



**HAL**  
open science

# Prévalence, qualité de vie et coût de la Leucémie Myéloïde Chronique en France

Stéphanie Heurteau Foulon

► **To cite this version:**

Stéphanie Heurteau Foulon. Prévalence, qualité de vie et coût de la Leucémie Myéloïde Chronique en France. Médecine humaine et pathologie. Université Paris Saclay (COMUE), 2019. Français. NNT : 2019SACLS574 . tel-03275314

**HAL Id: tel-03275314**

**<https://theses.hal.science/tel-03275314v1>**

Submitted on 1 Jul 2021

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

# Prévalence, qualité de vie et coût de la Leucémie Myéloïde Chronique en France

Thèse de doctorat de l'Université Paris-Saclay  
préparée à l'Université Paris Sud

École doctorale n°570 Santé Publique (EDSP)  
Spécialité de doctorat: Santé Publique - Epidémiologie

Thèse présentée et soutenue à Villejuif, le 19 décembre 2019, par

**Stéphanie HEURTEAU FOULON**

Composition du Jury :

François Xavier MAHON Professeur des Universités-Praticien Hospitalier Directeur Général de l'Institut Bergonié Université de Bordeaux	Président du jury
Christine BINQUET Professeur des Universités-Praticien Hospitalier Centre Hospitalo-Universitaire de Dijon	Rapporteur
Simone MATHOULIN-PELISSIER Professeur des Universités-Praticien Hospitalier Institut Bergonié, Université de Bordeaux	Rapporteur
Florence MENEGAUX Directrice de l'école doctorale de Santé Publique Chargée de Recherche INSERM CESP équipe Cancer et Environnement	Examineur
Anne-Gaëlle LE CORROLLER SORIANO Chargée de Recherche INSERM SESSTIM	Examineur
Philippe TUPPIN Médecin Epidémiologiste, Caisse Nationale d'Assurance Maladie	Examineur
Pascale TUBERT-BITTER Directrice de Recherche INSERM B2PHI	Directrice de thèse
Julia BONASTRE Economiste de la santé, Gustave Roussy Service de Biostatistique et d'Epidémiologie – INSERM CESP équipe ONCOSTAT	Co-Directrice de thèse

# Remerciements

A mes directrices de thèse qui m'ont toujours soutenue tout en me laissant une grande liberté dans l'orientation de ma recherche.

A Pascale Tubert-Bitter, pour m'avoir guidée, conseillée et encouragée tout au long de ce travail. Cette thèse sera, je pense et l'espère, le début d'une longue et fructueuse collaboration.

A Julia Bonastre, pour m'avoir aidée à toutes les étapes de ce travail de recherche, pour ses relectures, ses encouragements et ses conseils aussi bien dans le cadre de la thèse que dans celui de ma vie professionnelle à Gustave Roussy, et pour sa bonne humeur quotidienne. C'est un plaisir de travailler ensemble.

A mes rapporteurs, les Professeurs Simone Mathoulin-Pelissier et Christine Binquet, pour leur relecture attentive et leurs remarques pertinentes sur mon travail de recherche.

Aux membres du jury, le Professeur François-Xavier Mahon, les Docteurs Florence Menegaux, Philippe Tuppin et Anne-Gaëlle Le Corroller Soriano, pour avoir accepté de juger ce travail.

A l'Agence Nationale de la Recherche (ANR-10-IBHU-0001) et à l'Institut de Recherche en Santé Publique, pour avoir financé ce travail.

Au Professeur Eric Solary, pour avoir soutenu avec bienveillance ce travail de recherche.

Aux Docteurs Pascale Cony-Makhoul et Agnès Guerci-Bresler, pour leurs conseils et leur expertise dans le domaine de la leucémie myéloïde chronique. Je leur suis très reconnaissante d'avoir relu les fiches patient et de m'avoir aidée à construire l'algorithme, de m'avoir conseillée sur l'élaboration du questionnaire de l'étude de qualité de vie. Je remercie particulièrement le Docteur Pascale Cony-Makhoul pour sa relecture attentive du chapitre introductif de cette thèse sur la leucémie myéloïde chronique.

Au Docteur Alain Monnereau, pour son aide à la validation externe de l'algorithme par comparaison aux données des registres de cancer du réseau Francim, et pour son regard de médecin-épidémiologiste spécialiste des hémopathies malignes.

A Madame Mina Daban, présidente de l'association LMC France pour son enthousiasme et son aide à la réalisation et la diffusion de l'enquête sur la qualité de vie des patients ayant une LMC.

Aux investigateurs du groupe FiLMC, pour leur aide à la réalisation et à la diffusion de l'enquête auprès de leurs patients.

A l'équipe de la CNAM, pour l'extraction des données du SNDS : Messieurs Mehdi Gabbas, Julien Brand, Julius Kemme et Madame Marjorie Boussac. Au Dr Alain Weill et à l'ancienne équipe du DESP pour m'avoir fait découvrir le SNIIRAM/SNDS et tout son potentiel. A Madame Christelle Gastaldi-Menager et son équipe, pour leurs conseils sur l'étude des coûts de la maladie à partir du SNDS.

A Madame Valérie Edel, de l'Institut National des Données de Santé, pour son aide à l'élaboration du dossier de demande d'extraction des données du SNDS et aux Docteurs Annie-Fourrier-Réglat et Catherine Lejeune pour leur expertise scientifique du dossier.

A Monsieur Marc Delord, pour m'avoir confortée dans l'idée de travailler sur la LMC et pour nos échanges concernant nos méthodes d'estimation de la prévalence de la LMC en France.

Au Docteur Ellen Benhamou, pour m'avoir fait confiance en me recrutant dans le Service de Biostatistique et d'Epidémiologie de Gustave Roussy, et m'avoir permis de réaliser cette thèse de sciences en parallèle de mon activité de recherche clinique.

A Monsieur Stefan Michiels, pour son soutien en tant que directeur de l'équipe INSERM CESP ONCOSTAT, et maintenant en tant que chef du Service de Biostatistique et d'Epidémiologie de Gustave Roussy.

A mes collègues de l'équipe INSERM B2PHI de Paul Brousse : Ismaïl Ahmed, Sylvie Escolano, Anne Thiébaud, Emeline Courtois, Matthieu Pluntz, Etienne Volatier, Liliane Manitchoko, Romain Demailly et Ghislaine Monchador pour nos échanges et ces bons moments passés ensemble au cours de cette thèse.

A mes collègues (anciens et actuels) du Service de Biostatistique et d'Epidémiologie de Gustave Roussy. Il est impossible de tous les citer mais je les remercie sincèrement pour leurs conseils, leur aide sur mon activité de recherche clinique à Gustave Roussy et leur bonne humeur.

A mes parents et beaux-parents, à ma sœur, mon frère et ma belle-sœur.

A Clément, Christian et Camille : vous êtes tout pour moi !

# Résumé de la thèse

La leucémie myéloïde chronique (LMC) est une hémopathie maligne rare dont le pronostic a été transformé à partir des années 2000 par les inhibiteurs de tyrosine kinase (ITK). L'augmentation spectaculaire de l'espérance de vie des patients a conduit à une augmentation de la prévalence de la LMC. D'une maladie mortelle à moyen terme, la LMC est devenue une maladie chronique nécessitant la prise quotidienne d'ITK pendant plusieurs années. Les ITK sont des traitements onéreux qui, pris au long cours par un nombre croissant de patients, augmentent le fardeau économique de la maladie. Ces traitements ne sont pas dénués d'effets secondaires qui peuvent altérer la qualité de vie des patients. En France, il existe cependant peu de données sur la prévalence, la qualité de vie et les coûts induits par la maladie.

Le Système National des Données de Santé (SNDS) est une base de données médico-administratives couvrant 98,8% de la population française et contenant les données exhaustives de consommation de soins remboursés par l'Assurance Maladie. Nous avons construit et validé un algorithme d'identification des patients ayant une LMC dans le SNDS à partir de leur consommation de soins et estimé la prévalence de la maladie au 31 décembre 2014. Sur la population de patients identifiés par l'algorithme, nous avons estimé le coût des ITK en 2013 et en 2014 en adoptant la perspective de l'Assurance Maladie. Nous avons complété ce travail par une enquête transversale réalisée en 2018 auprès de patients atteints de LMC pour recueillir leurs données de qualité de vie à l'aide d'un questionnaire générique (EuroQol EQ-5D-3L), d'un questionnaire spécifique au cancer (EORTC-QLQ-C30) complété par son module spécifique à la LMC (EORTC-QLQ-CML-24).

L'algorithme a identifié 10 789 patients ayant une LMC en France au 31 décembre 2014, correspondant à une prévalence brute de la maladie de 16,3 pour 100 000 habitants [intervalle de confiance à 95% 16,0-16,6]. Pour la population prévalente de 10 158 patients atteints de LMC en 2013, le montant total des ITK remboursés par l'Assurance Maladie était de 238 millions d'euros, tous régimes confondus. Ce montant s'élevait à 247 millions d'euros pour les 10 789 patients prévalents en 2014. En 2014, l'imatinib représentait environ 55% de ce montant, suivi par le nilotinib (22%) et le dasatinib (22%). La qualité de vie des patients ayant une LMC est sensiblement altérée par rapport à celle de la population générale de même sexe et de même âge avec une altération de la fonction sociale, du niveau d'activité et de la fonction cognitive. La fatigue, la dyspnée et la douleur sont des symptômes marqués. La valeur moyenne d'utilité (écart-type) était de 0,72 (0,25) pour les patients en phase chronique et de 0,84 (0,21) pour les patients en rémission sans traitement.

Au-delà des résultats épidémiologiques, cliniques et économiques, ce travail démontre la faisabilité, la pertinence mais aussi la complexité de l'utilisation d'une base de données telle que le SNDS pour étudier des pathologies rares comme la LMC.

# Abstract

Chronic myeloid leukemia (CML) is a rare myeloproliferative neoplasm whose prognosis has been transformed since the 2000s by tyrosine kinase inhibitors (TKI). The dramatic increase in patients' life expectancy has led to an increase in the prevalence of CML. CML has become a chronic disease that requires daily TKI treatment for several years, but which is compatible with a normal life span for the majority of patients. TKI are expensive treatments that, taken over the long term by an increasing number of patients, increase the economic burden of the disease. TKI have side effects that affect patients' quality of life. In France, however, there is little data on the prevalence of CML, on the economic burden and quality of life.

The National Health Data System (*Système National des Données de Santé*, SNDS) is a health care claims database that covers 98,8% of the French population and contains exhaustive data on health cares reimbursed by the Health Insurance. We built and validated an algorithm identifying patients with CML in the SNDS, based on their healthcare consumption and estimated the prevalence of the disease on December 31<sup>st</sup>, 2014. On the population identified by the algorithm, we estimated the cost of TKI in 2013 and 2014 from a health insurance perspective. We also conducted a survey in CML patients to collect their quality of life data using generic (EuroQol EQ-5D-3L), cancer-specific (EORTC-QLQ-C30) and CML-specific (EORTC-QLQ-CML-24) questionnaires. Utility values in CML patients were assessed using the French EQ-5D-3L value set.

The algorithm identified 10,789 patients with CML in France in 2014, corresponding to a crude prevalence of the disease of 16.3 per 100,000 inhabitants [95% confidence interval 16.0-16.6]. In the 10,158 prevalent CML patients in 2013, the reimbursement for TKI amounted to €238 million, all insurance schemes combined. This amount increased to €247 million for the 10,789 patients prevalent in 2014. In 2014, imatinib accounted for about 55% of TKI reimbursements, followed by nilotinib (22%) and dasatinib (22%). The quality of life in CML patients was significantly impaired compared to the general population of the same sex and age, mainly in the dimensions of social functioning, role functioning and cognitive functioning. Fatigue, dyspnea and pain were the symptoms with the highest deviation from general population norms. The mean utility score (standard deviation) was 0.72 (0.25) for patients in chronic phase and 0.84 (0.21) for patients in remission without treatment.

Beyond the epidemiological, clinical and economic results, this work demonstrates that using a database such as the SNDS for research is feasible, relevant but also complex in rare diseases such as CML.

# Production scientifique

## Articles en lien avec la thèse

- **Article publié**

Foulon S, Cony-Makhoul P, Guerci-Bresler A, Delord M, Solary E, Monnereau A, Bonastre J, Tubert-Bitter P. **Using healthcare claims data to analyze the prevalence of BCR-ABL-positive chronic myeloid leukemia in France: A nationwide population-based study.** Cancer Med. 2019 Jun;8(6):3296-3304. doi: 10.1002/cam4.2200. Epub 2019 Apr 30

- **Article soumis à Value in health**

Foulon S, Cony-Makhoul P, Guerci-Bresler A, Daban M, Kapso R, Tubert-Bitter P, Bonastre J. **Health state utility and quality of life measures in patients with chronic myeloid leukemia in France.**

## Communications orales

- Epiclin 2019 - 26<sup>èmes</sup> journées des statisticiens des CLCC, Toulouse mai 2019
  - o Foulon S, Cony-Makhoul P, Guerci-Bresler A, Delord M, Solary E, Monnereau A, Bonastre J, Tubert-Bitter P. **Prévalence de la Leucémie Myéloïde Chronique en 2014 en France à partir des données du Système National des Données de Santé.**

## Communications affichées

- Congrès de l'American Society of Hematology, San Diego, décembre 2018
  - o Foulon S, Cony-Makhoul P, Guerci-Bresler A, Delord M, Solary E, Monnereau A, Bonastre J, Tubert-Bitter P. **Using Healthcare Claims Data to Analyze the Prevalence of Chronic Myeloid Leukemia in France: A Nationwide Population-Based Study.**
- Colloque "Le SNDS pour la recherche en santé", Rennes, juin 2019
  - o Foulon S, Cony-Makhoul P, Guerci-Bresler A, Delord M, Solary E, Monnereau A, Bonastre J, Tubert-Bitter P. **Prévalence de la Leucémie Myéloïde Chronique en 2014 en France à partir des données du Système National des Données de Santé.**

# Abréviations

ABL :	Abelson Murine Leukemia
ALD :	Affection Longue Durée
ATC :	classification Anatomique Thérapeutique et Chimique
AMM :	Autorisation de Mise sur le Marché
ATU :	Autorisation Temporaire d'Utilisation
BCR :	Breakpoint Cluster Region
CCAM :	Classification Commune des Actes Médicaux
CépiDC :	Centre d'Epidémiologie sur les Causes Médicales de Décès
CIM :	Classification Internationale des Maladies
CIP :	Code Identifiant de Présentation
CMU :	Couverture Maladie Universelle
CNAM :	Caisse Nationale d'Assurance Maladie
CNIL :	Commission Nationale Informatique et Liberté
DCIR :	Datamart de Consommation Inter Régimes
ELN :	European Leukemia Net
EMA :	European Medicines Agency
EPHAD :	Etablissement d'Hébergement pour Personnes Agées Dépendantes
EUTOS:	European Treatment and Outcome Study
EVA:	Echelle Visuelle Analogique (VAS en anglais)
FDA:	Food and Drug Administration
FISH:	Fluorescent In Situ Hybridization
GIST:	Gastro-Intestinal Stromal Tumor
HAD :	Hospitalisation A Domicile
IS :	International Standard
ITK :	Inhibiteur de Tyrosine Kinase
LMC :	Leucémie Myéloïde Chronique
LPP :	Liste des Produits et Prestations
MCO :	Médecine Chirurgie Obstétrique
MMR :	Major Molecular Response
MSA :	Mutuelle Sociale Agricole
NABM :	Nomenclature des Actes de Biologie Médicale
NCCN:	National Comprehensive Cancer Network
PCR:	Polymerase Chain Reaction
PMSI :	Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information
QALY:	Quality Life Adjusted Year
RSI:	Régime Social des Indépendants
SEER:	Surveillance Epidemiology and End Results



SG: Standard Gamble  
SNDS : Système National des Données de Santé  
SNIIRAM : Système National d'Information Inter-Régimes de l'Assurance Maladie  
SSR : Soins de Suite et Réadaptation  
T2A: Tarification A l'Activité  
TTO: Time Trade-Off  
UCD : Unité Commune de Dispensation

# Table des matières

Remerciements .....	1
Résumé de la thèse .....	3
Abstract .....	4
Production scientifique .....	5
Abréviations .....	6
Table des matières .....	8
Liste des figures .....	11
Liste des tableaux .....	12
Introduction .....	14
1 Contexte.....	16
1.1 La leucémie myéloïde chronique .....	16
1.1.1 Physiopathologie .....	16
1.1.2 Epidémiologie.....	17
1.1.3 Etiologie et facteurs de risque de la LMC .....	17
1.1.4 Evolution de la maladie .....	18
1.1.5 Diagnostic de la LMC .....	20
1.1.6 Scores pronostiques de la LMC en phase chronique.....	22
1.1.7 Prise en charge thérapeutique.....	23
1.1.8 Coûts des inhibiteurs de tyrosine kinase .....	31
1.2 Questions de recherche à l'origine de la thèse .....	33
1.3 Objectifs de la thèse.....	36
2 Développement d'un algorithme d'identification des patients ayant une LMC dans le SNDS et estimation de la prévalence de la maladie au 31 décembre 2014 en France .....	37
2.1 Le Système National des Données de Santé (SNDS) .....	39
2.1.1 Les origines du SNDS .....	39
2.1.2 Informations disponibles dans le SNDS.....	40
2.1.3 Accès au SNDS et profondeur historique des données .....	42
2.1.4 Forces et faiblesses du SNDS pour la recherche .....	42
2.2 Méthodologie utilisée pour le développement de l'algorithme et l'estimation de la prévalence de la LMC .....	44

2.2.1	Critères de sélection pour l'extraction des données.....	45
2.2.2	Méthodologie de création de l'algorithme d'identification des patients ayant une LMC dans le SNDS .....	47
2.2.3	Méthodologie de validation de l'algorithme d'identification des patients ayant une LMC dans le SNDS .....	55
2.2.4	Méthodes d'estimation de la prévalence de la LMC.....	56
2.3	Prévalence de la leucémie myéloïde chronique en France au 31 décembre 2014 à partir des données du SNDS.....	59
2.3.1	Description de la population d'étude.....	59
2.3.2	Résultats de la validation de l'algorithme d'identification des patients atteints de LMC	60
2.3.3	Estimation de la prévalence de la LMC .....	60
2.4	Discussion des résultats de l'étude et perspectives .....	64
2.4.1	Comparaison de l'estimation de la prévalence de la LMC avec les données de la littérature .....	64
2.4.2	Variations géographiques de la prévalence de la LMC .....	65
2.4.3	Méthodologie utilisée pour la création et la validation de l'algorithme .....	66
2.4.4	Forces et faiblesses de l'étude .....	67
2.4.5	Perspectives.....	69
2.5	Conclusion .....	69
3	Mesures subjectives liées à la santé des patients atteints de LMC en France.....	70
3.1	Qualité de vie et valeurs d'utilité liée à la santé .....	71
3.1.1	Qualité de vie liée à la santé : définition et mesures.....	71
3.1.2	Valeurs d'utilité et QALYs : définitions.....	73
3.1.3	Méthodes de mesure des valeurs d'utilité liée à la santé .....	74
3.2	Mesure de la qualité de vie et des valeurs d'utilité liée à la santé des patients atteints de LMC en France.....	81
3.2.1	Contexte.....	81
3.2.2	Méthodologie de l'étude .....	86
3.2.3	Résultats .....	90
3.3	Discussion des résultats de l'étude .....	103
3.4	Conclusions.....	105

4	Coût de la leucémie myéloïde chronique en France .....	106
4.1	Les études coût de la maladie .....	108
4.1.1	Perspective d'évaluation des coûts .....	108
4.1.2	Typologie des coûts .....	109
4.1.3	L'approche par la prévalence et l'approche par l'incidence pour quantifier la population d'intérêt.....	110
4.1.4	Les approches top-down et bottom-up .....	111
4.1.5	Typologie des études coût de la maladie.....	111
4.2	Le coût de la LMC en France en 2014 : approche par la prévalence .....	113
4.2.1	Méthodes .....	113
4.2.2	Résultats de l'estimation des coûts des ITK .....	116
4.2.3	Conclusion .....	123
4.3	Discussion des résultats et perspectives .....	123
4.3.1	Comparaison avec la littérature .....	124
4.3.2	Limites de notre travail .....	126
4.3.3	Perspectives envisagées pour l'estimation du coût de la LMC en France....	127
5	Discussion et conclusions générales .....	129
5.1	Synthèse des résultats et apport de la thèse aux questions de recherche...	129
5.2	Limites de la thèse .....	132
5.3	Perspectives de recherche.....	133
6	Références.....	135
7	Annexes.....	150
7.1	Calendrier de mise à disposition des données .....	150
7.2	Recommandations concernant les jalons de réponse à un ITK .....	150
7.3	Codes de la classification CIM10 des pathologies et des classifications CIP et UCD des médicaments utilisés dans l'algorithme.....	152
7.4	Taux de prévalence bruts et standardisés sur l'âge et le sexe, de la LMC en France en 2014.....	156
7.5	Protocole et questionnaire de l'étude QAVILMC sur la qualité de vie liée à la santé des patients atteints de leucémie myéloïde chronique en France.....	159
7.6	Articles publiés et soumis issus de la thèse.....	191

# Liste des figures

Figure 1 Schéma de la translocation 9-22 aboutissant au chromosome Philadelphie .....	16
Figure 2 Survie relative à 5 ans, standardisée sur l'âge, des patients ayant un diagnostic de LMC entre 2000 et 2007 en Europe.....	19
Figure 3 Données disponibles dans le SNDS en 2019 et à terme.....	41
Figure 4 Répartition des individus de l'extraction en fonction des critères de sélection sur la période 2006-2014 .....	47
Figure 5 Sélection des patients et construction de l'algorithme d'identification des patients ayant une LMC dans le SNDS.....	54
Figure 6 Flow chart des patients sélectionnés dans le SNDS sur la période 2006-2014 et identifiés par l'algorithme comme ayant une LMC pour l'étude de la prévalence de la LMC au 31 décembre 2014 en France.....	59
Figure 7 Taux bruts de prévalence de la LMC en France au 31 décembre 2014 en fonction de l'âge et du sexe .....	61
Figure 8 Taux de prévalence bruts (A) et standardisés sur l'âge et le sexe (B) de la LMC en France au 31 décembre 2014, par département.....	63
Figure 9 Echelle Visuelle Analogique .....	75
Figure 10 Méthode du Standard Gamble.....	76
Figure 11 Méthode du Time Trade-Off .....	77
Figure 12 Questionnaire EQ-5D-3L .....	80
Figure 13 Flow chart de l'étude sur la qualité de vie des patients atteints de LMC en France en 2018 .....	91
Figure 14 Description des valeurs d'utilité, de l'échelle visuelle analogique et des réponses aux items du questionnaire EQ-5D-3L des patients ayant répondu à l'enquête (n=383).....	93
Figure 15 Ecart moyen entre les scores du QLQ-C30 des patients de l'enquête atteints de LMC et les scores du QLQ-C30 de la population générale, de même sexe et même classe d'âge .....	96

# Liste des tableaux

Tableau 1 Classifications de l'European Leukemia Net et de l'OMS utilisées pour la définition des phases de la LMC.....	22
Tableau 2 ITK en 1 <sup>ère</sup> ligne de phase chronique : suivi à long terme des essais de phase 3.26	
Tableau 3 Principales toxicités des ITK rapportées dans les essais cliniques de première ligne de phase chronique.....	28
Tableau 4 Conseils pour le choix d'un ITK en présence de comorbidité <sup>53</sup> .....	29
Tableau 5 Coût mensuel des traitements par ITK indiqués dans la LMC, en fonction des années.....	32
Tableau 6 Familles de diagnostics différentiels (autres que LMC) identifiées à la lecture des 200 fiches patient issues de l'extraction du SNDS.....	51
Tableau 7 Taux de prévalence de la LMC bruts et standardisés sur l'âge et le sexe, en France au 31 décembre 2014.....	61
Tableau 8 Taux bruts de prévalence de la LMC en France au 31 décembre 2014 en fonction de l'âge et du sexe.....	62
Tableau 9 Synthèse des études portant sur les valeurs d'utilité liée à la santé chez les patients atteints de LMC.....	83
Tableau 10 Estimation des écarts-types des valeurs d'utilité à partir de l'erreur standard de l'estimation des moyennes dans l'essai IRIS.....	89
Tableau 11 Nombre de répondants à inclure dans l'étude sur la qualité de vie et les valeurs d'utilité liée à la santé en fonction de la marge d'erreur tolérée pour l'estimation de la valeur moyenne d'utilité, et de l'écart type attendu de la valeur d'utilité.....	89
Tableau 12 Caractéristiques cliniques des patients ayant participé à l'enquête de qualité de vie.....	92
Tableau 13 Scores de qualité de vie liée à la santé dans l'enquête de qualité de vie réalisée en France en 2018 : échelles du QLQ-C30 et du QLQ-CML24.....	94
Tableau 14 Ecart moyen entre les scores du QLQ-C30 des patients de l'enquête atteints de LMC et les scores du QLQ-C30 de la population générale de même sexe et même classe d'âge.....	97
Tableau 15 Valeurs d'utilité liée à la santé des patients LMC de l'enquête, en fonction de la phase de la maladie et du nombre de lignes de traitement reçues.....	98
Tableau 16 Valeurs d'utilité liée à la santé des patients LMC de l'enquête, en fonction de leurs caractéristiques démographiques et cliniques.....	99
Tableau 17 Déterminants de la valeur d'utilité liée à la santé des patients LMC de l'enquête: résultats des analyses de régression multiple.....	101
Tableau 18 Association entre le score de fatigue des patients de l'enquête et leurs caractéristiques démographiques et médicales.....	102
Tableau 19 Coûts à intégrer dans l'étude de coût en fonction de la perspective choisie.....	109

Tableau 20 Typologie des coûts .....	110
Tableau 21 Typologie des études coût de la maladie .....	112
Tableau 22 Effectif de la population prévalente au 31 décembre 2014 en fonction de l'ancienneté de la LMC .....	116
Tableau 23 Description du nombre et de la proportion de patients LMC ayant eu des délivrances d'ITK en 2013 et 2014 à partir des données du SNDS.....	118
Tableau 24 Coût annuel moyen (en euros) par patient des traitements par ITK en 2013 et en 2014 .....	120
Tableau 25 Coût annuel moyen (en euros) par patient des ITK en 2014, en fonction de l'ancienneté de la maladie dans la base de données.....	121
Tableau 26 Coût annuel total (en euros) des ITK en 2013 et 2014 .....	122
Tableau 27 Recommandations concernant les jalons de réponse à un ITK (quel qu'il soit) donné en 1 <sup>ère</sup> ligne de phase chronique.....	151
Tableau 28 Codes CIP des médicaments utilisés dans l'algorithme .....	153
Tableau 29 Codes UCD des médicaments utilisés dans l'algorithme.....	155
Tableau 30 Taux de prévalence bruts et standardisés sur l'âge et le sexe, de la LMC en France en 2014 (sauf pour Mayotte et les Territoires d'Outre-Mer pour lesquels l'estimation n'est pas disponible).....	156

# Introduction

En hématologie, comme en oncologie, les formes rares d'hémopathies ou de tumeurs solides représentent près d'un quart de tous les cancers.<sup>1</sup> Les maladies rares sont définies, en Europe, par une prévalence inférieure à 50 pour 100 000 habitants. La définition de cancer rare proposée par le groupe RARECARE de surveillance des cancers rares en Europe est basée sur une incidence inférieure à six pour 100 000 habitants.<sup>2</sup> L'étude de ces cancers rares, tant sur le plan de la surveillance épidémiologique que sur celui de l'évaluation de l'efficacité, de la sécurité et de l'efficience des traitements, est rendue difficile par les faibles effectifs qui caractérisent ces pathologies.

Les bases de données médico-administratives présentent l'avantage de collecter les données d'un grand nombre d'individus. En France, le Système National des Données de Santé (SNDS) centralise les données des remboursements des soins hospitaliers et de ville à un niveau individuel et couvre de façon quasi exhaustive et permanente l'ensemble de la population résidant en France.<sup>3</sup> Le principal enjeu pour pouvoir réaliser des études épidémiologiques ou économiques à partir des données du SNDS est de parvenir à identifier la pathologie à partir de la consommation de soins et de certaines données médicales présentes dans la base de données.

La leucémie myéloïde chronique (LMC) est une hémopathie maligne rare, dont l'incidence est estimée à environ 1 pour 100 000 personnes-années<sup>4</sup>. Elle est caractérisée par une anomalie cytogénétique, le chromosome Philadelphie et une anomalie moléculaire, le transcrite de fusion BCR-ABL1 qui permet le diagnostic et le suivi de la réponse au traitement. La protéine anormale, une tyrosine kinase, codée par ce transcrite de fusion, représente une cible thérapeutique. Les inhibiteurs de tyrosine kinase, mis sur le marché au début des années 2000 ont profondément modifié le pronostic de la maladie.<sup>5</sup> D'une maladie fatale à moyen terme, la LMC est devenue une maladie chronique avec un traitement au long cours par voie orale et une espérance de vie, pour la majorité des patients qui en sont atteints, proche de celle de la population générale.<sup>6</sup> Cette amélioration spectaculaire du pronostic des patients atteints de LMC a conduit à une augmentation de la prévalence de la maladie dans tous les pays ayant accès à ces traitements.<sup>7-9</sup> Par ailleurs, le coût élevé de ces traitements donnés pendant plusieurs années, associé à une augmentation de la prévalence a fortement augmenté le fardeau économique de la maladie.

Les inhibiteurs de tyrosine kinase indiqués dans la LMC représentent des médicaments traceurs presque spécifiques de la maladie et identifiables dans le SNDS car délivrés en pharmacie de ville. Nous avons fait l'hypothèse qu'il était possible d'identifier les patients atteints de cette maladie rare dans le SNDS à partir des données de consommation de soins disponibles dans la base de données. La création d'un algorithme d'identification de la LMC dans le SNDS était l'étape préalable pour mener des études épidémiologiques et économiques



sur cette maladie. Si le SNDS contient de manière exhaustive toutes les consommations de soins remboursées par l'Assurance Maladie, cette base de données contient assez peu de données purement cliniques et ne contient pas du tout de données de type *Patient Reported Outcome* telles que les mesures de qualité de vie. Or, ces mesures sont nécessaires pour mieux évaluer l'impact de la maladie et de ses traitements sur la vie quotidienne des patients et sont prises en compte dans l'évaluation de l'efficacité des traitements.

Le premier chapitre de la thèse décrira le contexte clinique dans lequel s'est développé ce travail et les questions de recherche qui sont traitées dans la thèse. Nous réaliserons d'abord un état des lieux de la leucémie myéloïde chronique incluant la physiopathologie, l'épidémiologie et la prise en charge thérapeutique de la maladie. Nous présenterons les enjeux et les questions qui ont motivé la réalisation de ce travail de recherche.

Le deuxième chapitre présentera les différentes étapes du développement de l'algorithme que nous avons créé pour identifier les patients ayant une LMC dans le SNDS, ainsi que l'étude de la prévalence de la LMC en France en 2014 qui en a découlé.

Le troisième chapitre sera consacré aux mesures subjectives en santé dans le contexte de la LMC. Nous présenterons les résultats de l'enquête que nous avons réalisée auprès de patients ayant une LMC en France en 2018 afin d'évaluer leur qualité de vie et de fournir des valeurs d'utilité qui pourront être utilisées dans une perspective d'évaluation de l'efficacité des stratégies de traitement de la LMC dans le contexte français.

Dans le quatrième chapitre, nous proposerons une stratégie d'analyse de la consommation de soins et des coûts de prise en charge de la LMC à partir des données du SNDS et présenterons les premiers résultats concernant la consommation et les coûts des traitements par inhibiteurs de tyrosine kinase.

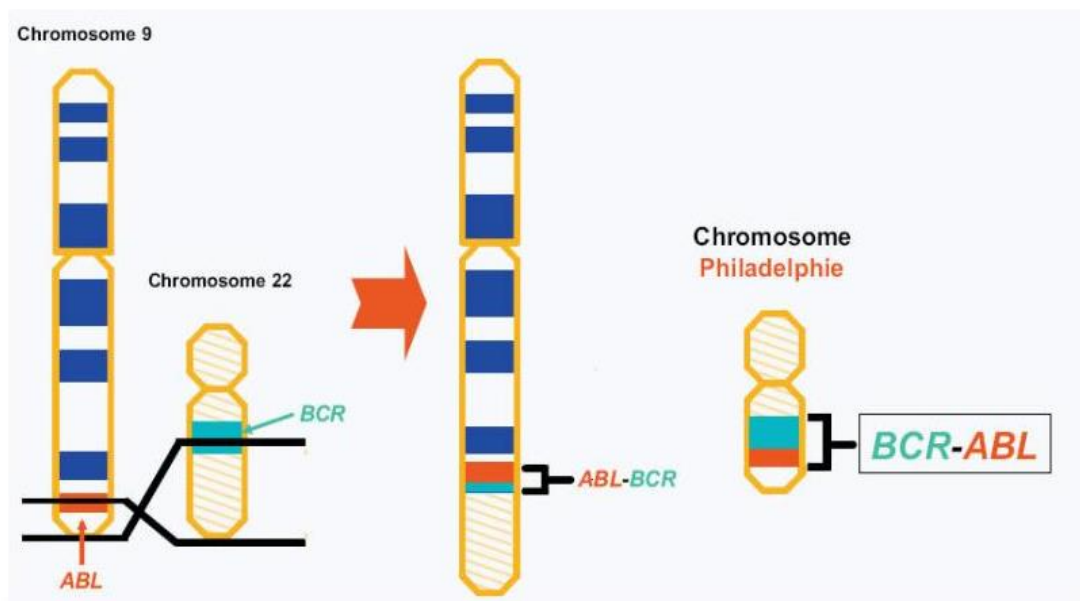
Dans le dernier chapitre, nous discuterons les différents travaux présentés dans la thèse et détaillerons nos perspectives de recherche.

# 1 Contexte

## 1.1 La leucémie myéloïde chronique

### 1.1.1 Physiopathologie

La leucémie myéloïde chronique (LMC) est une hémopathie maligne résultant d'une prolifération clonale d'une cellule souche hématopoïétique caractérisée par une anomalie cytogénétique, le chromosome Philadelphie (Ph<sup>+</sup>, Figure 1). Il s'agit d'un chromosome 22 anormal qui provient d'une translocation réciproque entre les extrémités des bras long du chromosome 9 et du chromosome 22. Cette translocation aboutit à la fusion du gène ABL1 (Abelson murine Leukemia) situé sur le chromosome 9, avec le gène BCR (Breakpoint Cluster Region) situé sur le chromosome 22.



**Figure 1 Schéma de la translocation 9-22 aboutissant au chromosome Philadelphie**

Ce gène de fusion (appelé BCR-ABL1) code pour une protéine de fusion possédant une activité tyrosine kinase dérégulée, contrairement à celle de la protéine ABL1 normale. La protéine BCR-ABL1 est active de manière constitutive entraînant l'activation de divers mécanismes qui entrent en jeu dans la multiplication cellulaire. Ainsi, par l'activation directe ou indirecte de nombreuses voies de signalisation intracellulaire, le chromosome Philadelphie confère aux cellules un avantage de croissance et des capacités de différenciation anormales.<sup>10</sup> Les inhibiteurs de tyrosine kinase, traitements mis sur le marché à partir des années 2000 bloquent la liaison de la tyrosine kinase de fusion avec l'ATP, bloquant ainsi l'activité de phosphorylation de la protéine et aboutissant in fine à la mort cellulaire des cellules leucémiques.

### **1.1.2 Epidémiologie**

La LMC est une maladie rare, dont l'incidence est estimée à 1 pour 100 000 personnes-années environ. Des variations géographiques sont observées allant de 0,4 pour 100 000 personnes-années dans certains pays non occidentaux jusqu'à 1,75 pour 100 000 personnes-années aux Etats-Unis. Ces différences résultent de différences dans la structure d'âge des populations étudiées, car l'incidence de la LMC augmente avec l'âge, mais aussi de choix méthodologiques différents (comptabilisation des patients avec une LMC atypique, BCR-ABL négatifs dans les rapports du SEER aux Etats-Unis).<sup>4</sup> En France, la mesure de l'incidence s'appuie sur les données des registres de cancer qui assurent le recueil continu et exhaustif de tous les nouveaux cas de cancer dans une zone géographique délimitée (en général le département). Le premier registre de cancer a été créé en France en 1975. Les différents registres qui ont été créés par la suite se sont regroupés à partir de 1991 au sein du réseau Francim. En 2018 il existait 23 registres de cancers en France métropolitaine (14 généraux et 9 spécialisés) répartis sur 25 départements et couvrant 22% du territoire français.<sup>11</sup> Ces registres sont complétés par trois registres généraux outre marins (Guadeloupe, Guyane et [Martinique](#)). Les notifications de cancers proviennent de sources comme les laboratoires d'anatomopathologie, les services d'information médicale des établissements de santé, les données des réunions de concertation pluridisciplinaire ou de l'Assurance maladie. Les cas potentiels sont ensuite complétés et validés à partir des dossiers médicaux des établissements de santé ou des médecins libéraux. Une estimation récente des registres de cancer du réseau Francim portait à 872 le nombre de nouveaux cas de LMC en 2018 dont 480 chez l'homme (55%).<sup>12</sup> Cette estimation incluait les cas de LMC BCR-ABL1 positif (code CIM-O : 9875) et les cas de LMC Sans Autre Indication (code CIM-O :9863), mais pas les cas de LMC atypique, BCR-ABL négatifs (code CIM-O :9876). Les taux d'incidence standardisés monde (TSM) étaient de 1,0 chez l'homme et de 0,8 chez la femme pour 100 000 personnes-années. L'incidence chez l'homme augmentait régulièrement à partir de 25 ans pour atteindre un pic entre 75 et 79 ans puis diminuer pour les tranches d'âge suivantes. Chez la femme, l'évolution était similaire même si elle n'atteignait pas des niveaux identiques. L'âge médian de survenue de cette pathologie était de 61 ans chez l'homme et 62 ans chez la femme en France. Même si on observait une très légère augmentation du nombre de nouveaux cas de LMC entre 1990 et 2018 chez l'homme et chez la femme, les taux d'incidence TSM étaient stables sur cette période, voire diminuaient légèrement chez l'homme. Cette augmentation du nombre total de cas incidents est liée au vieillissement de la population.

### **1.1.3 Etiologie et facteurs de risque de la LMC**

L'étiologie de la LMC est en grande partie inconnue. L'anomalie génétique à l'origine de la maladie n'est pas héréditaire mais acquise au cours de la vie. Une étude basée sur les données du registre de cancer et du registre multigénérationnel suédois n'a pas retrouvé

d'agrégation familiale de cas de LMC.<sup>13</sup> Les radiations ionisantes sont le seul facteur de risque connu avec un lien établi entre l'incidence de la LMC et le niveau d'exposition aux radiations ionisantes chez les survivants de l'explosion atomique à Hiroshima.<sup>14</sup> Une exposition au benzène et aux produits contenant du benzène a été rapportée comme étant significativement associée à une augmentation de la morbidité et à la mortalité dues à la LMC<sup>15</sup>, bien qu'une méta-analyse d'études cas-témoins indique le contraire.<sup>16</sup>

#### **1.1.4 Evolution de la maladie**

##### **1.1.4.1 Phases de la maladie**

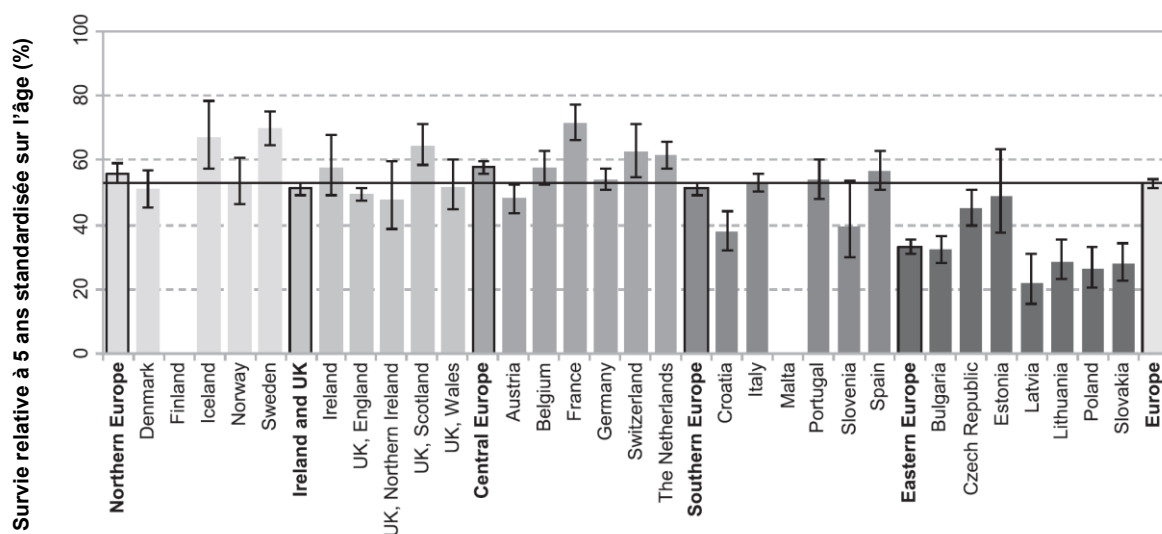
La LMC évolue habituellement en trois phases en l'absence de traitement : la phase chronique, la phase accélérée et la phase blastique. Avant la mise sur le marché des inhibiteurs de tyrosine kinase, la médiane de survie en phase chronique variait de 35 à 65 mois. La plupart des patients évoluait vers une phase blastique. Pour 80% d'entre eux il y avait une phase accélérée intermédiaire entre la phase chronique et la phase blastique. La médiane de survie était de 1 à 2 ans en phase accélérée et de 3 à 12 mois en phase blastique.<sup>17</sup> Le pronostic de la maladie a été complètement transformé par les inhibiteurs de tyrosine kinase dont la première molécule, l'imatinib a été mise sur le marché au début des années 2000,<sup>18-20</sup> Les inhibiteurs de tyrosine kinase, en bloquant l'effet de la protéine BCR-ABL, aboutissent à la mort des cellules leucémiques et limitent le passage de la phase chronique vers une phase accélérée ou blastique.

##### **1.1.4.2 Survie globale, survie nette ou relative et espérance de vie**

La survie globale (aussi appelée survie observée) correspond à la proportion de sujets survivant à un temps t après le diagnostic de cancer, toutes causes de décès confondues. La survie relative et la survie nette correspondent à la survie que l'on observerait dans la situation théorique où la seule cause de décès possible serait le cancer étudié. En s'affranchissant des éventuelles variations de mortalité liées aux autres causes de décès, ces méthodes permettent de comparer l'efficacité du système de soins entre différentes périodes dans un même pays ou entre pays. La méthode de Pohar-Perme a supplanté les méthodes de survie relative « classiques » car elle fournit des estimations moins biaisées de la survie nette, en prenant en compte la censure informative exercée par la mortalité due aux autres causes.<sup>21</sup> Une étude réalisée par les registres du réseau Francim sur la survie des personnes atteintes de cancer en France métropolitaine sur la période 1989-2013 fournit des estimations de survie observée et de survie nette de la LMC à cinq et dix ans du diagnostic.<sup>22</sup> Sur la période 2005-2010, la survie observée et la survie nette cinq ans après le diagnostic étaient respectivement de 80% et 85%. Sur l'ensemble de la période 1989-2010, la survie observée et la survie nette à 10 ans étaient respectivement de 40% et de 46%. La survie nette à cinq ans s'améliorait très

nettement en passant de 51% pour les cas diagnostiqués en 1989-1993 (avant l'ère des ITK) à 86% pour les cas diagnostiqués en 2005-2010. Ce bénéfice sur la survie était observé dans les deux sexes et dans toutes les catégories d'âge, bien que la survie nette reste moins élevée chez les sujets âgés de 75 ans ou plus au diagnostic (60% à 5 ans entre 2005-2010).

En Europe, une étude sur la survie des patients atteints d'hémopathie a été réalisée par le groupe EUROCORE à partir des données de 89 registres de cancer issus de 29 pays.<sup>23</sup> Cette étude montre que, chez les patients ayant un diagnostic de LMC entre 2000 et 2007, la France se situe parmi les pays européens ayant la plus forte survie relative à 5 ans standardisée sur l'âge (Figure 2).



**Figure 2 Survie relative à 5 ans, standardisée sur l'âge, des patients ayant un diagnostic de LMC entre 2000 et 2007 en Europe.**

Figure reprise de De Angelis et al. European Journal of Cancer 2015<sup>23</sup>

Une étude multicentrique internationale menée sur 832 patients répondeurs à un traitement par imatinib débuté entre 1999 et 2004 montrait que la survie globale de ces patients était devenue très proche de celle de la population générale.<sup>24</sup> Une étude, réalisée à partir du registre de cancer suédois et portant sur 2662 patients ayant un diagnostic de LMC enregistrés entre 1973 et 2013 montre une spectaculaire amélioration de l'espérance de vie sur cette période. Les patients, quel que soit leur âge, ayant un diagnostic de LMC en 2013, perdront en moyenne moins de 3 ans d'espérance de vie du fait de leur LMC par rapport à la population générale.<sup>6</sup>

## **1.1.5 Diagnostic de la LMC**

### **1.1.5.1 Circonstances de diagnostic**

Actuellement, 90 à 95% des patients sont diagnostiqués en phase chronique. Près de 50% des patients sont asymptomatiques au moment du diagnostic qui est souvent fait au décours d'un bilan biologique (anomalies de l'hémogramme).<sup>5</sup> Lorsqu'ils sont présents, les symptômes les plus communs résultent d'une anémie ou d'une splénomégalie : fatigue, perte de poids, malaise, sensation de pesanteur ou douleur de l'hypocondre gauche. La splénomégalie, mesurée en cm de débord costal gauche, est détectée dans 40 à 50% des cas. Dans de rares cas, le diagnostic peut se faire au décours de saignements, de thrombose, de priapisme ou d'un épisode de goutte.

### **1.1.5.2 Bilan biologique au moment du diagnostic**

**L'hémogramme** retrouve une hyperleucocytose habituellement franche (supérieure à 100 G/L dans 50% des cas) même si elle peut être modérée (<30 G/L) lors d'une découverte fortuite. L'anomalie majeure porte sur la lignée granuleuse: polynucléaires neutrophiles, éosinophiles, basophiles et une myélémie sans hiatus de maturation, d'autant plus importante que la leucocytose est élevée. La myélémie est constituée surtout de métamyélocytes et de myélocytes, de quelques promyélocytes et de rares myéloblastes, en phase chronique. Le nombre de globules rouges est généralement normal mais il peut exister une anémie modérée, d'autant plus élevée que le volume splénique est important. Une thrombocytose modérée (500 à 800 G/L) est fréquente.

**Le myélogramme** confirme le syndrome myéloprolifératif et permet de déterminer la phase de la maladie. Il retrouve une moelle très riche, équilibrée (tous les stades de maturation sont présents) avec hyperplasie de la lignée granuleuse sans excès de blastes en phase chronique. Il permet surtout la réalisation d'analyses cytogénétiques (caryotype). Rarement, l'aspiration est difficile, ce qui peut traduire l'existence d'une fibrose médullaire.

**Le caryotype** est effectué sur cellules médullaires (éventuellement sur cellules sanguines en cas de fibrose médullaire). Il met en évidence le chromosome Philadelphie avec translocation standard dans la très grande majorité des cas. Dans 5% des cas, il existe une translocation variante ou complexe (impliquant plusieurs autres chromosomes que le 9 et le 22). 2%-5% des patients environ ont une morphologie typique de la LMC au myélogramme, sans chromosome Philadelphie au caryotype. L'analyse par Fluorescent In Situ Hybridization (FISH) et par Polymerase Chain Reaction (PCR) permet dans ce cas de retrouver un réarrangement BCR-ABL.

Le caryotype permet aussi de détecter d'éventuelles anomalies chromosomiques additionnelles (ACA). La présence de certaines anomalies chromosomiques additionnelles dites "majeures" au diagnostic telles que la trisomie 8, l'isochromosome 17q, une duplication du chromosome Philadelphie et un trisomie 19 est associée à un plus mauvais pronostic en termes de progression de la maladie vers une phase accélérée ou blastique, et de survie globale.<sup>25</sup>

**La biologie moléculaire** permet de rechercher le transcrite de fusion (ARN) BCR-ABL1 par la technique de RT-PCR et de le quantifier par la technique de RT-QPCR dans un objectif de suivi de l'efficacité des traitements qui seront administrés. Cette analyse est habituellement réalisée sur un prélèvement sanguin. Une échelle internationale (IS) a été proposée<sup>26</sup> pour standardiser le suivi moléculaire entre les laboratoires et les niveaux de réponse<sup>27</sup> et cette standardisation fait maintenant partie des pratiques courante des laboratoires d'hématologie réalisant ces tests.<sup>28</sup>

**Le diagnostic de LMC repose donc sur la présence du chromosome Philadelphie au caryotype et/ou du transcrite de fusion BCR-ABL1 en RT-PCR.** L'absence de transcrite BCR-ABL1 permet d'exclure le diagnostic de LMC.

Il existe deux classifications définissant les différentes phases de la maladie sur des critères biologiques : la classification de l'European Leukemia Net (ELN)<sup>29-31</sup>, utilisée dans les essais thérapeutiques impliquant des ITK, et la classification OMS.<sup>32</sup> Ces deux classifications sont décrites dans le Tableau 1. La phase chronique est définie par l'absence de critères de phase accélérée ou blastique.

**Tableau 1 Classifications de l'European Leukemia Net et de l'OMS utilisées pour la définition des phases de la LMC**

	Critères de l'European Leukemia Net	Critères OMS
<b>Phase accélérée</b>		
	15-29%	
Blastes dans le sang ou dans la moelle osseuse	ou blastes plus promyélocytes dans le sang ou dans la moelle osseuse >30% avec <30% de blastes	10-19%
Basophiles dans le sang	≥ 20%	≥ 20%
Plaquettes	<100 G/L non attribuable à un traitement	<100 G/L non attribuable à un traitement Ou > 1000 G/L non contrôlé sous traitement
Anomalies chromosomiques additionnelles	Apparaissant sous traitement	Apparaissant sous traitement
Numération des leucocytes et taille de la rate	-	En augmentation et non contrôlé sous traitement
<b>Phase blastique</b>		
Blastes dans le sang ou dans la moelle osseuse	≥ 30%	≥ 20%
Prolifération de blastes	Extra médullaire, sauf la rate	Extra médullaire, sauf la rate
Larges foyers de blastes	-	Dans la moelle osseuse ou dans la rate

### **1.1.6 Scores pronostiques de la LMC en phase chronique**

Chez les patients en phase chronique, trois scores ont été développés pour évaluer le pronostic des patients. Les score de Sokal<sup>33</sup> et de Hasford<sup>34</sup> ont été développés avant la mise sur le marché des ITK mais continuent d'être utilisés pour leur valeur pronostique de la survie. Ils sont basés sur l'âge, la taille de la rate, le taux de plaquettes et le pourcentage de blastes (+ sur le pourcentage d'éosinophiles et de basophiles pour le score de Hasford (Euroscore)) et permettent de classer les patients en trois groupes de risque : faible, intermédiaire et élevé. Le score de l'European Treatment and Outcome Study (EUTOS)<sup>35</sup> a été développé à partir d'une cohorte de 2060 patients traités par imatinib entre 2002 et 2006. Contrairement au score de Sokal et d'Hasford, il est basé uniquement sur le pourcentage de basophiles et la taille de la rate et classe les patients en deux groupe : risque faible ou élevé de non-réponse cytogénétique complète et de progression.



## **1.1.7 Prise en charge thérapeutique**

### **1.1.7.1 Traitements avant l'ère des inhibiteurs de tyrosine kinase**

Le busulfan puis l'hydroxycarbamide furent les premiers traitements médicamenteux de la LMC, à partir des années 1960.<sup>5</sup> Ces traitements réduisaient l'hyperleucocytose et amélioraient les symptômes des patients mais ne permettaient pas d'obtenir une réponse cytogénétique (diminution du nombre de cellules présentant le chromosome Philadelphie) ni de retarder la progression de la maladie vers les phases avancées qui survenaient en médiane à 4-5 ans du diagnostic. Dans les années 1970-1980, deux nouveaux traitements, conceptuellement différents des premiers traitements, l'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques et l'interféron alpha ont été développés. L'interféron alpha permettait d'obtenir une réponse cytogénétique complète (disparition du chromosome Philadelphie au caryotype) chez 10 à 15% des patients et une augmentation de la médiane de survie à 6-7 ans. L'ajout de cytarabine sous cutané permettait d'augmenter la proportion de patients atteignant une réponse cytogénétique complète mais au prix d'une plus grande toxicité. Cependant, l'administration de l'interféron en sous-cutané, accompagnée d'effets secondaires altérant fortement la qualité de vie des patients rendait son utilisation au long cours difficile pour de nombreux patients. L'allogreffe de cellules souches hématopoïétique était et est toujours considérée comme le seul traitement potentiellement curatif de la LMC mais était associé à une morbi-mortalité importante (toxicité aiguë du traitement myéloablatif, maladie chronique du greffon contre l'hôte, rechute de la maladie) et était proposée à des patients sélectionnés.

### **1.1.7.2 Les inhibiteurs de tyrosine kinase**

#### **Développement des inhibiteurs de tyrosine kinase dans la LMC**

Le début des années 2000 marque un tournant dans la prise en charge des patients atteints de LMC avec la confirmation de l'efficacité de l'imatinib dans l'essai de phase 3 randomisé IRIS comparant l'imatinib à un traitement par interféron alpha /cytarabine chez 1106 patients atteints de LMC en phase chronique nouvellement diagnostiqués.<sup>36,37</sup> Depuis 2001, année de l'autorisation de mise sur le marché (AMM) du premier ITK (imatinib, Glivec®), 2 autres générations d'ITK ont été développées. La deuxième génération correspond au dasatinib (Sprycel® avec une AMM en 2006), au nilotinib (Tasigna® avec une AMM en 2007) et au bosutinib (Bosulif® avec une AMM en 2013). Un ITK de 3<sup>ème</sup> génération a été développé : le ponatinib (Iclusig® avec une AMM en 2013), mais avec une indication restreinte aux cas d'intolérance ou de résistance aux autres ITK ou chez les patients présentant la mutation T315I. Tous ces ITK sont administrés quotidiennement par voie orale, au long cours en une à deux prises par jour en fonction de la molécule et de la posologie.

## ***Critères d'évaluation de la réponse au traitement***

Les patients atteints de LMC sont généralement suivis en consultation externe et sont très rarement hospitalisés pour la prise en charge de leur LMC. La réponse au traitement est déterminée par la mesure des réponses hématologique, cytogénétique et moléculaire. Ces critères sont détaillés dans les dernières recommandations de l'ELN.<sup>30</sup>

Une réponse hématologique complète est définie comme une normalisation de l'hémogramme (Leucocyte <10 G/L, plaquettes < 450 G/L, basophiles <5%), une disparition des cellules immatures dans le sang, une absence de symptômes de la maladie et une disparition de la splénomégalie.

Une réponse cytogénétique est définie comme une diminution du nombre de métaphases Ph+ à partir des analyses cytogénétiques réalisées sur la moelle osseuse. On parle de réponse cytogénétique complète (CCyR) en l'absence de chromosome Ph sur les métaphases étudiées, et de réponse cytogénétique majeure lorsque moins de 35% des métaphases contiennent un chromosome Ph.

La réponse moléculaire s'évalue grâce à la quantification du transcrite de fusion BCR-ABL1 par RT-QPCR. L'analyse est réalisée sur un prélèvement sanguin. Dans le cadre du suivi thérapeutique, les résultats sont exprimés en valeur du ratio BCR-ABL1/ABL1 selon une échelle internationale (International Scale : IS) établie en vue de standardiser les pratiques.<sup>26,27,38</sup> Ainsi, un taux IS de 10 %, 1 %, 0,1 %, 0,01 %, 0,0032 % et 0,001 % correspond à une baisse respective de 1, 2, 3, 4, 4,5, et 5 log par rapport à une valeur de base qui sert de référence (100%) à tous les laboratoires.

Une réduction de 2 log ( $\leq$  1% BCR-ABL IS) est généralement corrélée à une réponse cytogénétique complète.

On parle de réponse moléculaire majeure (Major Molecular Response, MMR) pour une réduction  $\geq$ 3 log ( $\leq$  0,1% BCR-ABL IS, MR<sup>3</sup>) et de réponse moléculaire profonde (Deep Molecular Response) pour une réduction  $\geq$ 4 log ( $\leq$  0,01% BCR-ABL IS, MR<sup>4</sup>).

La quantification du transcrite BCR-ABL1 par RT QPCR doit être faite tous les 3 mois après l'initiation du traitement et ce, jusqu'à 2 ans après l'obtention d'une réponse cytogénétique complète (BCR-ABL1  $\leq$ 1% IS) ou d'une réponse moléculaire majeure. Au-delà la quantification du transcrite BCR-ABL1 peut être réalisée tous les 3 à 6 mois.

## ***Efficacité comparative des inhibiteurs de tyrosine kinase indiqués en 1<sup>ère</sup> ligne en phase chronique***

Les molécules de 2<sup>ème</sup> et de 3<sup>ème</sup> génération présentent une meilleure capacité d'inhibition de la protéine BCR-ABL que l'imatinib, aboutissant à des réponses cytogénétiques plus rapides et des réponses moléculaires plus rapides et plus profondes. Ces molécules ont initialement prouvé leur efficacité en 2<sup>ème</sup> et 3<sup>ème</sup> ligne de traitement en cas de résistance ou d'intolérance à l'imatinib. Par la suite, l'efficacité du nilotinib,<sup>39</sup> du dasatinib<sup>40</sup> et du bosutinib<sup>41</sup> a été démontrée en 1<sup>ère</sup> ligne de phase chronique de la maladie (patients nouvellement diagnostiqués) grâce à des études comparant ces molécules à l'imatinib (Tableau 2, repris des recommandations 2019 du National Comprehensive Cancer Network (NCCN)).<sup>25</sup> Pour autant, dans ces essais cliniques randomisés, aucune différence en termes de survie globale n'a pu être démontrée entre l'imatinib et les ITK de 2<sup>ème</sup> génération du fait du nombre très faible d'évènements.

Contrairement aux autres ITK, le ponatinib n'a pas d'indication en 1<sup>ère</sup> ligne en raison d'une balance bénéfice/risque défavorable (sauf en présence de mutation T315I) liée à un excès d'évènements cardiovasculaires occlusifs.<sup>42,43</sup>

Tableau 2 ITK en 1<sup>ère</sup> ligne de phase chronique : suivi à long terme des essais de phase 3

Essai	Bras de l'étude	N	Suivi médian	Réponse cytogénétique complète <sup>a</sup>	Réponse moléculaire majeure <sup>b</sup>	Progression de la maladie, n (%)	Taux de survie sans progression <sup>c</sup>	Taux de survie globale <sup>c</sup>
<b>IRIS</b> <sup>d,37</sup>	Imatinib (400 mg 1x/j)	553	11 ans	83%	-	38 (7%)	92%	83%
	Interféron-alpha plus cytarabine à faible dose	553		-	-	71 (13%)	-	79% <sup>e</sup>
<b>DASISION</b> <sup>40</sup>	Dasatinib (100 mg 1x/j)	259	5 ans	-	76% (P=0,002)	12 (5%)	85%	91%
	Imatinib (400 mg 1x/j)	260		-	64%	19 (7%)	86%	90%
<b>ENESTnd</b> <sup>39</sup>	Nilotinib (300 mg 2x/j)	282	5 ans	-	77% (P vs imatinib <0,0001)	10 (4%)	92%	94%
	Nilotinib (400 mg 2x/j)	281		-	77% (P vs imatinib <0,0001)	6 (2%)	96%	96%
	Imatinib (400 mg 1x/j)	283		-	60%	21 (7%)	91%	92%
<b>BFORE</b> <sup>f,41</sup>	Bosutinib (400 mg 1x/j)	268	12 mois	77% (P=0,0075)	47% (P=0,02)	4 (2%)	-	-
	Imatinib (400 mg 1x/j)	268		66%	37%	6 (3%)	-	-

Tableau traduit à partir des recommandations du National Comprehensive Cancer Network version 1.2019<sup>25</sup>

<sup>a</sup> Critère de jugement principal de l'essai DASISION :taux de réponse cytogénétique complète confirmée à 12 mois.

<sup>b</sup> Critère de jugement principal des essais ENESTnd et BFORE :taux de réponse moléculaire majeure à 12 mois (BCR-ABL1 ≤ 0.1%).

<sup>c</sup> Critère de jugement principal à long terme de l'essai IRIS dans le bras imatinib.

<sup>d</sup> Du fait d'un taux élevé de cross-over vers l'imatinib (66%) et d'une courte durée de traitement (<1an) avant le cross-over chez les patients alloués par randomisation au bras interféron-alpha plus cytarabine, les données de suivi à long terme ciblent les patient qui ont été alloués au bras imatinib.

<sup>e</sup> Les données incluent la survie des 363 patients qui ont fait le cross-over vers l'imatinib.

<sup>f</sup> Il n'y avait pas de différences de taux de survie entre les deux bras de traitement après un suivi minimum de 12 mois ; le suivi à long terme est en cours.

## ***Recommandations de traitements pour les patients en phase accélérée ou blastique***

Pour les patients diagnostiqués en phase accélérée, le traitement repose, le cas échéant en fonction du profil de mutation du domaine kinase de BCR-ABL1, sur les ITK de 1<sup>ère</sup> et 2<sup>ème</sup> génération à plus forte dose (imatinib 600 mg/j, dasatinib 140 mg/j, nilotinib 800 mg/j) et, en cas de réponse non optimale, sur un changement vers un autre ITK (y compris bosutinib ou ponatinib) ou sur une association avec d'autres molécules comme l'azacitidine.<sup>44</sup> L'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques n'est envisagée qu'en cas de réponse non optimale au traitement par ITK.

Pour les patients diagnostiqués en phase blastique, le traitement repose sur le dasatinib, le nilotinib ou le bosutinib associé à une chimiothérapie qui diffère en fonction de la nature de la transformation (lymphoblastique ou myéloblastique) pour obtenir un retour en phase chronique et pouvoir envisager une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques, quand elle est possible.

## ***Toxicité des inhibiteurs de tyrosine kinase***

Les inhibiteurs de tyrosine kinase sont globalement bien tolérés par rapport aux chimiothérapies conventionnelles utilisées en oncohématologie. Cependant, comme il s'agit d'un traitement chronique, des effets indésirables même modérés peuvent altérer significativement la qualité de vie des patients. Par ailleurs, le profil de toxicité est différent selon la molécule. Le Tableau 3, provenant des recommandations du NCCN 2019, présentent les principales toxicités rapportées dans les essais évaluant les ITK en 1<sup>ère</sup> ligne.<sup>25</sup> Les effets indésirables principalement rapportés avec l'imatinib sont des œdèmes périphériques, des crampes musculaires, des douleurs musculosquelettiques et une hypophosphatémie pouvant conduire à une diminution de la densité minérale osseuse.<sup>45,46</sup> Dans l'essai ENESTnd comme dans l'essai DASISION, les patients traités par imatinib souffraient plus fréquemment de nausées et de vomissements. Le dasatinib expose à une augmentation dose dépendante du risque d'épanchement pleural, et plus rarement à une hypertension artérielle pulmonaire.<sup>47</sup> Du fait d'une inhibition de l'agrégation plaquettaire,<sup>48</sup> le dasatinib est associé à un risque de saignement, majoré par la présence d'une thrombopénie, qui était plus fréquemment rapportée dans l'essai DASISION pour le dasatinib que pour l'imatinib. Dans l'essai ENESTnd, les patients traités par nilotinib présentaient plus fréquemment un rash cutané et des céphalées que les patients traités par imatinib. On retrouvait aussi plus fréquemment une élévation de la lipasémie et une hyperglycémie. Le nilotinib expose à un risque d'allongement de l'intervalle QT (tout comme le dasatinib et le bosutinib), et des cas de morts subites ont été rapportés. Par ailleurs, le nilotinib augmente le risque de maladies artérielles périphériques occlusives.<sup>49-</sup>

<sup>51</sup> Les principaux effets secondaires du bosutinib sont digestifs avec de la diarrhée et une élévation des transaminases.<sup>52</sup>

**Tableau 3 Principales toxicités des ITK rapportées dans les essais cliniques de première ligne de phase chronique**

	DASISION <sup>40</sup>		ENESTnd <sup>39</sup>		BFORE <sup>52</sup>	
Années d'inclusion	2007-2008		2007-2008		2014-2015	
Toxicités	Dasatinib 100 mg 1x/j	Imatinib 400 mg 1x/j	Nilotinib 300mg 2x/j	Imatinib 400 mg 1x/j	Bosutinib 400 mg 1x/j	Imatinib 400 mg 1x/j
Toxicités hématologiques (grade 3/4)						
Anémie	13%	9%	4%	6%	3%	5%
Neutropénie	29%	24%	12%	22%	7%	12%
Thrombopénie	22%	14%	10%	9%	14%	6%
Anomalies Biochimiques (grade 3/4)						
Élévation de la lipasémie	NR	NR	9%	4%	13%	6%
Hyperglycémie	NR	NR	7%	<1%	2%	2%
Hypophosphatémie	7%	28%	8%	10%	5%	17%
Élévation des ALAT	NR	NR	4%	2%	23%	3%
Élévation des ASAT	NR	NR	NR	NR	12%	3%
Toxicités non-hématologiques (tous grades)						
Rash	13%	18%	38%	19%	20%	13%
Céphalées	13%	11%	32%	23%	19%	13%
Fatigue	9%	11%	23%	20%	19%	18%
Crampes musculaires	23%	41%	12%	34%	2%	26%
Œdème périphérique	13%	37%	9%	20%	4%	14%
Epanchement pleural	28%	<1%	2%	1%	NR	NR
Hypertension	NR	10%	4%	NR	NR	NR
Hypertension pulmonaire	5%	<1%	0%	0%	NR	NR
Diarrhée	21%	22%	19%	46%	70%	34%
Constipation	NR	NR	20%	8%	NR	NR
Nausées	10%	24%	22%	41%	35%	39%
Vomissements	5%	11%	15%	27%	18%	16%

NR : non rapporté. Source : recommandations du National Comprehensive Cancer Network 2019.<sup>25</sup>

## Recommandations concernant le choix du traitement en 1<sup>ère</sup> ligne de phase chronique

L'imatinib, le nilotinib, le dasatinib et le bosutinib sont indiqués en première ligne de phase chronique, cependant le dasatinib n'a pas obtenu de remboursement en France pour cette indication et les négociations sont en cours pour le bosutinib. Etant donné le long recul dont on dispose pour l'imatinib à la fois en termes d'efficacité mais aussi de sécurité et étant donné son coût, inférieur aux autres molécules notamment depuis la commercialisation de génériques, l'imatinib est recommandé en 1<sup>ère</sup> ligne chez des patients ayant un risque faible (score de Sokal) en l'absence d'anomalies chromosomiques additionnelles « majeures » au diagnostic, ou de transcrit rare. L'âge du patient et la présence de comorbidités doivent aussi être pris en compte dans le choix du traitement. Le Tableau 4, adapté d'une communication de Michael Deininger et repris par Jane Apperley dans son article pour l'*Education Program* du congrès de l'American Society of Hematology 2018<sup>53</sup> présente des conseils quant au choix d'un ITK en présence d'une comorbidité.

**Tableau 4 Conseils pour le choix d'un ITK en présence de comorbidité<sup>53</sup>**

Comorbidité	Bosutinib	Dasatinib	Imatinib	Nilotinib
Hypertension artérielle	Vert	Vert	Vert	Jaune
Maladie cardiaque ischémique	Vert	Vert	Vert	Jaune
Thrombose cérébrovasculaire	Vert	Vert	Vert	Jaune
Maladie artérielle périphérique occlusive	Vert	Vert	Vert	Jaune
Allongement de l'intervalle QT	Vert	Vert	Vert	Rouge
Insuffisance cardiaque congestive	Vert	Jaune	Jaune	Rouge
Diabète	Vert	Vert	Vert	Jaune
Saignement gastro-intestinal	Jaune	Jaune	Vert	Vert
Hypertension pulmonaire	Vert	Rouge	Vert	Vert
Maladie pulmonaire chronique	Vert	Jaune	Vert	Vert
Pancréatite	Vert	Vert	Vert	Jaune
Anomalie du bilan hépatique	Jaune	Vert	Jaune	Jaune
Vert	Pas de contre-indication			
Jaune	Faible risque d'exacerbation de comorbidité existante			
Orange	Risque intermédiaire d'exacerbation de comorbidité existante			
Rouge	Eviter si possible			

Les ITK de 2<sup>ème</sup> génération seront plutôt recommandés pour des patients avec un score pronostique de risque intermédiaire ou élevé, ou des anomalies chromosomiques additionnelles au diagnostic ou chez des patientes jeunes avec un désir d'enfant à moyen

terme. Dans ce cas, un ITK de 2<sup>ème</sup> génération est préféré afin d'atteindre plus rapidement les critères de réponse permettant d'envisager un arrêt des traitements. Enfin, le mode de vie sera aussi pris en compte (administration en 1 ou 2 prises par jour, pendant ou à distance des repas).

L'hydroxycarbamide (Hydrea®) peut être utilisé pendant une courte période avant l'initiation d'un ITK, en attendant que le diagnostic de LMC soit fait ou à l'initiation du traitement par ITK, dans le cadre d'une LMC très hyperleucocytaire. L'anagrélide (Xagrid®) peut être utilisé en début de traitement dans les formes très thrombocytaires. L'interféron alpha n'est recommandé seul que dans les rares circonstances où un ITK ne peut être donné (grossesse par exemple). L'interféron alpha est associé aux ITK dans le cadre d'essais cliniques.

### ***Jalons de la réponse au traitement***

Trois recommandations conceptuellement proches, celle de l'European Leukemia Net dont la dernière version a été publiée en 2013,<sup>30</sup> celle du National Comprehensive Cancer Network (version 1.2019)<sup>25</sup> et celle de l'European Society of Medical Oncology publiée en 2017<sup>54</sup>, permettent d'évaluer la réponse aux traitements en fonction de la profondeur de la réponse moléculaire (et ou cytogénétique) à différents temps après initiation du traitement. Ces recommandations synthétisées par Shanmuganathan et al.<sup>55</sup> et reprises dans le Tableau 27, en annexe, orientent soit vers la poursuite du traitement, alertent d'une réponse sous-optimale ou d'un échec du traitement devant amener à changer d'ITK voire à envisager une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques.

### ***Choix des traitements en cas d'intolérance ou de résistance au traitement de 1<sup>ère</sup> ligne***

En cas de non atteinte du niveau de réponses moléculaires définies aux différents temps post-initiation du traitement, il est recommandé de réaliser une analyse de mutations du domaine kinase de BCR-ABL1 afin d'adapter le choix de l'ITK en fonction des mutants éventuellement mis en évidence. Pour les patients avec une réponse inadéquate à l'imatinib reçu en 1<sup>ère</sup> ligne, un changement de traitement vers un autre ITK est recommandé (dasatinib, nilotinib, bosutinib). En cas de réponse inadéquate au dasatinib, bosutinib, nilotinib, un changement vers un autre ITK est recommandé (en dehors de l'imatinib). Le ponatinib est une option pour les patients qui n'ont pas répondu à plusieurs ITK et pour les patients avec une mutation T315I. L'omacetaxine ou l'asciminib sont aussi des options pour ces patients, dans le cadre d'autorisation temporaire d'utilisation (ATU) ou d'essais cliniques. L'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques pourra être envisagée chez les patients qui n'ont pas réussi à obtenir une réponse cytogénétique complète durable après 2 ITK différents, chez les patients après échec d'un ITK de première ligne et une mauvaise réponse prédite à un ITK de 2<sup>ème</sup> ligne (BCR-ABL>10% 3 mois après le début d'une 2<sup>ème</sup> ligne), chez des patients avec une



mutation T315I et ou un échec de réponse au ponatinib et chez des patients présentant des cytopénies de grade 4 répétées avec différents ITK malgré des réductions de dose et un usage approprié de facteurs de croissance.<sup>56</sup>

### **Stratégie d'arrêt des traitements**

Plusieurs essais cliniques ont évalué la faisabilité d'un arrêt du traitement par ITK chez des patients sélectionnés, ayant atteint une réponse moléculaire profonde pendant plusieurs années. Plus de détails sur les critères d'inclusion concernant la profondeur et la durée de la réponse moléculaire requises peuvent être trouvés dans les recommandations 2019 du CNNC<sup>25</sup> et dans l'article de François Xavier Mahon présenté dans le cadre de l'*Education Program* du congrès de l'ASH 2017.<sup>57</sup> Dans ces essais, 40 à 60% des patients arrêtant le traitement par ITK après avoir atteint une réponse moléculaire profonde, présenteront une rechute, le plus souvent au cours des 6 mois suivant l'arrêt du traitement. La reprise rapide du traitement par ITK permettait le retour à une maladie indétectable chez presque tous les patients. La stratégie d'arrêt de traitement nécessite donc un suivi plus rapproché des patients au moment de l'arrêt de l'ITK avec une quantification du transcrit BCR-ABL1 tous les mois la 1<sup>ère</sup> année, toutes les 6 semaines la 2<sup>ème</sup> année puis toutes les 12 semaines par la suite.<sup>25</sup> Dans l'essai STIM1 qui présentait le suivi médian le plus long (77 mois), le taux de rémission sans traitement était de 38% à 60 mois.<sup>58</sup> Dans ces essais, plusieurs facteurs prédisaient le risque de rechute moléculaire après arrêt des ITK. Les deux facteurs prédisant une rémission sans traitement de manière assez constante, étaient la durée du traitement par ITK et la durée de la réponse moléculaire profonde avant l'arrêt du traitement. Des rechutes tardives (>2 ans après l'arrêt) peuvent également survenir, justifiant une surveillance moléculaire indéfinie des patients. Ces rechutes tardives ont habituellement une cinétique plus lente. Les recommandations actuelles du groupe français FiLMC pour envisager un arrêt des traitements sont : au moins 5 ans de traitement par ITK, au moins 2 ans en réponse moléculaire profonde MR<sup>4,5</sup>, l'absence d'antécédent d'alerte, de résistance ou de progression, la disponibilité de RT-QPCR standardisée et de sensibilité élevée et un transcrit BCR-ABL1 de type e13a2, e14a2 ou les deux.<sup>59</sup>

#### **1.1.8 Coûts des inhibiteurs de tyrosine kinase**

Les inhibiteurs de tyrosine kinase sont des traitements coûteux. En France, seuls l'imatinib et le nilotinib ont obtenu un remboursement en 1<sup>ère</sup> ligne de phase chronique dans la LMC. Le bosutinib a obtenu récemment un avis favorable de la commission de transparence pour sa prise en charge en 1<sup>ère</sup> ligne mais son prix dans cette indication est en cours de négociation. Concernant la phase chronique, le dasatinib a obtenu en France un remboursement en cas de résistance ou d'intolérance à un traitement antérieur incluant l'imatinib. En 2014, le coût mensuel TTC d'un traitement par ITK donné en 1<sup>ère</sup> ligne de phase chronique variait entre

2310€ pour l'imatinib et 2981€ pour le nilotinib (Tableau 5). Depuis, le prix de certains ITK a diminué (diminution importante pour l'imatinib du fait de l'apparition de génériques en décembre 2016 et diminution plus modérée pour le nilotinib et le dasatinib) et d'autres molécules ont obtenu un remboursement. Le bosutinib a obtenu un remboursement en phase chronique en 2<sup>ème</sup> ligne ou plus. Le ponatinib est maintenant remboursé en phase chronique en cas de résistance ou d'intolérance au dasatinib ou au nilotinib, chez les patients pour qui un traitement par imatinib n'est pas approprié, ou chez les patients qui expriment la mutation T315I. Son coût mensuel est estimé à 5612 € pour une dose journalière de 30 mg.

**Tableau 5 Coût mensuel des traitements par ITK indiqués dans la LMC, en fonction des années**

	Date de début de remboursement <sup>§</sup>	Année	Prix de la boîte (TTC) <sup>§</sup>	Coût rapporté à un traitement de 30 jours
Glivec® (imatinib) 400 mg, 1 boîte de 30 cp correspondant à la dose journalière de 400 mg/j	19/10/2004	2014	2309,69 €	2309,69 €
		2018	1842,25 €	1842,25 €
Génériques de l'imatinib 400 mg	01/12/2016	2018	986,19 €	986,19 €
Tasigna® (nilotinib) 150 mg, 1 boîte de 112 gélules correspondant à la dose journalière de 600 mg (300 mg *2/j)	23/02/2012	2014	2980,54 €	3193,44 €
		2018	2670,23 €	2860,96 €
Sprycel® (dasatinib) 100 mg, 1 boîte de 30 cp correspondant à la dose journalière de 100 mg/j	16/06/2009	2014	3967,45 €	3967,45 €
		2018	3521,40 €	3521,40 €
Bosulif® (bosutinib) 500mg, 1 boîte de 28 cp correspondant à une dose journalière de 500 mg/j	28/02/2015	2014	-	-
		2018	2960,33 €	3171,78 €
Bosulif® (bosutinib) 400mg			En cours de négociation	-
Iclusig (ponatinib) 30 mg, 1 boîte de 30 cp correspondant à une dose journalière de 30 mg/j	23/06/2016	2014	-	-
		2018	5611,87€	5611,87 €

Prix obtenus par consultation de la Base des Médicaments et Informations Tarifaires de l'Assurance Maladie le 27/09/2019. <sup>§</sup>Il s'agit de la 1<sup>ère</sup> date de remboursement de ce conditionnement et non de la 1<sup>ère</sup> date de remboursement de la molécule (qui peut être antérieure).

## 1.2 Questions de recherche à l'origine de la thèse

Les inhibiteurs de tyrosine kinase ont profondément modifié l'espérance de vie des patients atteints de leucémie myéloïde chronique. D'une maladie fatale à moyen terme, la LMC est devenue une maladie chronique avec maintenant, pour certains patients ayant atteint une réponse moléculaire profonde sous ITK pendant plusieurs années, un espoir de rémission durable sans traitement. Cette amélioration de l'espérance de vie associée au vieillissement de la population a conduit à une augmentation de la prévalence de la maladie. En Suède, le taux brut de prévalence de la maladie a plus que doublé en douze ans, passant de 5,7 pour 100 000 habitants en 2000 à 11 pour 100 000 en 2012.<sup>8,60</sup> Aux Etats Unis, le nombre de cas prévalents était estimé à 70 000 en 2010 (correspondant à un taux brut de prévalence élevé de 22,6 pour 100 000) et cette estimation devrait augmenter à 112 000 en 2020.<sup>7</sup> En France, à l'initiation de ce travail doctoral, seule une étude sur la prévalence de la LMC avait été réalisée. Il s'agissait d'une étude rétrospective menée à partir des données des laboratoires de cytogénétique et de biologie moléculaire de la région Nord-Pas de Calais posant un diagnostic de LMC. Elle retrouvait un doublement du taux brut de prévalence de la LMC sur la période 1998-2007, qui passait de 5,76 à 10,42 pour 100 000 habitants.<sup>61</sup> Cette estimation ancienne de la prévalence nécessitait d'être mise à jour et obtenue à partir d'une étude conduite à l'échelle nationale.

L'augmentation de la prévalence de la LMC associée au coût élevé des ITK devrait conduire à une augmentation du coût global de la maladie pour le système de santé, et ce d'autant plus que le traitement par ITK est pris au long cours. Malgré la commercialisation du générique du Glivec® (imatinib) depuis décembre 2016, le coût du traitement reste élevé avec un coût mensuel autour de 900€ pour l'imatinib, de 3000€ pour les ITK de 2<sup>ème</sup> génération et de 5600€ pour le ponatinib en 2018. Même si une certaine proportion de patients pourra se voir proposer une stratégie d'arrêt de traitement (à 6 ans du diagnostic environ 30% des patients d'une étude néerlandaise<sup>62</sup> en vie réelle atteignaient les critères d'éligibilité de l'essai d'arrêt de traitement EURO-SKI), les essais cliniques évaluant des stratégies d'arrêt de traitement montrent qu'un traitement par ITK sur plusieurs années est nécessaire pour diminuer le risque de rechute qui concernait environ la moitié des patients dans les différents essais cliniques.<sup>57</sup>

Pour répondre aux questions épidémiologiques et économiques du poids de la LMC en France, le Système National des Données de Santé (SNDS) apparaît comme une base de données particulièrement intéressante pour estimer la prévalence de la LMC et le coût global de cette pathologie pour le système de santé français. Le SNDS est une base de données médico-administratives contenant les données exhaustives de la consommation de soins remboursés aux individus affiliés aux différents régimes de l'Assurance Maladie.<sup>3</sup> Cette base couvre 98,8% de la population résidant en France.<sup>63</sup> Au sein du SNDS, les données individuelles de remboursement des soins de santé de ville (médicaments, consultations avec

des professionnels de santé, analyses de biologie médicale) sont chaînées, entre autres, avec les bases hospitalières du Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information (PMSI) à l'aide d'un identifiant anonymisé. Ces bases de données, initialement créées pour contribuer à une meilleure gestion des remboursements effectués par l'Assurance Maladie, offrent de grandes perspectives en terme de recherche via la réalisation d'études épidémiologiques, d'études sur les parcours de soins et d'études de coûts. Le SNDS a notamment déjà été utilisé pour estimer la prévalence de différentes maladies<sup>64,65</sup> et est l'outil sur lequel la Caisse Nationale d'Assurance Maladie se base pour réaliser chaque année une analyse médicalisée des dépenses de santé présentée dans le cadre de son rapport annuel Charges et produits.<sup>66</sup> Cette cartographie médicalisée permet de quantifier à partir des données du SNDS les pathologies et les traitements les plus fréquents, les dépenses associées et leur évolution dans le temps. Le cancer au sens large fait partie des groupes de pathologies identifiées dans cette cartographie mais seuls les cancers les plus fréquents y sont individualisés.<sup>67</sup>

La leucémie myéloïde chronique représente un bon sujet d'étude pour l'utilisation du SNDS en recherche car cette pathologie est repérable dans le SNDS par les inhibiteurs de tyrosine kinase, qui peuvent servir de médicaments traceurs de la maladie. En effet, contrairement aux produits de chimiothérapies classiques administrés en hospitalisation qui ne sont pas individualisables dans le PMSI, les ITK sont facilement identifiables dans le SNDS car ces traitements sont délivrés en ville, et apparaissent donc dans les données de remboursement. De plus, comme la LMC est la première pathologie pour laquelle des thérapies ciblées ont été développées, un recul suffisant concernant l'utilisation des ITK indiqués dans la LMC est actuellement disponible dans cette base. Le SNDS contient aussi les données relatives à l'hospitalisation des patients avec un code diagnostique spécifique de la LMC. Pour utiliser cette base de données à des fins de recherche, un travail de développement d'algorithme d'identification de la LMC dans le SNDS est nécessaire. Etant donné la rareté de la maladie, le travail de mise au point et de validation de l'algorithme est crucial car le choix des critères et variables formant l'algorithme aura un impact important sur les estimations de la prévalence de la maladie. L'algorithme une fois créé et validé permettra d'estimer la consommation de soins, les montants déboursés par les patients et remboursés par l'Assurance Maladie et le coût de prise en charge de la maladie.

Malgré une amélioration majeure du pronostic des patients atteints de LMC, les inhibiteurs de tyrosine kinase ont des effets secondaires pouvant conduire à une altération de la qualité de vie des patients, d'autant plus que ces traitements sont donnés au long cours.<sup>68</sup> Ces effets indésirables peuvent avoir un impact sur l'observance des patients et, à terme, sur l'efficacité des traitements prescrits.<sup>69</sup> Si le SNDS contient de manière exhaustive toutes les consommations de soins remboursés par l'Assurance Maladie, cette base de données contient assez peu de données purement cliniques et ne contient pas du tout de données de type *Patient Reported Outcome* telles que les mesures de qualité de vie. Dans le cadre de ce travail

doctoral, nous avons mené une étude transversale ad-hoc pour évaluer en vie réelle la qualité de vie des patients atteints de LMC auprès d'une population de patients informés de l'étude par l'association de patients LMC France.

Ce travail a été fait dans l'optique de fournir des mesures de la qualité de vie mais surtout des valeurs d'utilité liée à la santé des patients atteints de LMC, qui pourront servir aux évaluations médico-économiques sur les ITK réalisées en France. En effet, dans l'évaluation médico-économique des stratégies thérapeutiques, la qualité de vie est prise en compte au travers de la mesure des valeurs d'utilité qui pondèrent le nombre d'années de vie passées dans un état de santé donné, pour aboutir au calcul du QALY (Quality Life Adjusted Year). Pour réaliser une évaluation médico-économique en France, la Haute Autorité de Santé recommande d'utiliser des valeurs d'utilité obtenues par recueil des états de santé auprès d'une population de patients atteints de la pathologie étudiée, états de santé qui sont ensuite valorisés selon les préférences de la population générale. Aucune valeur d'utilité n'existait en France pour la LMC.

Par ailleurs, toujours dans une perspective d'évaluation médico-économique des stratégies thérapeutiques dans la LMC, il est nécessaire de disposer de coûts de prise en charge des patients (coûts des traitements, coûts de prise en charge des effets secondaires, coûts de suivi). La Haute Autorité de Santé recommande que "la mesure des quantités consommées pour chacune des ressources identifiées s'appuie sur des sources françaises, en conditions réelles d'utilisation, dans le domaine et/ou la pathologie étudié(e)" et cite notamment les bases de données de l'Assurance Maladie et du PMSI.<sup>70</sup> Dans la dernière partie de ce travail, nous proposons une stratégie d'analyse des coûts de la LMC à partir des données de l'Assurance Maladie et présentons les premiers résultats portant sur l'analyse du coût des traitements par inhibiteurs de tyrosine kinase dans le SNDS pour les années 2013 et 2014 dans la population prévalente de patients identifiés comme ayant une LMC par l'algorithme.

### **1.3 Objectifs de la thèse**

La thèse s'articule autour de trois objectifs.

Le premier objectif est de construire et valider un algorithme d'identification des patients atteints de LMC dans le SNDS à partir de leur consommation de soins afin d'estimer la prévalence de la LMC en France au 31 décembre 2014.

Le deuxième objectif est de décrire la qualité de vie des patients atteints de LMC et de fournir des valeurs d'utilité pour les états de santé caractérisant la LMC, grâce à une enquête transversale en vie réelle réalisée par l'intermédiaire de l'association de patients LMC France auprès de patients atteints d'une LMC.

Le troisième objectif est de proposer une stratégie d'analyse de la consommation de soins et des coûts de prise en charge en 2013 et 2014 dans le SNDS des patients identifiés par l'algorithme comme ayant une LMC et de présenter les premiers résultats concernant la consommation et les coûts des traitements par inhibiteur de tyrosine kinase.

## **2 Développement d'un algorithme d'identification des patients ayant une LMC dans le SNDS et estimation de la prévalence de la maladie au 31 décembre 2014 en France**

Les bases de données médico-administratives, initialement créées dans un objectif de gestion et de remboursement des soins de santé, sont de plus en plus utilisées à des fins de recherche en France et à l'étranger.<sup>71</sup> Historiquement, les travaux de recherche utilisant des données médico-administratives ont vu le jour aux Etats-Unis dans les années 1970, pays pionnier dans la construction des systèmes d'information et des nomenclatures de classification des séjours hospitaliers de type *diagnosis related groups*.<sup>72,73</sup> En France, le Système National des Données de Santé (SNDS) est un ensemble de bases médico-administratives qui couvre 98,8% de la population française.<sup>63</sup> Le taux de couverture, la complétude et la qualité des données intégrées dans ce système d'information sont en constante amélioration.<sup>3,74</sup> Les données du SNDS ont été utilisées dans de nombreux travaux scientifiques dans différentes populations d'étude (y compris en cancérologie) et dans différents domaines d'application tels que l'épidémiologie,<sup>64,65,75-81</sup> l'économie de la santé<sup>82-84</sup> et la surveillance sanitaire comme par exemple pour suivre la participation aux dépistages organisés et suivre les taux de vaccination en population générale.<sup>85,86</sup>

Dans la section 2.1, nous présenterons le SNDS, les raisons et enjeux ayant motivé sa création, les informations disponibles dans le SNDS, ses modalités d'accès ainsi que les forces et les faiblesses de cette base de données à des fins de recherche. L'une des principales faiblesses du SNDS est le manque de données cliniques qui conduit les utilisateurs à créer et valider des algorithmes d'identification de pathologies en combinant plusieurs variables liées aux caractéristiques des bénéficiaires et à leur consommation de ressources pour pouvoir ensuite conduire des travaux de recherche sur les populations correspondantes.

Dans la section 2.2, nous expliciterons les raisons qui nous ont conduits à créer un tel algorithme dans le contexte de la LMC, les difficultés auxquelles nous avons été confrontés et les choix méthodologiques que nous avons faits pour mettre au point l'algorithme. Nous présenterons également les différents processus de validation de l'algorithme.

Dans la section 0, nous présenterons les résultats de l'étude épidémiologique sur la prévalence de la LMC en France au 31 décembre 2014.

Enfin dans la section 2.4, nous discuterons les résultats de l'étude et présenterons les perspectives d'utilisation et d'amélioration de l'algorithme d'identification des patients ayant une LMC dans le SNDS.



## **2.1 Le Système National des Données de Santé (SNDS)**

### **2.1.1 Les origines du SNDS**

Le Système National des Données de Santé (SNDS) est issu du Système National d'Information Inter Régimes de l'Assurance Maladie (SNIIRAM) créé par la loi de financement de la Sécurité Sociale du 23 décembre 1998 (article L161-28-2) pour suivre et maîtriser les dépenses de santé de tous les régimes de l'Assurance Maladie française. Il contient des informations individuelles relatives aux caractéristiques sociodémographiques et médicales des assurés et de leurs bénéficiaires, ainsi que l'ensemble de leurs remboursements de soins hospitaliers et de médecine de ville. Il rassemble le Datamart de Consommation Inter Régimes (DCIR) qui regroupe les informations de remboursement des soins de ville, chaîné aux données hospitalières du Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information (PMSI).<sup>3</sup>

Par la loi de modernisation du Système de Santé du 19 janvier 2016 (Article 193 chapitre I) et son décret d'application du 26 décembre 2016, le SNIIRAM est devenu le SNDS en s'enrichissant progressivement des causes médicales de décès. La loi prévoit que les données des Maisons Départementales des Personnes Handicapées et un échantillon représentatif des données de remboursement des organismes d'assurance maladie complémentaire soient intégrées par la suite. Le DCIR couvre les différents régimes d'assurance maladie : le régime général y compris les sections locales mutualistes (mutuelles habilitées à gérer les remboursements de l'assurance maladie obligatoire, comme les mutuelles de fonctionnaires, des étudiants...), le régime d'assurance maladie pour les travailleurs indépendants (ex-RSI, avant sa gestion par la caisse nationale d'assurance maladie en 2018), le régime d'assurance maladie des salariés agricoles (MSA) et les autres régimes spéciaux (SNCF, RATP... ) et couvre actuellement 98,8% de la population française. Le PMSI, quant à lui, recense l'ensemble des séjours hospitaliers de la population française. Il concerne les 4 secteurs hospitaliers : médecine-chirurgie-obstétrique (MCO), hospitalisation à domicile (HAD), soins de suite et réadaptation (SSR) et Psychiatrie. Ainsi, les informations contenues dans le SNDS sont extrêmement riches, couvrant le domaine socio-démographique, médical et économique (données de remboursement et tarifs T2A des séjours hospitaliers). Elles s'articulent autour de l'identifiant pseudonymisé du bénéficiaire des soins permettant ainsi de reconstituer des trajectoires de soins.

Il existe un échantillon au 1/97ème des données de la base exhaustive du SNDS : l'Echantillon Généraliste des Bénéficiaires. Dans la suite de ce travail, nous ne ferons référence qu'à la base exhaustive du SNDS car l'Echantillon Généraliste des Bénéficiaires présente un intérêt limité pour l'étude des pathologies rares comme la leucémie myéloïde chronique.

### **2.1.2 Informations disponibles dans le SNDS**

La Figure 3 présente les données disponibles dans le SNDS et leur alimentation dans le système d'information. Les données disponibles dans le SNDS sont de 3 natures : 1°) des données socio-démographiques, 2°) des données médicales, 3°) des données de consommation de soins ainsi que les montants déboursés par les patients et remboursés par l'Assurance Maladie pour ces soins.

Les données socio-démographiques comprennent la date de naissance (mois, année), le sexe, la commune de résidence principale, la date de décès (jour, mois, année), la couverture par la Couverture Maladie Universelle complémentaire (CMUc) gratuite destinée à faciliter l'accès aux soins des personnes à faibles ressources et un indice de défavorisation géographique associé à la commune de résidence.

Les données médicales codées selon la classification internationale des maladies (CIM10) correspondent 1°) aux diagnostics codés dans le PMSI pour les hospitalisations et hiérarchisés selon les règles du guide méthodologique relatif à chaque champ (par exemple, diagnostic principal, relié, ou associé pour le champ Médecine Chirurgie Obstétrique), 2°) aux diagnostics d'Affection Longue Durée (ALD) pour lesquels une prise en charge des soins à 100% est demandée, 3°) aux diagnostics de maladie professionnelle, et 4°) aux causes médicales de décès. Ces données médicales sont datées (dates de début et fin d'hospitalisation, de début et fin de prise en charge au titre d'une ALD ou d'une maladie professionnelle).

Les données concernant les consommations de soins et les montants déboursés par les patients et remboursés par l'Assurance Maladie sont historiquement celles sur lequel se fonde le système d'information et sont donc les plus détaillées et les plus fournies. Il s'agit des données de prestations remboursées par l'Assurance Maladie avec les dates de soins, les montants associés, les informations relatives au prescripteur et à l'exécutant du soin. Les prestations remboursées sont les suivantes : médicaments et dispositifs médicaux, hospitalisations, consultations avec un professionnel de santé, actes de biologie médicale, actes techniques médicaux, transports, indemnités journalières (arrêt maladie, accident de travail, invalidité).

## Système National des Données de Santé

### Datamart de Consommation Inter Régime (DCIR)\*:

- Date de naissance
- Date de décès
- Commune de résidence
- Couverture Maladie Universelle complémentaire (CMUc)
- Prise en charge à 100% pour une des 30 Affections Longue Durée (ALD) incluant le cancer, ou pour une maladie professionnelle ou une invalidité:
  - Code diagnostic de l'affection (selon la Classification Internationale des Maladies CIM-10)
  - Date de début et fin de la prise en charge
- Prestations remboursées par l'assurance maladie avec la date des soins, les montants associés, des informations relatives au prescripteur et à l'exécutant du soin:
  - Médicaments ou dispositifs médicaux délivrés en ville sur prescription :
    - ✓ Code CIP du médicament ou code LPP pour le dispositif médical, identifiant du prescripteur, date de prescription et de délivrance, quantités délivrées,
  - Consultations en libéral avec un professionnel de santé conventionné (médecin, kiné, infirmier...) :
    - ✓ Spécialité du professionnel, date de consultation
  - Actes de biologie selon la Nomenclature des Actes de Biologie Médicale
  - Actes techniques médicaux selon la Classification Commune des Actes Médicaux
  - Transports médicaux
  - Indemnités journalières (arrêt maladie, accident de travail...)

\* Alimenté par les différents régimes d'Assurance Maladie

### Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information (PMSI)\*:

- Diagnostics d'hospitalisation (diagnostic principal, relié et associés) selon la classification CIM-10
- Date de début et fin d'hospitalisation
- Actes techniques médicaux selon la Classification Commune des Actes Médicaux
- Facturation des séjours avec leur Groupe Homogène de Malades / Groupe Homogène de Séjours
- Médicaments sur la liste en sus (médicaments onéreux), en Autorisation Temporaire d'Utilisation, en rétrocession (code UCD du médicament)
- Consultations en activité externe

\* Alimenté par les établissements de santé

### Cause Médicale de Décès

- Cause médicale de décès collectée via le certificat de décès
- \* Alimenté par Centre d'Epidémiologie sur les Causes Médicales de Décès (CépiDc)

### A terme:

- Données des Maisons Départementales des Personnes Handicapées
- Echantillon représentatif des données de remboursement des organismes d'assurance maladie complémentaire

Figure 3 Données disponibles dans le SNDS en 2019 et à terme

### **2.1.3 Accès au SNDS et profondeur historique des données**

Le décret n° 2016-1871 du 26 décembre 2016 instaurant le SNDS précise les modalités générales et le périmètre d'accès aux données. Il existe un accès permanent pour l'Etat et ses agences et un accès sur projet pour les autres acteurs. A titre d'exemple, les centres de lutte contre le cancer, l'INSERM et les centres hospitaliers universitaires disposent d'un accès permanent à l'Echantillon Généraliste des Bénéficiaires. En revanche, ces structures ne disposent que d'un accès sur projet pour la base exhaustive du SNDS. La profondeur historique des données individuelles de la base exhaustive est variable selon l'organisme et le type d'accès (permanent ou sur projet). La profondeur historique maximum est dorénavant de 19 ans plus l'année en cours. Les premières études réalisées sur le SNIIRAM ont utilisé des données à partir de 2006 (date du chaînage DCIR/PMSI). Les causes médicales de décès sont disponibles avec un décalage de 2 ans (actuellement disponibles pour les années 2012 à 2015, elles remonteront jusqu'en 2006 à terme).

C'est l'Institut National des Données de Santé (INDS) qui coordonne l'accès aux données (<https://www.indsante.fr/fr>) et fait le lien entre les différentes instances : Comité d'Expertise pour les Recherches, les Etudes et les Evaluations dans le domaine de la Santé (CEREES, qui émet un avis sur la méthodologie retenue, la nécessité de recours aux données et la finalité du traitement), Commission Nationale Informatique et Liberté (CNIL, qui est chargée de s'assurer de la protection des données personnelles de la recherche) et la Caisse Nationale d'Assurance Maladie (CNAM, qui gère la base de données du SNDS).

### **2.1.4 Forces et faiblesses du SNDS pour la recherche**

#### **2.1.4.1 Forces du SNDS**

La richesse et la variété des données disponibles permettent de réaliser des études dans des domaines variés. Un autre avantage réside dans la collecte en routine de ces données ce qui les rend rapidement mobilisables pour les organismes qui disposent d'un accès permanent, atout majeur en cas d'alerte sanitaire, et sans surcoût spécifique. La profondeur des données disponibles permet des évolutions temporelles et des suivis sur de longues périodes. Leur quasi-exhaustivité nationale limite le risque de biais de sélection. La taille de la population d'étude (celle de la population française) permet de réaliser des études sur des événements ou des expositions médicamenteuses rares en s'assurant une puissance suffisante. Enfin, les données de remboursement disponibles dans le SNDS permettent des analyses économiques très fines.

#### **2.1.4.2 Faiblesses du SNDS**

Le SNDS présente certaines limites, principalement liées à l'objectif initial de la création de la base de données (recueil de l'information dans un but de remboursement ou de facturation) et à son caractère évolutif (intégration dans le temps des données des différents régimes d'assurance maladie).

##### ***Données non disponibles dans le SNDS et problème de codage***

Le SNDS ne contient pas de données concernant le mode de vie des bénéficiaires (consommation de tabac ou d'alcool), ni de données socio-professionnelles.

Si les données concernant le remboursement de prestations (consultations, imagerie, biologie, anatomopathologie...) occupent une place centrale, aucun motif, diagnostic ou résultat liés à ces prestations n'est disponible dans le SNDS. Ainsi, en oncohématologie des données aussi importantes que l'histologie, le résultat d'analyse cytogénétique ou de biologie moléculaire ne sont pas disponibles.

Concernant les médicaments, certaines délivrances ne sont pas identifiables. C'est le cas des médicaments délivrés pendant une hospitalisation (hors liste en sus), des médicaments délivrés aux personnes résidant en institution ou en EHPAD avec pharmacie à usage interne, des médicaments fournis dans le cadre d'un essai clinique par le promoteur de l'essai et des médicaments délivrés en officine mais non remboursés.

De plus, l'information sur la réalisation de certains actes de biologie médicale considérés comme innovants n'apparaît pas dans le SNDS car ils ne sont pas encore inscrits à la Nomenclature des Actes de Biologie Médicales (NABM).

Enfin, des défauts de qualité de codage des diagnostics dans le PMSI ou d'évolution des nomenclatures au cours du temps peuvent également constituer une limite importante du SNDS.

##### ***Hétérogénéité de la profondeur historique et de la complétude des données en fonction des régimes***

Les données des différents régimes d'assurance maladie ayant été intégrées progressivement au cours du temps dans la base, la profondeur historique et la complétude de certaines variables peuvent être différentes en fonction des régimes<sup>3</sup>. Ainsi, par exemple la complétude des données du statut vital est totale pour les bénéficiaires du régime général mais uniquement partielle pour les autres régimes, ou encore la disponibilité des codes diagnostiques des Affections Longue Durée existe depuis 2005 pour le régime général, mais uniquement depuis 2014 voire 2016 pour le RSI et la MSA. L'absence d'un identifiant individuel unique du bénéficiaire avant 2010 peut entraîner des défauts de chaînage avant cette date dans

certaines populations (particulièrement les enfants et les jeunes adultes). En effet, avant 2010, l'identifiant était basé sur le numéro de sécurité social de l'assuré et la date de naissance du bénéficiaire. Les enfants et les jeunes adultes pouvaient être le bénéficiaire de leurs deux parents (correspondant donc à deux identifiants différents) ou changer d'identifiant en devenant eux même leur propre assuré lorsqu'ils devenaient étudiants ou entraient dans le monde du travail.

### ***Volumétrie et complexité de la base de données***

La volumétrie des données (plus de 300 tables, des millions de lignes de remboursement...) peut représenter un frein à l'utilisation du SNDS. Une bonne connaissance, non seulement de la pathologie mais aussi des différentes bases de données sources du SNDS, des différents systèmes de codage et de leurs évolutions au cours du temps en fonction des régimes de l'assurance maladie est nécessaire pour exploiter correctement les données.

## **2.2 Méthodologie utilisée pour le développement de l'algorithme et l'estimation de la prévalence de la LMC**

Il existe à ce jour peu de données sur la prévalence de la LMC. En 2015, lorsque nous avons débuté ce travail de thèse, la prévalence de la LMC en France était très peu documentée. Une augmentation de la prévalence était attendue, du fait de la diminution de la mortalité grâce au traitement par inhibiteurs de tyrosine kinase et dans une moindre mesure du fait d'un effet démographique lié au vieillissement de la population, l'âge médian au diagnostic de la LMC étant d'environ 61 ans. Une étude rétrospective menée dans la région Nord-Pas-de-Calais à partir des données des laboratoires de cytogénétique et de biologie moléculaire posant un diagnostic de LMC, retrouvait un doublement du taux brut de prévalence sur la période 1998-2007, qui passait de 5,76 à 10,42 pour 100 000 habitants.<sup>61</sup> Cependant, il s'agissait d'une étude à l'échelle régionale et les estimations de prévalence étaient susceptibles d'avoir évoluées depuis 2007. Tout récemment, une étude de modélisation à laquelle j'ai participé, a fourni des estimations de la prévalence de la LMC de 1960 à 2060 en France.<sup>87</sup> Ces résultats étaient basés sur des projections démographiques de la population française, des données de survie relative provenant d'autres pays européens et plusieurs hypothèses sur l'évolution de la survie relative des patients atteints de LMC. Dans le scénario de référence, le taux brut de prévalence de la LMC était estimé à 13,7 patients pour 100 000 habitants en 2012 et 17,5 en 2018 et nécessitait d'être confortée par une étude utilisant une méthodologie et des données différentes.

Notre objectif était, dans cette thèse, d'exploiter les données du SNDS pour obtenir une estimation actualisée de la prévalence de la LMC en France, comme cela avait été fait dans

d'autres pathologies <sup>64,65</sup> et de pouvoir décrire les patients ayant une LMC (traitements reçus, consommations de ressources, survie..). Quatre étapes ont été nécessaires pour estimer la prévalence de la LMC en France au 31 décembre 2014 à partir des données du SNDS. Premièrement, nous avons demandé une extraction des données du SNDS basée sur des critères de sélection larges sur la période 2006-2014 (au moins un remboursement d'ITK ou au moins une hospitalisation pour LMC sur cette période ou une prise en charge au titre de l'ALD pour leucémie myéloïde). Cette étape est présentée dans la section 2.2.1. Deuxièmement, nous avons raffiné cette sélection et défini l'algorithme d'identification des patients ayant une LMC à partir de l'opinion d'hématologues experts de la maladie et de l'examen approfondi de fiches patient (section 2.2.2). Ces fiches présentaient les données démographiques et de consommation de soins issues du SNDS de 200 patients tirés au sort parmi les patients sélectionnés à la première étape. Troisièmement, nous avons validé l'algorithme par deux étapes de validation. Pour l'étape de validation interne, nous avons tiré au sort 100 fiches patient supplémentaires et comparé les résultats de l'algorithme avec l'opinion des hématologues experts. Pour l'étape de validation externe, nous avons comparé le nombre de cas incidents identifiés par les registres de cancer et par l'algorithme sur la période 2012-2014. Cette étape est présentée dans la section 2.2.3. Enfin nous avons calculé la prévalence de la LMC en France au 31 décembre 2014 (section 2.2.4).

### ***2.2.1 Critères de sélection pour l'extraction des données***

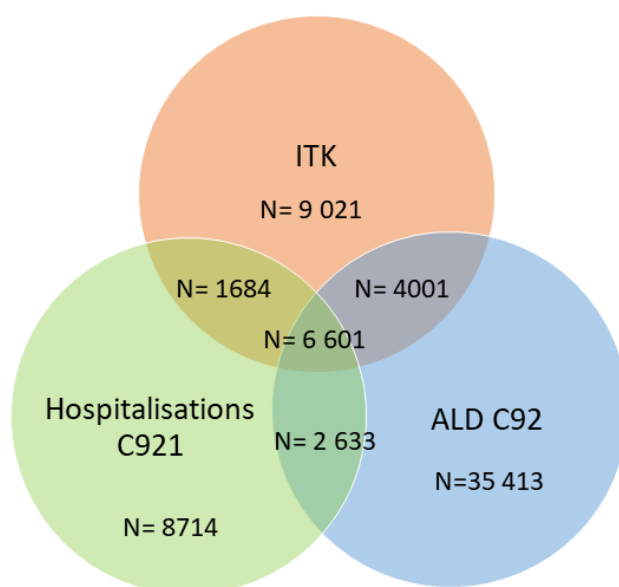
L'extraction des données du SNIIRAM a porté sur tous les patients couverts par l'Assurance Maladie (quel que soit leur régime d'affiliation) et présentant **au moins un** des critères de sélection suivant :

- Une prise en charge au titre de l'ALD pour leucémie myéloïde (code CIM10 « C92 »), quelle que soit la date de début ou de fin de prise en charge. Pour les patients affiliés au régime agricole ou au régime des indépendants, le code diagnostique de l'ALD n'est disponible qu'à partir de 2014 voire 2016.
- Au moins le remboursement d'une boîte d'un inhibiteur de tyrosine kinase indiqué dans la LMC sur la période 2006-2014 : imatinib, dasatinib, nilotinib, bosutinib, ponatinib. Le bosutinib et le ponatinib étaient identifiables dans la base de données sur la période 2013-2014 dans le cadre d'un dispositif de prise en charge dérogatoire particulier (rétrocession en post-Autorisation Temporaire d'Utilisation).
- Au moins une hospitalisation avec pour diagnostic principal, relié ou associé une leucémie myéloïde chronique (code CIM10 "C92.1") à partir des tables du PMSI MCO 2006 à 2014. Ce choix a été fait car l'année 2006 correspond à la première année à partir de laquelle le chaînage DCIR/PMSI est disponible.

Aucun de ces critères n'était à lui seul, a priori, parfaitement spécifique ni parfaitement sensible. En effet, tous les patients atteints de LMC prennent des ITK pendant plusieurs années. Ces ITK sont facilement identifiables dans le SNDS car il s'agit de traitement pris par voie orale, délivrés en pharmacie de ville et remboursés par l'Assurance Maladie. Cependant, les ITK indiqués dans la LMC ont également d'autres indications. En revanche, le code d'hospitalisation « C92.1 » selon la classification CIM-10 est parfaitement spécifique de la LMC. Cependant, les patients atteints d'une LMC sont généralement suivis en consultation externe pour leur LMC et ne sont donc pas nécessairement hospitalisés pour leur LMC. Le PMSI est un dispositif permettant de mesurer l'activité des hôpitaux afin de les rémunérer au regard de cette activité. Les codes CIM-10 d'hospitalisation recueillis ont donc pour objectif principal la tarification du séjour hospitalier et non un objectif de recherche épidémiologique nécessitant un codage exhaustif et correct des diagnostics associés. Or, le codage des diagnostics des hémopathies malignes peut être erroné en raison de la spécificité et de la rareté de ces affections. Enfin, les codes CIM-10 des ALD ne sont codés que sur 3 caractères (C92 pour la leucémie myéloïde dans le cas de notre extraction) dans le système d'information de l'Assurance Maladie alors que le code diagnostique de la LMC est codé sur 4 caractères (C92.1). Le code C92 est très peu spécifique de la LMC puisqu'il sélectionne également tous les patients souffrant de leucémie myéloïde aigüe ou d'autres formes de leucémies myéloïdes qui sont plus fréquentes que la LMC.

Ces 3 critères ont conduit à sélectionner 68 067 individus. Le diagramme de Venn (Figure 4) présente la répartition des individus en fonction des critères de sélection. 21 307 patients ont été sélectionnés par la délivrance d'au moins un ITK indiqué dans la LMC sur la période 2006-2014, dont 6601 avec l'ensemble des critères (ITK, ALD, hospitalisation), 1684 avec les critères ITK et hospitalisation, 4001 avec les critères ITK et ALD et 9021 avec le critère ITK uniquement. 35 413 patients avaient été inclus sur le critère le moins spécifique c'est-à-dire l'ALD leucémie myéloïde. 8714 patients avaient été inclus uniquement sur le critère d'hospitalisation et 2633 sur le critère d'hospitalisation associé à l'ALD leucémie myéloïde.





**Figure 4 Répartition des individus de l'extraction en fonction des critères de sélection sur la période 2006-2014**

Les critères de sélection étaient au moins un remboursement d'ITK ou au moins une hospitalisation pour leucémie myéloïde chronique (code CIM10 C921) sur la période 2006-2014 ou une prise en charge au titre de l'Affection Longue Durée pour leucémie myéloïde (code CIM10 C92)

### **2.2.2 Méthodologie de création de l'algorithme d'identification des patients ayant une LMC dans le SNDS**

L'utilisation des bases de données médico-administratives du SNDS dans une perspective de recherche est relativement récente et il n'existe pas, à ce jour, de guide méthodologique pour la création et la validation d'un algorithme d'identification d'une pathologie. La conception d'un algorithme dans le SNDS nécessite de très bonnes connaissances de la pathologie étudiée, des actes techniques et des médicaments et autres dispositifs médicaux utilisés dans cette indication ainsi que des règles de codage et de remboursement.<sup>88</sup> Sur la base de ces connaissances, un algorithme est créé empiriquement et des analyses de sensibilité sont réalisées en faisant varier un à un les critères de sélection de l'algorithme et en étudiant l'impact sur les effectifs, les caractéristiques des patients et leur recours aux soins.<sup>89</sup>

Dans notre étude, aucun des 3 critères de sélection n'était ni parfaitement sensible ni parfaitement spécifique de la LMC. Nous n'avons pas a priori sur le poids relatif et la hiérarchie des 3 critères de sélection. On pouvait s'attendre a priori à ce qu'un patient réunissant les 3 critères de sélection (traitement par ITK, hospitalisation pour LMC, ALD pour leucémie myéloïde) soit réellement un patient ayant une LMC. Au contraire, un patient uniquement sélectionné par le critère d'ALD « leucémie myéloïde » sans traitement par ITK

était moins probablement un patient avec une LMC. Mais, dans d'autres cas, la règle de décision semblait plus discutable.

Ainsi, pour un patient ayant une LMC, on pouvait s'attendre, a priori, à la présence systématique d'une ALD pour « leucémie myéloïde ». Cependant, pour les patients affiliés au régime agricole ou au régime des indépendants, le code diagnostic de l'ALD n'est disponible qu'à partir de 2014 voire 2016. Par ailleurs, il est connu que lorsqu'un patient est déjà sous ALD pour une première pathologie, la demande d'une 2<sup>ème</sup> ALD pour une autre pathologie n'est pas toujours faite<sup>3</sup>. La prise d'un ITK en l'absence d'un code ALD « leucémie myéloïde » n'était donc pas nécessairement incompatible avec la présence d'une leucémie myéloïde chronique.

De la même manière, le remboursement d'un ITK ne pouvait suffire à identifier sans erreur un patient ayant une LMC puisque les ITK peuvent être prescrits pour d'autres pathologies. Ainsi, nous avons listé, à partir des indications présentes dans le résumé des caractéristiques du produit, les autres indications dans lesquelles les ITK sont prescrits : la leucémie lymphoblastique aigue Ph+ (LAL Ph+), les tumeurs stromales gastro-intestinales (GIST), le syndrome hyperéosinophilique associé à des réarrangements du gène PDGFR, le dermatofibrosarcome protuberans). Nous avons également listé les prescriptions de l'imatinib pouvant être réalisées hors Autorisation de Mise sur le Marché en interrogeant des experts oncologues et hématologues. Il s'agissait de la maladie du greffon contre l'hôte et d'autres tumeurs stromales/du tissu conjonctif.

Un autre cas délicat était celui des patients ayant un diagnostic d'hospitalisation « Leucémie Myéloïde Chronique » sans aucune prescription d'ITK sur l'ensemble de la période de suivi. Il pouvait s'agir d'une erreur de codage du diagnostic d'hospitalisation mais il pouvait s'agir aussi d'un patient traité par ITK dans le cadre d'un essai thérapeutique, pour lequel le traitement par ITK ne fait pas l'objet d'un remboursement par l'assurance maladie.

Ces différentes combinaisons des critères de sélection ne permettaient pas de conclure a priori et de manière indiscutable au diagnostic ou au contraire à l'exclusion du diagnostic de LMC. Nous avons donc décidé de nous replacer à l'échelle individuelle et d'utiliser des informations complémentaires issues des données du SNDS pour pouvoir affiner les règles de décision. J'ai écrit sous le logiciel SAS un programme permettant de créer de manière automatisée une fiche patient au format PDF synthétisant des données démographiques (sexe, année de naissance, mois et année de décès, régime d'affiliation) et médicales (pathologies nécessitant une prise en charge longue durée avec les dates de début et fin de prise en charge, diagnostics d'hospitalisation principal, relié et associés avec date d'hospitalisation et durée du séjour, médicaments délivrés en ville en rapport avec une pathologie onco-hématologique) extraites ou calculées à partir des données du SNDS. Dans une phase de test, j'ai sélectionné de manière aléatoire 3 fiches patient pour chacune des 7 combinaisons possibles des 3 critères

de sélection. Ces fiches patientes ont été soumises pour examen à deux experts hématologues en demandant d'indiquer pour chaque cas, compte tenu des éléments disponibles sur la fiche patient, s'il s'agissait ou non d'un patient ayant une LMC (résultat exprimé en 4 classes : très improbable, assez improbable, assez probable, très probable) et d'explicitier la/les raisons ayant conduit l'hématologue à une telle conclusion. Cette phase de test a montré qu'il y avait une très bonne concordance (95%) de diagnostic entre les 2 hématologues, que l'identification des cas de LMC était jugée facile par les 2 hématologues à partir de ces fiches patient et que cette étape était faisable et prenait environ 5 minutes par fiche. Suite à cette phase de test, j'ai ajouté des informations complémentaires dans la fiche patient automatisée pour faciliter l'identification des cas (nombre mensuel de consultations avec un hématologue ou un autre spécialiste susceptible de prescrire un inhibiteur de tyrosine kinase, meilleure description de la chronologie de prise des inhibiteurs de tyrosine kinase). Pour des raisons réglementaires, seules les personnes dûment habilitées à utiliser les données du SNDS dans le cadre de ce projet et listées dans la convention avec la CNAM ont eu accès à ces fiches patient. Un exemple de fiche pour un patient fictif est présenté ci-dessous.

## Caractéristiques démographiques

Sexe: Masculin

Année de naissance: 1942

Age au 1er Janvier 2006: 64 ans

Mois et année de décès : .

Régime d'affiliation: Régime Général

## Maladies nécessitant une mise en ALD

Affection Longue Durée	Date de début de prise en charge au titre de l'ALD	Date de fin de prise en charge au titre de l'ALD
Leucémie Myéloïde	20/03/2012	12/04/2018

## Hospitalisations entre 2006 et 2014

Hospitalisation	Diagnostic principal	Diagnostic relié	Diagnosics associés	Date de début d'hospitalisation	Durée d'hospitalisation (en jour)
2012 – Hospitalisation n°1	Autres troubles spécifiques des globules blancs		Arthrose du genou, non spécifiée   Insuffisance veineuse (chronique) (périphérique)   Hypercholestérolémie pure   Autre hypothyroïdie spécifiée   Hypertension essentielle (primaire)	30/06/2012	3
2012 – Hospitalisation n°2	Leucémie Myéloïde Chronique BCR/ABL- positive		Autre hypothyroïdie spécifique   Autres troubles spécifiques des globules blancs   Hypertension essentielle (primaire)	30/08/2012	10

## Traitements délivrés en ville (code ATC de la molécule en rapport avec une pathologie onco-hémato)

Nom du médicament délivré	Année	Jan	Fev	Mar	Avr	Mai	Juin	Juil	Aou	Sep	Oct	Nov	Dec
GLIVEC 400MG CPR 30	2012	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	1	1
GLIVEC 400MG CPR 30	2013	1	1	1	1	1	1	1	1	1	2	0	1
GLIVEC 400MG CPR 30	2014	1	1	1	1	1	0	1	1	1	1	2	0

## Consultations médicales (avec un hématologue, un oncologue, un gastro-entérologue ou médecin interniste)

Spécialité médicale du médecin faisant la consultation	Année	Jan	Fev	Mar	Avr	Mai	Juin	Juil	Aou	Sep	Oct	Nov	Dec
MEDECINE INTERNE	2012	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
HEMATOLOGIE	2012	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	1	0
HEMATOLOGIE	2013	1	1	0	0	1	0	1	0	0	0	0	0
HEMATOLOGIE	2014	0	1	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0

## Selon vous, le diagnostic de LMC est :

- Très improbable
- Assez improbable
- Assez probable
- Très probable

Pourquoi ?

La phase de test ayant montré la faisabilité de cette approche, nous l'avons mis en place à plus grand échelle en tirant au sort 200 fiches parmi les 7 combinaisons possibles des 3 critères de sélection initiaux (ITK, Hospitalisation, ALD). Chacune des 2 hématologues experts a examiné 100 fiches et statué sur le diagnostic de LMC (résultat exprimé en 4 classes : très improbable, assez improbable, assez probable, très probable) à partir des données démographiques et de consommation de soins présentes dans la fiche patient en explicitant les raisons de leur décision et fournissant un diagnostic différentiel s'il ne s'agissait pas d'une LMC selon elles. Les fiches patient pour lesquelles le diagnostic leur apparaissait plus discutable ont été revues ensemble lors d'une conférence téléphonique.

La lecture des 200 fiches a permis d'identifier 8 diagnostics différentiels (ou famille de diagnostics) autres que la LMC présentés dans le Tableau 6.

**Tableau 6 Familles de diagnostics différentiels (autres que LMC) identifiées à la lecture des 200 fiches patient issues de l'extraction du SNDS**

Critère ayant conduit à la sélection initiale	ITK	Code d'hospitalisation pour Leucémie Myéloïde Chronique "C92.1"	Code ALD pour Leucémie Myéloïde "C92"
Diagnostiques différentiels			
Leucémie aigüe lymphoblastique Phi+ (LAL Phi+)	Oui	Non	Non
Tumeur stromale gastro-intestinale (GIST)	Oui	Non	Non
Maladie du greffon contre l'hôte	Oui	Non	Possible si greffe pour leucémie myéloïde
Syndrome myéloprolifératif hyperéosinophilique	Oui	Non	Possible mais autre code plus probable (D47)
Tumeur du tissu conjonctif	Oui	Non	Non
Leucémie aigüe myéloïde (LAM)	Non	Non	Oui
Autres syndromes myéloprolifératifs chroniques de la lignée myéloïde (par exemple leucémie myélo monocyttaire chronique (LMMC) / myélodysplasie	Non	<i>Sélection possible si erreur de codage (ex : LMMC codée en LMC)</i>	Oui
Pathologie lymphoïde (dont LAL non Phi+, leucémie lymphoïde chronique LLC)	Non	<i>Sélection possible si erreur de codage (ex : LLC codée en LMC)</i>	Non

Les hématologues ont relevé à la lecture de ces fiches de probables erreurs de codage des diagnostics hématologiques d'hospitalisation. Même si à la lecture de l'ensemble des diagnostics d'hospitalisation et du parcours de soins, il était relativement facile d'affirmer ou d'infirmer le diagnostic de LMC, la lecture des fiches a montré qu'un diagnostic d'hospitalisation de LMC pouvait apparaître dans le parcours de soins d'un patient très probablement atteint de leucémie lymphoïde chronique ou de leucémie myélomonocytaire chronique. Si certaines « erreurs » de codage peuvent correspondre à des erreurs de diagnostic initial (par la suite corrigées dans la prise en charge des patients), il est plus probable que ces erreurs soit le fait d'un codage réalisé soit par des médecins non hématologues traitant les patients pour un autre motif que la LMC (erreur de codage d'un diagnostic associé par exemple), soit par des techniciens d'information médicale non spécialisés en hématologie qui peuvent confondre certaines pathologies hématologiques ayant des dénominations proches, surtout s'il s'agit de diagnostics associés et non du diagnostic principal d'hospitalisation.

En se basant sur un examen approfondi des fiches et les opinions des experts hématologues, nous avons construit l'algorithme ainsi : un patient était considéré comme ayant une LMC 1°) s'il avait au moins 2 mois de remboursements d'ITK indiqué dans la LMC (imatinib, nilotinib, dasatinib, ponatinib ou bosutinib), 2°) en excluant les patients recevant ces ITK pour une autre maladie que la LMC (tumeur stromale gastro-intestinale, leucémie aigue lymphoblastique Ph+, maladie du greffon contre l'hôte, syndrome myéloprolifératif hyperéosinophile, tumeur du tissu conjonctif).

Les pathologies autres que la LMC pour lesquelles un ITK pouvait avoir été indiqué ont été exclues au moyen des diagnostics d'hospitalisation (pour leucémie aigüe lymphoblastique ou prise en charge de tumeurs digestives, de tumeurs stromales ou du tissu conjonctif), d'autres traitements (greffe et/ou traitements immunosuppresseurs antérieurs à la prescription d'ITK pour la maladie du greffon contre l'hôte, traitement d'entretien de la leucémie aigüe, autres traitements indiqués pour la prise en charge des GIST ou des tumeurs du tissu conjonctif tels que le sunitinib, l'everolimus ou l'erlotinib) ou au moyen des codes CIM-10 pour d'autres ALD (tumeurs digestives pour les GIST, Leucémie Lymphoïde pour les LAL Phi+). Le détail de l'algorithme est présenté dans la Figure 5. Les codes utilisés dans l'algorithme sont présentés en annexe (section 7.3) : codes CIM-10 des pathologies, codes CIP (Code Identifiant de Présentation) des médicaments délivrés en ville et codes UCD (Unité Commune de Dispensation) des médicaments délivrés à l'hôpital. Dans la Figure 5, la partie gauche dans le cadre rouge, correspond à l'algorithme d'identification des cas. Nous présentons les règles de décision prises pour définir les autres pathologies à exclure pour lesquelles les ITK sont aussi indiqués. Les pathologies sont exclues les unes après les autres dans l'ordre dans lequel elles apparaissent dans la Figure 5. Ces règles de décision avaient pour objectif d'exclure les patients prenant des ITK pour une pathologie autre que la LMC et non de définir précisément

les autres pathologies. Ces règles correspondent à la formalisation, sous forme d'un algorithme, de la démarche diagnostique des experts hématologues à la lecture des fiches patient et à une discussion avec ces experts permettant de généraliser cette démarche. La partie droite de la figure correspond aux patients sélectionnés dans le SNDS sur au moins un diagnostic d'hospitalisation pour LMC et/ou l'ALD leucémie myéloïde mais sans la prise d'ITK. Si un individu n'avait aucun remboursement d'ITK, le fait qu'il présente un ou plusieurs diagnostics d'hospitalisation pour LMC n'était pas considéré comme suffisant pour l'identifier comme ayant une LMC. En effet, sur les 300 fiches patient revues par les experts hématologues (200 fiches pour le développement de l'algorithme et 100 pour la validation interne), 42% des patients avec au moins un diagnostic d'hospitalisation de LMC (en théorie parfaitement spécifique de la maladie) étaient considérés par les hématologues comme n'ayant pas une LMC, du fait d'un parcours de soins (diagnostics d'hospitalisation, autres traitements) en faveur d'une autre pathologie hématologique. La probabilité de manquer un vrai patient LMC qui n'aurait jamais eu de remboursement d'ITK sur une longue période est apparue faible en regard de la probabilité de faussement identifier un patient sur un diagnostic erroné de LMC dans le PMSI.

Par ailleurs, l'algorithme exclut les patients ayant une LMC en phase blastique de type leucémie aigue lymphoblastique. En effet, ces patients sont considérés par l'algorithme comme étant atteints d'une LAL Ph+. Pour les patients ayant une LMC, initialement en phase chronique se transformant en phase blastique, seule une prise en compte fine, presque au cas par cas, de la chronologie des traitements et des diagnostics d'hospitalisation pourrait permettre de différencier ces patients des patients avec une LAL Ph+. Depuis l'avènement des ITK, les transformations en phase blastique sont devenues rares. Dans l'algorithme, ces patients sont exclus. Dans ces deux cas (aucun remboursement d'ITK, diagnostic de LAL Ph+), nous avons fait le choix d'un algorithme le plus spécifique possible, au risque de perdre légèrement en sensibilité.

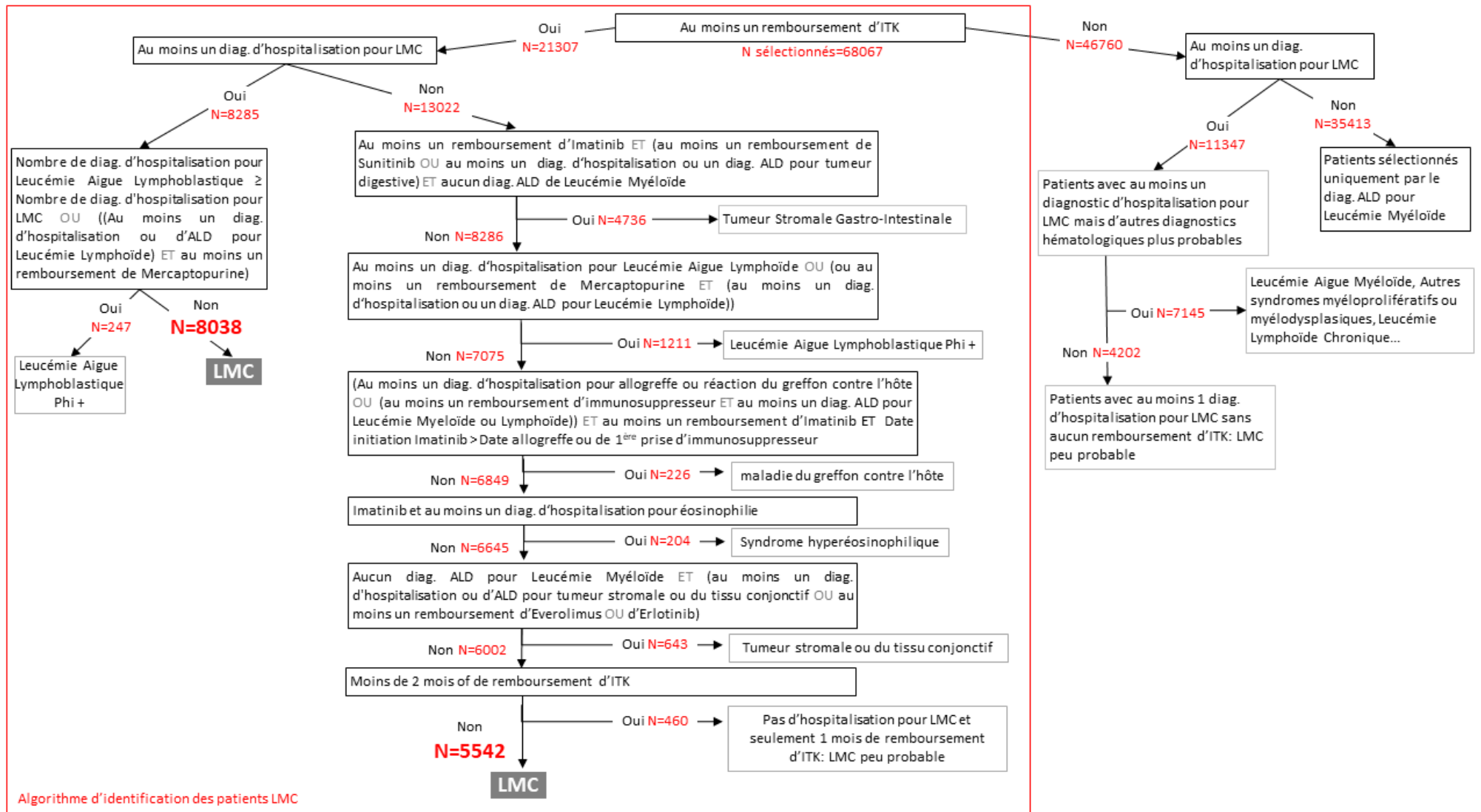


Figure 5 Sélection des patients et construction de l'algorithme d'identification des patients ayant une LMC dans le SNDS



### **2.2.3 Méthodologie de validation de l'algorithme d'identification des patients ayant une LMC dans le SNDS**

Le processus idéal de validation d'un algorithme développé sur bases de données médico-administrative consiste à retourner au dossier médical ou aux données de registres pour pouvoir valider le diagnostic proposé par l'algorithme. S'il est possible de valider des algorithmes développés à partir de bases médico-administratives locales en les croisant à des données de registres ou de cohortes avec un appariement sur des variables nominativement identifiantes <sup>90</sup>, il était jusqu'à présent quasiment impossible de réaliser de telles étapes de validation directe sur les données de la base nationale du SNDS car les données sont anonymisées. La cohorte Constance constitue une des quelques exceptions à cette règle. Cette cohorte est un échantillon représentatif de 200 000 adultes âgés de 18 à 69 ans à l'inclusion, consultant dans des centres d'examens de santé de la sécurité sociale. Dans le cadre de cette cohorte, les données cliniques sont appariées à la base du SNDS directement sur le numéro de sécurité sociale (NIR). La cohorte a permis de valider notamment un algorithme d'identification du diabète <sup>91</sup> en comparant les résultats de l'algorithme avec un gold-standard basé sur les résultats d'auto-questionnaire complété par le patient et d'un examen médical validant le diagnostic de diabète. Cependant la validation d'algorithme n'est possible au sein de cohortes généralistes telles que Constance, que pour des pathologies relativement fréquentes comme le diabète, pathologie pour laquelle 1157 cas étaient disponibles pour réaliser le travail de validation. Dans l'exemple de la LMC, dont l'estimation du taux brut de prévalence à l'étranger se situe entre 10 et 20 cas pour 100 000 habitants, le nombre de cas LMC disponibles dans Constance serait compris entre 20 et 40 cas. Ce nombre de cas pourrait même être inférieur à ces chiffres car la population de volontaires inclus dans Constance est relativement jeune (76% avaient moins de 60 ans à l'inclusion), avec un recrutement débuté en 2012, tandis que l'âge médian au diagnostic de LMC est de 63 ans.

Dans la thèse, nous avons réalisé 2 étapes de validation de l'algorithme d'identification des patients ayant une LMC dans le SNDS :

#### **Validation interne**

Pour l'étape de validation interne, 100 nouvelles fiches patient ont été tirées au sort (50 fiches de cas « LMC » et 50 fiches de cas « non LMC » selon l'algorithme) et examinées par les deux hématologues experts (50 fiches/hématologue) qui devaient statuer sur le diagnostic de LMC (opinion des hématologues exprimée en 2 classes, diagnostic de LMC : oui/non). Les 50 fiches de cas « non LMC » étaient réparties à parts égales entre chacun des diagnostics différentiels identifiés lors de la création de l'algorithme (leucémie aigue lymphoblastique Ph+, tumeur stromale gastro-intestinale, maladie du greffon contre l'hôte, syndrome myéloprolifératif hyperéosinophilique, tumeur du tissu conjonctif, leucémie aiguë myéloïde, autres syndromes

myéloprolifératifs chroniques de la lignée myéloïde / myélodysplasie, pathologie lymphoïde (dont LAL non Phi+, leucémie lymphoïde chronique), diagnostic(s) isolé(s) d'hospitalisation pour LMC). Nous souhaitons que les diagnostics différentiels les plus fréquents dans l'extraction n'écrasent pas, par leur nombre, l'étape de validation interne. Nous avons calculé la concordance entre le résultat de l'algorithme et l'opinion des hématologues en divisant le nombre total de fiches où le diagnostic des hématologues concordait avec le diagnostic de l'algorithme par le nombre total de fiches.

### **Validation externe**

Nous avons également réalisé une validation externe de notre algorithme à partir des données des registres de cancer du réseau FRANCIM. Cette validation a consisté à comparer pour les années 2012, 2013 et 2014, le nombre de cas incidents de LMC enregistrés par les 18 registres de cancer (code CIM-O-3 9875/3 : leucémie myélogène chronique, BCR/ABL positif), au nombre de cas LMC « incidents » identifiés par l'algorithme et résidant l'année de leur « diagnostic » dans ces mêmes 18 départements (Calvados, Charente, Charente-Maritime, Côte-d'Or, Doubs, Gironde, Hérault, Isère, Loire-Atlantique, Manche, Orne, Haut-Rhin, Deux-Sèvres, Somme, Tarn, Vendée, Vienne, Haute-Vienne). Le registre du département du Bas-Rhin n'a pas été inclus car il n'avait pas fourni pour l'année 2014 un nombre validé de cas incidents de LMC au moment de l'extraction des données des registres. Dans le SNDS, nous ne disposons pas de la date réelle de diagnostic de la LMC. Cette date de diagnostic a été approximée à partir des dates de consommation de soins. La date de diagnostic a été définie dans le SNDS comme la date la plus antérieure parmi la première date de remboursement d'ITK ou d'hydroxycarbamide, la date de début de prise en charge au titre de l'ALD "Leucémie myéloïde" ou la première date d'hospitalisation comportant un diagnostic de LMC. Concernant le département de résidence pour une année donnée, celui-ci a été calculé à partir de la variable département de résidence qui est associée à chacune des prestations dans la table des prestations du DCIR. Pour chaque année, nous avons considéré que le département de résidence de l'individu était celui le plus fréquemment rapporté sur l'année dans la table des prestations. Lorsque aucune information n'était disponible dans la variable département de résidence, nous avons extrait le département du code de l'organisme d'affiliation du bénéficiaire pour les individus affiliés au régime général.

#### **2.2.4 Méthodes d'estimation de la prévalence de la LMC**

Les cas prévalents de LMC étaient ceux identifiés par l'algorithme décrit dans la section 2.2.2, ayant au moins un remboursement de soins de santé durant l'année 2014 et toujours en vie au 31 décembre 2014. Il est, en effet, très improbable qu'un patient atteint de LMC n'ait aucun remboursement de prestations de santé une année donnée. Ce critère permet d'éliminer des

patients qui ne seraient plus traités sur le territoire français ou qui seraient décédés sans que cette information soit remontée dans les bases de données du SNDS.

Le taux brut de prévalence de la LMC à l'échelle nationale est défini comme le nombre de patients LMC prévalents au 31 décembre 2014 divisé par le nombre de personnes résidant en France au 1er janvier 2015 ([www.insee.fr](http://www.insee.fr))<sup>92</sup> et est rapporté avec son intervalle de confiance exact.<sup>93</sup> Pour comparer globalement la prévalence entre différents pays, il est préférable d'utiliser les taux de prévalence standardisés, même si les études internationales publiées jusqu'à présent ne rapportaient que des taux bruts de prévalence de la LMC.<sup>7,8,60</sup> En effet, la comparaison des taux bruts de prévalence ne tient pas compte des différences de structure d'âge et de sexe de ces pays, alors même que la prévalence de la LMC varie en fonction de l'âge et de la répartition homme/femme de la population étudiée. Ainsi une région dont la population est âgée peut avoir un taux brut de prévalence relativement élevé uniquement du fait de sa structure d'âge. Pour éliminer l'effet de l'âge et du sexe, nous avons calculé des taux standardisés sur ces variables (standardisation directe). Le taux de prévalence standardisé sur l'âge et le sexe est défini comme le taux que l'on observerait dans la population étudiée si elle avait la même structure d'âge qu'une population de référence.<sup>94</sup> Le taux de prévalence standardisé ne peut être interprété isolément mais permet la comparaison entre différentes populations avec des structures démographiques potentiellement différentes. Dans notre étude, le taux de prévalence de la LMC a été standardisé sur deux populations de référence : la population européenne de 1976 et de la population mondiale de 1960, par sexe et par classes d'âge quinquennal, pour permettre des comparaisons internationales.<sup>95</sup> La population mondiale de référence a été initialement proposée en 1960 par Segi à partir des données regroupées de 46 pays.<sup>96</sup> La population de référence européenne a été introduite en 1976 sur la base de la structure d'âge de différentes populations scandinaves.<sup>97</sup>

Les taux bruts et standardisés correspondent aux estimations de la prévalence totale de la LMC. La prévalence totale correspond à la proportion de personnes atteintes ou ayant été atteinte d'une pathologie et toujours vivantes à la date à laquelle la prévalence est estimée. La prévalence partielle (exprimée à X années) se focalise sur les personnes dont le diagnostic de la pathologie a été réalisé au cours des X années précédentes et toujours en vie. La prévalence partielle est intéressante dans les cas où l'on peut espérer une guérison de la pathologie au bout d'un certain temps car elle offre une estimation approchant le nombre de patients nécessitant réellement des soins. Ainsi, avec la prévalence partielle, les personnes ayant eu le diagnostic de la pathologie, il y a très longtemps et qui ne nécessitent plus de soins pour la pathologie ne sont plus comptabilisés. Dans le cadre de la LMC, nous avons préféré nous intéresser à la prévalence totale de la maladie car il s'agit d'une maladie chronique avec un traitement et/ou une surveillance au long cours.

Les taux bruts de prévalence par département ont été calculés pour explorer les variations géographiques de la prévalence de la LMC sur le territoire français en 2014. Le taux brut départemental de prévalence correspond au nombre de cas LMC prévalents au 31 décembre, vivant en 2014 dans un département donné, divisé par le nombre total d'individus résidant dans ce département au 1<sup>er</sup> janvier 2015. Afin de rendre plus comparables les taux de prévalence départementaux en prenant en compte les différences démographiques d'âge et de sexe des départements français, nous avons calculé des taux standardisés de prévalence par département. La population de référence pour la standardisation sur l'âge (en classes quinquennales) et le sexe était ici la population générale résidant en France au 1<sup>er</sup> janvier 2015.

Dans une analyse de sensibilité, nous avons corrigé l'estimation de la prévalence à partir des données de la validation externe (données sur les cas incidents collectés par les registres). En prenant comme gold standard le nombre de patients incidents collectés par les registres, nous avons estimé l'erreur relative E sur le nombre de patients incidents estimés dans le SNDS par l'algorithme.

$$E = \frac{\text{Nb de cas LMC incidents}_{SNDS} - \text{Nb de cas LMC incidents}_{Registres}}{\text{Nb de cas LMC incidents}_{Registres}}$$

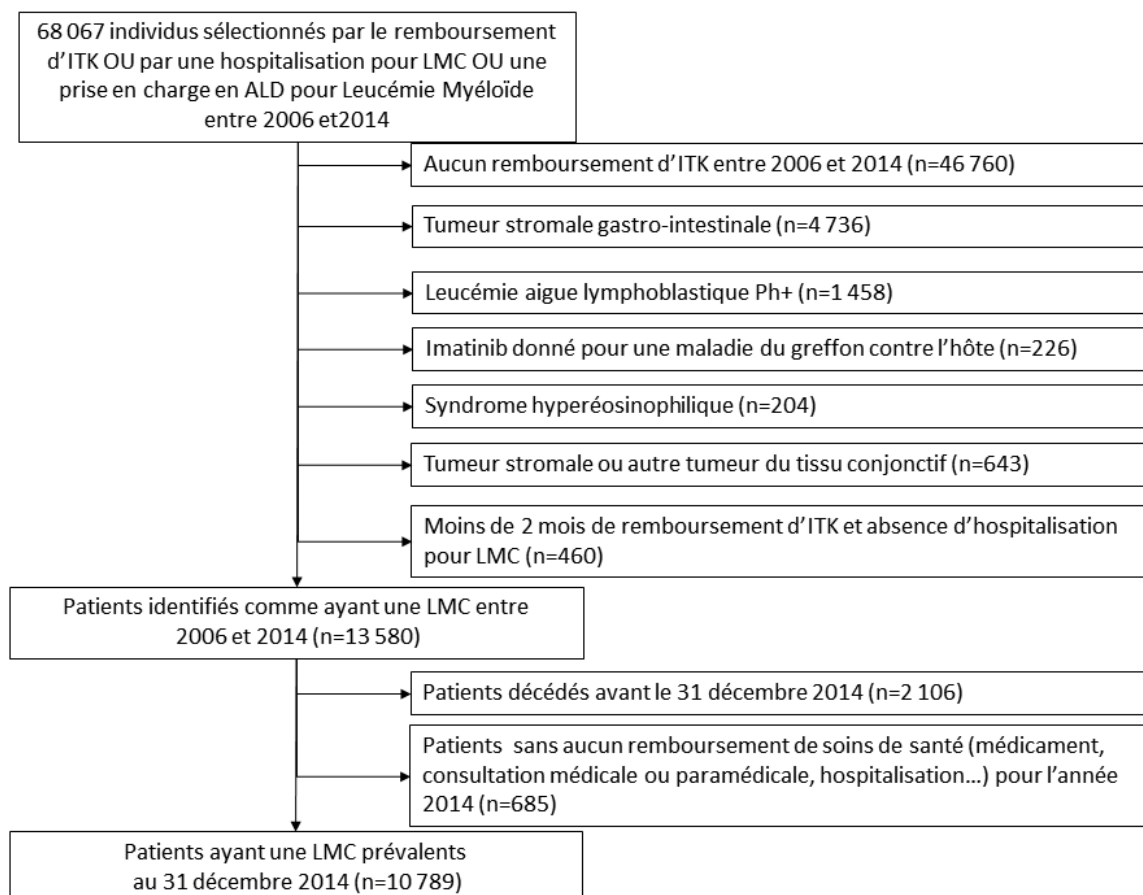
Sous l'hypothèse d'une maladie rare et d'une population de patients stable, la prévalence de la LMC peut être considérée comme proportionnelle à l'incidence de la LMC. Il est donc possible de corriger l'estimation de la prévalence de la LMC issue des données du SNDS en divisant l'estimation par un facteur (1+erreur relative E).

Les analyses statistiques ont été effectuées à l'aide du logiciel SAS 9.3.

## 2.3 Prévalence de la leucémie myéloïde chronique en France au 31 décembre 2014 à partir des données du SNDS

### 2.3.1 Description de la population d'étude

68 067 individus ont été sélectionnés dans les bases de données de l'assurance maladie à partir des critères de sélection décrits dans la section 2.2.1. L'algorithme a permis d'identifier 10 789 patients atteints de LMC au 31 décembre 2014 (Figure 6).



**Figure 6 Flow chart des patients sélectionnés dans le SNDS sur la période 2006-2014 et identifiés par l'algorithme comme ayant une LMC pour l'étude de la prévalence de la LMC au 31 décembre 2014 en France**

ALD : Affection Longue Durée, ITK: Inhibiteur de Tyrosine Kinase, LMC: Leucémie Myéloïde Chronique.

Quarante-huit pour cent des cas prévalents de LMC présentaient les trois critères de sélection initiaux (ITK, hospitalisation avec un code de diagnostic de LMC, prise en charge au titre de l'ALD pour leucémie myéloïde), 32 % étaient traités par ITK et étaient pris en charge au titre de l'ALD leucémie myéloïde, 9 % recevaient des ITK et avaient eu au moins une hospitalisation avec un code de diagnostic de LMC. Enfin, 11 % des patients avaient été identifiés par l'algorithme comme ayant une LMC uniquement sur la prise d'inhibiteurs de tyrosine kinase.

L'âge médian [intervalle interquartile] de la population prévalente de patients atteints de LMC était de 63 ans [51-73], avec une légère prépondérance masculine (55 %).

### **2.3.2 Résultats de la validation de l'algorithme d'identification des patients atteints de LMC**

Concernant la validation interne de l'algorithme, la comparaison de l'algorithme avec l'avis rendu par les hématologues a révélé un taux de concordance de 96 % (N = 100). Selon les hématologues, l'algorithme a correctement identifié 45 vrais patients atteints de LMC et a correctement exclu 51 patients non LMC. Cependant, l'algorithme a omis 3 patients qui avaient moins de 2 mois de remboursement d'ITK mais qui étaient considérés comme des patients atteints de LMC par les hématologues, à partir de leur séquence de soins (multiples diagnostics d'hospitalisation pour LMC sans autres diagnostics ou traitements pouvant faire évoquer une autre pathologie). Enfin, l'algorithme a identifié un patient comme ayant une LMC, contrairement aux hématologues. Il s'agissait d'un patient pour lequel l'imatinib avait été remboursé pendant une courte période et pour lequel il n'y avait aucune donnée relative aux hospitalisations ni à la prise en charge au titre de l'ALD, possiblement une erreur d'identifiant.

Pour la validation externe, en 2014, les 18 registres de cancer du réseau Francim ont identifié 150 cas incidents de LMC alors que l'algorithme a identifié 162 cas incidents de LMC sur ces mêmes 18 départements. L'âge médian [intervalle interquartile] de la population incidente de patients LMC identifiés par l'algorithme était de 60 ans [46 -71 ans], avec une légère prépondérance masculine (57 %), ce qui était concordant avec les caractéristiques démographiques des cas incidents enregistrés par les registres français (55% d'hommes avec un âge médian à 61 ans en 2018).<sup>12</sup> En prenant les registres du cancer comme "gold standard", l'algorithme a surestimé le nombre cas incidents de LMC de 8 % en 2014 comparativement aux registres du cancer. En 2013 et 2012, l'algorithme a surestimé le nombre de cas incidents de LMC de 13 % et 14 % respectivement.

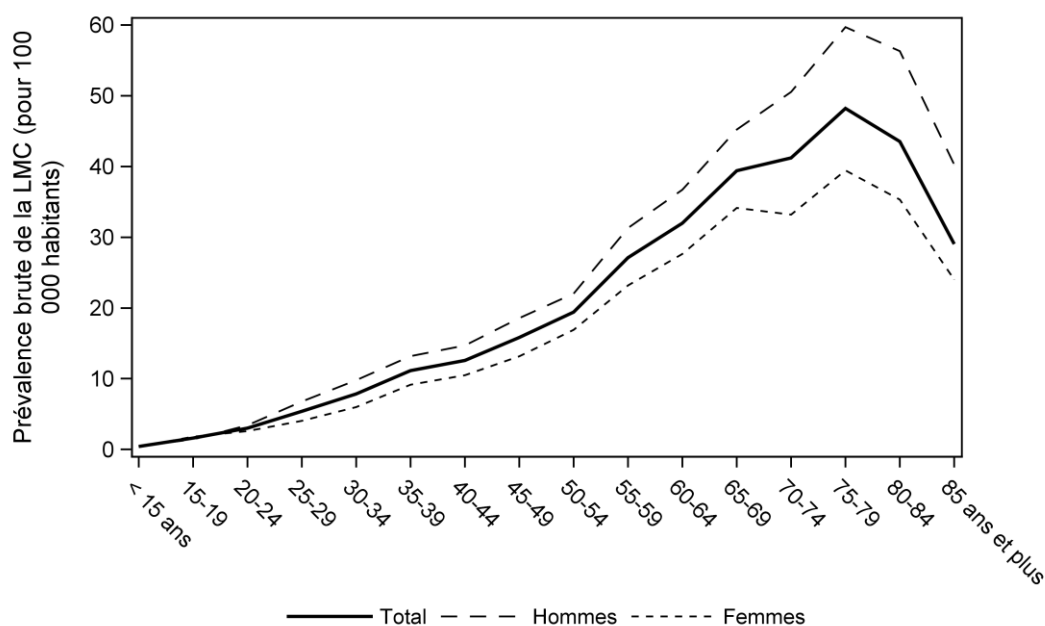
### **2.3.3 Estimation de la prévalence de la LMC**

Au 31 décembre 2014, la prévalence brute de la LMC était estimée à 16,3 pour 100 000 habitants en France [intervalle de confiance (IC) à 95% 16,0-16,6]. La prévalence brute de la LMC était de 18,5 pour 100 000 chez les hommes [IC 95 % 18,0-19,0] et de 14,2 pour 100 000 chez les femmes [IC 95 % 13,8-14,6]. Pour permettre des comparaisons avec d'autres études internationales, les taux de prévalence standardisés sont présentés dans le Tableau 7.

**Tableau 7 Taux de prévalence de la LMC bruts et standardisés sur l'âge et le sexe, en France au 31 décembre 2014**

	Total	Homme	Femme
Nombre de patients LMC prévalents au 31 décembre 2014	10 789	5 931	4 858
Population française en 2014	66 226 643	32 076 965	34 149 678
Prévalence brute de la LMC pour 100 000 habitants	16,3 [16,0-16,6]	18,5 [18,0-19,0]	14,2 [13,8-14,6]
Taux de prévalence standardisés pour 100 000 habitants (standardisation sur le population mondiale de 1960)	10,0 [9,8-10,3]	11,7 [11,4-12,0]	8,4 [8,1-8,6]
Taux de prévalence standardisés pour 100 000 habitants (population européenne de 1976)	13,3 [13,1-13,6]	15,6 [15,2-16,0]	11,1 [10,8-11,4]

La prévalence de la LMC augmentait avec l'âge (Figure 7 et Tableau 8). Le taux brut de prévalence de la LMC était inférieur à 1,6 pour 100 000 [IC95 % 1,2-2,0] avant 20 ans, augmentait progressivement à 19,4 pour 100 000 [IC95 % 18,1-20,8] entre 50 et 54 ans pour atteindre un pic à 48,2 pour 100 000 [IC95 % 45,4-51,2] entre 75 et 79 ans. La prépondérance masculine de la LMC était retrouvée quel que soit l'âge, sauf dans les groupes d'âge les plus jeunes où le taux brut de prévalence de la maladie était comparable entre les sexes.



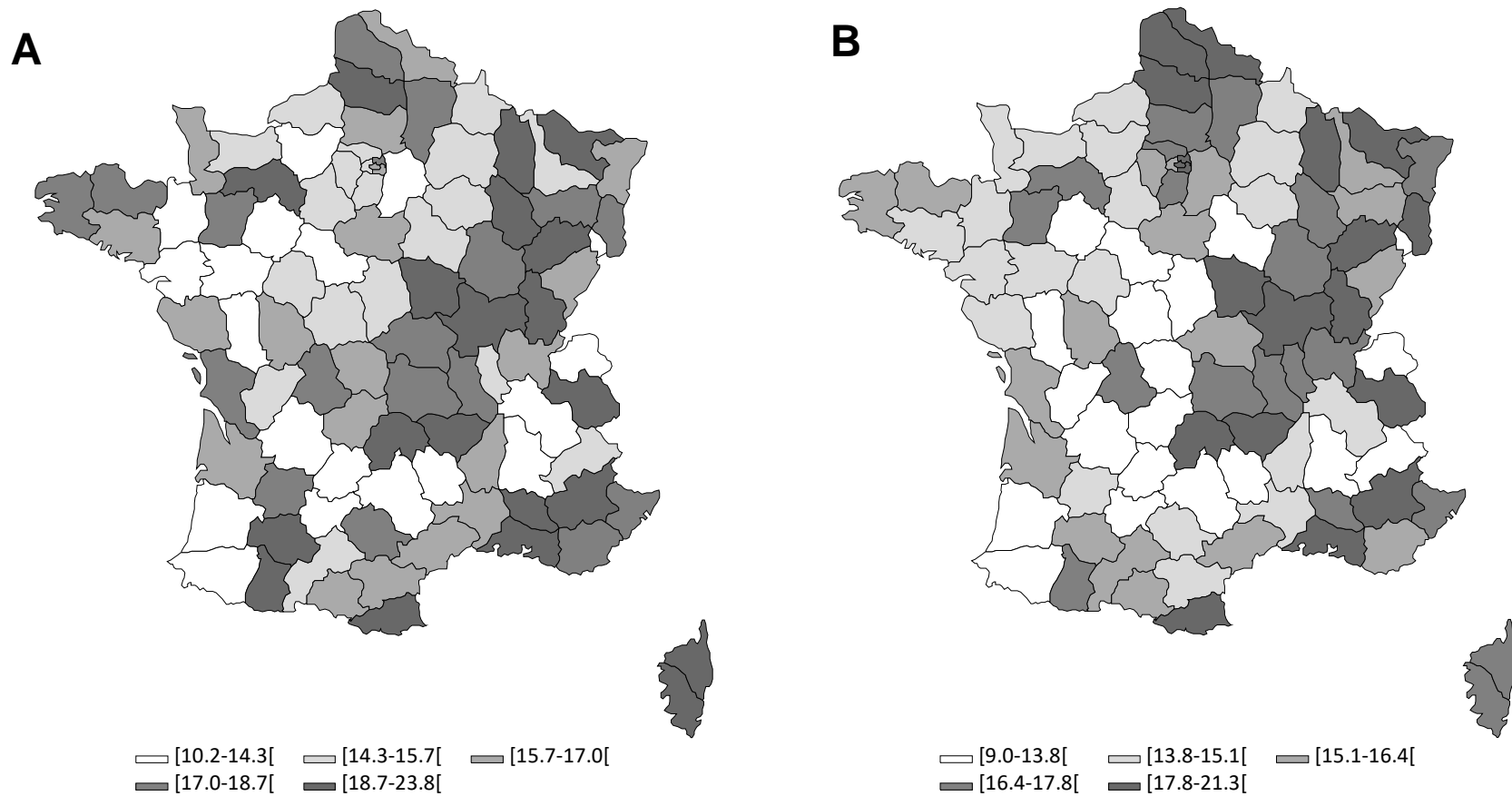
**Figure 7 Taux bruts de prévalence de la LMC en France au 31 décembre 2014 en fonction de l'âge et du sexe**

**Tableau 8 Taux bruts de prévalence de la LMC en France au 31 décembre 2014  
en fonction de l'âge et du sexe**

Age	Nombre de patients ayant une LMC	Nombre de personnes résidant en France	Total		Homme		Femme	
			Taux bruts de prévalence de la LMC	Intervalle de confiance à 95%	Taux bruts de prévalence de la LMC	Intervalle de confiance à 95%	Taux bruts de prévalence de la LMC	Intervalle de confiance à 95%
<b>TOTAL FRANCE</b>	<b>10 789</b>	<b>66 226 643</b>	<b>16,3</b>	<b>[16,0-16,6]</b>	<b>18,5</b>	<b>[18,0-19,0]</b>	<b>14,2</b>	<b>[13,8-14,6]</b>
Under 15	51	12 251 358	0,4	[0,3-0,5]	0,5	[0,3-0,7]	0,4	[0,2-0,6]
15-19	64	3 987 312	1,6	[1,2-2,0]	1,4	[1,0-2,0]	1,8	[1,3-2,5]
20-24	115	3 824 506	3,0	[2,5-3,6]	3,4	[2,6-4,3]	2,6	[1,9-3,4]
25-29	213	3 953 478	5,4	[4,7-6,2]	6,8	[5,7-8,0]	4,0	[3,2-5,0]
30-34	324	4 128 722	7,8	[7,0-8,8]	9,8	[8,5-11,2]	6,0	[5,0- 7,1]
35-39	450	4 038 158	11,1	[10,1-12,2]	13,2	[11,6-14,9]	9,2	[7,9-10,6]
40-44	572	4 547 102	12,6	[11,6-13,7]	14,7	[13,2-16,4]	10,5	[9,2-11,9]
45-49	712	4 498 496	15,8	[14,7-17,0]	18,6	[16,8-20,4]	13,2	[11,7-14,7]
50-54	867	4 465 418	19,4	[18,1-20,8]	22,0	[20,1-24,1]	16,9	[15,3-18,7]
55-59	1 147	4 230 564	27,1	[25,6-28,7]	31,3	[28,9-33,8]	23,2	[21,2-25,3]
60-64	1 305	4 079 804	32,0	[30,3-33,8]	36,7	[34,1-39,5]	27,6	[25,4-30,0]
65-69	1 461	3 708 350	39,4	[37,4-41,5]	45,2	[42,1-48,5]	34,1	[31,6-36,8]
70-74	1 007	2 443 316	41,2	[38,7-43,8]	50,5	[46,5-54,9]	33,2	[30,2-36,5]
75-79	1 069	2 217 322	48,2	[45,4-51,2]	59,7	[54,9-64,8]	39,4	[36,0-43,1]
80-84	824	1 893 167	43,5	[40,6-46,6]	56,3	[51,0-62,0]	35,3	[32,0-38,9]
85 plus	569	1 959 570	29,0	[26,7-31,5]	40,3	[35,4-45,7]	24,0	[21,5-26,8]

L'estimation des taux bruts de prévalence à l'échelle départementale retrouvait une variation du simple au double sur le territoire français, qui persistait après standardisation sur le sexe et l'âge (cf Figure 8 et Tableau 30 en annexe). Le taux standardisé de prévalence variait entre 9,0 IC95%[6,3-11,8] pour 100 000 habitants en Dordogne et 21,3 IC95%[15,7-26,9] pour 100 000 habitants en Haute-Saône.





**Figure 8 Taux de prévalence bruts (A) et standardisés sur l'âge et le sexe (B) de la LMC en France au 31 décembre 2014, par département**

En analyse de sensibilité du taux brut de prévalence de la LMC sur la France entière en 2014, nous fournissons des estimations ajustées sur les résultats de la validation externe, prenant en compte la surestimation de 8% du nombre de cas incidents identifiés par l'algorithme par rapport aux données des registres de cancer en 2014. Dans cette analyse de sensibilité, le taux de prévalence ajusté de la LMC a été estimé à 15,1 pour 100 000 [IC à 95 % 14,8-15,4] en 2014 : 17,1 pour 100 000 chez les hommes [IC 95 % 16,7-17,6] et 13,2 pour 100 000 chez les femmes [IC 95 % 12,8-13,5].

## **2.4 Discussion des résultats de l'étude et perspectives**

Nous avons estimé à 16,3 pour 100 000 habitants la prévalence brute de la LMC en France en 2014, à partir des données du Système National des Données de Santé. La prépondérance masculine de la LMC, rapportée dans les études d'incidence <sup>4,9,98,99</sup> est également retrouvée dans notre étude sur la prévalence et ce, quel que soit l'âge, sauf pour les patients les plus jeunes pour lesquels on retrouvait un sexe ratio proche de 1.

### ***2.4.1 Comparaison de l'estimation de la prévalence de la LMC avec les données de la littérature***

En utilisant une méthodologie et des sources de données différentes, nos résultats sont concordants avec une étude portant sur la prévalence de la LMC en France publiée en 2018 et dont je suis co-auteur <sup>87</sup>. Il s'agissait d'un travail de modélisation de l'évolution de la prévalence de la LMC de 1960 à 2060 en utilisant les taux d'incidence rapportés par 6 études de registres de cancer (correspondant à 11 départements et couvrant 14% de la population française). Des scénarios combinant des projections de la population française, des données de survie relative provenant d'autres pays européens et diverses hypothèses sur l'évolution de la survie relative des patients atteints de LMC ont été proposés dans cette étude. Dans le scénario de référence, le taux brut de prévalence de la LMC était estimé à 2,5 pour 100 000 habitants avant les années 1980, 6,4 en 2002, 13,7 en 2012 et 17,5 en 2018, avec un plateau prévu à 32 pour 100 000 habitants dans les années 2060. Les estimations issues de cette modélisation concordaient avec le nombre de ventes d'imatinib en 2004 et avec l'estimation régionale de la prévalence de la LMC dans le Nord-Pas de Calais jusqu'en 2007, mais depuis, aucune donnée récente n'était disponible pour valider les résultats de la modélisation. Notre estimation du taux brut de prévalence de la LMC à 16,3 pour 100 000 habitants en 2014 se situe entre les valeurs de 13,7 pour 100 000 habitants en 2012 et 17,5 pour 100 000 en 2018 fournies dans cette publication. Notre résultat est donc cohérent avec les estimations issues de la modélisation de Delord et al sur cette période. Notre estimation du taux brut de prévalence en 2014 est aussi cohérente avec l'évolution à la hausse du taux brut de prévalence de la LMC retrouvée par Corm et al. sur la période 1998-2007 (de 5,76 à 10,42

pour 100 000 habitants). Contrairement à notre étude et celle de Corm et al., Delord et al. ne travaillent pas sur des données individuelles pour estimer la prévalence de la LMC mais sur une modélisation. Cette modélisation permet de réaliser des projections des estimations de prévalence jusqu'en 2060, contrairement à notre étude qui ne fournit une estimation que pour l'année 2014. Cependant, les estimations produites par Delord et al. étaient basées sur des données de survie relative européennes et non françaises, et les données d'incidence utilisées dans la modélisation ne couvraient que 14% du territoire français. Les résultats de notre étude permettaient donc de conforter ces résultats en utilisant une méthodologie et des données différentes. Les études de Corm et al. et de Delord et al. ne permettaient pas d'étudier la variation de la prévalence sur le territoire français.

Par rapport à la littérature internationale, notre estimation de la prévalence brute de la LMC de 16,3 pour 100 000 habitants en France en 2014 se situe entre les estimations suédoises et américaines. Ces études ne rapportaient que des estimations des taux bruts de prévalence. Les estimations suédoises (11 pour 100 000 habitants en 2012 et 14 pour 100 000 habitants en 2018) ont été obtenues à partir des données des registres de cancer chaînés au registre des causes de décès tandis que les estimations américaines (22,6 pour 100 000 en 2010 et 33,5 pour 100 000 en 2020)<sup>7</sup> ont été obtenues par une modélisation de l'incidence de la LMC et de la survie des patients atteints de cette pathologie. Ces différences peuvent résulter de différences en terme d'âge des populations étudiées, conduisant à des taux d'incidence de la LMC différents, mais aussi de différences dans l'accès aux inhibiteurs de tyrosine kinase, ayant un impact sur la survie et donc sur la prévalence de la maladie, ainsi que de différences méthodologiques. En effet, la différence de prévalence de la LMC entre la Suède et les États-Unis est principalement liée à des taux d'incidence très différents (0,90 pour 100 000 en Suède et 1,75 pour 100 000 aux États-Unis). Ces différences pourraient être dues à une définition plus large des cas de LMC utilisée par le Surveillance Epidemiology and End Results Program (SEER), qui collecte les données épidémiologiques relatives aux cancers aux Etats Unis (incidence, survie) ou à une réelle différence d'incidence de la LMC entre les pays.<sup>4</sup>

#### **2.4.2 Variations géographiques de la prévalence de la LMC**

Notre étude a montré que la prévalence de la LMC variait du simple au double sur le territoire français au niveau départemental sans toutefois présenter un schéma particulier (pas de gradient Nord-Sud par exemple). Ces variations ne s'expliquent pas seulement par des différences de répartition par âge et par sexe de la population dans les départements français comme le montre la comparaison des estimations des taux bruts et standardisés (cf. Figure 8 et Tableau 30 en annexe **Erreur ! Source du renvoi introuvable.**). Les données présentées ici correspondent à la répartition des cas prévalents de LMC dans les départements où les patients vivaient en 2014. Nous ne pensons pas que ces variations soient dues à une qualité différente de la remontée des données d'un département à l'autre, car les informations sur le

remboursement des ITK, sur lesquelles repose principalement l'algorithme, sont collectées de la même manière sur tout le territoire français. Le SNDS ne contient pas de données sur les expositions environnementales des individus, ne permettant pas de réaliser des études d'association utilisant des données individuelles, en l'absence d'un appariement avec des données externes.

### **2.4.3 Méthodologie utilisée pour la création et la validation de l'algorithme**

L'analyse par deux hématologues experts des séquences de soins issues des 200 fiches patient a constitué une étape importante dans l'élaboration de l'algorithme. Comme discuté dans la section 2.2.2, les hématologues ont retrouvé un certain nombre d'incohérences de codage des diagnostics hématologiques codés pour certains séjours hospitaliers. Pour cette raison, nous avons basé préférentiellement l'algorithme d'identification sur le remboursement des ITK plutôt que sur les hospitalisations avec un code diagnostique de LMC. Nous recommandons cette méthodologie basée sur la lecture de fiches pour l'élaboration d'algorithmes complexes (lorsque plusieurs critères de sélection sont disponibles et/ou lorsqu'ils sont a priori incomplètement sensibles ou spécifiques). Nous la recommandons aussi pour des études épidémiologiques portant sur des pathologies rares pour lesquelles des erreurs de codage auraient des conséquences importantes sur le nombre de patients identifiés. D'autres équipes travaillant sur le SNDS ont utilisé une approche similaire en se replaçant à un niveau individuel pour construire un algorithme ou pour le valider. L'équipe de la plateforme de Pharmaco-Epidémiologie des Produits de Santé (PEPS) du CHU de Rennes a conçu un logiciel (ePEPS) permettant visualiser facilement les caractéristiques d'un groupe de patients sélectionnés sur différents critères et de visualiser les trajectoires de soins de chaque individu.<sup>100</sup> L'équipe de la plateforme de pharmaco-épidémiologie de Bordeaux (Bordeaux PharmacoEpi BPE) a réalisé une étude de validation d'un algorithme d'identification des cas de cancer de prostate résistant à la castration similaire à notre validation interne des cas de LMC en faisant relire 200 fiches patients (100 cas / 100 non cas) à 2 binômes composés d'experts du cancer de la prostate (un urologue et un oncologue par binôme) avec revue des conclusions discordantes. Les auteurs concluaient que « la richesse des données du SNDS rendait possible la mise en œuvre d'algorithmes de détection de pathologies complexes et la validation de ces algorithmes via la reconstitution de dossiers médicaux anonymisés ». <sup>101</sup>

En France, une étude récente s'est intéressée aux coûts de prise en charge de patients de la région Midi-Pyrénées identifiés comme ayant une LMC à partir d'une extraction du SNIIRAM limitée à cette région.<sup>102</sup> Cependant, l'algorithme n'est pas détaillé dans l'article et fait référence à un poster dont les résultats n'ont pas été publiés.

A l'étranger, les études antérieures portant sur la LMC et utilisant des bases de données médico-administratives<sup>103,104</sup> ont identifié les patients atteints de LMC à partir de leurs

remboursements d'ITK associés à un code diagnostique spécifique de la LMC (code CIM-9 : 205.1). Cependant, ces travaux s'intéressaient à l'analyse des traitements par ITK sans rechercher l'exhaustivité du dénombrement des patients atteints de LMC.

#### **2.4.4 Forces et faiblesses de l'étude**

Notre travail comporte plusieurs points forts. Premièrement, notre algorithme a été validé en deux étapes, initialement par deux hématologues experts (validation interne) puis en comparant le nombre de cas incidents identifiés par l'algorithme avec le nombre de cas incidents enregistrés dans 18 registres du cancer (validation externe). Deuxièmement, notre estimation de la prévalence de la LMC est fondée sur des données individuelles à l'échelle nationale. Notre étude fournit des estimations de la prévalence de la LMC dans différentes zones géographiques en France en utilisant une méthode de mesure identique. Nos estimations de prévalence à l'échelle départementale peuvent permettre des comparaisons et améliorer la prise de décisions en matière de politiques de santé, par exemple en appuyant la mise en place de consultations de suivi des patients sous ITK par des infirmières, en appui et en relais des consultations avec l'hématologue référent, dans les territoires ayant les taux de prévalence les plus élevés. Troisièmement, notre algorithme pourrait être utilisé pour ré-estimer périodiquement le taux de prévalence de la LMC en France. L'algorithme pourrait également être utilisé ou adapté dans d'autres pays pour identifier les patients atteints de LMC, à condition que ces pays disposent de bases de données contenant des données de remboursement ou de dispensation des médicaments, reliées à des bases de données hospitalières.

Notre étude a aussi des limites. La première limite résulte de potentiels erreurs de codage des séjours hospitaliers dans le PMSI, ce qui explique pourquoi nous avons basé notre algorithme sur le remboursement des ITK plutôt que sur les hospitalisations avec un code de diagnostic LMC. Par conséquent, l'algorithme est incapable d'identifier trois catégories de patients véritablement atteints de LMC : 1°) les patients traités uniquement par l'interféron tout au long de leur prise en charge, 2°) les patients ayant reçu, tout au long du suivi disponible (2006-2014), un ITK dans le cadre d'un essai clinique, l'ITK étant fourni par le promoteur de l'essai et donc non remboursé par l'assurance maladie et 3°) les patients âgés traités uniquement par des cytoréducteurs (hydroxycarbamide). La proportion de patients uniquement traités par l'interféron a été estimée à 0,7 % dans une étude transversale sur la prise en charge des patients de première ligne atteints de LMC en 2013 en France.<sup>105</sup>. Concernant les ITK reçus dans le cadre des essais cliniques, 25 essais cliniques ont débuté entre 2004 et 2014 en France chez des patients atteints de LMC, selon le Registre européen des essais cliniques. En excluant les essais pour lesquels les patients devaient avoir été préalablement traités par ITK pour être inclus, nous avons estimé à 628 la limite supérieure du nombre de patients qui auraient pu ne pas être identifiés par notre algorithme. Parmi ces

patients, plusieurs ont interrompu leur participation aux essais cliniques et redevaient donc identifiables par l'algorithme s'ils étaient traités par un ITK en dehors d'un essai clinique. Dans notre validation interne, nous avons identifié 3 patients sur 100 qui n'avaient pas reçu d'ITK mais qui étaient considérés par les hématologues comme des patients possiblement atteints de LMC compte tenu de leur séquence de soins. Ces patients pourraient correspondre aux 3 situations précédemment mentionnées. Par conséquent, l'impact attendu du défaut d'identification de ces patients sur l'estimation de la prévalence de la LMC semble faible.

D'autre part, nous n'avons pas pu valider directement, par retour au dossier médical, le diagnostic des patients identifiés comme ayant une LMC par l'algorithme car les données du SNDS sont anonymisées. Les étapes de validation interne et externe ont permis de pallier partiellement cette limite. Toutefois, pour la même raison d'anonymat, nous n'avons pas été en mesure d'effectuer un appariement individuel avec les données des registres, mais nous avons pu comparer le nombre total de cas d'incidents entre les deux sources de données. L'algorithme surestimait légèrement le nombre de patients LMC incidents (de 14% en 2012 à 8% en 2014) par rapport aux registres. Les patients non atteints de LMC qui reçoivent des ITK pour d'autres maladies que les diagnostics différentiels déjà exclus par l'algorithme peuvent être à l'origine de cette légère surestimation. Comme analyse de sensibilité, nous avons fourni des estimations ajustées de la prévalence de la LMC en tenant compte de cette surestimation possible. Enfin, l'algorithme dépend du parcours de soins des patients atteints de LMC en général, et plus spécifiquement des indications de prescription des ITK au moment où nous avons construit l'algorithme. À l'avenir, certains patients en rémission moléculaire profonde pourraient opter pour un arrêt contrôlé du traitement par ITK. Ils ne seront plus traités (et donc identifiables) par leur traitement. Cependant, avant de s'engager dans une stratégie d'arrêt du traitement, les patients doivent être traités par ITK pendant au moins 5 ans<sup>57,59</sup> et sont donc identifiables via la prise d'ITK pendant cette période. Pour continuer à utiliser l'algorithme dans les années à venir, la période d'observation devrait être prolongée autant que possible et commencer avant 2007, année de début d'inclusion dans le premier essai clinique français (STIM1) évaluant l'arrêt contrôlé du traitement par ITK. Si de nouveaux ITK devaient être commercialisées ou si de nouvelles indications des ITK étaient autorisées, l'algorithme devrait être adapté pour intégrer ces nouveaux traitements.

### **2.4.5 Perspectives**

Un travail sur l'appariement indirect des données de la cohorte Cancer de l'INCa avec les données des registres de cancer est actuellement en cours. La cohorte Cancer est une extraction du SNDS pour toute personne identifiée comme ayant ou ayant eu une tumeur solide ou une hémopathie maligne depuis 2010. Une personne entre dans la cohorte dès lors qu'elle a une hospitalisation considérée en lien avec un cancer ou une hémopathie, une ALD pour cancer ou hémopathie, de la radiothérapie, le remboursement d'un médicament anticancéreux en ville ou en rétrocession ou certains actes d'anatomopathologie.<sup>106</sup> L'appariement de cette cohorte avec les données des registres permettrait de valider l'algorithme que nous avons développé avec des données externes au SNDS mais cette fois-ci à l'échelon individuel.

Un axe d'amélioration de l'algorithme consisterait à intégrer un autre élément traceur de la LMC. Actuellement, l'acte de recherche ou de quantification du gène de fusion *BCR-ABL* par RT-PCR n'est pas encore identifiable au niveau individuel dans le SNDS du fait de son financement dans une enveloppe globale (MERRI G03). En novembre 2017, la Haute Autorité de Santé a rendu un avis positif à l'inscription de cet acte à la nomenclature des actes de biologie médicale. A moyen terme, la prise en compte de cet acte dans l'algorithme permettrait d'exclure beaucoup plus facilement les patients traités par ITK pour une autre indication que la LMC (GIST, autres tumeurs stromales ou du tissu conjonctif, maladie du greffon contre l'hôte, syndrômes hyperéosinophiliques) pour lesquels la réalisation de cet acte ne constitue pas une modalité de suivi. En revanche, il sera toujours nécessaire d'exclure les patients ayant une leucémie aiguë lymphoblastique Ph + comme notre algorithme le fait à ce jour, car le dosage du transcrite de fusion *BCR-ABL* fait aussi partie des modalités de suivi de ces patients et ne permettra pas de différencier ces 2 pathologies. L'ajout de cet acte comme composant de l'algorithme devrait substantiellement le simplifier en le rendant moins dépendant aux changements d'indication des ITK.

## **2.5 Conclusion**

Dans ce premier axe de la thèse, nous avons construit et validé un algorithme pour identifier les patients atteints de LMC à partir d'une base de données médico-administratives. Nous avons estimé la prévalence brute de la LMC en France à 16,3 pour 100 000 habitants en 2014, en utilisant une méthodologie innovante basée sur les données du SNDS. L'algorithme pourrait permettre une estimation périodique du taux de prévalence de la LMC en France. L'algorithme permettra également d'étudier les parcours et les consommations de soins des patients français atteints de LMC ou d'étudier l'association entre des événements indésirables et les traitements indiqués dans la LMC à partir des données du SNDS.

### 3 Mesures subjectives liées à la santé des patients atteints de LMC en France

Les mesures subjectives en santé sont apparues dans les années 1970. Elles ont plusieurs vocations. Le premier objectif est de mieux connaître le retentissement de la maladie et des traitements sur la vie quotidienne des patients. Plusieurs travaux ont, en effet, montré que l'appréciation de l'état de santé par le médecin diffère de l'appréciation faite par le patient lui-même.<sup>107-109</sup> Des questionnaires de qualité de vie standardisés (*Patient Reported Outcomes - PROs*) ont été développés de manière à permettre une mesure facile et reproductible des différents domaines de la qualité de vie. On distingue les mesures génériques qui s'utilisent chez tous les individus et les mesures spécifiques qui sont propres à une maladie. Les mesures subjectives sont réalisées de manière comparative entre des groupes d'individus ou répétées dans le temps pour apprécier l'évolution de l'état de santé perçu par le patient. Elles peuvent également être réalisées dans le cadre d'une étude transversale et comparées à des valeurs de référence en population générale de manière à quantifier et à qualifier la dégradation de l'état de santé d'une population atteinte d'une pathologie. Un second objectif plus récent de ces mesures subjectives est l'évaluation des technologies de santé. En effet, la dimension de qualité de vie est venue compléter les mesures classiques d'efficacité des traitements comme la durée de vie ou d'autres critères cliniques permettant de mesurer le contrôle de la maladie. Ainsi, l'agence américaine du médicament (FDA),<sup>110</sup> et l'agence européenne du médicament (EMA)<sup>111</sup> ont produit des guides explicitant l'importance de disposer de données de qualité de vie dans le cadre de l'évaluation des produits de santé. Aujourd'hui, les essais cliniques intègrent très souvent la qualité de vie comme un critère secondaire d'évaluation.<sup>112</sup> Toutefois, le poids accordé à ces mesures pour accorder une autorisation de mise sur le marché est encore variable selon les pays.<sup>113</sup> A l'inverse, lorsqu'il s'agit de la décision de remboursement, ces mesures occupent une place importante dans les pays où l'accès au remboursement nécessite une évaluation médico-économique comme par exemple au Royaume Uni. Pour conduire une évaluation médico-économique, il est nécessaire de disposer de données permettant d'estimer les valeurs d'utilité (encore appelées scores de préférence) associées aux différents états de santé caractérisant une pathologie. Une valeur d'utilité est un coefficient de pondération du temps de vie dans un état de santé donné. Les valeurs d'utilité permettent de calculer des Quality Adjusted Life-Years (QALYs) qui sont une mesure de la durée de vie pondérée par la qualité de vie liée à la santé, cette dernière étant valorisée par un score de préférence.<sup>114</sup>



Les mesures subjectives sont particulièrement pertinentes dans la prise en charge des maladies chroniques telles que la LMC.<sup>115</sup> Toutefois, ces données de qualité de vie demeurent rares dans la LMC<sup>116</sup> et on ne dispose pas à ce jour de données de valeurs d'utilité pour des patients français ayant une LMC. Dans son guide sur les « Choix méthodologiques pour l'évaluation économique à l'HAS », la Haute Autorité de Santé recommande le recueil empirique de données françaises de valeurs d'utilité pour le calcul des QALY.<sup>114</sup> En effet, la valeur (ou préférence) accordée par la population générale à tel ou tel état de santé peut varier en fonction de différences culturelles dans la perception de la maladie ou à une prise en charge du handicap différente d'un pays à l'autre. Dans le cadre de ce travail de thèse, nous avons réalisé une étude transversale auprès de patients atteints de LMC afin de recueillir des données de qualité de vie dans cette population et les valeurs d'utilité associées à leur état de santé.

Dans la section 3.1, nous introduirons les notions de qualité de vie en santé et de valeurs d'utilité liées à la santé. Nous détaillerons les différentes approches pour mesurer les valeurs d'utilité, notamment les approches par révélation des préférences individuelles et l'approche multi-attributs que nous avons utilisée dans notre étude pour mesurer les valeurs d'utilité. Dans la section 3.2.1 nous replacerons ce travail de thèse dans le contexte des études déjà existantes s'intéressant à la valorisation des états de santé des patients atteints de LMC. Dans la section 3.2.2, nous présenterons la méthodologie utilisée et, dans la section 3.2.3, les résultats de l'étude. Enfin dans la section 3.3, nous discuterons ces résultats.

### **3.1 Qualité et de vie et valeurs d'utilité liée à la santé**

#### **3.1.1 Qualité de vie liée à la santé : définition et mesures**

Il existe plusieurs définitions de la qualité de vie liée à la santé (en anglais HRQoL pour Health-Related Quality of Life).<sup>117</sup> La qualité de vie liée à la santé est une mesure de l'effet global d'une affection et de son traitement sur l'état fonctionnel d'un malade, état composé de quatre grands domaines : la fonction d'activités physiques (professionnelles, domestiques), la fonction psychologique (anxiété, dépression), la vie sociale (famille, communauté) et les signes fonctionnels somatiques (douleur, etc.). Il s'agit d'une mesure subjective, multidimensionnelle qui va au-delà des mesures directes de la santé telles que la mortalité ou la morbidité et qui se focalise sur l'impact de l'état de santé sur le bien-être physique, social et psychologique d'une personne. La mesure de la qualité de vie prend tout son intérêt lorsqu'on souhaite évaluer des traitements qui n'ont pas d'impact sur la survie mais qui permettent d'améliorer la qualité de vie, ou lorsque les traitements entraînent une détérioration de la qualité de vie, même s'ils permettent une amélioration de la survie.

Plusieurs travaux ont montré l'importance de mesurer la qualité de vie des patients pour disposer d'une information pronostique supplémentaire et pour pouvoir améliorer la communication entre le médecin et son patient<sup>118</sup> et permettre d'adapter au mieux la stratégie thérapeutique en fonction des impacts mesurés. Certains effets des traitements ne sont, en effet, connus que des patients et les mesures de qualité de vie par les patients d'une part et par les professionnels de santé d'autre part sont modestement corrélées.<sup>119,120</sup> La valeur pronostique de la qualité de vie est notamment marquée pour les dimensions de santé physique et de fatigue.<sup>121</sup> Une méta-analyse réalisée à partir de 30 essais randomisés contrôlés en cancérologie (7 417 patients) conduits par l'EORTC entre 1986 et 2004 a montré que la qualité de vie mesurée à baseline était une variable pronostique indépendante des mesures socio-démographiques et cliniques.<sup>122</sup> Ce résultat a été validé par le Canadian Cancer Trials Group dans une analyse poolée de mesures de la qualité de vie issues de 17 essais randomisés contrôlés et portant sur 3 606 patients.<sup>123</sup> Par ailleurs, les mesures de la qualité de vie sont complémentaires à la mesure du performance status – score OMS (aussi appelé ECOG) qui est couramment utilisé en pratique clinique en cancérologie pour décider ou adapter le traitement. Si ces mesures sont corrélées à la qualité de vie, elles ne sont toutefois pas complètement substituables.<sup>124,125</sup>

Des questionnaires structurés, standardisés et validés ont été développés pour évaluer la qualité de vie liée à la santé. Ces instruments de mesure de la qualité de vie sont complétés directement par le patient (questionnaires auto-administrés). Ces questionnaires de qualité de vie font partie des *Patient Reported Outcomes*, ces mesures liées à l'état de santé rapportées directement par les patients, par opposition aux mesures rapportées par une autre personne : infirmière, médecin.

Les mesures de qualité de vie se composent de questionnaires génériques ou de questionnaires spécifiques. Les questionnaires génériques tels que le Short-Form 36 (SF-36) permettent d'appréhender l'ensemble des mesures génériques de la qualité de vie. Ils peuvent être utilisés chez des patients souffrant de différentes pathologies ou provenant de différentes populations (y compris des individus non malades) et permettent la comparaison de ces pathologies et de ces populations. Cependant, en fonction de la pathologie, certains items peuvent être inadaptés par rapport au problème posé et cela peut entraîner un défaut de sensibilité de ces outils pour mesurer les conséquences d'une maladie ou de ses traitements. Pour pallier ce défaut, des échelles de qualité de vie spécifiques ont été créées pour les différentes pathologies. En cancérologie, l'un des questionnaires les plus utilisés dans les études cliniques est le Quality of Life Questionnaire-Cancer (QLQ-C30)<sup>126</sup>. Ce questionnaire qui comporte 30 questions a été développé par l'European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC). Les questionnaires de qualité de vie spécifiques, en se focalisant sur certains items propres à la pathologie, permettent d'accroître la sensibilité de la mesure. Pour le QLQ-C30, il existe, de plus, des modules qui intègrent des questions plus

spécifiques de la localisation cancéreuse et aux effets secondaires des traitements comme par exemple le questionnaire QLQ-CML24 spécifique de la LMC, adossé au questionnaire QLQC-30.<sup>127</sup> En revanche, l'approche par questionnaires spécifiques ne permet pas de comparer des résultats obtenus à partir d'échelles différentes que ce soit au sein d'une même pathologie ou au sein de pathologies différentes. Pour les échelles génériques comme pour les échelles spécifiques, il est difficile au sein d'une même échelle de comparer les scores issus de différentes dimensions : une augmentation de X points de la dimension « Fonction physique » du QLQ-C30 est-elle équivalente à une augmentation de X points de la dimension « Fonction émotionnelle » ?

Les scores des questionnaires de qualité de vie sont difficiles à interpréter s'ils sont pris isolément. Pour être plus facilement interprétables, ils peuvent être comparés à des valeurs de référence estimées en population générale, ou comparés entre les bras de traitements d'un essai thérapeutique ou encore analysés de manière longitudinale. Ainsi, pour certains instruments de mesure, le plus souvent pour des échelles génériques, des normes en population générale ont été établies pour servir de référence et pouvoir quantifier la dégradation de l'état de santé liée à une maladie donnée par rapport à l'état de santé de la population générale. Par exemple, pour le questionnaire EQ-5D qui est une échelle générique comportant 5 questions, des normes ont été établies dans un grand nombre de pays à partir d'enquêtes réalisées en population générale.<sup>128</sup>

### **3.1.2 Valeurs d'utilité et QALYs : définitions**

Pour prendre en compte la qualité de vie associée aux états de santé dans le cadre de l'évaluation médico-économique, les économistes ont développés la notion de QALYs qui vient du constat qu'une année de vie dans un état de santé dégradé n'est pas équivalente pour les patients à une année de vie en parfaite santé.<sup>129,130</sup> Le calcul des coefficients de pondération (valeurs d'utilité ou scores de préférence) se réfèrent à la théorie de l'utilité espérée.<sup>131</sup> L'utilité associée à un état de santé représente un jugement de valeur porté par des individus sur cet état de santé.<sup>132,133</sup> Plus un état de santé est désirable (préféré par les individus), plus le niveau de la valeur d'utilité qui lui est associé est élevé. Les états de santé sont valorisés sur une échelle allant de 0 à 1, 0 correspondant à la mort et 1 à un état de parfaite santé. La valeur d'utilité peut même être négative pour un état de santé considéré comme pire que la mort.

Les valeurs d'utilité ou scores de préférence sont utilisés en évaluation médico-économique dans le calcul du QALY. Le QALY correspond à la durée passée dans un état de santé, pondérée par la valeur d'utilité attaché à cet état de santé.<sup>134</sup> Le QALY est une mesure synthétique, unidimensionnelle de l'état de santé. Prenons l'exemple d'un individu vivant pendant 10 ans dans un état de santé donné. Si l'état de santé est associé à une valeur d'utilité de 0,6 (état de santé avec une limitation de la mobilité et de la capacité à réaliser des activités

courantes, par exemple), cette situation générera l'équivalent de 6 QALYs : 10 années de vie dans cet état équivalent à 6 années de vie en parfaite santé.

Les analyses médico-économiques de type coût-utilité consistent à mettre en regard la différence de coûts entre deux stratégies et leur différence d'efficacité, mesurée en QALY. Les analyses coût-utilité permettent de comparer des actions de santé avec des résultats très différents les uns des autres. Ainsi, en s'appliquant à n'importe quelle stratégie de santé et en produisant des ratios avec des unités uniformes quel que soit le type de résultat(s) attendu(s), l'analyse coût-utilité, permet de classer divers programmes de santé par ordre d'efficacité et de répondre à la question de l'utilisation optimale d'un budget limité. Le programme de santé retenu sera celui qui, à coût égal, maximisera le nombre de QALYs.<sup>134,135</sup>

### **3.1.3 Méthodes de mesure des valeurs d'utilité liée à la santé**

Les méthodes permettant de mesurer les valeurs d'utilité liée à la santé sont appelées méthodes de valorisation car elle consiste à attribuer une valeur (d'utilité) à un état de santé caractérisé par des dégradations/atteintes de la qualité dans différentes dimensions. Pour estimer ces valeurs d'utilité, on utilise des enquêtes auprès d'un échantillon de la population générale. On distingue deux approches méthodologiques pour estimer les valeurs d'utilité attachées aux états de santé (ou score de préférence) : 1°) la mesure directe des préférences individuelles, 2°) la mesure indirecte utilisant un index multi-attributs. Nous présentons brièvement ces méthodes dans les paragraphes qui suivent.

#### **3.1.3.1 Mesures directes des préférences individuelles**

Dans les méthodes de mesure directe, on demande aux individus interrogés d'indiquer leur préférence entre des états de santé décrits au moyen de vignettes et on dérive des valeurs d'utilité à partir des choix opérés par les individus.

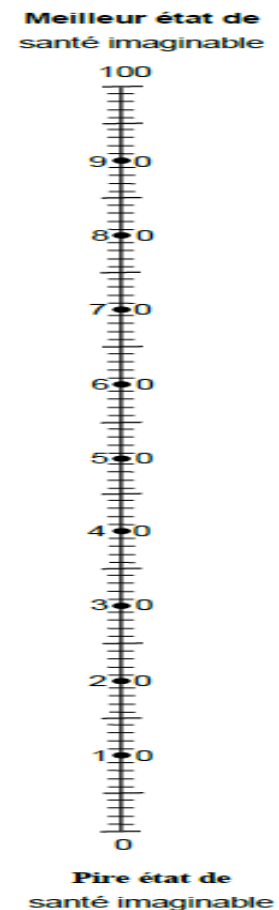
Trois méthodes de révélation des préférences visant à dériver des valeurs d'utilité sont classiquement décrites dans la littérature : 1°) la méthode d'Echelle Visuelle Analogique (EVA ou VAS pour Visual Analogic Scale), 2°) la méthode du Standard Gamble et 3°) la méthode du Time Trade-Off.<sup>136</sup>

### **L'Echelle Visuelle Analogique**

La méthode de l'Echelle Visuelle Analogique consiste à demander aux personnes interrogées de définir, parmi une liste d'états de santé d'intérêt, ceux considérés comme étant le pire et le meilleur état de santé. Ces deux états sont placés aux deux extrémités d'une échelle verticale graduée (Figure 9) de 0 à 100, où 0 représente le pire état de santé et 100 le meilleur état de santé.

Chaque personne interrogée est ensuite invitée à placer les autres états de santé présentés entre ces deux états de santé extrêmes en leur donnant une valeur. La mort fait partie des états de santé à valoriser. Le score 0 n'est pas d'emblée affecté à cet état sur l'échelle. Ainsi, des états pires que la mort peuvent exister. Une transformation des scores permet de recalculer les valeurs d'utilité de telle façon à ce que la valeur d'utilité associée à la mort soit 0, et celle associée au meilleur état de santé soit 1. Une valeur d'utilité négative est associée aux états de santé considérés pires que la mort.

La méthode de l'Echelle Visuelle Analogique se fonde donc sur un classement des états de santé les uns par rapport plutôt que sur de réels choix, contrairement aux méthodes du Standard Gamble et du Time Trade-Off. De plus, la valorisation de la mort peut être considérée comme une tâche complexe et induire des données manquantes.



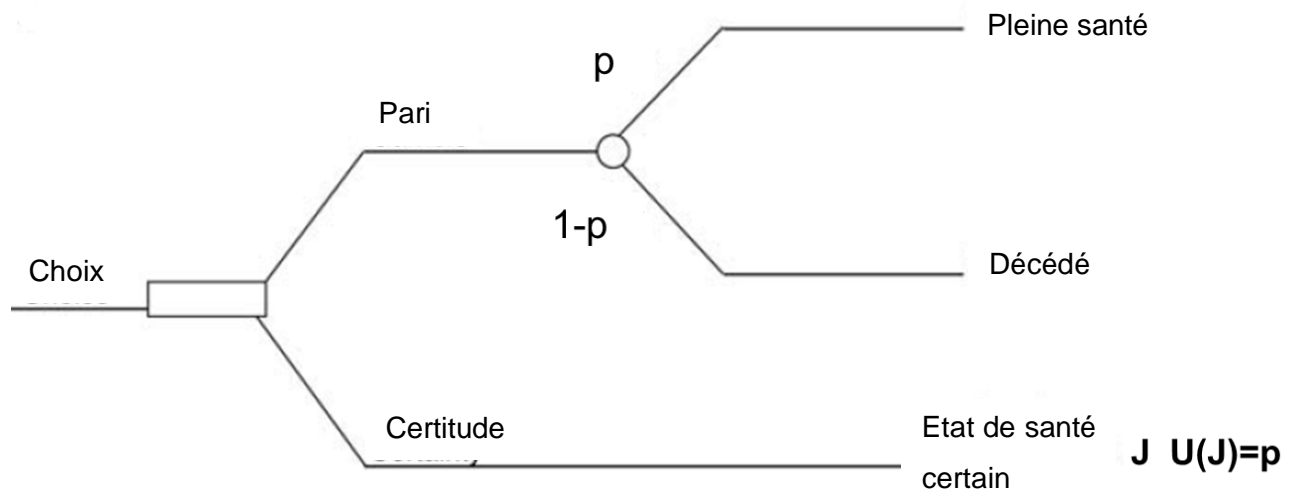
**Figure 9 Echelle Visuelle Analogique**

## La méthode du Standard Gamble

Considérons un état de santé  $j$  qui est décrit au moyen de vignettes aux individus interrogés. Pour attribuer une valeur d'utilité à l'état de santé  $j$ , la méthode du Standard Gamble consiste à demander à la personne interrogée de choisir entre 2 situations :

- Etre dans un état de santé  $j$ , certain, pendant  $t$  années
- Prendre le pari d'être en parfaite santé pendant  $t$  années avec une probabilité  $p$  ou de décéder immédiatement avec une probabilité  $1-p$

Dans la tâche dite de révélation des préférences (Figure 10), l'enquêteur fait varier la valeur de  $p$  jusqu'à ce que l'individu soit indifférent entre les 2 situations. La valeur de  $p$  pour laquelle il y a indifférence est la valeur d'utilité associée à l'état de santé  $j$ .



**Figure 10 Méthode du Standard Gamble**

$J$  : état de santé certain,  $p$  : probabilité d'être en parfaite santé pendant  $t$  années.  $1-p$  : probabilité de décéder immédiatement,  $U(j)$  : valeur d'utilité associée à l'état de santé  $J$

L'inconvénient de cette méthode est que les personnes interrogées sont placées dans un contexte d'incertitude et qu'elles doivent appréhender la notion de probabilités, ce qui peut nuire à la bonne compréhension de la méthode et rendre le processus complexe.

## La méthode du Time Trade-Off

Une autre méthode de valorisation des états de santé est celle du Time Trade-Off (arbitrage temporel) (Figure 11). Elle consiste à présenter aux personnes interrogées deux alternatives :

- Soit vivre en parfaite santé pendant un temps x puis décéder (Alternative 1)
- Soit vivre dans l'état de santé j que l'on cherche à valoriser (état de santé dégradé) pendant un temps t puis décéder (Alternative 2)

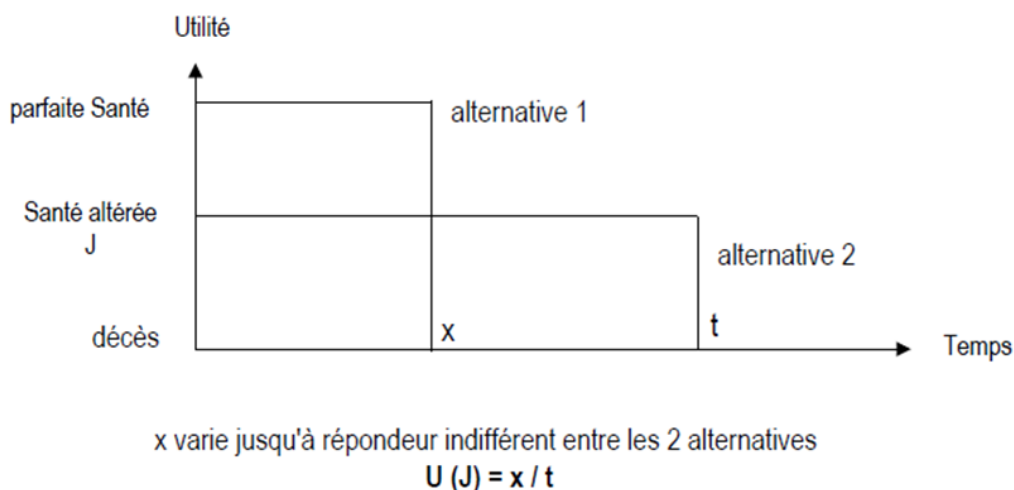


Figure 11 Méthode du Time Trade-Off

L'enquêteur fait varier le temps x jusqu'à ce que la personne interrogée soit indifférente entre les 2 alternatives. La valeur d'utilité associée à l'état de santé j est alors définie par  $U(j) = \frac{x}{t}$ .

Cette méthode conduit à exprimer le nombre d'années de survie dans un état de santé donné j, que les individus sont prêts à échanger contre un certain nombre d'années de vie en parfaite santé.

Ces méthodes directes de révélation des préférences auprès de la population générale à l'aide de vignettes décrivant les états de santé propres à la maladie ne sont pas recommandées par le NICE<sup>137</sup> et la HAS en raison de leurs nombreuses limites : faible qualité de la preuve, non comparabilité inter-étude dans une même pathologie, absence de standardisation, non représentativité de la distribution des états de santé possibles.<sup>70</sup> C'est l'approche indirecte utilisant des outils standardisés appelés index multi-attributs qui est recommandée par les autorités de santé.

### **3.1.3.2 Mesures indirectes des préférences individuelles utilisant un index multi-attributs**

Dans les approches multi-attributs (aussi appelées approches indirectes), la description des états de santé est recueillie à l'aide d'un questionnaire validé, auprès d'un échantillon représentatif de patients atteints de la pathologie étudiée. Le terme « multi-attributs » vient du fait que les questionnaires utilisés décrivent la santé du patient selon plusieurs dimensions (attributs). La valorisation de ces états de santé est ensuite établie sur les préférences de la population générale par les méthodes précédemment décrites du time trade off ou du standard gamble. Ainsi, pour chaque questionnaire, il existe une matrice de valorisation (aussi appelée index d'utilité ou value set) associée qui comporte les valeurs d'utilité pour chacun des états de santé (chaque combinaison de réponses possibles au questionnaire) qui ont été estimées en population générale.

Un des intérêts de l'approche multi-attribut est que l'étape assez longue et complexe de "révélation des préférences de la population générale" vis-à-vis des états de santé décrits dans le questionnaire n'est réalisée qu'une fois par pays et par questionnaire. Il est important que chaque pays dispose de sa matrice de valorisation des états de santé (value set ou index d'utilité) car il existe des différences culturelles dans la perception de la maladie et de ses retentissements (par exemple, l'expression de la douleur). Par ailleurs, l'accès à certains services permettant de mieux gérer les situations de handicap varient en fonction des pays. L'accès à ces services peut avoir un impact sur les préférences de la population générale vis-à-vis de certaines dimensions mesurées dans le questionnaire. La dimension de la mobilité ne sera pas valorisée de la même façon par des individus disposant, dans leur pays, de services leur permettant de pallier des problèmes de mobilité que dans des pays n'en disposant pas.

### **3.1.3.3 Description des états de santé à l'aide d'un questionnaire générique et valorisation fondée sur les préférences de la population générale**

Il existe plusieurs questionnaires génériques multi-attributs permettant de décrire les états de santé des individus interrogés : la Quality of well being scale, la Rosser's disability distress scale, le Health utility index (HUI), l'EQ-5D développé par le groupe Euroqol et le SF-6D (qui dérive du questionnaire de qualité de vie SF-36). La valorisation de ces états de santé selon les préférences de la population générale se fait à l'aide d'une matrice de valorisation propre à chaque pays. En France, seuls deux questionnaires génériques disposent d'une matrice de valorisation : l'HUI et l'EQ-5D-3L. Nous présenterons ici plus en détails le questionnaire Euroqol EQ-5D-3L car c'est le questionnaire que nous avons utilisé dans l'enquête transversale visant à mesurer les valeurs d'utilité associées aux états de santé décrits par des



patients atteints de LMC. Toutefois, il existe une version 5L du questionnaire EQ-5D pour lequel l'index d'utilité sera prochainement publié.

L'EQ-5D-3L est un questionnaire générique validé auto-administré permettant de décrire des états de santé selon 5 dimensions (mobilité, autonomie de la personne, activités courantes, douleur/gêne et anxiété/dépression).<sup>138</sup> Le niveau de sévérité est mesuré pour chaque dimension selon les modalités suivantes : i°) aucun problème, ii°) des problèmes, iii°) des problèmes extrêmes. Au total, il existe 243 (3<sup>5</sup>) façons différentes de répondre au questionnaire EQ-5D-3L, correspondant à 243 états de santé différents. Dans l'exemple ci-dessous (Figure 12), pour un patient qui n'aurait aucun problème pour se déplacer à pied, mais des problèmes pour se laver ou s'habiller tout seul, des problèmes pour accomplir ses activités courantes, des douleurs ou une gêne modérées et qui serait extrêmement anxieux ou déprimé, l'état de santé EQ-5D-3L est noté **12223**.



Veillez indiquer, pour chacune des rubriques suivantes, l'affirmation qui décrit le mieux votre état de santé aujourd'hui, en cochant la case appropriée.

**Mobilité**

- 1. Je n'ai aucun problème pour me déplacer à pied..... MO1
- 2. J'ai des problèmes pour me déplacer à pied..... MO2
- 3. Je suis obligée de rester alité(e) ..... MO3

**Autonomie de la personne**

- 1. Je n'ai aucun problème pour prendre soin de moi..... AU1
- 2. J'ai des problèmes pour me laver ou m'habiller tout(e) seul(e)..... AU2
- 3. Je suis incapable de me laver ou de m'habiller tout(e) seul(e)..... AU3

**Activités courantes** (Exemples : travail, études, travaux domestiques, activités familiales ou loisirs)

- 1. Je n'ai aucun problème pour accomplir mes activités courantes..... AC1
- 2. J'ai des problèmes pour accomplir mes activités courantes..... AC2
- 3. Je suis incapable d'accomplir mes activités courantes..... AC3

**Douleurs/gêne**

- 1. Je n'ai ni douleur ni gêne..... DG1
- 2. J'ai des douleurs ou une gêne modérée(s) ..... DG2
- 3. J'ai des douleurs ou une gêne extrême(s) ..... DG3

**Anxiété/Dépression**

- 1. Je ne suis ni anxieux(se) ni déprimé(e) ..... AD1
- 2. Je suis modérément anxieux(se) ou déprimé(e) ..... AD2
- 3. Je suis extrêmement anxieux(se) ou déprimé(e) ..... AD3

**Figure 12 Questionnaire EQ-5D-3L**

La matrice de valorisation permettant de valoriser les états de santé du questionnaire EQ-5D-3L en se basant sur les préférences de la population générale française, a été développée par Julie Chevalier et al. pour la France.<sup>139</sup> Cette matrice a été obtenue par une étude de révélation individuelle des préférences par la méthode du Time Trade-Off auprès d'un échantillon de 443 individus issus et représentatifs de la population générale française en terme d'âge, de sexe et de groupe socio-professionnel. Cette étude a valorisé sur un sous-échantillon des 243 états de santé définis par l'EQ-5D-3L. L'horizon temporel pour l'application de la méthode du Time Trade-Off était de 10 ans. Un modèle de régression a permis d'estimer les valeurs d'utilité de

l'ensemble des états de santé de l'EQ-5D-3L. L'étude fournit une formule (correspondant à la matrice de valorisation) qui permet d'obtenir la valeur d'utilité associée à chaque état de santé (c'est-à-dire à chaque façon de répondre au questionnaire EQ-5D-3L) :

Valeur d'utilité associée à l'état de santé du patient =  $1 - 0,15 \text{ MO2} - 0,37 \text{ MO3} - 0,21 \text{ AU2} - 0,33 \text{ AU3} - 0,16 \text{ AC2} - 0,19 \text{ AC3} - 0,11 \text{ DG2} - 0,26 \text{ DG3} - 0,09 \text{ AD2} - 0,20 \text{ AD3} - 0,17 \text{ N3}$

Les variables MO2, MO3... jusqu'à AD3 correspondent à des variables indicatrices pour les niveaux de sévérité des 5 dimensions de l'EQ-5D-3L. Pour la dimension mobilité, MO2 vaut 1 si le patient déclare "des problèmes pour se déplacer à pied" et 0 sinon, la variable MO3 vaut 1 si le patient déclare "être obligé de rester alité" et 0 sinon, et ainsi de suite pour les autres questions du questionnaire. La variable N3 est une variable qui vaut 1 si au moins une dimension présente un niveau de "problèmes extrêmes" et 0 sinon.

Dans l'exemple du patient pour lequel le questionnaire EQ-5D-3L décrit l'état de santé **12223**, la valeur d'utilité associée à cet état de santé est égale à 0,15.

Valeur d'utilité (12223) =  $1 - 0,15*0 - 0,37*0 - 0,21*1 - 0,33*0 - 0,16*1 - 0,19*0 - 0,11*1 - 0,26*0 - 0,09*0 - 0,20*1 - 0,17*1=0,15$

Dans le contexte de la LMC, nous avons souhaité obtenir des données de qualité de vie et des valeurs d'utilité liée à la santé auprès de patients français.

## **3.2 Mesure de la qualité de vie et des valeurs d'utilité liée à la santé des patients atteints de LMC en France**

### **3.2.1 Contexte**

Au cours des deux dernières décennies, l'imatinib, le premier ITK approuvé dans la LMC, et les autres ITK de 2<sup>ème</sup> (dasatinib, nilotinib, bosutinib) et 3<sup>ème</sup> génération (ponatinib) ont considérablement amélioré le pronostic de la maladie. Une stratégie d'arrêt de traitement peut même être proposée aux patients ayant obtenu une réponse moléculaire profonde soutenue après plusieurs années de traitement.<sup>57,59</sup> Si les ITK de 2<sup>ème</sup> génération améliorent la profondeur et la rapidité de la réponse moléculaire par rapport à l'imatinib, ils n'ont pas réussi à démontrer un bénéfice en terme de survie globale par rapport à l'imatinib.

Les mesures rapportées par les patients (Patient Reported Outcomes PROs) atteints de LMC sont nécessaires pour déterminer dans quelle mesure la maladie et ses traitements affectent leur vie quotidienne. De plus, la question de l'efficacité des stratégies de traitement se pose en raison du coût élevé des ITK et de leur impact potentiel au long cours sur la qualité de vie des patients. Comme nous l'avons vu dans la section 3.1, l'évaluation médico-économique

met en rapport les coûts des traitements avec leurs résultats. Dans l'analyse coût-utilité, les mesures d'efficacité (durée de vie dans un état de santé) sont pondérées par un coefficient, la valeur d'utilité, qui prend en compte la qualité de vie liée à l'état de santé des patients et les préférences collectives de la société vis-à-vis de ces états de santé.

Seules quelques études ont mesuré les valeurs d'utilité liée à la santé chez des patients atteints de LMC (Tableau 9). Trois études ont estimé les valeurs d'utilité par une approche multi-attributs, à l'aide du questionnaire EQ-5D-3L administré à des patients atteints LMC inclus dans des essais cliniques.<sup>140-142</sup> Une étude a utilisé une méthodologie similaire auprès de patients suivis dans 2 hôpitaux thaïlandais.<sup>143</sup> Une autre étude, plus ancienne, a estimé des valeurs d'utilité par la méthode du standard gamble auprès de 12 médecins familiaux avec la transplantation pour deux états de santé en post-allogreffe.<sup>144</sup> Enfin, trois autres études<sup>145-147</sup> ont utilisé une approche par révélation des préférences individuelles pour des états de santé fictifs caractérisant l'évolution de la LMC, les préférences étant recueillies auprès d'un échantillon d'individus issus de la population générale. Szabo et al. ont mené une étude internationale afin d'estimer les valeurs d'utilité liée à sept états de santé (combinant la phase de la maladie, la réponse au traitement et les événements indésirables graves) chez 353 sujets de la population générale (103 au Canada, 74 aux États-Unis, 97 au Royaume-Uni et 79 en Australie).<sup>145</sup> De même, Guest et al. ont mené deux études successives auprès d'un échantillon issu de la population générale britannique valorisant quatre états de santé différents dans chaque étude : patient non traité, réponse hématologique, réponse cytogénétique et réponse moléculaire dans la première étude (n=241)<sup>146</sup> et rémission sans traitement ("Treatment-free remission"), réponse moléculaire complète, réponse moléculaire et réapparition d'une maladie détectable dans la seconde étude (n=235).<sup>147</sup> Malheureusement, dans ces études utilisant des méthodes de révélation directe des préférences, le contenu des états de santé n'avait pas été validé par des patients. De plus, depuis la publication des premières études,<sup>141,145</sup> de nouveaux traitements ont été mis sur le marché et remboursés et les phases accélérées et blastiques ont presque disparu du fait d'un excellent contrôle de la maladie grâce aux ITK. Enfin, aucune de ces études ne s'est intéressée aux facteurs démographiques et cliniques susceptibles de faire varier les valeurs d'utilité chez des patients atteints d'une LMC.

**Tableau 9 Synthèse des études portant sur les valeurs d'utilité liée à la santé chez les patients atteints de LMC**

Référence	Méthodologie / Pays / Année	Valeurs d'utilité
Lee et al., Ann Intern Med, 1997 <sup>144</sup>	Etats-Unis 1997	Valeur moyenne d'utilité (min-max): <ul style="list-style-type: none"> <li>• Vie sans maladie chronique du greffon contre l'hôte après transplantation : 0,979 (0,95 à 1,0)</li> <li>• Vie avec maladie chronique du greffon contre l'hôte après transplantation: 0,9 (0,75 à 1,0)</li> </ul>
Reed et al., Cancer, 2004 <sup>141</sup>	Valeurs d'utilité estimées à partir du questionnaire EQ-5D-3L administré à des patients LMC participant à l'essai IRIS. 1106 patients avec une LMC nouvellement diagnostiquée randomisés soit dans le bras imatinib soit dans le bras interféron $\alpha$ + aracytine à faible dose 16 pays. Inclusions entre 2000 et 2001	Valeur moyenne d'utilité (erreur standard) en phase chronique <ul style="list-style-type: none"> <li>• Imatinib:0,854 (0,004)</li> <li>• IFN<math>\alpha</math>+low dose aracytine: 0,710 (0,008)</li> </ul> Valeur moyenne d'utilité (erreur standard) en phase accélérée ou blastique: 0,595 (0,077)
Szabo et al., Value in Health, 2010 <sup>145</sup>	Valeurs d'utilité estimées par la méthode du time trade-off pour 7 états de santé liés à la LMC au moyen d'une enquête réalisée chez 353 répondants issus de la population générale Canada, Etats Unis, Royaume Uni et Australie Inclusions entre 2006 et 2007	Valeur moyenne d'utilité (intervalle de confiance à 95%) <ul style="list-style-type: none"> <li>• Phase chronique répondant au traitement : 0,84 (0,82 ; 0,86)</li> <li>• Phase chronique ne répondant pas au traitement :0,66 (0,63 ; 0,68)</li> <li>• Phase accélérée répondant au traitement :0,70 (0,67 ; 0,72)</li> <li>• Phase accélérée ne répondant au traitement : 0,44 (0,41 ; 0,47)</li> <li>• Phase blastique répondant au traitement : 0,46 (0,43 ; 0,48)</li> <li>• Phase blastique ne répondant pas au traitement : 0,21 (0,19 ; 0,23)</li> <li>• Arrêt du traitement lié à des effets secondaires graves: 0,46 (0,42 ; 0,49)</li> </ul>
Labeit et al., ASH poster 2015 <sup>140</sup>	Valeurs d'utilité estimées à partir du questionnaire EQ-5D-3L administré à des patients LMC participant à l'essai SPIRIT2 : 814 patients avec une LMC nouvellement diagnostiquée randomisés soit dans le bras imatinib 400mg/j soit dans le bras dasatinib 100 mg /j. Royaume Uni Inclusions entre 2008 et 2013	Valeur moyenne d'utilité à baseline: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Dasatinib:0,77</li> <li>• Imatinib:0,79</li> </ul> Valeur moyenne d'utilité à 1 an: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Dasatinib:0,80</li> <li>• Imatinib: 0,82</li> </ul>

Référence	Méthodologie / Pays / Année	Valeurs d'utilité
Whiteley et al., Curr Med Res Opin., 2016 <sup>142</sup>	Valeurs d'utilité estimées à partir du questionnaire EQ-5D-3L administré à des patients en phases accélérées (n=76) ou blastiques (n=64) participant à un essai international de phase 1-2 qui évaluait l'efficacité du bosutinib chez des patients résistants or intolérants à l'imatinib. 27 pays Inclusions entre 2006 et 2008	Valeur moyenne d'utilité (Ecart-Type) en phase accélérée à baseline: 0,78 (0,28) Valeur moyenne d'utilité (Ecart-Type) en phase blastique à baseline: 0,66 (0,30)
Guest et al., Leukemia Lymphoma, 2012 <sup>146</sup>	Valeurs d'utilité estimées par la méthode du time trade-off (TTO) pour 4 états de santé liés à la LMC en phase chronique (non traité, réponse hématologique, réponse cytogénétique et réponse moléculaire) au moyen d'une enquête réalisée chez 241 répondants issus de la population générale. La méthode du standard gamble (SG) a aussi été utilisée. Royaume-Uni Inclusions en 2010	Valeur moyenne d'utilité (intervalle de confiance à 95%) : <ul style="list-style-type: none"> <li>• Non traité <ul style="list-style-type: none"> <li>○ TTO: 0,72 (0,69; 0,75) / SG: 0,39 (0,36; 0,41)</li> </ul> </li> <li>• Réponse hématologique: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ TTO: 0,80 (0,79; 0,82) / SG: 0,44 (0,41; 0,46)</li> </ul> </li> <li>• Réponse cytogénétique: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ TTO: 0,89 (0,87; 0,90) / SG: 0,61 (0,59; 0,64)</li> </ul> </li> <li>• Réponse moléculaire: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ TTO: 0,94 (0,94; 0,95) / SG: 0,80 (0,78; 0,82)</li> </ul> </li> </ul>
Guest et al., Leukemia Lymphoma, 2014 <sup>147</sup>	Valeurs d'utilité estimées par la méthode du time trade-off (TTO) pour 4 états de santé liés à la LMC en phase chronique (rémission sans traitement, réponse moléculaire complète, réponse moléculaire et réapparition d'une maladie détectable) au moyen d'une enquête réalisée chez 235 répondants issus de la population générale. La méthode du standard gamble (SG) a aussi été utilisée. Royaume-Uni Inclusions en 2012	Valeur moyenne d'utilité (intervalle de confiance à 95%) : <ul style="list-style-type: none"> <li>• Rémission sans traitement: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ TTO: 0,97 (0,84; 1,00) / SG: 0,87 (0,76; 1,00)</li> </ul> </li> <li>• Réponse moléculaire complète: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ TTO: 0,96 (0,83; 1,00) / SG: 0,85 (0,74; 1,00)</li> </ul> </li> <li>• Réponse moléculaire: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ TTO: 0,94 (0,82; 1,00) / SG: 0,80 (0,70; 1,00)</li> </ul> </li> <li>• Réapparition d'une maladie détectable <ul style="list-style-type: none"> <li>○ TTO: 0,90 (0,79; 1,00) / SG: 0,72 (0,63; 1,00)</li> </ul> </li> </ul>

Référence	Méthodologie / Pays / Année	Valeurs d'utilité
Kulpeng et al., Clin Ther, 2014 <sup>143</sup>	Valeurs d'utilité estimées à partir du questionnaire EQ-5D-3L administré à des patients résistants à une 1 <sup>ère</sup> ligne de traitement par imatinib dans 2 hôpitaux thaïlandais (effectif non spécifié) Thaïlande Inclusion en 2012	Valeur moyenne d'utilité (erreur standard) en phase chronique (résistante à une première ligne de traitement par imatinib): <ul style="list-style-type: none"> <li>• Imatinib haute dose: 0,648 (0,064)</li> <li>• Dasatinib: 0,749 (0,042)</li> <li>• Nilotinib: 0,810 (0,041)</li> </ul> Phase accélérée: 0,514 (0,257)

Notre objectif était d'évaluer la qualité de vie et les valeurs d'utilité liée à la santé de patients atteints de LMC en situation de "vie réelle" en France, d'étudier les déterminants des valeurs d'utilité et de comparer les valeurs d'utilité et les scores de qualité de vie des patients atteints de LMC aux valeurs de référence en population générale.

### **3.2.2 Méthodologie de l'étude**

#### **3.2.2.1 Type d'étude**

Nous avons réalisé en 2018 une enquête électronique, prospective à destination de patients français atteints de LMC. Les patients étaient informés de l'existence de l'enquête par l'association de patients "LMC France" par le biais de son site Web, des réseaux sociaux et par email.

Une information concernant l'enquête électronique et un questionnaire identique était fourni en version papier aux patients recrutés dans les établissements de santé par les hématologues du groupe français FiLMC (France Intergroupe de la Leucémie Myéloïde Chronique), ciblant les patients en phase avancée de la maladie. Le groupe FiLMC est une association à but non lucratif regroupant une cinquantaine d'adhérents médecins, biologistes, pharmaciens, biostatisticiens ayant un intérêt commun pour l'amélioration des connaissances scientifiques et le traitement de la LMC, dans une vingtaine de centres participant aux études du groupe sur le territoire français.

Nous avons développé et testé ce questionnaire avec l'aide des deux experts hématologues du FiLMC et de la présidente de l'association LMC France (questionnaire en annexe dans la section 7.5). Ce questionnaire recueillait des données démographiques, des données médicales sur la LMC, les traitements actuels et passés de la LMC et trois questionnaires de qualité de vie: le questionnaire générique EQ-5D-3L développé par le groupe EuroQoL<sup>138</sup>, le questionnaire QLQ-C30 spécifique du cancer, développé par l'EORTC,<sup>126</sup> et son module spécifique à la LMC, le questionnaire QLQ-CML-24.<sup>127</sup> Comme le questionnaire de l'enquête était complété par les patients, nous avons fait le choix de l'alléger au maximum et de ne pas recueillir les dates associées à la prise des traitements, ni les posologies des traitements antérieurement reçus. Le nombre de lignes de traitement reçues a été approximé par le nombre d'ITK différents reçus. Le protocole de l'étude a été approuvé par le Comité de Protection des Personnes Ile de France 7. Il est présenté en annexe dans la section 7.5.



### **3.2.2.2 Instruments utilisés pour le recueil des données de qualité de vie**

#### **Questionnaire EuroQol EQ-5D-3L**

Nous avons utilisé comme questionnaire générique le questionnaire EQ-5D-3L, présenté dans la section 3.1.3.3. Les états de santé ont ensuite été valorisés en se basant sur les préférences de la population générale française provenant de la matrice de valorisation développée par Julie Chevalier et al. pour la France.<sup>139</sup> Nous avons également exploité l' échelle visuelle analogique (EQ-VAS) de l'EQ-5D-3L, allant de 0 (pire état de santé imaginable) à 100 (meilleur état de santé imaginable), sur laquelle le patient indique son état de santé actuel.

#### **Questionnaires EORTC QLQ-C30 et EORTC QLQ-CML24**

Nous avons utilisé le questionnaire de qualité de vie EORTC QLQ-C30 (European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30) développé par l'Organisation Européenne pour la Recherche et le Traitement du Cancer.<sup>126</sup> Le QLQ-C30 est un questionnaire auto-administré spécifique du cancer et dont la validité a été démontrée dans plusieurs études. Le QLQ-C30 se compose de 30 items correspondant à 5 échelles fonctionnelles (fonction physique, niveau d'activité, fonction émotionnelle, fonction cognitive et fonction sociale), 9 échelles ou items de symptômes (fatigue, nausées et vomissements, douleur, dyspnée, insomnie, perte d'appétit, constipation, diarrhée et problèmes financiers) et un score de santé globale.

Le QLQ-CML24 est un module adossé au QLQ-C30 développé pour évaluer spécifiquement la qualité de vie des patients atteints de LMC.<sup>127</sup> Il comprend 24 items correspondant à 2 échelles fonctionnelles (satisfaction vis-à-vis des soins et de l'information reçue, satisfaction vis-à-vis de la vie sociale) et à 4 échelles ou items de symptômes (fardeau des symptômes, impact sur l'anxiété/humeur, impact sur la vie quotidienne, problèmes d'image corporelle).

Les scores et items du QLQ-C30 et du QLQ-CML24 ont été linéairement transformés de 0-100 en suivant les procédures de scoring détaillées dans le manuel "The EORTC QLQ-C30 Scoring Manual (3rd Edition)"<sup>148</sup> et dans le guide « EORTC QLQ-CML24 Scoring Manual » fourni par le Département Qualité de Vie de l'EORTC. Pour les échelles fonctionnelles et le score de santé globale, un score élevé correspond à un meilleur niveau de fonctionnement. Pour les échelles de symptômes, un score élevé correspond à un niveau plus élevé de symptômes ou de problèmes.

### **3.2.2.3 Comparaison avec les valeurs de référence en population générale**

Afin de comparer les valeurs d'utilité obtenues auprès des patients LMC à celles de la population générale de même âge et sexe, nous avons utilisé les normes française des valeurs d'utilité<sup>128</sup> obtenues à partir des réponses au questionnaire EQ-5D-3L de 2892 individus

français issus de la population générale et valorisées à l'aide de la matrice de valorisation pour la population française.<sup>139</sup>

Afin de comparer la qualité de vie des patients atteints de LMC avec celle de la population générale, nous avons utilisées les normes européennes du questionnaires EORTC QLQ-C30 établies à partir d'un échantillon de 11 343 individus de la population générale.<sup>149</sup> Il n'existe pas de norme en population générale pour le questionnaire QLQ-CML24.

L'écart par rapport aux normes de référence pour les valeurs d'utilité a été calculé en soustrayant à la valeur d'utilité des patients atteints de LMC, la valeur d'utilité moyenne de la population générale de même classe d'âge et même sexe. Un écart négatif indique une valeur d'utilité moins bonne pour les patients atteints de LMC que celle de la population générale. Une méthodologie similaire a été appliquée pour le questionnaire EORTC QLQ-C30. Pour les échelles fonctionnelles, un écart négatif indique que les patients atteints de LMC ont des scores fonctionnels moins bons que ceux de la population générale. Pour les échelles de symptômes, un écart positif indique que les patients atteints de LMC présentent plus de symptômes que la population générale.

### **3.2.2.4 Considérations statistiques**

#### **Calcul de l'effectif de l'étude**

Le nombre minimum de répondants de l'enquête a été calculé à partir de la formule suivante :

$$n = \frac{Z^2 \sigma^2}{\delta^2}$$

où : Z est le quantile de la loi normale associée à la probabilité  $\alpha$ . Il est égal à 1,96 pour un  $\alpha=5\%$  bilatéral.

$\delta$  est la marge d'erreur tolérée, c'est-à-dire, la différence maximale acceptée entre la valeur moyenne d'utilité observée dans l'échantillon et la vraie moyenne de la population

$\sigma$  est la valeur de l'écart-type attendu dans les données.

Cette formule donne le nombre de répondants nécessaires pour obtenir une estimation de la valeur d'utilité moyenne, avec 95% ((100-  $\alpha$ )%) de chance que la vraie moyenne se situe dans l'intervalle : moyenne observée  $\pm \delta$ .

2 valeurs d'écart-type ont été considérées dans le Tableau 10 à partir de l'erreur standard de l'estimation des valeurs d'utilité moyennes en phase chronique dans les 2 bras de l'essai IRIS<sup>141</sup> à partir de la formule ci-dessous:  $\text{Ecart type} = \text{Erreur Standard} \times \sqrt{\text{effectif}}$ . Nous avons utilisé les données des valeurs d'utilité de l'essai IRIS, seules données disponibles au

moment de la rédaction du protocole de l'étude concernant la phase chronique et obtenues par valorisation du questionnaire EQ-5D-3L.

**Tableau 10 Estimation des écarts-types des valeurs d'utilité à partir de l'erreur standard de l'estimation des moyennes dans l'essai IRIS**

Estimation des valeurs d'utilité en phase chronique	Moyenne (Erreur Standard)	N=	Ecart type
Bras Imatinib	0,854 (0,004)	553	0,094
Bras Interféron + LDCAC	0,710 (0,008)	553	0,188

Le Tableau 11 présente le nombre de répondants nécessaires pour valoriser chacun des états en fonction de l'écart-type attendu et de la marge d'erreur tolérée,  $\alpha$  étant fixée au niveau 5%.

**Tableau 11 Nombre de répondants à inclure dans l'étude sur la qualité de vie et les valeurs d'utilité liée à la santé en fonction de la marge d'erreur tolérée pour l'estimation de la valeur moyenne d'utilité, et de l'écart type attendu de la valeur d'utilité**

Ecart-type	Marge d'erreur tolérée ( $\delta$ )	
	0,094	0,188
0,025	55	218
0,05	14	55
0,10	4	14

Au lancement de l'enquête, nous estimions pouvoir obtenir un remplissage du questionnaire par environ 300 personnes. En effet, de précédents sondages menés grâce à l'aide de LMC France avaient obtenu un nombre de répondants de cet ordre (Enquête LMC France 2016 : 245 patients LMC France – Livre Blanc des 2<sup>nd</sup>s Etats Généraux de la Leucémie Myéloïde Chronique , Sondage Vaccination 2015, Sondage de l'INCA : <https://www.lmc-france.fr/au-service-du-patient/les-sondages-lmc-france/>).

Nous nous attendions donc à avoir une marge d'erreur inférieure à 0,025 pour l'estimation de la valeur d'utilité des patients en phase chronique dans notre étude.

## **Analyse statistique**

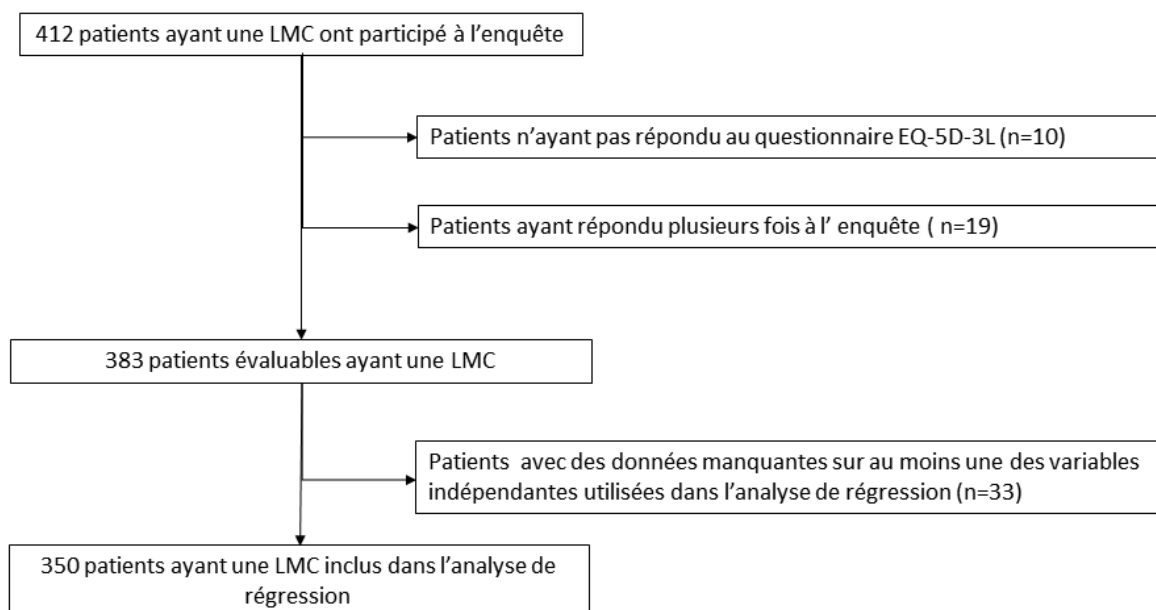
Dans un premier temps, nous avons réalisé une analyse descriptive des valeurs d'utilité et de qualité de vie en calculant les moyennes, écarts-type (ET), médianes et intervalles interquartiles ainsi la distribution de la valeur d'utilité, du score EQ-VAS et des scores/items de qualité de vie. Dans un deuxième temps, nous nous sommes intéressés aux potentiels déterminants démographiques et cliniques de la valeur d'utilité associée à l'état de santé des patients. Nous avons comparé la valeur d'utilité à l'aide des tests non paramétriques de Kruskal-Wallis ou de Wilcoxon pour les variables qualitatives et étudié la corrélation entre la valeur d'utilité et certaines variables quantitatives à l'aide du coefficient de corrélation de Spearman. Nous avons ensuite réalisé des analyses multivariées à l'aide de deux modèles de régression multiple. Dans le premier modèle, nous avons uniquement inclus comme variables explicatives de la valeur d'utilité les variables démographiques et cliniques recueillies dans le questionnaire de l'étude. Dans le deuxième modèle, nous avons également ajouté dans le modèle les scores fonctionnels et les scores/items de symptômes mesurés à partir des questionnaires QLQ-C30 et QLQ-CML24. Nous avons ainsi pu déterminer si la présence de symptômes faisait varier la valeur d'utilité et quels étaient les symptômes qui faisaient le plus varier la valeur d'utilité. Nous n'avons pas inclus dans le modèle les scores fonctionnels ou de symptômes correspondant à des dimensions déjà prises en compte dans le questionnaire EQ-5D (c'est à dire la fonction physique, le niveau d'activité, la fonction émotionnelle, la fonction sociale et la douleur) car ces scores recouvraient les mêmes concepts que ceux mesurés par l'EQ-5D (mobilité, autonomie de la personne, activités courantes, douleurs/gênes et anxiété/dépression). L'écart des scores de qualité de vie entre les patients atteints de LMC et la population générale de même classe d'âge et même sexe a été représenté graphiquement à l'aide de boxplots. Les analyses statistiques ont été réalisées en utilisant le logiciel SAS 9.4.

### **3.2.3 Résultats**

#### **3.2.3.1 Population d'étude**

Sur les 412 patients atteints de LMC ayant répondu à l'enquête d'avril à novembre 2018, 10 ont été exclus en l'absence de réponse au questionnaire EQ-5D et 19 autres ont été exclus car considérés comme des doublons (mêmes années de naissance, même année de diagnostic de la LMC, même sexe, même traitement actuel (molécule et dose) et mêmes traitements antérieurs). Il s'agissait principalement de personnes ayant commencé à remplir le questionnaire puis arrêté le remplissage et ré-ouvert un autre questionnaire par la suite. En cas de doublons, nous avons gardé dans l'étude le questionnaire présentant le moins de données manquantes, et en cas d'égalité sur le nombre de données manquantes, le questionnaire rempli en premier. Sur les 383 patients ayant rempli le questionnaire, 33 ont été

exclus de l'analyse multivariée du fait de données manquantes sur au moins une des variables du modèle (Figure 13).



**Figure 13 Flow chart de l'étude sur la qualité de vie des patients atteints de LMC en France en 2018**

Le questionnaire a été rempli quasiment exclusivement sous sa version électronique. Les participants étaient principalement des femmes (59,6 %) avec un âge médian [intervalle interquartile] de 52 ans [40-62] au moment du remplissage du questionnaire (Tableau 12). Les participants avaient participé à l'enquête 3 ans, en médiane, après le diagnostic de leur LMC. Quatre-vingt-douze pour cent des patients étaient en phase chronique et 7,3 % étaient en rémission sans traitement. Seuls 3 patients étaient en phase accélérée et 1 patient en phase blastique. Cinquante-neuf pour cent des patients avaient reçu une seule ligne de traitement pour la LMC, 26,4 % deux lignes de traitement et 14,9 % trois lignes de traitement ou plus. L'imatinib était le principal traitement pris par les patients au moment du remplissage du questionnaire (41,7 %), suivi du nilotinib (23,6 %) et du dasatinib (18,4 %). Neuf participants (2,3 %) avaient reçu une greffe de moelle osseuse.

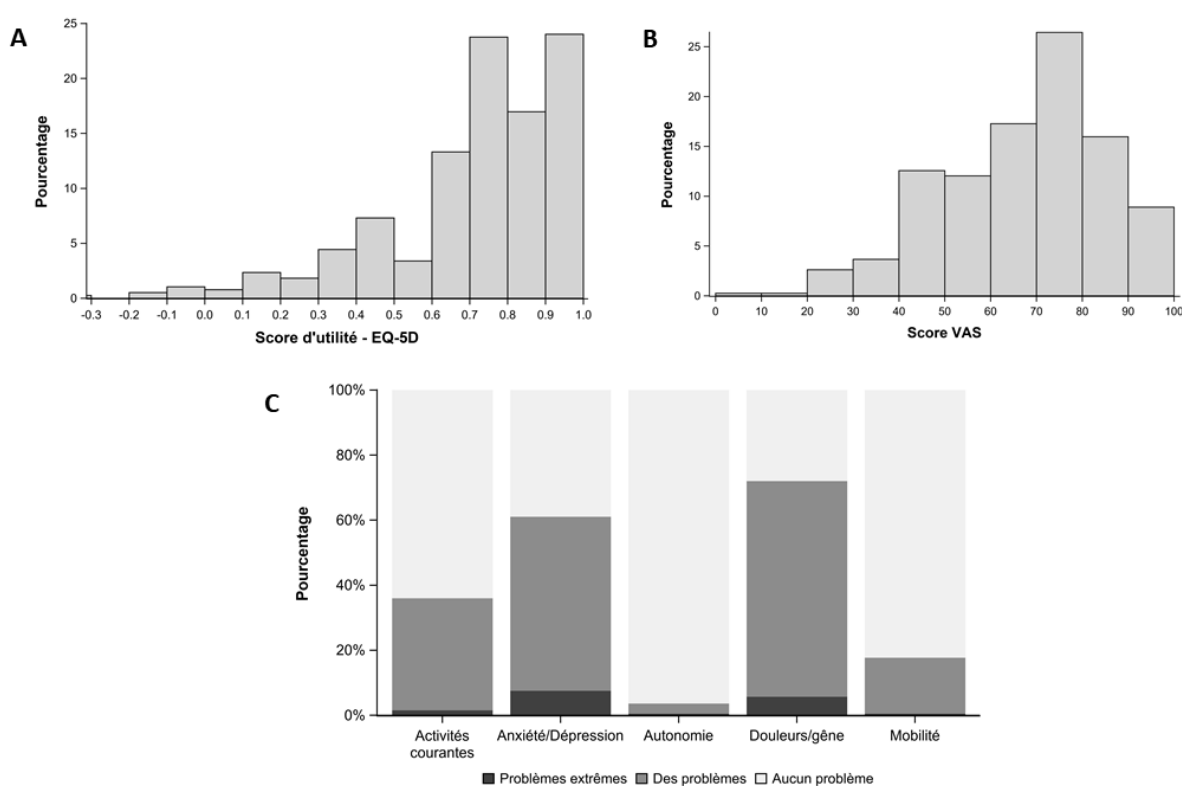
**Tableau 12 Caractéristiques cliniques des patients ayant participé à l'enquête de qualité de vie**

Caractéristiques des patients		Effectifs (%) ou médiane (Q1 - Q3) Total (n=383)
Genre	Homme	154 (40,4)
	Femme	227 (59,6)
	Données manquantes	2
Age au remplissage du questionnaire (année)		52,0 (40,0 – 62,0)
Age au diagnostic de LMC (années)		47,0 (35,0 – 57,0)
Délai depuis le diagnostic (années)		3,0 (2,0 – 6,0)
Phase de la maladie	Phase chronique	351 (91,6)
	Phase accélérée	3 (0,8)
	Phase blastique	1 (0,3)
	Rémission sans traitement	28 (7,3)
Nombre de lignes de traitement	1	224 (58,6)
	2	101 (26,4)
	3	36 (9,4)
	4	16 (4,2)
	5	5 (1,3)
	Données manquantes	1
Traitement actuel	Imatinib	159 (41,7)
	Nilotinib	90 (23,6)
	Dasatinib	70 (18,4)
	Bosutinib	19 (5,0)
	Ponatinib	7 (1,8)
	Autre traitement	3 (0,8)
	Aucun traitement (principalement car en phase de rémission)	33 (8,7)
Données manquantes	2	
Allogreffe	Non	374 (97,7)
	Oui	9 (2,3)

### 3.2.3.2 Description des valeurs d'utilité et de qualité de vie et comparaison avec les valeurs de référence en population générale

#### EuroQol EQ-5D-3L

Sur l'ensemble de la population évaluable (n=383), la valeur d'utilité moyenne était de 0,73 (écart-type : 0,25), allant de -0,3 à 1,0, avec une valeur d'utilité médiane de 0,80 (écart interquartile : 0,64 - 0,89). Les distributions des valeurs d'utilité et de l'échelle visuelle analogique de la population étudiée étaient décalées vers la droite (Figure 14.A et Figure 14.B) indiquant une forte proportion de patients avec une valeur d'utilité proche de 1 (parfaite santé).



**Figure 14 Description des valeurs d'utilité, de l'échelle visuelle analogique et des réponses aux items du questionnaire EQ-5D-3L des patients ayant répondu à l'enquête (n=383)**

**A** Distribution des valeurs d'utilité calculées à partir des états de santé décrits par le questionnaire EQ-5D-3L valorisés par la matrice de valorisation française; **B** Distribution des scores de l'échelle visuelle analogique du questionnaire EQ-5D-3L, et **C** Distribution des réponses aux items de l'EQ-5D-3L. VAS: Visual Analog Scale (Echelle Visuelle Analogique).

Le coefficient de corrélation de Spearman entre la valeur d'utilité et le score VAS était de 0,54, ce qui suggère une corrélation modeste entre les deux mesures. Une atteinte (" des problèmes " ou " des problèmes extrêmes ") était principalement rapportée par les patients pour les dimensions douleur/gêne (72 %), et anxiété/dépression (61 %). Une atteinte était aussi

rapportée, mais dans une moindre mesure, pour les activités courantes (36 %), la mobilité (18 %) et l'autonomie de la personne (4%) (figure 1A). Les patients atteints de LMC présentaient en moyenne une désutilité de -0,15 (ET : 0,25) par rapport aux individus de la population générale de même sexe et même classe d'âge.

### **EORTC QLQ-C30 et CML-24**

Les scores des échelles fonctionnelles et de symptômes issus du questionnaire QLQ-C30 et QLQ-CML-24 sont présentés dans le Tableau 13.

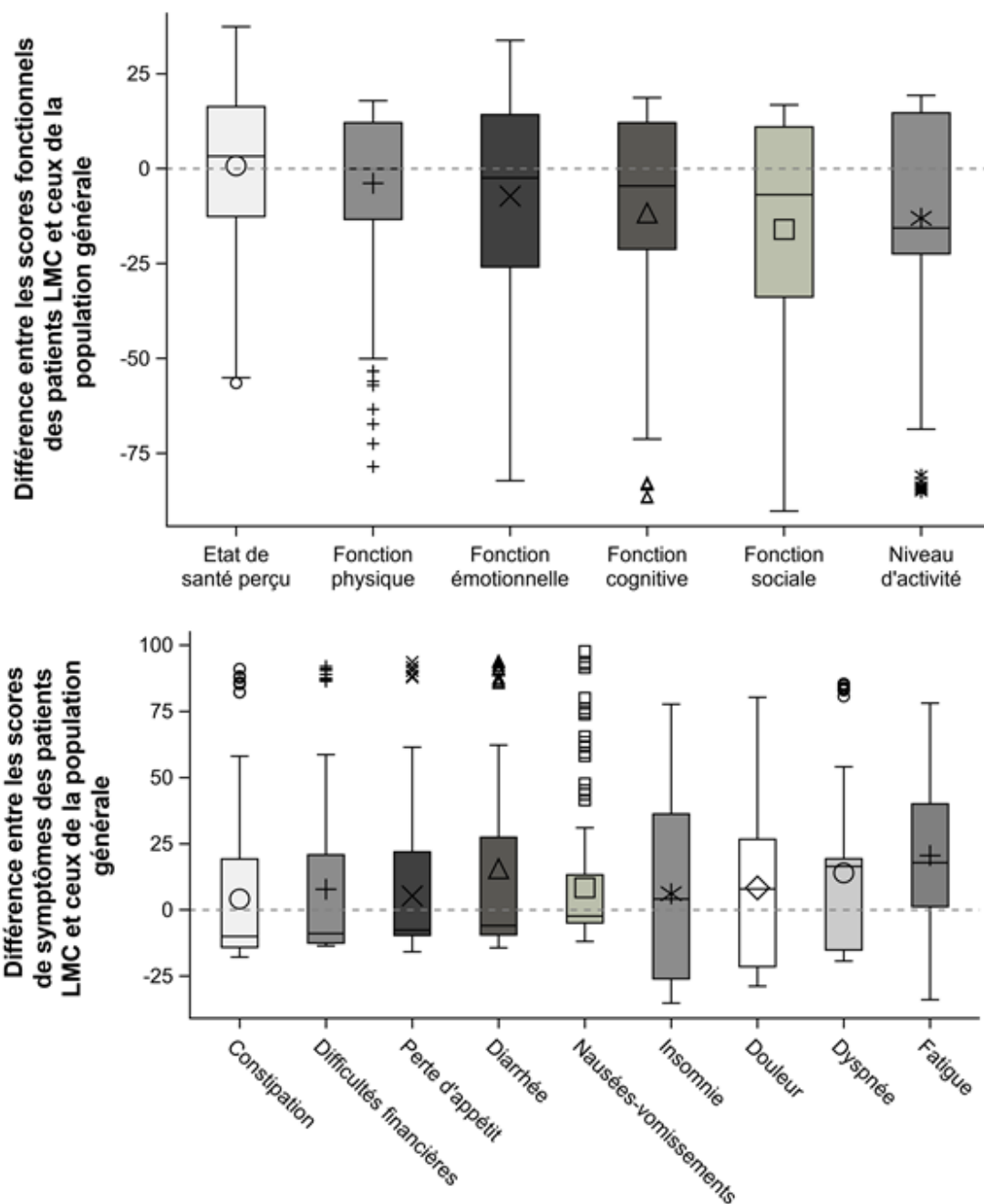
**Tableau 13 Scores de qualité de vie liée à la santé dans l'enquête de qualité de vie réalisée en France en 2018 : échelles du QLQ-C30 et du QLQ-CML24**

<b>Echelles</b>	<b>Moyenne (écart-type)</b>	<b>Médiane (Q1 ; Q3)</b>
<b>Questionnaire QLQ-C30</b>		
Etat de santé perçu (n=368)	65,9 (19,9)	67 (50 ; 83)
<b>Echelles fonctionnelles du QLQ-C30</b>		
Fonction physique (n=375)	81,1 (18,7)	87 (73 ; 100)
Niveau d'activité (n=376)	71,1 (27,2)	67 (67 ; 100)
Fonction émotionnelle (n=369)	66,6 (26,3)	67 (50 ; 83)
Fonction cognitive (n=369)	73,4 (26,4)	83 (67 ; 100)
Fonction sociale (n=369)	70,0 (29,4)	83 (50 ; 100)
<b>Echelles/items de symptômes du QLQ-C30</b>		
Fatigue (n=377)	50,0 (27,5)	44 (33 ; 67)
Nausées et vomissements (n=377)	13,7 (20,1)	0 (0 ; 17)
Douleur (n=377)	32,4 (29,2)	33 (0 ; 50)
Dyspnée (n=376)	30,1 (29,8)	33 (0 ; 33)
Insomnie (n=376)	34,1 (33,4)	33 (0 ; 67)
Perte d'appétit (n=376)	14,7 (23,9)	0 (0 ; 33)
Constipation (n=367)	16,7 (28,2)	0 (0 ; 33)
Diarrhée (n=369)	24,8 (31,5)	0 (0 ; 33)
Difficultés financières (n=368)	18,8 (31,3)	0 (0 ; 33)



Echelles	Moyenne (écart-type)	Médiane (Q1 ; Q3)
<b>Questionnaire QLQ-CML24</b>		
Fardeau des symptômes (n=367)	29,7 (17,2)	28 (17 ; 41)
Impact sur l'anxiété et l'humeur (n=363)	35,1 (23,4)	33 (17 ; 50)
Impact sur la vie quotidienne (n=363)	41,5 (28,0)	33 (22 ; 56)
Problèmes d'image corporelle (n=362)	41,7 (35,4)	33 (0 ; 67)
Satisfaction par rapport aux soins et l'information (n=362)	69,1 (30,4)	67 (50 ; 100)
Satisfaction par rapport à la vie sociale (n=363)	59,9 (30,9)	67 (33 ; 67)

Par rapport à la population générale de même âge et de même sexe, les dimensions de la qualité de vie les plus touchées chez les patients atteints de LMC étaient la fonction sociale, le niveau d'activité et la fonction cognitive avec un écart moyen de -16,0, -13,1 et -11,7 respectivement (Figure 15 et Tableau 14). La fatigue, la dyspnée et la douleur étaient les symptômes qui s'écartaient le plus des valeurs de référence en population générale (écart moyen de 20,6, 14,0 et 8,3 respectivement). Le score de diarrhée était plus élevé chez les patients atteints de LMC que dans la population générale (différence moyenne de 15,6), mais cette différence était limitée aux patients traités par bosutinib et, dans une moindre mesure, par imatinib. Fait intéressant, la perception des patients atteints de LMC quant à leur état de santé était semblable à celle de la population générale (écart moyen : 0,8, écart-type : 19,7), alors que plusieurs de leurs scores fonctionnels et de symptômes indiquaient une dégradation par rapport à la population générale.



**Figure 15** Ecarts moyen entre les scores du QLQ-C30 des patients de l'enquête atteints de LMC et les scores du QLQ-C30 de la population générale, de même sexe et même classe d'âge

A: Différence de scores pour les échelles fonctionnelles entre les patients atteints de LMC et la population générale. Pour les échelles fonctionnelles, une différence négative indique que les patients atteints de LMC ont un fonctionnement moins bon que la population générale B: Différence de scores pour les échelles de symptôme entre les patients atteints de LMC et la population générale. Pour les échelles de symptômes, une différence positive indique que les patients atteints de LMC présentent plus de symptômes que la population générale.

**Tableau 14 Ecart moyen entre les scores du QLQ-C30 des patients de l'enquête atteints de LMC et les scores du QLQ-C30 de la population générale de même sexe et même classe d'âge**

Dimensions	Ecart moyen (écart-type)	Ecart médian (Q1 ; Q3)
<b>Questionnaire QLQ-C30</b>		
Etat de santé perçu (n=366)	0,8 (19,7)	3,3 (-12,6 ; 16,3)
<b>Echelles fonctionnelles du QLQ-C30</b>		
Fonction physique (n=372)	-3,9 (18,4)	0,0 (-13,4 ; 12,1)
Niveau d'activité (n=373)	-13,1 (27,2)	-15,6 (-22,4 ; 14,7)
Fonction émotionnelle (n=367)	-7,2 (26,3)	-2,4 (-25,9 ; 14,2)
Fonction cognitive (n=367)	-11,7 (26,3)	-4,6 (-21,2 ; 12,1)
Fonction sociale (n=367)	-16,0 (29,3)	-6,9 (-33,8 ; 11,0)
<b>Echelles/items de symptômes du QLQ-C30</b>		
Fatigue (n=374)	20,6 (27,0)	17,8 (1,2 ; 40,1)
Nausées et vomissements (n=374)	8,4 (20,1)	-2,3 (-4,9 ; 13,3)
Douleur (n=374)	8,3 (29,0)	7,9 (-21,4 ; 26,7)
Dyspnée (n=373)	14,0 (29,7)	16,4 (-15,1 ; 19,3)
Insomnie (n=373)	6,1 (33,3)	4,1 (-26,0 ; 36,3)
Perte d'appétit (n=373)	5,3 (24,0)	-7,6 (-9,6 ; 21,9)
Constipation (n=365)	4,2 (28,0)	-10,0 (-14,1 ; 19,2)
Diarrhée (n=367)	15,6 (31,6)	-5,9 (-9,4 ; 27,4)
Difficultés financières (n=366)	7,8 (30,9)	-8,9 (-12,5 ; 20,8)

L'écart par rapport aux normes de référence pour chaque score de qualité de vie a été calculé en soustrayant à la valeur du score de qualité de vie des patients atteints de LMC, la moyenne du score de qualité de vie de la population générale de même classe d'âge et même sexe. Pour les échelles fonctionnelles, un écart négatif indique que les patients atteints de LMC ont des scores fonctionnels moins bons que ceux de la population générale. Pour les échelles de symptômes, un écart positif indique que les patients atteints de LMC présentent plus de symptômes que la population générale.

### 3.2.3.3 Corrélation entre le score d'état de santé perçu du QLQ-C30 et la valeur d'utilité de l'EQ-5D-3L

Le coefficient de corrélation de Spearman a été calculé pour évaluer la relation entre la valeur d'utilité et l'état de santé perçu déclaré par le patient sur le questionnaire de qualité de vie QLQ-C30. Il y avait une corrélation positive entre ces deux mesures de moyenne intensité ( $\rho_s=0,63$ ). Cela peut s'expliquer par le fait que la valeur d'utilité correspond à la valorisation des réponses aux questionnaires EQ-5D-3L par la matrice de valorisation de l'utilité en population générale française. La valeur d'utilité intègre donc une information supplémentaire par rapport à l'état de santé perçu décrit par le patient, celle de la valorisation par la population générale de cet état de santé.

### 3.2.3.4 Déterminants de la valeur d'utilité liée à la santé des patients LMC

La valeur d'utilité variait en fonction de la phase de la maladie ( $p=0,005$ ). La valeur moyenne d'utilité (écart-type) était de 0,72 (0,25) en phase chronique, de 0,84 (0,21) en rémission sans traitement et de 0,77 (0,15) en phase avancée (accélérée/blastique) mais cette dernière phase ne concernait que 4 patients et ne peut pas être jugée comme fiable (Tableau 15).

**Tableau 15 Valeurs d'utilité liée à la santé des patients LMC de l'enquête, en fonction de la phase de la maladie et du nombre de lignes de traitement reçues**

Variable	Valeur moyenne d'utilité (Ecart-type)	Valeur médiane d'utilité (Q1;Q3)	Min ; Max	P-value <sup>‡</sup>
<b>Phase de la maladie</b>				<b>0,005</b>
<b>Phase Chronique (n=351)</b>	0,72 (0,25)	0,80 (0,64 ; 0,89)	-0,30 ; 1,00	
<i>Phase chronique 1<sup>er</sup> ligne (n=205)</i>	0,76 (0,21)	0,80 (0,64 ; 0,91)	-0,02 ; 1,00	
<i>Phase chronique 2<sup>ème</sup> ligne (n=93)</i>	0,68 (0,28)	0,80 (0,64 ; 0,89)	-0,30 ; 1,00	
<i>Phase chronique 3<sup>ème</sup> ligne (n=33)</i>	0,68 (0,23)	0,80 (0,52 ; 0,85)	0,06 ; 1,00	
<i>Phase chronique <math>\geq 4</math><sup>ème</sup> ligne (n=19)</i>	0,58 (0,37)	0,80 (0,17 ; 0,89)	-0,15 ; 1,00	
<b>Rémission sans traitement (n=28)</b>	0,84 (0,21)	0,90 (0,85 ; 1,00)	0,17 ; 1,00	
<b>Phases avancées (accélérées/blastiques) (n=4)</b>	0,77 (0,15)	0,77 (0,64 ; 0,90)	0,63 ; 0,91	

<sup>‡</sup> Test de Kruskal-Wallis sur la variable Phase de la maladie découpée en 3 modalités (phase chronique, rémission sans traitement, phases avancées)

Dans l'analyse univariée (Tableau 16), les femmes avaient une valeur d'utilité inférieure à celle des hommes en moyenne de 0,10 point (0,79 vs 0,69,  $p < 0,0001$ ). La valeur moyenne d'utilité diminuait avec le nombre de lignes de traitement reçues, passant de 0,77 chez les patients n'ayant reçu qu'une seule ligne à 0,59 chez les patients ayant reçu quatre lignes de traitement ou plus ( $p = 0,014$ ). La valeur d'utilité différait aussi en fonction du traitement reçu au moment du remplissage du questionnaire ( $p = 0,003$ ). Les patients ne recevant aucun traitement (majoritairement des patients en rémission sans traitement) avait la valeur d'utilité la plus élevée de 0,82 (à l'exception des patients sous ponatinib, mais dont la valeur moyenne d'utilité n'était estimée que sur 7 patients), tandis que les patients traités par bosutinib présentaient la valeur d'utilité la plus faible (valeur d'utilité moyenne : 0,61). L'âge et le délai écoulé depuis le diagnostic de LMC n'étaient pas associés à la valeur d'utilité.

**Tableau 16 Valeurs d'utilité liée à la santé des patients LMC de l'enquête, en fonction de leurs caractéristiques démographiques et cliniques**

Variable	Valeur moyenne d'utilité (écart-type)	P-value
Genre		$< 0,0001^{\S}$
	Homme (n=154)	0,79 (0,22)
	Femme (n=227)	0,69 (0,25)
Age (années)	$\rho_s = 0,04$	0,49
	$\leq 40$ (n=100)	0,71 (0,27)
	]40-52] (n=99)	0,74 (0,24)
	]52-62] (n=89)	0,76 (0,19)
	$> 62$ (n=93)	0,73 (0,28)
Délai depuis le diagnostic de la LMC (années)	$\rho_s = -0,008$	0,87
	$\leq 2$ (n=140)	0,74 (0,22)
	]2-4] (n=96)	0,75 (0,20)
	]4-6] (n=57)	0,73 (0,26)
	$> 6$ (n=86)	0,69 (0,31)
Nombre de lignes de traitement		0,014 $^{\ddagger}$
	1 (n=224)	0,77 (0,21)
	2 (n=101)	0,69 (0,28)
	3 (n=36)	0,70 (0,23)
	$\geq 4$ (n=21)	0,59 (0,36)
Traitement actuel		0,003 $^{\ddagger}$
	Imatinib (n=159)	0,74 (0,23)
	Nilotinib (n=90)	0,74 (0,23)
	Dasatinib (n=70)	0,69 (0,26)
	Bosutinib (n=19)	0,61 (0,32)
	Ponatinib (n=7)	0,88 (0,08)
	Autre traitement (n=3)	0,64 (0,27)

Variable		Valeur moyenne d'utilité (écart-type)	P-value
Antécédent d'allogreffe	Aucun traitement (principalement en phase de rémission) (n=33)	0,82 (0,24)	0,39 <sup>§</sup>
	Non (n=374)	0,73 (0,25)	
	Oui (n=9)	0,80 (0,18)	

<sup>§</sup> Test de Wilcoxon, <sup>‡</sup> Test de Kruskal Wallis,  $\rho_s$  = coefficient de corrélation de Spearman

Dans l'analyse de régression multiple, le modèle 1, ne comprenant que les variables démographiques et médicales, donnait des résultats semblables à ceux de l'analyse univariée, bien que l'association entre la valeur d'utilité et le traitement actuel de la LMC soit moins prononcée après ajustement sur d'autres variables cliniques telles que le nombre de lignes de traitement (Tableau 17). Cependant, le modèle 1 n'expliquait que 13,9 % de la variance de la valeur d'utilité. Dans le modèle 2, incluant plusieurs échelles ou items des questionnaires QLQ-C30 et QLQ-CML-24, la fatigue était le principal déterminant de la valeur d'utilité ( $p < 0,0001$ ). La diminution du score d'utilité associée à l'augmentation d'un point sur l'échelle de fatigue du questionnaire QLQ-C30 était de -0,00269. En divisant le score de fatigue en quintiles ([0,23], [24-34], [35-56], [57-78], [79-100]), la valeur moyenne d'utilité était de 0,9, 0,8, 0,8, 0,6 et 0,4 respectivement. Le score correspondant au fardeau des symptômes du questionnaire QLQ-CML24, basé sur les principaux effets secondaires des traitements, était également significativement associé à la valeur d'utilité ( $p = 0,003$ ), de même que de la dyspnée ( $p = 0,030$ ) et la présence de difficultés financières ( $p = 0,033$ ). On retrouvait les mêmes résultats après l'exclusion de 4 patients en phase avancée et de 2 patients traités par d'autres traitements. Le modèle 2 expliquait une proportion plus élevée (50,2 %) de la variance de la valeur d'utilité par rapport au modèle 1. Étonnamment, le sexe, le nombre de lignes de traitement et le traitement actuel de la LMC n'étaient plus associés à la valeur d'utilité.

**Tableau 17 Déterminants de la valeur d'utilité liée à la santé des patients LMC de l'enquête: résultats des analyses de régression multiple**

Variables		Modèle 1 (n=350)		Modèle 2 (n=350)	
		R <sup>2</sup> =0,139		R <sup>2</sup> =0,502	
		Coefficient	p-value	Coefficient	p-value
Genre (réf.=Femme)	Homme	0,11266	<0,0001	0,01021	0,64
Age (années)		0,00025	0,80	-0,00074	0,35
Délai depuis le diagnostic de LMC (années)		-0,00130	0,72	-0,00147	0,62
Nombre de lignes de traitement (réf.=1)	2	-0,11480	0,0008	-0,04549	0,46
	3	-0,11320		-0,01559	
	≥4	-0,25336		-0,04809	
Traitement actuel (réf=Imatinib)	Nilotinib	0,03580	0,022	-0,02204	0,15
	Dasatinib	0,01794		0,01196	
	Bosutinib	0,04978		-0,04581	
	Ponatinib	0,31490		0,18308	
	Autre traitement	-0,20290		-0,09635	
	Aucun traitement (principalement en phase de rémission)	0,12631		0,03973	
Antécédent d'allogreffe (réf.=Non)	Oui	0,02617	0,79	-0,04639	0,55
Fonction cognitive				0,00041	0,39
Fatigue				-0,00269	<0,0001
Nausées et vomissements				-0,00048	0,42
Dyspnée				-0,00093	0,030
Insomnie				-0,00015	0,67
Perte d'appétit				0,00008	0,87
Constipation				-0,00067	0,11
Diarrhée				-0,00015	0,71
Difficultés financières				-0,00077	0,033
Fardeau des symptômes				-0,00256	0,003
Problèmes d'image corporelle				0,00014	0,72
Satisfaction vis à vis des soins et de l'information				0,00019	0,63

En univarié, ces trois variables cliniques étaient associées de façon significative au score de fatigue (Tableau 18). Les femmes rapportaient en moyenne un score de fatigue plus élevé que les hommes (56,3 contre 42,3,  $p < 0,0001$ ). Le score moyen de fatigue augmentait avec le nombre de lignes reçues ( $p$ -value=0,002). Le score de fatigue variait significativement en fonction du traitement reçu, de 39,3 chez les patients non traités à 60,3 chez les patients recevant du dasatinib.

**Tableau 18 Association entre le score de fatigue des patients de l'enquête et leurs caractéristiques démographiques et médicales**

Variable	Score moyen de fatigue (écart-type)	P-value
Genre		<0,0001
Homme (n=139)	42,3 (26,5)	
Femme (n=215)	56,3 (27,4)	
Nombre de lignes de traitement reçues		0,002
1 (n=203)	46,6 (26,8)	
2 (n=89)	53,6 (30,0)	
3 (n=31)	61,3 (22,7)	
≥4 (n=21)	62,4 (28,4)	
Traitement actuel		0,027
Imatinib (n=146)	49,2 (26,4)	
Nilotinib (n=84)	48,5 (26,1)	
Dasatinib (n=66)	60,3 (30,3)	
Bosutinib (n=17)	52,9 (28,7)	
Ponatinib (n=6)	53,3 (25,3)	
Pas de traitement (n=26)	39,3 (30,0)	



### 3.3 Discussion des résultats de l'étude

Dans cette étude observationnelle, nous avons évalué la qualité de vie et la valeur d'utilité liées à la santé d'un échantillon de 383 patients atteints de LMC en France à l'aide de trois auto-questionnaires standardisés et validés. La valeur moyenne d'utilité (écart-type) était de 0,72 (0,25) en phase chronique, toutes lignes confondues et de 0,84 (0,21) en rémission sans traitement. Les patients atteints de LMC avaient des scores de qualité de vie par domaine inférieurs à ceux la population générale, mais leur état de santé perçu était proche de celui de la population générale. Concernant la valeur d'utilité, on notait une désutilité moyenne de -0,15 (écart-type: 0,25) par rapport aux normes en population générale. Concernant la qualité de vie, des altérations de la fonction sociale, du niveau d'activité et de la fonction cognitive étaient plus fréquemment rapportées par les patients atteints de LMC que par la population générale avec une différence moyenne de -16,0, -13,1 et -11,7 respectivement. La fatigue, la dyspnée et la douleur étaient les symptômes qui s'écartaient le plus des normes de la population générale (différence moyenne de 20,6, 14,0 et 8,3 respectivement). Notre étude montre que, bien que les ITK aient profondément amélioré le pronostic de la maladie, la qualité de vie des patients atteints de LMC est altérée par rapport à celle de la population générale, avec un réel fardeau de symptômes.

La valeur moyenne d'utilité pour les patients en phase chronique en 1<sup>ère</sup> ligne a été estimée à 0,76 dans notre étude, ce qui est proche des valeurs moyennes d'utilité de 0,78 chez les patients atteints de LMC nouvellement diagnostiqués dans l'étude SPIRIT2 au Royaume-Uni.<sup>140</sup> La valeur moyenne d'utilité en 2<sup>ème</sup> et 3<sup>ème</sup> ligne de phase chronique (0,68) dans notre étude est également cohérente avec les résultats d'une étude thaïlandaise en milieu hospitalier auprès de patients atteints de LMC en phase chronique réfractaires à une première ligne de traitement par imatinib (valeur d'utilité moyenne de 0,647, 0,749 et 0,810 chez des patients recevant de l'imatinib (hautes doses), du dasatinib et du nilotinib respectivement).<sup>143</sup> Nos estimations sont, en revanche, nettement inférieures aux estimations d'études utilisant des techniques de révélation des préférences des individus issus de la population générale.<sup>145–147</sup> Les différences de méthodologie utilisées peuvent expliquer ces écarts. En effet, Arnold et al.<sup>150</sup> ont montré, dans une revue systématique d'études fournissant à la fois des estimations de valeurs d'utilité mesurées par des méthodes directes (révélation des préférences individuelles par méthodes de time trade-off ou standard gamble) et indirectes (approche multi-attributs avec des questionnaires génériques tels que l'EQ-5D), que les méthodes directes donnaient des valeurs d'utilité supérieures à celles obtenues par les méthodes indirectes.

Les symptômes liés à la maladie et/ou aux traitements tels que la fatigue, la dyspnée ou le score composite représentant le fardeau des symptômes étaient des prédicteurs indépendants de la valeur d'utilité. Leurs effets sur la valeur d'utilité l'emportaient sur l'effet du sexe, du traitement actuel et du nombre de traitements reçus qui n'étaient plus significativement

associés à la valeur d'utilité après ajustement sur ces symptômes. Comme la fatigue est corrélée à ces trois variables et qu'elle est susceptible d'avoir un impact sur les composantes de la valeur d'utilité mesurées par le questionnaire EQ-5D (activités courantes, mobilité, autonomie de la personne...), notre hypothèse est que la fatigue pourrait médier l'effet du sexe et des traitements sur la valeur d'utilité.

Concernant la comparaison entre la qualité de vie des patients atteints de LMC et celle de la population générale, nos résultats sont cohérents avec les quelques études antérieures qui avaient utilisé d'autres instruments de mesure de la qualité de vie.<sup>151,152</sup> Dans une étude portant sur 338 patients italiens ayant reçu de l'imatinib pendant au moins trois ans, Efficace et al. ont constaté que la qualité de vie mesurée par le questionnaire SF-36 était significativement moins bonne que celle de la population générale pour les dimensions physiques du questionnaire. On n'observait pas ou peu de différences pour les dimensions relatives à la santé mentale.<sup>151</sup> Des différences cliniquement significatives étaient observées pour l'échelle "Limitation des activités en raison de problèmes physiques" (-11,5), l'échelle de perception de l'état de santé (-8,9) et l'échelle "Limitation des activités en raison de problèmes émotionnels" (-9,6). L'altération de la qualité de vie des patients atteints de LMC par rapport à la population générale étaient particulièrement prononcée chez les femmes et les individus jeunes (18-39 ans). La fatigue était le symptôme le plus souvent signalé et une fatigue sévère était plus souvent signalée par les femmes (39 %) que par les hommes (22 %), ce qui est cohérent avec les résultats que nous rapportons. Une autre étude s'est intéressée à différentes dimensions de la qualité de vie de 62 patients atteints de LMC aux États-Unis, appariés à 62 individus de même classe d'âge et sexe issus de la population générale. Par rapport aux individus de la population générale, les patients atteints de LMC rapportaient plus de symptômes liés à la fatigue (sévérité de la fatigue et interférence de la fatigue mesurées par le Fatigue Symptom Inventory), plus de symptômes dépressifs (mesurés par le questionnaire du Center for Epidemiological Studies Depression CES-D), plus de symptômes de manière générale (mesurés par le Memorial Symptom Assessment Scale), et plus d'atteintes des fonctions physiques (mesurées par le score composite des fonctions physiques du SF-36).<sup>152</sup>

Plusieurs limites de notre travail sont à souligner et à discuter. Tout d'abord, la population d'étude de patients atteints de LMC est sélectionnée. Par rapport aux caractéristiques démographiques des patients prévalents ayant une LMC en 2014 en France (section 2.3.1), la population qui a répondu à l'enquête est plus jeune (âge médian : 52 ans contre 63 ans) et majoritairement féminine (59,6% contre 45%). Les patients de l'étude ont été principalement informés de l'existence de l'enquête en ligne grâce à l'association française de patients "LMC France". Comme les répondants devaient avoir accès à Internet et être motivés pour répondre à l'enquête, il est possible qu'ils ne soient pas entièrement représentatifs de l'ensemble de la population française atteinte de LMC. Cependant, nos estimations de l'utilité en phase chronique sont proches des estimations récentes issues de l'essai clinique SPIRIT2 conduite

chez des patients britanniques et de l'étude menée dans deux centres hospitaliers thaïlandais.<sup>140,143</sup> Deuxièmement, en raison de la nature transversale de l'étude, notre population d'étude combine des patients à différents stades de la maladie. La plupart des patients (58,6 %) n'avaient reçu qu'une seule ligne de traitement, mais certains avaient reçu jusqu'à cinq lignes de traitements différents et certains étaient en rémission sans traitement. Cependant, ce design permettait d'étudier les déterminants potentiels de l'utilité parmi les facteurs cliniques et les facteurs liés au traitement. Comme il n'y avait que 4 patients en phase avancée, nous ne pouvons pas rapporter de valeur précise pour ces états de santé. Ceci illustre le fait que les phases avancées sont devenues rares grâce aux ITK. Il est également difficile de conclure sur les différences d'utilité entre traitements, étant donné les faibles effectifs de certains groupes et les potentielles variables de confusion. Enfin, aucune donnée concernant la chronologie détaillée de l'administration des traitements, la posologie des traitements antérieurement reçus ou les réponses aux traitements n'a été recueillie. Cela n'a pas permis d'estimer des valeurs d'utilité des états de santé en fonction de la réponse au traitement ou de pouvoir décrire avec précision le nombre de lignes reçues. En effet, le questionnaire devait être rempli par les patients et non par les médecins. C'est une limite du caractère déclaratif inhérent à cette enquête. Les questions étaient intentionnellement simples et faciles à compléter pour obtenir des données fiables.

Notre travail présente aussi plusieurs points forts. Premièrement, la taille de l'échantillon est importante étant donné la rareté de la maladie. L'étude fournit des données récentes de valeurs d'utilité et de qualité de vie chez des patients atteints de LMC et traités par différents ITK en vie réelle, contrairement aux résultats disponibles pour les valeurs d'utilité, généralement issus d'essais cliniques.<sup>140-142</sup> Deuxièmement, nous nous sommes servis de plusieurs questionnaires standardisés pour mieux décrire la qualité de vie des patients atteints de LMC, en utilisant un questionnaire générique (EuroQol EQ-5D-3L), un questionnaire spécifique du cancer (EORTC QLQ-C30) et un questionnaire spécifique de la LMC (EORTC QLQ-CML-24). La comparaison avec les normes en population générale pour les questionnaires EQ-5D-3L et QLQ-C30 a permis de quantifier dans quelle mesure la qualité de vie des patients atteints de LMC était altérée par rapport à la population générale de même âge et sexe et d'identifier les fonctions et symptômes les plus altérés chez les patients atteints de LMC par rapport à la population générale.

### **3.4 Conclusions**

Notre étude fournit des valeurs d'utilité françaises pour les évaluations économiques futures des traitements de la leucémie myéloïde chronique. Elle montre également que, malgré une amélioration majeure du pronostic de la maladie, la qualité de vie des patients atteints de LMC est notablement altérée. Les valeurs d'utilité se détériorent avec les symptômes de la LMC et particulièrement avec la fatigue.

## 4 Coût de la leucémie myéloïde chronique en France

La troisième partie de la thèse porte sur l'estimation des coûts de prise en charge de la LMC à partir des données du SNDS. Ce travail s'inscrit dans les études de type coût de la maladie (*cost of illness studies*).<sup>153</sup> Selon le guide méthodologique pour l'évaluation économique des stratégies de santé du Collège des Economistes de la Santé, les études de type coût de la maladie sont une synthèse des informations disponibles sur l'épidémiologie descriptive, les modes usuels de prise en charge dans le système de santé et les coûts directs et indirects associés.<sup>154</sup>

Dans ce type d'étude, plusieurs questions se posent concernant la perspective d'évaluation des coûts et le détail des postes de coûts considérés, la temporalité des coûts estimés et l'horizon temporel concerné, la population d'étude (approche par la prévalence ou par l'incidence). Une autre question importante est de pouvoir attribuer sans ambiguïté des consommations de ressources/remboursements à la pathologie étudiée. Sur ce dernier point, deux méthodologies sont distinguées dans la littérature : soit prendre en compte l'ensemble des remboursements soit utiliser un groupe contrôle en population générale par appariement ou en utilisant une méthode d'ajustement permettant de soustraire la part des consommations de soins et service de santé non spécifiques de la maladie étudiée.<sup>155</sup> Dans le contexte français, on peut ainsi imaginer pouvoir utiliser les données de l'EGB pour estimer le coût de la « consommation de base » en population générale par sexe et classe d'âge qui serait à soustraire à l'estimation du coût de prise en charge d'un patient atteint d'une pathologie donnée. Une autre méthode consiste à ne retenir que des postes de coûts spécifiques tels que les médicaments indiqués dans la pathologie étudiée (ex : les ITK dans la LMC), les hospitalisations comportant un diagnostic principal ou relié en lien avec la pathologie étudiée, les consultations avec des professionnels de santé en rapport avec la pathologie (ex : consultations avec un hématologue) ou des examens spécifiques (ex : diagnostic et suivi de la réponse par la quantification du transcrit BCR-ABL1). Cette seconde méthode, plus spécifique, conduira nécessairement à sous-estimer le coût total de prise en charge car elle sera partielle. Cependant, en fonction de la pathologie considérée, cette méthode peut être pertinente si les postes de coûts spécifiques considérés représentent une large proportion du coût total attendu compte tenu des coûts unitaires des soins correspondants. Ainsi, en cancérologie, les médicaments et les hospitalisations sont les deux principaux postes de coûts. La dépense remboursée par l'assurance maladie pour la prise en charge des cancers s'élevait à 13,5 milliards d'euros pour le régime général en 2014 dont 7,5 milliards d'euros (soit

56% de la dépense totale) pour les hospitalisations et 2,3 milliards d'euros pour les médicaments (soit 17% de la dépense totale).<sup>156</sup>

L'extraction des données de remboursement du SNDS à notre disposition permet de répondre à plusieurs problématiques économiques. Premièrement, il est possible en utilisant une approche de type prévalence (*prevalence-based study*) d'estimer les coûts médicaux et certains coûts non médicaux (les transports par exemple) au cours d'une année donnée pour tous les patients traités pour une LMC au cours de cette année. Cette approche est transversale et utilise l'algorithme d'identification que nous avons mis au point et validé dans le cadre de cette thèse. Si on souhaite exploiter les données longitudinales à notre disposition (pour rappel la profondeur des données remonte à 2006 dans notre extraction), on utilisera alors une approche par l'incidence qui consiste à identifier les nouveaux cas de patients diagnostiqués et traités pour une LMC. Ce travail nécessite alors de définir la population incidente à partir de la date de diagnostic comme nous l'avons définie pour la validation externe de l'algorithme à partir des données de registre (section 2.2.3). Ainsi, une approche par l'incidence permettra alors d'étudier l'évolution du coût annuel de prise en charge d'un patient ayant une LMC sur la période d'étude (2006-2014) ; ceci a pour intérêt de voir en quoi l'apparition d'ITK de seconde et troisième génération a modifié le coût de prise en charge. Il est également possible d'estimer un coût annuel en fonction du nombre d'années d'évolution de la maladie après le diagnostic (coût 1 an après le diagnostic, 2 ans, 3 ans, etc.). Ces estimations de coût ainsi produites pourront alors être utilisées dans de futures modélisations médico-économiques conduites dans le contexte de soins français pour évaluer les nouveaux traitements de la LMC. Enfin, des données longitudinales permettent également de décrire les différentes séquences de traitement (initiations de traitement, changements et arrêts de traitement) observées en vie réelle.

Dans cette dernière partie de la thèse, nous introduirons les études coût de la maladie dans la section 4.1. Dans la section 4.2, nous présenterons une estimation du coût de la LMC en France en adoptant une approche par la prévalence. Nos résultats préliminaires portent sur le coût de prise en charge de la LMC en 2013 et 2014 en restreignant le périmètre d'étude aux ITK qui représentent près de 90% des coûts directs médicaux de prise en charge dans la LMC.<sup>102</sup> Les autres problématiques d'estimation des coûts de la LMC seront discutées dans la section 4.3 sous un angle méthodologique en vue de perspectives futures à nos travaux.

## 4.1 Les études coût de la maladie

Les études coût de la maladie sont utilisées pour estimer l'impact économique des conséquences d'une maladie. Ces études consistent à valoriser monétairement les conséquences d'une maladie et à comptabiliser les coûts des biens et services médicaux consommés pour la prise en charge de la maladie étudiée ainsi que d'autres coûts associés comme les pertes de productivité liées à la maladie pour une période de temps donnée.<sup>157</sup>

Par nature, ces études ne sont pas comparatives mais fournissent des données au niveau macro-économique qui peuvent être utiles aux payeurs pour rendre certains arbitrages.<sup>158</sup> Ces études permettent également des comparaisons internationales et l'analyse longitudinale des coûts d'une maladie.<sup>155,159</sup>

Plusieurs éléments de méthode doivent être définis concernant la mesure des coûts dans une étude coût de la maladie : la perspective d'évaluation, le périmètre des coûts (ressources considérées et la méthode de valorisation de ces ressources), la méthode de calcul (approche *top-down* ou *bottom-up*), la population d'étude et sa quantification (approche par la prévalence ou par l'incidence) et l'horizon temporel de l'étude (i.e. la période de temps sur laquelle on mesure les coûts des conséquences de la maladie).

### 4.1.1 Perspective d'évaluation des coûts

La perspective de l'évaluation des coûts d'une maladie ou des coûts d'une intervention de santé se définit par rapport aux personnes ou institutions pour lesquelles les effets sur la santé et les coûts vont être considérés.<sup>114</sup> La perspective d'évaluation délimite le périmètre des coûts, les coûts n'étant pas tous supportés par l'ensemble des acteurs (Tableau 19). Ainsi, dans une perspective assurance maladie, ne seront retenus que les postes de coûts qui font l'objet d'un remboursement par cette dernière. La perspective sociétale est la plus large possible puisqu'elle intègre les coûts supportés par l'ensemble des agents économiques du fait de la maladie. Elle reste néanmoins une perspective théorique dans la mesure où il est souvent difficile de réunir les données couvrant un périmètre très large.

**Tableau 19 Coûts à intégrer dans l'étude de coût en fonction de la perspective choisie**

Perspective	Sphère sanitaire	Sphère domestique	Sphère médico-sociale	Sphère économique
Producteurs de soins	Coût de production pour des établissements de santé, et professionnels de santé du secteur libéral	NA	NA	NA
Financier des soins	Tarifs des séjours hospitaliers, des actes, des produits de santé	Reste à charge pour les patients	NA	NA
Système de santé	Coût de production des séjours hospitaliers, des actes et des produits de santé	Reste à charge pour les patients	NA	
Collective		Reste à charge pour les patients,	Séjours Services à la personne	NA
Sociétale		Soins informels des aidants		Impact indirect (productivité, consommation)

Adapté du guide méthodologique de la Haute Autorité de Santé, 2019 <sup>70</sup>

#### **4.1.2 Typologie des coûts**

Un premier critère permettant d'établir une typologie des coûts est la nature des ressources consommées en distinguant celles concernant le secteur de la santé (coûts médicaux) de celles issues d'autres secteurs (coûts non médicaux). Un second critère distingue si les coûts considérés sont directement ou indirectement imputables à la pathologie considérée. On obtient ainsi une typologie en 4 classes (Tableau 20). Les coûts médicaux directs sont directement liés à la réalisation de la stratégie de santé et de ses conséquences (hospitalisations, médicaments, etc.). Les coûts non médicaux directs sont directement liés à la mise en place de la stratégie de santé (transports, recours à une aide domestique, etc.). Les coûts non médicaux indirects correspondent à la valeur du temps que le patient et/ou son entourage consacrent à la maladie et son traitement, temps non consacré à une activité productive ou aux loisirs.

**Tableau 20 Typologie des coûts**

	Coût Médicaux	Coûts non médicaux
Coûts directs	Biens et services de santé (hospitalisations, médicaments, examens médicaux....)	Biens et services issus d'autres secteurs (ex : transports, aide-ménagère...)
Coûts indirects	Soins pour d'éventuelles pathologies futures	Temps perdu par le patient et son entourage du fait de la maladie, pertes de productivité

Adapté de Le Pen et Lévy, 2018<sup>160</sup>

#### ***4.1.3 L'approche par la prévalence et l'approche par l'incidence pour quantifier la population d'intérêt***

Dans une étude coût de la maladie, il est nécessaire d'estimer la taille de la population d'intérêt. Plusieurs paramètres sont alors à définir. Tout d'abord, on peut s'intéresser à l'ensemble des patients concernés par la maladie considérée une année donnée, quel que soit le nombre d'années d'évolution de la maladie depuis son diagnostic. Cette approche dite par la prévalence a pour objectif de quantifier les ressources allouées à la prise en charge d'une pathologie donnée dans la perspective des payeurs pour une période de temps donnée (l'année le plus souvent). L'approche par la prévalence consiste à estimer le nombre de cas prévalents, indépendamment de la date de diagnostic, pour la pathologie étudiée et à le multiplier par une estimation du coût moyen par patient pour une année donnée. Une autre approche consiste à choisir les nouveaux cas comme population d'intérêt. Une telle approche par l'incidence vise, quant à elle, à étudier l'évolution du coût de prise en charge au cours du temps ou lorsqu'il s'agit d'une pathologie chronique de pouvoir prendre en compte les conséquences économiques sur un horizon temporel vie entière.<sup>159,161</sup> Les études de coût utilisant une approche par la prévalence sont plus faciles à mener car elles nécessitent moins de données.<sup>159</sup> C'est sans doute pour cette raison que l'approche par la prévalence est la plus répandue dans les études du coût de la maladie.<sup>162</sup>

Ensuite, un autre paramètre concernant la taille de la population d'étude tient compte de la différence entre la maladie (tous les individus considérés comme atteints de la maladie) et son traitement (uniquement les individus traités pour la maladie concernée). Ainsi, dans une étude coût de la maladie, selon les données à disposition pour estimer le coût moyen de prise en charge (si on restreint l'analyse aux seuls coût médicaux), on pourra être amené à faire l'hypothèse implicite que tous les patients sont traités et à estimer un coût moyen théorique sans prendre en compte les données réelles de durée de consommation de ressources (arrêts de traitement pour effets secondaires, défauts d'observance, arrêt des traitements mais



poursuite de la surveillance etc..). L'intérêt d'utiliser des données de remboursement issues de bases de données médico-administratives est de pouvoir disposer de données de coût en vie réelle qui intègrent les consommations effectives (ou tout au moins celles qui sont présentées au remboursement).

#### **4.1.4 Les approches *top-down* et *bottom-up***

Pour estimer les coûts d'une maladie, deux familles de méthode sont usuellement distinguées: la méthode *top-down* (descendante) et la méthode *bottom-up* (ascendante).<sup>159</sup> La méthode *top-down* également connue sous le nom de la méthodologie des risques attribuables mesure la proportion de coûts totaux qui est liée à l'exposition à la maladie étudiée. Cette méthode fait intervenir une fraction de risque attribuable pour déduire les coûts imputables à la maladie (ou plusieurs fractions de risques attribuables correspondant à des facteurs de risque). Des développements de cette méthode ont été proposés afin de pouvoir prendre en compte des facteurs de confusion.<sup>163</sup> Une méthode alternative est la méthode *bottom-up*. Elle consiste à estimer un coût moyen par patient de traitement de la maladie étudiée qui est ensuite multiplié par le nombre de cas prévalents sur la période de temps considérée. Pour estimer le coût moyen par patient, on quantifiera dans un premier temps le volume des ressources consommées imputables à la maladie, puis ces ressources seront valorisées en utilisant des coûts unitaires en accord avec la perspective d'évaluation définie (par exemple, on utilisera des tarifs de remboursement si la perspective d'étude est celle de l'assurance maladie). Une limite de la méthode *bottom-up* réside dans le fait qu'il est parfois difficile de déterminer de manière indiscutable si une ressource est totalement imputable à la maladie étudiée comme par exemple dans le cas des hospitalisations comportant un diagnostic associé lié à la maladie mais un diagnostic principal lié à une autre maladie. Par construction, la méthode *bottom-up* conduit à sous-estimer le coût réel d'une maladie en fonction du périmètre des coûts considérés. En revanche, la méthode *top-down* peut conduire à une surestimation ou à une sous-estimation si l'estimation de la fraction de risque attribuable est biaisée.

#### **4.1.5 Typologie des études coût de la maladie**

Les développements précédents montrent qu'il existe une grande diversité des méthodologies employées pour calculer le coût d'une maladie<sup>158</sup> et que les résultats des études coût de la maladie peuvent varier de manière importante en fonction des données à disposition pour les estimations.<sup>164</sup> Lesyuk et al., dans une revue systématique des études coût de la maladie publiées entre 2004 et 2016 dans le domaine de l'insuffisance cardiaque, ont souligné la forte hétérogénéité des travaux et le besoin de standardisation afin de rendre les études comparables entre elles.<sup>162</sup>

Onukwugha et al. ont réalisé une revue systématique des études coût de la maladie publiées entre janvier 2005 et mai 2014 dans le but de synthétiser les méthodes utilisées dans ces travaux.<sup>155</sup> A partir des travaux recensés, les auteurs ont établi une typologie en 6 classes (Tableau 21). Trois classes correspondent à des méthodologies visant à estimer un coût total de la maladie à partir de données individuelles (*Sum\_All\_Medical*, *Sum\_Diagnosis\_Specific*, or *Other\_Total method*) alors que les 3 autres classes de méthode permettent d'estimer un coût incrémental (supplémentaire) par comparaison avec un groupe de sujets qui ne sont pas atteints de la maladie étudiée (*Matched\_Control*, *Regression*, or *Other\_Incremental method*).

**Tableau 21 Typologie des études coût de la maladie**

Méthode	Description
<i>Sum_All_Medical</i>	Somme de tous les coûts pour tous les patients diagnostiqués avec la maladie
<i>Sum_Diagnosis_Specific</i>	Somme des coûts spécifiques à la maladie pour tous les patients diagnostiqués avec la maladie
<i>Other_Total method</i>	Autre méthode par modélisation mathématique de calcul du coût total pour tous les patients diagnostiqués avec la maladie
<i>Matched_Control</i>	Utilisation d'un groupe de sujets sans la maladie pour soustraire les coûts non spécifiques à la maladie
<i>Regression</i>	Estimation par une méthode de régression linéaire pour quantifier la part des coûts totaux imputables à la maladie
<i>Other_Incremental method</i>	Autre méthode incrémentale utilisant une modélisation mathématique

*Traduit de Onukwugha et al, 2016.*<sup>155</sup>

Au total, sur 993 articles retenus dans cette revue systématique, la méthode *Sum\_Diagnosis Specific* était la plus fréquemment utilisée avec 458 études (46%) suivie de la méthode *Sum\_All Medical* utilisée dans 186 études coût de la maladie (19%).

## 4.2 Le coût de la LMC en France en 2014 : approche par la prévalence

Nous avons réalisé cette étude de coût de la LMC en adoptant une approche par la prévalence et en appliquant une méthodologie de type *bottom-up*<sup>159</sup> à partir des données du SNDS.

### 4.2.1 Méthodes

Notre population d'étude correspond aux patients identifiés comme ayant une LMC au moyen de l'algorithme développé dans le cadre de cette thèse (section 2). Nous avons utilisé la méthode *Sum\_Diagnosis Specific* qui est la méthodologie la plus fréquemment utilisée dans la littérature<sup>155,165</sup> en adoptant la perspective de l'Assurance Maladie. Dans les résultats préliminaires que nous présentons dans la thèse, seuls le coût des traitements médicamenteux par ITK qui sont spécifiques de la LMC ont été considérés. Il s'agit donc d'une étude de coût de la maladie qui est partielle. Néanmoins, de nombreuses études précédentes ont montré que le coût des ITK représentait le principal facteur du coût médical direct.<sup>102,166-169</sup>

Les ITK pris en compte dans l'étude de coût sont l'imatinib, le dasatinib, le nilotinib, le bosutinib et le ponatinib. Les données de délivrance et de remboursement de l'imatinib, du dasatinib et du nilotinib proviennent des tables annuelles des médicaments délivrés en ville (intitulées ER\_PHA\_F\_ANNEE, en fonction de l'année), et sont codés selon la nomenclature du Code Identifiant de Présentation (CIP) à 7 ou 13 chiffres. Les données de délivrance et de remboursement du bosutinib et du ponatinib proviennent des tables annuelles des médicaments délivrés à l'hôpital, codés selon la nomenclature Unité Commune de Dispensation (UCD). Ces médicaments ont été initialement rétrocédés par les pharmacies hospitalières dans le cadre d'un dispositif de remboursement post-Autorisation Temporaire d'Utilisation (ATU). La période post-ATU correspond à la période où le médicament a obtenu son autorisation de mise sur le marché mais n'a pas encore de prix (négociations en cours entre le laboratoire et le Comité Economique des Produits de Santé). Pour le bosutinib, cette période post-ATU débute à la date de fin d'octroi de l'ATU nominative (3 juin 2013) et se termine au moment où le prix du bosutinib est fixé et devient disponible en pharmacie de ville (25 mars 2015). De manière similaire, la période post-ATU du ponatinib débute le 2 octobre 2013 et se termine le 24 juin 2016. Le bosutinib et le ponatinib ne sont donc pas identifiables dans le SNDS avant les dates de début de la période post-ATU mais le deviennent à partir de ces dates. Les codes CIP de l'imatinib, du nilotinib et du dasatinib ainsi que les codes UCD du bosutinib et du ponatinib utilisés dans l'algorithme pour l'identification des patients ayant une LMC et dans l'étude de coût sont présentés en annexe (section 7.3).

Lors du calcul de coût des ITK, nous nous sommes rendu compte qu'il manquait dans l'extraction des données du SNDS à notre disposition pour l'année 2014 le flux de

remboursement du mois de juillet (correspondant très majoritairement aux délivrances de traitements du mois de juin 2014) dans la table des médicaments de ville (ER\_PHA\_F\_2014). Ces données manquantes concernaient tous les traitements remboursés, pas uniquement les traitements par ITK. Ce problème de flux de remboursement des médicaments de ville était limité au mois de juillet de l'année 2014 pour la table des médicaments délivrés en ville. Il n'y avait pas de données manquantes sur les tables de médicaments délivrés à l'hôpital (ER\_UCD\_F\_ANNNEE) quelle que soit l'année. Pour pallier ce problème de données manquantes, nous avons choisi de présenter dans la thèse trois analyses : l'analyse du coût des ITK en 2013, l'analyse du coût des ITK en 2014 sur les données brutes (délivrances du mois de juin manquantes) et une analyse corrigée du coût des ITK en 2014. Pour réaliser l'analyse corrigée, nous avons tiré au sort 1/11<sup>ème</sup> des remboursements de la table des médicaments ER\_PHA\_F\_2014, correspondant à un mois de remboursement de médicaments délivrés en ville. Nous avons ensuite ajouté ces données à la table ER\_PHA\_F\_2014 pour créer une table corrigée contenant 12 mois de remboursement des médicaments délivrés en ville en 2014.

#### ***4.2.1.1 Définition de la population prévalente de patients ayant une LMC en 2013 et en 2014***

Pour l'année 2014, la population prévalente est celle définie dans la section 0, correspondant aux patients identifiés par l'algorithme comme ayant une LMC sur la période 2006 à 2014, ayant obtenu au moins un remboursement de soins de santé durant l'année 2014 et toujours en vie au 31 décembre 2014. Nous ne pensons pas que l'absence de données de remboursement des médicaments du flux de juillet 2014 puisse avoir un impact sur l'estimation de la prévalence en 2014 car du fait de la prise journalière des ITK, les patients ont des remboursements d'ITK dans les mois précédents et les mois suivants le mois pour lequel les données sont manquantes.

Pour l'année 2013, nous avons utilisé une méthode similaire d'identification des patients prévalents. La population de patients LMC prévalents au 31 décembre 2013 correspond aux patients identifiés par l'algorithme comme ayant une LMC sur la période 2006-2013, ayant obtenu au moins un remboursement de soins de santé durant l'année 2013 et toujours en vie au 31 décembre 2013.

Pour chaque année étudiée, les analyses ont été faites sur l'ensemble de la population prévalente (tous les régimes d'assurance maladie ont été pris en compte).

#### ***4.2.1.2 Description des ITK et estimation de leurs coûts annuels***

Pour chaque ITK et chaque année, nous avons calculé le nombre et le pourcentage de patients ayant eu au moins une délivrance de l'ITK concerné sur la population prévalente. Nous avons ensuite étudié les différentes combinaisons possibles d'ITK au cours de l'année.

Chaque molécule d'ITK est délivrée sous différents conditionnements (par exemple Glivec 400 mg 30 comprimés ou Glivec 100 mg 60 comprimés). Chaque conditionnement a un code CIP ou UCD qui lui est propre. Pour chaque conditionnement, nous avons calculé le montant remboursé par l'Assurance Maladie en multipliant le nombre de boîtes facturées par son prix unitaire et par le taux de remboursement du régime obligatoire (Assurance Maladie). Ce taux est de 100% pour les ITK. Nous avons utilisé les prix unitaires des conditionnements et le taux de remboursement présents dans le SNDS et non des tarifs ou des taux de remboursement théoriques. Pour chaque ITK et chaque patient, nous avons calculé le montant annuel de remboursement de l'ITK concerné en sommant les montants annuels de chaque conditionnement. Pour chaque patient, nous avons ensuite calculé le coût annuel des ITK en sommant les coûts annuels pour les cinq ITK.

Ainsi, nous présentons le coût annuel moyen des ITK par patient sur l'ensemble de la population prévalente (consommant ou non des ITK l'année étudiée) ainsi que dans la population des patients ayant eu au moins une délivrance d'ITK l'année étudiée (population consommant des ITK). Nous estimons également le coût annuel moyen de l'imatinib (respectivement du nilotinib, du dasatinib) chez les patients n'ayant été traités que par imatinib (respectivement nilotinib, dasatinib) l'année étudiée.

Nous avons étudié la variation du remboursement annuel moyen des ITK par patient en fonction de l'ancienneté de la maladie, sur les données corrigées de 2014. L'ancienneté de la maladie de la population prévalente au 31 décembre 2014 correspond au délai entre le 31 décembre 2014 et la date de diagnostic de la LMC identifiée dans le SNDS. Nous avons repris la date utilisée lors de la validation externe de l'algorithme avec les données des registres (date la plus antérieure parmi la première date de remboursement d'ITK ou d'hydroxycarbamide, la date de début de prise en charge au titre de l'ALD "Leucémie myéloïde" ou la première date d'hospitalisation comportant un diagnostic de LMC). Cette date correspond majoritairement à la date de mise en ALD pour Leucémie Myéloïde. Ce délai a été découpé en 7 classes : [0-1 an[, [1-2 ans[, [2-5 ans[, [5-10 ans[, [10-15 ans[, [15-20 ans[ et 20 ans et plus. Tous les coûts annuels moyens par patient sont présentés avec leur intervalle de confiance à 95%.

Enfin, nous avons estimé les coûts annuels des ITK à l'échelle de la France pour les années 2013 et 2014. Pour l'ensemble de la population prévalente française, pour chacune de ces années, nous avons sommé le coût annuel des ITK des patients de la population prévalente. Nous avons calculé la part de chaque ITK dans le coût annuel total. Nous avons également réalisé une analyse de sensibilité de nos estimations du coût annuel total des ITK en prenant en compte les baisses de prix des ITK intervenues postérieurement à l'année 2014 consécutivement à la commercialisation des génériques de l'imatinib en décembre 2016. Ainsi, nous avons calculé sur les données corrigées de 2014 le coût annuel moyen par patient des

ITK en utilisant les tarifs unitaires de l'année 2018 pour les 3 ITK principaux (tarifs 2018 des génériques de l'imatinib, tarifs 2018 du Tassigna® (nilotinib) et du Sprycel® (dasatinib)). Les tarifs utilisés proviennent de la Base des Médicaments et Information Tarifaire ([http://www.codage.ext.cnamts.fr/codif/bdm\\_it/index.php?p\\_site=AMELI](http://www.codage.ext.cnamts.fr/codif/bdm_it/index.php?p_site=AMELI)). Ces résultats correspondent à ce que pourraient être le coût moyen des ITK par patient et le coût annuel total en 2018 sous les hypothèses d'une taille de la population prévalente 2018 égale à celle de 2014, d'une substitution systématique du Glivec® par ses génériques pour l'ensemble des patients et d'une répartition similaire des ITK en 2018 par rapport à 2014.

## **4.2.2 Résultats de l'estimation des coûts des ITK**

### **4.2.2.1 Description des populations prévalentes et de leur consommation d'ITK en 2013 et 2014**

La taille de population prévalente de patients ayant une LMC au 31 décembre 2013 et au 31 décembre 2014 était respectivement de 10158 et de 10789 patients. L'âge médian [intervalle interquartile] de la population prévalente de patients atteints de LMC était de 63 ans [50-73] pour l'année 2013 et de 63 ans [51-73] pour l'année 2014. On retrouvait une légère prépondérance masculine (55 %) pour les populations prévalentes sur ces deux années. Au 31 décembre 2014, 9,2% des patients avait une première consommation de soins en rapport avec la LMC (ancienneté de la maladie) dans les 12 derniers mois (Tableau 22). Quatre-vingt-douze pourcent des patients de la population prévalente avaient une ancienneté de la maladie inférieure à 15 ans.

**Tableau 22 Effectif de la population prévalente au 31 décembre 2014 en fonction de l'ancienneté de la LMC**

Ancienneté de la LMC	Effectif (%) N=10789
[0-1[	993 (9,2%)
[1-2[	999 (9,3%)
[2-5[	2661 (24,7%)
[5-10[	3642 (33,8%)
[10-15[	1645 (15,3%)
[15-20[	621 (5,8%)
20 et +	223 (2,1%)

Concernant l'effectif et la proportion de patients ayant au moins une délivrance d'ITK au cours de l'année, les données 2014 brutes et corrigées sont similaires (Tableau 23). Ce résultat est attendu puisque les données 2014 corrigées correspondent aux données brutes 2014 avec un mois de traitement supplémentaire provenant du même patient. Environ 13% des patients identifiés comme ayant une LMC sur la période de suivi (depuis 2006) n'ont pas de délivrance d'ITK l'année étudiée (12,6% en 2013 et 13,3% en 2014). L'imatinib est l'ITK majoritairement délivré (60,1% des patients ont eu au moins une délivrance d'imatinib en 2013 versus 57,4% en 2014). Environ 18% des patients ont eu au moins une délivrance de nilotinib et 16% de dasatinib sur ces deux années. Sur l'année 2013, on retrouve seulement un patient avec des délivrances de bosutinib dans le cadre du dispositif post-ATU. Sur l'année 2014, 63 patients ont eu au moins une délivrance de bosutinib et 55 patients au moins une délivrance de ponatinib dans le cadre de ce dispositif. Ce dispositif n'inclut pas les patients ayant pu prendre ces ITK dans le cadre d'essais cliniques puisque dans ce cas les molécules ne sont pas remboursées par l'assurance maladie. La proportion de patients ayant changé d'ITK au cours de l'année est de l'ordre de 6 à 7% en fonction des années sur l'ensemble de la population prévalente.

**Tableau 23 Description du nombre et de la proportion de patients LMC ayant eu des délivrances d'ITK en 2013 et 2014 à partir des données du SNDS**

Nombre (%) de patients	2013 N=10158	2014 (Données brutes) N=10789	2014 (Données corrigées) N=10789
Avec au moins une délivrance d'imatinib au cours de l'année	6106 (60,1%)	6192 (57,4%)	6192 (57,4%)
Avec au moins une délivrance de nilotinib au cours de l'année	1836 (18,1%)	1892 (17,5%)	1892 (17,5%)
Avec au moins une délivrance de dasatinib au cours de l'année	1627 (16,0%)	1828 (16,9%)	1828 (16,9%)
Avec au moins une délivrance de bosutinib au cours de l'année	1 (0,01%)	63 (0,58%)	63 (0,58%)
Avec au moins une délivrance de ponatinib au cours de l'année	0	55 (0,51%)	55 (0,51%)
Combinaison des traitements par ITK au cours de l'année :			
Avec aucun ITK délivré	1283 (12,6%)	1439 (13,3%)	1439 (13,3%)
Avec imatinib uniquement	5602 (55,2%)	5741 (53,2%)	5741 (53,2%)
Avec nilotinib uniquement	1458 (14,4%)	1567 (14,5%)	1567 (14,5%)
Avec dasatinib uniquement	1161 (11,4%)	1346 (12,5%)	1346 (12,5%)
Avec imatinib et dasatinib §	275 (2,7%)	277 (2,6%)	277 (2,6%)
Avec dasatinib et nilotinib§	149 (1,5%)	149 (1,4%)	149 (1,4%)
Avec imatinib et nilotinib§	188 (1,9%)	122 (1,1%)	122 (1,1%)
Avec bosutinib uniquement	-	27 (0,25%)	27 (0,25%)
Avec ponatinb uniquement	-	33 (0,31%)	33 (0,31%)
Autres combinaisons d'ITK§	42 (0,41%)	88 (0,82%)	88 (0,82%)

§Dans l'analyse, l'ordre de délivrance des traitements au cours de l'année n'est pas différencié. Ainsi les patients de la modalité « Imatinib et dasatinib » ont pu prendre de l'imatinib puis du dasatinib ou l'inverse ou ces deux traitements en alternance.



#### **4.2.2.2 Coût annuel moyen des ITK par patient**

Les coûts annuels moyens par patient sur les années 2013 et 2014 sont présentés dans le Tableau 24. Sur l'ensemble de la population prévalente (consommant ou non des ITK l'année étudiée), les coûts annuels moyens par patient des ITK sont proches en 2013 et en 2014 (base corrigée), de l'ordre 23 000 € par patient. En se focalisant sur les patients consommant des ITK l'année étudiée, les coûts annuels moyens par patient des ITK sont plus élevés, de l'ordre de 26 500€. Il convient de souligner qu'il s'agit ici d'estimations sur la population prévalente. Le coût annuel moyen par patient varie en fonction de l'ancienneté du diagnostic (Tableau 25). Pour les patients dont l'ancienneté du diagnostic est inférieure à 1 an (patients incidents l'année étudiée), le coût annuel moyen des ITK par patient est divisé par 2 (14 144 € [IC95% 13 542-14 746]). Les patients diagnostiqués en début d'année auront potentiellement 12 mois d'ITK tandis que les patients diagnostiqués en fin d'année n'auront que quelques mois de traitement. Lorsque l'ancienneté du diagnostic est comprise entre 1 et 2 ans, le coût annuel moyen est de 28 784€ [IC95% 28 041-29 528] par patient chez les patients ayant eu au moins une délivrance d'ITK au cours de l'année 2014. Pour l'année 2014, dans la population prévalente totale (avec ou sans délivrance d'ITK en 2014), le coût annuel moyen des ITK par patient diminue lorsque l'ancienneté de la maladie augmente (27 920€ pour une ancienneté de diagnostic comprise entre 1 et 2 ans versus 18 543€ pour une ancienneté de la maladie de 20 ans et +). Cela s'explique par le fait que la proportion de patients ne consommant pas d'ITK en 2014 augmente avec l'ancienneté du diagnostic. Au contraire, ce coût est assez stable quelle que soit l'ancienneté du diagnostic dans la population de patients ayant au moins une délivrance d'ITK en 2014.

**Tableau 24 Coût annuel moyen (en euros) par patient des traitements par ITK en 2013 et en 2014**

	2013	2014 (Données brutes)	2014 (Données corrigées)	2014 (Données corrigés) avec tarifs ITK 2018
Patients LMC prévalents (avec ou sans délivrance d'ITK l'année étudiée)				
Effectif	10 158	10 789	10 789	10 789
Coût annuel moyen par patient des ITK [IC95%] en euros	23 430 [23 144-23 716]	21 014 [20 757-21 272]	22 900 [22 617-23 184]	14 479 [14 234-14 724]
Patients LMC prévalents ayant eu au moins une délivrance d'ITK l'année étudiée				
Effectif	8 875	9 350	9 350	9 350
Coût annuel moyen par patient des ITK [IC95%] en euros	26 817 [26 557-27,078]	24 249 [24 012-24 486]	26 425 [26 163-26 687]	16 708 [16 453-16 962]
Patients LMC prévalents ayant uniquement eu des délivrances d'imatinib l'année étudiée				
Effectif	5602	5741	5741	5741
Coût annuel moyen par patient de l'imatinib [IC95%] en euros, pour les patients uniquement traités par imatinib au cours de l'année	23 247 [22,993-23,501]	20 890 [20,662-21,117]	22 792 [22,540-23,045]	9 709 [9 603-9 816]
Patients LMC prévalents ayant uniquement eu des délivrances de nilotinib l'année étudiée				
Effectif	1458	1567	1567	1567
Coût annuel moyen par patient du nilotinib [IC95%] en euros, pour les patients uniquement traités par nilotinib au cours de l'année	32 032 [31 322-32 742]	29 432 [28 803-30 062]	32 029 [31 333-32 725]	28 489 [27 879-29 100]
Patients LMC prévalents ayant uniquement eu des délivrances de dasatinib l'année étudiée				
Effectif	1161	1346	1346	1346
Coût annuel moyen par patient du dasatinib [IC95%] en euros, pour les patients uniquement traités par dasatinib au cours de l'année	34,461 [33,552-35,370]	30,507 [29,722-31,292]	33,296 [32,422-34,169]	29,230 [28,476-29,984]

**Tableau 25 Coût annuel moyen (en euros) par patient des ITK en 2014, en fonction de l'ancienneté de la maladie dans la base de données**

Ancienneté de la maladie dans la base de données (en années)	Patients LMC avec ou sans délivrance d'ITK en 2014 (données corrigées)		Effectif (%) de patients LMC n'ayant pas eu de délivrance d'ITK en 2014 (données corrigées)	Patients LMC ayant au moins une délivrance d'ITK en 2014 (données corrigées)	
	Effectif (%)	Coût annuel moyen des ITK par patient [IC95%] en euros		Effectif	Coût annuel moyen des ITK par patient [IC95%] en euros
Total	10789	22 900 [22 617-23 184]	1439 (13,3%)	9350	26 425 [26,163-26,687]
[0-1[	993	14 144 [13 542-14 746]	0 (0%)	993	14 144 [13 542-14 746]
[1-2[	999	27 920 [27 137-28 703]	30 (3,0%)	969	28 784 [28 041-29 528]
[2-5[	2661	26 612 [26 053-27 170]	221 (8,3%)	2440	29 022 [28 511-29 533]
[5-10[	3642	22 483 [21 983-22 982]	643 (17,7%)	2999	27 303 [26 857-27 749]
[10-15[	1645	21 864 [21 119-22 610]	321 (19,5%)	1324	27 165 [26 502-27 829]
[15-20[	621	19 630 [18 401-20 860]	159 (25,6%)	462	26 386 [25 269-27 503]
20 et +	223	18 543 [16 488-20 597]	64 (28,7%)	159	26 006 [24 109-27 904]
Données manquantes	5	-		4	-

#### **4.2.2.3 Coût annuel total des ITK en France**

Le coût annuel total des ITK était de 238 003 808 € en 2013 et de 247 065 163 € en 2014 (données corrigées) pour une taille de population prévalente de 10 158 et 10 789 patients respectivement. Les montants remboursés pour l'imatinib, le nilotinib et le dasatinib représentaient respectivement 57,3%, 22,3% et 20,3% du coût total des ITK en 2013. Cette répartition des coûts était similaire en 2014 (Tableau 26). En 2014, le bosutinib et le ponatinib remboursés dans le cadre du dispositif post-ATU représentaient ensemble moins de 1% du coût total des ITK.

#### 4.2.2.4 Analyse de sensibilité basée sur les tarifs théoriques des ITK en 2018

L'application des tarifs 2018 aux médicaments délivrés en 2014 (tarif des génériques de l'imatinib et tarifs 2018 du Tassigna® (nilotinib) et du Sprycel® (dasatinib)) conduit à une diminution de 36,8% du coût annuel moyen par patient des ITK (14 479 € versus 22 900€) et du remboursement annuel total des ITK (156 217 183€ versus 247 065 163€). L'imatinib ne représente plus alors que 37,2% du coût total (versus 55,1% en appliquant les tarifs de 2014).

Ces résultats correspondent au coût moyen des ITK par patient et au coût annuel total en 2018 sous les hypothèses d'une taille de la population prévalente 2018 égale à celle de 2014, d'une substitution systématique du Glivec® par ses génériques pour l'ensemble des patients et d'une répartition similaire des ITK en 2018 par à 2014. Cette analyse de sensibilité sous-estime nécessairement le montant total de remboursement en 2018. En effet, on s'attend à une augmentation de la prévalence de la maladie, à un switch progressif (et non systématique pour tous les patients sous imatinib) du médicament princeps vers le médicament générique, et à un profil de prescription des ITK potentiellement différent en 2018 par rapport à 2014. Cependant, ce montant de 156 217 183€ peut être considéré comme une estimation du coût minimum pour l'assurance maladie des ITK délivrés pour la LMC en France en 2018.

**Tableau 26 Coût annuel total (en euros) des ITK en 2013 et 2014**

	2013 N=10 158	2014 (Données brutes) N=10 789	2014 (Données corrigées) N=10 789	2014 (Données corrigées) avec tarifs ITK 2018
Coût total des ITK	238 003 808	226 723 709	247 065 163	156 217 183
Coût total de l'imatinib (% du coût total)	136 434 289 (57,3%)	124 868 050 (55,1%)	136 236 363 (55,1%)	58 041 490 (37,2%)
Coût total du nilotinib (% du coût total)	53 191 596 (22,3%)	50 703 692 (22,3%)	55 279 553 (22,3%)	49 066 888 (31,4%)
Coût total du dasatinib (% du coût total)	48 367 305 (20,3%)	48 883 105 (21,6%)	53 280 384 (21,6%)	46 840 243 (30,0%)
Coût total du bosutinib (% du coût total)	10 618 (0,004%)	864 460 (0,38%)	864 460 (0,35%)	864 460 (0,55%)
Coût total du ponatinib (% du coût total)	-	1 404 402 (0,62%)	1 404 402 (0,57%)	1 404 402 (0,90%)

### **4.2.3 Conclusion**

Notre étude est la première à fournir une estimation du coût de prise en charge de la LMC à l'échelle de la France. Nous avons estimé le coût moyen par patient sur la population prévalente traitée par ITK à 26 817€ [IC95% 26 557-27 078] en 2013 et à 26 425€ [IC95% 26 163-26 687] en 2014. Au niveau macro-économique, le coût de traitement de la LMC par ITK est d'environ 250 millions d'euros pour une année.

L'une des forces du travail est de recourir aux données du SNDS qui couvre la quasi-totalité des personnes résidant en France et de se fonder sur un algorithme d'identification des patients ayant une LMC qui a été validé dans le cadre de cette thèse. Au niveau individuel, nos estimations du coût de prise en charge sont précises car elles portent sur une population de plus de 10 000 individus prévalents identifiés comme ayant une LMC en 2013 et 2014. La taille de notre échantillon est conséquente pour une population de patients ayant LMC qui est une hémopathie maligne rare, dont l'incidence est estimée à 1 pour 100 000 personnes-année environ, soit 800 nouveaux cas par an en France.<sup>12</sup> Enfin, nos estimations portent sur des données de vie réelle et prennent en compte les montants effectivement remboursés par l'Assurance Maladie pour un traitement par ITK dans la population des patients français traités pour une LMC.

### **4.3 Discussion des résultats et perspectives**

La LMC est une maladie rare. En France, le fardeau économique annuel qui lui est associé est de l'ordre de 250 millions d'euros pour une population de 11 000 patients traités pour une LMC. Dans une approche transversale d'estimation du coût par la prévalence sur une année donnée, la LMC occupe donc une faible part du poids économique du cancer en France.<sup>156,170</sup> Dans la LMC, le coût annuel de traitement par imatinib, le principal traitement en 1<sup>ère</sup> ligne et qui fut la première thérapie ciblée orale commercialisée au début des années 2000, est de l'ordre de 26 000 euros par patient consommant ce traitement avant la commercialisation du générique de l'imatinib. Ainsi, le prix de l'imatinib est devenu modeste comparativement à d'autres anti-cancéreux plus récents tels que les immunothérapies pour lesquelles le coût de traitement annuel est de l'ordre de 60 à 70 000 euros par patient. De plus, les patients atteints de LMC sont très peu hospitalisés et très peu sont greffés ; ce qui a entraîné une diminution de ces postes de coûts au cours du temps à mesure que le pronostic de la LMC s'est amélioré. Cependant, les patients ayant une LMC ont désormais une espérance de vie proche de celle de la population générale grâce au traitement par un ITK. La pathologie s'est chronicisée et si on considère le coût d'un cas de LMC sur un horizon temporel vie entière, il est comparable voire supérieur au coût de prise en charge d'autres cancers.<sup>171,172</sup>

### **4.3.1 Comparaison avec la littérature**

Peu d'études ont estimé le coût de prise en charge d'un patient ayant une LMC à partir de données médico-administratives. Lin et al ont étudié l'évolution des coûts de prise en charge aux USA pour la LMC entre 1995 et 2007.<sup>173</sup> Les auteurs de cet article ont utilisé des données des registres SEER chaînées aux données de remboursement de Medicare qui couvre les individus de plus de 65 ans. Dans cette étude, les auteurs ont extrapolé la survie des patients en utilisant un modèle de Weibull afin de projeter les coûts sur l'horizon de vie des patients par modélisation statistique. La population d'étude portait sur 2 164 patients ayant une LMC avec un âge moyen de 78 ans. Le coût moyen par patient de prise en charge pour une LMC diagnostiquée en 2007 s'élevait à \$319 772 (\$309 048–\$330 495) contre \$140 089 (\$135 160–\$145 018) pour une maladie diagnostiquée en 1995. Ainsi, cette étude a trouvé une augmentation très importante du coût de prise en charge par patient au cours du temps qui est liée à une forte augmentation du prix de l'imatinib (passant de \$30 000 par patient en 2001 à \$92 000 en 2012 pour une année de traitement) sur cette période aux Etats Unis. Mais cette hausse de prix a été propre aux USA.<sup>174</sup> Une autre étude américaine antérieure avait utilisé le même type de données (SEER-Medicare) pour estimer les coûts directs médicaux imputables à la LMC pour l'année 2004 à partir d'un échantillon de 567 patients ayant une LMC diagnostiquée entre 1991 et 1993 et d'un groupe contrôle de 567 patients sans LMC.<sup>175</sup> Pour l'année 2004, le coût par individu s'élevait à \$35 785 dans le groupe LMC et à \$21 161 dans le groupe contrôle. Une seule étude française a estimé le coût médical direct par patient ayant une LMC à partir de données d'une base régionale du SNIIRAM.<sup>102</sup> Cette étude utilisait une approche différente de celle que nous avons utilisée, basée sur l'incidence, pour étudier les coûts de prise en charge dans les 3 mois précédant et dans les 12 mois suivant le diagnostic de LMC. L'étude portait sur 84 patients identifiés comme ayant une LMC entre 2011 et 2014 dans la base de données de l'Assurance Maladie de la région Midi-Pyrénées. Les patients étaient identifiés comme ayant une LMC s'ils recevaient au moins un remboursement d'ITK relatif à la LMC et n'avaient aucune indication de ces ITK pour une autre pathologie. Dans cette étude, les coûts des traitements par ITK représentaient 87% des coûts médicaux totaux pour l'Assurance Maladie. Le coût moyen des ITK dans l'année suivant le diagnostic était de 30 903 € avec un coût moyen des ITK de 11 254€ dans les 3 mois suivant le diagnostic puis de 6737€, 6887€ et 6043€ pour la période 3-6 mois, 6-9 mois et 9-12 mois. Ce montant est assez proche du coût annuel moyen par patient des ITK dans notre étude, pour les patients consommant des ITK au-delà de leur première année de diagnostic, qui était de l'ordre de 28 000 euros en 2014. Le coût des ITK dans les trois premiers mois suivant le diagnostic est très élevé dans l'étude de Mounié et al. (11 000 € pour le premier trimestre versus 6000 à 7000€ pour les trimestres suivants), que les auteurs expliquent par une prescription supplémentaire d'ITK au commencement du traitement en plus des prescriptions à chaque fin de mois.

Plusieurs études ont estimé un coût médical direct par patient dans le cadre d'évaluations médico-économiques, le plus souvent en utilisant une modélisation.<sup>166-169,176</sup> Pour l'estimation des coûts, ces études s'apparentent à une approche par l'incidence car un horizon temporel vie entière est généralement retenu. L'étude américaine de Reed et al a conduit à une estimation du coût médical direct sur un horizon vie entière supérieure à l'estimation de l'étude Lin et al. Dans l'étude de Reed et al, le coût est estimé à \$ 694 360 pour un nombre d'années de vie de 19,07 (soit environ \$ 36 000 par année de traitement pour un patient).<sup>168</sup> De même, la modélisation de Rochau et al produit une estimation de coût dans le contexte américain très supérieure aux deux études précédemment citées: \$ 749 272 pour un nombre d'année de vie de 9,61 ans pour la stratégie thérapeutique avec l'imatinib en 1<sup>ère</sup> ligne, soit environ \$78 000 par patient).<sup>169</sup> Une étude coût-efficacité suédoise a modélisé les coûts de traitement à partir de la survie estimée sur des données de registres et de la consommation de ressources attendue en fonction des recommandations cliniques.<sup>166</sup> La population d'étude a porté sur les patients nouvellement diagnostiqués entre 1973 et 2008. Le coût par patient a été estimé à € 318 000 pour un patient ayant une LMC diagnostiquée entre 2002 et 2008 sur un horizon temporel vie entière (moyenne de survie de 18,5 ans dans cette étude). Le coût moyen annuel par patient déduit de ces estimations (€ 17 186) est inférieur à notre estimation. L'étude coût-efficacité réalisée par le NICE dans le contexte de soins britannique a comparé plusieurs stratégies avec différents ITK en 1<sup>ère</sup> ligne (imatinib, dasatinib et nilotinib).<sup>167</sup> Les estimations de coût sur un horizon de vie entière avec actualisation allaient de £ 159 000 (pour un nombre d'années de vie de 16,5 ans) à £252 000 (pour un nombre d'années de vie de 17,6 ans) selon les scenarii.

La stratégie d'arrêt de traitement proposée après plusieurs années de traitement par ITK sur une population sélectionnée de patients pourrait venir moduler le coût global de la maladie. Dans une étude néerlandaise en vie réelle portant sur 382 patients en phase chronique diagnostiqués entre 2008 et 2013, l'incidence cumulée de l'éligibilité à une stratégie d'arrêt de traitement selon les critères de l'étude EURO-SKI était de 31% à six ans de l'initiation du traitement par ITK.<sup>62</sup> Une analyse d'impact budgétaire de l'arrêt des ITK chez les patients atteints de LMC en rémission moléculaire profonde et durable a été réalisée et présentée au congrès EPICLIN en 2018 par Astrugue et al..<sup>177</sup> L'analyse d'impact budgétaire estimait à 13,5 millions d'euros (IC95% : 3,5 millions–28,8 millions) les économies réalisées sur 5 ans pour l'Assurance Maladie pour une population cible de 100 patients l'année de l'instauration de la stratégie d'arrêt puis 20 patients supplémentaires par année suivante. Le surcoût lié à la surveillance rapprochée du transcrit de fusion BCR-ABL1 par RT-QPCR dans la stratégie d'arrêt (127 000 d'euros environs sur 5 ans) était largement compensé par l'économie de 13,2 millions d'euros liée à l'arrêt des ITK. L'estimation des coûts calculés entre 2008 et 2014 à partir des consommations de soins de patients en arrêt de traitement à partir des données de l'Echantillon Généraliste des Bénéficiaires portait uniquement sur six patients, ce qui

constituait la principale limite de l'étude. Les auteurs indiquaient que cette analyse devait être complétée par une analyse des données exhaustives issues du SNDS.

#### **4.3.2 Limites de notre travail**

Notre travail présente un certain nombre de limites. Premièrement, nous sous-estimons le coût réel de prise en charge de la LMC car le périmètre des coûts a été restreint aux traitements par ITK. Même si ces médicaments représentent le principal facteur de coûts,<sup>102,173</sup> il n'en demeure pas moins que d'autres postes de coûts sont à prendre en compte pour compléter cette première estimation partielle des coûts de la LMC présentés dans la thèse. Deuxièmement, les données brutes de la table des médicaments délivrés en ville en 2014 présentaient des données manquantes pour le flux de remboursement du mois de juillet. Nous avons donc corrigé ces données en rajoutant un mois de traitement par une sélection aléatoire de 1/11ème des traitements remboursés sur l'année 2014. Les données de coûts des traitements présentées pour l'année 2014 nécessiteront d'être confirmées après obtention auprès de la CNAM de ces données complémentaires.

Troisièmement, la proportion de patients ne consommant pas d'ITK en 2013 et 2014 est assez élevée (environ 13%) et pourrait correspondre à trois situations. La première situation est celle où les patients ne sont plus actuellement traités par ITK, soit parce qu'ils suivent un protocole d'arrêt de traitement, soit parce qu'ils ont été greffés et ne reçoivent plus d'ITK, soit parce qu'ils reçoivent un autre traitement (hydroxycarbamide ou interféron seul). La deuxième situation est celle où les patients reçoivent réellement des ITK mais où ces traitements ne sont pas identifiables dans le SNDS car délivrés dans le cadre d'un essai clinique où à des patients vivant dans des Etablissements d'Hébergement pour Personnes Agées Dépendantes (EPHAD) disposant d'une pharmacie à usage intérieure. La troisième situation est celle où les patients ont précédemment reçu des ITK mais pour une maladie autre que la LMC (mauvaise exclusion par l'algorithme des autres pathologies dans lesquelles les ITK sont indiqués). Ils ne reçoivent plus d'ITK mais sont comptabilisés dans la population prévalente des patients atteints de LMC.

La première situation est attendue. Les deux dernières situations n'ont pas d'impact sur le coût total des ITK dans la LMC parce que en prenant la perspective de l'Assurance Maladie, il n'y a pas de remboursement de ces traitements pour la LMC. En revanche, la dernière situation a un impact sur le coût moyen par patient puisqu'en surestimant le nombre de patients prévalents, elle sous-estime le coût moyen par patient. Quatrièmement, l'ancienneté de la maladie estimée à partir des premières données de consommation de soins en rapport avec la LMC n'est qu'un proxy de l'ancienneté de la maladie à partir du diagnostic réel de la maladie. Cette date correspond très largement à la date de mise en ALD pour Leucémie Myéloïde, qui peut remonter bien avant le 1<sup>er</sup> janvier 2006 (contrairement aux données d'hospitalisation ou



de traitements de l'extraction). Or cette donnée n'a été intégrée que tardivement (2014-2016) dans le SNDS pour le régime agricole et le régime des indépendants. Chez ces patients, à défaut de la date de mise en ALD, la première date de « diagnostic » sera celle de la première délivrance d'ITK ou d'hydroxycarbamide ou de la première hospitalisation pour LMC et pourrait donc sous-estimer l'ancienneté de la maladie pour ces patients.

### **4.3.3 Perspectives envisagées pour l'estimation du coût de la LMC en France**

Nous compléterons l'analyse par la prévalence en considérant d'autres postes de coûts. Pour les coûts médicaux, nous prendrons en compte le coût des hospitalisations, le coût des consultations avec un hématologue et les coûts induits par le diagnostic et la surveillance de la réponse moléculaire aux ITK. Nous pourrions utiliser les données du DATAMART CONSO pour estimer les autres postes de coût. Le DATAMART CONSO est une table disponible dans le SNDS qui fournit la consommation de soins par bénéficiaire selon la nomenclature de la Statistique Mensuelle. Cette table couvre tous les régimes depuis 2012 et uniquement le régime général, le régime de sécurité sociale des indépendants et le régime agricole pour les années 2010 – 2011. Le champ des prestations couvert par le DATAMART CONSO correspond au soins de ville, aux soins reçus en clinique privées, au médico-social hors dotation et hors personnes âgées et à d'autres prestations (indemnités journalières maternité, rentes Accident de travail, Invalidité, Décès).

En utilisant les données du DATAMART CONSO on se trouve dans étude de type *Sum\_All\_Medical* (Tableau 21) puisque les montants de toutes les prestations, qu'elles soient spécifiques ou non de la LMC, sont agrégés. Pour déduire un coût plus spécifique de la maladie, nous pourrions imaginer d'utiliser les données de l'Echantillon Généraliste des Bénéficiaires pour estimer le coût de la « consommation de base » en population générale par sexe et classe d'âge qui serait à soustraire à l'estimation du coût de prise en charge des patients ayant une LMC identifiés par l'algorithme.

De plus, nous étudierons l'impact de la maladie sur l'emploi en utilisant les informations concernant les indemnités journalières (DATAMART IJ) pour approcher la situation vis-à-vis de l'emploi et développer une mesure d'absentéisme imputable à la maladie puis valoriser les pertes de production lié à la maladie par la méthode du capital humain.

Par ailleurs, nos travaux sur l'estimation du coût de la LMC par l'approche par la prévalence n'utilisent qu'une partie des données à notre disposition. Il s'agit d'une étude de coût transversale qui ne permet pas de prendre en compte la dimension chronique de la pathologie. Dans les perspectives, il serait intéressant d'adopter une approche longitudinale qui pourrait apporter des informations complémentaires dans l'étude du fardeau économique de la LMC. Une analyse utilisant l'approche par incidence, s'intéressant aux coûts à partir du diagnostic

de LMC permettra de produire des estimations plus fines au niveau individuel des coûts de prise en charge en fonction du nombre d'années depuis le diagnostic ou fonction de la ligne de traitement et d'étudier la variabilité en fonction de caractéristiques démographiques, géographiques et médicales.

## 5 Discussion et conclusions générales

La LMC est un exemple emblématique de la médecine de précision en onco-hématologie. Autrefois maladie fatale à moyen terme, la LMC est devenue une maladie chronique avec un traitement au long cours par voie orale et une espérance de vie, pour les patients qui en sont atteints, proche de celle de la population générale. Ces remarquables progrès résultent d'une connaissance approfondie de l'anomalie moléculaire à l'origine de la maladie, qui a conduit au développement des ITK, thérapies ciblant cette anomalie avec des résultats spectaculaires en terme de réponse et de survie. La LMC représente aussi une des premières maladies en onco-hématologie pour laquelle le coût de prise en charge des patients a fortement augmenté en quelques années du fait du coût élevé des traitements mis sur le marché.<sup>174</sup> Les industriels développant des thérapies ciblées en onco-hématologie ont justifié le prix des traitements par des coûts de recherche et développement élevés et une population cible de patients de faible taille, restreinte à la présence de l'anomalie moléculaire ciblée par le traitement. Bien que la LMC soit une maladie rare, l'amélioration spectaculaire de la survie des patients sous traitement a conduit à une augmentation de la prévalence de la LMC dans les pays ayant accès aux ITK,<sup>7,8</sup> et donc à une augmentation du coût global de prise en charge de la maladie.

### 5.1 Synthèse des résultats et apport de la thèse aux questions de recherche

Afin de mesurer en France cette évolution tant sur la prévalence que sur les coûts de prise en charge de la maladie, nous avons utilisé les données du Système National des Données de Santé, qui associe plusieurs bases médico-administratives, dont la base de données des remboursements de soins de ville de l'Assurance Maladie et la base de données hospitalières du Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information. Nous avons développé un algorithme permettant d'identifier dans le SNDS les patients ayant une LMC, à partir de leur consommation de soins. L'algorithme identifie un patient comme ayant une LMC si ce dernier a eu au moins 2 mois de remboursements d'ITK indiqué dans la LMC sur la période 2006-2014, en excluant les patients recevant ces ITK pour une autre maladie que la LMC (leucémie aigue lymphoblastique Ph+, tumeur stromale gastro-intestinale, maladie du greffon contre l'hôte, syndrome myéloprolifératif hyperéosinophilique, tumeur du tissu conjonctif). Nous avons validé l'algorithme en deux étapes. Une étape de validation interne a été réalisée chez 100 patients issus de l'extraction des données du SNDS et tirés au sort. Cette étape de validation compare le résultat de l'algorithme à l'avis rendu par deux hématologues expertes de la LMC statuant sur le diagnostic de LMC à partir des données individuelles démographiques et de consommation de soins issues du SNDS. Cette étape a montré une concordance de 96% entre le résultat de l'algorithme et l'avis des hématologues. L'étape de validation externe reposait sur la comparaison du nombre de cas incidents de LMC collectés

par 18 registres départementaux de cancer avec le nombre de cas incidents identifiés par l'algorithme. Pour l'année 2014, les 18 registres départementaux de cancer du réseau Francim avaient identifié 150 cas incidents de LMC alors que l'algorithme en avait identifié 162 dans le SNDS pour les départements couverts par ces registres. Au 31 décembre 2014, l'algorithme a identifié 10 789 patients prévalents atteints de LMC en France à partir des données du SNDS, correspondant à une estimation de la prévalence brute de la maladie de 16,3 pour 100 000 habitants [IC95% : 16,0-16,6]. L'estimation des taux standardisés de prévalence à l'échelle départementale montrait une variation du simple au double sur le territoire français (de 9,0 à 21,3 pour 100 000 habitants) sans schéma particulier.

Notre étude est la première à fournir une estimation de la prévalence de la LMC en France à l'échelle nationale et à l'échelle départementale à partir de données individuelles. Elle vient actualiser par des données plus récentes l'estimation régionale de Corm et al. qui avait montré un doublement de la prévalence entre 1998 et 2007 avec une prévalence de 10,4 pour 100 000 habitants en 2007 dans la région Nord Pas de Calais. Nos résultats confirment, à partir de données et d'une méthodologie totalement différentes, l'estimation de la prévalence de Delord et al. obtenue par une modélisation des données d'incidence et de survie des patients atteints de LMC combinées à des projections démographiques. Notre estimation de la prévalence de la LMC en 2014 se situe entre l'estimation de Delord et al. de l'année 2012 et celle de l'année 2018, respectivement de 13,7 et 17,5 pour 100 000 habitants. En plus de fournir une estimation de la prévalence de la LMC, notre travail met à disposition un algorithme validé par deux étapes de validation, permettant d'identifier les patients atteints de LMC dans le SNDS. Cet algorithme permettra de réévaluer périodiquement la prévalence de la LMC, sous réserve de prendre en compte les éventuelles modifications de prise en charge des patients et permettra de mener d'autres études épidémiologiques et économiques sur cette population à partir des données du SNDS.

Au-delà des résultats épidémiologiques, ce travail de thèse a montré qu'il était possible d'utiliser le SNDS pour identifier des pathologies rares. Nous proposons une méthodologie pour développer un algorithme dans le SNDS impliquant une analyse clinique des parcours de soins à l'aide de fiches individuelles. Ces fiches doivent être conçues de manière à ne pas pouvoir ré identifier les patients mais doivent permettre de reconstituer, sur la base des informations médico-administratives sur le parcours de soins, une forme réduite d'un pseudo dossier médical pour l'évaluateur clinicien. Ainsi, à défaut de pouvoir apparier directement ou indirectement les données du SNDS à des bases cliniques, cette approche permet de mesurer la pertinence des critères sur lesquels se basera l'algorithme à développer et de réaliser une validation interne de l'algorithme.

Sur la population de patients identifiés comme ayant une LMC par l'algorithme, le montant des traitements par ITK remboursés par l'Assurance Maladie, toute ligne et toute posologie

confondue s'élevait à 238 millions d'euros pour une population prévalente de 10 158 patients en 2013 et à 247 millions d'euros, un an plus tard, pour une population prévalente de 10 789 patients en 2014. Chez les patients consommant des ITK, en ne prenant pas en compte les patients incidents l'année étudiée car ils ne consomment en moyenne que la moitié d'une année de traitement, le coût moyen annuel par patient des ITK en 2014 était de l'ordre de 28 000 euros. En 2013, l'imatinib représentait environ 57% du coût des ITK en France, suivi par le nilotinib (22%) et le dasatinib (20%). Cette répartition était similaire en 2014. Notre étude est la première à fournir une estimation du coût des traitements à l'échelle de la France par une approche basée sur la prévalence. Le coût des ITK par patient et par année peut sembler faible au regard du coût d'autres traitements en oncologie, tels que les immunothérapies. Cependant ces traitements vont être pris pendant plusieurs années ramenant le coût total de prise en charge à celui des traitements les plus onéreux. Notre analyse de sensibilité appliquant les tarifs théoriques des ITK en 2018 (incluant les tarifs des génériques de l'imatinib) à la consommation réelle d'ITK en 2014 montre que le coût annuel estimé à 247 millions d'euros pour l'année 2014 diminuerait jusqu'à 156 millions d'euros dans le cas d'une substitution totale du Glivec par ses génériques. Cette substitution du Glivec par ses génériques, et celles à venir des autres ITK permettrait de compenser en partie le fardeau économique induit par l'augmentation de la prévalence de la maladie et par sa prise en charge au long cours.

L'enquête électronique réalisée en 2018 dans le cadre de cette thèse auprès de 383 patients ayant une LMC, informés de l'existence de l'enquête par l'association de patients LMC France et des hématologues du groupe FiLMC montre que la qualité de vie de ces patients est sensiblement altérée par rapport à celle de la population générale de même sexe et de même âge. Cette altération touche principalement la fonction sociale, le niveau d'activité et la fonction cognitive. La fatigue, la dyspnée et la douleur sont importantes comme en atteste l'écart observé par rapport aux normes en population générale pour ces items. Le score moyen d'utilité (coefficient qui correspond à une valorisation de l'état de santé et qui permet de calculer des QALYs ; la parfaite santé étant valorisée à 1) était de 0,72 (écart-type 0,25) pour les patients ayant une LMC en phase chronique et de 0,84 (0,21) pour les patients en rémission sans traitement. Les symptômes liés à la maladie et/ou aux traitements tels que la fatigue, la dyspnée ou le score composite représentant le fardeau des symptômes étaient des prédicteurs indépendants du score d'utilité. Leurs effets sur le score d'utilité l'emportaient sur l'effet du sexe, du traitement actuel et du nombre de traitements reçus qui n'étaient plus significativement associés au score d'utilité après ajustement sur ces symptômes.

Cette enquête retrouve par ailleurs une répartition des ITK un peu différente de l'étude faite à partir du SNDS en 2013 et 2014. Les patients ayant répondu à l'enquête étaient majoritairement traités par imatinib (42%) mais dans une moindre mesure que dans l'étude réalisée en 2014 sur le SNDS (57%), ils recevaient plus de nilotinib (24% versus 18%), un peu

plus de dasatinib (18% versus 16%) et plus de bosutinib (5% versus 0,6%) et de ponatinib (1,8% versus 0,5%). Ces deux derniers traitements n'étaient remboursés par l'assurance maladie en 2014 que dans le cadre du dispositif post ATU. Enfin, dans l'enquête 9% des patients ne prenaient plus aucun traitement pour la LMC tandis que le pourcentage de patients identifiés comme ayant une LMC dans le SNDS mais ne consommant pas d'ITK en 2014 était de 13%. Outre une modification de la répartition des différents ITK prescrits au cours du temps, des raisons méthodologiques peuvent expliquer ces différences. Premièrement, dans l'enquête réalisée pour évaluer la qualité de vie des patients, on mesure la proportion de patients traités par un ITK donné au moment du remplissage du questionnaire tandis que dans l'étude sur les données du SNDS, il s'agit du pourcentage de patients ayant reçu au moins une délivrance de l'ITK concerné au cours de l'année 2014. Deuxièmement, alors que l'étude basée sur les données du SNDS correspond à des données nationales, l'enquête sur la qualité de vie été réalisée sur une population sélectionnée de patients (patients susceptibles de répondre à une enquête sur internet, en contact avec une association de patients). Troisièmement, les traitements délivrés dans le cadre d'essai clinique ou à des patients résidant en institution ou en EHPAD ne sont pas identifiables dans le SNDS, ce qui pourrait expliquer en partie la proportion plus élevée de patients ne consommant pas d'ITK en 2014 dans le SNDS par rapport aux données de l'enquête.

Cette enquête montre que même dans une population de patients, traités en ambulatoire avec un état de santé leur permettant de répondre à un questionnaire électronique, la qualité de vie est altérée par rapport à la population générale, et ce, après prise en compte de l'effet de l'âge et du sexe. Elle montre aussi que le score d'utilité permet de capturer dans une certaine mesure les effets délétères sur la qualité de vie des symptômes liés à la maladie et aux traitements. Enfin, cette enquête fournit des valeurs d'utilité qui pourront être utilisées dans une perspective d'évaluation de l'efficacité des stratégies de traitement de la LMC dans le contexte français.

## **5.2 Limites de la thèse**

Les limites de nos travaux menés sur le SNDS sont de deux natures. La première limite réside dans le manque de données cliniques ou paracliniques permettant de valider avec certitude le diagnostic de la maladie. Malgré nos efforts pour valider l'algorithme par deux étapes différentes, nous ne pouvons pas être parfaitement sûrs que tous les individus identifiés comme étant des cas de LMC par l'algorithme le soient vraiment, ou au contraire être certains d'avoir inclus tous les patients ayant une LMC. Ce biais de classement peut intervenir dans les deux sens. L'algorithme peut exclure à tort des patients ayant réellement une LMC pour peu que ces patients ne soient pas traités par ITK (patients âgés traités uniquement par hydroxycarbamide, femmes enceintes par exemple) ou que les ITK réellement pris ne soient pas identifiables dans le SNDS comme évoqué précédemment. La deuxième limite réside

dans la complexité d'utilisation des bases de données du SNDS. Un chercheur utilisant le SNDS travaille sur des centaines de tables contenant des millions de lignes de remboursement. Le problème que nous avons rencontré concernant les données manquantes des traitements délivrés en ville passant par le flux de remboursement de juillet 2014 est un exemple de la complexité d'utilisation des bases de données et de la difficulté à repérer de potentielles erreurs au moment de l'extraction ou du traitement des données. Ainsi, les données de coûts des traitements présentées pour l'année 2014 nécessiteront d'être confirmées car nous présentons ici des résultats basés sur des données corrigées et non sur des données brutes complètes. Une autre limite de notre étude de coûts de la maladie est le caractère partiel des estimations présentées dans la thèse. Bien que le coût des traitements représente près de 90% du coût médical total de la maladie,<sup>102</sup> il nous reste encore à prendre en compte dans l'analyse les coûts des hospitalisations pour LMC, les coûts des consultations en hématologie et à estimer les coûts induits par le diagnostic et la surveillance de la réponse moléculaire aux ITK. Ces coûts ne peuvent actuellement pas être calculés à partir du SNDS en l'absence d'inscription de l'acte de recherche et de quantification du gène de fusion BCR-ABL1 à la nomenclature des actes de biologie médicale. Toutefois, l'HAS ayant rendu un avis favorable à l'inscription de cet acte à la nomenclature en novembre 2017 (Avis °2017.0089/AC/SEAP du 8 novembre 2017), cet acte pourrait devenir identifiable dans le SNDS dans un futur proche. La principale limite de notre étude sur la qualité de vie des patients réside dans le potentiel biais de sélection des patients ayant répondu à l'enquête qui correspondent à une population plus jeune et plus féminine que la population prévalente de patients ayant une LMC.

### **5.3 Perspectives de recherche**

Une première perspective de recherche est la validation de l'algorithme par appariement indirect de la cohorte Cancer gérée par l'Institut National du Cancer avec les données des registres. La cohorte Cancer est une extraction du SNDS pour toute personne identifiée comme ayant ou ayant eu une tumeur solide ou une hémopathie maligne (cas incident ou prévalent) depuis 2010. Un travail d'appariement des données de cette cohorte avec les données des registres du cancer est actuellement en cours. Une collaboration avec le registre des hémopathies de Gironde est prévue pour valider dans la cohorte Cancer l'algorithme que nous avons développé en permettant un croisement individuel des données des registres avec les données de la cohorte.

Une deuxième perspective de recherche est l'étude de la consommation de soins par une approche basée sur l'incidence. S'inscrivant dans la continuité de ce travail, une étude par une approche basée sur l'incidence permettra de réaliser une analyse plus fine de la consommation de soins des patients nouvellement diagnostiqués et identifiés par l'algorithme. En nous basant sur cette approche nous identifierons les traitements par ITK donnés en

première ligne à partir du diagnostic de la LMC et au cours des lignes ultérieures. Notre extraction remontant à 2006, la période de suivi sera longue permettant de mesurer l'évolution des prescriptions d'ITK au cours du temps. Nous pourrions ainsi déterminer, en vie réelle, les durées et les coûts des traitements de chaque ITK en fonction de la ligne de traitement. Par ailleurs, nous souhaitons compléter notre extraction actuelle par une nouvelle demande d'enrichissement avec des données plus récentes (au-delà de 2014) issues du SNDS. Ces nouvelles données permettront de mesurer le taux de substitution du Glivec par ses génériques et de mesurer l'impact réel de cette substitution sur les coûts de la maladie.

La troisième perspective de recherche est une étude coût-utilité réalisée par modélisation pour déterminer les stratégies de traitement par ITK les plus efficaces en France. Nous pourrions utiliser les valeurs d'utilité estimées à partir de notre étude sur la qualité de vie des patients ayant une LMC en France et les données de coûts des ITK obtenues à partir d'une approche par l'incidence grâce aux données du SNDS.

Notre dernière perspective est la réalisation d'une étude pharmacoépidémiologique. Le projet initial de la thèse incluait un volet pharmaco-épidémiologique portant sur la toxicité des ITK, molécules au centre de la thèse. En effet, l'étude des toxicités des traitements participe à l'évaluation globale du poids de la maladie. Un travail préliminaire avait permis d'identifier des signaux de pharmacovigilance qu'il pourrait être intéressant d'évaluer par une étude pharmacoépidémiologique. Face à l'ampleur du travail de création et de validation de l'algorithme nous avons décalé cet axe de recherche à la période post-doctorale. Nous souhaitons poursuivre notre collaboration avec les hématologues du groupe FiLMC pour identifier les problématiques de toxicité des ITK, persistant en 2020. Profitant de l'enrichissement de l'extraction avec des données plus récentes nous aurons plus de données pour étudier les toxicités du bosutinib et du ponatinib dans le SNDS. Nous pourrions aussi étudier la mortalité des patients ayant une LMC et exploiter les causes médicales de décès provenant du CepiDC, disponibles dans le SNDS.



## 6 Références

1. Gatta G, Capocaccia R, Botta L, et al. Burden and centralised treatment in Europe of rare tumours: results of RARECAREnet-a population-based study. *Lancet Oncol*. 2017;18(8):1022-1039. doi:10.1016/S1470-2045(17)30445-X
2. Gatta G, van der Zwan JM, Casali PG, et al. Rare cancers are not so rare: the rare cancer burden in Europe. *Eur J Cancer Oxf Engl 1990*. 2011;47(17):2493-2511. doi:10.1016/j.ejca.2011.08.008
3. Tuppin P, Rudant J, Constantinou P, et al. Value of a national administrative database to guide public decisions: From the système national d'information interrégimes de l'Assurance Maladie (SNIIRAM) to the système national des données de santé (SNDS) in France. *Rev Epidemiol Sante Publique*. 2017;65 Suppl 4:S149-S167. doi:10.1016/j.respe.2017.05.004
4. Höglund M, Sandin F, Simonsson B. Epidemiology of chronic myeloid leukaemia: an update. *Ann Hematol*. 2015;94 Suppl 2:S241-247. doi:10.1007/s00277-015-2314-2
5. Apperley JF. Chronic myeloid leukaemia. *Lancet*. December 2014. doi:10.1016/S0140-6736(13)62120-0
6. Bower H, Björkholm M, Dickman PW, Höglund M, Lambert PC, Andersson TM-L. Life Expectancy of Patients With Chronic Myeloid Leukemia Approaches the Life Expectancy of the General Population. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2016;34(24):2851-2857. doi:10.1200/JCO.2015.66.2866
7. Huang X, Cortes J, Kantarjian H. Estimations of the increasing prevalence and plateau prevalence of chronic myeloid leukemia in the era of tyrosine kinase inhibitor therapy. *Cancer*. 2012;118(12):3123-3127. doi:10.1002/cncr.26679
8. Gunnarsson N, Sandin F, Höglund M, et al. Population-based assessment of chronic myeloid leukemia in Sweden: striking increase in survival and prevalence. *Eur J Haematol*. 2016;97(4):387-392. doi:10.1111/ejh.12743
9. Visser O, Trama A, Maynadié M, et al. Incidence, survival and prevalence of myeloid malignancies in Europe. *Eur J Cancer Oxf Engl 1990*. 2012;48(17):3257-3266. doi:10.1016/j.ejca.2012.05.024
10. Faderl S, Talpaz M, Estrov Z, O'Brien S, Kurzrock R, Kantarjian HM. The Biology of Chronic Myeloid Leukemia. *N Engl J Med*. 1999;341(3):164-172. doi:10.1056/NEJM199907153410306
11. Cowppli-Bony A, Colonna M, Ligier K, et al. [Descriptive epidemiology of cancer in metropolitan France: Incidence, survival and prevalence]. *Bull Cancer (Paris)*. 2019;106(7-8):617-634. doi:10.1016/j.bulcan.2018.11.016
12. Le Guyader-Peyrou S, Defossez G, Dantony E, et al. Estimations nationales de l'incidence et de la mortalité par cancer en France métropolitaine entre 1990 et 2018 - Volume 2: Etude à partir des registres de cancer du réseau Francim. 2019.

13. Björkholm M, Kristinsson SY, Landgren O, Goldin LR. No familial aggregation in chronic myeloid leukemia. *Blood*. 2013;122(3):460-461. doi:10.1182/blood-2013-05-501312
14. Heyssel R, Brill AB, Woodbury LA, et al. Leukemia in Hiroshima Atomic Bomb Survivors. *Blood*. 1960;15(3):313.
15. Mehlman MA. Dangerous and cancer-causing properties of products and chemicals in the oil refining and petrochemical industries. Part XXX: Causal relationship between chronic myelogenous leukemia and benzene-containing solvents. *Ann N Y Acad Sci*. 2006;1076:110-119. doi:10.1196/annals.1371.065
16. Lamm SH, Engel A, Joshi KP, Byrd DM, Chen R. Chronic myelogenous leukemia and benzene exposure: a systematic review and meta-analysis of the case-control literature. *Chem Biol Interact*. 2009;182(2-3):93-97. doi:10.1016/j.cbi.2009.08.010
17. Cortes J. Natural history and staging of chronic myelogenous leukemia. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2004;18(3):569-584, viii. doi:10.1016/j.hoc.2004.03.011
18. Druker BJ, Talpaz M, Resta DJ, et al. Efficacy and safety of a specific inhibitor of the BCR-ABL tyrosine kinase in chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med*. 2001;344(14):1031-1037. doi:10.1056/NEJM200104053441401
19. Druker BJ, Sawyers CL, Kantarjian H, et al. Activity of a specific inhibitor of the BCR-ABL tyrosine kinase in the blast crisis of chronic myeloid leukemia and acute lymphoblastic leukemia with the Philadelphia chromosome. *N Engl J Med*. 2001;344(14):1038-1042. doi:10.1056/NEJM200104053441402
20. O'Brien SG, Guilhot F, Larson RA, et al. Imatinib compared with interferon and low-dose cytarabine for newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med*. 2003;348(11):994-1004. doi:10.1056/NEJMoa022457
21. Bossard N, Remontet L, Jooste V, et al. Survie nette: concept, estimation et illustration à partir des résultats de la dernière étude du réseau Francim. *Bull Épidémiologique Hebd*. 2013;(43-44-45):559-565.
22. Monnereau A, Uhry Z, Bossard N, et al. *Survie Des Personnes Atteintes de Cancer En France Métropolitaine, 1989-2013. Partie 2 - Hémopathies Malignes*. Saint-Maurice: Institut de veille sanitaire; 2016:144.
23. De Angelis R, Minicozzi P, Sant M, et al. Survival variations by country and age for lymphoid and myeloid malignancies in Europe 2000-2007: Results of EURO CARE-5 population-based study. *Eur J Cancer Oxf Engl 1990*. 2015;51(15):2254-2268. doi:10.1016/j.ejca.2015.08.003
24. Gambacorti-Passerini C, Antolini L, Mahon F-X, et al. Multicenter independent assessment of outcomes in chronic myeloid leukemia patients treated with imatinib. *J Natl Cancer Inst*. 2011;103(7):553-561. doi:10.1093/jnci/djr060
25. Radich JP, Deininger M, Abboud CN, et al. Chronic Myeloid Leukemia, Version 1.2019, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Cancer Netw JNCCN*. 2018;16(9):1108-1135. doi:10.6004/jnccn.2018.0071

26. Cross NCP. Standardisation of molecular monitoring for chronic myeloid leukaemia. *Best Pract Res Clin Haematol.* 2009;22(3):355-365. doi:10.1016/j.beha.2009.04.001
27. Cross NCP, White HE, Müller MC, Saglio G, Hochhaus A. Standardized definitions of molecular response in chronic myeloid leukemia. *Leukemia.* 2012;26(10):2172-2175. doi:10.1038/leu.2012.104
28. Brahmi N, Carbonneil C. Évaluation de l'acte de recherche ou de quantification du gène de fusion BCR-ABL par RT-PCR dans le diagnostic et le suivi thérapeutique des leucémies myéloïdes chroniques et des leucémies lymphoblastiques aiguës. November 2017.
29. Baccarani M, Cortes J, Pane F, et al. Chronic myeloid leukemia: an update of concepts and management recommendations of European LeukemiaNet. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 2009;27(35):6041-6051. doi:10.1200/JCO.2009.25.0779
30. Baccarani M, Deininger MW, Rosti G, et al. European LeukemiaNet recommendations for the management of chronic myeloid leukemia: 2013. *Blood.* 2013;122(6):872-884. doi:10.1182/blood-2013-05-501569
31. Baccarani M, Saglio G, Goldman J, et al. Evolving concepts in the management of chronic myeloid leukemia: recommendations from an expert panel on behalf of the European LeukemiaNet. *Blood.* 2006;108(6):1809-1820. doi:10.1182/blood-2006-02-005686
32. Vardiman J, Melo J, Baccarani M, Thiele J. Chronic myelogenous leukemia BCR-ABL1 positive. In: Swerdlow S, Campo E, Harris N, eds. *WHO Classification of Tumors of Hematopoietic and Lymphoid Tissues.* Lyon: IARC; 2008:32-37.
33. Sokal JE, Cox EB, Baccarani M, et al. Prognostic discrimination in "good-risk" chronic granulocytic leukemia. *Blood.* 1984;63(4):789-799.
34. Hasford J, Pffirmann M, Hehlmann R, et al. A new prognostic score for survival of patients with chronic myeloid leukemia treated with interferon alfa. Writing Committee for the Collaborative CML Prognostic Factors Project Group. *J Natl Cancer Inst.* 1998;90(11):850-858. doi:10.1093/jnci/90.11.850
35. Hasford J, Baccarani M, Hoffmann V, et al. Predicting complete cytogenetic response and subsequent progression-free survival in 2060 patients with CML on imatinib treatment: the EUTOS score. *Blood.* 2011;118(3):686-692. doi:10.1182/blood-2010-12-319038
36. O'Brien SG, Guilhot F, Larson RA, et al. Imatinib compared with interferon and low-dose cytarabine for newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med.* 2003;348(11):994-1004. doi:10.1056/NEJMoa022457
37. Hochhaus A, Larson RA, Guilhot F, et al. Long-Term Outcomes of Imatinib Treatment for Chronic Myeloid Leukemia. *N Engl J Med.* 2017;376(10):917-927. doi:10.1056/NEJMoa1609324

38. Hughes T, Deininger M, Hochhaus A, et al. Monitoring CML patients responding to treatment with tyrosine kinase inhibitors: review and recommendations for harmonizing current methodology for detecting BCR-ABL transcripts and kinase domain mutations and for expressing results. *Blood*. 2006;108(1):28-37. doi:10.1182/blood-2006-01-0092
39. Hochhaus A, Saglio G, Hughes TP, et al. Long-term benefits and risks of frontline nilotinib vs imatinib for chronic myeloid leukemia in chronic phase: 5-year update of the randomized ENESTnd trial. *Leukemia*. 2016;30(5):1044-1054. doi:10.1038/leu.2016.5
40. Cortes JE, Saglio G, Kantarjian HM, et al. Final 5-Year Study Results of DASISION: The Dasatinib Versus Imatinib Study in Treatment-Naïve Chronic Myeloid Leukemia Patients Trial. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2016;34(20):2333-2340. doi:10.1200/JCO.2015.64.8899
41. Cortes JE, Gambacorti-Passerini C, Deininger MW, et al. Bosutinib Versus Imatinib for Newly Diagnosed Chronic Myeloid Leukemia: Results From the Randomized BFORE Trial. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2018;36(3):231-237. doi:10.1200/JCO.2017.74.7162
42. FDA Drug Safety Communication: FDA investigating leukemia drug Iclusig (ponatinib) after increased reports of serious blood clots in arteries and veins. December 2013. <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-drug-safety-communication-fda-requires-multiple-new-safety-measures-leukemia-drug-iclusig>. Accessed September 27, 2019.
43. Lipton JH, Chuah C, Guerci-Bresler A, et al. Ponatinib versus imatinib for newly diagnosed chronic myeloid leukaemia: an international, randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2016;17(5):612-621. doi:10.1016/S1470-2045(16)00080-2
44. Ruggiu M, Oberkamp F, Ghez D, et al. Azacytidine in combination with tyrosine kinase inhibitors induced durable responses in patients with advanced phase chronic myelogenous leukemia. *Leuk Lymphoma*. 2018;59(7):1659-1665. doi:10.1080/10428194.2017.1397666
45. Berman E, Girotra M, Cheng C, et al. Effect of long term imatinib on bone in adults with chronic myelogenous leukemia and gastrointestinal stromal tumors. *Leuk Res*. 2013;37(7):790-794. doi:10.1016/j.leukres.2013.02.005
46. Berman E, Nicolaidis M, Maki RG, et al. Altered bone and mineral metabolism in patients receiving imatinib mesylate. *N Engl J Med*. 2006;354(19):2006-2013. doi:10.1056/NEJMoa051140
47. Montani D, Bergot E, Günther S, et al. Pulmonary arterial hypertension in patients treated by dasatinib. *Circulation*. 2012;125(17):2128-2137. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.111.079921
48. Quintás-Cardama A, Han X, Kantarjian H, Cortes J. Tyrosine kinase inhibitor-induced platelet dysfunction in patients with chronic myeloid leukemia. *Blood*. 2009;114(2):261-263. doi:10.1182/blood-2008-09-180604

49. Aichberger KJ, Herndlhofer S, Schernthaner G-H, et al. Progressive peripheral arterial occlusive disease and other vascular events during nilotinib therapy in CML. *Am J Hematol*. 2011;86(7):533-539. doi:10.1002/ajh.22037
50. Giles FJ, Mauro MJ, Hong F, et al. Rates of peripheral arterial occlusive disease in patients with chronic myeloid leukemia in the chronic phase treated with imatinib, nilotinib, or non-tyrosine kinase therapy: a retrospective cohort analysis. *Leukemia*. 2013;27(6):1310-1315. doi:10.1038/leu.2013.69
51. Tefferi A, Letendre L. Nilotinib treatment-associated peripheral artery disease and sudden death: yet another reason to stick to imatinib as front-line therapy for chronic myelogenous leukemia. *Am J Hematol*. 2011;86(7):610-611. doi:10.1002/ajh.22051
52. Cortes JE, Gambacorti-Passerini C, Deininger MW, et al. Bosutinib Versus Imatinib for Newly Diagnosed Chronic Myeloid Leukemia: Results From the Randomized BFORE Trial. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2018;36(3):231-237. doi:10.1200/JCO.2017.74.7162
53. Claudiani S, Apperley JF. The argument for using imatinib in CML. *Hematol Am Soc Hematol Educ Program*. 2018;2018(1):161-167. doi:10.1182/asheducation-2018.1.161
54. Hochhaus A, Saussele S, Rosti G, et al. Chronic myeloid leukaemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*. 2017;28(suppl\_4):iv41-iv51. doi:10.1093/annonc/mdx219
55. Shanmuganathan N, Hughes TP. Molecular monitoring in CML: how deep? How often? How should it influence therapy? *Hematol Am Soc Hematol Educ Program*. 2018;2018(1):168-176. doi:10.1182/asheducation-2018.1.168
56. Craddock CF. We do still transplant CML, don't we? *Hematol Am Soc Hematol Educ Program*. 2018;2018(1):177-184. doi:10.1182/asheducation-2018.1.177
57. Mahon F-X. Treatment-free remission in CML: who, how, and why? *Hematol Am Soc Hematol Educ Program*. 2017;2017(1):102-109. doi:10.1182/asheducation-2017.1.102
58. Etienne G, Guilhot J, Rea D, et al. Long-Term Follow-Up of the French Stop Imatinib (STIM1) Study in Patients With Chronic Myeloid Leukemia. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2017;35(3):298-305. doi:10.1200/JCO.2016.68.2914
59. Rea D, Ame S, Berger M, et al. Discontinuation of tyrosine kinase inhibitors in chronic myeloid leukemia: Recommendations for clinical practice from the French Chronic Myeloid Leukemia Study Group. *Cancer*. 2018;124(14):2956-2963. doi:10.1002/cncr.31411
60. Ohm L, Lundqvist A, Dickman P, et al. Real-world cost-effectiveness in chronic myeloid leukemia: the price of success during four decades of development from non-targeted treatment to imatinib. *Leuk Lymphoma*. October 2014:1-7. doi:10.3109/10428194.2014.953141

61. Corm S, Micol J, Leroyer A, et al. Kinetic of chronic myeloid leukaemia (CML) prevalence in Northern France since the introduction of imatinib. *J Clin Oncol*. 2008;26(15\_suppl):7088-7088.
62. Geelen IGP, Thielen N, Janssen JJWM, et al. Treatment outcome in a population-based, 'real-world' cohort of patients with chronic myeloid leukemia. *Haematologica*. 2017;102(11):1842-1849. doi:10.3324/haematol.2017.174953
63. Bezin J, Duong M, Lassalle R, et al. The national healthcare system claims databases in France, SNIIRAM and EGB: Powerful tools for pharmacoepidemiology. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2017;26(8):954-962. doi:10.1002/pds.4233
64. Blin P, Dureau-Pournin C, Foubert-Samier A, et al. Parkinson's disease incidence and prevalence assessment in France using the national healthcare insurance database. *Eur J Neurol*. 2015;22(3):464-471. doi:10.1111/ene.12592
65. Foulon S, Maura G, Dalichampt M, et al. Prevalence and mortality of patients with multiple sclerosis in France in 2012: a study based on French health insurance data. *J Neurol*. 2017;264(6):1185-1192. doi:10.1007/s00415-017-8513-0
66. Rapport Charges et produits pour l'année 2020. July 2019. <https://www.ameli.fr/l-assurance-maladie/statistiques-et-publications/rapports-et-periodiques/rapports-charges-produits-de-l-assurance-maladie/rapports-charges-et-produits-pour-2018-a-2020/rapport-charges-et-produits-pour-l-annee-2020.php>. Accessed October 1, 2019.
67. Méthodologie médicale de la cartographie des pathologies et des dépenses, version G6 (années 2012 à 2017). March 2019. <https://www.ameli.fr/l-assurance-maladie/statistiques-et-publications/etudes-en-sante-publique/cartographie-des-pathologies-et-des-depenses/methode.php>. Accessed October 1, 2019.
68. Cella D, Nowinski CJ, Frankfurt O. The impact of symptom burden on patient quality of life in chronic myeloid leukemia. *Oncology*. 2014;87(3):133-147. doi:10.1159/000362816
69. Marin D, Bazeos A, Mahon F-X, et al. Adherence is the critical factor for achieving molecular responses in patients with chronic myeloid leukemia who achieve complete cytogenetic responses on imatinib. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2010;28(14):2381-2388. doi:10.1200/JCO.2009.26.3087
70. Guide méthodologique - Choix méthodologiques pour l'évaluation de l'efficience à la HAS - Version soumis à la consultation publique. June 2019.
71. Gavrielov-Yusim N, Friger M. Use of administrative medical databases in population-based research. *J Epidemiol Community Health*. 2014;68(3):283-287. doi:10.1136/jech-2013-202744
72. Feldstein M. Hospital cost variations and case-mix differences. *Med Care*. 1965;3(2):95-103.

73. Fetter RB, Shin Y, Freeman JL, Averill RF, Thompson JD. Case mix definition by diagnosis-related groups. *Med Care*. 1980;18(2 Suppl):iii, 1-53.
74. Cuggia M, Polton D, Wainrib G, Combes S. Health Data Hub - Mission de préfiguration. October 2018.
75. Bouillon K, Bertrand M, Bader G, Lucot J-P, Dray-Spira R, Zureik M. Association of Hysteroscopic vs Laparoscopic Sterilization With Procedural, Gynecological, and Medical Outcomes. *JAMA*. 2018;319(4):375-387. doi:10.1001/jama.2017.21269
76. Bouillon K, Bertrand M, Maura G, Blotière P-O, Ricordeau P, Zureik M. Risk of bleeding and arterial thromboembolism in patients with non-valvular atrial fibrillation either maintained on a vitamin K antagonist or switched to a non-vitamin K-antagonist oral anticoagulant: a retrospective, matched-cohort study. *Lancet Haematol*. 2015;2(4):e150-159. doi:10.1016/S2352-3026(15)00027-7
77. Colas S, Collin C, Piriou P, Zureik M. Association Between Total Hip Replacement Characteristics and 3-Year Prosthetic Survivorship : A Population-Based Study. *JAMA Surg*. 2015;150(10):979-988. doi:10.1001/jamasurg.2015.1325
78. Jabagi MJ, Vey N, Goncalves A, Le Tri T, Zureik M, Dray-Spira R. Evaluation of the Incidence of Hematologic Malignant Neoplasms Among Breast Cancer Survivors in France. *JAMA Netw Open*. 2019;2(1):e187147. doi:10.1001/jamanetworkopen.2018.7147
79. Lemaitre M, Kirchgesner J, Rudnichi A, et al. Association Between Use of Thiopurines or Tumor Necrosis Factor Antagonists Alone or in Combination and Risk of Lymphoma in Patients With Inflammatory Bowel Disease. *JAMA*. 2017;318(17):1679-1686. doi:10.1001/jama.2017.16071
80. Raghu G, Chen S-Y, Yeh W-S, et al. Idiopathic pulmonary fibrosis in US Medicare beneficiaries aged 65 years and older: incidence, prevalence, and survival, 2001-11. *Lancet Respir Med*. 2014;2(7):566-572. doi:10.1016/S2213-2600(14)70101-8
81. Weill A, Dalichampt M, Raguideau F, et al. Low dose oestrogen combined oral contraception and risk of pulmonary embolism, stroke, and myocardial infarction in five million French women: cohort study. *BMJ*. 2016;353:i2002. doi:10.1136/bmj.i2002
82. de Lagasnerie G, Agudé A-S, Denis P, Fagot-Campagna A, Gastaldi-Menager C. The economic burden of diabetes to French national health insurance: a new cost-of-illness method based on a combined medicalized and incremental approach. *Eur J Health Econ HEPAC Health Econ Prev Care*. 2018;19(2):189-201. doi:10.1007/s10198-017-0873-y
83. Lefeuvre D, Rudant J, Foulon S, Alla F, Weill A. Healthcare expenditure of multiple sclerosis patients in 2013: A nationwide study based on French health administrative databases. *Mult Scler J - Exp Transl Clin*. 2017;3(3):2055217317730421. doi:10.1177/2055217317730421

84. Touat M, Opatowski M, Brun-Buisson C, et al. A Payer Perspective of the Hospital Inpatient Additional Care Costs of Antimicrobial Resistance in France: A Matched Case-Control Study. *Appl Health Econ Health Policy*. 2019;17(3):381-389. doi:10.1007/s40258-018-0451-1
85. Hamers F, Jeseweski-Serra D. Couverture du dépistage du cancer du col de l'utérus en France. *Bull Épidémiologique Hebd*. 2019;(22-23):417-423.
86. Rousseau S, Massetti M, Barré S, Leleu H, Gaillot de Saintignon J. Évaluation coût-efficacité de la vaccination contre les papillomavirus humains dans le cadre du dépistage du cancer du col de l'utérus en France. Bulletin épidémiologique hebdomadaire, 2019, n°. 22-23, p. 457-465. *Bull Épidémiologique Hebd*. (22-23):457-465.
87. Delord M, Foulon S, Cayuela J-M, Rousselot P, Bonastre J. The rising prevalence of chronic myeloid leukemia in France. *Leuk Res*. 2018;69:94-99. doi:10.1016/j.leukres.2018.04.008
88. Goldberg M, Carton M, Doussin A, et al. The REDSIAM network. *Rev Epidemiol Sante Publique*. 2017;65(Suppl 4):S144-S148. doi:doi:10.1016/j.respe.2017.06.001
89. Quantin C. Etude des algorithmes de définition des pathologies dans le Système National d'Information Inter Régimes de l'Assurance Maladie. August 2015.
90. Conte C, Palmaro A, Grosclaude P, Daubisse-Marliac L, Despas F, Lapeyre-Mestre M. A novel approach for medical research on lymphomas: A study validation of claims-based algorithms to identify incident cases. *Medicine (Baltimore)*. 2018;97(2):e9418. doi:10.1097/MD.00000000000009418
91. Fuentes S, Cosson E, Mandereau-Bruno L, et al. Identifying diabetes cases in health administrative databases: a validation study based on a large French cohort. *Int J Public Health*. 2019;64(3):441-450. doi:10.1007/s00038-018-1186-3
92. Estimation de la population au 1<sup>er</sup> janvier 2015 | Insee. <https://www.insee.fr/fr/statistiques/1893198>. Accessed August 17, 2018.
93. Clopper C, Pearson ES. The use of confidence or fiducial limits illustrated in the case of the binomial. *Biometrika*. 1934;26:404-413. doi:10.1093/biomet/26.4.404
94. Bouyer J, Hémon D, Cordier S, et al. Standardisation des mesures de risque et d'association. In: *Epidémiologie Principes et Méthodes Quantitatives*. Les éditions INSERM. Paris; 1993:209-226.
95. ISD Services | Geography, Population and Deprivation Analytical Support Team | Population | Standard Populations | ISD Scotland. <http://isdscotland.org/Products-and-Services/GPD-Support/Population/Standard-Populations/>. Accessed September 4, 2018.
96. Segi M. Cancer mortality for selected sites in 24 countries (1950-57). 1960.
97. Waterhouse J, Muir C, Correa P, Powell J. Cancer incidence in five continents. In: Vol 3:456. IARC. Lyon; 1976.



98. Monnereau A, Remontet L, Maynadié M, et al. Estimation nationale de l'incidence des cancers en France entre 1980 et 2012. Partie 2 - Hémopathies malignes. *Inst Veille Sanit.* 2013;88 p.
99. Penot A, Preux P-M, Le Guyader S, et al. Incidence of chronic myeloid leukemia and patient survival: results of five French population-based cancer registries 1980-2009. *Leuk Lymphoma.* 2015;56(6):1771-1777. doi:10.3109/10428194.2014.974046
100. Happe A, Drezen E. A visual approach of care pathways from the French nationwide SNDS database - from population to individual records: the ePEPS toolbox. *Fundam Clin Pharmacol.* 2018;32(1):81-84. doi:10.1111/fcp.12324
101. Thurin N, Rouyer M, Gross-Goupil M, et al. Validation d'un algorithme complexe dans le SNDS. Exemple avec le cancer de la prostate résistant à la castration et métastatique. Poster presented at the: Colloque Données de Santé en vie Réelle; June 18, 2019; Paris.
102. Mounié M, Costa N, Gauthier M, et al. Evaluation du coût de la prise en charge des patients atteints de leucémie myéloïde chronique (LMC) en Midi-Pyrénées: impact économique des différents inhibiteurs de protéines kinases. *J Gest Déconomie Médicales.* 2018;36(2-3):109-122.
103. Chang C-S, Yang Y-H, Hsu C-N, Lin M-T. Trends in the treatment changes and medication persistence of chronic myeloid leukemia in Taiwan from 1997 to 2007: a longitudinal population database analysis. *BMC Health Serv Res.* 2012;12:359. doi:10.1186/1472-6963-12-359
104. Henk HJ, Woloj M, Shapiro M, Whiteley J. Real-world analysis of tyrosine kinase inhibitor treatment patterns among patients with chronic myeloid leukemia in the United States. *Clin Ther.* 2015;37(1):124-133. doi:10.1016/j.clinthera.2014.10.019
105. Etienne G, Huguet F, Guerci-Bresler A, et al. Impact of ELN recommendations in the management of first-line treated chronic myeloid leukaemia patients: a French cross-sectional study. *Br J Haematol.* 2016;174(1):71-80. doi:10.1111/bjh.14022
106. Bousquet PJ, Lefeuvre D, Tuppin P, et al. Cancer care and public health policy evaluations in France: Usefulness of the national cancer cohort. *PloS One.* 2018;13(10):e0206448. doi:10.1371/journal.pone.0206448
107. Di Maio M, Gallo C, Leighl NB, et al. Symptomatic toxicities experienced during anticancer treatment: agreement between patient and physician reporting in three randomized trials. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 2015;33(8):910-915. doi:10.1200/JCO.2014.57.9334
108. Basch E, Iasonos A, McDonough T, et al. Patient versus clinician symptom reporting using the National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events: results of a questionnaire-based study. *Lancet Oncol.* 2006;7(11):903-909. doi:10.1016/S1470-2045(06)70910-X
109. Fromme EK, Eilers KM, Mori M, Hsieh Y-C, Beer TM. How accurate is clinician reporting of chemotherapy adverse effects? A comparison with patient-reported

- symptoms from the Quality-of-Life Questionnaire C30. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2004;22(17):3485-3490. doi:10.1200/JCO.2004.03.025
110. Guidance for Industry Patient-Reported Outcome Measures: Use in Medical Product Development to Support Labeling Claims. December 2009. <https://www.fda.gov/media/77832/download>. Accessed October 11, 2019.
  111. Reflection paper on the regulatory guidance for the use of health-related quality of life (HRQL) measures in the evaluation of medicinal products. January 2006. [https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/reflection-paper-regulatory-guidance-use-healthrelated-quality-life-hrql-measures-evaluation\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/reflection-paper-regulatory-guidance-use-healthrelated-quality-life-hrql-measures-evaluation_en.pdf). Accessed October 11, 2019.
  112. Gnanasakthy A, Mordin M, Evans E, Doward L, DeMuro C. A Review of Patient-Reported Outcome Labeling in the United States (2011-2015). *Value Health J Int Soc Pharmacoeconomics Outcomes Res*. 2017;20(3):420-429. doi:10.1016/j.jval.2016.10.006
  113. Gnanasakthy A, Barrett A, Evans E, D'Alessio D, Romano CD. A Review of Patient-Reported Outcomes Labeling for Oncology Drugs Approved by the FDA and the EMA (2012-2016). *Value Health J Int Soc Pharmacoeconomics Outcomes Res*. 2019;22(2):203-209. doi:10.1016/j.jval.2018.09.2842
  114. Choix méthodologiques pour l'évaluation économique à la HAS. 2011.
  115. Efficace F, Cannella L. The value of quality of life assessment in chronic myeloid leukemia patients receiving tyrosine kinase inhibitors. *Hematol Am Soc Hematol Educ Program*. 2016;2016(1):170-179.
  116. Breccia M, Efficace F. Health-related quality of life outcomes in chronic myeloid leukemia patients treated with second generation tyrosine kinase inhibitors: do we know enough? *Curr Med Res Opin*. 2016;32(8):1453-1454. doi:10.1080/03007995.2016.1185399
  117. Karimi M, Brazier J. Health, Health-Related Quality of Life, and Quality of Life: What is the Difference? *Pharmacoeconomics*. 2016;34(7):645-649. doi:10.1007/s40273-016-0389-9
  118. Yang LY, Manhas DS, Howard AF, Olson RA. Patient-reported outcome use in oncology: a systematic review of the impact on patient-clinician communication. *Support Care Cancer Off J Multinatl Assoc Support Care Cancer*. 2018;26(1):41-60. doi:10.1007/s00520-017-3865-7
  119. Lipscomb J, Gotay CC, Snyder CF. Patient-reported outcomes in cancer: a review of recent research and policy initiatives. *CA Cancer J Clin*. 2007;57(5):278-300. doi:10.3322/CA.57.5.278
  120. Sparano F, Aaronson NK, Cottone F, et al. Clinician-reported symptomatic adverse events in cancer trials: are they concordant with patient-reported outcomes? *J Comp Eff Res*. 2019;8(5):279-288. doi:10.2217/ce-2018-0092
  121. Gotay CC, Kawamoto CT, Bottomley A, Efficace F. The prognostic significance of patient-reported outcomes in cancer clinical trials. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2008;26(8):1355-1363. doi:10.1200/JCO.2007.13.3439

122. Quinten C, Coens C, Mauer M, et al. Baseline quality of life as a prognostic indicator of survival: a meta-analysis of individual patient data from EORTC clinical trials. *Lancet Oncol.* 2009;10(9):865-871. doi:10.1016/S1470-2045(09)70200-1
123. Ediebah DE, Quinten C, Coens C, et al. Quality of life as a prognostic indicator of survival: A pooled analysis of individual patient data from canadian cancer trials group clinical trials. *Cancer.* 2018;124(16):3409-3416. doi:10.1002/cncr.31556
124. Atkinson TM, Andreotti CF, Roberts KE, Saracino RM, Hernandez M, Basch E. The level of association between functional performance status measures and patient-reported outcomes in cancer patients: a systematic review. *Support Care Cancer Off J Multinatl Assoc Support Care Cancer.* 2015;23(12):3645-3652. doi:10.1007/s00520-015-2923-2
125. Mol L, Ottevanger PB, Koopman M, Punt CJA. The prognostic value of WHO performance status in relation to quality of life in advanced colorectal cancer patients. *Eur J Cancer Oxf Engl 1990.* 2016;66:138-143. doi:10.1016/j.ejca.2016.07.013
126. Aaronson NK, Ahmedzai S, Bergman B, et al. The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: a quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology. *J Natl Cancer Inst.* 1993;85(5):365-376.
127. Efficace F, Baccarani M, Breccia M, et al. International development of an EORTC questionnaire for assessing health-related quality of life in chronic myeloid leukemia patients: the EORTC QLQ-CML24. *Qual Life Res Int J Qual Life Asp Treat Care Rehabil.* 2014;23(3):825-836. doi:10.1007/s11136-013-0523-5
128. Szende A, Janssen B, Cabases J. *Self-Reported Population Health: An International Perspective Based on EQ-5D.* Springer Netherlands; 2014.
129. Weinstein MC, Fineberg HV, Elstein HS, et al. *Clinical Decision Analysis.* Philadelphia : WB Saunders; 1980.
130. Williams A. Economics of coronary artery bypass grafting. *Br Med J Clin Res Ed.* 1985;291(6497):736-737. doi:10.1136/bmj.291.6497.736-a
131. Torrance GW, Thomas WH, Sackett DL. A Utility Maximization Model for Evaluation of Health Care Programs. *Health Serv Res.* 1972;7(2):118-133.
132. Le Pen C. Théorie de l'utilité et mesure des états de santé, le débat QALYs-HYEs. *Econ Prévision.* 1997;129-130:37-54.
133. Weinstein MC, Torrance G, McGuire A. QALYs: the basics. *Value Health J Int Soc Pharmacoeconomics Outcomes Res.* 2009;12 Suppl 1:S5-9. doi:10.1111/j.1524-4733.2009.00515.x
134. Whitehead SJ, Ali S. Health outcomes in economic evaluation: the QALY and utilities. *Br Med Bull.* 2010;96:5-21. doi:10.1093/bmb/ldq033

135. Chevalier J. Mesure de l'utilité attachée aux états de santé. Valorisation de l'index d'utilité EQ-5D et évolution de l'échelle actuelle en France. February 2010.
136. Gray A, ed. *Applied Methods of Cost-Effectiveness Analysis in Health Care*. Oxford ; New York: Oxford University Press; 2011.
137. Brazier J, Rowen D. NICE DSU Technical Support Document 11: Alternatives to EQ-5D for Generating Health State Utility Values. March 2011.
138. EuroQol Group. EuroQol--a new facility for the measurement of health-related quality of life. *Health Policy Amst Neth*. 1990;16(3):199-208.
139. Chevalier J, de Pouvourville G. Valuing EQ-5D using time trade-off in France. *Eur J Health Econ HEPAC Health Econ Prev Care*. 2013;14(1):57-66. doi:10.1007/s10198-011-0351-x
140. Labeit AM, Copland M, Cork LM, et al. Assessment of Quality of Life in the NCRI Spirit 2 Study Comparing Imatinib with Dasatinib in Patients with Newly-Diagnosed Chronic Phase Chronic Myeloid Leukaemia. *Blood*. 2015;126(23):4024.
141. Reed SD, Anstrom KJ, Ludmer JA, Glendenning GA, Schulman KA. Cost-effectiveness of imatinib versus interferon-alpha plus low-dose cytarabine for patients with newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia. *Cancer*. 2004;101(11):2574-2583. doi:10.1002/cncr.20694
142. Whiteley J, Reisman A, Shapiro M, Cortes J, Cella D. Health-related quality of life during bosutinib (SKI-606) therapy in patients with advanced chronic myeloid leukemia after imatinib failure. *Curr Med Res Opin*. 2016;32(8):1325-1334. doi:10.1185/03007995.2016.1174108
143. Kulpeng W, Sompitak S, Jootar S, Chansung K, Teerawattananon Y. Cost-utility analysis of dasatinib and nilotinib in patients with chronic myeloid leukemia refractory to first-line treatment with imatinib in Thailand. *Clin Ther*. 2014;36(4):534-543. doi:10.1016/j.clinthera.2014.02.008
144. Lee SJ, Kuntz KM, Horowitz MM, et al. Unrelated donor bone marrow transplantation for chronic myelogenous leukemia: a decision analysis. *Ann Intern Med*. 1997;127(12):1080-1088.
145. Szabo SM, Levy AR, Davis C, Holyoake TL, Cortes J. A multinational study of health state preference values associated with chronic myelogenous leukemia. *Value Health J Int Soc Pharmacoeconomics Outcomes Res*. 2010;13(1):103-111. doi:10.1111/j.1524-4733.2009.00573.x
146. Guest JF, Naik N, Sladkevicius E, Coombs J, Gray EJ. Utility values for chronic myelogenous leukemia chronic phase health states from the general public in the United Kingdom. *Leuk Lymphoma*. 2012;53(5):928-933. doi:10.3109/10428194.2011.631155
147. Guest JF, Gray EJ, Szczudlo T, Magestro M. Utility values for specific chronic myeloid leukemia chronic phase health states from the general public in the

- United Kingdom. *Leuk Lymphoma*. 2014;55(8):1870-1875. doi:10.3109/10428194.2013.854886
148. Fayers P, Aaronson N, Bjordal K, et al. The EORTC QLQ-C30 Scoring Manual (3rd Edition). 2001.
  149. Liegl G, Petersen MA, Groenvold M, et al. Establishing the European Norm for the health-related quality of life domains of the computer-adaptive test EORTC CAT Core. *Eur J Cancer Oxf Engl* 1990. 2019;107:133-141. doi:10.1016/j.ejca.2018.11.023
  150. Arnold D, Girling A, Stevens A, Lilford R. Comparison of direct and indirect methods of estimating health state utilities for resource allocation: review and empirical analysis. *BMJ*. 2009;339:b2688. doi:10.1136/bmj.b2688
  151. Efficace F, Baccarani M, Breccia M, et al. Health-related quality of life in chronic myeloid leukemia patients receiving long-term therapy with imatinib compared with the general population. *Blood*. 2011;118(17):4554-4560. doi:10.1182/blood-2011-04-347575
  152. Phillips KM, Pinilla-Ibarz J, Sotomayor E, et al. Quality of life outcomes in patients with chronic myeloid leukemia treated with tyrosine kinase inhibitors: a controlled comparison. *Support Care Cancer Off J Multinatl Assoc Support Care Cancer*. 2013;21(4):1097-1103. doi:10.1007/s00520-012-1630-5
  153. Rice DP. Estimating the cost of illness. *Am J Public Health Nations Health*. 1967;57(3):424-440. doi:10.2105/ajph.57.3.424
  154. Guide méthodologique pour l'évaluation économique des stratégies de santé. *Collège Econ Santé*. 2003:89.
  155. Onukwugha E, McRae J, Kravetz A, Varga S, Khairnar R, Mullins CD. Cost-of-Illness Studies: An Updated Review of Current Methods. *PharmacoEconomics*. 2016;34(1):43-58. doi:10.1007/s40273-015-0325-4
  156. Tuppin P, Pestel L, Samson S, et al. [The human and economic burden of cancer in France in 2014, based on the Sniiram national database]. *Bull Cancer (Paris)*. 2017;104(6):524-537. doi:10.1016/j.bulcan.2017.01.010
  157. Hodgson TA. Costs of illness in cost-effectiveness analysis. A review of the methodology. *PharmacoEconomics*. 1994;6(6):536-552. doi:10.2165/00019053-199406060-00007
  158. Rosen AB, Cutler DM. Challenges in building disease-based national health accounts. *Med Care*. 2009;47(7 Suppl 1):S7-13. doi:10.1097/MLR.0b013e3181a23e12
  159. Segel JE. Cost of Illness Studies. January 2006.
  160. Le Pen C, Lévy P. *L'évaluation Médico-Économique. Concepts et Méthodes*. Paris: LGM Sciences; 2018.
  161. Jo C. Cost-of-illness studies: concepts, scopes, and methods. *Clin Mol Hepatol*. 2014;20(4):327-337. doi:10.3350/cmh.2014.20.4.327

162. Lesyuk W, Kriza C, Kolominsky-Rabas P. Cost-of-illness studies in heart failure: a systematic review 2004–2016. *BMC Cardiovasc Disord.* 2018;18. doi:10.1186/s12872-018-0815-3
163. Benichou J. A review of adjusted estimators of attributable risk. *Stat Methods Med Res.* 2001;10(3):195-216. doi:10.1177/096228020101000303
164. Yabroff KR, Warren JL, Banthin J, et al. Comparison of approaches for estimating prevalence costs of care for cancer patients: what is the impact of data source? *Med Care.* 2009;47(7 Suppl 1):S64-69. doi:10.1097/MLR.0b013e3181a23e25
165. Akobundu E, Ju J, Blatt L, Mullins CD. Cost-of-illness studies : a review of current methods. *PharmacoEconomics.* 2006;24(9):869-890. doi:10.2165/00019053-200624090-00005
166. Ohm L, Lundqvist A, Dickman P, et al. Real-world cost-effectiveness in chronic myeloid leukemia: the price of success during four decades of development from non-targeted treatment to imatinib. *Leuk Lymphoma.* 2015;56(5):1385-1391. doi:10.3109/10428194.2014.953141
167. Pavay T, Hoyle M, Ciani O, et al. Dasatinib, nilotinib and standard-dose imatinib for the first-line treatment of chronic myeloid leukaemia: systematic reviews and economic analyses. *Health Technol Assess Winch Engl.* 2012;16(42):iii-iv, 1-277. doi:10.3310/hta16420
168. Reed SD, Anstrom KJ, Li Y, Schulman KA. Updated estimates of survival and cost effectiveness for imatinib versus interferon-alpha plus low-dose cytarabine for newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukaemia. *PharmacoEconomics.* 2008;26(5):435-446.
169. Rochau U, Sroczyński G, Wolf D, et al. Cost-effectiveness of the sequential application of tyrosine kinase inhibitors for the treatment of chronic myeloid leukemia. *Leuk Lymphoma.* January 2015:1-11. doi:10.3109/10428194.2014.982635
170. Luengo-Fernandez R, Leal J, Gray A, Sullivan R. Economic burden of cancer across the European Union: a population-based cost analysis. *Lancet Oncol.* 2013;14(12):1165-1174. doi:10.1016/S1470-2045(13)70442-X
171. Andreas S, Chouaid C, Danson S, et al. Economic burden of resected (stage IB-III A) non-small cell lung cancer in France, Germany and the United Kingdom: A retrospective observational study (LuCaBIS). *Lung Cancer Amst Neth.* 2018;124:298-309. doi:10.1016/j.lungcan.2018.06.007
172. Roehrborn CG, Black LK. The economic burden of prostate cancer. *BJU Int.* 2011;108(6):806-813. doi:10.1111/j.1464-410X.2011.10365.x
173. Lin P-J, Winn AN, Parsons SK, Neumann PJ, Weiss ES, Cohen JT. Linking Costs and Survival in the Treatment of Older Adults With Chronic Myeloid Leukemia: An Analysis of SEER-Medicare Data From 1995 to 2007. *Med Care.* 2016;54(4):380-385. doi:10.1097/MLR.0000000000000496

174. Experts in Chronic Myeloid Leukemia. The price of drugs for chronic myeloid leukemia (CML) is a reflection of the unsustainable prices of cancer drugs: from the perspective of a large group of CML experts. *Blood*. 2013;121(22):4439-4442. doi:10.1182/blood-2013-03-490003
175. Menzin J, Lang K, Earle CC, Glendenning A. Treatment patterns, outcomes and costs among elderly patients with chronic myeloid leukaemia: a population-based analysis. *Drugs Aging*. 2004;21(11):737-746. doi:10.2165/00002512-200421110-00004
176. Chen Z, Wang C, Xu X, Feng W. Cost-effectiveness study comparing imatinib with interferon-alpha for patients with newly diagnosed chronic-phase (CP) chronic myeloid leukemia (CML) from the Chinese public health-care system perspective (CPHSP). *Value Health J Int Soc Pharmacoeconomics Outcomes Res*. 2009;12 Suppl 3:S85-88. doi:10.1111/j.1524-4733.2009.00635.x
177. Astrugue C, Mahon F-X, Dulucq S, et al. Analyse de l'impact budgétaire de l'arrêt des inhibiteurs de tyrosine kinase chez les patients atteints de leucémie myéloïde chronique en rémission moléculaire profonde et durable. *Rev Epidemiol Sante Publique*. 2018;66(Supplement 3):S140.

## **7 Annexes**

### **7.1 Calendrier de mise à disposition des données**

Cette thèse a été initiée avant la parution du décret n° 2016-1871 du 26 décembre 2016 instaurant le SNDS. Le type de données disponibles et les modalités d'accès aux données du SNIIRAM (ancien nom de l'actuel SNDS) étaient cependant assez proches que celles présentées dans la section 2.1.2. Concernant le type de données disponibles, la seule différence porte sur les données des causes médicales de décès dont nous ne disposons pas dans l'extraction. Pour obtenir l'accès aux données, nous avons rédigé le protocole de l'étude lors de l'été 2015. Le protocole a été soumis à l'Institut des Données de Santé (ancien nom de l'actuel INDS) en septembre 2015 et accepté en novembre 2015. Parallèlement, nous avons soumis la demande d'accès aux données à la CNIL (dépôt en octobre 2015 – acceptation en mars 2016). Au cours de l'hiver 2015-2016, nous avons travaillé sur la création de la requête d'extraction des données à partir de l'Echantillon Généraliste des Bénéficiaires et pris contact avec le service DEMEX de la CNAM. Les premiers cadrages de la population d'étude ont été faits en avril 2016 et une convention entre la CNAM et l'INSERM a été signée. En juin 2016, nous avons reçu une première extraction des données du SNIIRAM et en octobre 2016, une 2<sup>ème</sup> extraction, conforme à la demande initiale.

### **7.2 Recommandations concernant les jalons de réponse à un ITK**



**Tableau 27 Recommandations concernant les jalons de réponse à un ITK (quel qu'il soit) donné en 1<sup>ère</sup> ligne de phase chronique**

Mois	Réponse optimale	Alerte	Echec
<b>3m</b>			
ELN	BCR-ABL1 ≤ 10% ± Ph+ ≤ 35%	BCR-ABL1 > 10% ± Ph+ 36%-95%	Pas de réponse hématologique complète ou Ph+ > 95%
NCCN	BCR-ABL1 ≤ 10%	BCR-ABL1 > 10%	NA
ESMO	BCR-ABL1 < 10% ± Ph+ ≤ 35%	BCR-ABL1 > 10% ± Ph+ 36%-95%	Pas de réponse hématologique complète ou Ph+ > 95%
<b>6m</b>			
ELN	BCR-ABL1 < 1% ± Ph+ 0	BCR-ABL1 1%-10% ± Ph+ 1%-35%	BCR-ABL1 > 10% ± Ph+ > 35%
NCCN	BCR-ABL1 ≤ 10%	NA	BCR-ABL1 > 10%
ESMO	BCR-ABL1 < 1% ± Ph+ 0	BCR-ABL1 1%-10% ± Ph+ 1%-35%	BCR-ABL1 > 10% ± Ph+ > 35%
<b>12m</b>			
ELN	BCR-ABL1 ≤ 0,1%	BCR-ABL1 > 0,1%-1%	BCR-ABL1 > 1% ± Ph+ > 0
NCCN	BCR-ABL1 < 1%	BCR-ABL1 1%-10%	BCR-ABL1 > 10%
ESMO	BCR-ABL1 < 0,1%	BCR-ABL1 0,1%-1%	BCR-ABL1 > 1% ± Ph+ ≥ 1
<b>18m</b>			
ESMO	BCR-ABL1 < 0,01%	BCR-ABL1 0,1%-1%	NA
<b>A tout temps au-delà de 12m</b>			
ELN	BCR-ABL1 ≤ 0,1%	Anomalie chromosomiques clonales dans des cellules Ph- (-7 ou 7q-)	Perte de la réponse hématologique complète, Perte de la réponse cytogénétique complète Perte de la réponse moléculaire majeure confirmée (sur 2 tests consécutifs, ou un test avec un BCR-ABL1 ≥ 1%) Mutations
NCCN	BCR-ABL1 < 0,1%	BCR-ABL1 0,1%-1%	Anomalie chromosomiques clonales dans des cellules Ph+ BCR-ABL1 > 1%
Considérations cliniques	Continuer à surveiller la réponse et les effets secondaires Pas de changement de traitement	Evaluer l'observance du patient et l'existence d'interaction médicamenteuses Envisager une analyse de mutations	Evaluer l'observance du patient et l'existence d'interaction médicamenteuses Envisager une analyse de mutations Recommander un changement d'ITK si pas de problème d'observance ni d'interaction médicamenteuse identifiée.

### 7.3 Codes de la classification CIM10 des pathologies et des classifications CIP et UCD des médicaments utilisés dans l'algorithme

#### Classification CIM10

- Leucémie aiguë lymphoïde (C910)
- Allogreffe : Allogreffe (Z94801) OU rejet de greffe de moelle osseuse (T8601) OU échec de greffe de moelle osseuse (T8602)
- Leucémie myéloïde chronique (C921)
- Tumeur digestive :
  - Tumeur maligne de l'œsophage (C15x)\* OU Tumeur maligne de l'estomac (C16x) OU Tumeur maligne de l'intestin grêle (C17x) OU Tumeur maligne du colon (C18x) OU Tumeur maligne de la jonction rectosigmoïde (C19x) OU Tumeur maligne du rectum (C20x) OU Tumeur de l'anus et du canal anal (C21x) OU néoplasie maligne du foie et des voies biliaires intrahépatiques (C22x) OU néoplasie maligne de la vésicule biliaire (C23x) OU néoplasie maligne d'autres parties non spécifiées du tractus biliaire (C24x) OU néoplasie maligne du pancréas (C25x) OU néoplasie maligne d'autres organes digestifs (C26x) OU néoplasie maligne du rétropéritoine et du péritoine (C48x) OU néoplasie d'évolution incertaine ou inconnue de la cavité orale et des organes digestifs (D37x) OU Néoplasie d'évolution incertaine ou inconnue d'autres sites non spécifiés du péritoine (D484),

\* C15x signifie que les codes CIM peuvent être C15 ou C150 ou C151 ou C152...

- Éosinophilie : leucémie chronique à éosinophile [syndrome hyperéosinophilique] (D475) OU Éosinophilie (D721)
- Maladie du greffon contre l'hôte : Rejet de greffe de moelle osseuse (T8601) OU Échec de greffe de moelle osseuse (T8602)
- Leucémie lymphoïde (C91x)
- Leucémie myéloïde (C92x)
- Tumeur du tissu stromal / conjonctif

Tumeur maligne de l'os et du cartilage articulaire des membres (C40), Tumeur maligne de l'os et du cartilage articulaire d'autres sites non précisés (C41), Tumeur maligne de la peau (C44), Tumeur maligne d'autres tissus conjonctifs et mous (C49), Tumeur maligne secondaire de la peau (C792), Sarcome myéloïde (C923), Tumeur d'évolution incertaine ou inconnue de sites autres ou indéterminé, tissu conjonctif et autres tissus mous (D481), néoplasie d'évolution incertaine ou inconnue d'autres sites non précisés, os et cartilage articulaire (D480), Néoplasie d'évolution incertaine ou inconnue d'autres sites non précisés, rétropéritoine (D483), Néoplasie d'évolution incertaine ou inconnue d'autres sites non précisés, peau (D485), Antécédent personnel de néoplasie maligne des os et du cartilage articulaire (Z85803)

### Codes CIP et UCD des médicaments utilisés dans l'algorithme:

**Tableau 28 Codes CIP des médicaments utilisés dans l'algorithme**

Molécule	Code CIP à 13 caractères	Code CIP à 7 caractères
ITK indiqués dans la LMC		
Imatinib	3400935849359	3584935
	3400935849410	3584941
	3400936224759	3622475
	3400936224988	3622498
Dasatinib	3400937763561	3776356
	3400937763790	3776379
	3400937763851	3776385
	3400937764162	3776416
	3400937764223	3776422
	3400937764452	3776445
	3400939159416	3915941
	3400939159584	3915958
	3400949461684	4946168
	3400949461745	4946174
Nilotinib	3400921687552	2168755
	3400921687613	2168761
	3400938278699	3827869
	3400938278811	3827881
	3400949815845	4981584
	3400949815906	4981590
Immunosuppresseurs		
Ciclosporine	3400934630484	3463048
	3400934630545	3463054
	3400934630606	3463060
	3400934630774	3463077
	3400934633157	3463315
	3400934630026	3463002
	3400934630194	3463019

Molécule	Code CIP à 13 caractères	Code CIP à 7 caractères
	3400934630255	3463025
	3400934630316	3463031
Acide mycophénolique	3400935952585	3595258
	3400935952707	3595270
	3400935952936	3595293
	3400949504480	4950448
	3400949504541	4950454
	3400949511006	4951100
	3400939416250	3941625
	3400939611259	3961125
	3400939533155	3953315
	3400939574028	3957402
	3400949456192	4945619
	3400949918034	4991803
	3400949179596	4917959
	3400949297153	4929715
	3400949465996	4946599
	3400949466368	4946636
	3400949793921	4979392
	3400949917891	4991789
	3400939989501	3998950
	3400949456482	4945648
	3400921791679	2179167
	3400949212866	4921286
	3400949212118	4921211
	3400949244515	4924451
	3400938500417	3850041
	3400938500646	3850064
	3400939212616	3921261
	3400949141456	4914145
	3400937400398	3740039
	3400939574257	3957425
3400936308718	3630871	
3400936309197	3630919	
Sirolimus	3400935688477	3568847
	3400935953018	3595301
	3400936156821	3615682
	3400949304578	4930457

Molécule	Code CIP à 13 caractères	Code CIP à 7 caractères
Tacrolimus	3400937415477	3741547
	3400937485326	3748532
	3400937485616	3748561
	3400938069273	3806927
	3400938069624	3806962
	3400938069914	3806991
	3400939534626	3953462
	3400939594828	3959482
	3400939594996	3959499
	3400935875723	3587572
	3400935895714	3589571
	3400935895882	3589588
Autres traitements		
Everolimus	3400939628110	3962811
	3400939628288	3962828
	3400921947588	2194758
	3400921947649	2194764
Erlotinib	3400936923232	3692323
	3400936923461	3692346
	3400936923522	3692352
Sunitinib	3400937626507	3762650
	3400937626675	3762667
	3400937626736	3762673
Mercaptopurine	3400930881941	3088194
	3400936431126	3643112

**Tableau 29 Codes UCD des médicaments utilisés dans l'algorithme**

Molécule	Code UCD
Bosutinib	9393509
	9393515
Ponatinib	9395750
	9395767
	9388052

## 7.4 Taux de prévalence bruts et standardisés sur l'âge et le sexe, de la LMC en France en 2014

**Tableau 30 Taux de prévalence bruts et standardisés sur l'âge et le sexe, de la LMC en France en 2014 (sauf pour Mayotte et les Territoires d'Outre-Mer pour lesquels l'estimation n'est pas disponible)**

Département	Nombre de patients avec une LMC	Nombre de personnes résidant dans ce département	Taux brut de prévalence (pour 100,000 habitants)	Intervalle de confiance à 95%	Taux de prévalence standardisé (pour 100,000 habitants)	Intervalle de confiance à 95%
<b>TOTAL</b>	<b>10 789</b>	<b>66 226 643</b>	<b>16,3</b>	<b>[ 16,0- 16,6]</b>	<b>16,3[</b>	<b>16,0 - 16,6 ]</b>
01-AIN	100	633 588	15,8	[ 12,8- 19,2]	16,6[	13,4 - 19,9 ]
02-AISNE	94	539 058	17,4	[ 14,1- 21,3]	17,0[	13,5 - 20,4 ]
03-ALLIER	63	343 266	18,4	[ 14,1- 23,5]	15,7[	11,8 - 19,7 ]
04-ALPES-DE-HAUTE-PROVENCE	38	161 619	23,5	[ 16,6- 32,3]	19,0[	12,9 - 25,2 ]
05-HAUTES-ALPES	20	140 225	14,3	[ 8,7- 22,0]	12,9[	7,2 - 18,5 ]
06-ALPES-MARITIMES	199	1 083 952	18,4	[ 15,9- 21,1]	16,5[	14,2 - 18,9 ]
07-ARDECHE	51	324 014	15,7	[ 11,7- 20,7]	14,5[	10,5 - 18,6 ]
08-ARDENNES	41	278 503	14,7	[ 10,6- 20,0]	14,1[	9,8 - 18,5 ]
09-ARIEGE	26	152 621	17,0	[ 11,1- 25,0]	15,5[	9,4 - 21,6 ]
10-AUBE	46	309 294	14,9	[ 10,9- 19,8]	14,3[	10,1 - 18,4 ]
11-AUDE	61	367 142	16,6	[ 12,7- 21,3]	14,4[	10,8 - 18,1 ]
12-AVEYRON	37	279 672	13,2	[ 9,3- 18,2]	11,3[	7,5 - 15,0 ]
13-BOUCHES-DU-RHONE	416	2 016 345	20,6	[ 18,7- 22,7]	20,3[	18,4 - 22,3 ]
14-CALVADOS	100	693 500	14,4	[ 11,7- 17,5]	14,1[	11,3 - 16,8 ]
15-CANTAL	33	146 268	22,6	[ 15,5- 31,7]	18,9[	12,3 - 25,5 ]
16-CHARENTE	54	354 312	15,2	[ 11,4- 19,9]	13,4[	9,8 - 17,0 ]
17-CHARENTE-MARITIME	116	640 828	18,1	[ 15,0- 21,7]	15,3[	12,5 - 18,1 ]
18-CHER	48	309 814	15,5	[ 11,4- 20,5]	13,4[	9,6 - 17,3 ]
19-CORREZE	41	241 002	17,0	[ 12,2- 23,1]	13,8[	9,5 - 18,1 ]
21-COTE-D'OR	95	533 325	17,8	[ 14,4- 21,8]	17,7[	14,2 - 21,3 ]
22-COTES-D'ARMOR	111	598 187	18,6	[ 15,3- 22,3]	15,9[	12,9 - 18,9 ]
23-CREUSE	19	119 900	15,8	[ 9,5- 24,7]	12,2[	6,7 - 17,8 ]
24-DORDOGNE	45	416 557	10,8	[ 7,9- 14,5]	9,0[	6,3 - 11,8 ]
25-DOUBS	86	536 374	16,0	[ 12,8- 19,8]	16,4[	12,9 - 19,9 ]
26-DROME	69	502 823	13,7	[ 10,7- 17,4]	12,9[	9,8 - 15,9 ]
27-EURE	83	601 327	13,8	[ 11,0- 17,1]	14,3[	11,2 - 17,4 ]
28-EURE-ET-LOIR	64	434 887	14,7	[ 11,3- 18,8]	14,5[	11,0 - 18,1 ]
29-FINISTERE	159	907 747	17,5	[ 14,9- 20,5]	16,2[	13,7 - 18,7 ]

Département	Nombre de patients avec une LMC	Nombre de personnes résidant dans ce département	Taux brut de prévalence (pour 100,000 habitants)	Intervalle de confiance à 95%	Taux de prévalence standardisé (pour 100,000 habitants)	Intervalle de confiance à 95%
30-GARD	122	741 706	16,4	[ 13,7- 19,6]	15,1	[ 12,4 - 17,8 ]
31-HAUTE-GARONNE	191	1 337 098	14,3	[ 12,3- 16,5]	15,6	[ 13,4 - 17,8 ]
32-GERS	37	191 212	19,4	[ 13,6- 26,7]	16,1	[ 10,8 - 21,4 ]
33-GIRONDE	245	1 546 862	15,8	[ 13,9- 18,0]	16,1	[ 14,1 - 18,1 ]
34-HERAULT	188	1 122 447	16,7	[ 14,4- 19,3]	16,3	[ 13,9 - 18,6 ]
35-ILLE-ET-VILAINE	138	1 043 701	13,2	[ 11,1- 15,6]	14,1	[ 11,7 - 16,4 ]
36-INDRE	35	224 760	15,6	[ 10,8- 21,7]	13,0	[ 8,6 - 17,3 ]
37-INDRE-ET-LOIRE	88	607 390	14,5	[ 11,6- 17,8]	13,9	[ 11,0 - 16,8 ]
38-ISERE	174	1 252 953	13,9	[ 11,9- 16,1]	14,3	[ 12,2 - 16,5 ]
39-JURA	54	260 463	20,7	[ 15,6- 27,1]	19,3	[ 14,1 - 24,5 ]
40-LANDES	56	404 353	13,8	[ 10,5- 18,0]	12,1	[ 8,9 - 15,2 ]
41-LOIR-ET-CHER	45	334 202	13,5	[ 9,8- 18,0]	12,6	[ 8,8 - 16,3 ]
42-LOIRE	138	759 987	18,2	[ 15,3- 21,5]	17,2	[ 14,3 - 20,1 ]
43-HAUTE-LOIRE	49	227 104	21,6	[ 16,0- 28,5]	19,7	[ 14,0 - 25,3 ]
44-LOIRE-ATLANTIQUE	185	1 363 233	13,6	[ 11,7- 15,7]	14,2	[ 12,2 - 16,3 ]
45-LOIRET	111	672 652	16,5	[ 13,6- 19,9]	16,3	[ 13,3 - 19,4 ]
46-LOT	24	173 197	13,9	[ 8,9- 20,6]	10,8	[ 6,4 - 15,2 ]
47-LOT-ET-GARONNE	60	333 905	18,0	[ 13,7- 23,1]	14,8	[ 10,9 - 18,6 ]
48-LOZERE	10	76 093	13,1	[ 6,3- 24,2]	12,2	[ 4,5 - 19,8 ]
49-MAINE-ET-LOIRE	110	810 763	13,6	[ 11,2- 16,4]	13,9	[ 11,3 - 16,5 ]
50-MANCHE	79	499 878	15,8	[ 12,5- 19,7]	14,1	[ 10,9 - 17,2 ]
51-MARNE	84	572 280	14,7	[ 11,7- 18,2]	15,1	[ 11,9 - 18,3 ]
52-HAUTE-MARNE	36	180 079	20,0	[ 14,0- 27,7]	17,5	[ 11,8 - 23,3 ]
53-MAYENNE	55	307 218	17,9	[ 13,5- 23,3]	17,2	[ 12,6 - 21,7 ]
54-MEURTHE-ET-MOSELLE	112	731 741	15,3	[ 12,6- 18,4]	15,3	[ 12,5 - 18,2 ]
55-MEUSE	38	190 741	19,9	[ 14,1- 27,3]	18,7	[ 12,7 - 24,6 ]
56-MORBIHAN	119	745 510	16,0	[ 13,2- 19,1]	14,6	[ 12,0 - 17,3 ]
57-MOSELLE	203	1 045 043	19,4	[ 16,8- 22,3]	19,1	[ 16,4 - 21,7 ]
58-NIEVRE	47	211 920	22,2	[ 16,3- 29,5]	19,0	[ 13,4 - 24,6 ]
59-NORD	433	2 611 596	16,6	[ 15,1- 18,2]	18,2	[ 16,5 - 19,9 ]
60-OISE	137	823 020	16,6	[ 14,0- 19,7]	17,7	[ 14,7 - 20,7 ]
61-ORNE	56	286 524	19,5	[ 14,8- 25,4]	17,3	[ 12,7 - 21,8 ]
62-PAS-DE-CALAIS	262	1 475 944	17,8	[ 15,7- 20,0]	18,6	[ 16,3 - 20,8 ]

Département	Nombre de patients avec une LMC	Nombre de personnes résidant dans ce département	Taux brut de prévalence (pour 100,000 habitants)	Intervalle de confiance à 95%	Taux de prévalence standardisé (pour 100,000 habitants)	Intervalle de confiance à 95%
63-PUY-DE-DOME	114	647 318	17,6	[ 14,5- 21,2]	16,8	[ 13,7 - 19,9 ]
64-PYRENEES-ATLANTIQUES	84	670 816	12,5	[ 10,0- 15,5]	11,4	[ 8,9 - 13,8 ]
65-HAUTES-PYRENEES	44	228 900	19,2	[ 14,0- 25,8]	16,5	[ 11,5 - 21,4 ]
66-PYRENEES-ORIENTALES	112	470 830	23,8	[ 19,6- 28,6]	21,0	[ 17,1 - 24,9 ]
67-BAS-RHIN	185	1 117 503	16,6	[ 14,3- 19,1]	16,9	[ 14,5 - 19,4 ]
68-HAUT-RHIN	141	762 480	18,5	[ 15,6- 21,8]	18,2	[ 15,2 - 21,3 ]
69-RHONE	281	1 821 898	15,4	[ 13,7- 17,3]	17,4	[ 15,3 - 19,4 ]
70-HAUTE-SAONE	56	237 772	23,6	[ 17,8- 30,6]	21,3	[ 15,7 - 26,9 ]
71-SAONE-ET-LOIRE	119	555 695	21,4	[ 17,7- 25,6]	19,3	[ 15,8 - 22,8 ]
72-SARTHE	71	569 816	12,5	[ 9,7- 15,7]	11,9	[ 9,2 - 14,7 ]
73-SAVOIE	87	429 604	20,3	[ 16,2- 25,0]	19,7	[ 15,6 - 23,8 ]
74-HAUTE-SAVOIE	104	795 273	13,1	[ 10,7- 15,8]	13,8	[ 11,1 - 16,5 ]
75-PARIS	371	2 210 849	16,8	[ 15,1- 18,6]	18,2	[ 16,3 - 20,1 ]
76-SEINE-MARITIME	188	1 259 488	14,9	[ 12,9- 17,2]	15,1	[ 12,9 - 17,2 ]
77-SEINE-ET-MARNE	198	1 391 091	14,2	[ 12,3- 16,4]	16,3	[ 14,0 - 18,6 ]
78-YVELINES	205	1 424 121	14,4	[ 12,5- 16,5]	15,7	[ 13,5 - 17,9 ]
79-DEUX-SEVRES	50	374 307	13,4	[ 9,9- 17,6]	12,5	[ 9,0 - 16,0 ]
80-SOMME	116	571 542	20,3	[ 16,8- 24,3]	20,5	[ 16,8 - 24,2 ]
81-TARN	66	386 655	17,1	[ 13,2- 21,7]	15,0	[ 11,3 - 18,6 ]
82-TARN-ET-GARONNE	26	255 118	10,2	[ 6,7- 14,9]	9,8	[ 6,0 - 13,6 ]
83-VAR	195	1 046 733	18,6	[ 16,1- 21,4]	15,9	[ 13,6 - 18,2 ]
84-VAUCLUSE	104	556 932	18,7	[ 15,3- 22,6]	17,6	[ 14,2 - 21,0 ]
85-VENDEE	106	668 480	15,9	[ 13,0- 19,2]	14,6	[ 11,8 - 17,4 ]
86-VIENNE	70	434 906	16,1	[ 12,5- 20,3]	15,3	[ 11,7 - 18,8 ]
87-HAUTE-VIENNE	69	376 276	18,3	[ 14,3- 23,2]	16,6	[ 12,7 - 20,6 ]
88-VOSGES	64	371 649	17,2	[ 13,3- 22,0]	15,3	[ 11,6 - 19,1 ]
89-YONNE	50	341 533	14,6	[ 10,9- 19,3]	13,5	[ 9,7 - 17,2 ]
90-TERRITOIRE DE BELFORT	18	144 630	12,4	[ 7,4- 19,7]	12,8	[ 6,9 - 18,7 ]
91-ESSONNE	192	1 282 995	15,0	[ 12,9- 17,2]	16,8	[ 14,4 - 19,2 ]
92-HAUTS-DE-SEINE	234	1 603 272	14,6	[ 12,8- 16,6]	15,9	[ 13,8 - 18,0 ]
93-SEINE-ST-DENIS	276	1 585 800	17,4	[ 15,4- 19,6]	21,0	[ 18,4 - 23,6 ]



Département	Nombre de patients avec une LMC	Nombre de personnes résidant dans ce département	Taux brut de prévalence (pour 100,000 habitants)	Intervalle de confiance à 95%	Taux de prévalence standardisé (pour 100,000 habitants)	Intervalle de confiance à 95%
94-VAL-DE-MARNE	223	1 376 442	16,2	[ 14,1- 18,5]	18,5	[ 16,1 - 21,0 ]
95-VAL-D'OISE	186	1 214 125	15,3	[ 13,2- 17,7]	17,8	[ 15,2 - 20,4 ]
CORSE	62	327 374	18,9	[ 14,5- 24,3]	17,1	[ 12,8 - 21,4 ]
DOM	284	1 882 695	15,1	[ 13,4- 16,9]	17,8	[ 15,7 - 20,0 ]

## 7.5 Protocole et questionnaire de l'étude QAVILMC sur la qualité de vie liée à la santé des patients atteints de leucémie myéloïde chronique en France

**Code Promoteur de l'étude°: CSET 2017/2636**


**N° ID-RCB N°: 2017-A02553-50**

**Qualité de vie liée à la santé des patients atteints de  
Leucémie Myéloïde Chronique en France: une enquête sur  
Internet**

**Acronyme: QAVI-LMC**

**Version finale n°1.2 du 09/02/2018**

<b>COORDONATEUR</b>	<b>Dr Stéphanie Foulon</b> <b>Service de Biostatistique et d'Epidémiologie</b> <b>Gustave Roussy</b>  <b>Tel: 01 42 11 48 83</b> <b>Email: <a href="mailto:stephanie.foulon@gustaveroussy.fr">stephanie.foulon@gustaveroussy.fr</a></b>
---------------------	--

<b>PROMOTEUR</b>   <b>GUSTAVE ROUSSY</b> CANCER CAMPUS GRAND PARIS	<b>Gustave Roussy</b> <b>114 rue Edouard Vaillant</b> <b>94 805 Villejuif</b> <b>France</b>	Signature du responsable du Département de Recherche Clinique:  Date :
--	--	--

## HISTORIQUE DES VERSIONS

Version	Date	Description des modifications substantielles

## PAGE DE SIGNATURE DU PROTOCOLE

Code Promoteur de l'étude : CSET 2017/2636

N° ID-RCB : 2017-A02553-50

**Qualité de vie liée à la santé des patients atteints de  
Leucémie Myéloïde Chronique en France: une enquête sur  
Internet**

Acronyme : QAVI-LMC

Version finale n° 1.2 du 09/02/2018

**Centre investigateur :**

J'ai lu et approuvé ce protocole. Ma signature confirme l'accord selon lequel l'étude clinique sera menée conformément au protocole et à toutes les lois et règlements applicables, y compris les lois applicables en matière de protection de la vie privée et les procédures spécifiques applicables à l'étude. Je confirme que toutes les personnes qui participent à cette étude ont reçu une formation adéquate concernant le protocole, y compris ses amendements, le cas échéant.

**Nom de l'investigateur :**

**Date :** \_\_\_ / \_\_\_ / 20

**Signature :**

## CONTACTS DE L'ETUDE

	<b>Nom et adresse</b>	<b>Telephone / Numéro de Fax</b>
<b>Promoteur</b>	<b>Gustave Roussy</b> 114 Rue Edouard Vaillant F-94805 Villejuif Cedex	
<b>Coordonateur</b>	Dr Stéphanie Foulon Gustave Roussy Service de Biostatistique et d'Epidémiologie	Tel : 01 42 11 48 83  Email : stephanie.foulon@gustaverroussy.fr
<b>Association de patients impliquée dans l'étude</b>	Mme Mina Daban LMC France Res. Lycée Est Bt 2E4 66, ch.Valbarelle à St Marcel 13010 Marseille	Email: contact@lmc-france.fr Site : www.lmc-france.fr

## SYNOPSIS – PROTOCOLE CSET N°2017/XXXX

Numéro ID-RCB	2017-A02553-50	Version et Date	v 1.2	09/02/2018		
Titre de l'étude	Qualité de vie liée à la santé des patients atteints de Leucémie Myéloïde Chronique en France : une enquête sur internet					
Acronyme	QUAVI-LMC					
Promoteur	<b>Gustave Roussy</b> 114 rue Edouard Vaillant 94805 Villejuif Cedex France					
Coordonateur	Dr Stéphanie Foulon Service de Biostatistique et Epidémiologie – Gustave Roussy					
Nombre de centres	Total	2	France	2	International	NA
Indication	Leucémie Myéloïde Chronique (LMC)					
Rationnel	Dans une perspective d'évaluation médico-économique des traitements de la LMC par Inhibiteurs de Tyrosine Kinase (ITK), il est nécessaire de disposer de données de qualité de vie et d'utilité sur une population de patients français. A ce jour, aucune donnée de ce type n'est disponible en France. Compte tenu de la chronicisation de cette maladie et de l'arrivée de nouveaux traitements dans cette pathologie, il est important de pouvoir décrire en vie réelle la qualité de vie et les préférences collectives (valeurs d'utilités) vis-à-vis des états de santé de patients atteints d'une LMC.					
Objectif principal	Décrire la qualité de vie et l'utilité (préférences collectives) de patients traités pour une Leucémie Myéloïde Chronique en France obtenues à l'aide du questionnaire EQ-5D 3L.					
Objectifs secondaires	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Comparer l'estimation des valeurs d'utilité pour des patients traités pour une LMC avec les données d'utilité estimées en population générale en France (groupe EuroQoL)</li> <li>- Décrire la qualité de vie des patients traités pour une Leucémie Myéloïde Chronique en France obtenue à l'aide du questionnaire QLQ-C30 + module QLQ CML-24</li> </ul>					
Méthodologie	Etude non interventionnelle transversale avec administration aux patients atteints de LMC (quelle que soit la phase de la maladie) des auto-questionnaires EQ-5D 3L et QLQ-C30 + module QLQ CML-24 grâce à une enquête sur internet. Le lien vers cette enquête sera disponible sur le site de l'association de patients LMC France ( <a href="https://www.lmc-france.fr/">https://www.lmc-france.fr/</a> ) et transmis à ses					

	<p>adhérents.</p> <p>Cette étude descriptive se propose d'évaluer des valeurs d'utilité et de qualité de vie pour des états de santé caractérisés par la phase de la maladie (chronique, accélérée ou blastique) et les traitements reçus (ITK reçus et doses pour les différentes lignes de traitement, greffe). En plus des questionnaires standardisés EQ-5D-3L et QLQ-C30 + module QLQ CML-24, les variables suivantes seront recueillies : sexe, âge au remplissage du questionnaire et année du diagnostic, phase de la maladie, historique des traitements reçus et dose.</p> <p>Si les patients dans les phases les plus avancées de la maladie (phase accélérée et phase blastique) ne sont pas suffisamment représentés dans l'enquête, le questionnaire pourra être transmis par des hématologues appartenant au groupe FI-LMC (France Intergroupe de la Leucémie Myéloïde Chronique, <a href="http://www.lmc-cml.org/fr/">http://www.lmc-cml.org/fr/</a>) à leurs patients atteints de LMC en phases accélérée ou blastique.</p>
Critères d'inclusion	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Personne n'ayant pas formulé d'opposition à participer après avoir été informé de l'étude. Le patient doit pouvoir et être enclin à coopérer à l'étude</li> <li>2. Personne atteinte d'une Leucémie Myéloïde Chronique, quelle que soit la phase de la maladie, quelle que soit la date du diagnostic et quelle que soit la nature du traitement (y compris les patients en abstention thérapeutique)</li> <li>3. Age <math>\geq</math> 18 ans</li> </ol>
Critères d'exclusion	Aucun
Critère de jugement principal	<p>La qualité de vie et l'utilité mesurées par l'auto-questionnaire EuroQoL EQ-5D 3L.</p> <p>L'EQ-5D est un instrument validé, standardisé, générique (non spécifique d'une maladie) permettant de décrire et de valoriser l'utilité/les préférences collectives pour les états de santé caractéristiques d'une maladie. Son utilisation est recommandée par la Haute Autorité de Santé.</p>
Critère de jugement secondaire	La qualité de vie mesurée à l'aide du questionnaire QLQ-C30 + module CML24 développée par l'EORTC.

	<p>Le QLQ C30 est un auto-questionnaire validé destiné à évaluer la qualité de vie chez les patients atteints de cancer.</p> <p>Il existe un module spécifique additionnel pour l'évaluation de la qualité de vie chez des patients atteints de LMC.</p>																		
<p>Determination de l'effectif de l'étude</p>	<p>Le nombre de répondants à inclure est calculé par la formule suivante :</p> $n = \frac{Z^2 \sigma^2}{\delta^2}$ <p>Où :</p> <p>Z est le quantile de la loi normale associée à la probabilité <math>\alpha</math>. Il est égal à 1,96 au niveau <math>\alpha=5\%</math>.</p> <p><math>\delta</math> est la marge d'erreur tolérée, c'est-à-dire, la différence maximale acceptée entre la valeur moyenne observée dans l'échantillon et la vraie moyenne de la population française.</p> <p><math>\sigma</math> est la valeur de l'écart-type attendu dans les données.</p> <p>Cette formule donne le nombre de répondants nécessaires pour obtenir une estimation de la moyenne, avec 95% ((100- <math>\alpha</math>)%) de chance que la vraie moyenne se situe dans l'intervalle : moyenne observée <math>\pm \delta</math>.</p> <p>2 valeurs d'écart-type ont été considérées à partir de l'erreur standard de l'estimation des moyennes de l'utilité en phase chronique dans les 2 bras de l'essai IRIS.<sup>1</sup></p> <p>Le tableau ci-dessous présente le nombre de répondants nécessaires pour valoriser chacun des états en fonction de l'écart-type attendu et de la marge d'erreur tolérée, <math>\alpha</math> étant fixée au niveau 5%.</p> <table border="1" data-bbox="596 1469 1225 1821"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Marge tolérée (<math>\delta</math>)</th> <th rowspan="2">d'erreur</th> <th colspan="2">Ecart-type</th> </tr> <tr> <th>0.094</th> <th>0.188</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>0.025</td> <td></td> <td>55</td> <td>218</td> </tr> <tr> <td>0.05</td> <td></td> <td>14</td> <td>55</td> </tr> <tr> <td>0.10</td> <td></td> <td>4</td> <td>14</td> </tr> </tbody> </table> <p>Nous estimons pouvoir obtenir un remplissage du questionnaire par <b>environ 300 personnes</b>. En effet, de précédents sondages menés grâce à l'aide de LMC France ont permis d'avoir un nombre de répondants de cet ordre (Enquête LMC France 2016 :</p>	Marge tolérée ( $\delta$ )	d'erreur	Ecart-type		0.094	0.188	0.025		55	218	0.05		14	55	0.10		4	14
Marge tolérée ( $\delta$ )	d'erreur			Ecart-type															
		0.094	0.188																
0.025		55	218																
0.05		14	55																
0.10		4	14																



	<p>245 patients LMC France –Livre Blanc des 2nds Etats Généraux de la Leucémie Myéloïde Chronique , Sondage Vaccination 2015, Sondage de l'INCA... : <a href="https://www.lmc-france.fr/au-service-du-patient/les-sondages-lmc-france/">https://www.lmc-france.fr/au-service-du-patient/les-sondages-lmc-france/</a>).</p> <p>Nous nous attendons donc à avoir une marge d'erreur inférieure à 0.025 pour l'estimation de l'utilité des patients en phase chronique dans notre étude. Cette marge d'erreur sera probablement plus élevée (entre 0.05 et 0.10) pour les patients en phases accélérées et blastiques car la prévalence de ces phases avancées a fortement diminué depuis la mise sur le marché des inhibiteurs de tyrosine kinase.</p>		
Nombre de patients	Total: environ 300	France: environ 300	
Durée de l'étude	<p>Etude transversale: questionnaire sur internet transmis aux adhérents de LMC France et via le site internet de l'association au cours du 4<sup>ème</sup> trimestre 2017.</p> <p>Si les patients dans les phases les plus avancées de la maladie (phase accélérée et phase blastique) ne sont pas suffisamment représentés dans l'enquête, le questionnaire pourra être transmis par des hématologues appartenant au groupe FI-LMC (France Intergroupe de la Leucémie Myéloïde Chronique, <a href="http://www.lmc-cml.org/fr/">http://www.lmc-cml.org/fr/</a>) à leurs patients atteints de LMC en phases accélérée ou blastique au cours de cette même période.</p>		

## TABLE DES MATIERES

<b>1</b>	<b>INTRODUCTION ET RATIONNEL DE L'ETUDE.....</b>	<b>10</b>
<b>2</b>	<b>OBJECTIFS DE L'ETUDE .....</b>	<b>10</b>
2.1	Objectif principal.....	10
2.2	Objectifs secondaires .....	11
<b>3</b>	<b>METHODOLOGIE.....</b>	<b>11</b>
<b>4</b>	<b>SELECTION DES PATIENTS.....</b>	<b>11</b>
4.1	Critères d'inclusion .....	11
4.2	Critères de non inclusion .....	11
<b>5</b>	<b>CRITERES DE JUGEMENT .....</b>	<b>12</b>
5.1	Critère de jugement principal.....	12
5.2	Critères de jugement secondaires .....	12
<b>6</b>	<b>DETERMINATION DE LA TAILLE DE L'ECHANTILLON ET ANALYSES STATISTIQUES.....</b>	<b>13</b>
6.1	Détermination de la taille de l'échantillon.....	13
6.2	Analyses statistiques.....	14
<b>7</b>	<b>CRITERES D'ARRET DE L'ETUDE.....</b>	<b>16</b>
7.1	Arrêt général de l'étude .....	16
7.2	Suspension d'un centre ou d'un investigateur .....	16
<b>8</b>	<b>ASPECTS ETHIQUES ET REGLEMENTAIRES.....</b>	<b>16</b>
8.1	Réglementation .....	16
8.2	Définitions du début / fin de l'étude et de la première visite du premier patient.....	17
8.3	Comité de Protection des Personnes .....	17
8.4	Information des participants .....	17
8.5	Manifestation de l'opposition en cours d'étude .....	18
8.6	Responsabilités des investigateurs .....	18
<b>9</b>	<b>RECUEIL ET TRAITEMENT DES DONNEES .....</b>	<b>18</b>
<b>10</b>	<b>PROPRIETE DES DONNEES – REGLES DE PUBLICATION .....</b>	<b>19</b>
<b>11</b>	<b>REFERENCES.....</b>	<b>20</b>

## 1 INTRODUCTION ET RATIONNEL DE L'ETUDE

Dans une perspective d'évaluation médico-économique des traitements de la Leucémie Myéloïde Chronique (LMC) par Inhibiteurs de Tyrosine Kinase (ITK) en France, il est nécessaire de disposer de données de qualité de vie et d'utilité sur une population de patients français. En évaluation médico-économique, l'utilité est un coefficient (allant généralement de 0 à 1) qui permet de pondérer chaque année de vie dans un état de santé en prenant en compte à la fois la qualité de vie liée à l'état de santé et les préférences collectives (de la société) vis-à-vis de cette état de santé. A l'international, 4 études ont permis de recueillir des données de qualité de vie et d'utilité dans le contexte de la LMC :

- L'étude de Lee et al, publiée en 1997 (avant la mise sur le marché des ITK) s'est intéressée à l'efficacité de 3 types de prises en charge : la transplantation précoce, la transplantation retardée et l'absence de transplantation. Les estimations de la qualité de vie et de l'utilité dans les différents états de santé ont été obtenues par la méthode du Standard Gamble auprès de 12 médecins spécialistes de la transplantation de moëlle osseuse.<sup>2</sup>
- Des données de qualité de vie et d'utilité ont été recueillies à l'aide du questionnaire EQ-5D au cours de l'étude IRIS comparant l'efficacité de l'imatinib à un traitement par Interféron  $\alpha$  + faible dose de cytarabine en 1<sup>ère</sup> ligne de phase chronique nouvellement diagnostiquée. Ces données ont été utilisées dans deux études portant sur l'efficacité de ces 2 traitements.<sup>1,3</sup>
- L'étude de Szabo et al., est une étude basée sur la méthode par révélation directe des préférences par la méthode de Time Trade Off, faite en population générale entre 2006 et 2007 dans 4 pays anglo-saxons (USA, UK, Canada, Australie, effectif total : n=357 ) permettant de valoriser 7 états de santé : phase chronique, phase accélérée et phase blastique (respectivement répondant / ne répondant pas au traitement) et arrêt du traitement du fait d'effets secondaires.<sup>4</sup>
- L'étude de Witheley et al., présente des données de qualité de vie et d'utilité (questionnaire EQ-5D) recueillies au cours d'un essai de phase 1-2 international ayant inclus des patients en phase accélérée ou blastique résistant ou intolérant à l'imatinib au cours de la période 2006-2008. Cet essai évaluait l'efficacité d'un traitement par Bosutinib 500mg/j.<sup>5</sup>

A ce jour, il n'existe pas de telles données portant sur des patients français.

Compte tenu de la chronicisation de cette maladie et de l'arrivée de nouveaux traitements dans cette pathologie, il est important de pouvoir décrire en vie réelle la qualité de vie et les préférences collectives (valeurs d'utilités) vis-à-vis des états de santé de patients atteints d'une LMC en France.

## 2 OBJECTIFS DE L'ETUDE

### 2.1 Objectif principal

Décrire la qualité de vie et l'utilité (préférences collectives) pour des patients traités pour une Leucémie Myéloïde Chronique en France obtenues à l'aide du questionnaire EQ-5D 3L.

## **2.2 Objectifs secondaires**

- Comparer l'estimation des valeurs d'utilité pour des patients traités pour une LMC avec les données d'utilité estimées en population générale en France (groupe EuroQoL)
- Décrire la qualité de vie des patients traités pour une Leucémie Myéloïde Chronique en France obtenue à l'aide du questionnaire QLQ-C30 + module QLQ CML-24

## **3 METHODOLOGIE**

Etude non interventionnelle transversale avec administration aux patients atteints de LMC (quelle que soit la phase de la maladie) des auto-questionnaires EQ-5D 3L et QLQ-C30 + module QLQ CML-24 grâce à une enquête sur internet. Le lien vers cette enquête sera disponible sur le site de l'association de patients LMC France (<https://www.lmc-france.fr/>) et transmis à ses adhérents. Cette étude descriptive se propose d'évaluer des valeurs d'utilité et de qualité de vie pour des états de santé caractérisés par la phase de la maladie (chronique, accélérée ou blastique) et les traitements reçus (ITK reçus et doses pour les différentes lignes de traitement, greffe). En plus des questionnaires standardisés EQ-5D-3L et QLQ-C30 + module QLQ CML-24, les variables suivantes seront recueillies : sexe, âge au remplissage du questionnaire et année du diagnostic, phase de la maladie, historique des traitements reçus et dose.

Si les patients dans les phases les plus avancées de la maladie (phase accélérée et phase blastique) ne sont pas suffisamment représentés dans l'enquête, le questionnaire pourra être transmis par des hématologues appartenant au groupe FI-LMC (France Intergroupe de la Leucémie Myéloïde Chronique, <http://www.lmc-cml.org/fr/>) à leurs patients atteints de LMC en phases accélérée ou blastique.

## **4 SELECTION DES PATIENTS**

### **4.1 Critères d'inclusion**

1. Personne n'ayant pas formulé d'opposition à participer après avoir été informé de l'étude. Le patient doit pouvoir et être enclin à coopérer à l'étude
2. Personne atteinte d'une Leucémie Myéloïde Chronique, quelle que soit la phase de la maladie, quelle que soit la date du diagnostic et quelle que soit la nature du traitement (y compris les patients en abstention thérapeutique)
3. Age  $\geq$  18 ans

### **4.2 Critères de non inclusion**

Aucun

## 5 CRITERES DE JUGEMENT

### 5.1 Critère de jugement principal

La qualité de vie et l'utilité seront mesurées par l'auto-questionnaire EuroQoL EQ-5D 3L.

L'EQ-5D est un instrument validé, standardisé, générique (non spécifique d'une maladie) permettant de décrire et de valoriser l'utilité/les préférences collectives pour les états de santé caractéristiques d'une maladie. Son utilisation est recommandée par la Haute Autorité de Santé.

L'EQ-5D comporte 5 dimensions, chacune décrite par 3 niveaux de sévérité. Les 5 dimensions sont : 1°) la mobilité, 2°) l'autonomie de la personne, 3°) les activités courantes, 4°) la douleur/gêne, 5°) l'anxiété/dépression. La sévérité est mesurée selon les modalités suivantes : i°) aucun problème, ii°) des problèmes, iii°) des problèmes extrêmes. Au total, il existe 243 (3<sup>5</sup>) façons différentes de répondre au questionnaire EQ-5D. Pour chacune d'entre elles, il existe une valeur d'utilité pré-scorée estimée en population générale (valeur française<sup>6</sup>). Ainsi, en combinant, la réponse au questionnaire EQ-5D et l'index d'utilité en population générale, on obtient la valeur d'utilité correspondant à l'état de santé déclaré par un patient.

L'échelle visuelle analogique (EQ-VAS), présente sur la seconde page du questionnaire EQ-5D, décrit la façon dont le répondant évalue son état de santé sur une échelle verticale de 20 cm, sur laquelle, les extrémités sont notées : « meilleur état de sante imaginable » et « pire état de sante imaginable ». Cette information est utilisée comme une mesure quantitative de l'état de sante jugée par le répondant lui-même.

### 5.2 Critères de jugement secondaires

Le Quality of Life Questionnaire-Cancer (QLQ-C30) v3, développé par l'European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) est un autoquestionnaire validé et standardisé, destiné à évaluer la qualité de vie chez des patients atteints de cancer (<http://www.eortc.be/home/qol/>).<sup>7</sup>

Il comprend 30 items correspondant à :

- 5 scores fonctionnels : Fonction physique, Niveau d'activité, Fonction émotionnelle, Fonction cognitive, Fonction sociale
- 9 scores/items de symptômes (plus spécifiques du cancer) : Fatigue, Nausée, Douleur, Dyspnée, Trouble du sommeil, Perte d'appétit, Constipation, Diarrhée, Difficultés financières
- 1 score de santé globale : Niveau de santé global

La procédure de scoring est détaillée dans le manuel The EORTC QLQ-C30 Scoring Manual (3rd Edition)<sup>8</sup>

Le questionnaire EORTC QLQ-CML24 est un module développé pour évaluer spécifiquement la qualité de vie des patients atteints de LMC.<sup>9</sup> Il comprend 24 items correspondant à :

- 2 scores fonctionnels : Satisfaction vis-à-vis des soins et de l'information reçue, Satisfaction vis-à-vis de la vie sociale

- 4 scores/items de symptômes : Impact sur l'anxiété/humeur, Impact sur la vie quotidienne, Problèmes d'image corporelle, Fardeau des symptômes.

La procédure de scoring est détaillée dans le guide « EORTC QLQ-CML24 Scoring Manual » fourni sur demande par le Département Qualité de Vie de l'EORTC.

## 6 DETERMINATION DE LA TAILLE DE L'ECHANTILLON ET ANALYSES STATISTIQUES

### 6.1 Détermination de la taille de l'échantillon

Le nombre de répondants à inclure est calculé par la formule suivante :

$$n = \frac{Z^2 \sigma^2}{\delta^2}$$

Où :

Z est le quantile de la loi normale associée à la probabilité  $\alpha$ . Il est égal à 1,96 au niveau  $\alpha=5\%$ .

$\delta$  est la marge d'erreur tolérée, c'est-à-dire, la différence maximale acceptée entre la valeur moyenne observée dans l'échantillon et la vraie moyenne de la population française.

$\sigma$  est la valeur de l'écart-type attendu dans les données.

Cette formule donne le nombre de répondants nécessaires pour obtenir une estimation de la moyenne, avec 95% ((100-  $\alpha$ )%) de chance que la vraie moyenne se situe dans l'intervalle : moyenne observée  $\pm \delta$ .

2 valeurs d'écart-type ont été considérées à partir de l'erreur standard de l'estimation des moyennes de l'utilité en phase chronique dans les 2 bras de l'essai IRIS.<sup>1</sup>

Ecart type = *Erreur Standard*  $\times \sqrt{\text{effectif}}$

Estimation des valeurs d'utilité en phase chronique	Moyenne (Erreur Standard)	N=	Ecart type
Bras Imatinib	0.854 (0.004)	553	0.094
Bras Interféron + LDCAC	0.710 (0.008)	553	0.188

Le tableau ci-dessous présente le nombre de répondants nécessaires pour valoriser chacun des états en fonction de l'écart-type attendu et de la marge d'erreur tolérée,  $\alpha$  étant fixée au niveau 5%.

Marge d'erreur tolérée ( $\delta$ )	Ecart-type	
	0.094	0.188
0.025	55	218
0.05	14	55
0.10	4	14

Nous estimons pouvoir obtenir un remplissage du questionnaire par environ 300 personnes. En effet, de précédents sondages menés grâce à l'aide de LMC France ont permis d'avoir un nombre de répondants de cet ordre (Enquête LMC France 2016 : 245 patients LMC France – Livre Blanc des 2<sup>nds</sup> Etats Généraux de la Leucémie Myéloïde Chronique , Sondage Vaccination 2015, Sondage de l'INCA... : <https://www.lmc-france.fr/au-service-du-patient/les-sondages-lmc-france/>).

Nous nous attendons donc à avoir une marge d'erreur inférieure à 0.025 pour l'estimation de l'utilité des patients en phase chronique dans notre étude. Cette marge d'erreur sera probablement plus élevée (entre 0.05 et 0.10) pour les patients en phases accélérées et blastiques car la prévalence de ces phases avancées a fortement diminué depuis la mise sur le marché des inhibiteurs de tyrosine kinase.

L'effectif envisagé pour cette étude est proche de celui d'études similaires en oncologie (n= 357 pour l'étude de Szabo et al.<sup>4</sup>; n=361 pour l'étude de Lidgren et al.<sup>10</sup>, n=76 (phase accélérée) et 64 (phase blastique) pour l'étude de Whiteley et al.<sup>5</sup>).

## 6.2 Analyses statistiques

Les statistiques descriptives usuelles seront utilisées pour décrire les caractéristiques démographiques et médicales des répondants :

- Les variables qualitatives seront présentées de la façon suivante: nombres de données manquantes, nombre et pourcentage pour chaque modalité de la variable.
- Les variables quantitatives seront présentées de la façon suivante : nombre de données manquantes, moyenne, variance, écart-type, minimum, maximum, médiane et quartiles

### Concernant l'échelle EQ-5D :

- Les réponses au questionnaire seront analysées par dimension et par niveau de sévérité.
- Pour chaque répondant, nous calculerons la valeur d'utilité correspondant aux réponses fournies dans le questionnaire, en utilisant la fonction de scoring fournie par Chevalier et al, pour la population française.<sup>6</sup>

### ■ Matrice de pondération

Dimension	Niveau de réponse	Score de préférence	
Mobilité	1		0
	2	u1	0,15
	3		0,37
Autonomie de la personne	1		0
	2	u2	0,21
	3		0,32
Activités courantes	1		0
	2	u3	0,16
	3		0,19
Douleurs / gênes	1		0
	2	u4	0,11
	3		0,26
Anxiété / dépression	1		0
	2	u5	0,09
	3		0,20
Constante	Si au moins une dimension est au niveau 3	N3	0,17

Source : Chevalier 2010

### ■ Fonction de scorage

$$U(E) = 1 - u1 - u2 - u3 - u4 - u5 - N3$$

- Nous évaluerons la valeur moyenne d'utilité (écart type) pour l'ensemble de l'échantillon et pour les différents états de santé
- Nous analyserons la variabilité des valeurs d'utilité à l'aide d'un modèle de régression intégrant les variables explicatives liées à la maladie, aux traitements et aux caractéristiques démographiques.
- Nous analyserons les données de l'échelle visuelle analogique.

### **Concernant l'échelle QLQ-C30 + module CML24 :**

- Le scoring de l'échelle suivra la procédure de scoring détaillée dans le manuel « The EORTC QLQ-C30 Scoring Manual (3rd Edition) »<sup>8</sup>.
- Les réponses au questionnaire seront analysées par score et par item pour l'ensemble de l'échantillon et pour les différents états de santé.



## **7 CRITERES D'ARRET DE L'ETUDE**

### **7.1 Arrêt général de l'étude**

L'étude peut être interrompue ou arrêté par le promoteur en concertation avec le coordonnateur à tout moment pour les raisons suivantes :

- Nombre insuffisant de patients répondant au questionnaire,
- Qualité de recueil de données insuffisante

### **7.2 Suspension d'un centre ou d'un investigateur**

Le promoteur a la possibilité de remplacer un site à tout moment. Les raisons de remplacer un site peuvent inclure, mais sans s'y limiter, les éléments suivants:

- Recrutement lent
- Non respect du protocole / Violation grave au protocole
- Recueil de données inexactes ou incomplet
- Non-respect des Bonnes Pratiques Cliniques.

Le sponsor peut décider, à tout moment, d'interrompre, de façon temporaire ou définitive, la participation d'un investigateur à l'étude. Les raisons peuvent inclure, sans s'y limiter, les éléments suivants:

- Non respect du protocole / Violation grave au protocole
- Déviation majeure du protocole
- Non-respect des Bonnes Pratiques Cliniques.

Une violation au protocole est le signe d'une volonté de déviation majeure au protocole. La violation porte atteinte à la sécurité et aux droits d'un participant, à la fiabilité et/ou à la robustesse des données.

Une déviation au protocole est toute intervention de la recherche non conforme à celui-ci. Deux types de déviations seront considérés : les déviations majeures et les déviations mineures.

La déviation majeure est susceptible de porter atteinte à la sécurité et aux droits d'un participant, à la fiabilité et/ou à la robustesse des données. Une déviation majeure, si elle est répétée, peut devenir une violation.

La déviation mineure n'est pas susceptible d'entraîner un risque pour le participant à la recherche et n'est pas susceptible de porter atteinte à la fiabilité et/ou à la robustesse des données. Une déviation mineure, si elle est répétée, peut devenir une déviation majeure.

## **8 ASPECTS ETHIQUES ET REGLEMENTAIRES**

### **8.1 Réglementation**

L'étude clinique est conduite conformément :

A toutes les réglementations locales applicables :

- A la loi de Santé Publique du 9 août 2004 et le décret du 26 avril 2006 transposant la Directive Européenne (2001/20/CE) sur la conduite des essais cliniques,
- A la loi de Santé n°2016-41 du 26 Janvier 2004 sur la modernisation du système de santé,
- A l'Ordonnance n°2016-800 du 16 Juin 2016 sur les recherches impliquant la personne humaine
- A la loi Informatique et Libertés du 6 janvier 1978 modifiée par la loi du 6 août 2004 relative à la protection des personnes physiques à l'égard des traitements de données à caractère personnel,
- A la loi du 4 mars 2002 relative aux droits des malades et à la qualité du système de santé

## **8.2 Définitions du début / fin de l'étude et de la première visite du premier patient**

Le premier acte de recrutement (première réponse au questionnaire de l'étude) est défini comme le début de l'étude.

La fin de l'étude correspond au dernier questionnaire rempli dans le cadre du protocole de l'étude.

## **8.3 Comité de Protection des Personnes**

Ce protocole a été soumis au Comité de Protection des Personnes Ile de France 7 - Bicêtre qui a donné un avis favorable le 01/03/2018.

Toute modification substantielle du protocole fera l'objet d'une demande d'amendement auprès de ce CPP.

Gustave Roussy déclarera le début et la fin de l'étude au CPP.

Un rapport final de l'étude sera rédigé au plus tard 1 an après la fin de l'étude et adressé au CPP.

Gustave Roussy assurera l'archivage des documents essentiels de l'étude dans le classeur promoteur pour une durée minimale de 15 ans après la fin de la recherche.

## **8.4 Information des participants**

Cette étude non interventionnelle est une enquête transversale avec administration d'un autoquestionnaire transmis aux patients de deux façons possibles :

- Soit par internet. Le lien vers cette enquête sera disponible sur le site de l'association de patients LMC France (<https://www.lmc-france.fr/>) et transmis à ses adhérents.
- Soit par l'intermédiaire des investigateurs, hématologues appartenant au groupe FI-LMC (France Intergroupe de la Leucémie Myéloïde Chronique, <http://www.lmc-cml.org/fr/>) à leurs patients atteints de LMC en phases accélérée ou blastique au cours d'une consultation ou d'une hospitalisation.

Avant de participer à l'enquête, le patient recevra un formulaire d'information dans un langage clair, pertinent et simple. Ce formulaire (Note d'Information Patient) se trouvera sur la page d'accueil du questionnaire sur internet. Dans le cas où le questionnaire serait transmis par les médecins investigateurs, il incombera à l'investigateur d'informer et de recueillir la non-opposition de chaque patient de participer à l'enquête. L'investigateur fournira la Note d'Information au patient. Un délai suffisant sera accordé au patient pour tenir compte de sa décision de participer à l'étude. Le patient sera informé de son droit de refuser de participer à l'étude et de son droit de se retirer de l'étude à tout moment sans préjudice et sans avoir à fournir de justification.

### **8.5 Manifestation de l'opposition en cours d'étude**

Pour les patients répondant à l'enquête sur internet, ils pourront exercer leur droit d'opposition et leur droit d'accès et de rectification à tout moment en s'adressant au médecin coordonateur (Dr Stéphanie Foulon). Pour les patients répondant à l'enquête par l'intermédiaire du questionnaire papier, ils pourront exercer leur droit d'opposition en s'adressant à leur médecin investigateur qui transmettra cette information au promoteur sans délai. Ils auront aussi la possibilité de s'adresser directement au médecin coordonateur. Ces informations sont fournies dans la Note d'Information Patient.

### **8.6 Responsabilités des investigateurs**

L'investigateur principal de chaque établissement concerné s'engage à conduire l'étude clinique conformément au protocole qui a été approuvé par le CPP.

L'investigateur ne doit apporter aucune modification au protocole sans l'autorisation écrite du promoteur et sans que le CPP ait donné leur autorisation sur les modifications proposées.

Il est de la responsabilité de l'investigateur principal :

- de fournir au promoteur son curriculum vitae ainsi que ceux des co-investigateurs,
- d'identifier les membres de son équipe qui participent à l'étude et de définir leurs responsabilités,
- d'assurer le recrutement des patients après autorisation du promoteur,

Il est de la responsabilité de chaque investigateur :

- de recueillir la non-opposition par le participant à la recherche avant toute procédure de sélection spécifique à l'étude,
- de transmettre régulièrement les questionnaires complétés par les patients au coordonateur de l'étude.

## **9 RECUEIL ET TRAITEMENT DES DONNEES**

Les données de l'enquête seront recueillies à l'aide d'un questionnaire électronique, créé par le Dr Stéphanie Foulon du service de Biostatistique et d'Epidémiologie de Gustave Roussy, en utilisant le logiciel de sondage LimeSurvey.

Le lien vers cette enquête sera disponible sur le site de l'association de patients LMC France (<https://www.lmc-france.fr/>) et transmis à ses adhérents. Pour les patients recrutés dans l'étude par un médecin investigateur et remplissant le questionnaire papier, les questionnaires seront transmis par voie postale par les médecins investigateurs au médecin coordonateur qui se chargera de la saisie des questionnaires dans le logiciel LimeSurvey.

Toutes les analyses seront réalisées dans le service de Biostatistique et d'Epidémiologie de Gustave Roussy.

Le traitement des données est soumis à la loi n° 78-17 du 6 janvier 1978 modifiée, relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés. Il est conforme aux requis imposés par la méthodologie de référence, éditée par la CNIL, « MR-003 ». Il a fait l'objet d'une procédure d'autorisation auprès de la CNIL.

## **10 PROPRIETE DES DONNEES – REGLES DE PUBLICATION**

Le Dr Stéphanie Foulon écrira l'article rapportant les résultats de l'étude dès que possible après l'analyse finale et sera le 1er auteur de la publication.

Les autres auteurs de la publication seront Julia Bonastre, Pascale Tubert-Bitter, les Dr Agnès Guerci-Bresler et Pascale Cony-Makhoul, Mina Daban (présidente de LMC France) ainsi que toute autre personne remplissant les critères de la définition de la qualité d'auteur formulés par les associations internationales des éditeurs de journaux scientifiques et médicaux (<http://www.icmje.org/>).

## 11 REFERENCES

1. Reed SD, Anstrom KJ, Ludmer JA, Glendenning GA, Schulman KA. Cost-effectiveness of imatinib versus interferon-alpha plus low-dose cytarabine for patients with newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia. *Cancer*. 2004;101(11):2574-2583. doi:10.1002/cncr.20694.
2. Lee SJ, Kuntz KM, Horowitz MM, et al. Unrelated donor bone marrow transplantation for chronic myelogenous leukemia: a decision analysis. *Ann Intern Med*. 1997;127(12):1080-1088.
3. Dalziel K, Round A, Garside R, Stein K. Cost effectiveness of imatinib compared with interferon-alpha or hydroxycarbamide for first-line treatment of chronic myeloid leukaemia. *Pharmacoeconomics*. 2005;23(5):515-526.
4. Szabo SM, Levy AR, Davis C, Holyoake TL, Cortes J. A multinational study of health state preference values associated with chronic myelogenous leukemia. *Value Health J Int Soc Pharmacoeconomics Outcomes Res*. 2010;13(1):103-111. doi:10.1111/j.1524-4733.2009.00573.x.
5. Whiteley J, Reisman A, Shapiro M, Cortes J, Cella D. Health-related quality of life during bosutinib (SKI-606) therapy in patients with advanced chronic myeloid leukemia after imatinib failure. *Curr Med Res Opin*. 2016;32(8):1325-1334. doi:10.1185/03007995.2016.1174108.
6. Chevalier J, de Pouvourville G. Valuing EQ-5D using time trade-off in France. *Eur J Health Econ HEPAC Health Econ Prev Care*. 2013;14(1):57-66. doi:10.1007/s10198-011-0351-x.
7. Aaronson NK, Ahmedzai S, Bergman B, et al. The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: a quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology. *J Natl Cancer Inst*. 1993;85(5):365-376.
8. Fayers P, Aaronson N, Bjordal K, et al. The EORTC QLQ-C30 Scoring Manual (3rd Edition). 2001.
9. Efficace F, Baccarani M, Breccia M, et al. International development of an EORTC questionnaire for assessing health-related quality of life in chronic myeloid leukemia patients: the EORTC QLQ-CML24. *Qual Life Res Int J Qual Life Asp Treat Care Rehabil*. 2014;23(3):825-836. doi:10.1007/s11136-013-0523-5.
10. Lidgren M, Wilking N, Jönsson B, Rehnberg C. Health related quality of life in different states of breast cancer. *Qual Life Res Int J Qual Life Asp Treat Care Rehabil*. 2007;16(6):1073-1081. doi:10.1007/s11136-007-9202-8.

QUESTIONNAIRE

“ QUALITE DE VIE LIEE A LA  
SANTE DES PATIENTS ATTEINTS  
DE LEUCEMIE MYELOÏDE  
CHRONIQUE EN FRANCE : UNE  
ENQUETE SUR INTERNET”

“QAVI-LMC”



**Madame, Monsieur,**

**❶ Voici quelques questions vous concernant :**

Quelle est votre année de naissance ? .....|\_|\_|\_|\_|

Vous êtes : ..... Un homme..... Une femme

En quelle année vous a-t '-on diagnostiqué la LMC ? .....|\_|\_|\_|\_|

Veillez cocher la phase de la LMC dans laquelle vous vous trouvez

actuellement :

- Phase chronique
- Phase accélérée
- Phase aigüe (aussi appelée blastique)
- Je ne sais pas

Avez-vous été hospitalisé(e) au cours des 3 derniers mois pour recevoir une chimiothérapie pour votre LMC ?.....  Non..... Oui

**❷ Nous sommes intéressés par les traitements que vous recevez actuellement pour votre LMC et par ceux que vous avez reçus par le passé.**

Etes-vous actuellement en cours de traitement pour votre LMC ?...  Non..... Oui

Si oui, veuillez répondre directement aux questions page suivante.

Si non, veuillez nous préciser la/les raison(s) pour la(es)quelle(s) vous ne prenez plus de traitement pour votre LMC :

- Je ne prends plus de traitement car je suis en "protocole d'arrêt de traitement" sous contrôle de mon hématologue
- Je ne prends plus de traitement car j'ai été greffé(e)
- Autre raison, merci de préciser : .....
- .....
- .....
- .....

Veillez cocher le nom du ou des traitements que vous prenez **actuellement** pour votre LMC ? Veillez aussi cocher le dosage indiqué sur la(es) boîte(s) et renseigner le nombre de comprimé(s) que vous prenez par jour.

*NB: si vous prenez un demi comprimé, merci d'écrire la valeur 0.5. De même si vous prenez un comprimé et demi, merci d'écrire la valeur 1.5 (etc..).*

Nom du médicament	Posologie	
	Dosage	Nombre de comprimés/jour
<input type="checkbox"/> Imatinib (GLIVEC® ou son générique)	<input type="checkbox"/> 400 mg <input type="checkbox"/> 100 mg	 ..... .....
<input type="checkbox"/> Dasatinib (SPRYCEL®)	<input type="checkbox"/> 140 mg <input type="checkbox"/> 100 mg <input type="checkbox"/> 70 mg <input type="checkbox"/> 50 mg <input type="checkbox"/> 20 mg	 ..... ..... ..... ..... .....
<input type="checkbox"/> Nilotinib (TASIGNA®)	<input type="checkbox"/> 200 mg <input type="checkbox"/> 150 mg	 ..... .....
<input type="checkbox"/> Bosutinib (BOSULIF®)	<input type="checkbox"/> 500 mg <input type="checkbox"/> 100 mg	 ..... .....
<input type="checkbox"/> Ponatinib (ICLUSIG®)	<input type="checkbox"/> 45 mg <input type="checkbox"/> 15 mg	 ..... .....
<input type="checkbox"/> Hydroxycarbamide (HYDREA®)	<input type="checkbox"/> 500 mg	 .....
<input type="checkbox"/> Interféron $\alpha$ , PEGASYS®, VIRAFERON®, VIRAFERONPEG®, ROFERON A®, INTRONA®, LAROFERON®)		
<input type="checkbox"/> Cytarabine ou ARA-C (ARACYTINE®)		



Nom du médicament	Posologie	
	Dosage	Nombre de comprimés/jour
<input type="checkbox"/> Omacetaxine		
<input type="checkbox"/> VIDAZA®		
<input type="checkbox"/> Autre(s) chimiothérapies	<i>Merci de préciser le(s) nom(s) (ex: protocole de chimiothérapie, nom des traitements) :</i> ..... ..... ..... ..... .....	
<input type="checkbox"/> Autre situation	<i>Merci de préciser :</i> ..... ..... ..... ..... .....	

Veillez cocher les noms des différents traitements que vous avez reçus **depuis le début de votre LMC** (y compris votre médicament actuel):

Nom du médicament
<input type="checkbox"/> Imatinib (GLIVEC® ou son générique ou STI571)
<input type="checkbox"/> Dasatinib (SPRYCEL® ou BMS-354825)
<input type="checkbox"/> Nilotinib (TASIGNA® ou AMN107)
<input type="checkbox"/> Bosutinib (BOSULIF® ou SKI 606)
<input type="checkbox"/> Ponatinib (ICLUSIG® ou AP24534)
<input type="checkbox"/> Interféron $\alpha$ (PEGASYS®, VIRAFERON®, VIRAFERONPEG®, ROFERON A®, INTRONA®, LAROFERON®)
<input type="checkbox"/> Cytarabine ou ARA C (ARACYTINE®)
<input type="checkbox"/> Hydroxycarbamide (HYDREA®)
<input type="checkbox"/> Greffe de moelle osseuse
<input type="checkbox"/> Autre(s) traitement(s) pour la LMC (ex : Omacétaxine, VIDAZA®, autre chimiothérapie ...) <i>Merci de préciser le(s) nom(s) :</i> ..... ..... ..... .....

Avez-vous eu une greffe de moelle osseuse pour votre LMC ?.....  Non..... Oui

Si oui, en quelle année avez-vous été greffé(e) ?.....|\_|\_|\_|\_|

### ③ Questionnaires concernant votre qualité de vie :



Veillez indiquer, pour chacune des rubriques suivantes, l'affirmation qui décrit le mieux votre état de santé aujourd'hui, en cochant la case appropriée.

#### **Mobilité**

Je n'ai aucun problème pour me déplacer à pied.....

J'ai des problèmes pour me déplacer à pied.....

Je suis obligée de rester alité(e) .....

#### **Autonomie de la personne**

Je n'ai aucun problème pour prendre soin de moi.....

J'ai des problèmes pour me laver ou m'habiller tout(e) seul(e).....

Je suis incapable de me laver ou de m'habiller tout(e) seul(e).....

**Activités courantes** (Exemples : travail, études, travaux domestiques, activités familiales ou loisirs)

Je n'ai aucun problème pour accomplir mes activités courantes.....

J'ai des problèmes pour accomplir mes activités courantes.....

Je suis incapable d'accomplir mes activités courantes.....

#### **Douleurs/gêne**

Je n'ai ni douleur ni gêne.....

J'ai des douleurs ou une gêne modérée(s)

.....

J'ai des douleurs ou une gêne extrême(s)

.....

#### **Anxiété/Dépression**

Je ne suis ni anxieux(se) ni déprimé(e) .....

Je suis modérément anxieux(se) ou déprimé(e) .....

Je suis extrêmement anxieux(se) ou déprimé(e) .....

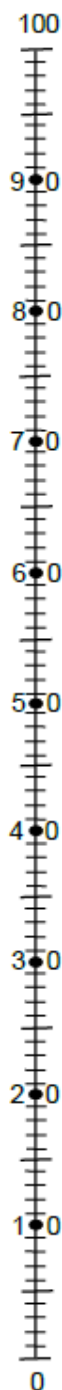
*NB : pour que ce questionnaire soit exploitable, il est très important que vous répondiez à toutes les questions.*

Pour vous aider à indiquer dans quelle mesure tel ou tel état de santé est bon ou mauvais, nous avons tracé une échelle graduée (comme celle d'un thermomètre) sur laquelle 100 correspond au meilleur état de santé que vous puissiez imaginer et 0 au pire état de santé que vous puissiez imaginer.

Nous aimerions que vous indiquiez sur cette échelle où vous situez votre état de santé aujourd'hui. Pour cela, veuillez tracer une ligne allant de l'encadré ci-dessous à l'endroit qui, sur l'échelle, correspond à votre état de santé aujourd'hui

**Votre état  
de santé  
aujourd'hui**

**Meilleur état de  
santé imaginable**



**Pire état de  
santé imaginable**



## EORTC QLQ-C30 (version 3)

Nous nous intéressons à vous et à votre santé. Répondez vous-même à toutes les questions en entourant le chiffre qui correspond le mieux à votre situation. Il n'y a pas de « bonne » ou de « mauvaise » réponse. Ces informations sont strictement confidentielles.

- |  |   |   |   |   |
|--|---|---|---|---|
| 1. Avez-vous des difficultés à faire certains efforts physiques pénibles comme porter un sac à provisions chargé ou une valise ? | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 2. Avez-vous des difficultés à faire une <u>longue</u> promenade ?   | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 3. Avez-vous des difficultés à faire un <u>petit</u> tour dehors ?   | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 4. Êtes-vous obligé(e) de rester au lit ou dans un fauteuil pendant la journée ?   | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 5. Avez-vous besoin d'aide pour manger, vous habiller, faire votre toilette ou aller aux toilettes ?                             | 1 | 2 | 3 | 4 |

- | <b>Au cours de la semaine passée :</b>   | <b>Pas du tout</b> | <b>Un peu</b> | <b>Assez</b> | <b>Beaucoup</b> |
|--|--------------------|---------------|--------------|-----------------|
| 6. Avez-vous été gêné(e) pour faire votre travail ou vos activités de tous les jours ? | 1                  | 2             | 3            | 4               |
| 7. Avez-vous été gêné(e) dans vos activités de loisirs ?                               | 1                  | 2             | 3            | 4               |
| 8. Avez-vous eu le souffle court ?   | 1                  | 2             | 3            | 4               |
| 9. Avez-vous ressenti de la douleur ?  | 1                  | 2             | 3            | 4               |
| 10. Avez-vous eu besoin de repos ?   | 1                  | 2             | 3            | 4               |
| 11. Avez-vous eu des difficultés à dormir ?  | 1                  | 2             | 3            | 4               |
| 12. Vous êtes-vous senti(e) faible ?   | 1                  | 2             | 3            | 4               |
| 13. Avez-vous manqué d'appétit ?   | 1                  | 2             | 3            | 4               |
| 14. Avez-vous eu des nausées (mal au coeur) ?  | 1                  | 2             | 3            | 4               |
| 15. Avez-vous vomi ?   | 1                  | 2             | 3            | 4               |

Passez à la page suivante S.V.P.

<b>Au cours de la semaine passée :</b>	<b>Pas du tout</b>	<b>Un peu</b>	<b>Assez</b>	<b>Beaucoup</b>
16. Avez-vous été constipé(e) ?	1	2	3	4
17. Avez-vous eu de la diarrhée ?	1	2	3	4
18. Étiez-vous fatigué(e) ?	1	2	3	4
19. Des douleurs ont-elles perturbé vos activités quotidiennes ?	1	2	3	4
20. Avez-vous eu des difficultés à vous concentrer sur certaines choses, par exemple, pour lire le journal ou regarder la télévision ?	1	2	3	4
21. Vous êtes-vous senti(e) tendu(e) ?	1	2	3	4
22. Vous êtes-vous fait du souci ?	1	2	3	4
23. Vous êtes-vous senti(e) irritable ?	1	2	3	4
24. Vous êtes-vous senti(e) déprimé(e) ?	1	2	3	4
25. Avez-vous eu des difficultés à vous souvenir de certaines choses ?	1	2	3	4
26. Votre état physique ou votre traitement médical vous ont-ils gêné(e) dans votre vie <u>familiale</u> ?	1	2	3	4
27. Votre état physique ou votre traitement médical vous ont-ils gêné(e) dans vos activités sociales (par exemple, sortir avec des amis, aller au cinéma... ) ?	1	2	3	4
28. Votre état physique ou votre traitement médical vous ont-ils causé des problèmes financiers ?	1	2	3	4

**Pour les questions suivantes, veuillez répondre en entourant le chiffre entre 1 et 7 qui s'applique le mieux à votre situation**

29. Comment évalueriez-vous votre état de santé au cours de la semaine passée

1            2            3            4            5            6            7

Très mauvais

Excellent

30. Comment évalueriez-vous votre qualité de vie au cours de la semaine passée

1            2            3            4            5            6            7

Très mauvaise

Excellente

*NB : pour que ce questionnaire soit exploitable, il est très important que vous répondiez à toutes les questions.*



## EORTC QLQ-CML24

Les patients rapportent parfois les symptômes ou problèmes suivants. Pourriez-vous indiquer, s'il vous plaît, si, au cours de la semaine passée, vous avez été affecté(e) par l'un de ces symptômes ou problèmes. Entourez, s'il vous plaît, le chiffre qui correspond le mieux à votre situation.

<b>Au cours de la semaine passée :</b>	<b>Pas du tout</b>	<b>Un peu</b>	<b>Assez</b>	<b>Beaucoup</b>
31. Avez-vous éprouvé des douleurs ou des crampes abdominales?	1	2	3	4
32. Avez-vous eu la bouche sèche?	1	2	3	4
33. Vous êtes-vous inquiété(e) de la variation de votre poids?	1	2	3	4
34. Avez-vous eu des problèmes de peau (p. ex. modifications de la couleur, démangeaisons, sécheresse ou desquamation)?	1	2	3	4
35. Avez-vous eu mal à la tête?	1	2	3	4
36. Avez-vous eu mal dans les muscles ou les articulations?	1	2	3	4
37. Avez-vous perdu vos cheveux?	1	2	3	4
38. Avez-vous transpiré de manière excessive?	1	2	3	4
39. Avez-vous eu des acidités ou des brûlures d'estomac?	1	2	3	4
40. Vous êtes-vous senti(e) somnolent(e)?	1	2	3	4
41. Avez-vous présenté un gonflement dans certaines parties de votre corps (p. ex. chevilles, jambes ou contours des yeux)?	1	2	3	4
42. Avez-vous dû uriner fréquemment?	1	2	3	4
43. Avez-vous eu des problèmes aux yeux (p. ex. brûlure, larmoiement, irritation ou sécheresse)?	1	2	3	4
44. Avez-vous eu des crampes musculaires?	1	2	3	4

Merci de passer à page suivante

<b>Au cours de la semaine passée :</b>	<b>Pas du tout</b>	<b>Un peu</b>	<b>Assez</b>	<b>Beaucoup</b>
45. Avez-vous eu des hauts et des bas sur le plan émotionnel?	1	2	3	4
46. Vous êtes-vous inquiété(e) de votre santé future?	1	2	3	4
47. Avez-vous eu des difficultés à réaliser vos activités quotidiennes parce que vous vous fatiguez facilement?	1	2	3	4
48. Avez-vous craint de faire une infection?	1	2	3	4
49. Avez-vous été insatisfait(e) de votre corps en raison de la maladie ou du traitement?	1	2	3	4
50. Dans quelle mesure votre traitement a-t-il été un poids pour vous?	1	2	3	4
51. Avez-vous eu besoin d'un soutien social (p. ex. famille, amis ou proches) pour suivre votre traitement ou faire face à la maladie?	1	2	3	4
52. Avez-vous été satisfait(e) des soins reçus?	1	2	3	4
53. Avez-vous été satisfait(e) de la quantité d'informations reçues (p. ex. sur votre maladie et son traitement)?	1	2	3	4
54. Avez-vous été satisfait(e) de la qualité de votre vie sociale (famille et/ou amis)?	1	2	3	4

*NB : pour que ce questionnaire soit exploitable, il est très important que vous répondiez à toutes les questions.*



## **7.6 Articles publiés et soumis issus de la thèse**

# Using healthcare claims data to analyze the prevalence of BCR-ABL-positive chronic myeloid leukemia in France: A nationwide population-based study

Stéphanie Foulon<sup>1,2,3</sup>  | Pascale Cony-Makhoul<sup>4,5</sup> | Agnès Guerci-Bresler<sup>5,6</sup> |  
 Marc Delord<sup>5,7</sup>  | Eric Solary<sup>8,9</sup> | Alain Monnereau<sup>10,11,12</sup> | Julia Bonastre<sup>1,2</sup> |  
 Pascale Tubert-Bitter<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Biostatistics Unit, Gustave Roussy, Villejuif, France

<sup>2</sup>CESP Centre for Research in Epidemiology and Population Health, INSERM U1018, Paris-Sud Univ, Villejuif, France

<sup>3</sup>B2PHI Biostatistics, Biomathematics, Pharmacoepidemiology and Infectious Diseases, Inserm U1181, UVSQ, Paris Saclay Univ, Villejuif, France

<sup>4</sup>Service d'Hématologie, CH Anecy Genevois, Pringy, France

<sup>5</sup>FiLMC Group, Institut Bergonié, Bordeaux, France

<sup>6</sup>Service d'Hématologie, CHRU Brabois, Vandoeuvre, France

<sup>7</sup>Institut Universitaire d'Hématologie, Université Paris-Diderot Paris7, Paris, France

<sup>8</sup>Department of Hematology, Gustave Roussy, Villejuif, France

<sup>9</sup>INSERM U1170, Villejuif, France

<sup>10</sup>University of Bordeaux, Inserm, Bordeaux Population Health Research Center, Team EPICENE, UMR 1219, Bordeaux, France

<sup>11</sup>Registre des Hémopathies Malignes de la Gironde, Institut Bergonié, Bordeaux, France

<sup>12</sup>French Network of Population-based Cancer Registries (FRANCIM), Toulouse, France

## Correspondence

Stéphanie Foulon, Service de biostatistique et d'épidémiologie, Gustave Roussy, 114 rue Edouard Vaillant 94805 Villejuif Cedex, France.

Email: stephanie.foulon@gustaveroussy.fr

## Funding information

This study was funded by the French National Agency for Research (ANR-10-IBHU-0001) and the French Institute for Public Health Research.

## Abstract

**Background:** Data on Chronic Myeloid Leukemia (CML) prevalence are scarce. Here we provide an estimation of the prevalence of CML in France for the year 2014 using French national health insurance data.

**Methods:** We selected patients claiming reimbursement for tyrosine kinase inhibitors (TKI) or with hospital discharge diagnoses for CML, BCR/ABL-positive or with full reimbursement of health care expenses for myeloid leukemia. We built an algorithm which we validated on a random sample of 100 potential CML patients by comparing the results obtained using the algorithm and the opinion of two hematologists who reviewed the patient demographics and sequence of care abstracted from claims data (internal validity). For external validity, we compared the number of incident CML patients identified using the algorithm with those recorded in French population-based cancer registries in departments covered by such a registry.

Julia Bonastre and Pascale Tubert-Bitter contributed equally to this work.

This is an open access article under the terms of the Creative Commons Attribution License, which permits use, distribution and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

© 2019 The Authors. *Cancer Medicine* published by John Wiley & Sons Ltd.

**Results:** We identified 10 789 prevalent CML patients in 2014, corresponding to a crude prevalence rate of 16.3 per 100 000 inhabitants [95% confidence interval (CI) 16.0-16.6]: 18.5 in men [18.0-19.0] and 14.2 in women [13.8-14.6]. The crude CML prevalence was less than 1.6 per 100 000 [1.2-2.0] under age 20, increasing to a maximum of 48.2 [45.4-51.2] at ages 75-79. It varied from 10.2 to 23.8 per 100 000 across French departments. The algorithm showed high internal and external validity. Concordance rate between the algorithm and the hematologists was 96%, and the numbers of incident CML patients identified using the algorithm and the registries were 162 and 150, respectively.

**Conclusion:** We built and validated an algorithm to identify CML patients in administrative healthcare databases. In addition to prevalence estimation, the algorithm could be used for future economic evaluations or pharmaco-epidemiological studies in this population.

#### KEYWORDS

cancer registries, chronic myeloid leukemia, epidemiology, insurance claims database, prevalence

## 1 | INTRODUCTION

Chronic Myeloid Leukemia (CML) is a myeloproliferative neoplasm whose age-adjusted annual incidence rate is around 1 per 100 000 person-years in European countries.<sup>1,2</sup> Since the introduction of tyrosine kinase inhibitors (TKI) in the early 2000s, the survival of patients with CML has improved dramatically.<sup>3-7</sup> As CML incidence increases with age, an aging population combined with an improvement in survival is expected to increase CML prevalence. Based on the estimations from 22 cancer registries in Europe, the prevalence of CML was estimated to be 5.6 per 100 000 in 2008.<sup>8</sup> In Sweden, CML prevalence was estimated at 5.7 per 100 000 in 2000 and 11 per 100 000 in 2012.<sup>4,9</sup> In the United States, the number of CML cases was estimated to be 70 000 in 2010, indicating a high prevalence of 22.6 per 100 000 inhabitants, with a predicted number of cases reaching 112 000 in 2020.<sup>10</sup> In France, a regional hospital-based evaluation of CML prevalence (Nord-Pas de Calais region) indicated an increase in CML prevalence from 5.8 to 10.4 per 100 000 inhabitants between 1998 and 2007.<sup>11</sup> In France, CML prevalence was recently modeled from 1960 to 2060 by using incidence rates from six French population-based cancer registries (corresponding to 11 departments and covering 14% of the French population). Scenarios combining projections of the French population and various hypotheses on the evolution of relative survival of CML patients were proposed. In the base case scenario, CML prevalence was estimated at 2.5 per 100 000 inhabitants before the 1980s, 6.4 in 2002, 13.7 in 2012, and 17.5 in 2018, with an anticipated plateau at 32 per 100 000 inhabitants in the 2060s.<sup>12</sup> These estimates of CML prevalence were obtained through a modeling exercise using data

on relative survival from other European countries. Modeling estimates of CML prevalence were consistent with the number of imatinib sales in 2004 and the regional estimate of CML prevalence in Nord-Pas de Calais until 2007. But since then, no recent data were available to validate modeling estimates.

Administrative healthcare databases are regularly used to assess the economic burden of diseases and to allocate resources both at the national and the regional level. More recently, these data sources have been extensively used in economic evaluation to estimate input parameters in cost-effectiveness studies. Similarly, administrative and claims data are used to estimate target populations and market shares for pricing and reimbursement of new medicines as well as postmarketing surveillance studies. In addition, administrative databases are relevant sources of data to conduct epidemiological studies worldwide.<sup>13-18</sup> In the present study, our objective was to build and validate an algorithm to assess the prevalence of CML at the nationwide level, using individual data from French national insurance databases. Our aim was also to make available an algorithm to identify CML patients in administrative healthcare databases that could be used for future economic evaluations or pharmaco-epidemiological studies in this patient population.

## 2 | PATIENTS AND METHODS

### 2.1 | Study design and data sources

We performed a cross-sectional study using data from the French national health insurance database linked with the national hospital discharge database.<sup>19-21</sup> These databases

contain individualized, anonymous, and comprehensive data on all healthcare reimbursements (including hospital stays coded with the International Classification of Diseases, 10th Revision (ICD-10) diagnosis codes, medications, general practitioner and specialist consultations, imaging and biological procedures and sick/disability leaves) and patient eligibility for full reimbursement of health care expenses related to specific costly or long-term diseases (LTD) also coded with ICD-10 codes. Claims data are gathered across nearly all French Health Insurance schemes, covering 98.8% of the population living in France (66.4 million inhabitants on 1 January 2015). Besides healthcare reimbursement data, demographic data are also available including the year of birth, gender, area of residence, and date of death. There was no requirement for ethics approval to be sought for this observational study, based on anonymous healthcare claims data.

## 2.2 | Algorithm to identify CML patients

### 2.2.1 | Selection of potential CML patients

For the 2006-2014 period, we selected from the French national health insurance databases: (a) all patients treated by TKI indicated in CML (imatinib, dasatinib, nilotinib, bosutinib or ponatinib) and/or (b) identified by the ICD-10 diagnosis code C92.1 (Chronic Myeloid Leukemia, BCR/ABL-positive) among hospital discharge diagnoses and/or (c) having requested full reimbursement of health care expenses for Myeloid Leukemia (ICD-10 diagnosis code C92). The latter criterion (ICD-10 diagnosis code C92 for Myeloid Leukemia) is coded only with three characters in the French national health insurance databases. It is therefore not specific for Chronic Myeloid Leukemia and patients with a very different disease such as Acute Myeloid Leukemia could also be selected using this ICD-10 code. However, at the time of the data extraction, we preferred not to be too restrictive in our selection criteria. Then, to refine this selection, we examined the sequence of care between 2006 and 2014 for 200 randomly selected individuals, using a standardized form (Figure S1). For each individual, this form presented demographic data and healthcare resource utilization.

### 2.2.2 | Algorithm building

Based on this thorough examination and clinical opinions, we built a claim-based algorithm to identify CML patients. Case definition was based on (a) identifying any TKI reimbursement associated with a hospitalization for CML or lasting  $\geq 2$  months and (b) excluding patients receiving TKIs for diseases other than CML including Philadelphia positive Acute Lymphoblastic Leukemia, Gastrointestinal Stromal Tumor, Graft versus Host Disease, Hyper Eosinophilic Syndrome and Stromal or other Connective Tissue Tumor. These differential

diagnoses were identified using discharge diagnoses, Long-Term Disease diagnoses and reimbursement of specific drugs (Figure S2). The SAS program of the algorithm is available upon request from the corresponding author.

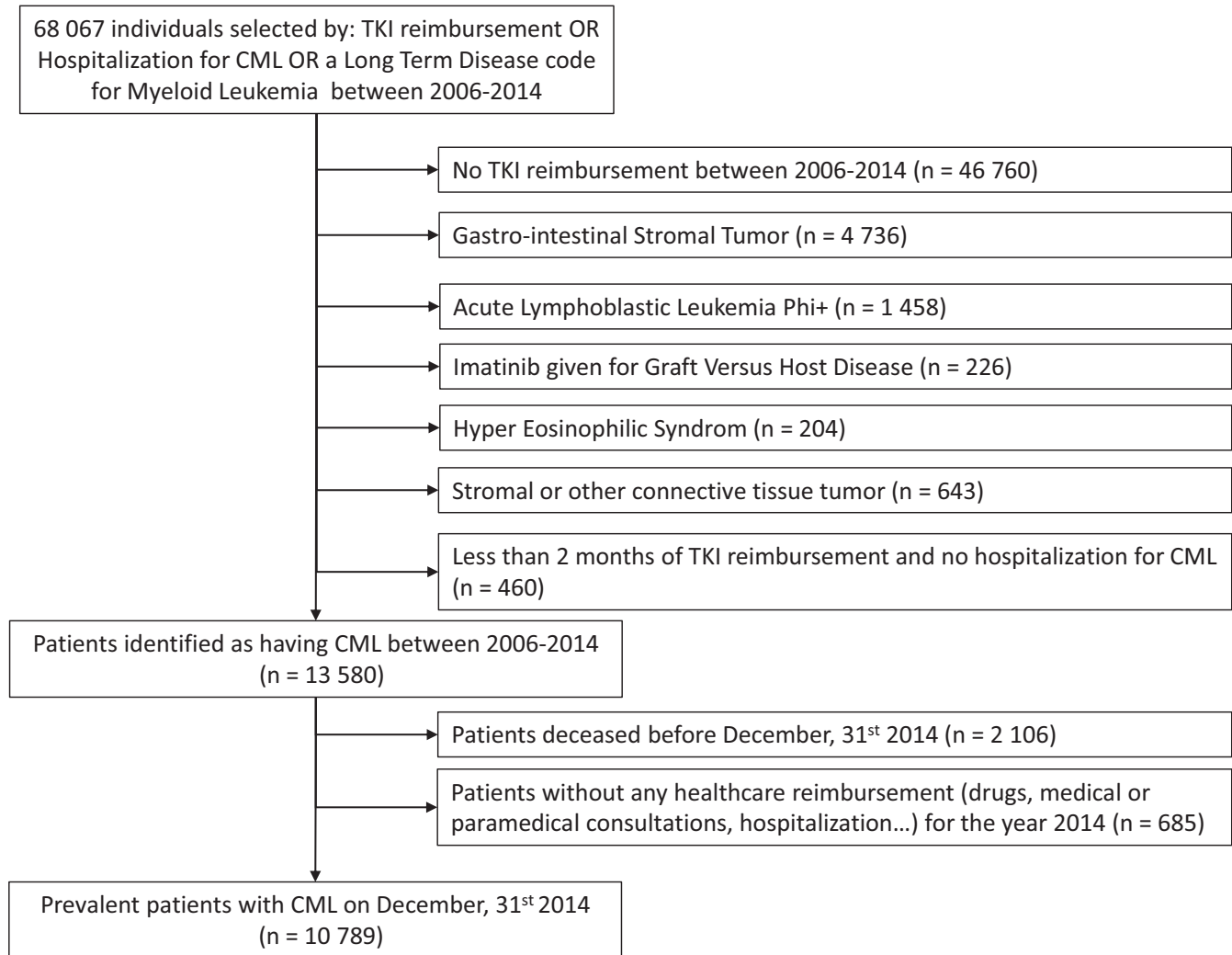
## 2.3 | CML prevalence

Prevalent CML cases were those identified using the algorithm described above, having at least one healthcare reimbursement during the year 2014 and still alive on 31 December 2014. The nationwide crude CML prevalence rate was defined as the number of prevalent CML patients divided by the number of people living in France on 1 January 2015 ([www.insee.fr](http://www.insee.fr))<sup>22</sup> and is provided with an exact Clopper-Pearson confidence interval.<sup>23</sup> The national CML prevalence rate was also standardized by gender and by 5-year age group to the 1976 European population, and the 1960 World population, to allow for international comparisons.<sup>24</sup> Both crude and standardized rates correspond to estimates of the complete prevalence of CML. Crude and standardized prevalence rates by department, using the department of residence of prevalent CML patients in 2014, were computed to explore geographical variations in CML prevalence in the French territory. The reference population for the standardization on gender and age was the general population residing in France on 1 January 2015.

## 2.4 | Algorithm validity

The internal validity of our algorithm was assessed from another random sample of 100 potential CML patients. We calculated the proportion of agreement between the result of the algorithm and the opinion of two expert hematologists from the FiLMC group. For each individual, hematologists reviewed the standardized patient form presenting patient demographics and sequence of care from claims data.

In addition, we performed an external validation of our algorithm using data from French cancer registries. We compared the number of incident CML cases (ie new CML cases) identified from the French national health insurance databases for 3 years from 2012 to 2014 with the number of incident CML cases (ICD-O-3 9875/3: Chronic myelogenous leukemia, BCR/ABL-positive) recorded in 18 French population-based cancer registries for the same years and the same geographical areas (covering 22% of the French population). In the French national health insurance databases, the index date for the diagnosis of CML was defined as the first date among the first date of TKI or hydroxycarbamide reimbursement, or the start date for full reimbursement of health care expenses for myeloid leukemia or the first date of hospitalization for CML. In a sensitivity analysis, the CML prevalence rate was adjusted using the results of external validation (cf. Supplementary). Statistical analyses were performed using SAS 9.3.



**FIGURE 1** Patient flow chart. Data were extracted from the French national health insurance databases for the period 2006-2014. TKI: Tyrosine Kinase Inhibitor, CML: Chronic Myeloid Leukemia

### 3 | RESULTS

#### 3.1 | Population study

68 067 individuals were selected from the French national health insurance databases using the selection criteria described in the methods section (paragraph 2.2.1). Applying the algorithm (paragraph 2.2.2) resulted in the identification of 10 789 patients with CML on 31 December 2014 (Figure 1). Forty-eight percent of these prevalent CML cases had the three selection criteria (TKI, hospitalization with a CML diagnosis code, full reimbursement of health care expenses for myeloid leukemia), 32% were treated by TKI and benefited from full reimbursement of health care expenses for myeloid leukemia, 9% had TKI and hospitalization with CML diagnosis code. Finally, 11% of the CML patients identified using the algorithm were captured by TKI reimbursement only. The median age [interquartile range] of the prevalent population of CML patients was 63 [51-73], with a slight male preponderance (55%).

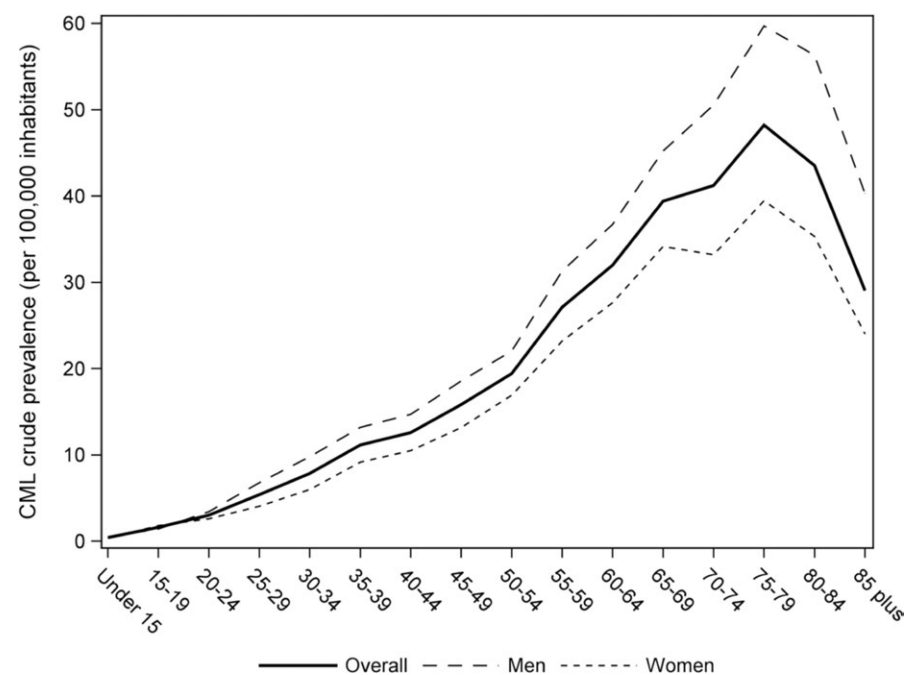
#### 3.2 | Estimation of CML prevalence

On 31 December 2014, the crude prevalence of CML was estimated at 16.3 per 100 000 inhabitants in France [95% confidence interval (CI) 16.0-16.6]. The crude prevalence of CML was 18.5 per 100 000 in men [95% CI 18.0-19.0] and 14.2 per 100,000 in women [95% CI 13.8-14.6]. To allow for international comparisons, standardized prevalence rates are shown in Table 1. CML prevalence increased with age (Figure 2 and Table S2). The crude prevalence of CML was less than 1.6 per 100 000 [95% CI 1.2-2.0] before 20, progressively increased to 19.4 [95% CI 18.1-20.8] at 50-54 years and reached a peak of 48.2 [95% CI 45.4-51.2] at 75-79 years. There was a preponderance of CML in men in all age groups except in younger age groups where prevalence was comparable between genders. The crude prevalence of CML varied from 10.2 to 23.8 per 100 000 inhabitants across all French departments (Figure 3). These variations of prevalence

**TABLE 1** Crude and standardized prevalence rates of CML in France, in 2014

	Overall	Men	Women
Number of prevalent CML patients on 31 December 2014	10 789	5931	4858
French population in 2014	66 226 643	32 076 965	34 149 678
Crude prevalence of CML per 100 000 inhabitants	16.3 [16.0-16.6]	18.5 [18.0-19.0]	14.2 [13.8-14.6]
Standardized prevalence rates per 100 000 (1960-World population)	10.0 [9.8-10.3]	11.7 [11.4-12.0]	8.4 [8.1-8.6]
Standardized prevalence rates per 100 000 (1976-European population)	13.3 [13.1-13.6]	15.6 [15.2-16.0]	11.1 [10.8-11.4]

Abbreviation: CML: Chronic Myeloid Leukemia.

**FIGURE 2** Age-specific and gender-specific crude CML prevalence rates in France in 2014. This figure represents the CML crude prevalence rate by age and sex of the population prevalent on 31 December 2014

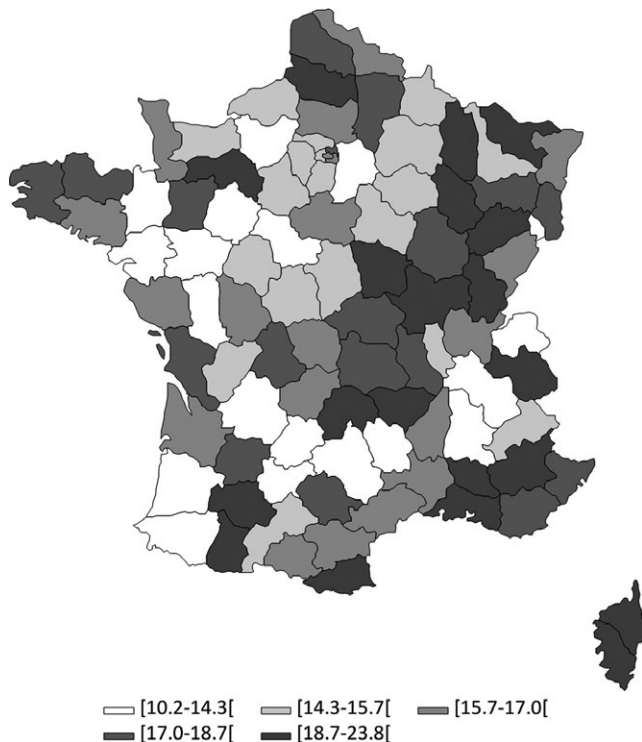
persisted to a lesser extent after standardization on gender and age (Table S1).

### 3.3 | Algorithm validation to identify CML patients

The comparison of the algorithm with the opinion of hematologists indicated a 96% concordance rate ( $N = 100$ ). According to the hematologists, the algorithm correctly identified 45 true CML patients and correctly excluded 51 false CML patients. However, the algorithm missed three patients who had less than 2 months of TKI reimbursement but were considered as CML patients by the hematologists, based on their sequence of care. Finally, the algorithm selected one false positive CML patient. This was a patient with reimbursement of imatinib for a short time period and missing

data for both hospitalization and eligibility status to full reimbursement of health care expenses for myeloid leukemia.

For the year 2014, the 18 population-based cancer registries from the Francim network identified 150 incident CML patients whereas the algorithm identified 162 new CML patients for the same areas. The median age [interquartile range] of the incident population of CML patients identified using the algorithm was 60 [46-71], with a slight male preponderance (57%). Considering the cancer registries as the gold standard, the algorithm overestimated the number of incident CML patients by 8% in 2014 compared to cancer registries. In 2013 and 2012, the algorithm overestimated the number of incident CML patients by 13% and 14% respectively. In a sensitivity analysis, we provide estimates adjusted using the results of the external validation. The adjusted crude CML prevalence rate was estimated at 15.1 per



**FIGURE 3** CML prevalence rates in 2014 by Department in France. CML: Chronic Myeloid Leukemia. These are crude estimates of CML prevalence per 100 000 inhabitants. Departments are those in which prevalent CML patients lived in 2014

100 000 [95% CI 14.8-15.4] in 2014: 17.1 per 100 000 in men [95% CI 16.7-17.6] and 13.2 per 100 000 in women [95% CI 12.8-13.5].

## 4 | DISCUSSION

Based on the French national health insurance databases, we estimated that the crude prevalence of CML in France was 16.3 per 100 000 inhabitants in 2014. The male preponderance, reported in incidence studies,<sup>2,8,25,26</sup> persisted when studying prevalence and was constant across the ages, except in younger age groups where prevalence was comparable between genders.

Using different sources of data and methodology, our results are consistent with the estimates from Delord et al which ranged from 13.7 per 100 000 inhabitants in 2012 to 17.5 in 2018.<sup>12</sup> CML prevalence estimated by Delord et al was obtained from projections of the French population, incidence rates from six French population-based cancer registries studies and hypotheses on the relative survival of CML patients, while we used individual data from the French national health insurance databases. Our results in 2014 are also consistent with the rising trend in the CML prevalence estimated by Corm et al in the French region Nord-Pas de Calais, from 5.8 per 100 000 inhabitants in

1997 to 10.4 in 2007.<sup>11</sup> Our CML prevalence estimate of 16.3 per 100 000 inhabitants in France in 2014 is between the Swedish estimate (11 per 100 000 inhabitants in 2012 and 14 per 100 000 in 2018)<sup>4,9</sup> and the US prevalence estimates (22.6 per 100 000 in 2010 and 33.5 per 100 000 in 2020).<sup>10</sup> These differences may reflect discrepancies in age distribution, leading to different incidence of CML but also differences in access to TKI with an impact on survival, and differences in methods. It is worth noting that the difference in CML prevalence between Sweden and United States is mainly related to quite different incidence rates (0.90 per 100 000 in Sweden and 1.75 per 100 000 in the United States), which may be due to a wider definition of CML used in the US SEER register or to real differences between the two countries. The increase in CML prevalence may lead physicians to modify their practices in order to care for an increasing number of patients and consider new modalities of follow-up such as clinical routine assessment by clinical nurses. Physicians will also have to adapt to the aging of this population, with a peak of prevalence at 75-79 years in our study, as elderly patients may be more sensitive to side effects of second generation TKIs.

There were variations in CML prevalence across the French territory, which cannot be only explained by differences in age and gender distribution of the population in the French departments (cf. crude and standardized CML prevalence by department Table S1). Data presented here correspond to the distribution of the prevalent CML patients in the departments in which they lived in 2014. These variations are unlikely to be explained by a different quality of data reporting across the departments because information on reimbursement of TKI, on which the algorithm mainly relies, is collected the same way across the French territory. Data regarding environmental exposures are not available in the National Health Insurance databases, precluding association studies using individual data for exposure and outcomes. However, our finding opens research prospects for geographical and ecologic studies.

The French national health insurance databases used in the present study have several advantages: (a) data are collected prospectively and are readily available to be analyzed, (b) the databases cover 98.8% of French population, hence avoiding selection bias and providing a large sample size, (c) data are available from 2006 onwards with no losses to follow-up. A key issue in studies using healthcare administrative databases is to develop and validate an algorithm that identifies patients with the highest accuracy. Different initiatives exist worldwide to encourage the building, validation and use of these algorithms, such as the review of algorithms used to detect various outcomes of interest within the Mini-Sentinel program in the US,<sup>27</sup> and the REDSIAM network in France.<sup>28</sup> Building such algorithms requires expertise in both the studied disease and the administrative databases used.

The analysis of the sequence of care of 200 randomly selected individuals by two expert hematologists using a standardized form was a major step in the building of the algorithm. Indeed, hematologists found a certain amount of miscoding of hematological diagnoses for hospital stays. For example, for a given patient, some hospital discharges were coded CML while it was obvious that the patient suffered from Chronic MyeloMonocytic Leukemia (CMML), another hematological malignancy, given the sequence of care of the patients (treatments, other hospital discharge coded CMML, prognosis...). For that reason, we based our algorithm on the reimbursement of TKIs rather than on hospitalizations with a CML diagnosis code.

To our knowledge, the rare previous studies on CML using healthcare administrative databases<sup>29-31</sup> chose TKI reimbursement combined with claims associated with diagnosis for CML (ICD-9 code: 205.1) to analyze patterns of TKI treatment and healthcare resources consumption without an attempt to quantify prevalence.

Our work has several strengths. Firstly, our algorithm was validated internally by two expert hematologists and externally by comparison with the number of incident CML patients recorded in 18 French population-based cancer registries in the same geographical areas. Secondly, our estimate of CML prevalence is based on individual data at the nationwide level. It also provides estimates of CML prevalence in different geographical areas across France using an identical method of measurement. It can allow comparisons and improve health policy decision-making. Finally, our algorithm could be used to reestimate the CML prevalence rate in France periodically. The algorithm could also be used or adapted in other countries to identify CML patients, provided those countries have databases containing reimbursement/dispensation of drugs data linked with medical discharge diagnosis databases.

Our study also has limitations. The first limitation was the frequent miscoding of hematological diagnoses for hospital stays, which explains why we based our algorithm on the reimbursement of TKIs rather than on hospitalizations with a CML diagnosis code. Hence, the algorithm is unable to identify three categories of true CML patients: (a) patients who have always been treated by interferon alone, (b) patients who have always received TKI in a clinical trial setting, the TKI being provided by the sponsor and thus not reimbursed by the National Health Insurance and (c) elderly patients who have been treated by cytoreductive chemotherapy only. The proportion of patients treated by interferon alone was estimated at 0.7% in a cross-sectional study on the management of first line CML patients in 2013 in France.<sup>32</sup> Regarding the patients who received TKIs in the setting of clinical trials, searching the EU Clinical Trials Register, we found 25 clinical trials starting between 2004 and 2014 in France in CML patients. Excluding trials in which the patients had to be previously

treated by TKI to be included in the trial, we estimated an upper range of 628 patients that could have been missed by the algorithm. Among those patients, several discontinued the trials and were thus identifiable by the algorithm if treated by a TKI outside the trial. In our internal validation, we identified three patients out of 100 who had not received TKI but were considered by the hematologists as possible CML patients given their whole sequences of care. These patients could correspond to the three different mentioned situations. Therefore, the impact of these limitations on the estimation of CML prevalence should be limited.

Secondly, we were unable to validate CML patients identified with our algorithm using medical records because data from the French national health insurance databases for research are anonymous. This difficulty was partially overcome through internal and external validations. However, for the same reason of anonymity, we were unable to perform an individual matching with the registries but we were able to compare total numbers of incident cases between the two sources of data. The algorithm slightly overestimated the number of incident CML patients (from 14% in 2012 to 8% in 2014). Non-CML patients receiving TKI for others diseases than the differential diagnoses already excluded by the algorithm may lead to this slight overestimation. As a sensitivity analysis, we provided adjusted CML prevalence estimates taking into account this possible overestimation. Lastly, the algorithm depends on the care pathway of CML in general and more specifically on the indications of prescription of TKI at the time when we built the algorithm. In the future, some patients in deep molecular remissions may opt for a controlled discontinuation of TKI therapy. They will no longer be treated (and thus identifiable) by TKI. However, before entering into a treatment discontinuation strategy, patients must be treated by TKI for at least 5 years<sup>33</sup> and are therefore identifiable by their TKI intake during this period. To continue to use the algorithm in the coming years, the observation period should be extended as much as possible and start before 2007, year of beginning of inclusion in the first French clinical trial (STIM1) assessing controlled discontinuation of TKI therapy. If new TKIs were to be commercialized, the algorithm should be adapted to take into account this change, by adding new drugs in the list of TKIs.

In conclusion, we built and validated an algorithm to identify CML patients in healthcare administrative databases. We estimated the crude CML prevalence in France at 16.3 per 100 000 inhabitants in 2014, using an innovative methodology based on data from the French national health insurance databases. The algorithm could enable periodical re-estimation of the CML prevalence rate in France and could be implemented in other countries using healthcare claims databases. The algorithm will also offer the opportunity to study



healthcare pathways and healthcare uses of French CML patients or to study the association between adverse events and CML treatments in the French national health insurance databases.

## ACKNOWLEDGMENTS

The authors would like to thank Annie Fourrier-Réglat and Catherine Lejeune for scientific expertise, Valérie Edel from the National Institute of Health Data for technical and regulatory advice regarding the data extraction request, Medhi Gabbas and Julien Brand from the French National Health Insurance for data extraction and Zoé Urhy who carried out the data extraction from the cancer registries.

## CONFLICT OF INTEREST

The authors indicate no potential conflicts of interest.

## DATA AVAILABILITY STATEMENT

The data underlying the findings cannot be made freely available because of legal restrictions. Data used for the present study come from the French National Health Insurance databases and include an important number of variables, that, when combined the ones to the others, can lead to re-identifying subjects, and then collecting health information on these persons. This is why the French Data Protection Authority (CNIL) forbids us to make such data freely available. Access to the raw data of the French National Health Insurance must be requested from the National Institute of Health Data (<https://www.indsante.fr/>).

## ORCID

Stéphanie Foulon  <https://orcid.org/0000-0002-0213-0736>

Marc Delord  <https://orcid.org/0000-0002-0455-6749>

## REFERENCES

1. Le Guyader-Peyrou S, Belot A, Maynadié M, et al. Cancer incidence in France over the 1980–2012 period: hematological malignancies. *Rev Epidemiol Sante Publique*. 2016;64(2):103–112. <https://doi.org/10.1016/j.respe.2015.12.017>.
2. Höglund M, Sandin F, Simonsson B. Epidemiology of chronic myeloid leukaemia: an update. *Ann Hematol*. 2015;94(Suppl 2):S241–247. <https://doi.org/10.1007/s00277-015-2314-2>.
3. Apperley JF. Chronic myeloid leukaemia. *Lancet Lond Engl*. 2015;385(9976):1447–1459. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)62120-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)62120-0).
4. Gunnarsson N, Sandin F, Höglund M, et al. Population-based assessment of chronic myeloid leukemia in Sweden: striking increase in survival and prevalence. *Eur J Haematol*. 2016;97(4):387–392. <https://doi.org/10.1111/ejh.12743>.
5. De Angelis R, Sant M, Coleman MP, et al. Cancer survival in Europe 1999–2007 by country and age: results of EURO CARE–5—a population-based study. *Lancet Oncol*. 2014;15(1):23–34. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(13\)70546-1](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(13)70546-1).
6. Sant M, Minicozzi P, Mounier M, et al. Survival for haematological malignancies in Europe between 1997 and 2008 by region and age: results of EURO CARE–5, a population-based study. *Lancet Oncol*. 2014;15(9):931–942. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(14\)70282-7](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(14)70282-7).
7. Monnereau A, Uhry Z, Bossard N, et al. Survie Des Personnes Atteintes de Cancer En France Métropolitaine, 1989–2013. Partie 2 - Hémopathies Malignes. *Saint-Maurice: Institut de veille sanitaire*. 2016;144.
8. Visser O, Trama A, Maynadié M, et al. Incidence, survival and prevalence of myeloid malignancies in Europe. *Eur J Cancer Oxf Engl 1990*. 2012;48(17):3257–3266. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2012.05.024>.
9. Ohm L, Lundqvist A, Dickman P, et al. Real-world cost-effectiveness in chronic myeloid leukemia: the price of success during four decades of development from non-targeted treatment to imatinib. *Leuk Lymphoma*. 2014;1–7. <https://doi.org/10.3109/10428194.2014.953141>
10. Huang X, Cortes J, Kantarjian H. Estimations of the increasing prevalence and plateau prevalence of chronic myeloid leukemia in the era of tyrosine kinase inhibitor therapy. *Cancer*. 2012;118(12):3123–3127. <https://doi.org/10.1002/cncr.26679>.
11. Corm S, Micol J, Leroyer A, et al. Kinetic of chronic myeloid leukaemia (CML) prevalence in Northern France since the introduction of imatinib. *J Clin Oncol*. 2008;26(15\_suppl):7088–7088.
12. Delord M, Foulon S, Cayuela J-M, Rousselot P, Bonastre J. The rising prevalence of chronic myeloid leukemia in France. *Leuk Res*. 2018;69:94–99. <https://doi.org/10.1016/j.leukres.2018.04.008>.
13. Gavriellov-Yusim N, Friger M. Use of administrative medical databases in population-based research. *J Epidemiol Community Health*. 2014;68(3):283–287. <https://doi.org/10.1136/jech-2013-202744>.
14. Wiréhn A-BE, Karlsson HM, Carstensen JM. Estimating disease prevalence using a population-based administrative healthcare database. *Scand J Public Health*. 2007;35(4):424–431. <https://doi.org/10.1080/14034940701195230>.
15. Paller AS, Singh R, Cloutier M, et al. Prevalence of psoriasis in children and adolescents in the United States: a claims-based analysis. *J Drugs Dermatol*. 2018;17(2):187–194.
16. Raghu G, Chen S-Y, Yeh W-S, et al. Idiopathic pulmonary fibrosis in US Medicare beneficiaries aged 65 years and older: incidence, prevalence, and survival, 2001–11. *Lancet Respir Med*. 2014;2(7):566–572. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(14\)70101-8](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(14)70101-8).
17. Foulon S, Maura G, Dalichampt M, et al. Prevalence and mortality of patients with multiple sclerosis in France in 2012: a study based on French health insurance data. *J Neurol*. 2017;264(6):1185–1192. <https://doi.org/10.1007/s00415-017-8513-0>.
18. Blin P, Dureau-Pournin C, Foubert-Samier A, et al. Parkinson's disease incidence and prevalence assessment in France using the national healthcare insurance database. *Eur J Neurol*. 2015;22(3):464–471. <https://doi.org/10.1111/ene.12592>.
19. Moulis G, Lapeyre-Mestre M, Palmaro A, Pugnet G, Montastruc J-L, Sailler L. French health insurance databases: what interest for medical research? *Rev Médecine Interne Fondée Par Société Natl Française Médecine Interne*. 2015;36(6):411–417. <https://doi.org/10.1016/j.revmed.2014.11.009>.

20. Tuppin P, Rudant J, Constantinou P, et al. Value of a national administrative database to guide public decisions: from the système national d'information interrégimes de l'Assurance Maladie (SNIIRAM) to the système national des données de santé (SNDS) in France. *Rev Epidemiol Sante Publique*. 2017;65(Suppl 4):S149-S167. <https://doi.org/10.1016/j.respe.2017.05.004>.
21. Bezin J, Duong M, Lassalle R, et al. The national healthcare system claims databases in France, SNIIRAM and EGB: powerful tools for pharmacoepidemiology. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2017;26(8):954-962. <https://doi.org/10.1002/pds.4233>.
22. Estimation de la population au 1<sup>er</sup> janvier | Insee. 2015. <https://www.insee.fr/fr/statistiques/1893198>. Accessed August 17, 2018.
23. Clopper C, Pearson ES. The use of confidence or fiducial limits illustrated in the case of the binomial. *Biometrika*. 1934;26:404-413. <https://doi.org/10.1093/biomet/26.4.404>.
24. ISD Services | Geography, Population and Deprivation Analytical Support Team | Population | Standard Populations | ISD Scotland. <http://isdscotland.org/Products-and-Services/GPD-Support/Population/Standard-Populations>. Accessed September 4, 2018.
25. Penot A, Preux P-M, Le Guyader S, et al. Incidence of chronic myeloid leukemia and patient survival: results of five French population-based cancer registries 1980-2009. *Leuk Lymphoma*. 2015;1-7. <https://doi.org/10.3109/10428194.2014.974046>
26. Monnereau A, Remontet L, Maynadié M, et al. Estimation nationale de l'incidence des cancers en France entre 1980 et 2012. Partie 2 - Hémopathies malignes. *Inst Veille Sanit*. 2013:88.
27. Carnahan RM, Moores KG. Mini-Sentinel's systematic reviews of validated methods for identifying health outcomes using administrative and claims data: methods and lessons learned. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2012;21(Suppl 1):82-89. <https://doi.org/10.1002/pds.2321>.
28. Goldberg M, Carton M, Doussin A, et al. The REDSIAM network. *Rev Epidemiol Sante Publique*. 2017;65(Suppl 4):S144-S148. <https://doi.org/10.1016/j.respe.2017.06.001>.
29. Chang C-S, Yang Y-H, Hsu C-N, Lin M-T. Trends in the treatment changes and medication persistence of chronic myeloid leukemia in Taiwan from 1997 to 2007: a longitudinal population database analysis. *BMC Health Serv Res*. 2012;12:359. <https://doi.org/10.1186/1472-6963-12-359>.
30. Henk HJ, Woloj M, Shapiro M, Whiteley J. Real-world analysis of tyrosine kinase inhibitor treatment patterns among patients with chronic myeloid leukemia in the United States. *Clin Ther*. 2015;37(1):124-133. <https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2014.10.019>.
31. Stenehjem DD, Albright F, Kuo K-L, et al. Response monitoring, tolerability, and effectiveness of imatinib treatment for chronic myeloid leukemia in a retrospective research database. *J Natl Compr Cancer Netw*. 2014;12(8):1113-1121.
32. Etienne G, Huguet F, Guerci-Bresler A, et al. Impact of ELN recommendations in the management of first-line treated chronic myeloid leukaemia patients: a French cross-sectional study. *Br J Haematol*. 2016;174(1):71-80. <https://doi.org/10.1111/bjh.14022>.
33. Mahon F-X. Treatment-free remission in CML: who, how, and why? *Hematol Am Soc Hematol Educ Program*. 2017;2017(1):102-109. <https://doi.org/10.1182/asheducation-2017.1.102>.

## SUPPORTING INFORMATION

Additional supporting information may be found online in the Supporting Information section at the end of the article.

**How to cite this article:** Foulon S, Cony-Makhoul P, Guerci-Bresler A, et al. Using healthcare claims data to analyze the prevalence of BCR-ABL-positive chronic myeloid leukemia in France: A nationwide population-based study. *Cancer Med*. 2019;00:1-9. <https://doi.org/10.1002/cam4.2200>

**Article soumis à Value in health**

**Health state utility and quality of life measures in patients with chronic myeloid leukemia in France**

Foulon S<sup>1,2,3</sup>, Cony-Makhoul P<sup>4,5</sup>, Guerci-Bresler A<sup>5,6</sup>, Daban M<sup>7</sup>, Kapso R<sup>1,2</sup>, Tubert-Bitter P<sup>3,a</sup>, Bonastre J<sup>1,2,a</sup>

<sup>1</sup> Biostatistics Unit, Gustave Roussy, Villejuif, France

<sup>2</sup> CESP Centre for Research in Epidemiology and Population Health, INSERM U1018, Paris-Sud Univ, Villejuif, France

<sup>3</sup> B2PHI Biostatistics, Biomathematics, Pharmacoepidemiology and Infectious Diseases, Inserm U1181, UVSQ, Paris Saclay Univ, Villejuif, France

<sup>4</sup> Service d'Hématologie, CH Annecy Genevois, Pringy, France

<sup>5</sup> FiLMC Group, Institut Bergonié, Bordeaux, France

<sup>6</sup> Service d'Hématologie, CHRU Brabois, Vandoeuvre, France

<sup>7</sup> LMC France, Marseille, France

<sup>a</sup> JB and PTB contributed equally to this work

**Running head:** Health-related quality of life and utility measures in chronic myeloid leukemia

**Acknowledgments:**

The authors would like to thank French patients' association "LMC France", the investigators and clinical research associates of the FiLMC group for relaying the survey to their patients (Laurence Legros, Françoise Huguet, Carole Colin Gil, Philippe Rousselot, Franck Nicolini, Lydia Roy, Sandra Malak, François Xavier Gros, Marc Berger, Alix Courouau, Gian-Matteo Pica, Eric Jourdan, Aude Charbonnier, François-Xavier Mahon, Hyacinthe Johnson-Ansah).

The authors would like to thank the French National Agency for Research (ANR-10-IBHU-0001) and the French Institute for Public Health Research (IRESP) for financial support.

**ABSTRACT**

**Objectives:** Tyrosine kinase inhibitors (TKIs) have dramatically improved the prognosis of chronic myeloid leukemia (CML). We aimed to assess quality of life (QoL) and health state utility in French patients with CML in real-life setting, to study the determinants of utility score and to compare health-related quality of life values to general population norms.

**Methods:** We conducted a cross-sectional study in 412 patients with CML. Data were collected by electronic survey. Three patient-reported outcomes questionnaires were used: EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-CML24 and EuroQol EQ-5D-3L. Health state utility values were computed using the French value set. We computed deviations from reference norms from the general population. We studied the determinants of health utility score using multiple regression models.

**Results:** The mean utility score (SD) was 0.72 (0.25) in chronic phase and 0.84 (0.21) in treatment-free remission, with marked variations by gender. Patients with CML had a moderate deviation from reference norm of -0.15 in average (SD: 0.25). In terms of QoL, social functioning, role functioning, and cognitive functioning were notably impacted with a mean difference of -16.0, -13.1 and -11.7 respectively. Fatigue, dyspnea and pain were the symptoms with the highest deviation from general population norms (mean difference of 20.6, 14.0 and 8.3 respectively). In the multiple regression analysis, fatigue was the most important independent predictor of the utility score.

**Conclusions:** Despite a very good disease control achieved with TKIs, QoL in patients with CML is notably altered. The utility scores deteriorate with CML symptoms.

**Keywords:** Chronic myeloid leukemia, quality of life, utility, patient-reported outcomes, EQ-5D-3L, EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-CML24, electronic survey

## INTRODUCTION

Chronic myeloid leukemia (CML) is a myeloproliferative neoplasm progressing without treatment from a most often asymptomatic chronic phase to an accelerated phase and lastly to an acute leukemia so called blastic phase.<sup>1</sup> It is a rare disease with an age-adjusted annual incidence rate around 1 per 100 000 person-years in European countries<sup>2,3</sup> and a prevalence rate estimated at 16.3 per 100 000 inhabitants in France.<sup>4</sup> In the last two decades, imatinib the first tyrosine kinase inhibitor (TKI), approved in CML followed by subsequent generations of TKIs (dasatinib, nilotinib, bosutinib and ponatinib) has dramatically improved the prognosis of the disease. In patients treated with imatinib who achieve complete cytogenetic response, overall survival is similar to that of the general population.<sup>5</sup> Even more dramatically, patients having achieved sustained deep molecular response after several years of treatment can safely stop treatment with no evidence of relapse.<sup>6,7</sup> Second generation of TKIs approved in frontline treatment improve the depth and speed of response but without survival benefit.<sup>8</sup> Because of prolonged durations of treatment and high treatment costs, it is a major issue to evaluate the value-for-money of these drugs. Patient reported outcomes (PROs) data are needed to investigate if/how this chronic condition affects the daily life of patients and to assess health state utility values which will be useful for future economic evaluations.

Only a few studies have evaluated health utility scores in patients with CML (Supplementary Table S1). Three studies estimated health state utility values using the EQ-5D-3L questionnaire administered to patients with CML enrolled in clinical trials<sup>9-11</sup>, i.e. in experimental conditions. Szabo et al conducted a multinational study to estimate time trade-off preference values for seven health states characterizing CML course (combining disease phase, response and severe adverse events) in 353 subjects from the general population (103 in Canada, 74 in the United States, 97 in the UK and 79 in Australia).<sup>12</sup> Similarly, Guest et al conducted two successive studies from randomly selected members of the general population in the UK (241 and 235 subjects respectively). They assessed four different health states in each study (untreated, hematologic response, cytogenetic response and molecular response in the first study<sup>13</sup> and treatment-free remission, complete molecular response, molecular response, reappearance of detectable disease for the second study<sup>14</sup>). Unfortunately, in these studies using direct elicitation methods, patients had not validated the content of health states. In addition, since the first studies were published<sup>9,12</sup>, new treatments have been approved and accelerated and blastic phases have almost disappeared. Finally, none of these studies investigated the demographic and clinical factors that may influence the utility score.

Our objective was to assess quality of life (QoL) and health utility scores in patients with CML in real-life setting in France, to study the determinants of utility and to compare health-related quality of life values to general population norms.

## **METHODS**

### **Study design and patients**

This was a prospective web-based survey directed to patients with CML via the French patients' association "LMC France" which contacted patients with CML in 2018 through its website, social media and e-mail. Information on the existence of this web-based survey was also given in clinics by hematologists from the French FiLMC group to patients in advanced phase. Those patients could participate to the web-based survey or fulfill an identical questionnaire provided in a pen-and-paper version. The study questionnaire included demographics, medical data regarding CML, current and past CML treatments and three PRO's including both generic and specific instruments: EuroQoL EQ-5D-3L<sup>15</sup>, EORTC QLQ-C30<sup>16</sup> and EORTC QLQ-CML-24<sup>17</sup>. The number of treatment lines was approximated by the number of different TKI received. The study protocol was approved by the French ethics committee *Comité de Protection des Personnes Ile de France 7*.

### **PROs and instruments**

#### ***EuroQoL EQ-5D-3L***

The EQ-5D-3L is a 5-item, validated generic instrument designed to describe and value the collective preferences (utility) for various health states.<sup>15</sup> The EQ-5D-3L consists of five questions, each representing a health dimension (mobility, self-care, usual activities, pain/discomfort, and anxiety/depression). For each dimension, the respondent indicates one of three levels of functioning (no problems, moderate problems, or severe problems) leading to 243 (3<sup>5</sup>) possible health states. Some severe health states may be considered as worse than being dead and the utility score is, in this case, negative. We used the French value set to calculate utility scores from the EQ-5D questionnaires collected in our patient population.<sup>18</sup> Patients were also asked to rate their overall perception of health on the EQ-5D-3L Visual Analog Scale (EQ-VAS), which ranges from 0 (worst imaginable health state) to 100 (best imaginable health state).

#### ***EORTC QLQ-C30 and EORTC QLQ-CML-24***

We used the French version of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30 (EORTC QLQ-C30)<sup>16</sup> and EORTC Quality of Life module for patients with Chronic Myeloid Leukemia QLQ-CML24<sup>17</sup>. The QLQ-C30 is a

self-reported questionnaire whose validity and test-retest reliability have been demonstrated in several studies. The QLQ-C30 consists of 30 items and includes five functioning scales (Physical, Role, Emotional, Social, and Cognitive), 3 symptom scales (fatigue, nausea/vomiting, and pain), a global health status/QoL scale, and 6 single items (dyspnea, insomnia, appetite loss, constipation, diarrhea, and financial difficulties).

The QLQ-CML24 questionnaire is a module developed to assess the quality of life in patients with CML. It includes 24 items corresponding to two functioning scales (satisfaction with care and information received, satisfaction with social life) and four symptom scales/items (burden of symptoms, impact on worry/mood, impact on daily life and body image problems). The scores of the QLQ-C30 and QLQ-CML24 items were linearly transformed to 0-100 scales. For functioning scales and global health status/QoL scales, higher scores correspond to better levels of functioning. For symptom scales, higher scores represent higher levels of symptoms or problems.

#### ***Comparison to general population norms***

We used French population-based norm reference values for the EQ-5D-3L questionnaire<sup>19</sup> and recently published reference values for the EORTC QLQ-C30 questionnaire<sup>20</sup> to compare utility and QoL scores in patients with CML to the general population. Deviation from reference norms for the EQ-5D-3L index were calculated by subtracting the mean utility score (by age group and gender) of the general population from the utility score of patients with CML. Negative values indicate worse health than counterparts from the general population. A similar methodology was applied for the EORTC QLQ-C30 questionnaire. For functioning scales, a negative value indicates that patients with CML have worse functioning scores than general population. For symptom scales, a positive value indicates patients with CML have more symptoms than general population.

#### **Statistical analysis**

Mean and standard deviation (SD) as well as median and interquartile range were calculated for utility score, EQ-VAS score and QoL scores. We evaluated demographic and clinical factors associated with the utility score using non-parametric Kruskal–Wallis or Wilcoxon test for categorical variables and computed Spearman correlation coefficient for quantitative variables. Then, we used multiple regression models. In the first model, we included demographic and clinical variables collected in the questionnaire as potential predictors of the utility scores. In the second model, we also added in the model the symptom scores and the functioning scores from the QLQ-C30 and QLQ-CML24 questionnaires to investigate whether the utility score could capture to some extent the impact of symptoms. We did not

include in the model QLQ-C30 or QLQ-CML24 functioning scales that are already included in the EQ-5D-3L items (e.g physical functioning, role functioning...). For each dimension of the QLQ-C30 questionnaire, the difference of scores between patients with CML and the general population norm was graphically represented using boxplots. Statistical analyses were performed using SAS 9.4. All tests were two-sided with  $p \leq 0.05$  for statistical significance.

## **RESULTS**

### **Study population**

Among the 412 patients with CML who participated in the survey from April to November 2018, 383 patients were evaluable and data were complete for 350 patients (Supplementary Figure S1). The questionnaire was almost exclusively completed online. Participants were mainly women (59.6%) with a median age [interquartile range] of 52 years [40-62]. Participants were surveyed at a median of 3.0 years after diagnosis. Ninety-two percent of patients were in chronic phase and 7.3% were in treatment-free remission (Table 1). Only 3 patients were in accelerated phase and 1 patient in blastic phase. Fifty-nine percent of patients had received one treatment line for CML, 26.4% two treatment lines and 14.9% three treatment lines or more. Imatinib was the main current treatment (41.7%) followed by nilotinib (23.6%) and dasatinib (18.4%). Nine participants (2.3%) had had a bone marrow transplant.

### **Descriptive results and comparison with population norms**

#### ***EuroQol EQ-5D-3L***

Overall, the mean utility score was 0.73 (standard deviation SD: 0.25) ranging from -0.3 to 1.0, with a median score of 0.80 (interquartile range: 0.64 – 0.89). Distributions of both the utility and VAS scores of the study population were negatively skewed (Fig. 1A and 1B); Spearman correlation between utility and VAS scores was 0.54 suggesting moderate convergence between the 2 measures. Of the five EQ-5D-3L domains, problems ('some problems' or 'extreme problems') were most frequently reported for pain/discomfort (72 %) followed by anxiety/ depression (61 %), usual activities (36 %), mobility (18 %), and self-care (4%) (Fig. 1C). Compared with population norms, patients with CML had a moderate deviation from reference norm of -0.15 in average (SD: 0.25) with respect to the general population of the same age and sex group.

#### ***EORTC QLQ-C30 and CML-24***

Scores for the functioning and symptoms scales of the QLQ-C30 questionnaire and the CML-24 scales are shown in Table 2. The dimensions of QoL that were the most affected in patients



with CML compared to the general population of same age and sex were social functioning, role functioning, and cognitive functioning with a mean difference of -16.0, -13.1 and -11.7 respectively (Figure 2 and supplementary Table S2). Fatigue, dyspnea and pain were the symptoms with the highest deviation from general population norms (mean difference of 20.6, 14.0 and 8.3 respectively). Diarrhea score was higher in patients with CML than in general population (mean difference 15.6) but this difference was limited to patients treated by bosutinib and, to a lesser extent by imatinib. Interestingly, the perception of patients with CML of their global health status was similar to that of the general population (mean difference: 0.8, SD: 19.7) while many of their functioning and symptoms scores were worse than in the general population.

#### ***Correlation of global QoL and utility:***

Spearman's correlation was performed to assess the relationship between utility and global health status. There was a positive correlation between utility and global health status ( $\rho_s=0.63$ ).

#### **Determinants of the utility score**

The utility score varied according to the phase of the disease ( $p=0.005$ ). The mean utility score (SD) was 0.72 (0.25) in chronic phase, 0.84 (0.21) in treatment-free remission and 0.77 (0.15) in advanced (accelerated/blastic) phase but this latter phase concerned only 4 patients. The mean utility score was on average 0.10 points lower for women than for men (0.79 vs 0.69,  $p<0.0001$ ) as shown in Table 3. It decreased with the number of treatment lines received from 0.77 in patients having received only one line to 0.59 in patients with four or more treatment lines ( $p=0.014$ ). Within the chronic phase, mean utility scores are presented according to the line of treatment in the supplementary Table S3. The mean utility score differed according to the current treatment ( $p=0.003$ ). Patients receiving no treatment (likely to correspond to patients in treatment-free remission) were the one with the higher utility score of 0.82 (except patients treated by ponatinib but whose estimate was based only on seven patients) while patients treated by bosutinib had the lowest utility score (mean utility: 0.61). Age and time from diagnosis were not associated with the utility score (Table 3).

In the multiple regression analysis, model 1 including only the demographic and medical variables yielded similar results than the univariate analysis, although the association between utility score and the current CML treatment was less pronounced after adjustment on other clinical variables such as the number of treatment lines (Table 4). However, model 1 explained only 13.9% of the variance of the utility score. In model 2, including several scales/items of the QLQ-C30 and QLQ-CML24, fatigue was the most important independent

predictor of the utility score ( $p < 0.0001$ , Table 4). The burden of symptoms scale, which is based on main treatments side effects, was also a significant predictor of the utility score ( $p = 0.003$ ), as well as dyspnea ( $p = 0.030$ ) and financial difficulties ( $p = 0.033$ ). Of note that excluding 4 patients in advanced phases and of 2 patients under unusual “Other treatments”, yielded the same results (Supplementary Table S4)

Utility decrement associated with a 1-point increase on the fatigue scale was  $-0.00269$ . Dividing the fatigue score into quintiles ([0-23], [24-34], [35-56], [57-78], [79-100]), the mean utility score was 0.9, 0.8, 0.8, 0.6, 0.4 respectively. Model 2 explained a higher proportion (50.2%) of the variance of the utility score compared to model 1. Surprisingly, gender, number of treatment lines and current CML treatment were no longer associated with the utility score. Those three clinical variables were significantly associated with the fatigue score. Women reported higher mean fatigue score than men (56.3 versus 42.3,  $p < 0.0001$ ). The mean fatigue score increased with the number of lines received ( $p$ -value= $0.002$ ). It varied from 39.3 in patients not receiving treatment to 60.3 in patients receiving dasatinib (Supplementary Table S5).

## **DISCUSSION**

This observational study evaluated the health-related QoL and health state utility values in a large sample of patients with CML in France using three standardized PROs questionnaires. The mean utility score (SD) was 0.72 (0.25) in chronic phase (any treatment line combined) and 0.84 (0.21) in treatment-free remission. Patients with CML had lower global QoL and utility scores than the general population. Regarding health state utility value, deviation from population norms was moderate amounting to  $-0.15$  (SD: 0.25) in average. Regarding QoL, social functioning, role functioning, and cognitive functioning were impacted in patients with CML compared to general population norms with a mean difference of  $-16.0$ ,  $-13.1$  and  $-11.7$  respectively. Fatigue, dyspnea and pain were the symptoms with the highest deviation from general population norms (mean difference of 20.6, 14.0 and 8.3 respectively). Our study shows that despite a very good disease control obtained by treatment with TKIs, quality of life of patients with CML is notably altered with a real burden of symptoms.

The mean utility score for patients in first line chronic phase was estimated at 0.76 in our study which was close to the mean utility values of 0.80 in newly diagnosed CML patients in the SPIRIT2 trial.<sup>11</sup> In our study, the mean utility value in second line chronic phase (0.68) was also consistent with the mean utility values of a hospital-based Thai study in chronic

phase CML patients refractory to a first line with imatinib (mean utility value of 0.647, 0.749 and 0.810 for patients receiving high dose imatinib, dasatinib and nilotinib respectively).<sup>21</sup> Not surprisingly, our estimate was notably lower than estimates derived from studies which used direct elicitation techniques in respondents from the general population (Supplementary Table S1).<sup>12-14</sup> Indeed, Arnold et al.<sup>22</sup> showed in a systematic review of studies providing both direct (time trade off, standard gamble) and indirect (EQ5D...) utility estimates that direct methods resulted in higher health ratings than indirect methods.

Treatment and/or disease related symptoms such as fatigue, dyspnea or a composite score of symptom burden were independent predictors of utility. Their effects on the utility score outweighed the effect of gender, current treatment and number of line of treatments received which ceased to be statistically significant after adjustment on symptoms. As the fatigue was correlated with those three variables and is likely to impact utility component measured by the EQ-5D questionnaire (usual activities, mobility, self-care...), our hypothesis is that fatigue may mediate the effect of sex and treatments on the utility score.

Regarding the comparison of quality of life between CML patients and the general population, our results are consistent with previous studies which have used other instruments.<sup>23,24</sup> In a study of 338 Italian patients having received long-term imatinib, Efficace et al. found that QoL as measured by the Short Form Health Survey (SF-36) was significantly worse relative to adjusted population norms for the physical components, but less markedly for mental health dimensions.<sup>23</sup> Clinically meaningful differences were observed for the "Role limitation because physical problems" scale (-11.5), the General Health perception scale (-8.9) and the "Role limitation because of emotional problems" scale (-9.6). Differences in QoL between patients and population norms were particularly pronounced among females and younger individuals (ages 18–39 years). Fatigue was the most reported symptom and women (39%) more frequently reported severe fatigue than men (22%), which is consistent with our results. In another study, 62 US CML patients reported significantly worse fatigue severity, fatigue interference, depression, symptom burden and physical QoL than respondents from the general population.<sup>24</sup>

Our study has limitations: the first limitation is that our population is selected. Compared to a population-based study of prevalent CML patients in France<sup>4</sup>, the study population is younger (median age: 52 versus 63 years) with a female preponderance (59.6% versus 45%). CML patients were mainly informed of the existence of the web-based survey thanks to the French

patients' association "LMC France". As respondents had to have access to internet and be motivated to answer to the survey, they may not be fully representative of the whole population of French CML patients. However, our utility estimates in chronic phase were consistent with estimates from previous recent clinical trial or hospital-based study conducted in other countries.<sup>11,21</sup> Secondly, due to the cross-sectional nature of the study, the study population combine patients with different disease settings. Most of the patients (58.6%) had received only 1 line of treatment but some patients had received up to 5 different treatments and some were in treatment-free remission. However, this design allowed studying potential determinants of utility among clinical and treatment-related factors. Because there were only four patients in advanced phases, we cannot report precise value for those health states. This illustrates the fact that advanced phases are now quite rare, even for CML expert hematologists. Finally, no data regarding response to treatment, or detailed chronology of treatments administration was collected, precluding the estimation of QoL or utility values according to treatment response. This is because the questionnaire was meant to be completed by patients and not by physicians. Questions were intentionally simple and easy to fulfill to obtain reliable data.

Our work has also several strengths. Firstly, the sample size is significant given the rarity of the disease. The study provides recent QoL and utility data for different TKIs obtained in a real life setting in contrast to available results obtained from clinical trials.<sup>9-11</sup> Secondly, we used several standardized questionnaires to gain more insight into the QoL of CML patients, from a generic questionnaire (EuroQol EQ-5D-3L) to a specific questionnaire (EORTC QLQ-C30) and an ultra-specific questionnaire (EORTC QLQ-CML-24). The comparison to population norms for the EuroQol EQ-5D-3L and EORTC QLQ-C30 allowed to quantify how much the QoL of CML patients was altered compared to the general population of same age and sex and to identify the most affected functions and symptoms.

## **CONCLUSION**

Our study provides utility values for future economic evaluations of treatments in patients with CML. It also shows that, despite a very good disease control achieved with TKIs, QoL in patients with CML is notably altered. The utility scores deteriorate with CML symptoms and particularly with fatigue.

## REFERENCES

1. Apperley JF. Chronic myeloid leukaemia. *Lancet Lond Engl.* 2015;385(9976):1447-1459. doi:10.1016/S0140-6736(13)62120-0
2. Le Guyader-Peyrou S, Belot A, Maynadié M, et al. Cancer incidence in France over the 1980-2012 period: Hematological malignancies. *Rev Epidemiol Sante Publique.* 2016;64(2):103-112. doi:10.1016/j.respe.2015.12.017
3. Höglund M, Sandin F, Simonsson B. Epidemiology of chronic myeloid leukaemia: an update. *Ann Hematol.* 2015;94 Suppl 2:S241-247. doi:10.1007/s00277-015-2314-2
4. Foulon S, Cony-Makhoul P, Guerci-Bresler A, et al. Using healthcare claims data to analyze the prevalence of BCR-ABL-positive chronic myeloid leukemia in France: A nationwide population-based study. *Cancer Med.* 2019;8(6):3296-3304. doi:10.1002/cam4.2200
5. Bower H, Björkholm M, Dickman PW, Höglund M, Lambert PC, Andersson TM-L. Life Expectancy of Patients With Chronic Myeloid Leukemia Approaches the Life Expectancy of the General Population. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 2016;34(24):2851-2857. doi:10.1200/JCO.2015.66.2866
6. Mahon F-X. Treatment-free remission in CML: who, how, and why? *Hematol Am Soc Hematol Educ Program.* 2017;2017(1):102-109. doi:10.1182/asheducation-2017.1.102
7. Rea D, Ame S, Berger M, et al. Discontinuation of tyrosine kinase inhibitors in chronic myeloid leukemia: Recommendations for clinical practice from the French Chronic Myeloid Leukemia Study Group. *Cancer.* 2018;124(14):2956-2963. doi:10.1002/cncr.31411
8. Jabbour E, Kantarjian H. Chronic myeloid leukemia: 2018 update on diagnosis, therapy and monitoring. *Am J Hematol.* 2018;93(3):442-459. doi:10.1002/ajh.25011
9. Reed SD, Anstrom KJ, Ludmer JA, Glendenning GA, Schulman KA. Cost-effectiveness of imatinib versus interferon-alpha plus low-dose cytarabine for patients with newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia. *Cancer.* 2004;101(11):2574-2583. doi:10.1002/cncr.20694
10. Whiteley J, Reisman A, Shapiro M, Cortes J, Cella D. Health-related quality of life during bosutinib (SKI-606) therapy in patients with advanced chronic myeloid leukemia after imatinib failure. *Curr Med Res Opin.* 2016;32(8):1325-1334. doi:10.1185/03007995.2016.1174108
11. Labeit AM, Copland M, Cork LM, et al. Assessment of Quality of Life in the NCRI Spirit 2 Study Comparing Imatinib with Dasatinib in Patients with Newly-Diagnosed Chronic Phase Chronic Myeloid Leukaemia. *Blood.* 2015;126(23):4024.
12. Szabo SM, Levy AR, Davis C, Holyoake TL, Cortes J. A multinational study of health state preference values associated with chronic myelogenous leukemia. *Value Health J Int Soc Pharmacoeconomics Outcomes Res.* 2010;13(1):103-111. doi:10.1111/j.1524-4733.2009.00573.x

13. Guest JF, Naik N, Sladkevicius E, Coombs J, Gray EJ. Utility values for chronic myelogenous leukemia chronic phase health states from the general public in the United Kingdom. *Leuk Lymphoma*. 2012;53(5):928-933. doi:10.3109/10428194.2011.631155
14. Guest JF, Gray EJ, Szczudlo T, Magestro M. Utility values for specific chronic myeloid leukemia chronic phase health states from the general public in the United Kingdom. *Leuk Lymphoma*. 2014;55(8):1870-1875. doi:10.3109/10428194.2013.854886
15. EuroQol Group. EuroQol--a new facility for the measurement of health-related quality of life. *Health Policy Amst Neth*. 1990;16(3):199-208.
16. Aaronson NK, Ahmedzai S, Bergman B, et al. The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: a quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology. *J Natl Cancer Inst*. 1993;85(5):365-376.
17. Efficace F, Baccarani M, Breccia M, et al. International development of an EORTC questionnaire for assessing health-related quality of life in chronic myeloid leukemia patients: the EORTC QLQ-CML24. *Qual Life Res Int J Qual Life Asp Treat Care Rehabil*. 2014;23(3):825-836. doi:10.1007/s11136-013-0523-5
18. Chevalier J, de Pouvourville G. Valuing EQ-5D using time trade-off in France. *Eur J Health Econ HEPAC Health Econ Prev Care*. 2013;14(1):57-66. doi:10.1007/s10198-011-0351-x
19. Szende A, Janssen B, Cabases J. *Self-Reported Population Health: An International Perspective Based on EQ-5D*. Springer Netherlands; 2014.
20. Liegl G, Petersen MA, Groenvold M, et al. Establishing the European Norm for the health-related quality of life domains of the computer-adaptive test EORTC CAT Core. *Eur J Cancer Oxf Engl 1990*. 2019;107:133-141. doi:10.1016/j.ejca.2018.11.023
21. Kulpeng W, Sompitak S, Jootar S, Chansung K, Teerawattananon Y. Cost-utility analysis of dasatinib and nilotinib in patients with chronic myeloid leukemia refractory to first-line treatment with imatinib in Thailand. *Clin Ther*. 2014;36(4):534-543. doi:10.1016/j.clinthera.2014.02.008
22. Arnold D, Girling A, Stevens A, Lilford R. Comparison of direct and indirect methods of estimating health state utilities for resource allocation: review and empirical analysis. *BMJ*. 2009;339:b2688. doi:10.1136/bmj.b2688
23. Efficace F, Baccarani M, Breccia M, et al. Health-related quality of life in chronic myeloid leukemia patients receiving long-term therapy with imatinib compared with the general population. *Blood*. 2011;118(17):4554-4560. doi:10.1182/blood-2011-04-347575
24. Phillips KM, Pinilla-Ibarz J, Sotomayor E, et al. Quality of life outcomes in patients with chronic myeloid leukemia treated with tyrosine kinase inhibitors: a controlled comparison. *Support Care Cancer Off J Multinatl Assoc Support Care Cancer*. 2013;21(4):1097-1103. doi:10.1007/s00520-012-1630-5

## TABLES

**Table 1. Patients' characteristics**

Patients characteristics		Number (%) or median (Q1 - Q3)
		Total (n=383)
Gender	Male	154 (40.4)
	Female	227 (59.6)
	Missing data	2
Age (years)		52.0 (40.0 - 62.0)
Age at CML diagnosis (years)		47.0 (35.0 – 57.0)
Time from diagnosis (years)		3.0 (2.0 – 6.0)
Disease phase	Chronic phase	351 (91.6)
	Accelerated phase	3 (0.8)
	Blastic phase	1 (0.3)
	Treatment-free Remission	28 (7.3)
Number of treatment lines	1	224 (58.6)
	2	101 (26.4)
	3	36 (9.4)
	4	16 (4.2)
	5	5 (1.3)
	Missing data	1
Current CML treatment	Imatinib	159 (41.7)
	Nilotinib	90 (23.6)
	Dasatinib	70 (18.4)
	Bosutinib	19 (5.0)
	Ponatinib	7 (1.8)
	Other treatment	3 (0.8)
	No treatment (mainly for treatment-free remission)	33 (8.7)
Missing data	2	

Patients characteristics		Number (%) or median (Q1 - Q3)
		Total (n=383)
Bone marrow transplant	No	374 (97.7)
	Yes	9 (2.3)

CML: Chronic Myeloid Leukemia



**Table 2. Health-Related Quality of Life scores: QLQ-C30 and QLQ-CML24 scales**

<b>Scale</b>	<b>Mean (sd)</b>	<b>Median (Q1 ; Q3)</b>
<b>QLQ-C30 questionnaire:</b>		
Global health status / QoL (n=368)	65.9 (19.9)	67 (50 ; 83)
<b>QLQ-C30 Functioning scales</b>		
Physical functioning (n=375)	81.1 (18.7)	87 (73 ; 100)
Role functioning (n=376)	71.1 (27.2)	67 (67 ; 100)
Emotional functioning (n=369)	66.6 (26.3)	67 (50 ; 83)
Cognitive functioning (n=369)	73.4 (26.4)	83 (67 ; 100)
Social functioning (n=369)	70.0 (29.4)	83 (50 ; 100)
<b>QLQ-C30 Symptoms scales</b>		
Fatigue (n=377)	50.0 (27.5)	44 (33 ; 67)
Nausea and vomiting (n=377)	13.7 (20.1)	0 (0 ; 17)
Pain (n=377)	32.4 (29.2)	33 (0 ; 50)
Dyspnoea (n=376)	30.1 (29.8)	33 (0 ; 33)
Insomnia (n=376)	34.1 (33.4)	33 (0 ; 67)
Appetite loss (n=376)	14.7 (23.9)	0 (0 ; 33)
Constipation (n=367)	16.7 (28.2)	0 (0 ; 33)
Diarrhoea (n=369)	24.8 (31.5)	0 (0 ; 33)
Financial difficulties (n=368)	18.8 (31.3)	0 (0 ; 33)
<b>QLQ-CML24 scales:</b>		
Symptom burden (n=367)	29.7 (17.2)	28 (17 ; 41)
Impact on worry/mood (n=363)	35.1 (23.4)	33 (17 ; 50)
Impact on daily life (n=363)	41.5 (28.0)	33 (22 ; 56)
Body image problems (n=362)	41.7 (35.4)	33 (0 ; 67)
Satisfaction with care and information (n=362)	69.1 (30.4)	67 (50 ; 100)
Satisfaction with social life (n=363)	59.9 (30.9)	67 (33 ; 67)

QoL: quality of life, CML: chronic myeloid leukemia

**Table 3. EQ-5D-3L health utility scores by demographic and disease characteristics**

Variable	Mean utility score (SD)	P-value
Gender		<0.0001 <sup>§</sup>
Male (n=154)	0.79 (0.22)	
Female (n=227)	0.69 (0.25)	
Age (years)	$\rho_s=0.04$	0.49
≤40 (n=100)	0.71 (0.27)	0.74 <sup>‡</sup>
]40-52] (n=99)	0.74 (0.24)	
]52-62] (n=89)	0.76 (0.19)	
>62 (n=93)	0.73 (0.28)	
Time from diagnosis (years)	$\rho_s=-0.008$	0.87
≤2 (n=140)	0.74 (0.22)	0.97 <sup>‡</sup>
]2-4] (n=96)	0.75 (0.20)	
]4-6] (n=57)	0.73 (0.26)	
>6 (n=86)	0.69 (0.31)	
Number of treatments lines		0.014 <sup>‡</sup>
1 (n=224)	0.77 (0.21)	
2 (n=101)	0.69 (0.28)	
3 (n=36)	0.70 (0.23)	
≥4 (n=21)	0.59 (0.36)	
Current CML treatment		0.003 <sup>‡</sup>
Imatinib (n=159)	0.74 (0.23)	
Nilotinib (n=90)	0.74 (0.23)	
Dasatinib (n=70)	0.69 (0.26)	
Bosutinib (n=19)	0.61 (0.32)	
Ponatinib (n=7)	0.88 (0.08)	
Other treatment (n=3)	0.64 (0.27)	
No treatment (treatment-free remission) (n=33)	0.82 (0.24)	

Variable	Mean utility score (SD)	P-value
Bone marrow transplant		0.39 <sup>§</sup>
No (n=374)	0.73 (0.25)	
Yes (n=9)	0.80 (0.18)	

CML: Chronic Myeloid Leukemia, SD: Standard Deviation, <sup>§</sup> Wilcoxon test, <sup>‡</sup> Kruskal Wallis test,  $\rho_s =$  Spearman correlation coefficient

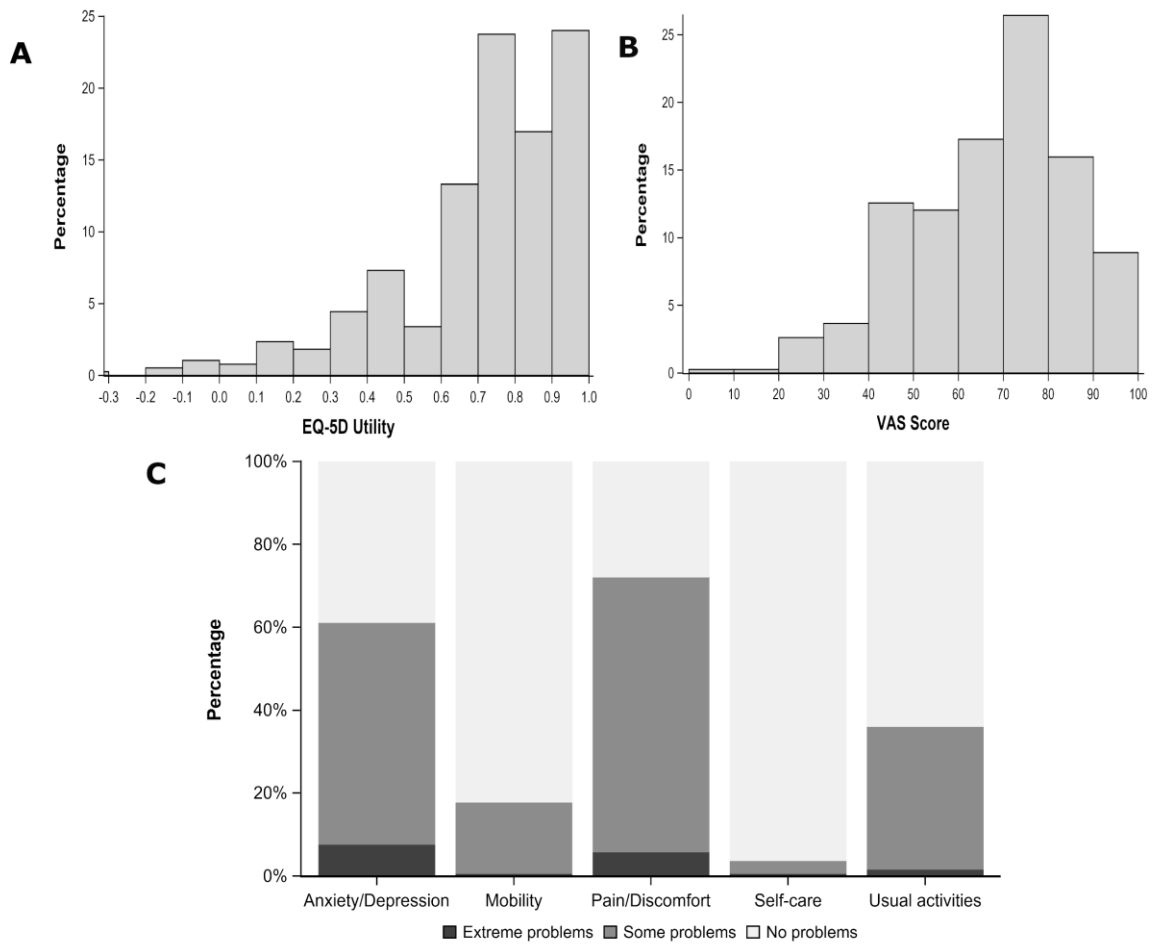
**Table 4. Determinants of EQ-5D-3L health utility scores: multiple regression analysis results**

Variables		Model 1 (n=350)		Model 2 (n=350)	
		R <sup>2</sup> =0.139		R <sup>2</sup> =0.502	
		Coefficient	p-value	Coefficient	p-value
Gender (ref=Female)	Male	0.11266	<0.0001	0.01021	0.64
Age (years)		0.00025	0.80	-0.00074	0.35
Time from diagnosis (years)		-0.00130	0.72	-0.00147	0.62
Number of lines of treatment (ref=1)	2	-0.11480	0.0008	-0.04549	0.46
	3	-0.11320		-0.01559	
	≥4	-0.25336		-0.04809	
Current CML treatment (ref=Imatinib)	Nilotinib	0.03580	0.022	-0.02204	0.15
	Dasatinib	0.01794		0.01196	
	Bosutinib	0.04978		-0.04581	
	Ponatinib	0.31490		0.18308	
	Other treatment	-0.20290		-0.09635	
	No treatment (treatment-free remission)	0.12631		0.03973	
Bone marrow transplant for CML (ref=No)	Yes	0.02617	0.79	-0.04639	0.55
Cognitive functioning				0.00041	0.39
Fatigue				-0.00269	<0.0001
Nausea and vomiting				-0.00048	0.42
Dyspnoea				-0.00093	0.030
Insomnia				-0.00015	0.67
Appetite loss				0.00008	0.87

Variables	Model 1 (n=350)		Model 2 (n=350)	
	R <sup>2</sup> =0.139		R <sup>2</sup> =0.502	
	Coefficient	p-value	Coefficient	p-value
Constipation			-0.00067	0.11
Diarrhoea			-0.00015	0.71
Financial difficulties			-0.00077	0.033
Symptom burden			-0.00256	0.003
Body image problems			0.00014	0.72
Satisfaction with care and information			0.00019	0.63
Satisfaction with social life			0.00070	0.084

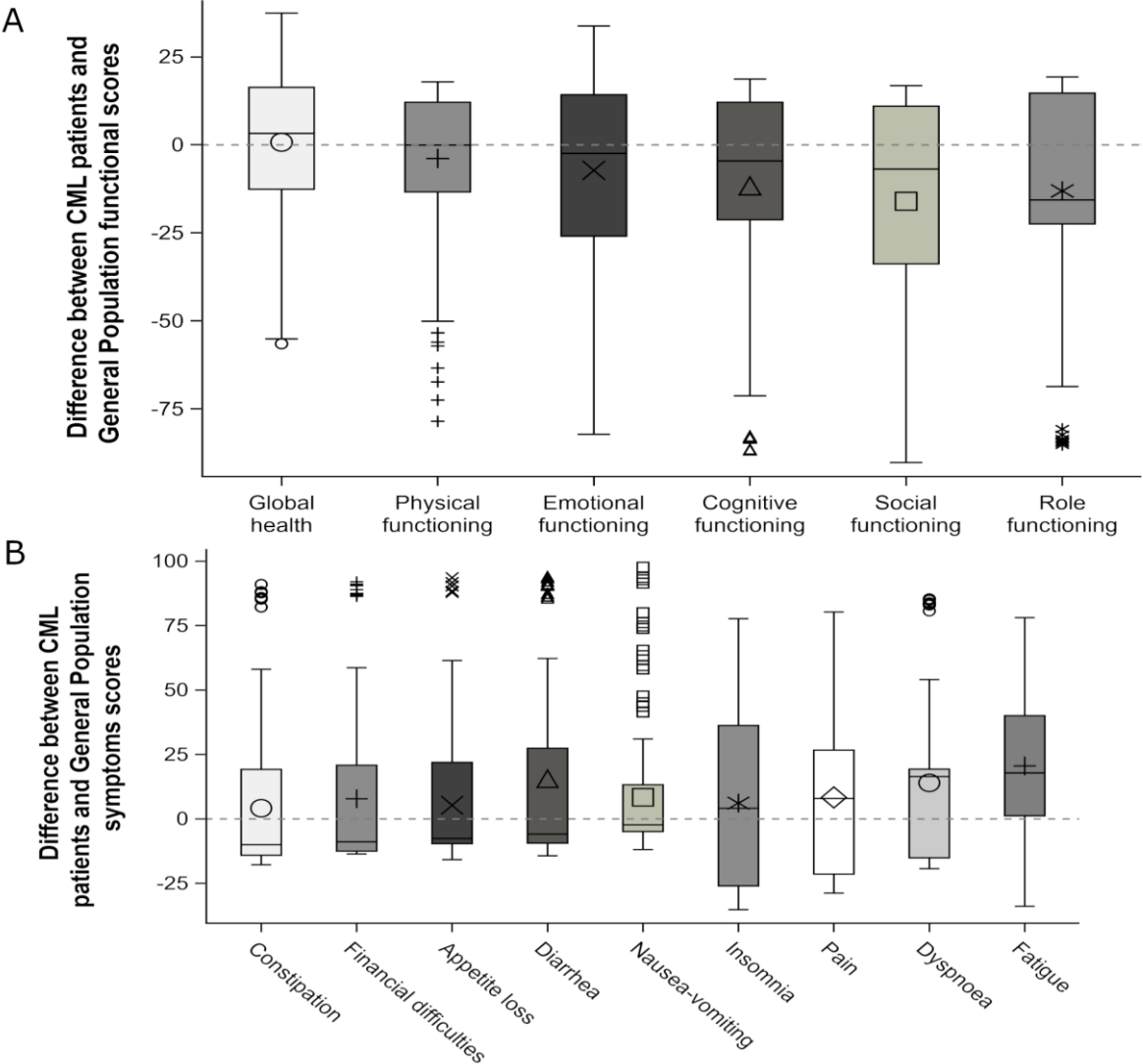
**FIGURES**

**Figure 1. Distribution of EQ-5D-3L scores**



**A** Distribution of EQ-5D utility score based on the French value set; **B** Distribution of visual analog scale score, and **C** Distribution of responses to EQ-5D-3L, by dimension. VAS: Visual Analog Scale

**Figure 2. Difference in QLQ-C30 scores between patients with CML and the general population norm**



A: Difference in functioning scores between CML patients and general population, matched on sex and age. A negative difference indicates that CML patients have worse functioning scores than general population. B: Difference in symptoms score between CML patients and general population, matched on sex and age. A positive difference indicates that CML patients have more symptoms than general population. The length of the box represents the interquartile range. The symbol and the horizontal line in the box interior represent the mean and the median of the group respectively. Symbols outside the box represent outliers (values below or above 1.5 times the interquartile range).

## SUPPLEMENTARY MATERIAL

**Table S1. Synthesis of health state utility values in patients with CML**

Reference	Methodology / Country / year	Utility score
Lee et al., Ann Intern Med, 1997	Utility values for two health states post bone marrow transplant derived from standard gamble questions asked to 12 physicians familiar with transplantation outcomes  United States 1997	Mean utility (range): <ul style="list-style-type: none"> <li>Life without chronic graft-versus-host disease after transplantation: 0.979 (0.95 to 1.0)</li> <li>Life with chronic graft-versus-host disease after transplantation: 0.9 (0.75 to 1.0)</li> </ul>
Reed et al., Cancer, 2004	Utility values estimated from EQ-5D-3L questionnaires administered to patients with CML participating in the IRIS trial: 1106 newly diagnosed patients with CML randomized either to imatinib or IFN $\alpha$ +low dose aracytine  16 countries. Inclusions between 2000 and 2001	Mean utility (SE) in chronic phase <ul style="list-style-type: none"> <li>Imatinib:0.854 (0.004)</li> <li>IFN<math>\alpha</math>+low dose aracytine: 0.710 (0.008)</li> </ul> Mean utility (SE) in accelerated phase or blast crisis: 0.595 (0.077)
Szabo et al., Value in Health, 2010	Time trade-off method used to estimate utility values in 7 CML-related health states using an interviewer-administered survey among 353 respondents from the general population  Canada, US, UK and Australia  Inclusions between 2006 and 2007	Mean utility (95% confidence interval) <ul style="list-style-type: none"> <li>Chronic phase responding to treatment: 0.84 (0.82, 0.86)</li> <li>Chronic phase not responding to treatment:0.66 (0.63, 0.68)</li> <li>Accelerated phase responding to treatment:0.70 (0.67, 0.72)</li> <li>Accelerated phase not responding to treatment: 0.44 (0.41, 0.47)</li> <li>Blastic phase responding to treatment: 0.46 (0.43, 0.48)</li> <li>Blastic phase not responding to treatment: 0.21 (0.19, 0.23)</li> <li>Treatment withdrawal due to serious adverse events: 0.46 (0.42, 0.49)</li> </ul>
Labeit et al., ASH poster 2015	Utility values estimated from EQ-5D-3L questionnaires administered to patients with CML participating in the SPIRIT2 trial: 814 newly diagnosed patients randomized either to imatinib	Mean utility at baseline: <ul style="list-style-type: none"> <li>Dasatinib:0.77</li> <li>Imatinib:0.79</li> </ul>

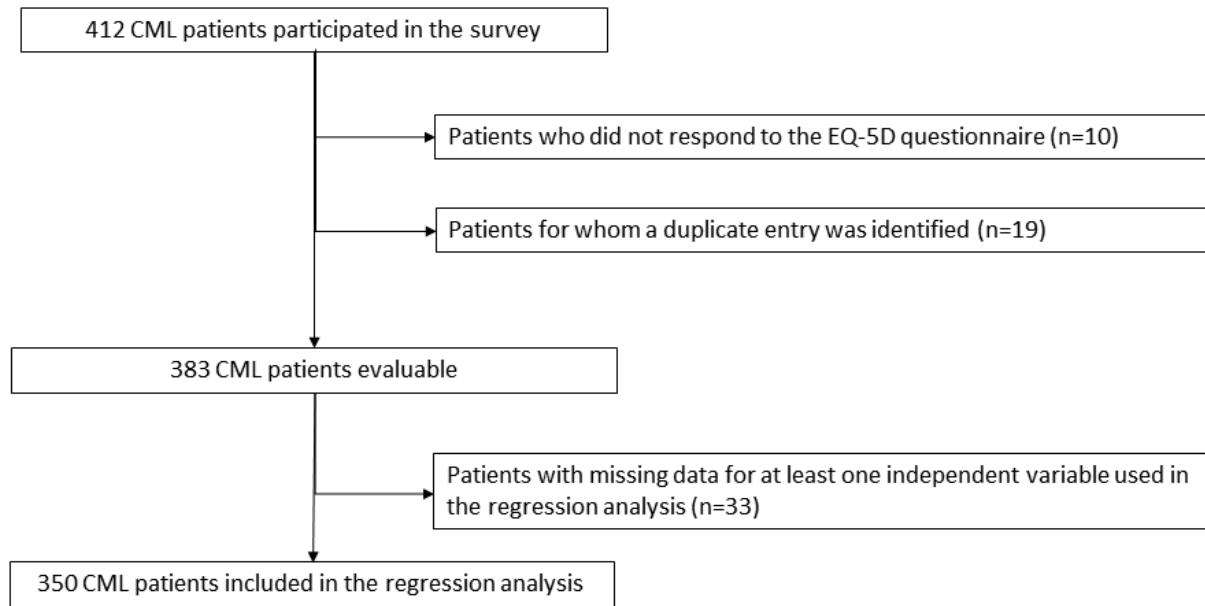


Reference	Methodology / Country / year	Utility score
	400mg or dasatinib 100 mg daily. UK Inclusions between 2008 and 2013	Mean utility at 1 year: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Dasatinib:0.80</li> <li>• Imatinib: 0.82</li> </ul>
Whiteley et al., Curr Med Res Opin., 2016	Utility values estimated from EQ-5D-3L questionnaires administered in patients with accelerated (n=76) or blastic phases (n=64) participating in an international phase 1-2 which assessed the efficacy of bosutinib in patients resistant or intolerant to imatinib 27 countries Inclusions between 2006 and 2008	Mean utility (SD) in accelerated phase at baseline:0.78 (0.28) Mean utility (SD) in blastic phase at baseline: 0.66 (0.30)
Guest et al., Leukemia Lymphoma, 2012	Time trade-off (TTO) method used to estimate utility values in four chronic phase-related health states (untreated, hematologic response, cytogenetic response and molecular response) among members of the general population (n =241). The standard gamble (SG) method was also used UK Inclusions in 2010	Mean utility (95% confidence interval): <ul style="list-style-type: none"> <li>• Untreated <ul style="list-style-type: none"> <li>○ TTO: 0.72 (0.69; 0.75) / SG: 0.39 (0.36; 0.41)</li> </ul> </li> <li>• Hematologic response: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ TTO: 0.80 (0.79; 0.82) / SG: 0.44 (0.41; 0.46)</li> </ul> </li> <li>• Cytogenetic response: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ TTO: 0.89 (0.87; 0.90) / SG: 0.61 (0.59; 0.64)</li> </ul> </li> <li>• Molecular response <ul style="list-style-type: none"> <li>○ TTO: 0.94 (0.94; 0.95) / SG: 0.80 (0.78; 0.82)</li> </ul> </li> </ul>
Guest et al, Leukemia Lymphoma, 2014	Time trade-off (TTO) method used to estimate utility values in four chronic myeloid leukemia (CML) chronic phase-related health states (treatment-free remission, complete molecular response, molecular response and reappearance of detectable disease) among members of the general population (n =235). The standard gamble (SG) method was also used UK	Mean utility (95% confidence interval): <ul style="list-style-type: none"> <li>• Treatment-free remission: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ TTO: 0.97 (0.84; 1.00) / SG: 0.87 (0.76; 1.00)</li> </ul> </li> <li>• Complete molecular response: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ TTO: 0.96 (0.83; 1.00) / SG: 0.85 (0.74; 1.00)</li> </ul> </li> <li>• Molecular response: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ TTO: 0.94 (0.82; 1.00) / SG: 0.80 (0.70; 1.00)</li> </ul> </li> </ul>

Reference	Methodology / Country / year	Utility score
	Inclusions in 2012	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Reappearance of detectable disease               <ul style="list-style-type: none"> <li>○ TTO: 0.90 (0.79; 1.00) / SG: 0.72 (0.63; 1.00)</li> </ul> </li> </ul>
Kulpeng et al., Clin Ther, 2014	Utility values derived from EQ-5D questionnaires administered in patients refractory to a first line treatment by imatinib from two Thai hospitals in 2012 (number of patients not specified)	Mean utility (SE): Chronic phase: <ul style="list-style-type: none"> <li>• High dose imatinib: 0.648 (0.064)</li> <li>• Dasatinib: 0.749 (0.042)</li> <li>• Nilotinib: 0.810 (0.041)</li> </ul> Accelerated phase: 0.514 (0.257)

CML: Chronic Myeloid Leukemia SE: Standard Error, US: United States of America, UK: United Kingdom

**Figure S1. Flow chart**



**Table S2. Difference in health-related quality of life QLQ-C30 scores between patients with CML and the general population**

<b>Dimensions</b>	<b>Mean difference (SD)</b>	<b>Median difference (Q1;Q3)</b>
<b>Global health status / QoL (n=366)</b>	0.8 (19.7)	3.3 (-12.6 ; 16.3)
<b>Functional scores</b>		
<b>Physical functioning (n=372)</b>	-3.9 (18.4)	0.0 (-13.4 ; 12.1)
<b>Role functioning (n=373)</b>	-13.1 (27.2)	-15.6 (-22.4 ; 14.7)
<b>Emotional functioning (n=367)</b>	-7.2 (26.3)	-2.4 (-25.9 ; 14.2)
<b>Cognitive functioning (n=367)</b>	-11.7 (26.3)	-4.6 (-21.2 ; 12.1)
<b>Social functioning (n=367)</b>	-16.0 (29.3)	-6.9 (-33.8 ; 11.0)
<b>Symptoms scores</b>		
<b>Fatigue (n=374)</b>	20.6 (27.0)	17.8 (1.2 ; 40.1)
<b>Nausea and vomiting (n=374)</b>	8.4 (20.1)	-2.3 (-4.9 ; 13.3)
<b>Pain (n=374)</b>	8.3 (29.0)	7.9 (-21.4 ; 26.7)
<b>Dyspnoea (n=373)</b>	14.0 (29.7)	16.4 (-15.1 ; 19.3)
<b>Insomnia (n=373)</b>	6.1 (33.3)	4.1 (-26.0 ; 36.3)
<b>Appetite loss (n=373)</b>	5.3 (24.0)	-7.6 (-9.6 ; 21.9)
<b>Constipation (n=365)</b>	4.2 (28.0)	-10.0 (-14.1 ; 19.2)
<b>Diarrhoea (n=367)</b>	15.6 (31.6)	-5.9 (-9.4 ; 27.4)
<b>Financial difficulties (n=366)</b>	7.8 (30.9)	-8.9 (-12.5 ; 20.8)

SD: standard deviation

**Table S3. Utility values according to disease phases and line of treatment**

Variable	Mean utility score (SD)	Median (Q1;Q3)	Min ; Max	P-value <sup>‡</sup>
<b>Phase</b>				<b>0.005</b>
<b>Chronic phase (n=351)</b>	0.72 (0.25)	0.80 (0.64 ; 0.89)	-0.30 ; 1.00	
<i>Chronic phase 1<sup>st</sup> line (n=205)</i>	<i>0.76 (0.21)</i>	<i>0.80 (0.64 ; 0.91)</i>	<i>-0.02 ; 1.00</i>	
<i>Chronic phase 2<sup>nd</sup> line (n=93)</i>	<i>0.68 (0.28)</i>	<i>0.80 (0.64 ; 0.89)</i>	<i>-0.30 ; 1.00</i>	
<i>Chronic phase 3<sup>rd</sup> line (n=33)</i>	<i>0.68 (0.23)</i>	<i>0.80 (0.52 ; 0.85)</i>	<i>0.06 ; 1.00</i>	
<i>Chronic phase ≥4 lines (n=19)</i>	<i>0.58 (0.37)</i>	<i>0.80 (0.17 ; 0.89)</i>	<i>-0.15 ; 1.00</i>	
<b>Treatment-free remission (n=28)</b>	0.84 (0.21)	0.90 (0.85 ; 1.00)	0.17 ; 1.00	
<b>Advanced (accelerated/blastoc) phases (n=4)</b>	0.77 (0.15)	0.77 (0.64 ; 0.90)	0.63 ; 0.91	

‡ Kruskal Wallis test for the variable phase with the 3 modalities (chronic phase, treatment-free remission, advanced (accelerated/blastoc) phases)

**Table S4. Determinants of EQ-5D-3L health utility score: Sensitivity analysis after exclusion of patients in advanced phase (n=4) or receiving an “Other treatment” (n=2)**

Variables		Model 1 (n=344) R <sup>2</sup> =0.139		Model 2 (n=344) R <sup>2</sup> =0.506	
		Coefficient	p-value	Coefficient	p-value
Gender (ref=Female)	Male	0.11493	<0.0001	0.00689	0.75
Age (years)		0.00039	0.69	-0.00057	0.48
Time from diagnosis (years)		-0.00110	0.77	-0.00144	0.63
Number of lines of treatment (ref=1)	2	-0.12562	0.0003	-0.05286	0.32
	3	-0.11858		-0.02064	
	≥4	-0.27450		-0.06526	
Current CML treatment (ref=Imatinib)	Nilotinib	0.04122	0.022	-0.01467	0.11
	Dasatinib	0.02574		0.01765	
	Bosutinib	0.06291		-0.03360	
	Ponatinib	0.36328		0.22557	
	No treatment	0.12213		0.03526	
Bone marrow transplant for CML (ref=No)	Yes	0.06437	0.54	-0.01523	0.85

Cognitive functioning	0.00033	0.48
Fatigue	-0.00272	<0.0001
Nausea and vomiting	-0.00052	0.38
Dyspnoea	-0.00095	0.027
Insomnia	-0.00015	0.66
Appetite loss	0.00012	0.79
Constipation	-0.00072	0.08
Diarrhoea	-0.00015	0.71
Financial difficulties	-0.00074	0.04
Symptom burden	-0.00257	0.003
Body image problems	0.00012	0.76
Satisfaction with care and information	0.00004	0.92
Satisfaction with social life	0.00083	0.044

**Table S5. Fatigue score according to demographic and treatment variable**

Variable	Mean fatigue score (SD)	P-value
Gender		<0.0001
Male (n=139)	42.3 (26.5)	
Female (n=215)	56.3 (27.4)	
Number of treatments lines		0.002
1 (n=203)	46.6 (26.8)	
2 (n=89)	53.6 (30.0)	
3 (n=31)	61.3 (22.7)	
≥4 (n=21)	62.4 (28.4)	
Current CML treatment		0.027
Imatinib (n=146)	49.2 (26.4)	
Nilotinib (n=84)	48.5 (26.1)	
Dasatinib (n=66)	60.3 (30.3)	
Bosutinib (n=17)	52.9 (28.7)	
Ponatinib (n=6)	53.3 (25.3)	
No treatment (n=26)	39.3 (30.0)	

**Titre :** Prévalence, qualité de vie et coût de la Leucémie Myéloïde Chronique en France

**Mots clés :** Leucémie Myéloïde Chronique, Système National des Données de Santé, Qualité de vie, Coûts, Inhibiteurs de Tyrosine Kinase, Prévalence

**Résumé :** La leucémie myéloïde chronique (LMC) est une hémopathie maligne rare dont le pronostic a été transformé à partir des années 2000 par les inhibiteurs de tyrosine kinase (ITK). L'augmentation spectaculaire de l'espérance de vie des patients a conduit à une augmentation de la prévalence de la LMC. D'une maladie mortelle à moyen terme, la LMC est devenue une maladie chronique nécessitant la prise quotidienne d'ITK pendant plusieurs années. Les ITK sont des traitements onéreux qui, pris au long cours par un nombre croissant de patients, augmentent le fardeau économique de la maladie. Ces traitements ne sont pas dénués d'effets secondaires pouvant altérer la qualité de vie des patients. En France, il existe cependant peu de données sur la prévalence, la qualité de vie et les coûts induits par la maladie. Le Système National des Données de Santé (SNDS) est une base de données médico-administratives couvrant 98,8% de la population française et contenant les données exhaustives de consommation de soins remboursés par l'Assurance Maladie. Nous avons construit et validé un algorithme d'identification des patients ayant une LMC dans le SNDS à partir de leur consommation de soins et estimé la prévalence de la maladie au 31 décembre 2014. Sur la population de patients identifiés par l'algorithme, nous avons estimé le coût des ITK en 2013 et en 2014 en adoptant la perspective de l'Assurance Maladie. Nous avons complété ce travail par une enquête transversale réalisée en 2018 auprès de patients atteints de LMC pour recueillir leurs données de qualité de

vie à l'aide de questionnaires générique (EuroQol EQ-5D-3L), et spécifique au cancer (EORTC-QLQ-C30) complété par son module spécifique à la LMC (EORTC-QLQ-CML-24). L'algorithme a identifié 10 789 patients ayant une LMC en France au 31 décembre 2014, correspondant à une prévalence brute de la maladie de 16,3 pour 100 000 habitants [intervalle de confiance à 95% 16,0-16,6]. Pour la population prévalente de 10 158 patients atteints de LMC en 2013, le montant total des ITK remboursés par l'Assurance Maladie était de 238 millions d'euros, tous régimes confondus. Ce montant s'élevait à 247 millions d'euros pour les 10 789 patients prévalents en 2014. En 2014, l'imatinib représentait environ 55% de ce montant, suivi par le nilotinib (22%) et le dasatinib (22%). La qualité de vie des patients ayant une LMC est sensiblement altérée par rapport à celle de la population générale de même sexe et de même âge avec une altération de la fonction sociale, du niveau d'activité et de la fonction cognitive. La fatigue, la dyspnée et la douleur sont des symptômes marqués. La valeur moyenne d'utilité (écart-type) était de 0,72 (0,25) pour les patients en phase chronique et de 0,84 (0,21) pour les patients en rémission sans traitement. Au-delà des résultats épidémiologiques, cliniques et économiques, ce travail démontre la faisabilité, la pertinence mais aussi la complexité de l'utilisation d'une base de données telle que le SNDS pour étudier des pathologies rares comme la LMC.

**Title :** Prevalence, quality of life and cost of Chronic Myeloid Leukemia in France

**Keywords :** Chronic Myeloid Leukemia, National Health Data System (SNDS), Quality of life, Cost, Tyrosine Kinase Inhibitor, Prévalence

**Abstract:** Chronic myeloid leukaemia (CML) is a rare myeloproliferative neoplasm whose prognosis has been transformed since the 2000s by tyrosine kinase inhibitors (TKIs). The dramatic increase in patients' life expectancy has led to an increase in the prevalence of CML. CML has become a chronic disease that requires daily TKI treatment for several years, but which is compatible with a normal life span for the majority of patients. TKI are expensive treatments that, taken over the long term by an increasing number of patients, increase the economic burden of the disease. TKI have side effects that affect patients' quality of life. In France, however, there is little data on the prevalence of CML, on the economic burden and quality of life. The National Health Data System (Système National des Données de Santé, SNDS) is a health care claims database that covers 98.8% of the French population and contains exhaustive data on health cares reimbursed by the Health Insurance. We have built and validated an algorithm identifying patients with CML in the SNDS based on their care consumption and estimated the prevalence of the disease as of December 31, 2014. On the population identified by the algorithm, we estimated the cost of TKI in 2013 and 2014 from a health insurance perspective. We also conducted a survey in CML patients to collect quality of life data using generic (EuroQol EQ-5D-3L),

cancer-specific (EORTC-QLQ-C30) and CML-specific (EORTC-QLQ-CML-24) questionnaires. Utility values in CML patients were assessed using the French EQ-5D-3L value set. The algorithm identified 10,789 patients with CML in France in 2014, corresponding to a crude prevalence of the disease of 16.3 per 100,000 inhabitants [95% confidence interval 16.0-16.6]. In the 10,158 prevalent CML patients in 2013, the reimbursement for TKI amounted to €238 million, all insurance schemes combined. This amount increased to €247 million for the 10,789 patients prevalent in 2014. In 2014, imatinib accounted for about 55% of TKI reimbursements, followed by nilotinib (22%) and dasatinib (22%). The quality of life in CML patients was significantly impaired compared to the general population of the same sex and age, mainly in the dimensions of social functioning, role functioning and cognitive functioning. Fatigue, dyspnea and pain were the symptoms with the highest deviation from general population norms. The mean utility score (standard deviation) was 0.72 (0.25) for patients in chronic phase and 0.84 (0.21) for patients in remission without treatment. Beyond the epidemiological, clinical and economic results, this work demonstrates that using a database such as the SNDS for research is feasible, relevant but also complex in rare diseases such as CML.

