 juill 2015;126(3):291-9.
46. Heuser M, Ofran Y, Boissel N, Brunet Mauri S, Craddock C, Janssen J, et al. Acute myeloid leukaemia in adult patients: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. juin 2020;31(6):697-712.
47. CEPS (Comité économique des produits de santé) - Ministère des Solidarités et de la Santé [Internet]. [cité 8 mai 2022]. Disponible sur: <https://solidarites-sante.gouv.fr/ministere/acteurs/instances-rattachees/article/ceps-comite-economique-des-produits-de-sante>
48. HAS - Commission de la transparence. Rapport d'activité 2020 [Internet]. [cité 18 juin 2022]. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2021-06/ra\\_2020\\_ct\\_vdef.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2021-06/ra_2020_ct_vdef.pdf)
49. HAS - Doctrine de la Commission de la Transparence, Décembre 2020 [Internet]. [cité 18 juin 2022]. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2021-03/doctrine\\_ct.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2021-03/doctrine_ct.pdf)
50. A quoi correspond le Service médical rendu (SMR) des médicaments ? [Internet]. Santé.fr. 2018 [cité 18 juin 2022]. Disponible sur: <https://www.sante.fr/quoi-correspond-le-service-medical-rendu-smr-des-medicaments>
51. CEPS (Comité économique des produits de santé) - Ministère des Solidarités et de la Santé [Internet]. [cité 8 mai 2022]. Disponible sur: <https://solidarites-sante.gouv.fr/ministere/acteurs/instances-rattachees/article/ceps-comite-economique-des-produits-de-sante>
52. CEPS - Rapport d'activité 2020 [Internet]. [cité 4 juin 2022]. Disponible sur: [https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/ceps\\_rapport\\_d\\_activite\\_2020\\_211206.pdf](https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/ceps_rapport_d_activite_2020_211206.pdf)
53. Gouvernance Assurance Maladie [Internet]. [cité 8 mai 2022]. Disponible sur: <https://assurance-maladie.ameli.fr/qui-sommes-nous/notre-fonctionnement/gouvernance/gouvernance-assurance-maladie>
54. CEPS - Rapport d'activité 2018-2019 [Internet]. [cité 4 juin 2022]. Disponible sur: [https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/ceps\\_rapport\\_d\\_activite\\_2018\\_20191122.pdf](https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/ceps_rapport_d_activite_2018_20191122.pdf)
55. APMnews. Médicaments : hausse toujours soutenue des dépenses de la liste en sus en 2021 (infographies) [Internet]. 23 août 2022 [cité 18 sept 2022]; Disponible sur: <https://www.apmnews.com/story.php?objet=386095>

56. Autorisation d'accès précoce, autorisation d'accès compassionnel et cadre de prescription compassionnelle - Ministère de la Santé et de la Prévention [Internet]. [cité 24 sept 2022]. Disponible sur: [https://solidarites-sante.gouv.fr/soins-et-maladies/medicaments/professionnels-de-sante/autorisation-de-mise-sur-le-marche/article/autorisation-d-acces-precoce-autorisation-d-acces-compassionnel-et-cadre-de?TSPD\\_101\\_R0=087dc22938ab20007be344e8b62bc0e587b09db9b0d108c88ad75cc6c1077165a75b9fbf10376e1b0833ab153c1430001959a1df881cc28d3cea8189e58c2706f072159c7a5341cfa552fcbfe468c0221992e140d3b33196a0e6ba393fa06b2](https://solidarites-sante.gouv.fr/soins-et-maladies/medicaments/professionnels-de-sante/autorisation-de-mise-sur-le-marche/article/autorisation-d-acces-precoce-autorisation-d-acces-compassionnel-et-cadre-de?TSPD_101_R0=087dc22938ab20007be344e8b62bc0e587b09db9b0d108c88ad75cc6c1077165a75b9fbf10376e1b0833ab153c1430001959a1df881cc28d3cea8189e58c2706f072159c7a5341cfa552fcbfe468c0221992e140d3b33196a0e6ba393fa06b2)
57. Décret n° 2016-349 du 24 mars 2016 relatif à la procédure et aux conditions d'inscription des spécialités pharmaceutiques sur la liste mentionnée à l'article L. 162-22-7 du code de la sécurité sociale - Légifrance [Internet]. [cité 24 sept 2022]. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/id/JORFTEXT000032291186>
58. Décret n° 2021-869 du 30 juin 2021 relatif aux autorisations d'accès précoce et compassionnel de certains médicaments. 2021-869 juin 30, 2021.
59. Les différentes phases des essais cliniques [Internet]. Ligue contre le cancer. [cité 17 juill 2022]. Disponible sur: [https://www.ligue-cancer.net/article/37840\\_les-differentes-phases-des-essais-cliniques](https://www.ligue-cancer.net/article/37840_les-differentes-phases-des-essais-cliniques)
60. ASL - Les phases d'un essai clinique [Internet]. [cité 20 juill 2022]. Disponible sur: <https://www.asl-hsp-france.org/images/pdf/phases-essai-clinique.pdf>
61. Nanoscale Complexes - A Novel Nanotechnology-Based Platform to Optimize Combination Cancer Therapies: Rational Development & Improved Delivery Using CombiPlex® [Internet]. Drug Development and Delivery. 2016 [cité 15 juill 2022]. Disponible sur: <https://drug-dev.com/nanoscale-complexes-a-novel-nanotechnology-based-platform-to-optimize-combination-cancer-therapies-rational-development-improved-delivery-using-combiplex/>
62. Tolcher AW, Mayer LD. Improving combination cancer therapy: the CombiPlex® development platform. *Future Oncol.* juin 2018;14(13):1317-32.
63. Dicko A, Mayer LD, Tardi PG. Use of nanoscale delivery systems to maintain synergistic drug ratios in vivo. *Expert Opin Drug Deliv.* 1 déc 2010;7(12):1329-41.
64. Daunorubicine : substance active à effet thérapeutique [Internet]. VIDAL. [cité 28 sept 2022]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/substances/daunorubicine-3869.html>
65. Cytarabine : substance active à effet thérapeutique [Internet]. VIDAL. [cité 28 sept 2022]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/substances/cytarabine-1167.html>
66. Lim WS, Tardi PG, Dos Santos N, Xie X, Fan M, Liboiron BD, et al. Leukemia-selective uptake and cytotoxicity of CPX-351, a synergistic fixed-ratio cytarabine:daunorubicin formulation, in bone marrow xenografts. *Leuk Res.* 1 sept 2010;34(9):1214-23.
67. HAS - Avis de la Commission de Transparence Vyxeos® liposomal [cité 24 sept 2022]. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-17367\\_VYXEOS\\_PIC\\_INS\\_Avis3\\_CT17367.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-17367_VYXEOS_PIC_INS_Avis3_CT17367.pdf)
68. Monnier R, Bourguignon S, Guindeuil G, Pawlak M. PCN153 Using a Budget IMPACT MODEL (BIM) As a Decision-Making Tool at the Hospital LEVEL in France: An Example of CPX-351 in Patients with NEWLY Diagnosed Therapy-Related AML (T-AML) or AML with Myelodysplasia-Related Changes (AML-MRC). *Value Health.* 1 déc 2020;23:S450.

69. Innovation Santé 2030 : la grande ambition - actualités [Internet]. Pharmaceutiques. [cité 4 août 2022]. Disponible sur: <https://pharmaceutiques.com/actualites/en-vue/innovation-sante-2030-la-grande-ambition/>



**Vu, le Président du jury,**

**Vu, le Directeur de thèse,**

**Vu, le Directeur de l'UFR,**

**Nom – Prénoms :** Bossard – Clément, Edouard, Baptiste, Marie

**Titre de la thèse :** Des modifications des critères d'accès à la liste en sus à une équité d'accès aux innovations thérapeutiques en France : exemple de Vyxeos® liposomal

---

**Résumé de la thèse :** Le système de santé français permet, grâce à l'avis de la Commission de la Transparence de la HAS, d'attribuer un SMR et ASMR qui seront déterminant pour fixer le prix et le taux de remboursement des nouveaux médicaments. Chaque année, environ 3500 nouveaux cas de LAM sont diagnostiqués : le taux de mortalité des LAM est en augmentation constante en raison du vieillissement de la population générale. En 2018, Vyxeos® Liposomal obtient une autorisation de mise sur le marché dans le traitement des patients adultes présentant une leucémie aiguë myéloblastique nouvellement diagnostiquée, secondaire à un traitement (LAM-t) ou une LAM avec anomalies associées aux myélodysplasies (LAM-MRC). Cependant, lors de son évaluation la commission de transparence attribue à cette association de daunorubicine et de cytarabine un SMR important et une ASMR IV, ce qui ne permet pas à ce médicament d'accéder à une prise en charge par la collectivité. Ainsi, la prise en charge de la molécule par l'hôpital crée une disparité au sein du territoire, certains hôpitaux prenant sur leur budget pour y avoir accès alors que d'autres n'ont pas cette possibilité. Le nouveau décret du 9 décembre 2021 élargit les modalités d'accès à la liste en sus permettant à certains médicaments innovants comme Vyxeos® liposomal d'y être éligible. Grâce à la modification des critères d'accès à la liste en sus, ces médicaments innovants se voient autoriser l'accès à la liste en sus et ainsi permettent une meilleure égalité d'accès aux soins sur l'ensemble du territoire français.

---

**MOTS CLÉS :** Leucémie Aiguë Myéloblastique ; CPX-351 ; CombiPlex® ; SMR ; ASMR ; Financement à l'hôpital ; Liste en sus ; ATU ;

---

## **JURY**

PRESIDENT : Pr Jean-Marie BARD

ASSESEURS : Pr Marion EVEILLARD

Dr Pierre PETERLIN

Dr Nadège SPARFEL

Claire BENHARD