UNIVERSITE TOULOUSE III PAUL SABATIER FACULTE DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES

ANNEE: 2020 THESES 2020 TOU3 2057

THESE

POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement

par

RIFF Isabelle

Née le 16 Décembre 1991, à Nancy (54)

ETUDE SUR LA SURVIE DE LA RADIATION DE LA LISTE EN SUS DU BEVACIZUMAB EN ASSOCIATION AU PACLITAXEL EN 1ère LIGNE METASTATIQUE DANS LE CANCER DU SEIN HER2 NEGATIF

Date de soutenance

07 OCTOBRE 2020

Directeur de thèse : Monsieur le Docteur Florent PUISSET

JURY

Président : Madame le **Docteur Fabienne THOMAS**

1er assesseur : Madame le Professeur Florence DALENC

2ème assesseur : Madame le Docteur Audrey CASTET

3ème assesseur : Madame le Docteur Camille VINSON



PERSONNEL ENSEIGNANT de la Faculté des Sciences Pharmaceutiques de l'Université Paul Sabatier au 2 mars 2020

Professeurs Emérites

M. BENOIST H. Immunologie

M. BERNADOU J Chimie Thérapeutique

M. CAMPISTRON G. Physiologie
M. CHAVANT L. Mycologie
M. GAIRIN J.E. Pharmacologie
Mme NEPVEU F. Chimie analytique
M. ROUGE P. Biologie Cellulaire
M. SALLES B. Toxicologie
M. SIE P. Hématologie

Professeurs des Universités

Hospitalo-Universitaires

Universitaires

Mme AYYOUB M	1.	Immunologie	Mme	BARRE A.	Biologie
M. CHATELUT	E.	Pharmacologie	Mme	BERNARDES-GÉNISSON V.	Chimie thérapeutique
Mme DE MAS MA	ANSAT V.	Hématologie	Mme	BOUTET E.	Toxicologie - Sémiologie
M. FAVRE G.		Biochimie	Mme	COUDERC B.	Biochimie
Mme GANDIA P.		Pharmacologie	M.	CUSSAC D. (Vice-Doyen)	Physiologie
M. PARINI A.		Physiologie	M.	FABRE N.	Pharmacognosie
M. PASQUIER	C. (Doyen) B	actériologie - Virologie	Mme	GIROD-FULLANA S.	Pharmacie Galénique
Mme ROQUES C). B	actériologie - Virologie	M.	GUIARD B.	Pharmacologie
Mme ROUSSIN A	۹.	Pharmacologie	Mme	MULLER-STAUMONT C.	Toxicologie - Sémiologie
Mme SALLERIN	B.	Pharmacie Clinique	Mme	REYBIER-VUATTOUX K.	Chimie analytique
M. VALENTIN	A.	Parasitologie	M.	SEGUI B.	Biologie Cellulaire
			Mme	SIXOU S.	Biochimie
			M.	SOUCHARD J-P.	Chimie analytique
			Mme	TABOULET F.	Droit Pharmaceutique
			M.	VERHAEGHE P.	Chimie Thérapeutique

PERSONNEL ENSEIGNANT de la Faculté des Sciences Pharmaceutiques de l'Université Paul Sabatier (version du 1^{er} novembre 2019)

Maîtres de Conférences des Universités

Hospitalo-Universitaires

Universitaires

М.	CESTAC P. (*)
Mme	e JUILLARD-CONDAT B.
M.	PUISSET F.
Mme	ROUZAUD-LABORDE C.
Mme	e SERONIE-VIVIEN S (*)

Mme THOMAS F. (*)

Pharmacie Clinique Droit Pharmaceutique Pharmacie Clinique Pharmacie Clinique Biochimie Pharmacologie

Mme ARELLANO C. (*) Chimie Thérapeutique Mme AUTHIER H. Parasitologie Bactériologie - Virologie BERGE M. (*) Mme BON C. Biophysique M. BOUAJILA J. (*) Chimie analytique BROUILLET F. Pharmacie Galénique

Mme CABOU C. Physiologie Mme CAZALBOU S. (*) Pharmacie Galénique Mme CHAPUY-REGAUD S. Bactériologie - Virologie Mme COLACIOS C. Immunologie Mme COSTE A. (*) Parasitologie M. DELCOURT N. Biochimie Mme DERAEVE C. Chimie Thérapeutique

Mme ECHINARD-DOUIN V. Physiologie

Mme EL GARAH F. Chimie Pharmaceutique Chimie Pharmaceutique Mme EL HAGE S.

Mme FALLONE F. Toxicologie Mme FERNANDEZ-VIDAL A. Toxicologie

Mme HALOVA-LAJOIE B. Chimie Pharmaceutique Mme JOUANJUS E. Pharmacologie

Mme LAJOIE-MAZENC I. Biochimie Mme LEFEVRE L. Physiologie Mme LE LAMER A-C. Pharmacognosie M. LEMARIE A. Biochimie M. MARTI G. Pharmacognosie Mme MONFERRAN S. Biochimie M. OLICHON A. Biochimie SAINTE-MARIE Y. Physiologie M.

M. STIGLIANI J-L. Chimie Pharmaceutique SUDOR J. (*) Chimie Analytique Mme TERRISSE A-D. Hématologie Mme TOURRETTE-DIALLO A. (*) Pharmacie Galénique Mme VANSTEELANDT M. Pharmacognosie Mme WHITE-KONING M. (*) Mathématiques

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

Enseignants non titulaires

Assistants Hospitalo-Universitaires

Mme LARGEAUD L. Immunologie
M. LE LOUEDEC F. Pharmacologie
M. MOUMENI A. Biochimie

M. PAGES A. Pharmacie Clinique

Mme SALABERT A.S Biophysique

Assistants Hospitalo-Universitaires

Mme ROUCH L. Pharmacie Clinique



SERMENT DE GALIEN



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

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

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

TABLE DES MATIERES

REMERCIEMENTS	8
TABLE DES TABLEAUX	.10
TABLE DES FIGURES	.11
ABREVIATIONS ET ACRONYMES	.12
INTRODUCTION	14
PREMIERE PARTIE : LE CANCER DU SEIN (REVUE DE LA LITTERATURE)	.16
A.1 Le Sein : Anatomie et développement	.16
A.1.1 Anatomie	.16
A.1.1.1 Glande mammaire	.19
A.1.1.2 Le système lymphatique du sein	.20
A.1.2 Développement mammaire chez la femme	.21
A.2 Le cancer du sein : généralités	.24
A.2.1 Incidence	24
A.2.2 Facteurs de risque	25
A.2.2.1 Facteurs liés au sexe, à l'âge, au mode de vie et aux antécédents	.25
A.2.2.2 Facteurs liés aux hormones	.26
A.2.2.3 Facteurs génétiques	27
A.2.3 Bilan diagnostic initial du cancer du sein	.28
A.2.3.1 Différents types histologiques de cancer du sein	.28
A.2.3.2 Evaluation des récepteurs hormonaux et du statut HER2	29
A.2.3.3 Les différents sous-types moléculaires de cancer du sein	.31

A.2.4 Grade histologique et classification du cancer du sein32
A.2.4.1 Le grade histologique du cancer du sein : Scarff Bloom et Richardson
(SBR)33
A.2.4.2 Classification TNM34
A.2.5 Bilan d'extension du cancer du sein34
A.2.6 Modalités thérapeutiques du cancer du sein métastatique36
A.2.6.1 Traitement systémique par hormonothérapie30
A.2.6.2 Traitement systémique par chimiothérapie3
A.2.6.3 Thérapie ciblée anti HER238
A.2.6.4 Autres Thérapies ciblées39
DEUXIEME PARTIE: FINANCEMENT DES MEDICAMENTS ONEREUX (REVUE DE LA
B.1 Politique de santé, financement des hôpitaux et des médicaments onéreux42
B.1.1 Politique de santé42
B.1.2 Financement des hôpitaux : vers la Tarification à l'activité (T2A)43
B.1.3 Financement des médicaments onéreux : liste en sus de la Tarification à
l'activité (T2A)45
B.1.3.1 Composition de la liste en sus4
B.1.3.2 Fixation du prix40
B.1.3.3 Remboursement aux établissements de santé4
B.1.3.4 Déclaration de consommation48
B.1.3.5 Critères d'inscription sur la liste en sus50
B.3.6 Critères de radiation de la liste en sus52

TROISIEME PARTIE: ETUDE DE L'IMPACT DES MODIFICATIONS DE PRESCRIPTION DU
PACLITAXEL EN MONOTHERAPIE SUR LA SURVIE54
C. 1. Introduction54
C.2 Patients et Méthode55
C.2.1 Patients55
C.2.2 Critères d'évaluation57
C.2.3 Plan de traitement58
C.2.4 Analyses statistiques58
D. 1 Résultats59
D. 1.1 Patients59
D.1.2 Traitements62
D.1.3 Efficacité63
D.1.3.1 Survie globale63
D.1.3.2 Survie sans progression65
D.1.4 Toxicités cliniquement pertinentes67
DISCUSSION70
CONCLUSION74
ANNEXES76
BIBLIOGRAPHIE79
ABSTRACT84

REMERCIEMENTS

TABLE DES TABLEAUX

Tableau 1 : Grade histologique SBR	.34
Tableau 2 : Nombre de patientes par année d'initiation de traitement	.62
Tableau 3 : Caractéristiques des patients éligibles	.63
Tableau 4 : Motifs d'arrêt du traitement	.64
Tableau 5 : Analyse de l'impact sur la survie globale de covariables	.66
Tableau 6 : Analyse de l'impact sur la survie sans progression de covariables	.68
Tableau 7 : Analyse des concessions de dose, reports ou arrêts pour toxicité selon le bras	de
traitement	69

TABLE DES FIGURES

Figure 1 : Anatomie du sein	18
Figure 2 : Situation anatomique des seins	19
Figure 3: Quadrants mammaires	19
Figure 4 : Structure d'un acinus de la glande mammaire	20
Figure 5 : Composition tubulo-alvéolaire de la glande mammaire	21
Figure 6: Ganglions lymphatiques du sein	22
Figure 7 : Influence hormonale du développement mammaire à la puberté	24
Figure 8: Evolution d'un lobe mammaire au cours de la gestation	25
Figure 9: Mécanisme d'action du Bévacizumab	41
Figure 10 : Groupes homogènes de malades et Groupes homogènes de séjours	45
Figure 11 : Délais de fixation et publication du tarif de responsabilité (TR) et du prente (PLV)	
Figure 12 : Schéma de sélection de la population d'analyse	61
Figure 13 : Courbe de survie globale après traitement métastatique	65
Figure 14 : Courbe de survie sans progression après traitement métastatique	67
Figure 15 : Camembert de la répartition des toxicités dans le bras de traitement	du paclitaxel
en association au bévacizumab	70
Figure 16 : Camembert de la répartition des toxicités dans le bras de traiteme	nt paclitaxel
monothérapie	70

ABREVIATIONS ET ACRONYMES

ADN: Acide désoxyribonucléique

AJCC: American Joint Committee on Cancer

AMM: Autorisation de Mise sur le Marché

ANSM : Agence National de la Sécurité du Médicament et des Produits de Santé

ARS: Agence Régionale de la Santé

ASMR: Amélioration du Service Médical Rendu

ATIH: Agence Technique de l'Information sur

l'Hospitalisation

ATM: Ataxia Telangiectasia

BRCA1 et BRCA2: Breast Cancer 1 et 2

CA 15-3: Cancer Antigen 15.3

CAQUES : Contrat d'Amélioration de la Qualité et

de l'Efficience des Soins

CCIS: Carcinome Canalaire In Situ

CDK 4/6: Kinases Cyclines Dépendantes 4 et 6

CEPS: Comité Economique des Produits de Santé

CHEK2: Checkpoint kinase 2

CHMP: Comité des Médicaments à Usage Humain

CLI: Carcinome Lobulaire Infiltrant

CLIS: Carcinome Lobulaire In Situ

CSP: Code de la Santé Publique

CSS : code de la sécurité sociale

DCI: Dénomination Commune Internationale

DPI: Dossier Patient Informatisé

EC: Epirubicine -Cyclophosphamide

EGFR: Epidermal Growth Factor Receptor

EMA : Agence Européenne du Médicament

ENCC: Echelle Nationale des Coûts à méthodologie

Commune

FISH: Fluorescence In Situ Hybridization

FSH: Follicle Stimulating Hormone

GHM: Groupements Homogènes de Malades

GHS: Groupements Homogènes de Séjours

GnRH: Gonadotropin Releasing Hormone

HAD: Hospitalisation à Domicile

HAS: Haute Autorité de Santé

HER2: Human Epidermal growth factor Receptor 2

HER3: Human Epidermal growth factor Receptor 3

HPL: Hormone lactogène placentaire

IHC : Immun

ohistochimie

INCA: Institut National du Cancer

IUCTO: Institut Universitaire du Cancer Toulouse

Oncopole

JO: Journal Officiel

LFSS : Lois de Financement de la Sécurité Sociale

LH: Luteinizing Hormone

LHRH: ou GnRH Gonadotropin Releasing Hormone

LPFP: Loi de Programmation des Finances

Publiques

MCO: Médecine, Chirurgie et Obstétrique

NST ou NOS: Carcinome infiltrant non spécifique

OMEDIT : Observatoires du médicament des dispositifs médicaux et de l'innovation

thérapeutique

OMS: Organisation Mondiale de la Santé

ONDAM: Objectif National de Dépenses

d'Assurance Maladie

PLV: Prix Limite de Vente

PMSI : Programme de Médicalisation des Systèmes

d'Information

PTEN: Phosphatase and tensin homolog

PS: performance status ou echelle de performance

QIE: quadrant inféro-externe

QII: quadrant inféro-interne

QSE: quadrant supéro-externe

QSI: quadrant supéro-interne

RE: Récepteurs aux oestrogènes

RH: Récepteurs hormonaux

RP: Récepteurs à la progestérone

SBR (EE): Grade Scarff-Bloom et Richardson (SBR)

selon Elston et Ellis (EE)

SG: survie globale

SMR: Service Médical Rendu

SS: Sécurité Sociale

SSP: survie sans progression

STK11: Serine/Threonine Kinase 11

T2A: Tarification à l'Activité

TDM-1: Trastuzumab emtansine

TEP-TDM ou PET-scan au 18-FDG: Tomographie par Emission de Positons-Tomodensitométrie au 18 fluorodésoxyglucose

TNM: taille de la tumeur, ganglions envahis, et

métastases

TP53: Tumor Protein 53

TR: Tarif de Responsabilité

TSM: taux d'incidence standardisé au niveau

mondial

UCD : Unité commune de dispensation

UICC : Union internationale contre le cancer

VEGF: Vascular Endothelial Growth Factor

INTRODUCTION

En France, les cancers représentent la première cause de mortalité, il s'agit d'un problème sanitaire majeur. Le Cancer du sein est le cancer le plus fréquent chez la femme, malgré un dépistage organisé qui amène à un diagnostic plus précoce (90% des cancers du sein sont découvert lors d'un dépistage) permettant une prise en charge curative, il reste la première cause de mortalité par cancer chez la femme (1). Le dépistage organisé ou individuel reste essentiel, ainsi que la gestion des facteurs de risques modifiables.

Le diagnostic de cancer du sein est affirmé par l'anatomo-pathologie, qui permet de caractériser la tumeur, permettant ainsi de définir une thérapeutique adaptée suite à une réunion de concertation pluridisciplinaire. Moins de 10% des cancers du sein sont métastatiques au moment du diagnostic et 30 à 50% des patients diagnostiqués précocement développeront des métastases (2).

Pour le cancer du sein métastatique, l'objectif du traitement est de stabiliser la maladie et de favoriser la régression tumorale.

L'innovation pharmacologique dans le domaine de l'oncologie est en plein essor, mais les thérapeutiques demeurants onéreuses cela pose la question de la soutenabilité financière de l'innovation thérapeutique pour les établissements de santé.

Un système de financement dérogatoire a été mis en place parallèlement à la mise en place de la Tarification à l'Activité (T2A), instituée par la loi de financement de la sécurité pour la SS (LFSS) de 2004, la « liste en sus ». Cette liste qui regroupe un ensemble de spécialités pharmaceutiques, permet à l'établissement de santé de les facturer à l'Assurance Maladie en sus des tarifs des séjours hospitaliers (ou GHS) et d'obtenir le remboursement à 100%.

Selon le plan Cancer 2014-2019 (rubrique 5.9), pour garantir cet accès à l'innovation, et ne pas creuser le déficit de la sécurité sociale, en limitant les dépenses, la liste doit reposer sur une gestion dynamique, des inscriptions et des radiations.

A la demande du Ministre chargé de la santé et de la sécurité sociale, la Commission de la Transparence a donné son avis le 13 Avril 2016, sur l'Amélioration du Service Médical Rendu (ASMR) et le Service Médical Rendu (SMR) de l'Avastin® (Bévacizumab) dans l'indication « Avastin® en association au Paclitaxel, en traitement de 1ère ligne, chez les patients adultes atteints de cancer du sein métastatique ». Cette association a été jugée comme inappropriée, en raison d'une amélioration considérée comme modérée sans bénéfice en termes de survie globale. Cela a entraîné la radiation de la liste en sus de l'Avastin® (Bévacizumab) dans cette indication en septembre 2016 et par voie de conséquence l'arrêt de son utilisation en pratique courante en association au paclitaxel au profit de l'utilisation du paclitaxel en monothérapie. Cette modification de pratique pour des raisons financières nous a amené à nous interroger sur les conséquences cliniques de tels changements de prescription.

Dans une première partie, une revue de la bibliographie sur la physiologie du sein et les généralités sur le cancer du sein sera présentée.

Puis dans une seconde partie, un état des lieux sur les principes du financement des médicaments onéreux et innovants à l'hôpital et les conditions d'inscription et de radiation de ces médicaments sur la liste dérogatoire.

Enfin, dans une troisième partie, nous avons voulu à travers une étude rétrospective, évaluer si le recours au paclitaxel en monothérapie à la place de l'association bévacizumab-paclitaxel suite à la radiation de la « liste en sus » de l'Avastin® (Bévacizumab) a été associée à une modification des données de survie et de tolérance.

PREMIERE PARTIE: LE CANCER DU SEIN

A.1 Le Sein : Anatomie et développement

A.1.1 Anatomie

Le sein dérive du terme latin « sinus » qui désigne l'angle. Il est de forme semi-sphérique ou

conique selon l'origine ethnique. Le poids varie entre 200 et 900g environ, selon la

morphologie de la femme et suivant la période de la vie, lors de la grossesse et l'allaitement

le poids sera plus important.

Il s'agit d'un organe génital pair et symétrique, qui repose sur le muscle pectoral et qui est

recouvert par un revêtement cutané épais en périphérie, qui s'amincit au voisinage de

l'aréole. L'aréole étant un disque cutané, plus ou moins pigmenté, qui entoure le mamelon.

Le mamelon est une saillie qui est composé de fibres musculaires pouvant se contracter et

durcir, c'est lui qui va permettre d'évacuer le lait. L'ensemble formant la plaque aréolo-

mamelonaire (3).

Le sein est également composé de tissu adipeux, de nerfs, de vaisseaux sanguins et

lymphatiques et d'une glande mammaire. La peau adhère à la glande mammaire par des fibres

de soutien ou ligaments de Cooper. Cette anatomie mammaire est représentée sur la Figure

1.

16

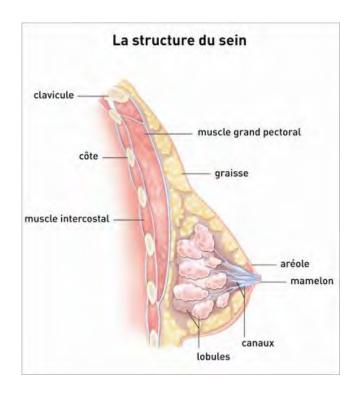


Figure 1 : Anatomie du sein (4)

Chez la femme, le sein est une glande exocrine tubulo-alvéolaire hormonodépendante, assurant la production de lait après l'accouchement, nécessaire à l'alimentation du nouveauné. Il s'agit d'un organe accessoire de l'appareil reproducteur féminin.

Chez l'homme, le sein est un reliquat d'organe mammaire, qui demeure atrophié et n'a pas de rôle propre. Ainsi l'homme peut être sujet à un cancer du sein, même si cela est moins fréquent (5).

Les seins occupent la partie antéro-supérieure du thorax, de part et d'autre du sternum, en avant des muscles pectoraux, et en regard de l'espace compris entre la 3ème et 7ème côte. Le mamelon se situe au niveau de la 9ème vertèbre dorsale (Figure 2) (3).

Sein et structures voisines

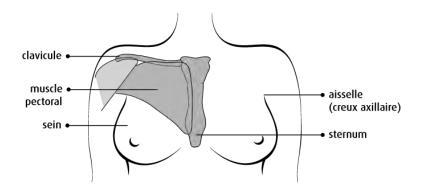


Figure 2: Situation anatomique des seins (6)

Anatomiquement le sein est divisé en quatre quadrants :

- quadrant supéro-externe (QSE)
- quadrant supéro-interne (QSI)
- quadrant inféro-externe (QIE)
- quadrant inféro-interne (QII)

Il est séparé de façon invisible par deux lignes perpendiculaires allant de haut en bas et de gauche à droite, centrées sur la plaque aréolo-mamelonnaire. Il s'agit d'un repérage anatomique (Figure 3).

La plupart des cancers apparaissant dans le QSE, une zone qui est donc à surveiller particulièrement lors des examens cliniques et de l'autopalpation (1).

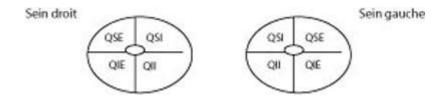


Figure 3: Quadrants mammaires (7)

A.1.1.1 Glande mammaire

Dans chaque sein, est présent une glande mammaire. Il s'agit d'une masse de densité variable.

Elle contient une partie sécrétrice de lait pour la lactation et un réseau de canaux galactophores pour évacuer ses sécrétions en direction du mamelon. Pour ce faire elle est constituée de 10 à 20 lobes qui regroupent chacun 20 à 40 lobules, qui regroupent 10 à 100 alvéoles.

La partie sécrétrice de la glande mammaire est constituée d'alvéoles mammaires (ou acinus). L'acinus (qui signifie « grain de raisin » en latin) est l'unité de base de la glande mammaire (Figure 4). Il s'agit d'une cavité arrondie en forme de cul de sac. La paroi de l'acinus est constituée de deux couches cellulaires, une couche de cellules épithéliales sécrétantes sensibles à la prolactine et reposant sur des cellules myoépithéliales à activité contractile permettant l'éjection du lait sous l'influence de l'ocytocine, l'ensemble se disposant sur une membrane basale (3).

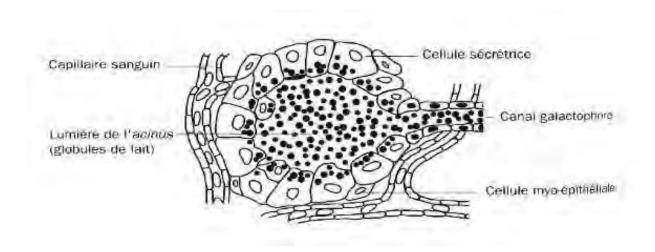


Figure 4 : Structure d'un acinus de la glande mammaire (8)

Chaque acinus est drainé par un canal intralobulaire ou alvéolaire (canal galactophore de troisième ordre). L'ensemble des acini et des canaux intralobulaires forment un lobule.

Les lobules sont plus nombreux dans le QSE. Chaque lobule est drainé par un canal interlobulaire (canal galactophore de deuxième ordre). Les lobules et les canaux interlobulaires étant eux-mêmes regroupés pour former des lobes. Le lobe se draine par un canal lactifère (canal galactophore de premier ordre). Les canaux lactifères s'élargissent ensuite pour former les sinus lactifères qui se dirigent vers les pores du mamelon (Figure 5) (1).

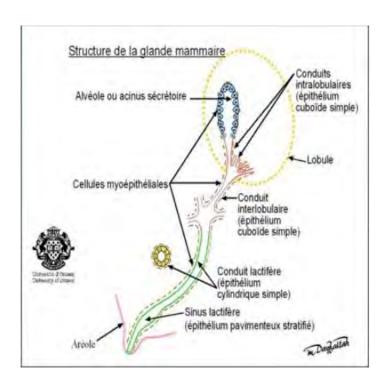


Figure 5 : Composition tubulo-alvéolaire de la glande mammaire (9)

A.1.1.2 Le système lymphatique du sein

Le sein contient de nombreux vaisseaux sanguins et lymphatiques. Les vaisseaux lymphatiques recueillent et transportent la lymphe qui contient notamment les agents pathogènes, jusqu'aux ganglions lymphatiques qui entourent la région mammaire, afin qu'elle y soit filtrée, avant le retour vers la circulation sanguine.

Les ganglions qui interviennent dans le drainage du sein et qui sont situés dans le creux de l'aisselle (ganglions auxiliaires), au-dessus et sous la clavicule (ganglions sus-claviculaires et sous-claviculaires) et autour du sternum (ganglions mammaires internes) (Figure 6) (1).

Les vaisseaux lymphatiques entourent les acini et les canaux. Le drainage s'effectue pour les deux quadrants externes (QSE et QIE) vers le creux axillaire et pour les deux quadrants internes (QIE et QII) vers la chaîne mammaire interne.

Ganglions lymphatiques du sein

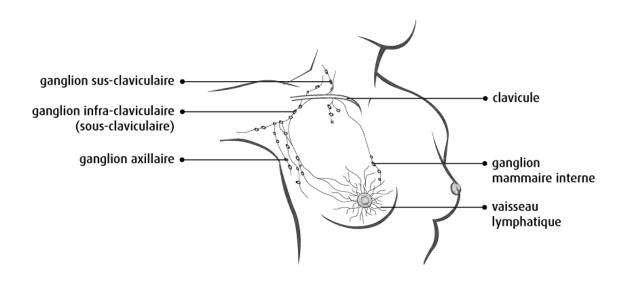


Figure 6: Ganglions lymphatiques du sein (6)

Leur importance dans la dissémination des tumeurs mammaires est bien connue.

A.1.2 Développement mammaire chez la femme

Le tissu mammaire est issu embryologiquement de l'ectoderme. A la naissance, la structure de la glande mammaire est inachevée, et anatomiquement semblables quel que soit le sexe. Chez l'homme, la glande mammaire reste à ce stade toute la vie.

Chez la femme, la glande mammaire va subir des variations durant les différents stades de la vie : la puberté, les cycles menstruels, la grossesse et après la ménopause. Ebauché durant la vie fœtale, le développement ne s'achève qu'à la première lactation.

Avant la puberté (étape pré pubertaire), la glande mammaire subit une croissance très lente par ramification des galactophores et une tendance à la lobulation par développement du tissu conjonctif.

Au moment de la puberté, on va observer des modifications morphologiques, avec une augmentation du volume mammaire par augmentation du tissu mammaire et du tissu adipeux, une saillie du mamelon, ainsi qu'une pigmentation rosée et un élargissement de l'aréole.

Au moment des cycles ovulatoires, la sécrétion pulsatile hypothalamique de GnRH (Gonadotropin Releasing Hormone) va entraîner la sécrétion par l'adéno-hypophyse de deux hormones gonadotropes, la FSH (Follicle Stimulating Hormone) et la LH (Luteinizing Hormone), qui vont favoriser l'ovulation et entraîner la sécrétion des hormones sexuelles, les oestrogènes et la progestérone, par les ovaires (Figure 7).

Sous l'action des oestrogènes, va se mettre en place une réserve de graisse, et les canaux vont se développer et se ramifier. La progestérone va permettre le développement tubulo-alvéolaire en deuxième partie de cycle lors de la phase lutéale, en l'absence de grossesse, ceux-ci vont involuer.

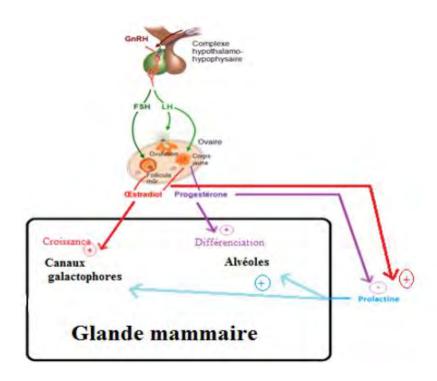


Figure 7 : Influence hormonale du développement mammaire à la puberté

Le parenchyme de soutien va se développer au fur et à mesure des cycles menstruels et va subir une congestion d'origine hormonale, en fin de cycle.

L'état gravide entraîne une modification du sein, avec une augmentation de volume et s'accompagne d'une importante sécrétion d'œstrogène et de progestérone, ainsi que de l'hormone lactogène placentaire (HPL). On va observer l'extension des canaux galactophores pendant les six premiers mois de grossesse et la différenciation des acini glandulaires au cours des trois derniers mois (10).

Après l'accouchement, la disparition de l'effet inhibiteur des oestrogènes et de la progestérone sur la prolactine, induit la lactation (Figure 8).

A la ménopause, on retrouve une glande mammaire atrophiée, mais le volume du sein ne diminue pas toujours, compensé par l'augmentation des tissus graisseux (3).

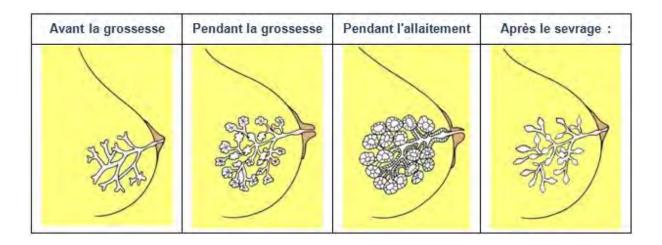


Figure 8 : Evolution d'un lobe mammaire au cours de la gestation (3)

A.2 Le cancer du sein : généralités

A.2.1 Incidence

Le cancer du sein représente la tumeur maligne la plus fréquente chez la femme devant le cancer colo-rectal et le cancer du poumon et il s'agit de la première cause de mortalité par cancer avec environ 12000 décès par an.

Ce cancer peut aussi apparaître chez l'homme, mais ceci est extrêmement rare (moins de 1% des cancers du sein et 0.5% des cancers masculins).

En 2018, 58469 nouveaux cas de cancers du sein ont été détectés en France, avec un taux d'incidence standardisé au niveau mondial (TSM) de 99.9 nouveaux cas pour 100 000 personnes/années. Le Taux standardisé sur la population mondiale permettant une uniformisation du taux d'incidence en fonction d'une tranche d'âge de référence.

Dans le monde, on estime le nombre annuel de nouveaux cancers du sein à environ 1.7 millions et celui des décès à 522 000 (11).

L'âge médian du diagnostic de cancer du sein est d'environ 63 ans.

La mortalité (nombre de décès/ an) est en diminution depuis les années 1990 (-1.3% en moyenne), tandis que l'incidence est en augmentation (+1.1% par an en moyenne) avec une tendance à la stabilisation ces dernières années. Cette différence entre incidence et mortalité s'explique notamment grâce au dépistage organisé par mammographie pour toutes les femmes âgées entre 50 et 74 ans, permettant un dépistage à un stade plus précoce et donc curable, ainsi qu'à l'amélioration de la prise en charge thérapeutique grâce notamment au développement des traitements adjuvants et de la thérapie ciblée (12).

A.2.2 Facteurs de risque

Le cancer du sein est une maladie multifactorielle. Plusieurs facteurs de risque sont établis et peuvent accroître la probabilité qu'une femme à de développer cette maladie.

A.2.2.1 Facteurs liés au sexe, à l'âge, au mode de vie et aux antécédents

Le sexe est le principal facteur de risque car le cancer du sein concerne à 99% des femmes contre 1% d'hommes (1).

L'âge est un facteur de risque commun à tous les cancers. Le cancer du sein est rare avant l'âge de 30ans, le risque augmente avec l'âge, environ la moitié des cancers du sein surviennent entre 50 et 69 ans (13); c'est la raison du choix de la tranche d'âge pour le dépistage organisé par mammographie à réaliser tous les deux ans, et pris en charge à 100% par l'Assurance Maladie (14).

Pour ce qui est du mode de vie, les femmes ménopausées présentant une surcharge pondérale ont un risque accru de cancer du sein, dû à une augmentation de la concentration en œstradiol sérique qui est produit par le tissu graisseux, par aromatisation des androgènes.

En considérant une augmentation de l'indice de masse corporelle de 5 kg/m2, il a été estimé que le risque de cancer du sein était augmenté de 8 % (15).

L'activité physique réduit le risque de cancer du sein. Il est recommandé de faire de l'exercice de manière régulière (16).

La consommation d'alcool est également reconnue comme facteur de risque de cancer du sein à partir de la consommation d'un verre par jour, indépendamment du statut ménopausique. Elle augmente de 7% le risque de cancer du sein.

L'existence d'antécédents personnels de cancers du sein ou de maladies bénignes du tissu mammaire constituent des facteurs de risque (14).

L'existence également d'un antécédent personnel d'irradiation thoracique médicale à haute dose, constitue un facteur de risque (1).

L'existence d'antécédents familiaux de cancer du sein est un facteur de risque. Il y a un risque qui est majoré selon le nombre d'antécédents familiaux de cancer du sein invasif et selon la précocité de l'âge du diagnostic.

A.2.2.2 Facteurs liés aux hormones

Le cancer du sein est dit « hormono-dépendant », du fait du rôle favorisant des oestrogènes.

Parmi les facteurs de risque on retrouve la durée d'exposition aux hormones avec l'âge précoce de la puberté (<12 ans) et l'âge tardif de la ménopause (>55 ans), l'âge tardif de la première grossesse (>30 ans), l'absence d'allaitement et l'utilisation de traitements hormonaux (14).

D'après le World Cancer Report de 2014, les traitements hormonaux substitutifs de la ménopause majorent le risque de cancer du sein et de l'endomètre, surtout s'il s'agit de la combinaison à base d'œstrogène et de progestatif comparativement aux œstrogènes seuls.

L'utilisation de contraceptifs oestro-progestatifs augmente légèrement le risque de cancer du sein, du col utérin, du foie et diminue le risque de cancers de l'endomètre et de l'ovaire.

Le tamoxifène majore le risque de cancer de l'endomètre et diminue le risque de récidive de cancer du sein.

La majoration du risque de cancer du sein restant faible avec ces traitements (17).

A.2.2.3 Facteurs génétiques

5 à 10% des cancers du sein sont d'origine génétique.

Il existe une prédisposition génétique au cancer du sein avec deux principaux gènes identifiés BRCA1 sur le bras long du chromosome 17 et BRCA2 sur le bras long du chromosome 13 (Breast Cancer 1 et 2). Ce sont des gènes suppresseurs de tumeur impliqués dans la réparation de l'ADN. La mutation d'un allèle de l'un de ces deux gènes entraîne une prédisposition à développer des cancers du sein et de l'ovaire, la transmission est autosomique dominante.

Avec ces mutations, le risque de développer un cancer du sein est 10 à 20 fois plus élevé que dans la population générale, donc à haut risque de cancer (18).

En cas de suspicion de mutation (cancer du sein avant 35ans, cancer du sein bilatéral ou association de cancer du sein et de l'ovaire, cancer du sein chez l'homme, antécédents familiaux évocateurs), la patiente sera orientée en consultation d'oncogénétique (1).

Une patiente porteuse d'une mutation BRCA doit avoir une surveillance spécifique avec une proposition de chirurgie prophylactique par mastectomie bilatéral et d'annexectomie bilatérale (1).

D'autres mutations génétiques, plus rares, augmentent également le risque de cancer du sein : TP53 (syndrome de Li-Fraumeni), CHEK2/ATM (ataxie-télangiectasies), PTEN (syndrome de Cowden), et STK11 (syndrome de Peutz-Jeghers).

A.2.3 Bilan diagnostic initial du cancer du sein

C'est l'anatomo-pathologie qui affirme le diagnostic de cancer du sein. Devant toute anomalie clinique et ou radiologique, il faut effectuer un prélèvement par biopsie percutanée mammaire guidé par la clinique, échographie ou par mammographie.

La détermination du type et du stade du cancer du sein, du statut des récepteurs hormonaux et de la surexpression d'HER2 permettent de déterminer le type de cancer du sein et le traitement le mieux adapté aux patients.

A.2.3.1 Différents types histologiques de cancer du sein

Il existe différents types histologiques de cancer du sein. L'adénocarcinome est le type de cancer du sein, le plus répandu (95% des cas). Le développement à lieu à partir des cellules épithéliales de la glande mammaire (« adéno » vient de glande et « carcinome » vient de cellules épithéliales) (19).

Le type histologique permet de caractériser la tumeur, en fonction du type de cellules atteintes et de sa localisation.

La classification de l'OMS de 2012 (20), distingue selon le stade d'évolution du cancer, le :

- Carcinome in situ ou cancer du sein non infiltrant: évolution intra-épithéliale, sans franchissement de la membrane basale. Les Carcinomes Canalaire in situ (CCIS) représentent 85 à 90% des cancers in situ et les Carcinomes Lobulaires in situ (CLIS) 10 à 15% (21).
- Carcinome infiltrant ou Cancer Invasif: infiltration du tissu qui entoure les canaux ou lobules. On retrouve majoritairement le carcinome infiltrant de type non spécifique (NST/NOS) pour 75% des cas, et plus rarement le carcinome lobulaire infiltrant (CLI) pour 5 à 15% des cas de cancers infiltrants (1).
- Cancer métastatique : Les cellules néoplasiques peuvent se propager vers les ganglions lymphatiques (ganglions axillaires+++) ou vers d'autres parties du corps (dissémination générale du cancer). Dans la plupart des cancers du sein, les métastases sont principalement localisées au niveau des os, des poumons, du cerveau et du foie.

Il existe d'autres types de cancers du sein qui sont plus rares, tels que les sarcomes qui sont développés au dépend du tissu conjonctif.

A.2.3.2 Evaluation des récepteurs hormonaux et du statut HER2

Le statut des récepteurs hormonaux et HER2 fait partie de l'évaluation au diagnostic.

L'examen immunohistochimique a pour objet de préciser le statut des récepteurs hormonaux et d'évaluer la surexpression de la protéine HER2 (human epidermal growth factor receptor 2).

Le dosage des récepteurs aux oestrogènes (RE) et des récepteurs à la progestérone (RP) par immunohistochimie (IHC) sur les tissus prélevés lors de la biopsie, est nécessaire au choix thérapeutique des cliniciens car il détermine l'hormono-dépendance de la tumeur, donc la capacité ou non à répondre à une thérapeutique anti-hormonale. L'immunohistochimie permet un dosage quantitatif via des molécules radio marquées se liant avec une très haute affinité aux récepteurs hormonaux (RH) (22).

Le seuil de positivité retenu en Europe, pour le récepteur (RP+ ou RE+) est de 10% d'expression (cellules marquées).

Selon ces données, la tumeur est :

• RE positive (RE+) ou RE négative (RE-)

Εt

• RP positive (RP+) ou RP négative (RP-).

Environ 70% des cancers du sein sont hormono-dépendants.

Les tumeurs qui expriment à la fois les RE+ et les RP+ sont de meilleur pronostic, que celles qui n'expriment que l'un des récepteurs, et de meilleur pronostic que celles qui n'expriment aucun récepteur hormonal.

HER2 est un oncogène situé sur le bras long du chromosome 17, qui code pour une protéine transmembranaire de la famille des récepteurs du facteur de croissance épidermique (EGFR ou epidermal growth factor receptor) à activité tyrosine-kinase, qui est impliqué dans les voies de signalisation intracellulaire contrôlant notamment la prolifération cellulaire et impliqué dans la survie.

La recherche de la surexpression de la protéine HER2 est analysé à l'aide d'une biopsie tumorale, par immunohistochimie (IHC). L'IHC évalue le niveau d'expression de la protéine HER2 à la surface des cellules cancéreuses.

L'IHC s'interprète de façon semi-quantitative à l'aide d'une échelle de 0 à 3+ :

- Si HER2 est évalué à 0 ou 1+, le cancer est HER2 négatif.
- Si HER2 est évalué à 3+, le cancer est HER2 positif.
- Si HER2 est évalué à 2+, on ne peut conclure. Il est alors nécessaire de faire une technique d'hybridation in situ (FISH), qui évalue le nombre de copies du gène HER2 présentes dans les cellules cancéreuses, pour regarder si le gène HER2 est amplifié (cancer HER2 positif) ou non amplifié (cancer HER2 négatif).

Cette protéine est surexprimée dans 15 % à 30 % des cancers du sein et constitue un facteur de pronostic défavorable, en revanche c'est également un facteur prédictif de réponse au trastuzumab qui cible le récepteur HER2 (23).

A.2.3.3 Les différents sous-types moléculaires de cancer du sein

La détermination du statut des récepteurs hormonaux et de la surexpression ou non de la protéine HER2, permet de distinguer trois sous-types moléculaires de cancer du sein.

Les différents sous-types moléculaires ne répondent pas aux mêmes traitements et sont responsables de disparités importantes en termes de survie (24) :

-Hormono-sensibles ou « luminaux » (RH+) : On peut diviser les cancers luminaux en deux types :

- Cancers luminaux de type A constitués de cellules relativement bien différenciées. Ils possèdent des récepteurs hormonaux mais pas de récepteur HER2, ils sont dits de bas grade.
- Cancers luminaux de type B constitués de cellules plus immatures (blocage précoce de la différenciation) et proliférantes. Ils possèdent des récepteurs hormonaux et parfois des récepteurs HER2, ils sont dits de haut grade et de pronostic plus sévère.

Ainsi ce sous-type de tumeur pourra être traité par hormonothérapie.

-Triple négatif ou de phénotype basal (RE-, RP-, HER2-): de haut grade et de mauvais pronostic. Représente moins de 15% des tumeurs du sein. Les cellules cancéreuses ne contiennent aucun marqueur connu en leur surface, capable de répondre à une thérapie ciblée connue.

-HER2+ : quel que soit l'expression des récepteurs hormonaux. De haut grade et de pronostic défavorable. Le traitement va cibler ce récepteur HER2.

A.2.4 Grade histologique et classification du cancer du sein

À l'issue du bilan diagnostic initial, le grade histologique caractérisant le degré d'agressivité du cancer et le stade TNM caractérisant l'étendue du cancer permettent de définir la stratégie thérapeutique.

A.2.4.1 Le grade histologique du cancer du sein : Scarff Bloom et Richardson (SBR)

Le grade SBR dans son adaptation par Elston et Elis : système SBR (EE) comprend trois grades de I à III, obtenu par l'addition de trois critères architecture, atypies cytonucléaires et nombre de mitoses. Les trois critères sont côtés de 1 à 3 (tableau 1).

>75% : Bien différencié 1 10-75% : Moyennement différencié 2 <10% : Peu différencié 3 Pléomorphisme nucléaire (atypies nucléaires) Noyaux petits, réguliers et monomorphes 1 Atypie modérées 2 Noyaux pléomorphes avec atypies marquées 3 Nombre de mitoses (contingent le plus prolifératif) ≤ 9 mitoses 1 10 ≤ nombre de mitoses ≤ 18 2 > 18 mitoses 3 Grade histologique (score total obtenu en additionnant les 3 critères) Score de 3, 4, ou 5 I	Différenciation Architecturale (proportion de structures tubulo-glandulaires dans la	Score
10-75% : Moyennement différencié 2 <10% : Peu différencié 3 Pléomorphisme nucléaire (atypies nucléaires) Noyaux petits, réguliers et monomorphes 1 Atypie modérées 2 Noyaux pléomorphes avec atypies marquées 3 Nombre de mitoses (contingent le plus prolifératif) 2 ≤ 9 mitoses 1 10 ≤ nombre de mitoses ≤ 18 2 > 18 mitoses 3 Grade histologique (score total obtenu en additionnant les 3 critères) 5 Score de 3, 4, ou 5 I Score de 6 ou 7 II	tumeur)	
<10% : Peu différencié 3 Pléomorphisme nucléaire (atypies nucléaires) Noyaux petits, réguliers et monomorphes 1 Atypie modérées 2 Noyaux pléomorphes avec atypies marquées 3 Nombre de mitoses (contingent le plus prolifératif) ≤ 9 mitoses 1 10 ≤ nombre de mitoses ≤ 18 2 > 18 mitoses 3 Grade histologique (score total obtenu en additionnant les 3 critères) Score de 3, 4, ou 5 I I Score de 6 ou 7 II	>75% : Bien différencié	1
Pléomorphisme nucléaire (atypies nucléaires) Noyaux petits, réguliers et monomorphes 1 Atypie modérées 2 Noyaux pléomorphes avec atypies marquées 3 Nombre de mitoses (contingent le plus prolifératif) ≤ 9 mitoses 1 10 ≤ nombre de mitoses ≤ 18 2 > 18 mitoses 3 Grade histologique (score total obtenu en additionnant les 3 critères) Score de 3, 4, ou 5 I Score de 6 ou 7 II	10-75% : Moyennement différencié	2
Noyaux petits, réguliers et monomorphes 1 Atypie modérées 2 Noyaux pléomorphes avec atypies marquées 3 Nombre de mitoses (contingent le plus prolifératif) = 9 mitoses ≤ 9 mitoses 1 10 ≤ nombre de mitoses ≤ 18 2 > 18 mitoses 3 Grade histologique (score total obtenu en additionnant les 3 critères) 5 Score de 3, 4, ou 5 I Score de 6 ou 7 II	<10% : Peu différencié	3
Atypie modérées 2 Noyaux pléomorphes avec atypies marquées 3 Nombre de mitoses (contingent le plus prolifératif) 1 ≤ 9 mitoses 1 10 ≤ nombre de mitoses ≤ 18 2 > 18 mitoses 3 Grade histologique (score total obtenu en additionnant les 3 critères) 3 Score de 3, 4, ou 5 I Score de 6 ou 7 II	Pléomorphisme nucléaire (atypies nucléaires)	
Noyaux pléomorphes avec atypies marquées 3 Nombre de mitoses (contingent le plus prolifératif) ≤ 9 mitoses 1 10 ≤ nombre de mitoses ≤ 18 2 > 18 mitoses 3 Grade histologique (score total obtenu en additionnant les 3 critères) I Score de 3, 4, ou 5 I Score de 6 ou 7 II	Noyaux petits, réguliers et monomorphes	1
Nombre de mitoses (contingent le plus prolifératif) ≤ 9 mitoses 1 10 ≤ nombre de mitoses ≤ 18 > 18 mitoses 3 Grade histologique (score total obtenu en additionnant les 3 critères) Score de 3, 4, ou 5 I Score de 6 ou 7 II	Atypie modérées	2
≤ 9 mitoses 1 10 ≤ nombre de mitoses ≤ 18 2 > 18 mitoses 3 Grade histologique (score total obtenu en additionnant les 3 critères) Score de 3, 4, ou 5 I Score de 6 ou 7 II	Noyaux pléomorphes avec atypies marquées	3
10 ≤ nombre de mitoses ≤ 18 > 18 mitoses 3 Grade histologique (score total obtenu en additionnant les 3 critères) Score de 3, 4, ou 5 I Score de 6 ou 7 II	Nombre de mitoses (contingent le plus prolifératif)	
> 18 mitoses Grade histologique (score total obtenu en additionnant les 3 critères) Score de 3, 4, ou 5 I Score de 6 ou 7	≤ 9 mitoses	1
Grade histologique (score total obtenu en additionnant les 3 critères) Score de 3, 4, ou 5 I Score de 6 ou 7	10 ≤ nombre de mitoses ≤ 18	2
Score de 3, 4, ou 5 I Score de 6 ou 7 II	> 18 mitoses	3
Score de 6 ou 7	Grade histologique (score total obtenu en additionnant les 3 critères)	
	Score de 3, 4, ou 5	I
Score de 8 ou 9	Score de 6 ou 7	II
	Score de 8 ou 9	III

Tableau 1 : Grade histologique SBR

Plus le grade SBR est élevé, plus la tumeur est agressive et de moins bon pronostic.

A.2.4.2 Classification TNM

Les tumeurs mammaires sont classées selon le système TNM de l'Union internationale contre le cancer (UICC) et de l'American Joint Committee on Cancer (AJCC). Le système TNM défini le stade clinique pré-thérapeutique noté "cTNM".

Dans ce système, la description de l'extension anatomique de la maladie repose sur trois critères (voir classification TNM en Annexe 1) (24) :

- T: l'extension de la tumeur primitive (de T0 à T4).
- N : l'absence ou la présence et l'extension des localisations ganglionnaires lymphatiques régionales (de N0 à N3).
- M : l'absence ou la présence de métastases à distance (de M0 ou M1).

On peut rattacher la classification TNM au stade du cancer du sein allant du stade O de carcinome in situ au stade IV métastatique (voir Concordance classification -stade en Annexe 2).

A.2.5 Bilan d'extension du cancer du sein

Une fois le diagnostic du cancer du sein confirmé par les examens anatomopathologiques, un bilan d'extension peut être réalisé afin de rechercher une dissémination éventuelle au niveau des ganglions lymphatiques voisins, mais aussi des poumons, du foie, des os ou du cerveau. Moins de 10% des cancers sont métastatiques au moment du diagnostic.

Il comprend un examen clinique régional à la recherche d'adénopathies axillaires homolatérale, sous et sus claviculaires et un examen clinique général à la recherche de signes cliniques de métastases.

Il comprend un examen biologique comprenant un bilan hématologique, biochimique, une biologie hépatique, et est éventuellement complété du dosage du CA 15-3 (Cancer Antigen 15.3).

Le CA 15.3 est un marqueur dosable dans le sang, mais il n'apparaît dans aucune recommandation car il est peu sensible et peu spécifique. Il n'a aucune valeur diagnostique, pronostique ou prédictive démontrée. Mais il peut être dosé dans le cadre du bilan d'extension, car une valeur élevée fera rechercher plus activement des métastases.

Les indications du bilan d'imagerie d'extension (recommandations INCA 2012) sont (25) :

- Tumeurs cT3-T4 ou cN+
- Après chirurgie, en cas d'envahissement ganglionnaire

En cas de cancer in situ, aucun bilan d'extension ne sera réalisé. En cas de tumeur infiltrante, un bilan d'extension sera réalisé avant toute mastectomie, et avant tout traitement systémique néoadjuvant s'il est indiqué, et en présence de point d'appel clinique (26).

Le bilan d'imagerie d'extension peut être réalisé par un scanner thoraco-abdomino-pelvien, une scintigraphie osseuse, une radiographie du thorax, une échographie hépatique ou un TEP-TDM ou PET-scan au 18-FDG (tomographie par émission de positons-tomodensitométrie au fluorodésoxyglucose qui permet l'acquisition et la fusion d'images scanographiques et scintigraphiques).

A.2.6 Modalités thérapeutiques du cancer du sein métastatique

La stratégie thérapeutique du cancer du sein est définie sur la base d'une évaluation du cancer

et de son extension, ainsi que des comorbidités associées et des éventuelles contre-

indications aux traitements.

Le traitement systémique du cancer du sein métastatique repose dans la majorité des cas sur

une chimiothérapie, plus ou moins associée à une thérapie ciblée, où à une hormonothérapie.

Suivant la situation, un traitement locorégional (chirurgie et/ou radiothérapie) de la tumeur

ou des métastases, peut être associé au traitement systémique.

L'objectif du traitement est de maintenir ou améliorer la qualité de vie et la survie globale

(27).

A.2.6.1 Traitement systémique par hormonothérapie

L'hormonothérapie est le traitement préférentiel des cancers du sein hormonosensibles, et

demeure possible dans les cancers du sein HER2 en relai de la chimiothérapie, si les récepteurs

hormonaux sont positifs.

Les possibilités reposent sur :

- Analogues de la LHRH

- Anti-oestrogènes : tamoxifène et fulvestrant

- Anti-aromatases : letrozole, anastrozole, et exemestane

Chez les femmes ménopausées, l'hormonothérapie repose sur un anti-aromatase ou sur le

fulvestrant (antagoniste « pur » des récepteurs aux œstrogènes) en cas de progression.

36

Les anti-aromatases vont inhiber l'aromatase, une enzyme qui permet la production d'oestrogènes par les surrénales, par transformation des androgènes.

Les inhibiteurs de CDK4/6 sont utilisés en association (cf. autres thérapie ciblées) à l'hormonothérapie.

Pour les femmes non ménopausées il est nécessaire de rajouter les agonistes de LHRH (appelé aussi GnRH) pour bloquer l'axe hypothalamo-hypophysaire. En option on retrouve également le tamoxifène seul ou en association à un agoniste de LHRH.

A.2.6.2 Traitement systémique par chimiothérapie

La chimiothérapie occupe une place prépondérante dans le traitement des cancers du sein de phénotype basal ou triple négatif, l'approche est basée principalement sur une chimiothérapie sous forme de monothérapie le plus souvent.

La chimiothérapie est possible dans les cancers du sein hormonosensibles, si la maladie progresse sous hormonothérapie ou si elle est agressive (crise viscérale).

Pour les cancers HER2+, l'approche est basée sur une chimiothérapie en association à une thérapie ciblée anti-HER2.

Les molécules suivantes peuvent être utilisées : Taxanes, Capecitabine, Vinorelbine, Eribuline, Etoposide, Gemcitabine, Cyclophosphamide métronomique (Methotrexate-Cyclophosphamide).

En première ligne, les taxanes ou les anthracyclines (Epirubicine) en association au Cyclophosphamide (EC : Epirubicine -Cyclophosphamide) sont recommandés.

Parmi la famille des Taxanes, on retrouve le Paclitaxel, il s'agit d'un cytotoxique qui inhibe la dépolymérisation des microtubules, ainsi il entraîne une désorganisation létale pour la cellule cancéreuse lors de la mitose. Il est indiqué en monothérapie dans le cancer du sein métastatique, en cas d'échec ou si impossibilité de traitement classique à base d'anthracyclines. Il est également indiqué dans le cancer du sein métastatique avec surexpression HER2 en association au trastuzumab. Il est recommandé d'associer le Pertuzumab à cette bithérapie.

Les effets indésirables du Paclitaxel sont principalement une toxicité hématologique (leucopénie et neutropénie), une alopécie, une neuropathie périphérique et une toxicité unguéale (28).

A.2.6.3 Thérapie ciblée anti HER2

Le standard thérapeutique de la première ligne métastatique des patientes HER2 amplifié repose actuellement sur l'association du Pertuzumab - Trastuzumab et d'une chimiothérapie par Taxane (Docetaxel ou Paclitaxel).

Le trastuzumab est un anticorps monoclonal humanisé dirigé contre HER2, qui inhibe son homodimérisation. Le pertuzumab est également un anticorps monoclonal humanisé dirigé contre HER2, qui inhibe l'hétérodimérisation HER2-HER3.

Au- delà de la première ligne métastatique, il n'y a pas de données soutenant l'utilisation d'un double blocage anti-HER2. En deuxième ligne métastatique, c'est le Trastuzumab-Emtansine qui est le standard.

Le Trastuzumab-Emtansine ou TDM-1 est un anticorps monoclonal conjugué par un liant biologique à un cytotoxique, le DM1 (dérivé de la maytansine).

On peut également avoir recours au Lapatinib en association à la Capécitabine. Le Lapatinib est un inhibiteur de tyrosine kinase intracellulaire du récepteur HER2.

A.2.6.4 Autres Thérapies ciblées

Des thérapies ciblées ont l'AMM dans le cancer du sein HER2 négatif :

- Everolimus

Il inhibe la voie mTor impliquée entre autres dans la prolifération cellulaire. Il est indiqué dans le traitement du cancer du sein avancé avec RH positifs, HER2 négatif, en association avec l'exémestane, chez les femmes ménopausées sans atteinte viscérale symptomatique dès récidive ou progression de la maladie et précédemment traitées par un inhibiteur non-stéroïdien de l'aromatase.

- Inhibiteurs de CDK 4 et 6 tel que le Palbociclib

Les CDK (Kinases Cyclines Dépendantes) sont des enzymes impliquées dans le cycle cellulaire. Les inhibiteurs CDK4/6 agissent au niveau du cycle cellulaire et entrainent un arrêt de la prolifération cellulaire. Le palbociclib est indiqué dans le traitement du cancer du sein métastatique RH+ et HER2-, en association avec un inhibiteur de l'aromatase dès la 1ère ligne, ou en association avec le fulvestrant chez les femmes ayant été traitées antérieurement par hormonothérapie. Il est également indiqué chez les femmes en pré/périménopause, en étant associé à un agoniste de la LHRH.

- Bévacizumab

Il est connu sous son nom commercial Avastin® est commercialisé par le laboratoire Roche depuis 2004.

Il s'agit d'un anticorps monoclonal humanisé, recombinant dirigé contre le VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor), facteur de croissance impliqué dans la vasculogenèse et l'angiogenèse.

Le VEGF est surexprimé et produit par les cellules tumorales. Il inhibe la liaison du VEGF à ses récepteurs, Flt-1 (VEGFR-1) et KDR (VEGFR-2), à la surface des cellules endothéliales. La neutralisation de l'activité biologique du VEGF fait régresser les vaisseaux tumoraux, normalise les vaisseaux tumoraux restants, et inhibe la formation de nouveaux vaisseaux tumoraux, inhibant ainsi la croissance tumorale (Figure 9).

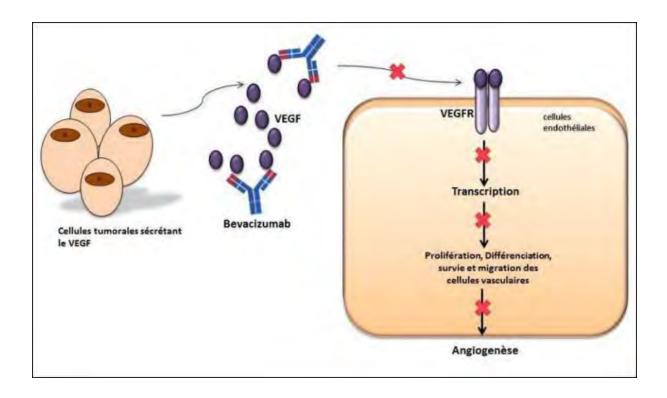


Figure 9 : Mécanisme d'action du Bévacizumab

Il est indiqué en traitement de première ligne, chez des patients atteints de cancer du sein métastatique HER2 négatif, en association au paclitaxel ou à la capécitabine (29).

Le bévacizumab a un effet synergique, avec la chimiothérapie.

Les effets indésirables du Bévacizumab sont principalement l'asthénie, l'hypertension artérielle, la neuropathie périphérique, un retard à la cicatrisation et la protéinurie.

Les tumeurs TN sont des tumeurs très proliférantes ce qui nécessite une angiogenèse aux différents stades de leur développement (27). C'est pourquoi les thérapies ciblant l'angiogenèse, comme le Bévacizumab, sont utilisées en association avec la chimiothérapie dans cette indication.

Le Bévacizumab est un traitement jugé « onéreux », dans la seconde partie nous allons voir le financement spécifique de ces thérapeutiques.

DEUXIEME PARTIE: FINANCEMENT DES MEDICAMENTS ONEREUX

B.1 Politique de santé, financement des hôpitaux et des médicaments onéreux

B.1.1 Politique de santé

La Sécurité Sociale a été créée suite aux ordonnances du 4 et 19 octobre 1945 (30). Elle est composée de cinq branches : la branche maladie (assure la prise en charge des dépenses de santé des assurés et garantit l'accès aux soins), la branche famille, la branche accidents du travail et maladies professionnelles, la branche retraite et la branche cotisation et recouvrement (31).

Depuis la réforme de 1996, le parlement fixe chaque année les objectifs de dépenses en fonction des prévisions de recettes, en adoptant les lois de Financement de la Sécurité Sociale (LFSS) (32).

La LFSS détermine les conditions nécessaires à l'équilibre financier de la Sécurité sociale.

Cette loi, fixe un objectif prévisionnel des dépenses d'Assurance Maladie, pour l'année suivante, dénommé, Objectif National de Dépenses d'Assurance Maladie (ONDAM). Les objectifs des dépenses votés par le parlement, évaluent les dépenses mais ne les limitent pas.

Le budget ainsi défini de l'Assurance Maladie pour 2020 est de l'ordre de 205,3 Milliards

d'euros, soit un taux de progression de 2.3% par rapport à 2019 (4.6 Milliards d'euros) (33).

Cette évolution est calculée à un périmètre constant d'environ 2% par an, ce qui suit les principes énoncés dans l'annexe 5 de la loi de programmation des finances publiques (LPFP)

2018-2022. Ce qui implique un montant global d'économies de 4,2 milliards d'euros

nécessaire pour la construction de l'ONDAM 2020 (34).

Le gouvernement décline cet objectif autour de 4 grandes enveloppes (médecine ambulatoire, hôpitaux soumis à la tarification à l'activité, autres établissements de soins et établissements médico-sociaux) (35).

B.1.2 Financement des hôpitaux : vers la Tarification à l'activité (T2A)

Il y a eu trois grandes périodes dans l'histoire du financement des hôpitaux.

Dans les années 70, les hôpitaux sont rémunérés au nombre et à la durée des séjours des patients hospitalisés. Ce modèle était inadapté car les dépenses n'étaient pas plafonnées (36).

Depuis 1983, les établissements publics étaient dotés d'une dotation globale de financement, indépendamment de l'activité (enveloppe de fonctionnement annuelle et limitative). Elle était calculée en fonction du nombre de journées sur l'exercice précédent, modulé par un taux de croissance des dépenses hospitalières. Ce modèle était inadapté aux variations d'activités.

Les modalités de financement ont été bouleversées pour les activités de médecine, chirurgie et obstétrique (MCO). En 2004, dans le cadre du plan « Hôpital 2007 », a été mis en place la tarification à l'activité (T2A). Il s'agit d'une méthode de financement unique des établissements de santé publics et privés. Désormais les ressources sont calculées à partir d'une mesure de l'activité produite conduisant à une estimation des recettes.

Le prix de chaque activité en MCO est fixé chaque année par le ministre chargé de la santé, par le système de « Groupes Homogènes de séjours » (GHS) et « Groupes Homogènes de Malades » (GHM) (37).

La T2A a été rendue possible grâce au Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information (PMSI). Le GHM correspond à une classification médico-économique des séjours des patients. Cela correspond à un ensemble homogène en termes de contenu médical et de mobilisation de ressources. Les GHM sont identifiés par un code alphanumérique combiné à un intitulé médical. Chaque séjour est classé dans un GHM (Figure 10).

L'agence technique de l'information sur l'hospitalisation (ATIH) calcule des coûts moyens pour chaque GHM, ce qui constitue l'échelle nationale des coûts à méthodologie commune (ENCC).

Celle-ci est déterminée annuellement par un échantillon d'établissements de soins volontaires.

A chaque GHM est rattaché un (ou parfois plusieurs) GHS, qui est le pendant financier. La tarification forfaitaire par séjour est prise en charge par les régimes d'assurance maladie, principalement fondée sur l'ENCC (38).

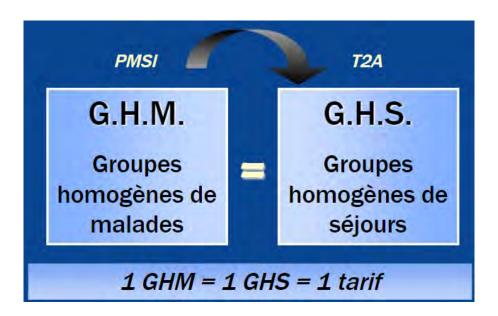


Figure 10 : Groupes homogènes de malades et Groupes homogènes de séjours

D'autres sources de financement ont été maintenus dont notamment pour certains médicaments et dispositifs médicaux onéreux, la prise en charge en sus des tarifs de prestations.

B.1.3 Financement des médicaments onéreux : liste en sus de la

Tarification à l'activité (T2A)

Afin de permettre un accès facilité aux produits innovants et coûteux (médicaments et dispositifs médicaux) à tous les patients qui peuvent en bénéficier, un financement dérogatoire a été mis en place.

Ces médicaments et dispositifs médicaux sont inscrits sur la liste dite « liste des médicaments facturables en sus des prestations d'hospitalisation » ou « liste en sus » (LES) en MCO ou Hospitalisation à domicile (HAD). On les appelle plus communément les « hors-GHS ». Cette liste précise les seules indications thérapeutiques ouvrant droit au remboursement (Arrêté du 4 avril 2005 pris en application de l'article L162-22-7 du Code de la Sécurité Sociale (CSS)) (39).

B.1.3.1 Composition de la liste en sus

La liste initiale a été publiée au Journal Officiel de la république française le 10 mai 2005, elle est ensuite mise à jour (inscription comme radiation) par des arrêtés modificatifs. Elle est issue d'une collaboration entre le Ministère des solidarités et de la santé, les Observatoires du médicament des dispositifs médicaux et de l'innovation thérapeutique (OMEDIT), l'Agence technique de l'information sur l'hospitalisation (ATIH) et la Haute autorité de santé (HAS).

Elle comprend notamment la dénomination commune internationale (DCI) associée au nom de marque de chaque médicament, le libellé des indications prises en charge ainsi qu'un code indication (40).

En 2019, la dépense associée aux seuls médicaments de la liste en sus (champ MCO et HAD) s'élève à 3.9 Milliards d'euros (dont 98% au champ MCO uniquement). Soit une augmentation de 14.7% (3.4 Milliards d'euros) par rapport à 2018. La valorisation monétaire des dépenses, se base sur le prix d'achat et non le tarif de remboursement de l'Assurance Maladie (41).

La liste en sus est actualisée avec des inscriptions survenant tout au long de l'année et une révision annuelle permettant la radiation de certaines molécules (mise sur le marché d'un générique par exemple). Cette actualisation de la liste en sus répond à la mesure 5.8 du plan Cancer 2014-2019., afin de limiter la croissance des dépenses de l'Assurance Maladie (42).

B.1.3.2 Fixation du prix

L'article 56 de la loi de financement de la sécurité sociale pour 2018 n° 2017-1836 du 30 décembre 2017, vient définir le tarif de responsabilité (TR) et la fixation du prix limite de vente (PLV) (art L. 162-16-6 CSS) (43).

Le tarif de responsabilité qui sert de base tarifaire de remboursement par l'assurance maladie à l'établissement de santé, est fixé pour les produits de la liste en sus par le Comité Economique des Produits de Santé (CEPS) et publiés au Journal Officiel (JO) sous la forme d'avis de prix.

Le prix limite de vente est fixé par convention entre le laboratoire et le CEPS (ou à défaut par décision du CEPS).

Le TR et le PLV sont fixés et publiés par le CEPS au plus tard dans un délai de 180 jours, à compter de la demande d'inscription de l'entreprise, ou dans un délai de 90 jours en cas de demande d'inscription par le ministre chargé de la santé et de la sécurité sociale, à compter du jour ou l'avis de la commission de la HAS a été rendu publique.

A défaut d'accord conventionnel au terme des délais, le CEPS doit fixer et publier le TR et le PLV dans les quinze jours suivant le terme de ces mêmes délais.

Les ministres chargés de la santé et de la sécurité sociale peuvent faire opposition conjointe au TR et au PLV publiés par le CEPS et arrêtent le TR et le PLV aux établissements dans un délai de quinze jours après cette publication (Figure 11).

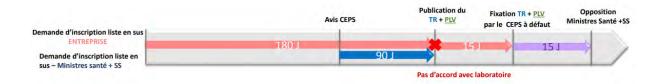


Figure 11 : Délais de fixation et publication du tarif de responsabilité (TR) et du prix limite de vente (PLV) (44)

B.1.3.3 Remboursement aux établissements de santé

Le prix d'achat de la spécialité par l'établissement de santé peut être différent du TR, mais elle ne peut être supérieur au PLV.

Si le prix d'achat est supérieur au TR, le remboursement est fait sur la base du TR et non au prix d'achat. La différence ne peut pas être facturée au patient (article L-162-16-6 du CSS) (43). Si le prix d'achat est inférieur au TR, la prise en charge se fait sur la base du prix d'achat majoré de 50% de la différence entre le tarif de responsabilité et le prix d'achat (article L-165-7 du CSS et arrêté du 9 mai 2005) (45).

Le taux de remboursement peut être modulé en fonction du respect et de la signature par l'établissement d'un Contrat d'Amélioration de la Qualité et de l'Efficience des Soins (CAQES), conclu entre l'établissement, l'agence régionale de santé (ARS) et l'assurance maladie (article L162-30-2 du CSS). Ceci afin d'améliorer la pertinence et l'efficience des prescriptions et de permettre une diminution des dépenses de l'assurance maladie (46).

Selon le niveau d'atteinte des objectifs, l'établissement de santé bénéficie notamment d'un taux de remboursement compris entre 70 % et 100 % des produits de santé des listes en sus par l'Assurance maladie (47).

La base de remboursement d'une spécialité peut faire l'objet d'un tarif unifié fixé par décision du CEPS (article 56 de la loi de financement de la SS pour 2018). Dans le cas d'un tarif unifié, la base du remboursement est identique pour les spécialités génériques et leurs spécialités princeps, les spécialités biologiques similaires et leurs spécialités biologiques de référence, ainsi que pour toute spécialité comparable en ce qui concerne les indications ou la vision thérapeutique (43).

B.1.3.4 Déclaration de consommation

A compter du 1er septembre 2018, pour les établissements MCO et du 1^{er} mars 2019 pour les établissements HAD, le recueil des indications thérapeutiques des spécialités pharmaceutiques inscrites sur la liste en sus est devenu obligatoire (Note d'information n° DSS/1C/DGOS/PF2/2018/43 du 16 février 2018) (48).

Il est produit par ses établissements un recueil « FICHCOMP » par séjour-patient et le suivi des médicaments se fait par UCD.

Le codage de l'indication est requis pour tous les médicaments de la liste des UCD en sus. En pratique, ce codage doit être automatisé via les logiciels de prescriptions médicamenteuses, seuls à même de permettre la juste attribution de la bonne indication thérapeutique à l'UCD, un UCD pouvant relever de plusieurs indications.

Ces indications sont codées via des codes sur 7 positions : I + 6 chiffres. Le code indication « I999999 » permet le codage des indications qui ne sont pas présentes dans le référentiel administratif et qui sont prescrites en dehors d'une indication prévue par l'autorisation de mise sur le marché (AMM), mais qui sont médicalement justifiée. Et le code indication « I999998 » permet le codage de l'indication, lorsque la spécialité fait l'objet de recherches biomédicales (49).

L'ATIH met à jour chaque mois une table de correspondance entre les codes UCD de la liste en sus et les codes Indications (39), et le Ministère met à jour chaque mois sur son site internet, une table descriptive de la liste des indications, qui est le « Référentiel des indications des spécialités pharmaceutiques inscrites sur la liste en sus » (40).

Le fichier « FICHCOMP » est ensuite transmis via la plate-forme sécurisée e-PMSI.

Dans le cadre de la maîtrise des dépenses de santé, l'HAS a décidé d'encadrer les conditions d'inscription et de radiation des produits inscrits sur la liste en sus (Décret n°2016-349 du 24/03/16) (50).

B.1.3.5 Critères d'inscription sur la liste en sus

L'inscription d'une spécialité sur la liste en sus se fait indication par indication.

L'inscription d'une ou plusieurs indications peut être sollicitée auprès des ministres chargés de la santé et de la sécurité sociale, par l'entreprise qui exploite la spécialité pharmaceutique ou soit initiée par les ministres chargés de la santé et de la SS directement.

Pour qu'un médicament, dans une indication thérapeutique donnée, soit inscrit sur la liste en sus, il doit (selon l'article L5123-2 du CSP) (51) :

Faire l'objet d'une AMM ou d'une autorisation d'importation parallèle ;

Et

Être inscrit sur la liste des médicaments agrées à l'usage des collectivités;

L'inscription d'une ou plusieurs indications d'une spécialité pharmaceutique sur la liste en sus est subordonnée au respect de l'ensemble des conditions suivantes (Décret n°2016-349 du 24/03/16) :

- La spécialité, dans la ou les indications considérées, est susceptible d'être administrée majoritairement dans le cadre de prestations d'hospitalisation ;
- Le niveau de Service Médical Rendu (SMR) est majeur ou important ;
- Le niveau d'Amélioration du Service Médical Rendu (ASMR) est majeur (I), important
 (II), ou modéré (III);
 - → Il peut être mineur (IV) si l'indication présente un intérêt de santé publique et en l'absence de comparateur pertinent.

- → Il peut être mineur (IV) ou absent (V) lorsque les comparateurs pertinents sont déjà inscrits sur la liste en sus
- Un rapport supérieur à 30% entre d'une part le coût moyen estimé du traitement dans l'indication thérapeutique considérée par l'hospitalisation et d'autre part les tarifs de la majorité des prestations dans lesquelles la spécialité est susceptible d'être administrée dans l'indication considérée (50);

Dans le circuit administratif du médicament, l'évaluation du médicament est effectuée par la HAS, elle fait intervenir la Commission de la Transparence qui procède à l'évaluation médicotechnique. La commission de la Transparence, donne un avis sur la prise en charge des médicaments, en appréciant le SMR et l'ASMR de la spécialité (52).

Le SMR répond à la question suivante : « Les propriétés du médicament justifient-elles une prise en charge ? ». Le SMR est un critère qui prend en compte plusieurs aspects dont la gravité de l'affection, l'efficacité et les effets indésirables, la place dans la stratégie thérapeutique notamment au regard des autres thérapies disponibles et l'existence d'alternatives thérapeutiques et l'intérêt pour la santé publique. Il y a quatre niveaux de SMR : Important, Modéré, Faible et Insuffisant (article R163-3 du CSS) (53).

L'ASMR répond à la question suivante : « Le médicament apporte-t-il un progrès par rapport aux traitements disponibles ? ». L'ASMR prend en compte la comparaison des données d'efficacité et de tolérance par rapport aux moyens de prise en charge déjà disponibles. Il y a 5 niveaux d'ASMR possibles : Majeur (I), Important (II), Modéré (III), Mineur (IV), et l'absence de progrès (V) (article R163-18 du CSS) (54).

La prise en charge au titre de la liste en sus intervient dès la publication au JO de l'inscription de la spécialité sur cette liste et de son tarif de responsabilité.

B.1.3.6 Critères de radiation de la liste en sus

Il peut être procédé à la radiation d'une ou plusieurs indications à l'initiative des ministres chargés de la santé et de la SS ou à la demande de l'entreprise exploitant la spécialité, dans les situations suivantes (Décret n°2016-349 du 24/03/16) :

- L'un des critères prévus pour l'inscription n'est plus rempli ;
- Parmi les séjours qui représentent de manière cumulée 80% des séjours dans lesquels le médicament est administré, la spécialité pharmaceutique est administrée au moins à 80% dans chacun des GHM;
- L'utilisation de la spécialité pharmaceutique entraîne des dépenses injustifiées pour
 l'assurance maladie (50);

-> Cas de la radiation de l'Avastin® (Bévacizumab) dans le cancer du sein métastatique :

En application de l'article R 163-19, la liste en sus a été mise à jour (55).

La HAS a été sollicitée par les ministres chargés de la santé et de la SS, pour réévaluer le SMR et ASMR de plusieurs spécialités dont l'Avastin® 25mg/mL dans le cancer du sein métastatique.

L'Avastin® a été inscrit sur la liste des médicaments facturables en sus des prestations hospitalières en 2005 (Journal officiel du 23/09/2005). En mars 2007, l'Avastin® a obtenu une extension d'indication dans le « Traitement de 1ère ligne, chez les patients atteints de cancer du cancer du sein métastatique, en association au paclitaxel » suite aux résultats de l'Etude E2100 (56).

Il s'agissait d'une étude de phase III randomisée, ouverte ayant évalué l'efficacité du paclitaxel comparativement à l'association bévacizumab plus paclitaxel. La Commission de la Transparence avait considéré que le niveau de preuve des résultats observés était modeste et avait attribué un SMR important et un ASMR modéré, de niveau III.

Suite à la réévaluation du rapport bénéfice/risque par la Commission Européenne, la Commission de la Transparence à réévaluer l'Avastin® dans cette indication. Elle a rendu son avis le 13 Avril 2016, avec un SMR de niveau faible et un ASMR de niveau V (57). Les comparateurs (chimiothérapies, hormonothérapie) n'étant pas Hors-GHS, ce niveau d'ASMR faisait donc que l'Avastin® dans le traitement des cancers du sein métastatique ne répondait plus aux critères d'inscription sur la liste des indications remboursées en sus du GHS.

A compter du 1er septembre 2016, en application de l'article L. 162-22-7 du code de la sécurité sociale et du décret n°2016-349 du 24 mars 2016, certaines indications thérapeutiques de l'AVASTIN® (Bévacizumab) ont été radiées de la liste en sus, dont celle du « Traitement de 1ère ligne, chez les patients atteints de cancer du cancer du sein métastatique, en association au paclitaxel » (58).

Aucune initiation de traitement ne peut faire l'objet d'une facturation à l'Assurance Maladie dans le cadre de cette indication à compter du 01/09/2016.

Cependant suite à cette radiation, un accompagnement financier a été parallèlement mis en place. Elle concerne les continuités de traitement, les traitements débutés entre le 1er juillet et le 31 août 2016 ont pu être poursuivis au-delà du 1er septembre, avec déclaration au FICHCOMP. En revanche, le remboursement restait autorisé pour les patientes porteuses de tumeurs triples négatives, le besoin thérapeutique étant plus important dans cette souspopulation (absence d'alternative thérapeutique comme l'hormonothérapie).

TROISIEME PARTIE: ETUDE DE L'IMPACT DES MODIFICATIONS DE PRESCRIPTION DU PACLITAXEL EN MONOTHERAPIE SUR LA SURVIE

C. 1. Introduction

L'ASMR de l'association bévacizumab-paclitaxel a été jugé insuffisant par rapport au paclitaxel seul, dans la prise en charge des patients atteints d'un cancer du sein métastatique en 1ère ligne. Cet avis a été rendu sur la base d'une efficacité jugée insuffisante en termes de survie sans progression en absence d'impact démontré sur la survie globale. Ce niveau d'ASMR a justifié par la suite la radiation de la liste des indications remboursées en sus de la T2A de l'association bévacizumab-paclitaxel en 1ère ligne des cancers du sein métastatiques (57).

Cette radiation de la liste en sus a automatiquement entraîné un changement de pratique avec l'arrêt de l'utilisation du bévacizumab en association au paclitaxel, ce dernier n'étant donc plus utilisé qu'en monothérapie.

Un niveau d'ASMR de III avait initialement été octroyé sur la base de l'étude E2100 (59) qui validait un gain absolu de 5.5 mois en survie sans progression avec l'association bévacizumab-paclitaxel par rapport au paclitaxel en monothérapie. Ce niveau d'ASMR a été ré-évalué à la baisse sur la base d'études qui ne confirmaient pas l'efficacité de l'étude E2100 mais qui évaluaient le bévacizumab en association à d'autres chimiothérapies (capécitabine, docétaxel, nab-paclitaxel) (60). Le bévacizumab a donc été radié de la liste en sus dans l'indication de 1ère ligne métastatique des cancers du sein quelle que soit l'association considéré alors que l'association au paclitaxel avait démontré un bénéfice clinique.

La prescription du paclitaxel en monothérapie plutôt qu'en association au bévacizumab suite à la radiation de la liste en sus d'Avastin® pose donc la question de l'impact en termes de perte de bénéfice clinique en pratique courante.

L'objectif principal de l'étude était d'évaluer si l'utilisation du paclitaxel en monothérapie plutôt qu'en association au bévacizumab en 1ère ligne métastatique des cancers du sein était associé à un impact péjoratif sur la survie des patientes en pratique courante.

L'objectif secondaire était de comparer les profils de toxicité de l'association paclitaxelbévacizumab et du paclitaxel monothérapie en pratique courante.

C.2 Patients et Méthode

Il s'agit d'une étude rétrospective, observationnelle, monocentrique.

C.2.1 Patients

L'ensemble des patiente traitées en 1ère ligne de chimiothérapie par du paclitaxel monothérapie ou par l'association bévacizumab-paclitaxel en pratique courante avec une initiation entre juin 2012 et décembre 2018 à l'Institut Universitaire du Cancer Toulouse Oncopole (IUCTO) étaient éligibles à l'étude.

Deux groupes de patients ont ainsi été considérés : ceux traités par l'association paclitaxelbévacizumab (groupe BP) et ceux traités par paclitaxel monothérapie (groupe P)

Les patients ont été sélectionnés depuis la base de données du logiciel de prescription Chimio®.

Les caractéristiques des patients, ainsi que les données d'efficacité et de toxicité ont été recueillies à l'aide des comptes rendus médicaux enregistrés dans le dossier patient informatisé (DPI).

Les caractéristiques des patients et données recueillis dans les dossiers étaient :

- Nom/ Prénom
- Sexe
- Date de naissance
- Date du début du traitement métastatique et âge au moment du début du traitement métastatique
- Score OMS (ou performance status (PS) qui juge de l'état général d'une personne, score allant de 0 (activité normale sans restriction) à 4 (patient grabataire)).
- Date de diagnostic du cancer primitif
- Date de diagnostic du cancer métastatique et ancienneté du cancer métastatique
- Surface corporelle
- Sous type de cancer : Statut des récepteurs hormonaux et HER2
- Type de métastases (foie, poumon, os, cérébrale)
- Ligne de traitement
- Dose du traitement
- Concession, report ou arrêt du traitement pour toxicité (date et type de toxicité)
- Modalités d'arrêt du traitement et date de la dernière évaluation.

- Date dernier cycle de chimiothérapie
- Date dernière nouvelle et statut du patient (en vie ou décédé)
- -Date de dernière évaluation de la maladie

Les critères d'inclusions étaient les suivants :

- Cancer du sein métastatique, sans traitement cytotoxique antérieur pour la maladie métastatique. Une hormonothérapie antérieure étant autorisée.
- Négativité au facteur de croissance épidermique humain de type 2 (HER2)

Le critère d'exclusion était le suivant :

- Traitement cytotoxique antérieur pour la maladie métastatique.

C.2.2 Critères d'évaluation

L'efficacité a été évaluée par la survie sans progression (SSP : durée entre le début du traitement et la progression de la maladie, le décès quelle que soit la cause ou la fin du recueil) et la survie globale (SG : durée entre le début du traitement et le décès ou la fin du recueil). Les données des patientes qui n'avaient pas progressé et/ou n'étaient pas décédées à la date de point ont été censurées à cette date.

La date de point a été fixée au 01 juin 2020 afin d'avoir un recul minimum de 18 mois par rapport à la période d'initiation de traitement.

La toxicité a été évaluée par le pourcentage de patientes présentant un évènement toxique cliniquement pertinent imputable au traitement. Un évènement était considéré comme cliniquement pertinent s'il entraînait une diminution de posologie, une pause ou un arrêt définitif du traitement anticancéreux.

C.2.3 Plan de traitement

Les patients ont reçu 90mg de paclitaxel par mètre carré de surface corporelle, les jours 1, 8, 15 du cycle de 28 jours.

Les patients sous thérapie combinée ont reçu 10mg de bévacizumab par kilogramme par voie intraveineuse aux jours 1 et 15.

Les doses pouvaient être réduites notamment en cas de survenue d'effets toxiques.

Les patients ont poursuivi le traitement jusqu'à ce que la maladie progresse ou des effets toxiques prohibitifs apparaissent. Les patients assignés au traitement d'association qui ont arrêté le paclitaxel sans progression de la maladie (en raison d'effets toxiques ou à la discrétion du patient) ont pu poursuivre le traitement par bévacizumab en monothérapie jusqu'à la progression de la maladie ou l'apparition d'effets toxiques inacceptables.

La progression a été définie comme le développement de nouvelles lésions ou « la progression sans équivoque » des lésions existantes.

C.2.4 Analyses statistiques

Caractéristiques des patients :

Les variables continues étaient résumées par leur valeur moyenne, minimale et maximale, les variables discrètes par les tableaux de contingent.

La comparaison des moyennes a été réalisée à l'aide du test de Wilcoxon, les effectifs ont été comparés à l'aide du test du chi deux ou test exact de Fisher pour les effectifs faibles.

Données de survies (SSP et SG) :

Les données de survie (SSP et SG) ont été estimées par la méthode de Kaplan-Meier. Les durées de survies ont été comparées entre les deux groupes à l'aide du test du Log Rank.

L'étude étant rétrospective, la comparabilité des groupes n'était pas garantie, afin de s'affranchir des biais, l'influence du groupe de traitement a été évaluée par une analyse multivariée à l'aide d'un modèle à risque proportionnel de Cox. Une première analyse univariée a été réalisée pour sélectionner les covariables significativement corrélées à la SSP ou la SG (avec un p <0.2), le groupe de traitement a été ensuite évalué comme covariable.

L'ensemble des covariables ont été intégrées dans un modèle de covariables, par délétion successive, seules les covariables significatives (p<0.05) ont été retenues dans le modèle.

Données de toxicités :

Les taux d'incidence d'évènement toxiques cliniquement pertinent ont été comparés entre les groupes à l'aide du test du chi deux.

Les analyses statistiques ont été réalisées à partir du logiciel R. (61)

D. 1 Résultats

D. 1.1 Patientes

Un total de 181 patients répondant aux critères d'inclusions a été recensé dans la base de données du logiciel de prescription Chimio®, dont 80 ayant bénéficié d'un traitement par paclitaxel associé au bévacizumab et 101 par paclitaxel seul.

Parmi ces 181 patients, 29 patients ont été déclarés inéligibles car non évaluables, dont 12 dans le groupe de traitement par paclitaxel en association au bévacizumab et 17 dans le groupe de traitement par paclitaxel seul.

Le détail des patients non éligibles est mentionné dans la figure 12.

Au final, il y a eu 152 patients éligibles, la population a été divisée en deux groupes non randomisés :

- 68 dans le groupe de traitement par paclitaxel en association au bévacizumab
- 84 dans le groupe de traitement par paclitaxel seul

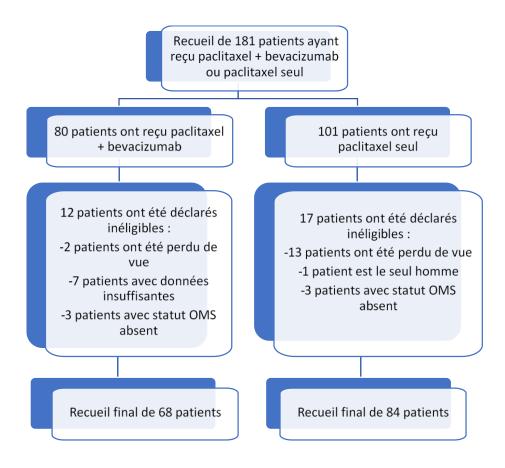


Figure 12 : Schéma de sélection de la population d'analyse

Les nombres de patientes dans chaque groupe selon l'année d'initiation du traitement sont présentés dans le tableau 2.

Année d'initiation de	Paclitaxel monothérapie	Paclitaxel-bevacizumab
traitement		
2012	0	9
2013	1	7
2014	10	19
2015	11	22
2016	19	7
2017	17	4
2018	26	0

Tableau 2 : Nombre de patientes par année d'initiation de traitement

Les caractéristiques des patientes à l'initiation sont présentées dans le tableau 3. L'âge médian du diagnostic de cancer métastatique est de 53 ans dans le groupe paclitaxel plus bévacizumab et 62 ans dans le groupe paclitaxel seul.

Les caractéristiques démographiques de chacun de ces groupes n'étaient pas comparables, même si l'on retrouve une minorité de triple négatif dans les deux groupes, 38.2% dans le groupe du traitement combiné et 19% dans le groupe paclitaxel en monothérapie. Et que l'on retrouve une majorité de grade OMS de 0 ou 1, 89.7% dans le groupe de traitement combiné et 58.3% dans le groupe paclitaxel en monothérapie.

	Groupe de traitement			
Caractéristiques patients	Paclitaxel plus	Paclitaxel (P)		
	Bévacizumab (BP)			
Nombre de patients	68	84		
Age moyen au moment du diagnostic métastatique	53[29-87]	62[34-88]		
[min-max] en années				
Grade OMS				
0-1 N(%)	61 (89,7%)	49 (58,3%)		
>1 N(%)	7 (10,3%)	35 (41,7%)		
Statut Hormonal : Triple négatif				
Oui N(%)	26 (38,2%)	16 (19%)		
Non N(%)	42 (61,8%)	68 (81%)		
Ligne de traitement				
1ère ligne N(%)	60 (88,2%)	52 (61,9%)		
2 ^{ème} ligne ou plus N(%)	8 (11,8%)	32 (38,1%)		

Tableau 3 : Caractéristiques des patients éligibles

D.1.2 Traitements

Le suivi médian était de 17.6 mois, tous les traitements avaient été arrêtés à la fin de l'étude.

La durée moyenne de traitement est de 5 mois dans le bras combiné, et de 4 mois dans le bras paclitaxel monothérapie.

Les différentes modalités d'arrêt du traitement ont été mentionnées dans le tableau 4. On retrouve la progression de la maladie, le décès, et l'absence de réponse, la réponse partielle, ou la stabilité de la maladie entraînant un relai du traitement avant progression.

Dans les deux bras de traitement, on retrouve une majorité de progression (51.5% dans le bras de traitement combiné, 63.1% dans le bras paclitaxel monothérapie) et de relai avant progression suite à une stabilité de la maladie (39.7% dans le bras de traitement combiné, 33.3% dans le bras paclitaxel monothérapie).

L'arrêt pour progression est donc plus élevé dans le bras paclitaxel monothérapie, et le relai avant progression dû à une stabilité de la maladie dans le bras de traitement combiné.

Les données ne sont pas statistiquement significatives, car p value >0.05.

Motifs d'arrêt du traitement	Groupe BP (N=68)	Groupe P (N=84)	Pvalue
Progression N(%)	35 (51,5%)	53 (63,1%)	0.187
Décès N(%)	0	3 (3,6%)	0.253
Réponse partielle, relai avant progression N(%)	3 (4,4%)	0	0.094
Absence de réponse, relai avant progression N(%)	3 (4,4%)	0	0.094
Stabilité, relai avant progression N(%)	27 (39,7%)	28 (33,3%)	0.498

Tableau 4 : Motifs d'arrêt du traitement

D.1.3 Efficacité

D.1.3.1 Survie globale

La médiane de survie est estimée à 17.3 mois (IC95% : 12.5-19.-9) dans le groupe paclitaxel monothérapie contre 19.8 mois (IC95% : 15.8-25.8) dans le groupe de traitement combiné (p= 0.080).

Les courbes de Kaplan Meier sont présentés figure 13.

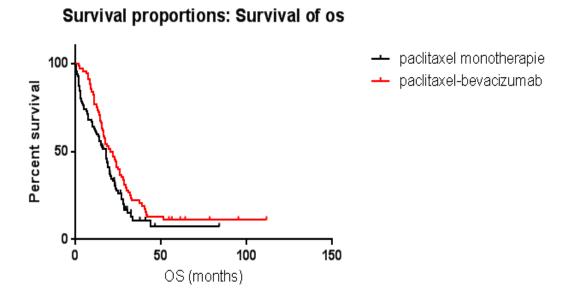


Figure 13 : Courbe de survie globale après traitement métastatique.

Analyse des facteurs prédictifs de décès

Les analyses univariées ont eu lieu sur les différents paramètres clinico-biologiques et thérapeutiques pronostiques suivants, que sont le groupe de traitement, le statut triple négatif, le score OMS, et l'âge moyen au moment du diagnostic métastatique.

Après analyse multivariée la survie globale reste significativement associée au groupe de traitement (diminution du risque de décès dans le groupe Bevacizumab-Paclitaxel) et au statut triple négatif (augmentation du risque de décès chez les patientes porteuses d'un cancer triple négatif). Les autres facteurs n'ont pas eu d'impact sur la survie globale de façon significative (tableau 5).

Survie globale (OS)				
	Analyse univariée		Analyse multivariée	
Covariables	Hazard Ratio	p-value	Hazard Ratio	p-value
	[95% CI]		[95% CI]	
Groupe de traitement	0.56[0.34-	0.028	0.49[0.32-0.77]	0.002
(paclitaxel-bevacizumab vs	0.94]			
paclitaxel)				
Statut Triple Négatif (TN vs RH	2.08[1.31-	0.002	1.84[1.17-2.88]	0.008
exprimé(s))	3.30]			
Score OMS (>1 vs 0-1)	1.48[0.91-	0.118		
	2.43]			
Age à l'initiation	1.01[0.99-	0.256		
	1.03]			
Ligne de traitement	1.54[0.77-	0.222		
métastatique	3.06]			

Tableau 5 : Analyse de l'impact sur la survie globale de covariables

D.1.3.2 Survie sans progression

La médiane de survie est estimée à 5.7 mois (IC95% : 4.9-7.0) dans le bras paclitaxel monothérapie et à 8.6 mois (IC95% : 4.2-11.3) dans le bras de traitement combiné (p=0.002). Les courbes de kaplan Meier sont présentés figure 14.

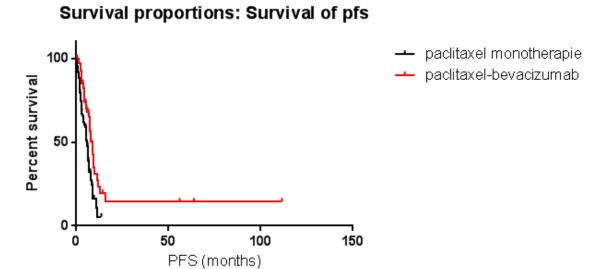


Figure 14 : Courbe de survie sans progression après traitement métastatique.

Analyse des facteurs prédictifs de progression

Après analyse multivariée, la survie sans progression restait significativement corrélée au groupe de traitement (le risque de progression était diminué chez les patientes traitées par l'association Paclitaxel-Bevacizumab) et l'âge à l'initiation du traitement (l'âge augmente le risque de progression). Les autres facteurs n'ont pas eu d'impact sur la survie sans progression de façon significative (tableau 6).

Survie sans progression (PFS)				
	Analyse univariée		Analyse multivariée	
Covariables	Hazard Ratio	p-value	Hazard Ratio	p-value
	[95% CI]		[95% CI]	
Groupe de traitement	0.51[0.30-	0.011	0.58[0.37-0.92]	0.020
(paclitaxel-bevacizumab vs	0.86]			
paclitaxel)				
Statut Triple Négatif (TN vs RH	1.57[0.98-	0.06		
exprimé(s))	2.51]			
Score OMS (>1 vs 0-1)	1.25[0.77-	0.37		
	2.05]			
Age à l'initiation	1.02[1-1.04]	0.056	1.02[1-1.04]	0.04
Ligne de traitement	1.03[0.51-	0.933		
métastatique	2.07]			

Tableau 6 : Analyse de l'impact sur la survie sans progression de covariables

D.1.4 Toxicités cliniquement pertinentes

Dans chaque groupe de traitement a été analysé le nombre de concession de dose, de report de dose, et d'arrêt de traitement pour toxicité (Tableau 7).

Toxicité	Groupe BP	Groupe P	Pvalue
	(N=68)	(N=84)	
Concession de dose N(%)	33 (48.5%)	14 (16.7%)	<0.001
Report N N(%)	19 (27.9%)	7 (8.3%)	0.002
Arrêt N N(%)	7 (10.3%)	15 (17.9%)	0.248
Total patients avec concession de dose	35 (51.5%)	29 (34.5%)	0.047
et/ou report et/ou arrêt N(%)			

Tableau 7 : Analyse des concessions de dose, reports ou arrêts pour toxicité selon le bras de traitement

Les différentes toxicités déclarées sont la toxicité neurologique, la toxicité unguéale, l'asthénie, la toxicité unguéale, la toxicité cutanée et la toxicité cardiaque.

Dans les figures 15 et 16, on peut suivre la répartition des toxicités, suivant le bras de traitement.

Dans le bras de traitement, du paclitaxel en association au bévacizumab, les toxicités principales sont la toxicité neurologique pour 42.86%, suivie de la toxicité hématologique pour 30.61%, et enfin de l'asthénie pour 12.24%.

Dans ce bras de traitement, on retrouve la toxicité cutanée pour 2.04%, ainsi que la toxicité cardiaque pour 4.08%, imputables au bévacizumab, au vu de la littérature notamment.

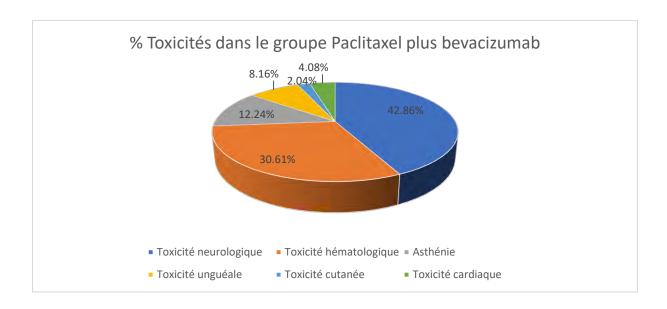


Figure 15 : Camembert de la répartition des toxicités dans le bras de traitement du paclitaxel en association au bévacizumab

On observe qu'il n'y a pas de toxicité cutanée et cardiaque dans le bras de traitement du paclitaxel en monothérapie. La toxicité principale est la toxicité neurologique (54.84%), suivie de l'asthénie (19.35%), et de la toxicité hématologique (16.13%).

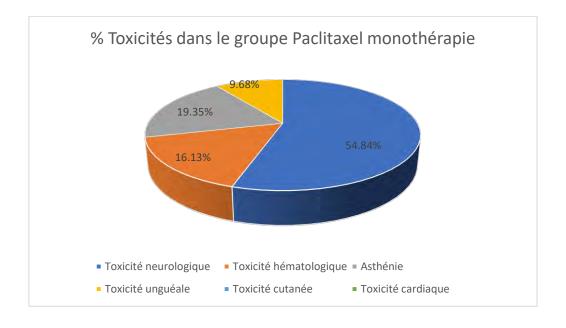


Figure 16 : Camembert de la répartition des toxicités dans le bras de traitement paclitaxel monothérapie

DISCUSSION

Cette étude portait sur l'efficacité et la toxicité du traitement par Bevacizumab en association au paclitaxel en 1^{ère} ligne de chimiothérapie métastatique dans le cancer du sein HER2 négatif, avec des patients inclus entre juin 2012 et décembre 2018 dans la population de l'Oncopôle. La période de recueil a été suffisamment longue pour permettre l'analyse des données.

L'objectif principal de cette étude était d'évaluer si l'utilisation du paclitaxel en monothérapie plutôt qu'en association au Bévacizumab en 1ère ligne métastatique dans les cancers du sein était associé à un impact péjoratif sur la survie des patientes en pratique courante.

L'objectif secondaire était de comparer les profils de toxicité de l'association paclitaxelbévacizumab et du paclitaxel monothérapie en pratique courante.

On peut comparer les résultats de notre étude, aux résultats de l'étude E2100 et RIBBON-1, études cliniques randomisées et à une étude observationnelle. Les résultats de l'étude E2100 ont permis au laboratoire Roche® d'obtenir l'AMM centralisée le 12 janvier 2005 (62), valide dans toute l'union européenne. Les résultats de l'étude RIBBON-1 et de l'étude observationnelle ont permis d'établir la réévaluation du SMR et de l'ASMR de l'Avastin ® dans le cancer du sein.

La cohorte de l'étude E2100 était plus importante (722 patients, dont 368 dans le groupe combiné et 354 dans le groupe monothérapie) que dans notre étude (152 patients, dont 68 dans le groupe combiné, et 84 dans le groupe monothérapie). Notre étude étant monocentrique cela a induit des limites dû à la petite taille de l'échantillon.

Dans l'étude E2100, la durée moyenne de traitement a été de 9.6 mois dans le groupe thérapie combinée contre 5.8 mois dans le groupe Paclitaxel seul. Dans notre étude, elle était plus courte, 5 mois dans le bras thérapie combinée, contre 4 mois dans le groupe Paclitaxel seul. Cela a conféré à notre étude un manque de puissance.

Pour répondre à l'objectif principal de notre étude, la médiane de survie sans progression dans l'étude E2100 était plus longue dans le groupe Bévacizumab / Paclitaxel que dans le groupe Paclitaxel seul : 11,3 mois versus 5,8 (p<0,0001), soit un gain absolu de +5.5 mois). Dans notre étude, la médiane de survie sans progression a différé également entre les deux groupes (5.7 mois dans le bras paclitaxel monothérapie et à 8.6 mois dans le bras de traitement combiné (p=0.020) soit un gain absolu de +2.9 mois). L'ampleur de cette amélioration de survie sans progression de l'étude E2100 n'a pas été confirmée dans l'étude RIBBON-1.

Dans l'étude RIBBON-1, une cohorte consistait en l'association anthracycline ou taxane (nabpaclitaxel ou docetaxel) + placebo ou bevacizumab, avec bevacizumab (15mg/kg toutes les 3
semaines). La médiane de survie sans progression dans le groupe bevacizumab +
anthracycline/taxane était plus longue que dans le groupe placebo + anthracycline/ taxane
(9.2 mois contre 8 mois, soit un gain absolu de + 1.2 mois (p<0.001)).

Une autre cohorte consistait en l'association capecitabine + placebo versus capecitabine + bevacizumab (15mg/kg toutes les 3 semaines). La médiane de survie sans progression dans le groupe capécitabine + bevacizumab était plus longue que dans le groupe capecitabine + placebo (8.6 mois contre 5.7 mois, soit un gain absolu de +2.9 mois (p<0.001)).

La médiane de survie globale dans l'étude E2100 n'a pas différé entre les deux groupes (26,5 mois dans le groupe Bévacizumab/Paclitaxel versus 24,8 mois dans le groupe Paclitaxel (p non significatif)). Dans notre étude, la médiane de survie globale a différé entre les deux groupes

(19.8 mois dans le groupe Bevacizumab/Paclitaxel versus 17.3 mois dans le groupe Paclitaxel (p= 0.002), soit un gain absolu de + 2.5 mois).

Aucun avantage sur la survie globale n'a été démontré par l'ajout du bevacizumab à la capécitabine, ou à un taxane/anthracycline dans l'étude RIBBON-1.

De nouvelles données d'efficacité ont été récoltées grâce à une étude observationnelle réalisée chez des patients issus de la base de données ESME (gérée par UNICANCER et qui regroupe des données médicales de patients adultes ayant été pris en charge pour un cancer du sein métastatique dans un Centre de Lutte Contre le Cancer entre le 1^{er} Janvier 2008 et le 31 Décembre 2013 (période de sélection)), traités soit par l'association Bevacizumab + Paclitaxel ou par Paclitaxel seul (57). La médiane de survie globale a été plus longue dans le groupe de thérapie combinée que dans le groupe paclitaxel seul (27.7 mois contre 19.8 mois, soit un gain absolu de +7.9 mois).

Pour répondre à l'objectif secondaire, on retrouve dans le bras paclitaxel seul une toxicité hématologique, neurologique et l'asthénie comme principale toxicité, avec en plus dans le bras de thérapie combinée la toxicité cardiaque et cutanée, ce qui est en accord avec la littérature.

Ainsi, suite à cette étude en condition de vie réelle, nos résultats sont concordants aux résultats de l'étude E2100 en termes de survie sans progression, et de toxicité, et diffèrent quant à la survie globale par rapport aux études E2100 et RIBBON-1 et sont concordants avec l'étude observationnelle.

L'étude observationnelle malgré une méthodologie pertinente et robuste, n'a pas permis à elle seule, de démontrer avec un niveau de preuve suffisant l'avantage sur la survie globale de l'ajout du bevacizumab au paclitaxel par rapport au paclitaxel seul. La Commission de la

Transparence, n'a également pas tenu compte de ce gain de survie globale à cause de l'absence de démonstration d'un gain de survie globale dans les deux études randomisées (E2100 et RIBBON-1) et d'autre part devant l'absence de confirmation de l'amélioration de la survie globale dans un nouvel essai clinique randomisé ou dans d'autres études observationnelles comparatives.

De même dans notre étude, bien que plusieurs méthodes statistiques aient été utilisées pour assurer la comparabilité des groupes (ajustement sur 5 covariables, stratification en analyse multivariée), on ne peut exclure la persistance de biais de confusion résiduels et de biais de sélection en l'absence de randomisation. Toutefois, nos observations illustrent l'intérêt de cette bithérapie dans la prise en charge du cancer du sein en 1ère ligne métastatique Her2 négatif.

La question posée initialement était de savoir si la radiation de la « liste en sus » du bevacizumab dans l'indication de « traitement de 1ère ligne du cancer du sein métastatique Her2 négatif en association au paclitaxel » avait eu un impact négatif sur la survie des patientes. Nous avons tenté d'y répondre indirectement en évaluant si l'utilisation du paclitaxel en monothérapie à la place de la combinaison paclitaxel-bevacizumab suite à la radiation était associée à des durées de survies sans progression et de survies globales plus courtes. Cela sous-entend que l'ensemble des patientes éligibles à un traitement par paclitaxel-bévacizumab ont été traitées par du paclitaxel en monothérapie. Cette information n'ayant pas été possible à récupérer, nous ne pouvons affirmer que la totalité des prescriptions de la combinaison ont été reportées sur la monothérapie, mais on a tout de même observé que le recours à la monothérapie en 1ère ligne a été plus fréquent suite à la radiation du bévacizumab de la liste en sus.

CONCLUSION

Le bevacizumab a obtenu son Autorisation de Mise sur le Marché en France en 2007, en « association au Paclitaxel, en 1ère ligne dans le cancer du sein métastatique » suite aux résultats de l'étude E2100.

Suite au décret n°2016-349 du 24 Mars 2016, la Commission de la Transparence a souhaitée réévaluer l'ASMR et le SMR du Bevacizumab. Après avoir rendu son avis le 13 Avril 2016, le Bevacizumab a été radié de la « liste en sus » dans cette indication.

Une étude de vie réelle, rétrospective, monocentrique a été menée à l'Institut Universitaire du Cancer à Toulouse, avec des inclusions entre Juin 2012 et Décembre 2018. L'objectif principal de cette étude était d'évaluer si l'utilisation du paclitaxel en monothérapie plutôt qu'en association au Bévacizumab en 1ère ligne métastatique dans les cancers du sein était associé à un impact péjoratif sur la survie des patientes en pratique courante. L'objectif secondaire était de comparer les profils de toxicité de l'association paclitaxel-bévacizumab et du paclitaxel monothérapie en pratique courante.

Au total un recueil de 181 patients a eu lieu, parmi lequel seul 152 patientes ont été incluses. Les résultats de survie sans progression sont comparables avec les données de la littérature avec un gain sur la survie sans progression en faveur du bras avec thérapie combinée. Les résultats de survie globale quant à eux différent avec les données des essais cliniques randomisés qui ne retrouvent pas de différence de survie globale. Les résultats sont cependant en adéquation avec les données d'une étude observationnelle regroupant les données de 20 centres français de lutte contre le cancer (CLCC), avec un gain sur la survie globale en faveur du bras avec thérapie combinée.

Les toxicités principales relevées dans le groupe Paclitaxel monothérapie sont la toxicité neurologique, l'asthénie, et la toxicité hématologique. Dans le bras thérapie combinée, on retrouve en plus la toxicité cardiaque et cutanée ce qui est en accord avec les données de la littérature.

Au vu des résultats notamment sur la survie globale, se pose la question de la légitimité de la radiation de la « liste en sus » du bevacizumab dans l'indication de « Cancer du sein en 1ère ligne métastatique en association au paclitaxel » basée sur l'étude E2100 et RIBBON-1 où aucune amélioration de la survie globale n'a été démontrée. Actuellement l'évaluation et la prise en charge des thérapeutiques innovantes est une véritable problématique.

Nos observations posent la question de l'équilibre à trouver entre l'objectif de proposer le meilleur traitement possible aux patients et la soutenabilité financière de ces médicaments pour les établissements. Cette question pourra être réévaluée avec l'arrivée des biosimilaires du bevacizumab qui devraient normalement en faire baisser le coût.

ANNEXES

Annexe 1 : Classification TNM clinique du cancer du sein, 8e édition 2017 de l'UICC et de l'AJCC

Tumeur Primaire T

- Tx : la tumeur primitive ne peut pas être évaluée
- T0 : la tumeur primitive n'est pas palpable
- · Tis: carcinome in situ
- · Tis (DCIS): carcinome canalaire in situ
- · Tis (CLIS): carcinome lobulaire in situ
- · Tis (Paget) : maladie de Paget du mamelon sans tumeur sous-jacente
 - T1 : tumeur ≤ 2 cm dans sa plus grande dimension

T1mi : micro-invasion ≤ 1 mm dans sa plus grande dimension

- · T1a: 1 mm < tumeur ≤ 5 mm dans sa plus grande dimension
- · T1b : 5 mm < tumeur ≤1 cm dans sa plus grande dimension
- · T1c : 1 cm < tumeur ≤ 2 cm dans sa plus grande dimension
 - T2: 2 cm < tumeur ≤ 5 cm dans sa plus grande dimension
 - T3: tumeur > 5 cm dans sa plus grande dimension
 - T4: tumeur, quelle que soit sa taille, avec une extension directe soit à la paroi thoracique (a), soit à la

peau (b)

- · T4a : extension à la paroi thoracique en excluant le muscle pectoral
- · T4b : oedème (y compris peau d'orange) ou ulcération de la peau du sein, ou nodules de perméation situés sur la peau du même sein

· T4c : T4a + T4b

· T4d : cancer inflammatoire

Ganglions lymphatiques régionaux N

 Nx : l'envahissement des ganglions lymphatiques régionaux ne peut pas être évalué (par exemple déjà enlevés chirurgicalement ou non disponibles pour l'analyse anatomopathologique du fait de l'absence d'évidement)

• NO: absence d'envahissement ganglionnaire régional

N1: métastases(s) ganglionnaire(s) homolatérale(-s) axillaire(s) mobile(s) étage 1 et 2
 de Berg

 N2: métastase(s) ganglionnaire(s) homolatérale(-s) axillaire(s) dans étage 1 et 2 de Berg fixée(s) ou métastase(s) ganglionnaire(s) homolatérale(s) mammaire interne cliniquement (clinique et imagerie) sans atteinte axillaire

N2a : métastase(s) ganglionnaire(s) homolatérale(-s) axillaire(s) dans étage 1 et 2 de Berg fixé(s)

N2b : métastases(s) ganglionnaire(s) homolatérale(-s) mammaire(s) interne(s) détectée(s) cliniquement (clinique et imagerie) sans atteinte axillaire

 N3: métastase(s) ganglionnaire(s) homolatérale(s) sous-claviculaire(s) (étage 3 de Berg) avec ou sans atteinte des étages 1 et 2 de Berg ou métastase(s) ganglionnaire(s) homolatérale(s) mammaire interne cliniquement (clinique et imagerie) avec atteinte axillaire des étages 1 et 2 de Berg ou métastases ganglionnaire(s) sus-claviculaire(s) avec ou sans atteinte axillaire ou mammaire interne

· N3a : métastase(s) ganglionnaire(s) homolatérale(s) sous-claviculaire(s) (étage 3 de Berg)

· N3b : métastase(s) ganglionnaire(s) homolatérale(s) mammaire interne et axillaire(s)

· N3c : envahissement des ganglions sus-claviculaires homolatéraux

Métastases à distance (M)

• ·Mx : renseignements insuffisants pour classer les métastases à distance

• ·M0 : absence de métastases à distance

• M1 : présence de métastase(s) à distance

Annexe 2 : Concordance entre la classification TNM et le stade

Stades	T	N	M
0	Tis	N0	M0
IA	T1	N0	MO
IB	TO	NImi	M0
IB	Tl	NImi	MO
ПА	T0	NI	M0
ПА	TI	NI	M0
ПА	T2	N0	M0
ПВ	T2	NI	M0
IIB	T3	N0	M0
ША	Tl	N2	M0
ША	T2	N2	M0
ША	T3	NI	M0
ША	T3	N2	M0
ШВ	T4	N0	M0
шв	T4	NI	MO
ШВ	T4	N2	M0
ШС	T quelconque	N3	M0
IV	T quelconque	N quelconque	MI

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- 1. refces_k_du_sein_vf.pdf [Internet]. [cité 9 août 2020]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2015-04/refces_k_du_sein_vf.pdf
- 2. Roché H, Vahdat LT. Treatment of metastatic breast cancer: second line and beyond. Ann Oncol. mai 2011;22(5):1000-10.
- 3. Anatomie de la glande mammaire.pdf [Internet]. [cité 9 août 2020]. Disponible sur: http://campus.cerimes.fr/maieutique/UE-obstetrique/glandemammaire/site/html/cours.pdf
- 4. Anatomie du sein Cancer du sein [Internet]. [cité 9 août 2020]. Disponible sur: https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancer-du-sein/Anatomie-du-sein
- 5. Comprendre l'anatomie et les pathologies du sein [Internet]. ISHH. 2020 [cité 9 août 2020]. Disponible sur: https://ishh.fr/cancer-du-sein/anatomie-et-pathologies-du-sein/
- 6. Les seins Société canadienne du cancer [Internet]. www.cancer.ca. [cité 9 août 2020]. Disponible sur: https://www.cancer.ca:443/fr-ca/cancer-information/cancer-type/breast/breast-cancer/the-breasts/?region=on
- 7. Cours [Internet]. [cité 9 août 2020]. Disponible sur: http://campus.cerimes.fr/anatomie-pathologique/enseignement/anapath_32/site/html/1.html
- 8. Idelman S, Verdetti J. Endocrinologie et communications cellulaires [Internet]. EDP SCIENCES; 2001 [cité 17 août 2020]. Disponible sur: https://www.oapen.org/record/519667
- histo2an16_reproduction-glande_mammaire-felilissa_alloun.pdf [Internet]. [cité 9 août 2020]. Disponible sur: http://univ.encyeducation.com/uploads/1/3/1/0/13102001/histo2an16_reproduction-glande_mammaire-felilissa_alloun.pdf
- 10. Ferrieu-Garcia DM. Seins : pédiatrie et puberté. 2017;5.
- 11. Bray F, Ren J-S, Masuyer E, Ferlay J. Global estimates of cancer prevalence for 27 sites in the adult population in 2008. Int J Cancer. 1 mars 2013;132(5):1133-45.
- 12. SPF. Estimations nationales de l'incidence et de la mortalité par cancer en France métropolitaine entre 1990 et 2018 Tumeurs solides : Étude à partir des registres des cancers du réseau Francim [Internet]. [cité 12 août 2020]. Disponible sur: /import/estimations-nationales-de-l-incidence-et-de-la-mortalite-par-cancer-en-france-metropolitaine-entre-1990-et-2018-tumeurs-solides-etude-a-partir
- 13. Cancer du sein : quel dépistage selon vos facteurs de risque ? questions / réponses [Internet]. Haute Autorité de Santé. [cité 11 juin 2020]. Disponible sur: https://www.hassante.fr/jcms/c_1741602/fr/cancer-du-sein-quel-depistage-selon-vos-facteurs-de-risque-questions-/-reponses
- 14. Nkondjock A, Ghadirian P. Facteurs de risque du cancer du sein. Med Sci (Paris). févr 2005;21(2):175-80.
- 15. Chajès V, Romieu I. Nutrition and breast cancer. Maturitas. janv 2014;77(1):7-11.

- 16. 3-_Factors_influencing_the_risk_of_breast_cancer_-_established_and_emerging_FR.pdf [Internet]. [cité 15 août 2020]. Disponible sur: https://env-health.org/IMG/pdf/3-_Factors_influencing_the_risk_of_breast_cancer_-_established_and_emerging_FR.pdf
- 17. BW S, CP W. World Cancer Report 2014 [Internet]. [cité 16 août 2020]. Disponible sur: https://publications.iarc.fr/Non-Series-Publications/World-Cancer-Reports/World-Cancer-Report-2014
- 18. Stratton MR, Rahman N. The emerging landscape of breast cancer susceptibility. Nat Genet. janv 2008;40(1):17-22.
- 19. Cancers du sein Les maladies du sein [Internet]. [cité 3 août 2020]. Disponible sur: https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancer-du-sein/Les-maladies-du-sein/Cancers-du-sein
- 20. SR L, IO E, SJ S, PH T, MJ van de V. WHO Classification of Tumours of the Breast [Internet]. [cité 22 août 2020]. Disponible sur: https://publications.iarc.fr/Book-And-Report-Series/Who-Classification-Of-Tumours/WHO-Classification-Of-Tumours-Of-The-Breast-2012
- 21. RBU-Sein-in-situ-1009.pdf [Internet]. [cité 23 août 2020]. Disponible sur: http://www.canceraquitaine.org/sites/default/files/documents/INFOS-PRO/referentiels/gynecologie-senologie/RBU-Sein-in-situ-1009.pdf
- 22. Rakha EA, El-Sayed ME, Green AR, Paish EC, Powe DG, Gee J, et al. Biologic and Clinical Characteristics of Breast Cancer With Single Hormone Receptor—Positive Phenotype. JCO. 20 oct 2007;25(30):4772-8.
- 23. Wolff AC, Hammond MEH, Allison KH, Harvey BE, Mangu PB, Bartlett JMS, et al. Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 Testing in Breast Cancer: American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists Clinical Practice Guideline Focused Update. Arch Pathol Lab Med. 1 nov 2018;142(11):1364-82.
- 24. Giuliano AE, Connolly JL, Edge SB, Mittendorf EA, Rugo HS, Solin LJ, et al. Breast Cancer—Major changes in the American Joint Committee on Cancer eighth edition cancer staging manual. CA: A Cancer Journal for Clinicians. 2017;67(4):290-303.
- 25. Cancers du sein Recommandations et outils d'aide à la pratique [Internet]. [cité 22 août 2020]. Disponible sur: https://www.e-cancer.fr/Professionnels-de-sante/Recommandations-et-outils-d-aide-a-la-pratique/Cancers-du-sein
- 26. Nouveau Référentiel Régional Sénologie [Internet]. Réseau Onco Occitanie. [cité 31 août 2020]. Disponible sur: https://www.onco-occitanie.fr/pro/article/nouveau-referentiel-regional-senologie
- 27. ald_30_gm_ksein_vd.pdf [Internet]. [cité 25 août 2020]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2010-02/ald_30_gm_ksein_vd.pdf
- 28. Résumé des Caractéristiques du Produit [Internet]. [cité 24 août 2020]. Disponible sur: http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0254588.htm
- 29. anx_141422_fr.pdf [Internet]. [cité 10 août 2020]. Disponible sur: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2018/20180316141422/anx_141422_fr.pdf

- 30. Les grandes dates [Internet]. [cité 23 juill 2020]. Disponible sur: https://www.securite-sociale.fr/la-secu-cest-quoi/histoire/les-grandes-dates?type=part&id_mot=138
- 31. Admin S, Admin S. Présentation de la sécurité sociale [Internet]. Ministère des Solidarités et de la Santé. 2020 [cité 23 juill 2020]. Disponible sur: https://solidarites-sante.gouv.fr/affaires-sociales/securite-sociale/article/presentation-de-la-securite-sociale
- 32. La LOLFSS et les lois de financement de la Sécurité sociale [Internet]. Forum de la performance. [cité 23 juill 2020]. Disponible sur: https://www.performance-publique.budget.gouv.fr/finances-publiques/financement-securite-sociale/essentiel/en-savoir/lolfss-lois-financement-securite-sociale
- 33. Nationale A. Projet de loi de financement de la sécurité sociale n° 2296 pour 2020 [Internet]. Assemblée nationale. [cité 23 juill 2020]. Disponible sur: http://www.assemblee-nationale.fr/dyn/15/textes/l15b2296_projet-loi
- 34. PLFSS-2020-ANNEXE 7.pdf [Internet]. [cité 23 juill 2020]. Disponible sur: https://www.securite-sociale.fr/files/live/sites/SSFR/files/medias/PLFSS/2020/PLFSS-2020-ANNEXE%207.pdf
- 35. Bilan économique 2019 des entreprises du médicament [Internet]. calameo.com. [cité 23 juill 2020]. Disponible sur: https://www.calameo.com/read/002049284365b6f2d0df8?page=3
- 36. Entre T2A et Ondam, quel financement pour l'hôpital? | Vie publique.fr [Internet]. [cité 23 juill 2020]. Disponible sur: https://www.vie-publique.fr/eclairage/272716-entre-t2a-et-ondam-quel-financement-pour-lhopital
- 37. DGOS. Financement des établissements de santé [Internet]. Ministère des Solidarités et de la Santé. 2020 [cité 23 juill 2020]. Disponible sur: https://solidarites-sante.gouv.fr/professionnels/gerer-un-etablissement-de-sante-medico-social/financement/financement-des-etablissements-de-sante-10795/article/financement-des-etablissements-de-sante
- 38. DICOM_Gabriel.DS, DICOM_Gabriel.DS. Étude nationale de coûts à méthodologie commune (ENCC) [Internet]. Ministère des Solidarités et de la Santé. 2020 [cité 23 juill 2020]. Disponible sur: https://solidarites-sante.gouv.fr/professionnels/gerer-un-etablissement-de-sante-medico-social/financement/financement-des-etablissements-de-sante-10795/financement-des-etablissements-de-sante-glossaire/article/etude-nationale-de-couts-a-methodologie-commune-encc
- 39. Unités communes de dispensation prises en charge en sus | Publication ATIH [Internet]. [cité 24 juill 2020]. Disponible sur: https://www.atih.sante.fr/unites-communes-de-dispensation-prises-en-charge-en-sus
- 40. DICOM_Jocelyne.M, DICOM_Jocelyne.M. Référentiel des indications des spécialités pharmaceutiques inscrites sur la liste en sus [Internet]. Ministère des Solidarités et de la Santé. 2020 [cité 24 juill 2020]. Disponible sur: https://solidarites-sante.gouv.fr/soins-et-maladies/medicaments/professionnels-de-sante/autorisation-de-mise-sur-le-marche/la-liste-en-sus/article/referentiel-des-indications-des-specialites-pharmaceutiques-inscrites-sur-la
- 41. Synthèses nationales annuelles | Stats ATIH [Internet]. [cité 24 juill 2020]. Disponible sur: https://www.scansante.fr/applications/synthese-dmi-mo-sus

- 42. 2014-02-03_Plan_cancer-2.pdf [Internet]. [cité 24 juill 2020]. Disponible sur: https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/2014-02-03_Plan_cancer-2.pdf
- 43. Code de la sécurité sociale Article L162-16-6. Code de la sécurité sociale.
- 44. Point-LFSS-2018-site-OMEDIT-version-28-03-18.pdf [Internet]. [cité 25 juill 2020]. Disponible sur: http://www.omedit-idf.fr/wp-content/uploads/2018/03/Point-LFSS-2018-site-OMEDIT-version-28-03-18.pdf
- 45. Arrêté du 9 mai 2005 pris en application de l'article L. 165-7 du code de la sécurité sociale.
- 46. Code de la sécurité sociale Article L162-30-2. Code de la sécurité sociale.
- 47. ste_20140001_0000_0051.pdf [Internet]. [cité 24 juill 2020]. Disponible sur: https://solidarites-sante.gouv.fr/fichiers/bo/2014/14-01/ste 20140001 0000 0051.pdf
- 48. ste_20180003_0000_0093.pdf [Internet]. [cité 25 juill 2020]. Disponible sur: https://solidarites-sante.gouv.fr/fichiers/bo/2018/18-03/ste_20180003_0000_0093.pdf
- 49. notice_codage_indication_medicaments_les_ndegcim-mf-639-7-2018.pdf [Internet]. [cité 25 juill 2020]. Disponible sur: https://www.atih.sante.fr/sites/default/files/public/content/3369/notice_codage_indication_m edicaments_les_ndegcim-mf-639-7-2018.pdf
- 50. Decret2016-349_24032016_JO72du25032016.pdf [Internet]. [cité 25 juill 2020]. Disponible sur: http://www.omedit-idf.fr/wp-content/uploads/2016/04/Decret2016-349_24032016_JO72du25032016.pdf
- 51. Code de la santé publique Article L5123-2. Code de la santé publique.
- 52. Le service médical rendu (SMR) et l'amélioration du service médical rendu (ASMR) [Internet]. Haute Autorité de Santé. [cité 25 juill 2020]. Disponible sur: https://www.hassante.fr/jcms/r_1506267/fr/le-service-medical-rendu-smr-et-l-amelioration-du-service-medical-rendu-asmr
- 53. Code de la sécurité sociale Article R163-3. Code de la sécurité sociale.
- 54. Code de la sécurité sociale Article R163-18. Code de la sécurité sociale.
- 55. Code de la sécurité sociale Article R163-19. Code de la sécurité sociale.
- 56. Miller KD. E2100: a phase III trial of paclitaxel versus paclitaxel/bevacizumab for metastatic breast cancer. Clin Breast Cancer. févr 2003;3(6):421-2.
- 57. CT-14879_AVASTIN_sein_PIC_REEV_Avis3_CT14879.pdf [Internet]. [cité 23 août 2020]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-14879_AVASTIN_sein_PIC_REEV_Avis3_CT14879.pdf
- 58. Version électronique authentifiée publiée au JO n° 0179 du 03/08/2016 | Legifrance [Internet]. [cité 28 juill 2020]. Disponible sur: https://www.legifrance.gouv.fr/jo_pdf.do?id=JORFTEXT000032963067

- 59. ct-5075_avastin_.pdf [Internet]. [cité 31 août 2020]. Disponible sur: https://www.hassante.fr/upload/docs/application/pdf/ct-5075_avastin_.pdf
- 60. Robert NJ, Diéras V, Glaspy J, Brufsky AM, Bondarenko I, Lipatov ON, et al. RIBBON-1: randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III trial of chemotherapy with or without bevacizumab for first-line treatment of human epidermal growth factor receptor 2-negative, locally recurrent or metastatic breast cancer. J Clin Oncol. 1 avr 2011;29(10):1252-60.
- 61. R: Le projet R pour le calcul statistique [Internet]. [cité 23 août 2020]. Disponible sur: https://www.r-project.org/
- 62. Anonymous. Avastin [Internet]. European Medicines Agency. 2018 [cité 2 sept 2020]. Disponible sur: https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/avastin

STUDY ON SURVIVAL OF RADIATION FROM « LIST EN SUS » OF BEVACIZUMAB IN ASSOCIATION WITH 1ST LINE METASTATIC PACLITAXEL IN HER 2 NEGATIVE BREAST CANCER

ABSTRACT:

Bevacizumab was removed from the "list en sus" following decree n ° 2016-349 of March 24 2016, in « 1st line treatment, in patients with metastatic breast cancer, in combination with paclitaxel ».

A real-life, retrospective, single-center study was conducted at the Toulouse University Cancer Institute. The main objective was to assess the overall and progression-free survival of patients with metastatic breast cancer treated first-line with Bevacizumab in combination with Paclitaxel compared to Paclitaxel alone.

The overall survival and progression-free survival data are in favor of the combined therapy arm with an improvement in survival of + 2.5 months and + 2.9 months, respectively.

This new study confirmed the superiority of the combination paclitaxel-bevacizumab over paclitaxel monotherapy on patient survival in current practice. This observation shows that paclitaxel as monotherapy cannot be considered as a replacement strategy for the combination paclitaxel-bevacizumab.

ETUDE SUR LA SURVIE DE LA RADIATION DE LA LISTE EN SUS DU BEVACIZUMAB EN ASSOCIATION AU PACLITAXEL EN 1^{ERE} LIGNE METASTATIQUE DANS LE CANCER DU SEIN HER 2 NEGATIF

RESUME:

Le Bevacizumab a été radié de la « liste en sus » suite au décret n°2016-349 du 24 Mars 2016,

dans le « Traitement de 1ère ligne, chez les patients atteints de cancer du sein métastatique,

en association au paclitaxel ».

Une étude en condition de vie réelle, rétrospective, monocentrique a été menée à l'Institut

Universitaire du Cancer de Toulouse. L'objectif principal était d'évaluer la survie globale et

sans progression des patients atteints d'un cancer du sein métastatique et traités en 1ère ligne

par Bevacizumab en association au Paclitaxel comparativement au Paclitaxel seul.

Les données de survie globale et de survie sans progression sont en faveur du bras thérapie

combinée avec une amélioration de la survie de respectivement de + 2.5 mois et de +2.9 mois.

Cette nouvelle étude a permis de confirmer la supériorité de l'association paclitaxel-

bevacizumab par rapport au paclitaxel en monothérapie sur la survie des patientes en

pratique courante. Cette observation met en évidence que le paclitaxel en monothérapie ne

peut être considéré comme une stratégie de remplacement de l'association paclitaxel-

bevacizumab.

DISCIPLINE ADMINISTRATIVE:

Mémoire du Diplôme d'Etudes Spécialisées de Pharmacie Hospitalière

MOTS-CLES : Cancer du sein – Bévacizumab – Paclitaxel – Métastatique - Liste en sus - Survie

globale Survie sans progression

INTITULE ET ADRESSE DE L'U.F.R. :

Université Paul Sabatier - Toulouse III - Faculté des Sciences Pharmaceutiques 35 chemin des Maraîchers 31062 TOULOUSE CEDEX

DIRECTEUR DE THESE : Dr PUISSET FLORENT