

Colloque LIRAES Université de Paris V – SFES
BIOTECHNOLOGIES, FRANCE, ETATS-UNIS : Quels marchés ?
PARIS 23 MAI 2006

*Coût du Suivi sur Trois Ans d'une
Cohorte Traitée par trastuzumab*

**Robert LAUNOIS Ph.D.
et le Groupe HER.ME.S**

<http://www.rees-france.com>

Etude HER.ME.S

Investigateur Principal Pr JP. Lotz ¹,

Evaluation Economique Pr R. Launois ²

Financement : Programme STIC Ministère de la Santé

Investigateurs : Lelay K², Devaux² M, Tsé C¹, Gligorov J¹,
Campone M³, Debrix I¹, Provent S¹, Antoine M¹, Brault D¹,
Kerbrat P⁴, Lortholary A⁵, Delozier T⁶, Brindel I⁷, Lega E¹,
Hocini H⁸, Maindault-Goebel F⁹, Simon J-M¹⁰, Lehmann B¹¹,
Bernard M¹

¹CancerEst, AP-HP, Hôpital Tenon, Paris; ²REES, Paris; ³Centre René Gauducheau, Nantes; ⁴Centre E. Marquis, Rennes; ⁵Centre P. Papin, Angers; ⁶Centre F. Baclesse, Caen, ⁷DRRC, AP-HP, Paris; ⁸Hôpital St-Louis; ⁹Hôpital St Antoine; ¹⁰Hôpital Pitié-Salpêtrière; ¹¹AGEPS, AP-HP, Paris - France

Objectifs Cliniques

- Optimiser le traitement du cancer du sein métastatique par le trastuzumab en réservant son emploi aux patientes présentant une amplification génique (HER2/*neu*) et/ou une hyperexpression de son produit, la protéine HER2, à la surface de la cellule
- Etablir si la mesure de la protéine circulante par dosage sur tissu tumoral (PTC) est un meilleur facteur prédictif de la réponse au traitement que l'amplification du gène ou la surexpression de la protéine
- Evaluer le service médical rendu par le trastuzumab en situation réelle d'usage

Préoccupations de la DHOS :

Rendre l'Innovation Accessible

- Rembourser le médicament au premier euro afin mettre à la disposition des malades une innovation qui présente un surcoût important par rapport aux GHM existants
- Jeter les bases d'un financement pérenne des traitements à base de trastuzumab qui permette de les prendre en charge en pratique courante lorsque leur emploi sera généralisé, ce qui suppose que l'on sache en calculer le coût
- Une étude pharmaco-économique a été exigée en contre-partie du financement dédié dont les 11 centres ont bénéficié

METHODES

Critères d'Inclusion

- Les Patientes atteintes d'un cancer du sein métastatique dont les tumeurs présentaient une surexpression de HER2 classée 3+, (ou 2+ si confirmé par un test FISH +), ont reçu du trastuzumab :
 - En association avec du paclitaxel, pour les patientes non pré-traitées pour leur maladie métastatique et pour lesquelles les antracyclines étaient inenvisageables
 - En monothérapie chez les patientes métastatiques en échec de deux protocoles de chimiothérapie ayant inclus au moins une anthracycline et un taxane

Critères de Non-Inclusion

- **Patientes ayant reçu un traitement néoadjuvant comportant un taxane depuis moins de 12 mois**
- **Patientes ayant reçu de l'herceptin en adjuvant**
- **Patientes pouvant être traitée par antracycline**
- **Fraction d'éjection ventriculaire gauche < 50 %**
- **Nombre de polynucléaires neutrophiles < $1,5 \cdot 10^9$ /L**
- **Niveau de la bilirubine < 1,25 borne basse du seuil normal**
- **Phosphatases Alcalines > 2,5 borne haute du seuil normal**

Méthodes de Détection

- Les méthodes de détermination du statut HER2 de la tumeur ont combiné l'ImmunoHistoChimie pour visualiser l'hyperexpression de la protéine HER2 (IHC 3+) et le test FISH pour quantifier l'amplification du gène (+, > 2 copies du gène dans le noyau) lorsque les résultats de l' IHC étaient ambigus (2+)
- Le dosage centralisé sur tissu tumoral de la protéine tronquée circulante libérée par la tumeur (PTC HER2) a été réalisé en utilisant le test Elisa (Oncogene Science-Bayer Diagnostics® - Elisa kit)

Schémas d'Administration

Week	1	2	3	4	5	6	7	8
------	---	---	---	---	---	---	---	---

trastuzumab + paclitaxel hebdomadaire (TP1)

4 mg/kg	2 mg/kg	2 mg/kg	2 mg/kg	2 mg/kg	2 mg/kg	2 mg/kg	2 mg/kg	2 mg/kg
80 mg/m ²	80 mg/m ²	80 mg/m ²	80 mg/m ²	80 mg/m ²	80 mg/m ²	80 mg/m ²		

trastuzumab + paclitaxel tout les 21 jours (TP3)

4 mg/kg	2 mg/kg	2 mg/kg	2 mg/kg	2 mg/kg	2 mg/kg	2 mg/kg	2 mg/kg	2 mg/kg
175 mg/m ²			175 mg/m ²				175 mg/m ²	

trastuzumab monothérapie hebdomadaire (T1)

4 mg/kg	2 mg/kg	2 mg/kg	2 mg/kg	2 mg/kg	2 mg/kg	2 mg/kg	2 mg/kg	2 mg/kg
----------------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------

trastuzumab monothérapie tout les 21 jours (T3)

8 mg/kg			6 mg/kg			6 mg/kg		
----------------	--	--	----------------	--	--	----------------	--	--

Plan Expérimental

Pré-
inclusion

Cancer du Sein Métastatique 1^{ère} ou 2^{ème} ligne évaluable

Statut
HER2

Détection HER2 (ImmunoHistoChimie ± Hybridation In Situ Par Fluorescence (+, > 2 copie de gène par cellule) + Recherche cytoplasmique de la protéine tronquée circulante HER2

Inclusion
sous
Hercepti
n

**traitement de 1^{ère} ligne :
trastuzumab + paclitaxel
Traitement de 2^{ème} ligne et + :
trastuzumab monothérapie**

Autres chimiothérapies

+ PTC 2 étude

**Groupe
contrôle**

Cahier d'Observation Electronique

(Rees France[®])

- E-CRF créés spécifiquement pour l'étude
- Suivi des inclusions et du déroulement en temps réel
- Identification automatique des incohérences
- Détection individualisée des données manquantes par patient et par investigateur (1 fiche qualité par patient)
- Regroupement des informations au niveau national dans une base unique
- Multiples garanties de sécurité

Dossier de Pré-Inclusion

http://www.rees-france.com/cgi-bin/herceptin/preinclusion/doss_atcd.plx - Microsoft Internet Explorer

Fichier Edition Affichage Favoris Outils ?

Précédente Recherche Favoris

Adresse http://www.rees-france.com/cgi-bin/herceptin/preinclusion/doss_atcd.plx OK

Identification patient : TT0101 *Pre-inclusion*
Date of birth : 19/01/1950

Return Past medical and surgery history Breast cancer Previous treatments Adverse events Laboratory assessment Cardiac assessment
CerbB2 status HER2 protein Included - Not included

> **Primary tumor *** :

Date of discovery of primary tumor in the breast *(dd/mm/yy) : 10/01/01
Site of primary tumor : left
Presence of metastases when the tumor was first discovered : no
If yes, date of diagnosis of the first metastasis(es) (dd/mm/yy) :
TNM Stage *: T: 1 N: 2 M: 0 pT: 1 pN: 2

> **Prognosis histological factors :**
RO : + RP : + Phase S : % Ki67 : 67 %

> **Non inclusion criteria :**

Past history of any other cancer except for in situ carcinoma of the cervix
 Exclusively non-measurable disease (exclusive bone or pleural disease, isolated local recurrence)
 Symptomatic cerebral metastases

> **Lesions:**

Site	Description	Lesion 1 : measurable target 2 : non measurable target 3 : non measurable	Date of measurement (jj/mm/aa)	Measurement method 1 : CT scan 2 : MRI 3 : Radiography 4 : Clinical assessment 5 : Echography 6 : ND 7 : NA	Measurement (mm)
lunn	left inf lobe	1	26/07/01	1	17

Terminé Internet

Statut HER2

http://www.rees-france.com/cgi-bin/herceptin/preinclusion/doss_atcd.plx - Microsoft Internet Explorer

Fichier Edition Affichage Favoris Outils ?

Précédente Recherche Favoris

Adresse http://www.rees-france.com/cgi-bin/herceptin/preinclusion/doss_atcd.plx OK

Patient identification : TT0101 *Pre-inclusion*
Date of birth : 19/01/1950

Return Past medical and surgical history Breast cancer Previous treatments Adverse events Laboratory assessments Cardiac assessments
CerbB2 status HER2 protein Included - Not included

Date of sample (dd/mm/yy) : 10/01/01
Laboratory number : 4
Date of IHC * (dd/mm/yy) : 10/02/01
Institution * : Tenon

> **IHC (Immunohistochemistry)**
Reagent : dako polyclonal
Dilution : 1/300

Invasive contingent > Membrane labelling : yes Intensity : low Labelling : linear Complete : yes % cells : 50 > Cytoplasmic labelling : yes > Labelling of associated CCIS : yes Intensity : low Complete : yes	GEFPICS grid : Totally negative normal glands : yes Invasive contingentContingent > Membrane labelling : yes Complete : yes % cells : 50 Intensity : slight Over-expression : yes > Herceptest Grid : 3+ > CERBB2 Status by IHC : 3+ <i>if "2+", validate with the FISH test (below)</i>
--	---

Comment :

> **FISH (Fluorescence in Situ Hybridization)**

Terminé Internet

Bilan d'Extension Tumorale

http://www.rees-france.com/cgi-bin/herceptin/preinclusion/doss_atcd.plx - Microsoft Internet Explorer

Fichier Edition Affichage Favoris Outils ?

Précédente Rechercher Favoris

Adresse http://www.rees-france.com/cgi-bin/herceptin/preinclusion/doss_atcd.plx OK

Presence of metastases when the tumor was first discovered : no

If yes, date of diagnosis of the first metastasis(es) (dd/mm/yy) :

TNM Stage *: T: 1 N: 2 M: 0 pT: 1 pN: 2

> Prognosis histological factors :

RO : + RP : + Phase S : % Ki 67 : 67 %

> Non inclusion criteria :

Past history of any other cancer except for in situ carcinoma of the cervix

Exclusively non-measurable disease (exclusive bone or pleural disease, isolated local recurrence)

Symptomatic cerebral metastases

> Lesions:

Site	Description	Lesion 1 : measurable target 2 : non measurable target 3 : non measurable	Date of measurement (jj/mm/aa)	Measurement method 1 : CT scan 2 : MRI 3 : Radiography 4 : Clinical assessment 5 : Echography 6 : ND 7 : NA	Measurement (mm)
lung	left inf lobe	1	26/07/01	1	17
right breast	permeation nodules	2	30/08/01	3	
left breast	inflammatory	2	30/08/01	3	

Sum of the largest diameters (mm) : 17

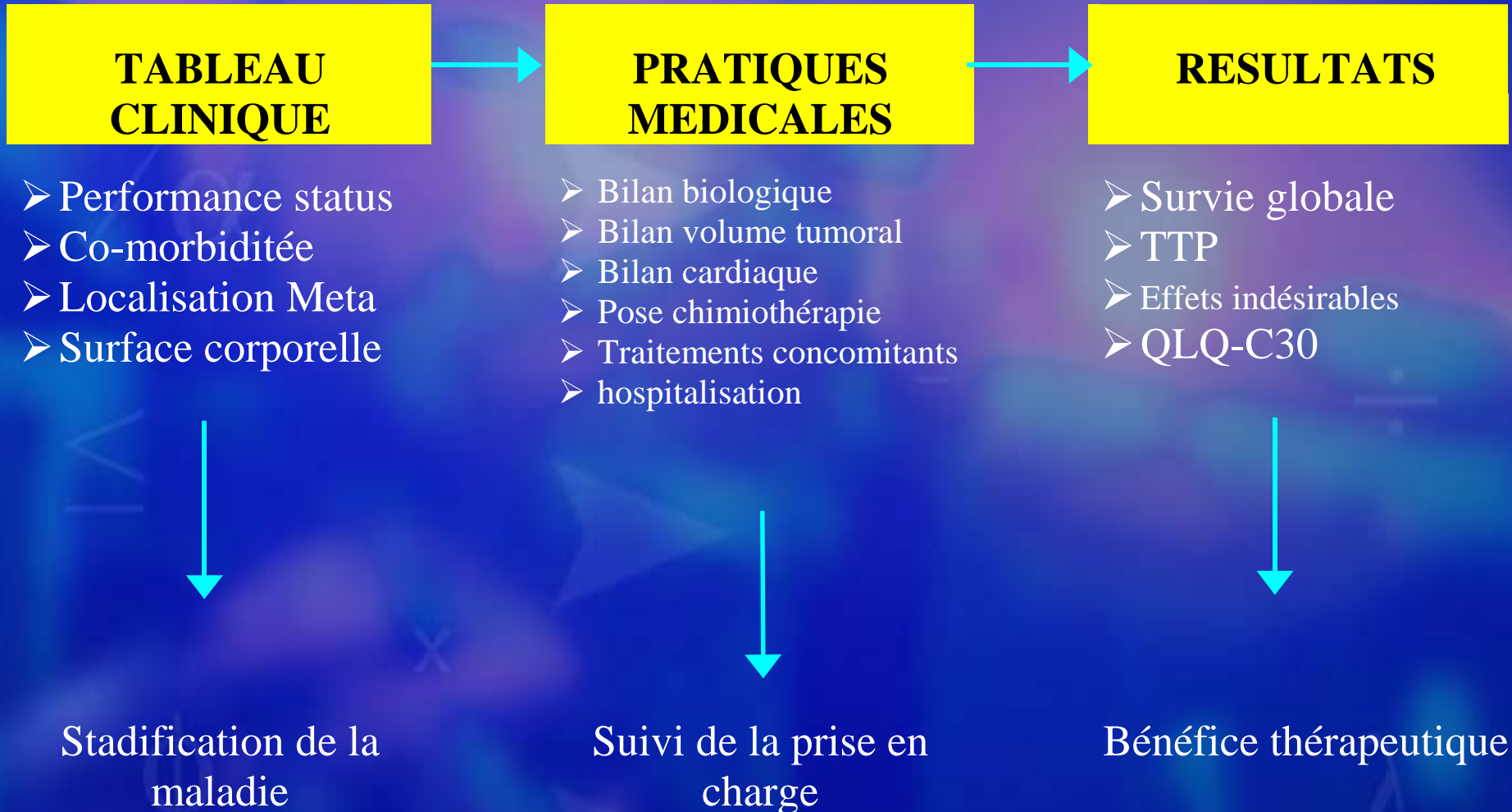
Submit

Terminé Internet

L'Analyse Medico-Economique est une Discipline Subsidaire d'aval de la Prise en charge Médicale

- Elle prend les empreintes de la démarche clinique
- Elle en fait un moulage
- Elle y coule des euros

Les Données Cliniques sont des Données Individuelles et Aléatoires



Les Tarifs et les Coûts sont des Données Publiques Exogènes et Déterministes

Ils sont disponibles sur les étagères des bibliothèques administratives et extérieures par nature à un CRF

Point de vue Choisi : l'Hôpital

Les GHMs 17 M06V, 24 Z02Z ont été utilisés pour évaluer le coût des hospitalisations après remplacement des coûts médicaux variables de l'ENC par les coûts réels associés à la mise en oeuvre des protocoles innovants

- Coût des bilans d'inclusion : radiologiques, biologiques, cardiologiques
- Coût des bilans de suivi : radiologiques, biologiques, cardiologiques
- Coût d'acquisition des molécules onéreuses
- Coût d'administration de la chimiothérapie
- Coût des traitements liés aux toxicités

Documents Sources de la Valorisation

- Coûts d'acquisition des molécules onéreuses : prix unitaires négociés APHP, CRLCC validés en ligne par les pharmaciens pour 2001, 2002, 2003
- Actes d'investigations : Cotations NGAP et prix de revient des Lettres Clés du CRLCC Centre René Gauducheau (Nantes)
- Hospitalisations : Echelle nationale de coûts PMSI 2001, 2002, 2003
- Les prix et les coûts de 2001, 2002, 2003 ont été capitalisés à leurs valeurs de 2004 sur la base d'un taux d'intérêt de 3,5%

Couts Unitaires Standards 2004

- IHC (B200) : 60 €
- FISH (kit Ventana) : 153 €
- Trastuzumab (maintenance 2mg /kg; 66.2 kg) : 648 €
- Paclitaxel hebdo (80 mg/m²;1.68 m²) : 670 €
- Paclitaxel (175 mg/m²;1.68 m² 3 SEMAINES) : 1 548 €
- Hospitalisation (< 24 h) : 575 €
- Hospitalisation (> 24 h) : 1 806 €

Passage du Coût Standard à des Prix de Revient Individualisés : Méthode du GHM Aménagé

ECHELLE NATIONALE DE COÛT	Coût total (€)	Coût moyen par semaine
Coût par GHM (36 hospitalisations de jours +1complète)	22 506	489
Coût par GHM net des dépenses médicales et pharmaceutiques, des dépenses de laboratoires et d'imagerie	14 745	320
Coût médical variable directement lié à l'Herceptin		
- trastuzumab + paclitaxel tout les 21 jours (16)	17 321	376
- trastuzumab Hebdomadaire (15)	9 389	204
- trastuzumab tout les 21 jours (6)	11 262	244
Bilans d'extension tumorale	932	20
Examens paracliniques	722	16
Bilans cardiaques	1 598	35
Coût réel des 37 administrations	41 243	896
Coût en GHM "aménagé"	55 968	1 216

Indice de Surface Corporelle : 1,62 m²-Durée du traitement : 46 semaines-Prise en charge 2002

RESULTATS

Recrutement de l'Etude HER.ME.S

- 120 patientes ont été pré-incluses entre Septembre 2001 and Novembre 2003 par 12 centres investigateurs
- 88 patientes ont été incluses pendant la même période et suivi jusqu'en Mars 2005 (73%)
- 81/88 patientes étaient sorties d'étude à cette date (54 pour progression ou décès, 27 pour un autre motif)
- 41/ 88 décès ont été renseignés (46%)

Caractéristiques de la Population Pré-incluse (N = 120)

- Age: 53.70 ans \pm 10.5
- PS: 81=0 (68%), 32=1 (26%), 7=2 (6%)
- Temps médian depuis le diagnostic: 3.9 années
- 82/120 patientes présentaient une surexpression du facteur de croissance épidermique humain HER2 (68%); 88/120 ont été incluses (6 patientes ont été incluses à tort)
- 27,5% des patientes avaient des antécédents cardiovasculaires

HER2 Status (N = 120)

	Non incluses	Incluses
Surexpression 3+ (<i>technique IHC centralisée</i>)	5	68
Surexpression 2+ (<i>technique IHC centralisée + test FISCH</i>)	1	7 (2 à tort)
Surexpression 3+ or 2+ (<i>Evaluation sur site IHC+FISCH</i>)	7	9
Pas de surexpression	19	4 (à tort)
Nombre Total de Patientes	32	88

Caractéristiques de la Population Incluse et Traitée (N = 88)

- Age moyen : 54 ans \pm 10.2
- Indice de surface corporelle : 1.68 m² \pm 0.17
- Poids moyen : 66.2 kg \pm 14.42
- Nombre de cycles : 25 [2-108]
- 60/88 patientes étaient en 1ère ligne; 45/60 (75%) ont reçu le traitement TP1 et 15/60 TP3. 27 étaient en 2ième ligne et au delà (9) sous TP1 TP3.
- Toute ligne confondue 62/88 ont reçu TP1, 25/88 TP3 et 1/88 T hebdo seule en première intention
- 81/88 patientes ont changé de traitement de une à trois fois

Bénéfices Thérapeutiques pour les Malades Mesurés en Durée

Première ligne et tout protocole confondu (n=60)

- Temps jusqu'à échec (N = 53) : 7,5 mois 30,3 sem [25-35]
- Temps jusqu'à progression (N = 35) : 13,2 mois 43,3 sem [30-49]
- Durée médiane de survie (N = 25) : 20 mois 79,7 sem [58,9-86]

Toute ligne et tout protocole confondu (n=88)

- Temps jusqu'à échec (N = 81) : 7,5 mois 30 sem [25-35]
- Temps jusqu'à progression (N = 54) : 8,4 mois 33,7 sem [25-49]
- Durée médiane de survie (N = 41) : 15 mois 60,14 sem [48-79]

Effacité Comparative des Protocoles

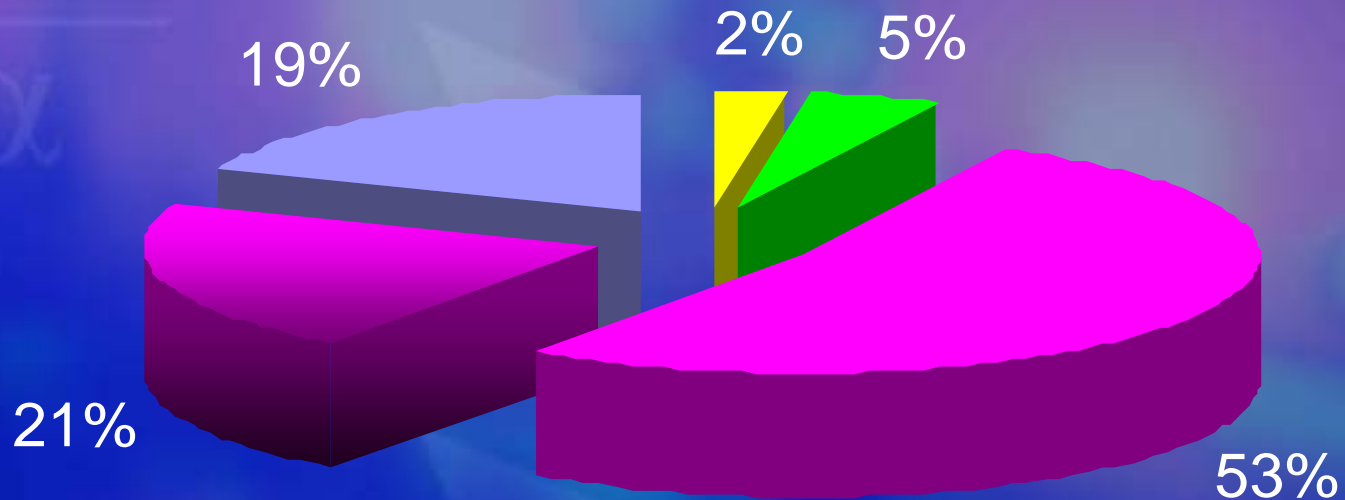
trastuzumab-paclitaxel hebdo vs trastuzumab paclitaxel 21 jours

Critères de Jugement	TP1 (n = 62)	TP3 (n = 25)	P – value
Taux contrôle à 2 mois (%)	87 (27/31)	80 (12/15)	0,52
SG (semaines)	71,9	50,3	0,12
TTP (semaines)	39,1	17,7	0,35
TTF (semaines)	34,6	17,7	0,10
PFS (semaines)	39,1	17,7	0,39
Taux d'arrêt de traitement (%)	64 (40/62)	60 (15/25)	0,69
Taux de décès (%)	45,2 (28/62)	55 (13/25)	0,56

Coût Médical Total:

4 197 273 €

(N = 120 patientes pré-incluses et 88 patientes traitées)



■ Tests de pré-inclusion

■ Tests de suivi

■ Trastuzumab

■ Paclitaxel

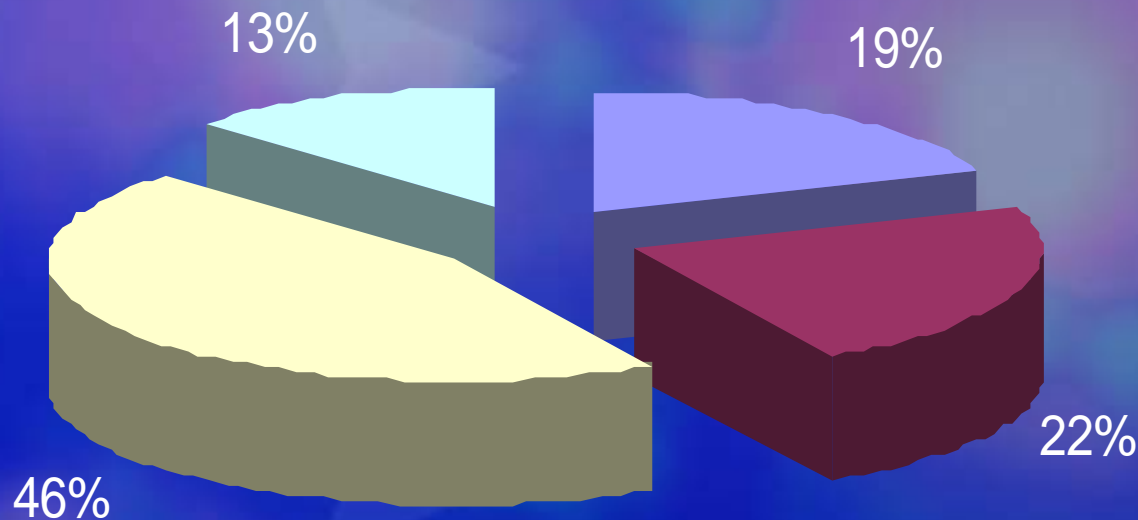
■ Hospitalisation

Structure de la Dépense Médicale Totale

(N = 120 patientes pré-incluses et 88 patientes traitées)

- Bilans de Pré-Inclusion : 99 510 €
- Coût d'acquisition médicaments : 3 093 407 €
- Coût des bilans de suivi : 201 133 €
- Coût d'hospitalisation : 803 223 €
- Dépense totale : 4 197 273 €

Coût moyen des Examens de Pré-Inclusion par Patient : 829 € (N = 120)

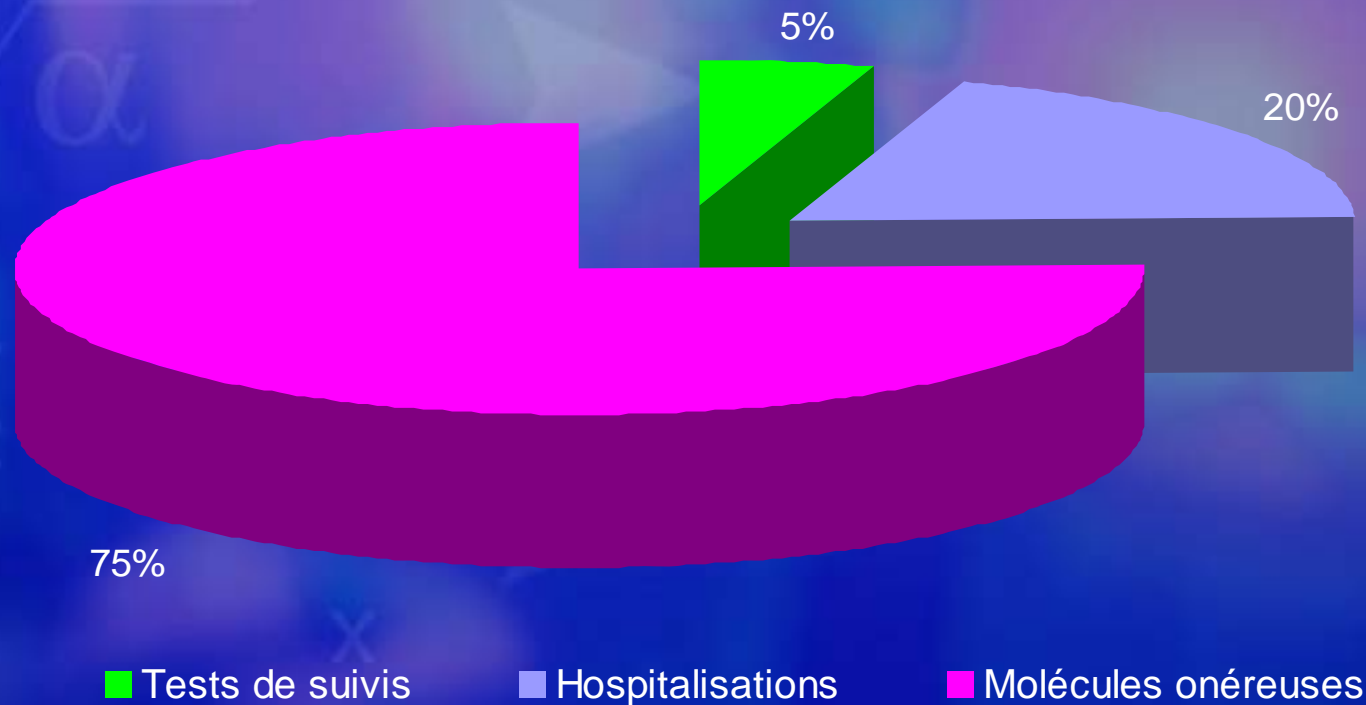


■ Bilans d'extension tumorale ■ Bilans bio-hématologiques ■ Bilans cardiaques ■ Tests HER2

Structure du Coût des Examens de Pré-Inclusion par Patient (N = 120)

- Bilan d'extension tumorale : 161 € [0 – 470]
- Bilans bio-hématologique : 186 € [0 – 227]
- Bilans cardiaques : 378 € [0 – 456]
- Tests HER-2 : 71 € [60 – 213]
- Coût total des tests pré-inclusion 829 € [167 – 1 349]

Coût moyen des Traitements par Patiente sur 36 Semaines: 46 566 € (N = 88)



Décomposition du Coût des Traitements par Patiente sur 36 Semaines (N = 88)

- Coût molécules onéreuses: 35 152 € [2 082 – 103 637]
- Coût bilans de suivi : 2 286 € [48 – 9 388]
- Coût d'hospitalisation : 9 128 € [613 – 36 237]
- Coût total par patient : 46 566 € [3 797 – 156 382]

Durée moyenne de traitement : 36 semaines [1.15- 132].

Nombre moyen d'administrations 25 [2-108]

Coût moyen Hebdomadaire des Traitements pour Une Patiente

(N = 88)

- Coût molécules onéreuses: 962,4 € [336,20 – 2 297,6]
- Coût bilans de suivi : 60,0 € [1,35 – 434,7]
- Coût d'hospitalisation : 253,5 € [181 – 1 010]
- Coût hebdomadaire/
par patient : 1 276 € [518,5 – 3 742,2]

durée moyenne de traitement: 36 semaines

Conclusion

- Utiliser de façon inapproprié le trastuzumab chez des patientes qui ne peuvent en retirer aucun bénéfice (FP) est aussi grave que d'en refuser l'accès à celles qui en ont impérativement besoin (FN)
- Les tests de détection HER2 sont moins coûteux que ne peuvent l'être les traitements AntiMonoclonaux et/ou les agents cytotoxiques : 72 € [60 – 213] une fois pour toute vs 1 300 € [518,5 – 3 742,2] par patiente et par semaine de traitement. D'un point de vue strictement économique, la recherche du marqueur HER2 prédictif de réponse au traitement par trastuzumab est coût efficace