

REES France

Réseau d'Évaluation en Économie de la Santé

ETUDE HER.ME.S

RAPPORT DE FIN D'ETUDE

Etude de phase IV : suivi de l'efficacité et de la tolérance de l'Herceptin® dans les conditions d'utilisation de l'AMM et étude pharmaco-économique dans le Cancer du Sein Métastatique

AP-HP, CRLCC *(Nantes, Rennes, Angers)*

Programme 2000 de soutien aux innovations diagnostiques et thérapeutiques coûteuses
Ministère de la Santé : Direction des Hôpitaux et de l'Organisation des Soins

Investigateur principal : Pr J.P. LOTZ, Hôpital Tenon – E-mail : jean-pierre.lotz@tnn.ap-hop-paris.fr
Evaluation Economique : Pr R. LAUNOIS – E-mail : launois.rees@wanadoo.fr

13 septembre 2005

PRESENTATION DE LA SOCIETE

Le **R**éseau d'**E**valuation en **E**conomie de la Santé, **REES**, est un bureau d'études créé par des économistes, docteurs en pharmacie, statisticiens et informaticiens. Notre objectif est de **R**assembler les **I**nformations **C**liniques, **H**umaines, **E**conomiques et **S**ociales en **S**anté dans le cadre du modèle de création de "**RICHESS**" dont nous sommes les promoteurs. Il s'agit d'intensifier les liaisons entre la recherche universitaire et les cliniciens en mettant à la disposition des professionnels de santé, des techniques innovantes qui leur permettent de mieux maîtriser leur environnement.

Son domaine d'activité privilégié : le choix du bon design d'étude, la construction de questionnaires informatiques Intranet (Etude PREMIS, Etude HER.ME.S), la création de CD-ROM d'impact budgétaire, l'analyse de bases de données hospitalières ou ambulatoires de grande dimension sous SAS, le développement de simulations mathématiques stochastiques ou déterministes et les études de qualité de vie.

- Enquêtes observationnelles et études quasi-expérimentales
- CD Rom d'impact budgétaire du médicament dans les services cliniques
- Construction de questionnaires informatiques et de dossiers médicaux partagés
- Création et validation d'échelle de qualité de vie spécifique d'une pathologie
- Analyse statistique sous SAS des bases de données
- Analyse décisionnelle, modèle de MARKOV, étude de sensibilité probabiliste et bootstrap
- Analyse d'impact des réseaux de soins coordonnés

REES a publié plus d'une centaine d'articles dans des revues à Comité de Lecture et réalisé plus de trente études évaluatives en appliquant ces techniques.

SON EQUIPE

- ☞ **Robert LAUNOIS**, Professeur des Facultés de Sciences Economiques (Université de Paris 13), diplômé de l'Institut Politique de Paris, Harkness Fellow, Harvard University.
- ☞ **Katell LE LAY**, Chef de Projets, DESS Traitement de l'Information Médicale et Hospitalière, Maîtrise Biochimie (Université de Rennes I)
- ☞ **Lionel RIOU-FRANÇA**, Chef de Projets, DEA de biostatistique, ENSA Montpellier 1, MST de Santé Publique (Université de Bordeaux 2)
- ☞ **Stéphanie PAYET**, Chargée de Projets, ENSAI, filière économie de la santé
- ☞ **Marion DEVAUX**, Chargée de Projets, Ingénieur ENSAI
- ☞ **Gérard PRESENTE**, Ingénieur informaticien
- ☞ **Marylène SARTOR**, Assistante de direction.

RECHERCHES & TRAVAUX EN COURS

Evaluation du Réseau Asthme RESALIS (1999-2002) CPAM. Evreux - Alliance Médica ; Evaluation des Réseaux Groupama (1999-2001) ; Evaluation des comportements de prescriptions des génériques en France (2000-2001) Direction de la Sécurité Sociale (DSS) ; Programme de soutien aux Innovations diagnostiques et thérapeutiques coûteuses – Direction des Hôpitaux et de l'organisation des Soins (DHOS) ; Programme HER.ME.S (AP-HP ,CRLCC, 12 services d'oncologie) ; Programme PREMISS (SFAR, SRLF, 118 services de réanimation) ; Construction et validation d'une échelle spécifique de qualité de vie dans le lymphœdème des membres supérieurs après cancer du sein.

NOUVELLES PUBLICATIONS REES France

- Launois R., Benamouzig D. « Rationing Health Care in Europe – France » in "Rationing of Medical Services in Europe: An Ampirical Study – A european survey" JM. Graf von der Schulenburg and M. Blanke (Eds). IOS Press, 2004. pp.27-60.
- R. Launois « Ethique et économie de la santé » Société Française d'Anesthésie et de Réanimation (SFAR) – Session « Ethique et confort en réanimation » Paris 17-18 avril 2004.
- Launois R., Giroud M., Mégnigbêto AC., Durand I., Gaudin A.F., M.H. Mahagne "Estimating the cost-effectiveness of stroke units in France, compared with conventional care". Stroke 2004. Stroke 2004; 35:770-775.
- Launois R. "A quality of life tool kit in venous disorders ". Medicographia 2004; 26(2): 1-7.
- P. Tilleul, G. Perrocheau, K. Le Lay, A. Mégnigbêto, A. Bellanger, A.C. Joly, C. Darnaroutunian, J.F. Latour, G. Guidicelli, C. Ollivier, J.M. Canonge, I. Mogenet, E. de Saint-Fuscien, X. Simoens, R. Launois " Le microcosting est-il utile dans les études pharmacoéconomiques, Application au traitement du cancer colorectal métastatique " J Pharm Clin. 2003; 22, 4: 175-80.
- R. Launois, S. Payet " Evaluation pharmacoéconomique des épisodes dépressifs majeurs et des récides " Neuropsy News 2003. 2 (5): 209-221.
- Launois R." L'évaluation médico-économique en psychiatrie". Encycl Méd Chir (Editions scientifiques et médicales Elsevier SAS, Paris), Psychiatrie, 37-860-A-15, 2003, 12 p.
- Launois R." Notions et mesure des coûts en fonction de la perspective choisie". Bulletin du cancer. 2003 ; 90 (11) : 946-954
- Launois R. "L'évaluation socio-économique : une discipline entre recherche clinique et études observationnelles". Bulletin du cancer 2003; 90 (1) : 97-104.
- Launois R., Mégnigbêto AC., Perez V., Roy M., Camus A., Gailhardou M., Lançon F., Quéniart M. " Expérimentation de la Prise en Charge de l'Asthme en Réseau de Soins Coordonnés ® : Bilan de l'Expérience RESALIS dans l'Eure, 18 mois Avant et 12 mois Après Intervention " - Journal d' Economie Médicale 2002; 20 (5) : 333-352.
- Launois R., Mégnigbêto AC., Pocquet K., Alliot F. "A specific Quality of Life Scale in Upper Limb Lymphoedema : the ULL- 27 questionnaire". In C. Campisi, MH Witte, CL Witte (Ed) Progress in Lymphology XVIII International Congress of Lymphology. Sept 2001, Genoa. Lymphology 35 (suppl) : 1-760,2002 : 181-187.
- Le Lay K., Riou-Franca L., Launois R. "Analyse Coût-Efficacité des chimiothérapies par voie orale en médecine de ville : le cas de la vinorelbine " - Journal d' Economie Médicale 2002; 20 (7-8) : 379 - 400.
- Launois R. "Les Réseaux : Quelles Conditions de Pérennité ? ". Les Echos, VIII^{ème} Forum International de la gestion de la santé, Paris 20 et 21 Novembre 2002.
- Launois R. "Groupama Partenaires Santé : Une démonstration jamais faite jusqu' alors ". Le Concours Médical. NS Nov. 2002.
- Launois R."L' Evaluation par un Economiste du Service Rendu au Malade par les Médicaments et les Dispositifs de Santé". In. J.P. Alix, L. Degos, D. Jolly, Eds "Doit-on soigner une maladie ou un malade ?". Médecine-Sciences Flammarion, Paris 2002.
- Launois R., Lhoste F. "Quelle place pour l'évaluation économique en matière de politique de santé ? ". Journal d'Economie Médicale 2002, Vol.20, n°2.
- Launois R. "Grandeur et misère de l'enseignement économique en Faculté de Médecine". Le Courrier de L'Evaluation en Santé - N°21-22, Mars 2002 : 25-27.

SOMMAIRE

INTRODUCTION	7
1 METHODES	8
1.1 INVESTIGATEURS PRINCIPAUX.....	8
1.2 LISTE DES ABREVIATIONS.....	8
1.3 TESTS ELISA, IHC ET FISH.....	9
1.3 CRITERES D'INCLUSION ET D'EXCLUSION.....	9
1.4 INDICATIONS.....	10
1.5 DONNEES DISPONIBLES.....	11
1.5.1 Base de données.....	11
1.5.2 Création de variables.....	11
1.5.3 Modification de variables.....	12
1.6 REPONSE RECIST.....	13
1.7 COLLECTE DES DONNEES VIA INTERNET.....	13
1.8 EVALUATION ECONOMIQUES.....	14
1.8.1 Hypothèses et méthodes.....	14
1.8.2 Actualisation des coûts.....	15
1.8.3 Valorisation des bilans biologiques, cardiaques et d'extension tumorale.....	15
1.9 TECHNIQUES STATISTIQUES UTILISEES.....	17
1.9.1 Analyse de survie.....	17
1.9.2 Tests de normalité.....	17
1.9.3 Tests Non Paramétriques.....	18
1.9.4 Lien entre deux variables.....	18
2 RESULTATS	20
2.1 ETUDE DESCRIPTIVE DES PATIENTES PRE-INCLUSES.....	20
2.1.1 Données générales.....	20
2.1.2 Antécédents médicaux et chirurgicaux.....	21
2.1.3 Histoire de la maladie.....	23
2.1.4 Inclusion et non-inclusion.....	25
2.2 CRITERES D'EVALUATION POUR LES PATIENTES INCLUSES.....	25
2.2.1 Réponses au traitement.....	26
2.2.2 Durée du traitement.....	26
2.2.3 Effets indésirables.....	27
2.2.4 Arrêt de traitement.....	28
2.2.5 Décès.....	29
2.3 ETUDE DES 4 PROTOCOLES.....	30
2.3.1 Succession des protocoles.....	30
2.3.2 Nombre de cycles de chimiothérapie par protocole.....	31
2.4 ANALYSE DE SURVIE.....	32
2.4.1 Durée médiane de survie.....	32
2.4.2 Temps jusqu'à échec du traitement (TTP : Time to Treatment Failure).....	32
2.4.3 Temps médian jusqu'à progression (TTP : Time to Tumor Progression).....	33
2.4.4 Survie sans progression (PFS : Progression Free Survival).....	33
2.5 ETUDE DE CORRELATIONS.....	34
2.7.1 Caractérisation du taux de PTC.....	34
2.7.2 Test Elisa et test IHC.....	35

2.7.3	Taux de PTC et envahissement métastatique	37
2.7.4	Corrélation entre le taux de PTC et réponses à 2 mois	38
2.7.5	Corrélation entre l'évolution du taux de PTC et la réponse.....	40
2.6	PATIENTES EN PREMIERE LIGNE DE TRAITEMENT	42
2.6.1	Réponse à 2 mois évaluée selon les critères RECIST	42
2.6.2	Durée médiane de survie.....	42
2.6.3	Temps médian jusqu'à progression (TTP).....	42
2.6.4	Survie sans progression (PFS).....	42
2.6.5	Temps jusqu'à échec du traitement (TTF)	42
2.6.6	Toxicités	43
2.6.7	Corrélation entre le taux de PTC à l'inclusion et la réponse RECIST à 2 mois 44	
2.6.8	Corrélation entre le taux de PTC à 1 mois et la réponse RECIST à 2 mois	44
2.6.9	Corrélation entre le taux de PTC à 2 mois et la réponse RECIST à 2 mois	44
2.6.10	Corrélation entre l'évolution du taux de PTC de 0 à 2 mois et la réponse RECIST à 2 mois	45
2.7	ANALYSE EN INTENTION DE TRAITER (ITT) DES PROTOCOLES HT1 VERSUS HT3.....	45
2.7.1	Comparabilité des groupes de traitement	45
2.7.2	Comparaison des groupes de traitement.....	48
2.8	EVALUATION ECONOMIQUE.....	51
2.8.1	Coût total de la cohorte.....	51
2.8.2	Coût de la pré-inclusion.....	52
2.8.3	Coût du traitement.....	52
2.8.4	Coût des traitements HT1 et HT3.....	53
CONCLUSIONS.....		54
ANNEXE		55
ANNEXE 1 : CENTRES AP-HP IMPLIQUES DANS LE PROGRAMME HER.ME.S.....		55
ANNEXE 2 : TABLES ACCESS ET NOMS DES VARIABLES D'INTERET		56
ANNEXE 3 : MODIFICATION DES VARIABLES		57
ANNEXE 4 : CRITERES RECIST		59
ANNEXE 5 : GHM DE CHIMIOETHERAPIES, TOXICITES SEVERES ET SOINS PALLIATIFS ENTRAINANT UNE HOSPITALISATION		61
ANNEXE 6 : ESTIMATION DU COUT DU TEST ELISA		63
ANNEXE 7 : CLASSIFICATION TNM DANS LES DEUX BRAS		64
ANNEXE 8 : RESULTATS DE LA RECHERCHE DE FACTEURS DE CONFUSION.....		65
BIBLIOGRAPHIE		67

INTRODUCTION

Les progrès récents de la génomique dans la recherche sur le cancer apportent un nouvel espoir de guérison pour certaines patientes atteintes d'un cancer du sein métastatique. Une meilleure compréhension des mécanismes de croissance tumorale et le développement de molécules ciblées ont donné jour à des médicaments « intelligents » ne visant que les cellules ayant un profil génétique spécifique ou anomalie génétique.

Cette anomalie consiste au départ en une « amplification du gène HER2/neu » c'est-à-dire en une accumulation au sein de l'ADN de la cellule tumorale d'un grand nombre de copies du gène HER2/neu ou c-ErbB2. L'amplification du gène entraîne une accumulation de sa protéine à la surface de la membrane cellulaire appelée « surexpression HER2 ». La surexpression est évaluée par un test biologique simple d'immuno-histochimie (IHC). La détection de l'amplification nécessite une technique plus complexe et plus chère, le test d'hybridation in situ par fluorescence (FISH).

Une nouvelle génération de molécules ciblées permet la prise en charge de cancers du sein surexprimant HER2, par des thérapies biologiques plus efficaces et mieux tolérées que les traitements par chimiothérapie ou radiothérapie. Le trastuzumab (Herceptin®) est un anticorps monoclonal humanisé dirigé contre l'oncoprotéine HER2 surexprimée dans 20 % des cancers du sein. Il est utilisé dans les traitements du cancer du sein métastatique en monothérapie ou en association avec des produits cytotoxiques comme le paclitaxel (Taxol®). Le trastuzumab permettrait d'augmenter l'efficacité de la chimiothérapie en réprimant l'expression de HER2 et notamment de restaurer la sensibilité au paclitaxel des cellules surexprimant HER2 (Yu et al¹).

Le protocole de recherche HER.ME.S (Herceptin/Métastatique/Sein) a été ouvert le 18 septembre 2001, dans le cadre du « Programme 2000 de Soutien aux Innovations Diagnostiques ». Il a réuni 7 hôpitaux de Paris (Annexe 1) et 4 centres régionaux de lutte contre le cancer (Angers, Nantes, Caen et Rennes).

L'objectif principal est d'étudier l'efficacité de l'Herceptin® dans les conditions d'utilisation de l'AMM (Autorisation de Mise sur le Marché) : l'anticorps monoclonal Herceptin® en monothérapie ou en association avec le Taxol® dans le traitement des cancers du sein de stade métastatique. L'étude HER.ME.S répond aussi à la demande de la Direction des Hôpitaux et de l'Organisation des Soins (DHOS) quant à la réalisation d'une étude médico-économique permettant d'estimer les ressources budgétaires qu'il convient de dégager pour généraliser l'emploi de traitements innovants à base de trastuzumab. L'étude HER.ME.S se décompose en trois parties : clinique, biochimique et médico-économique.

Le protocole a pris fin le 16 mars 2005, avec 120 patientes pré-incluses et 88 incluses. Une analyse statistique des patientes pré-incluses et incluses dans l'étude a été mise en oeuvre et a permis de caractériser leur maladie, leurs antécédents et leurs traitements antérieurs. Un objectif secondaire était la mise en évidence du caractère prédictif de la mesure de Protéine Tronquée Circulante (PTC) dans la réponse au traitement. Le dosage de la PTC a fait l'objet d'une étude de corrélations approfondie avec le statut c-erbB2, l'inclusion ou non des patientes, le nombre de lésions métastatiques et les réponses au traitement à 2, 4 et 6 mois.

1 METHODES

1.1 Investigateurs principaux

Les principaux acteurs de l'étude sont :

- Pr. Jean-Pierre Lotz, Oncologie médicale, Hôpital Tenon, 4 rue de la Chine, 75970 Paris
Tél : 01 56 01 60 58 Fax : 01 56 01 68 75 E-Mail : jean-pierre.lotz@tnn.ap-hp-paris.fr
- Dr. Joseph Gligorov, Radiothérapie-Oncologie, Hôpital Tenon
- Dr. Martine Antoine, Anatomopathologie, Hôpital Tenon
- Dr. Didier Brault, Biochimie, Hôpital Tenon
- Dr. Chantal Tsé, Biochimie, Hôpital Tenon
- Dr. Elisabeth Fery-Lemonier, Département des Activités Médicales, Hôpital Tenon
- Dr. Michel Bernard, Cardiologie, 143 Bd Malesherbes, 75008 Paris
- Katell Le Lay, REES France
- Pr. Robert Launois, REES France

1.2 Liste des abréviations

Le tableau suivant présente la listes des abréviations utilisées dans ce document par ordre alphabétique.

Tableau 1 : *Abréviations*

Abréviation	Signification
AMM	Autorisation de Mise sur le Marché
AP-HP	Assistance Publique - Hôpitaux de Paris
CRLCC	Centre Régional de Lutte Contre le Cancer
DMS	Durée Médiane de Survie
ELISA	Enzyme Linked ImmunoSorban Assay
FEVG	Fraction d'Ejection Ventriculaire Gauche
FISH	hybridation in situ par fluorescence
GHM	Groupe Homogène de Malades
IHC	ImmunoHistoChimie
ISC	Indice de Surface Corporelle
N	Normale mesurée en $\mu\text{mol} / \text{L}$
NGAP	Nomenclature Générale des Actes Professionnels
OMS	Organisation Mondiale de la Santé
PFS	Progression Free Survival
PMSI	Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information
PS	Performance Status
PTC	Protéine Tronquée Circulante
RECIST	Response Evaluation Criteria In Solid Tumors
TTP	Time to Tumor Progression

Les patientes peuvent être traitées par 4 protocoles de chimiothérapie.

Tableau 2 : *Protocoles mis en oeuvre*

Désignation	Schéma thérapeutique
HER	Herceptin [®] monothérapie hebdomadaire
HER3	Herceptin [®] monothérapie toutes les 3 semaines
HT1	Herceptin [®] et Taxol [®] hebdomadaire
HT3	Herceptin [®] hebdomadaire et Taxol [®] toutes les 3 semaines

1.3 Tests Elisa, IHC et FISH

La Protéine Tronquée Circulante (PTC) est un fragment, libéré dans le sang, d'un récepteur membranaire de type HER2. Ces récepteurs sont impliqués dans des mécanismes de prolifération ou de transformations cellulaires. Des tests cliniques permettent de mesurer la quantité de PTC dans le sang et d'évaluer l'amplification du gène HER2/neu ou de la surexpression de HER2.

On s'intéresse ici à deux types de test :

- Les méthodes IHC (immuno-histochimie) et FISH (hybridation in situ par fluorescence) qui permettent la discrimination entre la protéine correspondant à une amplification du gène et la protéine HER2 normale.
- Le test ELISA (Enzyme Linked ImmunoSorbant Assay) qui est mis en œuvre pour rechercher la protéine HER2 cytoplasmique sur des tissus frais ou sur la protéine circulante.

Tableau 3 : *Information donnée par les tests*

Test	Détection
IHC	Surexpression de la protéine
FISH	Amplification du gène
ELISA	PTC en ng/mL

La méthode d'immuno-histochimie est un test simple et peu coûteux. Elle permet de coter la surexpression de HER2 par 0, 1+, 2+ ou 3+. On considère qu'une surexpression à 3+ est conséquente d'une amplification du gène HER2/neu. Par contre, quand la surexpression est cotée à 2+, on s'assure qu'il y a une amplification du gène HER2/neu en réalisant un test d'hybridation in situ par fluorescence (FISH) plus complexe et plus cher. Un résultat positif assure de l'amplification de HER2/neu.

1.3 Critères d'inclusion et d'exclusion

Toute patiente ayant un cancer du sein métastatique était candidate potentielle à l'étude à condition que le prélèvement tissulaire de taille suffisante et représentative de la tumeur initiale ou d'une métastase, était accessible pour la détermination HER2 par les méthodes immuno-histochimiques (IHC). Ainsi la surexpression 3+ au test IHC était un critère d'inclusion. Quant aux patientes en surexpression 2+ en immuno-histochimie, elles ont été à

nouveau testées par hybridation in situ (méthode FISH) et PCR en temps réel (ECD Extra-Cellular Domain) pour valider la technique immuno-histochimique.

La validation définitive de la pré-inclusion en inclusion a été faite conjointement par le clinicien et l'anatomo-pathologiste selon les critères d'inclusion et d'exclusion imposés.

Les critères d'inclusion choisis pour l'étude sont notés de CI 1 à CI 11 et définis ci-dessous :

- Cancer du sein métastatique mesurable selon les critères RECIST (y compris récurrence locale sous forme de nodules de perméation) ou non mesurable (métastases osseuse, épanchement pleural isolé) (CI 1)
- Indice de performance (OMS) inférieur ou égal à 2 (CI 2)
- Espérance de vie supérieure à 3 mois (CI 3)
- Surexpression de HER2 (à 3+ en IHC ou test FISH positif pour les expressions cotées à 2+) (CI 4)
- Fonction cardiaque normale (Fraction d'éjection du ventricule gauche -FEVG- isotopique supérieur à 50 %) (CI 5)
- Polynucléaires neutrophiles supérieurs à $1,5 \cdot 10^9 / L$ (CI 6)
- Plaquettes supérieures à $100 \cdot 10^9 / L$ (CI 7)
- Bilirubine inférieure à 1,25 N (CI 8)
- Transaminases inférieures à 2,5 N (5 N en cas de métastases hépatiques) (CI 9)
- Phosphatases alcalines inférieures à 2,5 N (5 N en cas de métastases hépatiques) (CI 10)
- Contraception si en âge de procréer (CI 11)

Les critères de non-inclusion au nombre de 12 sont caractérisés par les causes suivantes :

- Décès (CE 1)
- Pathologie cardiaque à type d'insuffisance ventriculaire gauche +++ (CE 2)
- Pneumopathie oxygène-dépendante +++ (CE 3)
- Antécédent de tout autre cancer sauf carcinome in situ du col utérin (CE 4)
- Métastases cérébrales symptomatiques (CE 5)
- Patient ayant reçu de l'herceptin en adjuvant (CE 6)
- Toxicité / Allergie liée au paclitaxel (CE 7)
- Intervalle libre inférieur ou égal à 12 mois depuis un traitement en néoadjuvant comportant une taxane (CE 8)
- Possibilité d'être traitée par antracyclines (CE 9)
- Pas de rechute ou de reprise évolutive suite au dernier traitement avec antracyclines (CE 10)
- Sérologie HIV positive (CE 11)
- Autre condition empêchant le suivi de la patiente (CE 12)

1.4 Indications

Quatre protocoles sont utilisés dans l'étude : deux sont à base du seul anticorps monoclonal trastuzumab et deux autres sont des associations de trastuzumab avec un agent cytotoxique, le paclitaxel. Les différences se font aux niveaux des doses et du rythme d'administration.

- Le bras HER correspond à une monothérapie hebdomadaire de trastuzumab (4 mg/kg en perfusion de 90 minutes à J0 puis 2 mg/kg en perfusion de 30 minutes les semaines suivantes). La première administration de trastuzumab doit être suivie d'une surveillance clinique de 6 heures.
- Le bras HER3 est une monothérapie de trastuzumab administrée aux mêmes doses que HER mais au rythme de « toutes les 3 semaines ».
- Le régime HT1 est une association de l'anticorps monoclonal trastuzumab avec une chimiothérapie à base de paclitaxel (Taxol[®]) toutes les semaines. Le paclitaxel est administré à 80 mg/m² en perfusion de 60 minutes durant 6 semaines puis 2 semaines de repos. Lors de la première semaine de traitement, le paclitaxel est administré à J2 (trastuzumab à J0), puis les semaines suivantes immédiatement après le trastuzumab.
- Le bras HT3 est une association de l'anticorps monoclonal trastuzumab injecté toutes les semaines et d'une chimiothérapie à base de paclitaxel (Taxol[®]) administrée une semaine sur trois. Les doses sont identiques à celles de HT1, les précautions à J0 aussi.

Tableau 4 : Schéma d'administration

BRAS	J0		J7	J14	J21
HER	HER		HER	HER	HER
HER3	HER				HER
	J0	J2	J7	J14	J21
HT1	HER	T	HER+T	HER+T	HER+T
HT3	HER	T			HER+T

1.5 Données disponibles

1.5.1 Base de données

Cette étude statistique a été réalisée à l'aide du logiciel SAS.

Une analyse descriptive des patientes pré-incluses et incluses a été réalisée et complétée par une étude des corrélations.

Les données nécessaires sont issues d'une base Access dont le nom des variables et les interfaces du cahier en ligne sont présentés en [annexe 2](#).

1.5.2 Création de variables

Certains renseignements ne sont pas directement disponibles dans les tables de la base de données. On crée donc les variables auxiliaires suivantes :

- Ancienneté de la maladie

On détermine l'ancienneté du cancer par différence entre les dates de découverte de la tumeur primitive et de signature du consentement éclairé. Ces deux dates sont en effet disponibles pour la plupart des patientes, pré-incluses et incluses. L'ancienneté est mesurée en année, en mois et en jours.

- Durée de traitement

La durée de traitement est calculée par la différence entre les dates d'arrêt de traitement et d'inclusion pour les patientes sorties de l'étude. Elle est mesurée en semaines.

- Evolution du taux de Protéine Tronquée Circulante (PTC).

Elle est calculé en pourcentage, sur la base de la valeur du dosage de la PTC mesurée à l'inclusion (J=0). L'évolution est mesurée après 30 puis 60 jours de traitement, lorsque cela est possible.

- Evolution de la somme des diamètres

De la même manière que l'évolution du taux de PTC, on exprime en pourcentage l'évolution de la somme des diamètres des tumeurs entre la mesure à l'inclusion, et la mesure après 2 mois de traitement.

1.5.3 *Modification de variables*

- Jour de la mesure de PTC

La mesure de la valeur de la PTC par le test Elisa est effectuée environ tous les mois. La variable « J » permet de compter le nombre de jours depuis la première mesure. Les dates utiles à l'étude sont J0, J60, voire J120 et J180. Nous constatons des incohérences au niveau du codage de « J » : certaines patientes ont deux mesures faites au même moment « J », d'autres ont des mesures faites à J1. Nous décidons de recoder « J » en « J_2 » en utilisant la date de l'examen. « J_2 » est exprimé en mois.

- Motif d'arrêt du traitement

Dans la table A_Arrêt, la variable « MotifA » indiquant le motif d'arrêt du traitement, a été recodée. Les diminutions de FEVG sont devenues des « toxicités cardiaques ». La lassitude de la patiente a été recodée comme « volonté de la patiente ». La présence de métastases cérébrales ou le manque d'efficacité du Taxol® sont traduits par une « progression de la maladie ».

- Antécédents médicaux

Dans la table PI_ATCD, la variable « typea1 » présente les antécédents médicaux autres que des pathologies neurologiques, rénales ou pulmonaires. Les éléments de réponses apportés par les médecins ont dû être regroupés par catégorie pour être analysable. La variable « typea10 » reprend ces éléments : allergie, grossesse extra-utérine, fausse couche, dépression,

appendicectomie, cholécystectomie, hystérectomie, laminectomie, thyroïdectomie, NA et autre.

- Format des dates

Les dates ont été homogénéisées en adoptant le format : JJ/MM/AAAA. Toute date ayant le jour non disponible (ND) a été remplacée par le dernier jour du mois, ceci pour faciliter le calcul des durées (DMS, TTF, TTP, PFS) et pour maximiser les durées. Ces modifications concernent les tables : A_Lésion, A_Eval, A_Patient, A_Arrêt, A_Sortie ([Annexe 3](#)).

1.6 Réponse RECIST

La réponse tumorale est un paramètre d'efficacité évalué dans l'étude à 2, 4 et 6 mois. Dans un objectif secondaire du protocole HER.ME.S, cette variable a servi à l'analyse des corrélations entre le dosage de la PTC et la réponse à 2 mois.

La réponse est évaluée par les médecins selon les critères RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumor) ([Annexe 4](#)). La réponse complète correspond à une réduction du volume tumoral de 100 %. La réponse partielle est une réduction de plus de 30 % et inférieure à 100 % du volume tumoral. Un patient est dit stable quand l'évolution de la tumeur est comprise entre une réduction de moins de 30 % du volume tumoral et une extension de moins de 20 %. Enfin la progression de la maladie est déclarée lorsque l'extension de la tumeur dépasse 20 % du volume tumoral. Par ailleurs, s'il y a apparition d'une nouvelle tumeur, la réponse tumorale sera une progression quelque soit l'évolution des autres tumeurs.

1.7 Collecte des données via Internet

Le recueil des informations a été fait par Internet sur un site protégé. L'accès à la base était réservé aux investigateurs et établissements référencés qui possédaient un identifiant et un mot de passe. Pour assurer la confidentialité des données, les patientes ont été identifiées lors de la saisie des informations par un numéro généré par l'établissement. Ce numéro indécryptable et unique a permis d'authentifier la patiente et de chaîner l'information le concernant.

Ont été recueillies des variables cliniques et biologiques (réponses, bilan biologique initial, bilan cardiaque, PTC), et des variables économiques : quantités mises en oeuvre au cours de la chimiothérapie et de la prise en charge des effets indésirables, prix de revient des cycles de chimiothérapie de chaque site et de la prise en charge des effets indésirables.

L'avantage d'une collecte Internet réside dans un gain de temps avec un remplissage au fur et à mesure du suivi. Cependant très peu de contrôles ont été effectués lors de la saisie ce qui a engendré quelques incohérences. Pour la plupart, elles ont été repérées et corrigées au cours des études intermédiaires faites avant le gel de la base.

1.8 Evaluation économiques

1.8.1 Hypothèses et méthodes

Les coûts de prise en charge et suivi des patientes ont été valorisés par une approche PMSI en employant les GHM 2001 à 2004 des chimiothérapies et des toxicités sévères correspondantes. Nous avons mis en oeuvre la technique du « GHM aménagé ». Les composantes de médicaments et d'examens biologiques et radiologiques ont été remplacées par les coûts réels des molécules c'est-à-dire les prix négociés AP-HP et CRLCC de 2001 à 2004, et par les actes correspondants aux bilans biologiques, cardiaques et d'extension tumorale et aux tests IHC et FISH de la NGAP 2004.

La liste des GHM employés de 2001 à 2004 avec la correspondance entre la classification V7 et V9 et la liste des tarifs en Francs et Euros sont fournies en [annexe 5](#).

Pour valoriser les bilans biologiques et cardiaques et les bilans d'extension tumorale, nous avons les tarifs des actes au centre René Gauducheau de Nantes.

Les coûts réels des tests IHC et FISH sont estimés à 60 € par patient pour un test IHC seul et 213 € par patient pour les deux tests IHC suivi de FISH.

Le coût du test ELISA est estimé à 42,37 € ([Annexe 6](#)).

Il y a dans la base des bilans dont les résultats sont des données manquantes. On ne sait donc pas si l'acte a bien été réalisé et s'il doit être valorisé. Nous supposons que tous les tests de pré-inclusion ont été réalisés. Ils ont donc été valorisés.

Au cours des chimiothérapies, les bilans biologiques étaient obligatoires donc ils ont tous été comptés. certains bilans biologiques sont renseignés mais le résultat est absent. Dans ce cas on a compté l'acte. Par contre pour les bilans cardiaques, si le résultat du test n'était pas donné, l'acte n'a pas été valorisé.

1.8.2 Actualisation des coûts

Comme les GHM et les coûts des molécules facturées en sus s'étendent de 2001 à 2004, nous les avons actualisés à 2004 à un taux de 3,5 %.

Pour capitaliser les prix de 2001, 2002 et 2003 à l'année 2004, il faut se référer à la formule suivante :

$$V_n = V_0 \times (1+i)^n$$

où V_n désigne le prix à l'année n (2004)

V_0 le prix à l'année 0 (2001, 2002 ou 2003)

i le taux (ici égal à 3,5 %)

n le nombre d'années (1,2 ou 3)

1.8.3 Valorisation des bilans biologiques, cardiaques et d'extension tumorale

Les bilans biologiques comprennent la sérologie, l'hématologie, la biochimie, le test de grossesse, le test IHC et le marqueur CA 15-3. Ces actes ont été valorisés en utilisant le nombre de B, étant coté à 0,30 €.

Tableau 5 : Valorisation des bilans biologiques

	Libellé	Nombre de B	Coût (€)
Sérologie	VIH (B70 + BHN70+ BHN10)	150	45
	HBS (B70 + B70 + B70)	210	63
	VHC (B 70 + BHN 10)	80	24
Test Grossesse	BETA HCG	50	15
Statut HER2	Immunohistochimie	200	60
Marqueur tumoral	Antigène CA 15-3	105	31,5
Hématologie	Hémogramme y compris plaquettes	40	12
Biochimie	Ionogramme complet	40	12
	Créatinine	10	3
	Bilirubine	20	6
	Cholestérol total	5	1,5
	Phosphatases alcalines	20	6
	Transaminases	25	7,5
		955	286,5

Les bilans cardiaques décomptés sont des consultations spécialisées, des ECG, des FR échographies, des FEVG échographie, des électrocardiogrammes. Pour obtenir une valeur, nous utilisons la cotation de la lettre clé sachant que KE vaut 1,89 €, ZN 1,69 €, PRA 0,44 €, Z 1,62 €, AMI 2,66 €, et K 1,92 €.

Tableau 6 : Valorisation des bilans cardiaques

	Lettre clé	Cotation	Valeur (€)	Lieu
Consultation spécialisée	Cs		22,87	Ville
ECG	AMI	6,5	17,34	Ville
	K	6,5	12,49	CRLCC
FR Echographie	KE	50	94,5	Ville
FEVG Echographie	ZN	150	250,5	CRLCC
	PRA	150	66	
	K	5	9,6	
			326,32	
Electromyogramme	K	27	51,84	
	K	18	34,56	
			86,40	

Les bilans d'extension tumorale contiennent une scintigraphie osseuse, un IRM, un scanner une ou plusieurs zones, des échographies et des radiographies. La liste détaillée des prix est fournie ci-dessous.

Tableau 7 : Valorisation des bilans d'extension tumorale

	Lettre clé	cotation	Valeur (€)	Total (€)	Lieu
Scintigraphie osseuse	K	2,5	4,8	202,2	CRLCC
	Z	100	162,0		
	PRA	100	44,0		
IRM	FT	105,2	105,2	173,8	Ville
	3Cs	22,87	68,6		
Scanner 1 zone	1FT	105,2	105,2	145,6	CRLCC
	Z	19	30,78		
	K	5	9,6		
Scanner plusieurs zones	1FT	105,2	105,2	186,0	CRLCC
	2Z	19	61,56		
	2K	5	19,2		
Echographie sein(s)	KE	22	41,6		CRLCC
Echographie ganglion(s)	KE	20	37,8		CRLCC
Radiographie pulmonaire (K5 si image numérique)	Z	16	25,9	34,0	CRLCC
	K	5	8,1		CRLCC
Radiographie 1 sein	Z	23	37,3		
Radiographie 2 seins	Z	41	66,4		
Radiographie Os : côte unilatérale	Z	18	29,2		
Radiographie Os : 2 côtes	Z	25	40,5		
Radiographie Os : bassin, aile iliaque	Z	15	24,3		
Radiographie Os : hanche	Z	15	24,3		
Radiographie Os : rachis : cervical	Z	27	43,7		
Radiographie Os : rachis :	Z	56	90,7		

cervical+dorsal					
Radiographie Os : rachis : cervical+dorsal+lombaire	Z	76	123,1		
Radiographie Os : rachis : cervical+dorsal+lombaire+bassin	Z	100	162,0		
Radiographie Os : crâne 2 incidences	Z	18	29,2		

1.9 Techniques statistiques utilisées

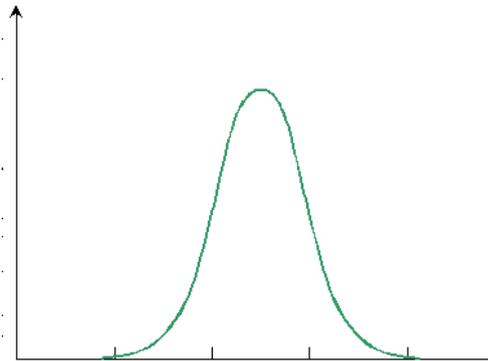
1.9.1 Analyse de survie

Les grandeurs usuelles calculées lors d'une étude de survie sont définies par:

- **Durée Médiane de Survie (DMS)** : nombre de semaines après lequel 50 % des patientes sont décédées.
- **Temps médian jusqu'à Progression** (Time to Tumor Progression : TTP) : nombre de semaines qui s'écoulent entre le début du traitement et la récurrence ou le décès, du fait d'un cancer, de 50 % des malades.
- **Survie Sans Progression** (Progression Free Survival : PFS) : nombre de semaines qui s'écoulent entre le début du traitement et la récurrence ou le décès, toutes causes confondues, de 50 % des malades.
- **Temps jusqu'à Echec du Traitement** (Time to Treatment Failure : TTF) : nombre de semaines qui s'écoulent entre le début du traitement et l'arrêt du traitement quel qu'en soit le motif, de 50 % des malades.

1.9.2 Tests de normalité

Les deux principaux tests de normalité sont ceux de **Shapiro-Wilk** et de **Kolmogorov-Smirnov**. Ils permettent de décider si la variable testée suit approximativement une loi normale. Rappelons la forme de la courbe, dite de Gauss, correspondant à une distribution normale :



Plus la valeur de la statistique W de Shapiro-Wilk est faible, plus on est loin de la normalité. C'est l'inverse pour la statistique D de Kolmogorov-Smirnov.

Les coefficients de symétrie et d'aplatissement que sont **Skewness** et **Kurtosis** sont également une aide à la décision : compris entre -3 et 3, la courbe de distribution de la variable a une allure de courbe de Gauss.

1.9.3 Tests Non Paramétriques

Lorsque la distribution d'une variable n'est pas proche de la normalité, les tests non paramétriques comme celui de **Wilcoxon**, sont recommandés. Celui-ci permet de comparer deux échantillons indépendants et repose sur des calculs de rangs. L'hypothèse nulle H0 est que les deux séries de données sont issues d'une même distribution.

1.9.4 Lien entre deux variables

La dépendance entre 2 variables binaires « Réponse » et « Evolution de la PTC » peut se mesurer par des **Odds-Ratio** et des **Risques Relatifs**, calculés à partir d'un tableau croisé.

Tableau 8 : Tableau croisé

	Réponse	Progression	Complète, partielle ou stable
Evolution			
Augmentation de PTC entre 0 et 2 mois		a	b
Diminution de PTC entre 0 et 2 mois		c	d

L'odds-ratio OR est donné par le rapport de cotes : $OR = \frac{a/b}{c/d} = \frac{ad}{bc}$.

Le risque relatif est : $RR = \frac{a/(a+b)}{c/(c+d)} = \frac{a(c+d)}{(a+b)c}$.

Le **Kappa** est, quant à lui, une mesure de concordance. Il permet de comparer le nombre de paires concordantes observées à celui que l'on observerait au hasard. Un Kappa de 1 indique une concordance parfaite.

Enfin, le test de **McNemar** est un test non paramétrique, équivalent du test d'indépendance du Chi-deux pour des séries appariées.

2 RESULTATS

2.1 Etude descriptive des patientes pré-incluses

Les statistiques descriptives que nous donnons ici portent sur les 120 patientes pré-incluses entre le 22 octobre 2001, date de la première inclusion, et le 7 novembre 2003.

2.1.1 Données générales

- La moyenne d'âge des patientes est de 53,7 ans, avec 50 % des patientes entre 56 et 75 ans. La plus jeune patiente n'a que 25 ans.

Tableau 9 : Age

N	Moyenne	Ecart-type	Min	Premier Quartile	Médiane	Dernier Quartile	Max
120	53,7	10,5	25	47	56	61,5	75

- L'indice de surface corporelle à l'inclusion, qui détermine les doses de produits à administrer, est homogène, avec un écart-type de 0,17. La moyenne se situe à 1,68/m².

Tableau 10 : Indice de Surface Corporelle

N	Moyenne	Ecart-type	Min	Premier Quartile	Médiane	Dernier Quartile	Max
120	1,6846	0,1685	1,3	1,585	1,675	1,785	2,29

- Le score OMS de performance physique est de 0 pour 81 patientes, 67,5 % d'entre elles sont donc capables de mener une activité normale. Ensuite, 31 patientes (25,8 %) présentent un score de 1 et 7 (5,8 %) un score de 2. La valeur maximale de 3, correspondant à un état grave, n'est atteinte que par une seule patiente.

Tableau 11 : Score OMS de Performance physique

Indice de performance	Fréquence	Pourcentage
0	81	67,50 %
1	31	25,83 %
2	7	5,83 %
3	1	0,83 %
TOTAL	120	100 %

- Les distances domicile-hôpital sont très variables, allant de 1 à 300 km. Les valeurs élevées ne sont pas rares puisque 25% des patientes se situent à plus de 60 km de leur lieu de traitement. La distance moyenne domicile-hôpital s'élève à 47 km.

Tableau 12 : *Distance Domicile-Hôpital en km*

N	Moyenne	Ecart-type	Min	Premier Quartile	Médiane	Dernier Quartile	Max
120	46,61	54,56	1	10	30	60	300

- La mesure de la protéine tronquée circulante (PTC) est effectuée par un test ELISA à la pré-inclusion (J0). Nous avons la mesure pour 94 patientes. 2 patientes ont été exclu de l'analyse à cause des valeurs extrêmes de leur taux de PTC.

Tableau 13 : *Mesure de la PTC en ng/mL*

N	Moyenne	Ecart-type	Min	Premier Quartile	Médiane	Dernier Quartile	Max
94	100,3	172,3	7	14	27,5	91	873

- La détection de la surexpression de HER2 est réalisée par un test IHC. Si la surexpression vaut 2+, l'analyse est complétée par un test FISH qui recherche l'amplification de HER2 au sein de la cellule.

Tableau 14 : *Cotation de la surexpression de HER2 par le test IHC*

Surexpression de HER2	Effectif
Surexpression 0	22
Surexpression 2+	9
Surexpression 3+	73
manquantes	16
TOTAL	120

Tableau 15 : *Cotation de l'amplification de HER2 par le test FISH*

Amplification de HER2	Effectif
Forte	3
Modérée	2
Absente	4
TOTAL	9

2.1.2 Antécédents médicaux et chirurgicaux

- Près de 65 % des femmes déclarent ne pas fumer. Le tabagisme ne concerne que 16 patientes sur 120. La variable est non disponible pour 27 patientes.

- 80 % des femmes pré-incluses sont ménopausées ou en cours de ménopause. Parmi les 24 patientes non ménopausées, 23 sont sous contraception, et 4 patientes sur les 5 en péri-ménopause le sont aussi.

Tableau 16 : Ménopause

Ménopause	Effectif	Pourcentage
non	24	20 %
oui	91	76 %
péri ménopause	5	4 %
TOTAL	120	

La variable « contraception » a été peu renseignée compte tenu du fait que la majorité des patientes est ménopausée. Toutes les non-réponses correspondent à des patientes en ménopause.

Tableau 17 : Contraception

Contraception	Effectif	Pourcentage
non	5	15,6 %
oui	27	84,4 %
TOTAL	32	

Tableau 18 : Ménopause et Contraception

	Pas de Contraception	Contraception	Non renseigné	TOTAL
Pas de Ménopause	1 (20 %)	23 (85,2 %)	0 (0 %)	24 (22,4 %)
Ménopause	3 (60 %)	0 (0 %)	75 (100 %)	78 (72,9 %)
Péri Ménopause	1 (20 %)	4 (14,8 %)	0 (0 %)	5 (4,7 %)
TOTAL	5 (4,7 %)	27 (25,2 %)	75 (70,1 %)	107 (100 %)

- Parmi les pathologies les plus fréquentes déjà rencontrées par ces femmes sont les pathologies cardiaques. On relève 27 patientes avec antécédents personnels de maladie cardio-vasculaire, soit 22,7 % de l'ensemble des patientes. Les antécédents cardiaques personnels sont l'hypertension artérielle (18 patientes), l'extrasystole (2 patientes) et la tachycardie (2 patientes).
- Nous avons également relevé 10 cas d'antécédents pulmonaires (tuberculose, asthme, pneumopathie), 7 cas de dyslipidémie et 5 cas de diabète.
- Les autres antécédents médicaux signalés sont des cas isolés de pathologies neurologiques (2 patientes), de pathologies rénales (1 patiente), de troubles psychologiques (anxiété, dépression), des interventions chirurgicales (appendicectomie, hystérectomie, thyroïdectomie, laminectomie, cholécystectomie), des problèmes liés à une grossesse (fausse couche, grossesse extra-utérine) et aussi des cas de phlébite, eczéma, arthrose, allergies ou asthme.

2.1.3 Histoire de la maladie

- Ancienneté

La variable « ancienneté de la maladie » est la différence entre la date de consentement éclairé et la date de découverte de la maladie. 13 données sont manquantes.

L'ancienneté de découverte du cancer du sein de stade métastatique varie de 0 à 16 ans ; la maladie date d'environ 5 ans pour près de 75 % des patientes. Elle est de 3,9 ans en moyenne.

Tableau 19 : Ancienneté de la maladie

Ancienneté	N	Moyenne	Ecart-type	Premier quartile	Médiane	Dernier quartile	Min	Max
année	107	3,86	3,18	1,81	3,06	5,19	0,00	15,71
mois	107	46,29	38,16	21,73	36,69	62,23	0,03	188,48
jour	107	1407,98	1160,64	661	1116	1893	1	5733

- Localisation

Les tumeurs primitives sont localisées indifféremment sur le sein droit ou sur le sein gauche (44 % contre 53 %) et on relève 3 cas de tumeur bilatérale. La localisation n'est pas connue pour 2 patientes.

Tableau 20 : Localisation tumorale

Localisation	Fréquence	Pourcentage
bilatéral	3	2,54 %
droit	52	44,07 %
gauche	63	53,39 %
TOTAL	118	100 %

- Classification TNM

La classification des tumeurs primitives selon le système TNM a été renseignée pour 115 patientes sur les 120 patientes pré-incluses. La moitié de ces patientes présentait une tumeur primitive de taille comprise entre 2 et 4 cm (classe T2). Des tumeurs plus importantes (plus de 4 cm) sont signalées chez 40 patientes (35 %). Plus de la moitié ne présentaient pas de signe d'atteinte ganglionnaire régionale (classe N0). Le classement des tumeurs primitives entre M0 et M1 indique que plus de 11 % de la population présentaient des métastases d'emblée.

Tableau 21 : Classification TNM

Tumeur	Fréquence	Pourcentage
T1	18	15,65 %
T2	57	49,57 %
T3	18	15,65 %
T4a	5	4,35 %

T4b	4	3,48 %
T4d	5	4,35 %
Tx	8	6,96 %
TOTAL	115	

Nodule	Fréquence	Pourcentage
N0	59	51,75 %
N1	46	40,35 %
N2	8	7,02 %
N3	1	0,88 %
TOTAL	114	

Métastase	Fréquence	Pourcentage
M0	103	88,79 %
M1	13	11,21 %
TOTAL	116	

- Traitements précédents

A partir de la découverte de leur maladie, les patientes ont pu subir plusieurs types d'interventions. Les 4 types d'interventions répertoriés chez 116 patientes sont la chirurgie, la radiothérapie, l'hormonothérapie et la chimiothérapie. Les patientes étant ici au stade métastatique, 35 % d'entre elles ont connu plus de trois types de traitement et 52 % ont subi les 4 types de thérapies.

- Lésions à la pré-inclusion (J=0)

Un bilan du type et du nombre de lésions métastatiques a été réalisé avant inclusion. Le nombre de lésions métastatiques chez 118 femmes varie entre 1 et 10, avec une médiane à 2. En moyenne on compte 2,9 ($\pm 1,88$) lésions par patiente.

Près de 70 % des femmes présentent une dissémination faible, c'est-à-dire moins de 3 sites métastatiques.

Tableau 22 : *Nombre de lésions à la pré-inclusion*

Nombre de lésions	Fréquence	Pourcentage
1	28	23,73 %
2	36	30,51 %
3	19	16,10 %
4	16	13,56 %
5	6	5,08 %
6	6	5,08 %
7	4	3,39 %
8	1	0,85 %
9	1	0,85 %
10	1	0,85 %
TOTAL	118	

2.1.4 Inclusion et non-inclusion

➤ Critères d'inclusion

On dénombre 88 patientes incluses et 32 non incluses sur les 120 patientes de l'étude.

Sur les 88 incluses, il y a exactement 5 patientes incluses à tort : les critères d'inclusion ne sont pas respectés.

- 3 patientes ont une surexpression cotée à 0.
- 2 patientes ont une surexpression cotée à 2+ et un test FISH négatif.

Bien que ces patientes ne respectaient pas les critères d'inclusion définis dans l'étude, leur cas a été jugé favorable par l'oncologue pour l'administration du trastuzumab. Cette décision semble avoir été la bonne puisque 3 patientes sur 5 ont survécu : une patiente en surexpression 2+ et FISH négatif et une patiente en surexpression 0, toutes deux ayant reçu trastuzumab, sont encore en vie aujourd'hui. Une patiente en surexpression 0 a survécu 2 ans grâce au traitement par trastuzumab. Ces faits nous amènent à nous interroger sur la validité du seuil de la surexpression.

On note aussi que pour 9 patientes incluses, le bloc n'a pas été transmis au centre principal ; on ne connaît pas le niveau de la surexpression. On suppose que les tests biochimiques ont été faits dans le centre d'hospitalisation. Dans le bénéfice du doute, elles peuvent être incluses.

Les autres critères d'inclusion révèlent que 4 patientes n'ont pas de fonction cardiaque normale c'est-à-dire la FEVG isotopique supérieur à 50 % (variable CI5). En regardant de plus près les valeurs de la FEVG, on s'aperçoit qu'elles sont proches de 50 % et qu'elles ne peuvent pas contre-indiquer l'administration du trastuzumab. De même, les médecins ont jugé bon d'inclure une patiente pour qui le taux de bilirubine était de 24 $\mu\text{mol/L}$ alors qu'il ne devait pas dépasser 1,25 fois la normale soit 21,25 $\mu\text{mol/L}$.

➤ Critères d'exclusion

Aucun des critères d'exclusion n'est renseigné à oui chez les patientes incluses. Parfois il est manquant. Notons que pour 73 patientes dont 19 incluses à tort, la variable d'exclusion CE5 « métastases cérébrales symptomatiques » n'est pas renseignée alors qu'elle peut déterminer de la non inclusion d'une patiente.

2.2 Critères d'évaluation pour les patientes incluses

L'étude HERMES contient 88 patientes incluses. 60 de ces patientes sont en première ligne métastatique de traitement.

Tableau : *Ligne métastatique de traitement*

Ligne de traitement	Effectif	Pourcentage
M1	60	68,2%
M2	18	20,5%
M3	4	4,5%
M4	4	4,5%
M5	2	2,3%
TOTAL	88	100%

2.2.1 Réponses au traitement

On s'intéresse à la réponse au traitement à 2 mois chez les 88 patientes incluses. Les réponses déclaratives des médecins étant très subjectives, nous ne traitons ici que de la réponse RECIST, réponse évaluée à partir de l'évolution de la somme des diamètres tumoraux. Nous avons pu évaluer la réponse RECIST pour seulement 57 patientes ayant à la fois le diamètre tumoral à baseline et à 2 mois renseignés. Les réponses observées après 2 mois de traitement sont les suivantes :

Tableau 23 : *Taux de répondeurs à 2 mois*

Réponse à 2 mois	Effectif	Pourcentage
Complète	7	10,3 %
Partielle	29	42,7 %
Stable	19	27,9 %
Progression	13	19,1 %
TOTAL	68	100 %

Plus de 80 % des patientes réagissent favorablement au traitement (réponses complètes, partielles ou stables).

Par ailleurs nous avons observé 14 incohérences entre les réponses déclaratives des médecins et la mesure de l'évolution de la tumeur selon les critères RECIST.

2.2.2 Durée du traitement

La durée de traitement moyenne est estimée à 36 semaines (± 28 semaines). 50 % des patientes ont une durée de traitement inférieure ou égale à 27 semaines.

Tableau 24 : *Durée de traitement en semaines*

N	Moyenne	Ecart-type	Min	Max	Premier Quartile	Médiane	Dernier Quartile
88	36,3	28,4	1,1	138	16	27	50

2.2.3 Effets indésirables

Il y a au total 886 toxicités répertoriées chez les 88 patientes incluses : 34 toxicités cardiaques, 60 toxicités neurologiques, 10 toxicités digestives et 782 toxicités autres. La sévérité d'une toxicité est renseignée par son grade (échelle OMS).

- Effets indésirables sévères de grade 3-4

L'analyse des toxicités par leur grade est délicate car 78 données sont manquantes et certaines maladies n'ont pas le même grade d'un patient à l'autre.

Tableau : Liste des toxicités par grade

Grade	Toxicités
0	3
1	391
2	349
3	59
4	6
manquants	78
Total	886

Il y a 84 % de toxicités de grade 0, 1 ou 2. 9 % des toxicités ont la variable grade manquante. 7 % sont des toxicités sévères avec un grade 3 ou 4. Les 65 effets indésirables graves sont décrits ci-dessous.

Tableau : Liste des toxicités de grade 3 et 4

Toxicités sévères	Nombre
Abcès de paroi	1
Anorexie	1
Anxiété	1
Anémie	5
Aplasie	1
Asthénie	6
AVC	1
Céphalées	3
Choc anaphylactique	1
Dépression	1
Diarrhée	3
Dyspnée	2
Douleurs	3
Douleurs abdominales	2

Douleurs dorsales	1
Douleurs gastriques	2
Douleurs osseuses	2
Fracture	2
Infarctus	1
Onychomycose	1
Nausées	2
Neutropénie	7
Pseudarthrose	1
Paresthésie	9
Septicémie	1
Troubles moteurs	1
TOTAL	65

- Effets indésirables les plus fréquents

Les 88 patientes ont toutes subi des toxicités. Les effets indésirables survenant le plus souvent sont listés dans le tableau suivant.

Tableau 26 : *Nombre de patientes touchées par les toxicités les plus fréquentes*

Toxicités les plus fréquentes	Effectifs (n=88)	Pourcentage
Anémie	16	18%
Neutropénie	14	16%
Maladies cardiaques	10	11%
Dyspnée	15	17%
Nausées-Vomissements	13	15%
Septicémie	1	1%

Les maladies cardiovasculaires regroupent des cas d'accidents vasculaires cérébraux, d'extrasystoles, de fibrillations auriculaires, d'infarctus, d'hypertensions artérielles, d'insuffisances aortiques, de phlébites et de péricardites.

2.2.4 Arrêt de traitement

81 patientes sur les 88 incluses ont arrêté le traitement par trastuzumab.

Tableau 27 : *Motif d'arrêt de traitement*

Motif	Effectif	Pourcentage
Progression	54	67%
Toxicités cardiaques	12	15%
Toxicités neurologiques	3	4%

Volonté de la patiente	5	6%
Décès	2	2%
Autre motif	5	6%
TOTAL	81	

2.2.5 Décès

A ce jour, 41 décès ont été renseignés pour les 88 patientes incluses. 40 décès font suite à une progression de la maladie. Il y a un décès causé par une infection (choc septique sur péritonite).

2.3 Etude des 4 protocoles

2.3.1 Succession des protocoles

En première intention de traitement, 25 patientes ont reçu le protocole HT1 (Herceptin® + Taxol® toutes les semaines), 62 ont reçu HT3 (Herceptin® + Taxol® toutes les 3 semaines) et une patiente a reçu HER (Herceptin® toutes les semaines).

Les patientes subissent une ou plusieurs lignes de mono/bithérapie. Nous avons analysé les successions de protocoles dans les 3 bras initiaux et nous les avons schématisées.

Schéma 1 : Succession des protocoles après une 1^{ère} ligne de HT3

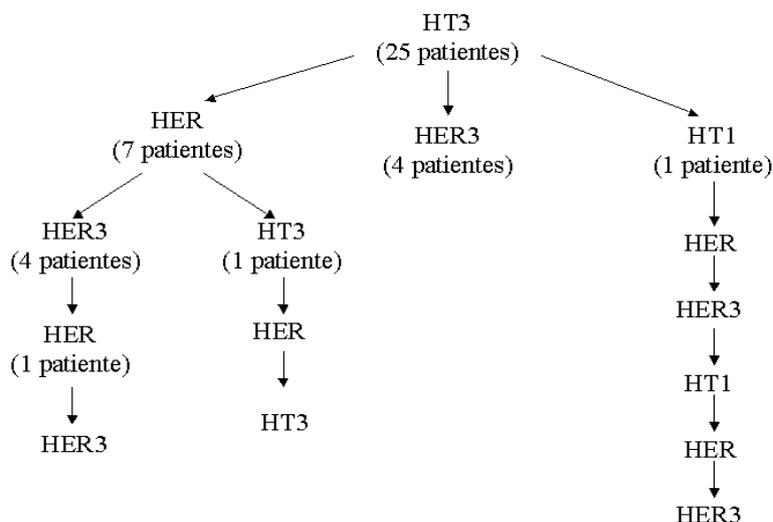
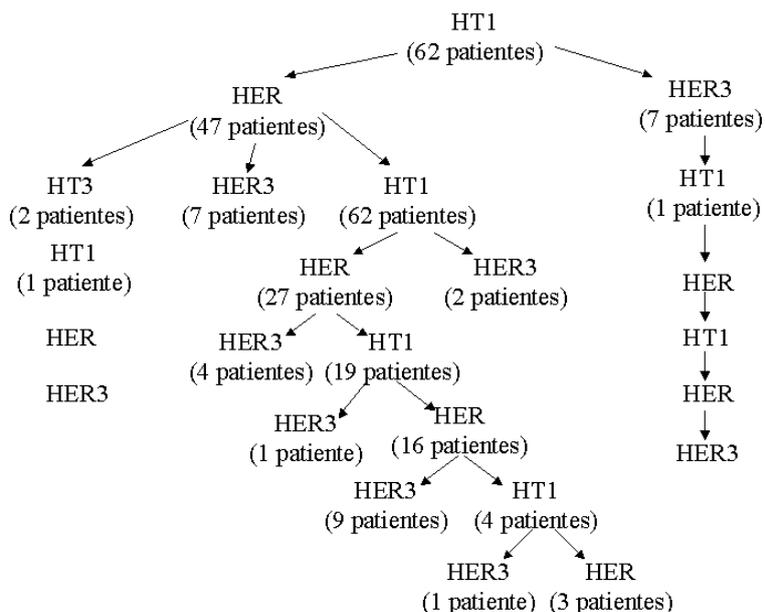


Schéma 2 : Succession des protocoles après une 1^{ère} ligne de HT1



La seule patiente ayant reçu initialement le protocole HER n'a pas eu de switch.

Sur les 88 patientes incluses, 81 ont fait des switches, entre 1 et 3 switches par patientes. On compte au total 89 switches.

On dénombre 303 lignes de chimiothérapies (administration du même protocole sur une période continue) dont 108 lignes effectuées en protocole HER, 44 en protocole HER3, 122 en protocole HT1 et 29 en protocole HT3.

2.3.2 Nombre de cycles de chimiothérapie par protocole

En première intention de traitement, on compte 11,4 administrations de HT1 en moyenne pour les 62 patientes du bras HT1 et 11,8 administrations de HT3 pour les 25 patientes du groupe HT3. La patiente du bras HER reçoit 2 administrations de HER.

Tableau 34 : Nombre de cycle par protocole en 1^{ière} ligne

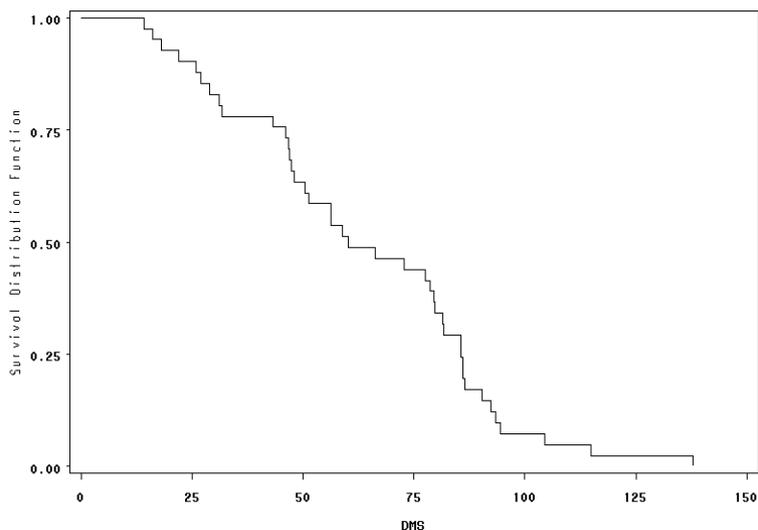
Protocole	N	Moyenne	Ecart-type	Min	Max	Médiane
HER	1	2				
HT1	62	11,4	7,9	1	33	6
HT3	25	11,8	5,3	1	20	10
TOTAL	88					

2.4 Analyse de survie

2.4.1 Durée médiane de survie

La durée médiane de survie est calculée pour 41 patientes décédées toutes causes confondues. Elle est de 60,14 semaines avec un intervalle de confiance à 95 % de [48-79,71].

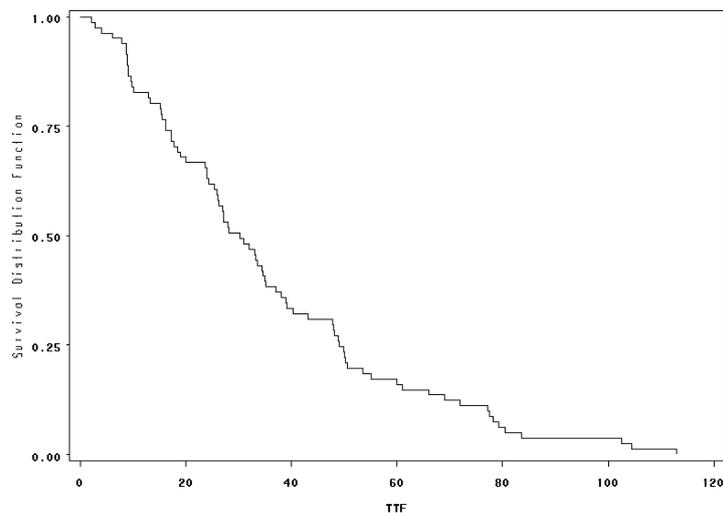
Graphe 1 : *Durée médiane de survie*



2.4.2 Temps jusqu'à échec du traitement (TTF : Time to Treatment Failure)

Il est possible de calculer la durée médiane jusqu'à échec du traitement pour l'ensemble des 81 patientes ayant arrêté leur chimiothérapie à base de trastuzumab, quel qu'en soit le motif. Celle-ci se situe à 30,3 semaines avec un intervalle de confiance à 95 % de [25,4-35,1].

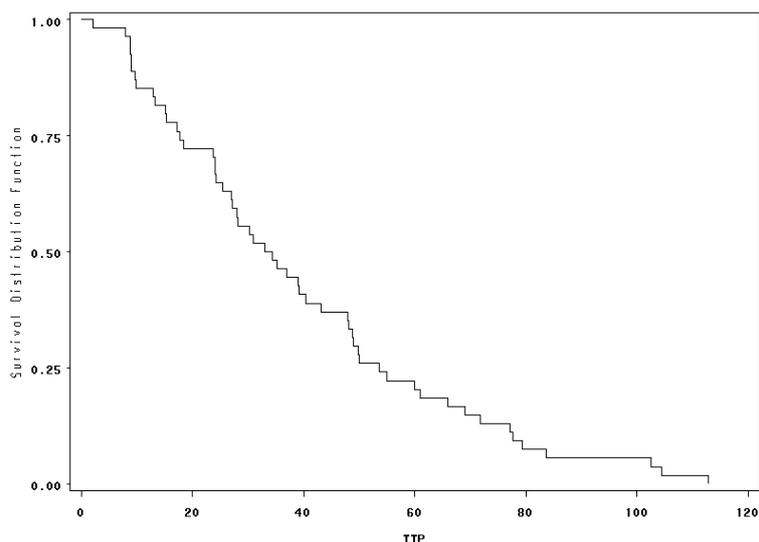
Graphe 2 : *Durée médiane sous traitement*



2.4.3 Temps médian jusqu'à progression (TTP : Time to Tumor Progression)

Le nombre de patientes sorties de l'étude pour progression ou décès du fait du cancer, est de 54. Les 27 autres patientes qui arrêtent le traitement pour d'autres motifs que la progression de la maladie sont donc des observations censurées. Elle n'entrent pas dans cette analyse et la courbe de survie ci-dessous est effectuée à partir de 54 patientes. Le temps médian jusqu'à progression est de 33,7 semaines avec un intervalle de confiance à 95 % de [27-43,1].

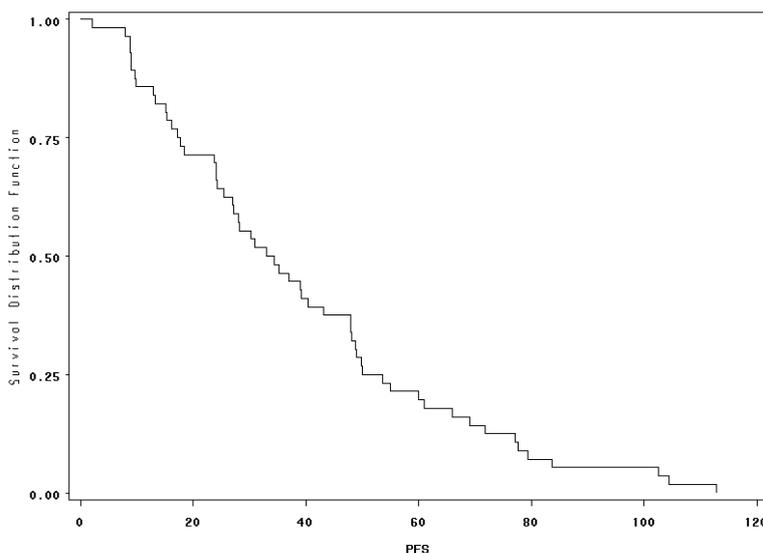
Graphe 3 : Temps médian jusqu'à progression



2.4.4 Survie sans progression (PFS : Progression Free Survival)

La survie sans progression est calculée pour 56 patientes. Elle est de 33,7 semaines avec un intervalle de confiance à 95 % de [25,4-47,9].

Graphe 4 : Survie sans progression



2.5 Etude de corrélations

L'étude HER.ME.S se prête à l'étude de corrélations de différents types, comme le suggère l'abstract de JP Lotz et al². On s'intéresse particulièrement ici au dosage de la Protéine Tronquée Circulante (PTC), à son lien avec la surexpression des récepteurs HER2, avec le nombre de sites métastatiques et avec la réponse au traitement à 2 mois.

2.7.1 Caractérisation du taux de PTC

- Population d'analyse

La valeur du dosage de la PTC est effectuée avant l'inclusion, par un test Elisa. La population de l'étude est celle des patientes pour lesquelles on dispose d'un dosage de la PTC à J=0. Cette valeur est renseignée pour 96 patientes. Les patientes PP0208 et RG0120 ont été exclues de l'analyse. Leurs taux de PTC sont respectivement de 4180 ng/mL et 2015 ng/mL, ils représentent des valeurs extrêmes à J=0, susceptibles de biaiser les résultats. Le taux immédiatement inférieur est de 873 ng/mL.

L'étude de la PTC à J0 concerne donc 94 patientes. La moyenne de PTC vaut 100,3 ng/mL ($\pm 172,3$) et la médiane 27,5 ng/mL.

Tableau 35 : Dosage de la PTC en ng/mL à J0

N	Moyenne	Ecart type	Min	Max	Q1	Médiane	Q3
94	100,3	172,3	7	873	14	27,5	91

- Type de distribution

La distribution du dosage de PTC ne peut être assimilée à celle d'une loi normale.

Les indices de Skewness et de Kurtosis valent respectivement 2,7 et 7,5 et le test de Shapiro-Wilk confirme que le dosage de PTC n'a pas une distribution proche de la normalité ($p < 0,0001$).

Une transformation logarithmique nous en rapproche, mais le but de l'étude est de travailler sur les vraies valeurs du dosage, et certainement pas d'atténuer les différences entre les patientes.

- Taux de PTC et statut d'inclusion

La distribution de la valeur du dosage varie fortement en fonction du statut d'inclusion des patientes : la moyenne du groupe de patientes incluses est de 112,7 ng/mL, ($\pm 165,2$) tandis que celle des non incluses n'est que de 17,1 ng/mL ($\pm 12,6$). De même, le taux médian chez les incluses vaut 34,5 ng/mL, il n'est que de 13 ng/mL pour les autres.

Tableau 36 : Dosage de la PTC à J0 en fonction du statut d'inclusion

	N	Moyenne	Ecart type	Min	Max	Médiane
Non incluses	23	17	12,7	9	63	12
Incluses	71	127,3	190,7	7	873	43

TOTAL	94					
-------	----	--	--	--	--	--

D'après le point précédent concernant la nature de la distribution du taux de PTC, on choisit un test non paramétrique pour comparer les moyennes et médianes des 2 groupes de patientes. La différence des moyennes entre les 2 groupes est statistiquement significative d'après le test de Wilcoxon (Statistique = 516 ; p-value < 0,0001).

- Taux seuil

On constate que 25 % de la population totale (patientes incluses ou non) présente à J0 un taux de PTC inférieur à 14 ng/mL. La valeur de 15 ng/mL est souvent considérée comme le seuil au-delà duquel on a affaire à un cancer de stade métastatique.

2.7.2 Test Elisa et test IHC

- Test IHC et inclusion

Les résultats de l'examen d'anatomo-pathologie n'ont pas pu être examinés pour 29 patientes (19 incluses et 10 non incluses) car le bloc n'a pas été transmis au centre. On a récupéré dès que possible, le statut c-erbB2 (variable « IHC ») qui donne l'état de la surexpression.

- Sur les 19 patientes incluses, on a récupéré 10 statuts c-erbB2. Il reste 9 patientes dont on ne connaît pas le niveau de la surexpression. Elles correspondent aux 9 patientes incluses dans le bénéfice du doute (paragraphe 2.1.4)
- Sur les 10 patientes non incluses, on a récupéré 3 statuts c-erbB2 et 7 ne sont pas renseignés.

Sur 88 patientes incluses, 68 ont une surexpression de HER2 cotées à 3+, 7 à 2+, 4 n'ont pas de surexpression et 9 sont sans réponse à cause du bloc non transmis.

Tableau 37 : Surexpression des patientes incluses

Statut c-erbB2	Effectifs
Surexpression 3+	68
Surexpression 2+	7
Surexpression 0	4
Non disponible	9
TOTAL	88

Les patientes ayant une surexpression 2+ peuvent être incluses d'après le protocole si le test FISH est positif. Les résultats du test donnent le niveau de l'amplification :

- amplification forte pour 2 patientes
- amplification modérée pour 2 patientes
- amplification absente pour 2 patientes
- donnée manquante pour 1 patiente dont le bloc n'a pas été transmis

Au final, on note l'inclusion à tort de 4 patientes ne présentant pas de surexpression et de 2 patientes surexprimant 2+ qui ne montrent pas d'amplification au test FISH. Les médecins ayant choisi d'inclure ces patientes au protocole HERMES, nous décidons de traiter ces cas dans notre analyse.

- Lien entre test IHC et test Elisa

Les taux moyens et médians de PTC des patientes en surexpression 3+ sont plus élevés que ceux des patientes qui ne présentent pas de surexpression.

Tableau 38 : *Mesure de la PTC à J0 en fonction de la surexpression*

	N	Moyenne	Ecart type	Min	Max	Médiane
Pas de surexpression	22	14,5	7,7	7	40	12,5
Surexpression 2+	7	107,7	181,4	13	501	19
Surexpression 3+	63	131,4	193,9	10	873	51
TOTAL	92					

Nous testons la différence entre la valeur moyenne de la PTC des patientes en surexpression et celle des patientes sans surexpression. Nous regroupons les patientes en surexpression 2+ et les patientes en surexpression 3+ (soit 70 patientes). Cette différence est statistiquement significative d'après le test de Wilcoxon. (Stat = 429 ; p-value < 0,0001).

Pour mesurer le niveau de dépendance entre les résultats des deux tests ELISA et IHC à baseline, la population totale a été partagée en deux sous-groupes :

- PTC < 15 ng/mL à baseline (27 patientes)
- PTC ≥ 15 ng/mL à baseline (67 patientes)

On considère pour le test IHC, en statut HER2 positif, toutes patientes ayant une surexpression 3+ et une surexpression 2+ suivi d'un test FISH positif. Nous avons émis l'hypothèse que les patientes dont le statut HER2 n'étaient pas renseignés (bloc du test IHC non transmis) devaient être admises avec un statut HER2 positif dans le bénéfice du doute.

Tableau 39 : *Lien entre le test IHC et le test ELISA baseline*

	PTC < 15 ng/mL	PTC ≥ 15 ng/mL	TOTAL
HER2 négatif	16 59,3 %	8 11,9 %	24
HER2 positif	11 40,7 %	59 88,1 %	70
TOTAL	27 100 %	67 100%	94

- Plus de 88 % des patientes dont le taux de PTC à J0 est supérieur à 15 ng/mL présentent un statut HER2 positif (Surexpression 2+ ou 3+).

- Le risque relatif ou rapport entre la proportion d'HER2 négatif chez les patientes au taux de PTC < 15 ng/mL et la proportion d'HER2 positif chez les patientes au taux de PTC < 15 ng/mL, vaut 4,24 avec un intervalle de confiance à 95 % de [2,3-7,8]. Cela signifie que les patientes ayant un statut HER2 négatif ont 4 fois plus de chance de présenter un taux de PTC inférieur à 15 ng/mL que les patientes ayant un statut HER2 positif.
- La conclusion du test de McNemar est que les marges sont homogènes : les proportions de « HER2 négatif » et de « HER2 positif » ne sont pas significativement différentes ($S = 0,4737$; $p\text{-value} = 0,4913$).
- Le Kappa vaut 0,49 avec un intervalle de confiance à 95 % de [0,29-0,69]. Ce coefficient proche de 1 aurait montré une concordance parfaite. Sa valeur s'explique par la différence de nature entre les 2 tests : le test IHC mesure une donnée anatomo-pathologique (nombre de récepteurs en surface d'une cellule), tandis que le test ELISA fournit un taux sérique, donc une valeur biologique, correspondant à la quantité de Protéine Tronquée Circulante présente dans le sang.

Les tests effectués permettent de considérer l'existence d'un seuil pour le taux de PTC proche de 15 ng/mL à partir duquel la patiente aurait un statut HER2 positif. Par conséquent le test Elisa qui permet de mesurer la PTC, pourrait servir aussi à pronostiquer le statut HER2.

2.7.3 Taux de PTC et envahissement métastatique

L'hypothèse que l'on cherche ici à vérifier est si le taux de PTC est plus élevé chez les patientes qui présentent une forte dissémination métastatique (au moins 3 sites métastatiques). Le nombre de lésions métastatiques à J=0 a pu être renseigné pour 118 patientes. La population est partagée en deux sous-groupes selon que les patientes ont plus ou moins de 3 sites métastatiques.

La moitié des patientes ayant une dissémination faible, ont 2 sites métastatiques alors que la médiane est de 4 dans le groupe de dissémination forte.

Tableau 40 : Nombre de sites métastatiques selon une dissémination faible ou forte

	N	Moyenne	Ecart type	Min	Max	Médiane
Dissémination faible	50	1,6	0,5	1	2	2
Dissémination forte	43	4,6	1,7	3	10	4
TOTAL	93					

Les chiffres de la mesure de PTC semblent confirmer l'hypothèse : le taux moyen de PTC à J0 calculé sur 50 patientes présentant une dissémination faible vaut 68,9 ng/mL ($\pm 140,2$), alors qu'il est de 138,7 ng/mL ($\pm 199,9$) chez les 43 autres patientes.

Les médianes sont respectivement 20 et 40 ng/mL.

Tableau 41 : Valeur de la PTC selon une dissémination faible ou forte

	N	Moyenne	Ecart type	Min	Max	Médiane
Dissémination faible	50	68,9	140,2	7	772	20
Dissémination forte	43	138,7	199,9	9	873	40
TOTAL	93					

La conclusion du test de Wilcoxon va dans le même sens : la statistique vaut 2336,5 (p-value = 0,0171). La différence entre les patients présentant une dissémination faible et ceux dont le cancer est à dissémination forte est donc significative au seuil de 5 %. Le taux de PTC est globalement plus élevé lorsque le nombre de lésions métastatiques est supérieur ou égal à 3.

2.7.4 Corrélation entre le taux de PTC et réponses à 2 mois

Dans cette analyse répondant à l'objectif secondaire du protocole HERMES, nous utiliserons la réponse RECIST et non la variable déclarative du médecin.

Les réponses à 2 mois sont à relier aux différents dosages de la PTC effectués à 0, 30 et 60 jours par un test Elisa.

Nous avons exclu de cette analyse deux patientes dont les taux de PTC étaient des valeurs extrêmes.

- **Réponses au traitement à 2 mois**

Nous avons vu dans l'analyse descriptive (paragraphe 1.3.1) que la réponse à 2 mois a été évaluée pour 68 patientes. Dans la suite de l'étude, les patientes dont les réponses à 2 mois sont complètes, partielles ou stables, ont été regroupées. Elles sont 50 alors que 7 patientes sont en progression.

- **Lien entre dosage de PTC et réponse à 2 mois**

Les trois tableaux ci-dessous permettent de vérifier si les dosages de PTC sont effectivement plus élevés chez les patientes en progression, aux différentes dates de dosages.

- **Dosage à baseline et réponse à 2 mois**

La ligne « Toutes réponses » contient les 46 patientes qui ont le dosage de la PTC renseignée à l'inclusion et une réponse RECIST à 2 mois (Progression versus Stable à Complète).

Tableau 42 : *Dosage à J0 et réponse à 2 mois*

Réponse	Effectif	Moyenne	Ecart-type	Min	Q1	Médiane	Q3	Max
Progression	13	115,6	162,1	13	25	58	100	594
Stable à complète	44	119,3	180,6	7	18	38,5	153,5	772
Toutes réponses	57	118,4	175,1	7	19	43	135	772

La comparaison entre les deux groupes de patientes (répondeurs versus progression) ne montre pas de différence significative (Test de Wilcoxon: p=0,5747).

Donc, la mesure de la PTC à baseline ne permettrait pas de prévoir la réponse à 2 mois.

- **Dosage à 1 mois et réponse à 2 mois**

Cette analyse ne comporte que 33 patientes qui ont simultanément le dosage de la PTC renseignée à 1 mois et une réponse RECIST à 2 mois.

Tableau 43 : *Dosage à 1 mois et réponse à 2 mois*

Réponse	Effectif	Moyenne	Ecart-type	Min	Q1	Médiane	Q3	Max
Progression	9	93,7	108,2	10	15	33	126	308
Stable à complète	33	43,6	92,2	7	13	18	37	554
Toutes réponses	44	53,8	96,5	7	13	19	47,5	554

La différence entre les deux mesures moyennes de PTC est grande (93,7 ng/mL versus 43,6 ng/mL). Le test de comparaison non paramétrique de Wilcoxon est non significatif ($p=0,2620$).

Il semble alors que la mesure de la PTC à 1 mois puisse prédire la réponse à 2 mois. Un taux de PTC faible à J30 annoncerait une rémission à 2 mois.

➤ Dosage à 2 et réponse à 2 mois

Cette analyse ne comporte que 27 patientes qui ont simultanément le dosage de la PTC renseignée à 2 mois et une réponse RECIST à 2 mois.

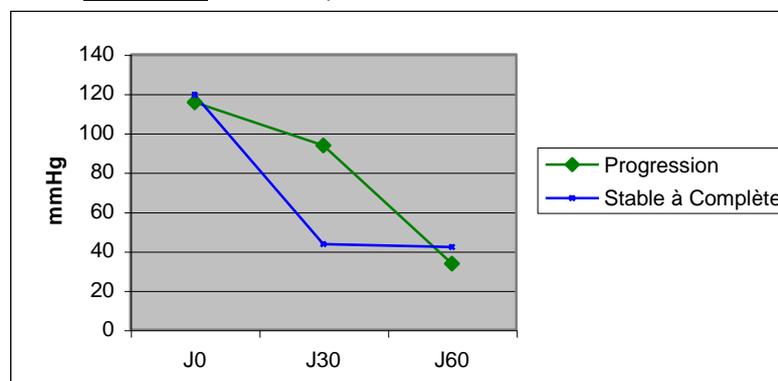
Tableau 44 : Dosage à 2 mois et réponse à 2 mois

Réponse	Effectif	Moyenne	Ecart-type	Min	Q1	Médiane	Q3	Max
Progression	6	33,7	18,5	12	19	34	38	65
Stable à complète	28	42	151,5	8	10	12	15,5	815
Toutes réponses	34	40,6	137,3	8	10	13	21	815

Le test de Wilcoxon qui teste les médianes, fournit une différence significative ($p=0,0079$). La médiane du groupe « Stable à complète » est à 15,5 ng/mL alors que 50 % des patientes en « Progression » ont une PTC supérieure à 34 ng/mL.

Le graphe ci-dessous résume les trois tableaux ci-dessus. Il permet de visualiser la mesure moyenne de la PTC à J0, J30 et J60 pour les deux groupes de patientes : progression versus stable à progression.

Graphe : Taux moyen de la PTC à J0, J30 et J60



Malgré les faibles effectifs de malades en progression, une nette différence est observée entre le taux moyen de la PTC mesuré à 1 mois (J30) des patientes en rémission et celui des patientes en progression.

Nous pouvons essayer de définir des taux seuils de PTC qui permettraient, par exemple, de prédire la réponse d'une patiente en fonction du résultat au test Elisa après 1 mois de traitement.

Ainsi, le dosage seuil de PTC effectué à 1 mois en-dessous duquel toutes les patientes sont en réponse stable, partielle ou complète est de 10 ng/mL. De plus 75 % des patientes ayant une réponse stable, partielle ou complète ont un taux de PTC inférieur à 15,5 ng/mL.

Il existerait donc peut-être un dosage critique, situé autour de 10-15 ng/mL, qui permettrait de savoir si le traitement a une chance de réussir et donc de prendre la meilleure décision thérapeutique possible.

2.7.5 *Corrélation entre l'évolution du taux de PTC et la réponse*

Etant donnée que les valeurs du taux de PTC sont très étalées bien qu'on ait enlevé les valeurs extrêmes, il est plus intéressant de regarder l'évolution du taux de PTC plutôt que le taux lui-même.

➤ **Lien entre évolution du taux de PTC entre 0 et 2 mois et réponse à 2 mois**

Nous allons nous intéresser à l'évolution du taux de PTC entre 0 et 2 mois. La réponse à 2 mois est donnée pour 68 patientes. Par ailleurs, la valeur de PTC à 2 mois est renseignée pour 34 patientes incluses. Les 34 patientes ont ces deux variables renseignées simultanément.

Le tableau ci-dessous classe les patientes selon leur réponse d'une part, et selon que leur taux de PTC a augmenté ou diminué d'autre part.

Tableau 45 : *Réponse à 2 mois et évolution du taux de PTC entre 0 et 2 mois*

Réponse à 2 mois	Progression	Complète, partielle ou stable	Total
Augmentation de PTC entre 0 et 2 mois	2	4	6
Diminution de PTC entre 0 et 2 mois	4	24	28
TOTAL	6	28	34

Parmi les patientes pour qui le taux de PTC a diminué entre 0 et 2 mois, on compte 24 (sur 28) répondeurs à 2 mois. Par ailleurs chez les patientes pour qui le taux de PTC a augmenté entre 0 et 2 mois, il y a eu 2 progressions et 4 rémissions.

Le risque relatif est de 2,33 avec un intervalle de confiance à 95 % de [0,55-9,95] : il s'interprète comme un risque 2,33 fois plus élevé d'être en progression chez les malades dont le taux de PTC augmente entre 0 et 2 mois, par rapport aux malades dont le taux baisse.

D'après ce tableau, dans le groupe de patientes dont le taux de PTC diminue, les réponses complètes, partielles et stables sont 6 fois plus nombreuses que les progressions.

➤ **Lien entre évolution du taux de PTC entre 2 et 4 mois et réponses à 4 mois**

Le même tableau a pu être dressé pour les réponses à 2 et 4 mois, avec l'évolution correspondante au dosage de la PTC.

De nombreuses valeurs manquantes dans les réponses au traitement à 4 mois et dans le dosage de la PTC à 2 et 4 mois ont restreint l'étude à 24 patientes.

Tableau 46 : Réponse à 4 mois et évolution du taux de PTC entre 2 et 4 mois

Réponse à 4 mois	Progression de la maladie	Réponse complète, partielle ou stable	Total
Augmentation de PTC entre 2 et 4 mois	0	9	9
Diminution de PTC entre 2 et 4 mois	1	14	15
TOTAL	1	23	24

Sur 15 patientes qui ont eu une baisse du taux de PTC entre 2 et 4 mois, 14 ont répondu positivement au traitement à 4 mois. Par contre, alors que leur taux de PTC a augmenté de 2 à 4 mois, 9 patientes sur 9 ont aussi répondu positivement au traitement.

Le risque relatif est de 0.

➤ **Lien entre évolution du taux de PTC entre 4 et 6 mois et réponses à 6 mois**

A 6 mois, pour les mêmes raisons, seulement 7 patientes ont pu être analysés.

Tableau 47 : Réponse à 6 mois et évolution du taux de PTC entre 4 et 6 mois

Réponse à 6 mois	Progression de la maladie	Réponse complète, partielle ou stable	Total
Augmentation de PTC entre 4 et 6 mois	0	2	2
Diminution de PTC entre 4 et 6 mois	1	4	5
TOTAL	1	6	7

Les effectifs sont de plus en plus faibles ; l'interprétation ne peut s'appuyer que sur des remarques descriptives.

En conclusion, la tendance est qu'une diminution de taux de PTC est très fréquemment associée à une réponse favorable au traitement. En revanche, pour mettre en évidence que l'augmentation de ce taux est un facteur pronostique de progression, il faudrait disposer de plus d'observations.

2.6 Patientes en première ligne de traitement

L'analyse de survie des patientes en première ligne de traitement concerne 60 patientes. 25 patientes sur 60, soit 41,7 %, sont décédées.

2.6.1 Réponse à 2 mois évaluée selon les critères RECIST

Nous pouvons analyser 49 réponses RECIST à 2 mois (5 patientes n'ont pas eu de BET à 2 mois et 6 patientes ont la mesure manquante du BET à 2 mois).

Tableau : Réponse à 2 mois pour les patientes en première ligne

Réponse RECIST à 2 mois	Effectif	Pourcentage
Complète	6	12,2%
Partielle	23	47%
Stable	14	28,6%
Progression	6	12,2%
TOTAL	49	100%

2.6.2 Durée médiane de survie

La durée médiane de survie est calculée pour 25 patientes décédées toutes causes confondues en première ligne. Elle est de 79,7 semaines avec un intervalle de confiance à 95 % de [58,9-86]. La durée médiane de survie des patientes en première ligne de traitement est de 20 mois ; elle est de 31,2 mois pour l'association Herceptin[®] - Taxotère[®] dans l'essai publié de Extra³ et de 25,1 mois pour Herceptin[®] - Taxol[®] dans l'essai de Slamon⁴.

2.6.3 Temps médian jusqu'à progression (TTP)

Le nombre de patientes sorties de l'étude pour progression ou décès du fait du cancer, est de 35. Les autres patientes qui arrêtent le traitement pour d'autres motifs que la progression de la maladie sont donc des observations censurées. Elle n'entrent pas dans cette analyse et la courbe de survie ci-dessous est effectuée à partir de 35 patientes. Le temps médian jusqu'à progression est de 40,3 semaines avec un intervalle de confiance à 95 % de [30,4-49,9]. Le TTP est donc égal à 10 mois ; il vaut 7,2 mois dans l'essai de Slamon⁴.

2.6.4 Survie sans progression (PFS)

La survie sans progression est calculée pour 35 patientes qui ont arrêté le traitement pour progression ou pour décès quelle qu'en soit la cause. Ici tous les décès sont dus au cancer. Donc la survie sans progression est égale au TTP. Elle est de 40,3 semaines avec un intervalle de confiance à 95 % de [30,4-49,9].

2.6.5 Temps jusqu'à échec du traitement (TTF)

Il est possible de calculer la durée médiane jusqu'à échec du traitement pour l'ensemble des 53 patientes de première ligne ayant arrêté leur chimiothérapie à base de trastuzumab, quel qu'en soit le motif. Celle-ci se situe à 30,3 semaines avec un intervalle de confiance à 95 % de [25,4-35,1].

2.6.6 Toxicités

- Toxicités les plus fréquentes

Les toxicités les plus fréquentes chez les patientes en première ligne sont les nausées-vomissements : 40 % de ces patientes ont été touchées.

Tableau : Toxicités des patientes en premières lignes

Toxicités les plus fréquentes	Effectifs (N=60)	Pourcentage
Anémie	12	20%
Neutropénie	10	16,7%
Maladies Cardiaques	6	10%
Dyspnée	10	16,7%
Nausées Vomissements	24	40%
Septicémie	1	1,7%

- Toxicités sévères de grade 3-4

39 toxicités sévères de grade 3-4 sont décomptés chez les patientes en première ligne de traitement.

Tableau : Liste des toxicités sévères de grade 3-4 chez les patientes en première ligne

Toxicités sévères	Nombre
Abcès de paroi	1
Anorexie	1
Anxiété	1
Anémie	3
Asthénie	4
AVC	1
Céphalées	2
Choc anaphylactique	1
Dépression	1
Diarrhée	2
Dyspnée	2
Douleurs	1
Douleurs abdominales	2
Douleurs dorsales	1
Douleurs gastriques	1

Nausées	1
Neutropénie	4
Paresthésie	4
Septicémie	1
Troubles moteurs	1
TOTAL	39

2.6.7 Corrélation entre le taux de PTC à l'inclusion et la réponse RECIST à 2 mois

36 patientes ont à la fois une réponse RECIST à 2 mois et la mesure de la PTC à l'inclusion renseignées. Nous pouvons comparer alors les moyennes des taux de PTC en fonction de la réponse à 2 mois.

Tableau 43 : Dosage de la PTC à baseline et réponse à 2 mois

Réponse	Effectif	Moyenne	Ecart-type	Min	Q1	Médiane	Q3	Max
Progression	6	147,3	223,6	13	22	61,5	132	594
Stable à complète	33	148,4	200,5	7	18	55	187	772
Toutes réponses	39	148,2	201,1	7	18	55	187	772

Le test de Wilcoxon ne conclut pas à une différence significative ($p = 0,9379$).

2.6.8 Corrélation entre le taux de PTC à 1 mois et la réponse RECIST à 2 mois

30 patientes ont à la fois une réponse RECIST à 2 mois et la mesure de la PTC à l'inclusion renseignées. Nous pouvons comparer alors les moyennes des taux de PTC en fonction de la réponse à 2 mois.

Tableau 43 : Dosage de la PTC à 1 mois et réponse à 2 mois

Réponse	Effectif	Moyenne	Ecart-type	Min	Q1	Médiane	Q3	Max
Progression	4	115,5	138,8	10	14	72	217	308
Stable à complète	26	52,3	106	7	13	23,5	50	554
Toutes réponses	30	60,8	110,3	7	13	23,5	57	554

Le test non paramétrique de Wilcoxon ne conclut pas à une différence significative ($p = 0,4635$).

2.6.9 Corrélation entre le taux de PTC à 2 mois et la réponse RECIST à 2 mois

24 patientes ont à la fois une réponse RECIST à 2 mois et la mesure de la PTC à l'inclusion renseignées. Nous pouvons comparer alors les moyennes des taux de PTC en fonction de la réponse à 2 mois.

Tableau 43 : Dosage de la PTC à 2 mois et réponse à 2 mois

Réponse	Effectif	Moyenne	Ecart-type	Min	Q1	Médiane	Q3	Max
Progression	3	40,3	23,2	19	19	37	65	65
Stable à complète	21	52	174,9	8	10	13	21	815
Toutes réponses	24	50,6	163,3	8	10	13,5	21	815

Le test de Wilcoxon qui teste les médianes, montre à une différence significative ($p=0,0435$).

2.6.10 Corrélation entre l'évolution du taux de PTC de 0 à 2 mois et la réponse RECIST à 2 mois

Alors que 46 réponses à 2 mois ont pu être évaluées, nous ne pouvons étudier les corrélations que sur 22 patientes.

Tableau : Réponse à 2 mois et évolution du taux de PTC entre 0 et 2 mois

Réponse à 2 mois	Progression	Complète, partielle ou stable	Total
Augmentation de PTC entre 0 et 2 mois	0	2	2
Diminution de PTC entre 0 et 2 mois	3	19	22
TOTAL	3	21	24

Sur les 24 patientes étudiées, 22 ont une diminution du taux de PTC entre 0 et 2 mois et seulement 2 ont une augmentation. Aucune corrélation n'a pu être mise en évidence entre l'augmentation de la PTC de 0 à 2 mois et la progression à 2 mois.

2.7 Analyse en intention de traiter (ITT) des protocoles HT1 versus HT3

2.7.1 Comparabilité des groupes de traitement

Nous avons comparé les deux bras de traitement HT1 (62 patientes) versus HT3 (25 patientes) en intention de traiter. Nous nous sommes assurés de la comparabilité des deux groupes en étudiant chaque variable caractéristique indépendamment. Deux variables catégorielles ont été transformées en variables dichotomiques.

- Le numéro de la ligne de traitement du protocole HT1 ou HT3 s'étale de 1 à 5 selon les patientes. Nous avons choisi de séparer les premières lignes des autres.

Tableau 28 : Lignes de traitement en cours lors de l'administration du protocole

Ligne	M1	M2	M3	M4	M5	TOTAL
HT1	45	13	2	2	0	62
HT3	15	5	2	1	2	25

- La variable « nombre de lésions métastatiques » a été séparée en fonction de la dissémination forte ou faible (<3 ou ≥ 3 lésions).

Tableau 29 : *Nombres de lésions métastatiques*

Lésions	1	2	3	4	5	TOTAL
HT1	16	19	9	8	4	62
HT3	5	8	4	3	0	25

La classification TNM donne la dimension de la tumeur (T) et l'atteinte ganglionnaire (N). Il nous a semblé plus intéressant d'utiliser le stade d'avancement de la maladie plutôt que les trois variables T N M. Nous avons donc créé la variable « stade » à partir de la classification TNM. Les tableaux croisés de ces variables T N M avec les protocoles HT1 et HT3 sont donnés en annexe ([Annexe 7](#)). Dans le tableau récapitulatif ci-dessous on retrouve la répartition du stade de la maladie dans HT1 et HT3.

Lorsque le nombre de données manquantes était trop important, nous avons choisi de les prendre dans l'analyse (c'est le cas pour les variables « tabac » et « contraception »).

Tableau 30 : Comparabilités des deux bras de traitement

		HT1 n=62	HT3 n=25	p-value
Caractéristiques socio-démographiques				
Age		54,3 (±10,2)	55,9 (±10,5)	0,5060
Distance domicile-hôpital (km)		45,6 (±55,8)	57,6 (±65,1)	0,3623
Ancienneté maladie (jours)		1101 (±878,6)	1475,8 (±1113,3)	0,1070
ISC (kg/m ²)		1,69 (±0,19)	1,66 (±0,14)	0,4291
Performance Status	0	39 (62,9%)	15 (60%)	0,6881
	1	19 (30,7%)	7 (28%)	
	2	4 (6,4%)	3 (12%)	
Localisation	bilatérale	1 (1,6%)	1 (4%)	0,6613
	droite	26 (42%)	12 (48%)	
	gauche	35 (56,4%)	12 (48%)	
Métastases		8 (13,1%)	2 (8,3%)	0,7178
Ligne	M1	45 (72,6%)	15 (60%)	0,251
	≥M2	17 (27,4%)	10 (40%)	
Stade de la maladie	1	7 (12,1%)	2 (8,7%)	0,1593
	2	25 (43,1%)	11 (47,8%)	
	3	10 (17,2%)	8 (34,8%)	
	4	16 (27,6%)	2 (8,7%)	
Nombre de lésions	<3	35 (56,5%)	13 (52%)	0,7056
	≥3	27 (43,5%)	12 (48%)	
Tabac	ND	11 (18%)	4 (16%)	0,1877
	non	43 (70,5%)	21 (84%)	
	oui	7 (11,5%)	0 (0%)	
Contraception	ND	45(72,6%)	21 (84%)	0,4360
	oui	15 (24,4%)	4 (16%)	
	non	2 (3,2%)	0 (0%)	
Ménopause	non	13 (21%)	3 (12%)	0,5979
	oui	46 (74,2%)	21 (84%)	
	péri	3 (4,8%)	1 (4%)	
Antécédents maladies				
Antécédents cardiovasculaires familiaux		5 (9,4%)	3 (15%)	0,6755
Antécédents cardiovasculaires personnels		15 (24,6%)	6 (26,1%)	0,8877
Pathologies pulmonaires		5 (8,8%)	4 (16,7%)	0,4388
Pathologies neurologiques		0 (0%)	1 (4,2%)	0,2927
Dyslipidémie		5 (9,1%)	2 (8,3%)	0,9132
Diabète		1 (1,7%)	3 (12,5%)	0,0732
Pathologies rénales		1 (1,7%)	0 (0%)	1
Autres		34 (57,6%)	16 (64%)	0,5864
Tests à l'inclusion				
Mesure de la PTC		156,8 (±209,4)	85,1 (±128,1)	0,2862
Surexpression	0	2 (4%)	1 (5,3%)	0,9707
	2+	5 (10%)	2 (10,5%)	
	3+	43 (86%)	16 (84,2%)	

Nous avons étudié les variables caractéristiques une à une : aucune ne différencie les deux traitements au seuil de 5 %. Les deux bras sont comparables.

En parallèle, une recherche des facteurs de confusion par régression logistique a été mise en oeuvre. Nous avons d'abord procédé à une imputation par la moyenne des valeurs manquantes pour les variables d'ancienneté de la maladie et de valeur de la PTC. Comme il y avait de nombreuses données manquantes pour la surexpression de HER2, nous avons mis ces valeurs à 3+ (conformément au critère d'inclusion). Cette analyse n'a conclu qu'aucune variable caractéristiques n'étaient confondantes pour le modèle étudié. Les résultats de la modélisation sont fournis en [annexe 8](#).

2.7.2 Comparaison des groupes de traitement

Pour comparer les deux traitements, nous nous sommes intéressés aux critères de jugement suivants : la durée médiane de survie, le temps jusqu'à progression, la survie sans progression, le taux de réponses RECIST à 2 mois, la mesure de la PTC à 2 mois, les sorties de l'étude et les décès.

Tableau 31 : Résultats de la comparaison

Critères de jugement		HT1	HT3	p-value
		n=62	n=25	
Répondeur à 2 mois		27/31 (87,1%)	12/15 (80%)	0,5299
Réponse à 2 mois :	complète	2/31 (6,4%)	3/15 (20%)	0,2837
	partielle	14/31 (45,2%)	7/15 (46,7%)	
	stable	4/31 (12,9%)	3/15 (20%)	
	progression	11/31 (35,5%)	2/15 (13,3%)	
Mesure de la PTC à 1 mois		47,5 (±63,3)	82,2 (±169,4)	0,2391
Mesure de la PTC à 2 mois		17,7 (±12,7)	105,7 (±266,3)	0,5874
Durée Médiane de Survie (DMS)		71,9 [51,3-81,8]	50,3 [31,7-79,7]	0,1267
Temps jusqu'à progression (TTP)		39,1 [31-50]	17,7 [9,7-25,5]	0,3578
Temps jusqu'à échec (TTF)		34,6 [28-43,1]	17,7 [9,7-25,9]	0,1060
Survie sans progression (PFS)		39,1 [31-50]	17,7 [9,7-25,5]	0,3941
Arrêt traitement		40/62 (64,5%)	15/25 (60%)	0,6926
Décès		28/62 (45,2%)	13/25 (52%)	0,5631

Aucun critère de jugement ne donne de différence significative entre les deux bras de traitement. Les taux de réponses à 2 mois, les nombres d'arrêts de traitement et les décès ont été comparés avec un test du khi-deux. Les mesures de la PTC à 1 et 2 mois n'ayant pas une distribution normale, nous avons utilisé le test de Wilcoxon. Pour l'analyse de survie (DMS, TTP et PFS) le test du Log-Rank a été employé.

- Toxicités les plus fréquentes

En regardant le détail des toxicités les plus fréquentes, on s'aperçoit qu'elles sont plus nombreuses dans le bras HT1. Les cas de maladies cardiaques (regroupant les accidents vasculaires cérébraux, extrasystoles, fibrillations auriculaires, infarctus, hypertensions

artérielles, insuffisances aortiques, phlébites et péricardites) sont significativement plus nombreux dans le groupe HT1.

Tableau 32 : Toxicités graves par protocole

Toxicités sévères	HT1 (n=62)	HT3 (n=25)	p-value
Anémie	14 (22,6%)	2 (8%)	0,1369
Neutropénie	12 (19,4%)	2 (8%)	0,3331
Maladies cardiaques	10 (16,1%)	0 (0%)	0,0567
Dyspnée	12 (19,6%)	2 (8%)	0,3331
Nausées-vomissements	22 (35,5%)	9(36%)	0,9637
Septicémie	1 (1,6%)	0 (0%)	0,523

- Toxicités sévères de grade 3-4

Dans le groupe HT1, il y a 659 toxicités dont 47 graves de grade 3-4. Dans le groupe HT3, on compte 199 effets indésirables dont 14 de grade 3-4. Les effets indésirables graves (grade 3-4) sont plus nombreux dans le groupe HT1 que dans le groupe HT3 mais cette différence n'est pas significative ($p=0,9628$).

Tableau : Liste des effets indésirables sévères par groupe de traitement

Toxicités sévères	HT1	HT3
Abcès de paroi	1	0
Alopécie	3	1
Anorexie	0	1
Anxiété	1	0
Anémie	3	2
Aplasie	0	1
Asthénie	4	1
AVC	1	0
Céphalées	3	0
Choc anaphylactique	1	0
Dépression	0	1
Diarrhée	3	0
Dyspnée	2	0
Douleurs	0	1
Douleurs abdominales	2	0
Douleurs dorsales	0	1
Douleurs gastriques	2	0
Douleurs osseuses	1	1
Fracture	2	0
Infarctus	1	0
Nausées	1	1

Neutropénie	5	2
Onychomycose	1	0
Pseudarthrose	1	0
Paresthésie	7	1
Septicémie	1	0
Troubles moteurs	1	0
TOTAL	47	14

La durée de la ligne de traitement en intention de traiter a calculé entre la première cycle du premier protocole et la dernière cycle du dernier protocole. Pour le protocole HT1 elle est de 40,3 semaines (± 26 semaines) versus 28 semaines ($\pm 32,4$ semaines) pour le protocole HT3.

Tableau 33 : *Durée des lignes de traitement en semaine*

Protocole	N	Moyenne	Ecart-type	Min	Max	Q1	Médiane	Q3
HT1	62	40,3	26	3	138	22,9	35,1	57,1
HT3	25	28	32,4	2,1	113,6	8,7	15,9	33,1

Le test de comparaison de Wilcoxon a montré une différence significative (p-value = 0,0028).

2.8 Evaluation économique

2.8.1 Coût total de la cohorte

Le coût total de la cohorte comprend le coût de pré-inclusion des 120 patientes et le coût du traitement des 88 patientes incluses traitées sur 36 semaines.

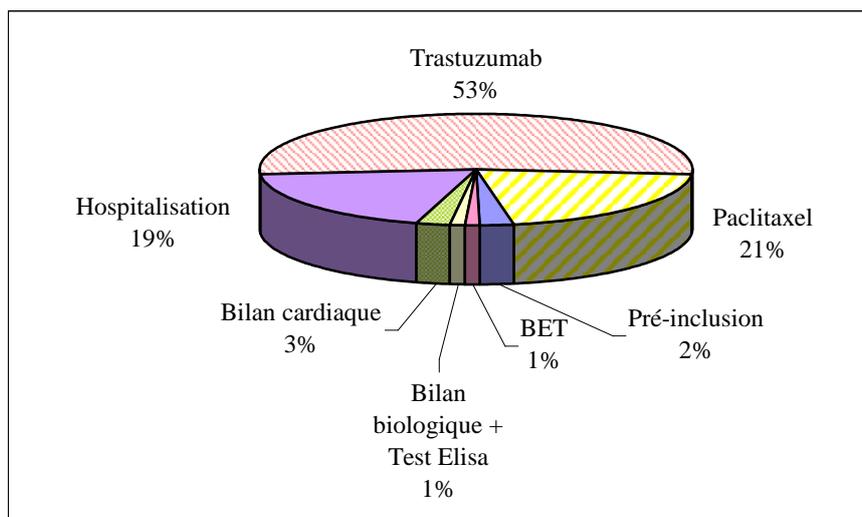
Le total s'élève à 4 197 273 €.

Tableau 50 : Poste de dépense pour le coût total de la cohorte

	Poste de dépenses	Coût total (€)	Pourcentage
Pré-inclusion	Bilan d'extension tumoral	19 286	0,46%
	Bilan biologique	22 365	0,53%
	Bilan cardiaque	45 296	1,08%
	Statut HER2	8 577	0,20%
	Test ELISA	3 986	0,09%
	<i>Sous-total</i>	<i>99 510</i>	<i>2,37%</i>
Traitement	Bilan d'extension tumoral	46 714	1,11%
	Bilan biologique	35 191	0,84%
	Bilan cardiaque	107 865	2,57%
	Test ELISA	11 363	0,27%
	Hospitalisation (GHM)	803 223	19,14%
	Chimiothérapie	3 093 407	73,70%
	<i>Sous-total</i>	<i>4 097 763</i>	<i>97,63%</i>
Total		4 197 273	100%

Le coût total des chimiothérapies s'élève à 3 093 407 € dont 72 % est attribué au trastuzumab (2 220 418,5 €) et 28 % au paclitaxel (872 988,5 €).

Graphe : Répartition du coût total de la cohorte entre les différents postes de dépense



2.8.2 Coût de la pré-inclusion

Le coût de la pré-inclusion a été calculé pour 120 patientes pré-incluses. La valorisation concerne les actes effectués à la pré-inclusion comme les tests IHC et FISH pour déterminer le statut HER2, le test ELISA, les bilans d'extension tumorales avec en particulier les échographies, les IRM (Imagerie par Résonance Magnétique), les radiographies et les scanners et les coûts des bilans biologiques et cardiaques.

Le coût total de la pré-inclusion s'élève à 99510 €. Le coût par patient est de 829 € en moyenne.

Tableau 48 : Poste de dépense pour la pré-inclusion

Poste de dépenses	Coût moyen par patiente (€)	Pourcentage	Minimum (€)	Maximum (€)
Bilan d'extension tumoral	161	19%	0	470
Bilan biologique	186	22%	0	226,5
Bilan cardiaque	378	46%	0	456
Statut HER2	71	9%	60	213
Test ELISA	33	4%	0	42,4
Total pré-inclusion	829	100%	167,5	1349

2.8.3 Coût du traitement

Le coût du traitement a été calculé pour une période moyenne de traitement de 36 semaines des 88 patientes incluses qu'elles aient ou non arrêté le traitement. Nous avons comptabilisé les chimiothérapies, les molécules onéreuses en sus, les tests ELISA effectués au cours du traitement ainsi que les bilans biologiques, cardiaques et d'extension tumorale. Le coût total de traitement s'élève à 4 097 736 € soit un coût moyen par patiente de 46 566 €. Les deux principaux postes de dépenses sont les chimiothérapies (molécules onéreuses) et les hospitalisations.

Tableau 49 : Poste de dépense pour le coût du traitement

Poste de dépenses	Coût moyen par patiente (€)	Pourcentage	Minimum (€)	Maximum (€)
Bilan d'extension tumoral	531	1,1%	0	2 954
Bilan biologique	400	0,9%	48	1 300
Bilan cardiaque	1 226	2,6%	0	5 154
Test ELISA	129	0,3%	0	1 060
Hospitalisation	9 128	19,6%	613	36 237
Chimiothérapie	35 152	75,5%	2 082	103 637
Total traitement	46 566	100%	2 818	140 422

Nous avons calculé le coût moyen par patient et par semaine. Il s'élève à 1542 € tout protocole confondu.

Tableau : *Coût moyen par patient et par semaine*

Poste de dépenses	Coût moyen par patiente et par semaine (€)	Pourcentage
Bilan d'extension tumoral	16	1%
Bilan biologique	15	1%
Bilan cardiaque	37	2,4%
Test ELISA	5	0,3%
Hospitalisation	311	20,2%
Chimiothérapie	1158	75,1%
Total traitement	1542	100%

2.8.4 Coût des traitements HT1 et HT3

Le comparaisn des coûts des protocoles HT1 et HT3 fournit des résultats significatifs. Le coût moyen de prise en charge totale et le coût moyen du traitement sont significativement plus élevés dans le bras HT3.

Tableau 51 : *Coût moyen de prise en charge, de traitement et de pré-inclusion par patient*

Coût moyen par patient	HT1	HT3	p-value
Prise en charge totale	52 647 €	36 230 €	0,0169
Traitement	51 797 €	35 342 €	0,0166
Pré-inclusion	850 €	888 €	0,4039

Par ailleurs, il est intéressant de comparer les coûts moyens par semaine de traitement. Le coût moyen de prise en charge totale par semaine est significativement plus cher dans le protocole HT3 que dans le protocole HT1.

Tableau 52 : *Coût moyen de prise en charge, de traitement et de pré-inclusion par semaine*

Coût moyen par patient et par semaine	HT1	HT3	p-value
Prise en charge totale	1505 € / sem	1773 € / sem	0,0531
Traitement	1466 € / sem	1693 € / sem	0,0737
Pré-inclusion	39 € / sem	80 € / sem	0,0370

Le coût moyen d'une semaine de traitement par HT3 s'élève à 1773 € par patient dont 1693 € pour le traitement et 80 € pour les examens de pré-inclusion. La semaine de prise en charge pour le protocole HT1 s'élève à 1505 € par patient dont 1466 € pour le traitement et 39 € pour la pré-inclusion.

CONCLUSIONS

Les avancées de la biologie moléculaire ont permis le développement de traitements par anticorps monoclonaux dont l'efficacité a été démontrée, qu'ils soient administrés seuls ou en association, avec des traitements anti-cancéreux classiques.

L'étude a permis d'évaluer l'impact budgétaire d'une thérapie ciblée par trastuzumab à 4 197 273 € pour une cohorte de 120 patients sur 36 semaines. 2,3 % de ce montant est consacré à la pré-inclusion contre 97,7 % au traitement. La détection du statut HER2 est moins coûteuse qu'un traitement par trastuzumab : **71 €** [60 – 213] pour le test effectué une seule fois versus **1542 €** [626 – 3185] par patient et par semaine pour le coût moyen de traitement par trastuzumab avec ou sans paclitaxel. On parle alors de coût efficacité de la détection du statut HER2.

L'étude des objectifs secondaires concernant les corrélations a bien montré qu'il existe un lien entre la mesure de la PTC et la réponse tumorale à 2 mois.

Des résultats secondaires ont montré que les protocoles « trastuzumab + paclitaxel hebdomadaire » (TP1) (n=62) versus « trastuzumab + paclitaxel toutes les 3 semaines » (TP3) (n=25) sont comparables sur les critères socio-démographiques et examens de pré-inclusion. TP1 est aussi efficace que TP3 quel que soit le critère de jugement (réponse, DMS, TTP, TTF) mais il a significativement plus de toxicités cardiaques (16% vs. 0% ; p=0,0567) et son coût de prise en charge totale par semaine significativement moins élevé que TP3 (1505 € / sem vs. 1773 € / sem ; p=0,0531)

Par ailleurs, 5 patientes avaient été incluses à tort. Cependant deux patientes dont une qui était en surexpression 2+ et FISH- et l'autre en surexpression 0, toutes deux ayant reçu trastuzumab, sont encore en vie aujourd'hui. Et, une patiente en surexpression 0 a survécu 2 ans grâce au traitement par trastuzumab. Ces bons résultats nous amènent à nous interroger sur la validité du seuil de la surexpression.

ANNEXE

Annexe 1 : Centres AP-HP impliqués dans le programme HER.ME.S.

AP-HP	Equipes co-investigatrices
Georges Pompidou	Professeur Jean-Marie Andrieu, Oncologie médicale Docteur Eric Levy, Oncologie médicale Professeur Stéphane Oudard, Oncologie médicale
Hôtel-Dieu	Docteur Nathalie Germann, Oncologie médicale Professeur Eric Pujade-Lauraine, Oncologie médicale
Paul Brousse	Docteur Emma Goldschmidt, Oncologie médicale
Pitié Salpêtrière	Professeur Baillet, Radiothérapie-Oncologie Docteur Jean-Marc Simon, radiothérapie-oncologie
Saint-Antoine	Docteur F. Maindrault-Goebel, Oncologie médicale
Saint-Louis	Docteur A. Hocini, Oncologie médicale Professeur Jean-Louis Misset, Oncologie médicale
Tenon	Professeur Jean-Pierre Lotz, Oncologie médicale (Investigateur principal) Docteur Joseph Gligorov, Radiothérapie-Oncologie
Centres Anti-cancéreux	Equipes co-investigatrices
Paul Papin, Angers	Professeur Eric Gamelin, Oncologie médicale
Centre François Baclesse, Caen	Docteur Thierry Delozier, Oncologie médicale
Centre René Gauducheau, Nantes	Professeur Pierre Fumoleau, Oncologie médicale Docteur Maryse Fiche, Anatomopathologie Docteur Mario Campone, Oncologie médicale
Centre Eugène Marquis, Rennes	Professeur Pierre Kerbrat, Oncologie médicale

Annexe 2 : Tables Access et noms des variables d'intérêt

Cahier en ligne	Base de données	
	Page	Nom table
Antécédents médicaux et chirurgicaux	PI_Atcd	<i>Tabac, menop, typem, contra, atcdf, atcdp, type1, resolc1, pulm, pneum, dysl, diab, neuro, renal, autres.</i>
Socio-démographie	A_Patients	<i>Age, PS, ISCI, distance</i>
Effets indésirables	PI_EI	<i>Type, descriptif</i>
Cancer du sein	PI_TttAnt	<i>Codetype, codeinterv</i>
	A_Patients	<i>Datedecouv, local, meta, T, N, M</i>
Traitements antérieurs	PI_chir/radio/horm/chimio	
Inclus-Non inclus	A_Patients	<i>CII à 11 CEI à 13</i>
Immunohistochimie	PI_HER2	<i>IHC, ampli</i>
Arrêt de l'Herceptin®	A_Arret	<i>MotifA, AmotifA</i>
Décès	A_Deces	<i>MotifDC</i>
Chimiothérapie	C_Chimio	<i>numcycle, monobi, proto,produit</i>

Annexe 3 : Modification des variables

Cette annexe est un listing des tables SAS de la base HERMES ayant nécessités des modifications. Toute amélioration des variables est renseignée ci-dessous.

Les dates ont été homogénéisées en adoptant le format : JJ/MM/AAAA. Toutes dates ayant le jour non disponible (ND) ont été remplacées par le dernier jour du mois, ceci pour faciliter le calcul des durées (DMS, TTF, TTP, PFS) et dans un souci de maximisation.

→ Table A_LESION

La patiente TE0123 avait au bilan numéro 1 le jour de la date « dateEx » non disponible donc elle a été mise au 30/09/2002.

La patiente RG0106 lors du bilan du 26/08/2002 avait « dateEx » au 26/06/08, elle a été corrigée au 26/06/02.

La patiente SL0003 lors du bilan 2 n'avait pas le jour disponible dans sa date de bilan. La date de bilan a été mise au 30/09/2002.

La patiente EM011 au bilan du 27/10/2003 avait dateEx = ND/10/03. La date a été remplacée par 31/10/2003.

→ Table A_EVAL

La date du bilan numéro 2 de la patiente SL0003 n'était pas disponible (ND/09/2002). Elle a été mise à 30/09/2002.

La date de progression de la maladie de la patiente HD0202 lors du bilan 7 a été mise au 28/02/2004 (au lieu de ND/02/2004).

Deux numéros d'identifiant patient semblent anormaux (SA204 et TT0101). Ce sont des patientes qui n'ont pas été pré-incluses. On supprime les lignes correspondantes.

→ Table A_PATIENT

Toutes les dates ci-dessous concernent la modification de la date de découverte de la tumeur dont le jour était indisponible (ND).

TE0117 : 31/01/2000

TE0116 : 28/02/1999

SL0005 : 31/03/1997

SA0301 : 30/04/2001

PP0209 : 30/04/2002

SA0302 : 30/04/2002

SA0101 : 30/04/1993

EM004 : 31/05/2000

SL0006 : 31/05/1991

TE0129 : 31/05/1993

TE0123 : 31/05/1999

SA0304 : 30/06/2000

TE0113 : 30/06/1986

PB0202 : 30/06/1987

HD0102 : 30/09/2001

TE0134 : 30/11/1997

PB0203 : 30/11/1998

TE0102 : 30/11/1999
HD0202 : 30/12/1996

Les dates ci-dessous sont des dates de diagnostics corrigées. Le jour étant non disponible, elles ont été fixées au dernier jour du mois.

TE0129 : 30/04/1996
HD0104 : 28/02/2002
HD0102 : 28/02/2002
RG0103 : 31/12/2000

→ Table A_ARRET

La patiente SL0001 avait le jour de date d'arrêt non disponible. Il a été mis au 30/04/2003.

→ Table A_SORTIE

La patiente SL0004 avait le jour de date de sortie non disponible. Il a été mis au 31/07/2003.

Annexe 4 : Critères RECIST

F. Duffaud, P Therasse. Nouvelles recommandations pour l'évaluation de la réponse tumorale dans les tumeurs solides. Bulletin du cancer 2000 ; 87 (12) : 881-886.

L'activité antitumorale des médicaments anticancéreux est essentiellement basée sur les taux de réponses tumorales objectives. Les premiers critères objectifs d'évaluation de la réponse tumorale ont été élaborés par l'OMS à la fin des années 1970. En 1994, plusieurs groupes de recherche clinique en cancérologie fondent le groupe de travail Recist (Response Evaluation Criteria in Solid Tumor) dont les objectifs sont de réviser et de modifier les critères originaux de l'OMS afin d'élaborer de nouveaux critères de référence simplifiés pour évaluer la réponse tumorale dans les tumeurs solides. L'article de Duffaud propose un modèle dans lequel l'évaluation combinée de toutes les lésions tumorales existantes (lésions cibles mesurables, mesurables non cibles, non mesurables) est utilisée pour déterminer la réponse globale au traitement.

En pratique quotidienne, la réponse tumorale n'est pas évaluée strictement selon les critères précédemment définis. Il s'agit plutôt d'une évaluation médicale, plus subjective, fondée sur l'examen clinique, les résultats d'imagerie médicale et des examens biologiques habituellement effectués pour apprécier le bénéfice thérapeutique apporté au patient. Par conséquent en dehors du contexte de recherche clinique, il est important de bien séparer l'amélioration clinique objective de la réponse objective tumorale dans la prise en charge quotidienne des patients atteints de cancer.

Initialement les lésions tumorales sont séparées en :

- Lésion mesurable qui peut être mesurée dans au moins une dimension et dont le plus grand diamètre doit être au moins égal à 20 mm avec des techniques d'imagerie conventionnelle ou à 10 mm avec un scanner spiralé ;
- Lésion non mesurable dont le plus grand diamètre est inférieur à 20 mm avec des techniques d'imagerie conventionnelle ou à 10 mm avec un scanner spiralé ; ou réellement non mesurable (métastases osseuses, épanchement pleural ..)

Dans un premier temps, la réponse tumorale est évaluée sur les lésions cibles :

- La réponse complète se définit par la disparition de toutes ces lésions,
- la réponse partielle par une diminution d'au moins 30% de la somme des plus grands diamètres de chaque lésion cible, en prenant pour référence la somme initiale des plus grands diamètres,
- la progression tumorale par une augmentation d'au moins 20% de la somme des plus grands diamètres de chaque lésion cible, en prenant pour référence la plus petite somme des plus grands diamètres,
- la stabilité tumorale par une diminution insuffisante pour définir une réponse partielle et/ou augmentation tumorale inférieure à celle nécessaire pour définir une progression tumorale en prenant pour référence la plus petite somme des plus grands diamètres, depuis le début du traitement.

Dans un second temps, la réponse est observée sur les autres lésions (non cibles) :

- La réponse complète se définit par la disparition de toutes les lésions et normalisation des marqueurs tumoraux,

- La réponse incomplète/stabilité tumorale : persistance de une ou plusieurs autres lésions et/ou persistance de la valeur du marqueur tumoral au dessus des valeurs normales ;
- La progression tumorale : apparition de une ou plusieurs nouvelles lésions et/ou progression franche des autres lésions existantes .

La meilleure réponse globale se définit comme la meilleure réponse tumorale rapportée depuis le début du traitement jusqu'à progression/récidive/rechute de la maladie. Seules les réponses décrites et confirmées après au moins 4 semaines sont prises en compte pour définir la réponse globale.

Réponse	Evolution de la somme des diamètres des tumeurs
Complète	-100%
Partielle	Entre -100% et - 30%
Stabilité	Entre - 30% et +20%
Progression	>20%

Annexe 5 : GHM de chimiothérapies, toxicités sévères et soins palliatifs entraînant une hospitalisation

GHM V7	GHM V9	Libellé
178	05M03Z	Infarctus aigu du myocarde avec complications cardio-vasculaires et sortie en vie de l'établissement
202	05M17V	Autres affections de l'appareil circulatoire sans CMA
260	06M09W	Autres affections digestives, âge de 18 à 69 ans sans CMA
259	06M09V	Autres affections digestives, âge de 18 à 69 ans avec CMA, ou âge supérieur à 69 ans
336	08M04V	Fractures de la hanche et du bassin
339	08M11V	Fractures pathologiques et affections malignes de l'appareil musculo-squelettique et du tissu conjonctif
349	08M18Z	Suites de traitement après une affection de l'appareil musculo-squelettique ou du tissu conjonctif
371	09C05V	Mastectomies subtotaales pour tumeur maligne, âge inférieur à 70 ans sans CMA
574	16M02W	Affections du système réticulo-endothélial ou immunitaire, âge supérieur à 69 ans et/ou CMA
587	17M06V	Chimiothérapie pour autre tumeur, sans CMA
674	23M05Z	Suivi thérapeutique sans antécédent d'affections malignes
675	23M06Z	Autres facteurs influant sur l'état de santé
681	24Z02Z	Chimiothérapie pour tumeur, en séances
690	24Z08Z	Transfusion, en séances
673 ou 675	23Z02Z	Soins Palliatifs

GHM	consommables et médicaments 2001		coût complet hors structure 2001		consommables et médicaments 2002		coût complet hors structure 2002		consommables et médicaments 2003	coût complet hors structure 2003	consommables et médicaments 2004	coût complet hors structure 2004
	Franc	Euro	Franc	Euro	Franc	Euro	Franc	Euro	Euro	Euro	Euro	Euro
178	2508	382	34924	5324	2563	391	35021	5339	451	5349	7	4164
202	638	97	12078	1841	682	104	12312	1877	108	1591	11	1702
260	394	60	7927	1208	387	59	7860	1198	56	1115	3	2747
259	883	135	13272	2023	895	136	12881	1964	286	3459	1	1223
336	1004	153	18899	2881	1036	158	19161	2921	199	3329	3	2992
339	1380	210	25224	3845	1542	235	25375	3868	290	4034	46	3243
349	423	64	9539	1454	423	65	9604	1464	80	1587	2	1790
371	451	69	19296	2942	450	69	19472	2968	70	2861	1	2549
574	2895	441	19566	2983	3041	464	20857	3180	573	4060	43	3384
587	1227	187	8727	1330	1424	217	9363	1427	217	1452	157	1634
674	534	81	9357	1426	660	101	9331	1423	113	1497	37	1646
675	912	139	9076	1384	1077	164	10497	1600	184	1837	16	1624
681	720	110	2486	379	685	104	2559	390	95	411	173	541
690	2495	380	4436	676	2410	367	4479	683	306	641	20	588

Annexe 6 : Estimation du coût du test ELISA

Un trousse ELISA coût environ 1500 € TTC. Elle permet de tester 38 patientes sans compter la gamme d'étalonnage.

Les opérations consistants à faire les tests (dilution et lavage) dure environ 8h.

Faisons l'hypothèse que le technicien travaille 40h par semaine. Son salaire étant de 2200 € brut en moyenne, il gagne 13,75 € par heure.

Pour 8h de travail la dépense est donc de 110 €.

Pour 38 patientes le coût du test est de : $1500 + 110 = 1610$ €.

Soit 42,37 € par patiente.

Annexe 7 : Classification TNM dans les deux bras**Tableau :** *Dimension de la tumeur*

Tumeur	1	2	3	4	x	TOTAL
HT1	9	32	5	10	5	61
HT3	2	13	8	0	1	24

Tableau : *Atteinte ganglionnaire*

Nodules	0	1	2	3	TOTAL
HT1	29	25	6	1	61
HT3	17	6	1	0	24

Tableau : *Présence de métastases*

Métastases	0	1	TOTAL
HT1	52	9	61
HT3	22	2	24

Annexe 8 : Résultats de la recherche de facteurs de confusion

The LOGISTIC Procedure

Model Information

```
Data Set                HERMES3B.PATIENT21
Response Variable       Proto
Number of Response Levels  2
Number of Observations  80
Model                   binary logit
Optimization Technique  Fisher's scoring
```

Response Profile

Ordered Value	Proto	Total Frequency
1	HT1	57
2	HT3	23

Probability modeled is Proto='HT1'.

NOTE: 7 observations were deleted due to missing values for the response or explanatory variables

Stepwise Selection Procedure

Class Level Information

Class	Value	Design Variables		
		1	2	3
ps_2	0	1		
	1	-1		
ligne_2	M1	1		
	M2	-1		
stade	1	1	0	0
	2	0	1	0
	3	0	0	1
	4	-1	-1	-1
nbmeta_2	0	1		
	1	-1		
contra_2	0	1	0	
	1	0	1	
	2	-1	-1	
Menop	non	1	0	
	oui	0	1	
	per	-1	-1	
Tabac	ND	1	0	
	non	0	1	
	oui	-1	-1	
Local	bilateral	1	0	
	droit	0	1	
	gauche	-1	-1	
ihc	Pas_de_surexpres	1	0	
	Surexpression_2+	0	1	
	Surexpression_3+	-1	-1	

Step 0. Intercept entered:

Model Convergence Status

Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.

Residual Chi-Square Test

Chi-Square	DF	Pr > ChiSq
17.6806	21	0.6691

Step 1. Effect Valeur entered:

Model Convergence Status
 Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.

Criterion	Intercept	Intercept
	Only	and Covariates
AIC	97.984	93.974
SC	100.366	98.739
-2 Log L	95.984	89.974

Testing Global Null Hypothesis: BETA=0

Test	Chi-Square	DF	Pr > ChiSq
Likelihood Ratio	6.0092	1	0.0142
Score	4.1569	1	0.0415
Wald	3.6877	1	0.0548

Residual Chi-Square Test

Chi-Square	DF	Pr > ChiSq
17.1990	20	0.6400

Step 2. Effect Valeur is removed:

Model Convergence Status
 Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.

Residual Chi-Square Test

Chi-Square	DF	Pr > ChiSq
17.6806	21	0.6691

NOTE: Model building terminates because the last effect entered is removed by the Wald statistic criterion

Summary of Stepwise Selection

Step	Effect		DF	Number		Score	Wald	Pr > ChiSq
	Entered	Removed		In	Chi-Square	Chi-Square		
1	Valeur		1	1	4.1569	.		0.0415
2		Valeur	1	0	.	3.6877		0.0548

Analysis of Maximum Likelihood Estimates

Parameter	DF	Estimate	Standard	Wald	Pr > ChiSq
			Error	Chi-Square	
Intercept	1	0.9076	0.2470	13.4977	0.0002

Bibliographie

[1] Yu D, Liu B, Jing T, Sun D, Proce JE, Singletary SE, et al Overexpression of both p185c-erbB2 and p170mdr-1 renders breast cancer cells highly resistant to taxol. *Oncogene* 1998;16:2087-94

[2] « Serial monitoring of serum HER-2/neu extracellular domain during Herceptin®-Taxol® combination chemotherapy for metastatic breast cancer patients : preliminary results from the French experience in the HER.ME.S protocol. ». JP Lotz et al.

[3] Extra J, Cognetti F, Maraninchi D, et al. Long-term survival demonstrated with trastuzumab plus docetaxel: 24month data from a randomized trial (M77001) in HER2-positive metastatic breast cancer. Proceedings from the 41st Annual Meeting of the American Society of Clinical Oncology. Orlando FL 2005; Abstract #555t

[4] Slamon DJ, Leyland-Jones B, Shak S, Fuchs H, Paton V, Bajamonde A, Fleming T, Eiermann W, Wolter J, Pegram M, Baselga J, Norton L : Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2. *N Engl J Med* 2001 Mar 15 ; 344(11): 783-92