



**HAL**  
open science

# Étude du coût de la prise en charge du cancer du sein métastatique : exemple dans un centre de lutte contre le cancer durant la période 2008 à 2015

Benoît Delavelle

## ► To cite this version:

Benoît Delavelle. Étude du coût de la prise en charge du cancer du sein métastatique : exemple dans un centre de lutte contre le cancer durant la période 2008 à 2015. Médecine humaine et pathologie. 2016. dumas-01583378

**HAL Id: dumas-01583378**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01583378>**

Submitted on 7 Sep 2017

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

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

# Étude du coût de la prise en charge du cancer du sein métastatique : exemple dans un centre de lutte contre le cancer durant la période 2008 à 2015

Benoît Delavelle

► **To cite this version:**

Benoît Delavelle. Étude du coût de la prise en charge du cancer du sein métastatique : exemple dans un centre de lutte contre le cancer durant la période 2008 à 2015. Médecine humaine et pathologie. 2016. <dumas-01583378>

**HAL Id: dumas-01583378**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01583378>**

Submitted on 7 Sep 2017

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

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

Université de Bordeaux  
U.F.R DES SCIENCES MEDICALES  
Année 2016 - N°3182

Thèse pour l'obtention du  
**DIPLOME d'ETAT de DOCTEUR EN MEDECINE**

Présentée et soutenue publiquement  
Le 3 Novembre 2016 à Bordeaux

Par **Benoît DELAVELLE**

Né le 22 Octobre 1987 à Lons-Le-Saunier (39)

**ETUDE DU COÛT DE LA PRISE EN CHARGE DU CANCER DU SEIN  
METASTATIQUE : EXEMPLE DANS UN CENTRE DE LUTTE CONTRE LE  
CANCER DURANT LA PERIODE 2008 A 2015**

Thèse dirigée par Madame le Docteur Anne Jaffré

Jury

Monsieur le Professeur Roger Salamon  
Monsieur le Professeur Jérôme Wittwer  
Monsieur le Docteur Antoine Bénard  
Madame le Docteur Annie Fourier-Réglat  
Monsieur le Docteur Nicolas Madranges  
Madame le Docteur Sylvie Maurice

Président  
Rapporteur  
Juge  
Juge  
Juge  
Juge

## REMERCIEMENTS

Monsieur le Professeur Roger Salamon,

Merci d'avoir accepté la présidence de ce jury ainsi que de votre constante implication auprès des internes tout au long de leur parcours d'internat. Je suis très honoré de votre présence à cette soutenance et vous assure de ma haute considération.

Madame le Docteur Anne Jaffré, Chère Anne,

Je te remercie de la qualité de ce dernier stage d'internat passé dans ton service ainsi que de tes riches enseignements sur le métier de Médecin DIM. Je te suis très reconnaissant de m'avoir aidé à trouver ce futur poste ainsi que de ta précieuse aide sur ce travail de thèse. L'ambiance qui régne dans ton service est admirable. Merci infiniment, je ne l'oublierai jamais.

Monsieur le Professeur Jérôme Wittwer,

Je vous remercie beaucoup de la qualité de vos enseignements en Economie de santé, tant au cours de présentations que dans le cadre de votre DU.

Monsieur le Docteur Antoine Bénard,

Merci Antoine pour tes précieux conseils et projets auxquels tu m'as fait participer au cours de mon Internat. Ta disponibilité et la qualité de tes interventions m'ont beaucoup apporté.

Madame le Docteur Annie Fourier-Réglat,

Je tenais à vous exprimer ma sincère gratitude pour votre participation au jury.

Monsieur le Docteur Nicolas Madranges,

Je te remercie d'apporter ta si précieuse expertise d'oncologue à l'Institut Bergonié. Je te suis également profondément reconnaissant pour ta chaleureuse sympathie et ta grande disponibilité.

Madame le Docteur Sylvie Maurice,

Je vous remercie très chaleureusement d'avoir accepté de participer au jury et pour le semestre passé avec vous.

Merci à mes chers Parents pour leur soutien indéfectible tout au long de ces longues études médicales. Vos conseils m'ont toujours aidé. Désormais, une nouvelle page s'ouvre.

A Clémence et Grégoire, ma Bud, d'être une sœur et un frère exceptionnels : je suis si content de vous rejoindre après vos doctorats et d'entrer à mon tour dans un nouveau cycle, celui du monde du travail.

Aux Professionnels de santé, personnes de haute valeur qui m'ont tant appris au cours de mes différents semestres.

A Kamel Malek, mon sympathique manager de grande qualité rencontré lors de mon passage chez MSD.

A Marie-Laure et Valérie, pour leurs compétences et leur cordiale sympathie.

A mon ami Manu, merci d'être présent ; Jared et Burry seraient si fiers ! Merci encore pour tous ces bons moments de Funka !!

A Nat, Mael, Marin, amis de toujours.

A mes proches amis de Bordeaux, Edouard, Lise, Vincine, Sophie, Violaine, Nato. C'est une belle équipe, sincère en amitié, que nous formons. J'ai hâte de vous faire découvrir le snow !

A mes amis rémois, Stéphane, Adèle, Lounes, Alex, Issam, Constance, les Taotes Dessertennes, sans oublier Medhi.

A Guillaume et Alexis, ainsi que Tom, Clément, David, Louis, PA, je garde le souvenir des bons moments passés ensemble à Bordeaux.

A mes Grands - Parents Paule, Maxime et Georges .

A Mamyvette, toujours aussi dynamique ! Notre ascension du Pyla restera un grand moment !

A mon oncle Bernard, un oncle exceptionnel.

En ce jour si important pour moi, j'ai une pensée pour les toutes les personnes, malades et professionnels, qui combattent au quotidien la maladie .

## Table des matières

<b>PARTIE 1 : LE CANCER DU SEIN NON METASTATIQUE ET METASTATIQUE.....</b>	<b>8</b>
Définition.....	8
Epidémiologie.....	9
Facteurs de risque.....	10
<b>Diagnostic et traitement du cancer du sein .....</b>	<b>12</b>
Interrogatoire et examen clinique : .....	12
Examen anatomopathologique.....	13
Traitement du cancer du sein non métastatique .....	14
<b>Cancer du sein métastatique .....</b>	<b>19</b>
Définition.....	19
Epidémiologie.....	19
Facteurs pronostiques.....	19
<b>Traitement du cancer du sein métastatique .....</b>	<b>19</b>
<b>PARTIE 2 : MATERIEL ET METHODES.....</b>	<b>25</b>
<b>Schéma d'étude .....</b>	<b>25</b>
<b>Population d'étude .....</b>	<b>25</b>
<b>Constitution des groupes de patientes .....</b>	<b>30</b>
<b>Méthodologie calcul de coûts.....</b>	<b>31</b>
<b>PARTIE 3 : RESULTATS .....</b>	<b>25</b>
<b>Description de la population d'étude .....</b>	<b>35</b>
<b>Descriptif des variables prises en compte pour le calcul des coûts.....</b>	<b>42</b>
<b>Description des coûts.....</b>	<b>43</b>
<b>PARTIE 4 : DISCUSSION.....</b>	<b>52</b>
<b>Rappel des principaux résultats.....</b>	<b>52</b>
<b>Validité interne .....</b>	<b>52</b>
<b>Validité externe.....</b>	<b>56</b>
<b>Bibliographie.....</b>	<b>57</b>

## Liste des tableaux

**Tableau 1 : schéma de traitement par hormonothérapie des patientes qui présentent des récepteurs hormonaux positifs**

**Tableau 2 : tableau comparatif d'études portant sur le coût du cancer du sein métastatique en France**

**Tableau 3 : description de la population d'étude en fonction des caractéristiques avant la découverte des métastases**

**Tableau 4 : description de la population d'étude à partir de la découverte de la dissémination métastatique**

**Tableau 5 : données de suivi et de survie des 716 patients atteints d'un cancer du sein métastatique**

**Tableau 6 : description des variables prises en compte dans le calcul des coûts du cancer du sein métastatique**

**Tableau 7 : actes invasifs et traitements médicamenteux en lien avec la prise en charge de la métastase**

**Tableau 8 : description de l'ensemble des coûts de la prise en charge des 716 patients au cours de la période d'étude et coût par patient en fonction des types de prise en charge**

**Tableau 9 : coûts de traitement journaliers calculés pour les différents traitements par chimiothérapies orales**

**Tableau 10 : nombre et pourcentage de patients traités par chimiothérapies orales et coûts moyens par patient traité et par groupe**

**Tableau 11 : coûts journaliers moyens calculés par molécules sur la période d'étude**

**Tableau 12 : nombre et pourcentage de patients traités par hormonothérapie et coûts moyens de prise en charge par patient traité et par groupe**



## Liste des figures

**Figure 1 : représentation des deux principaux types de cancers du sein**

**Figure 2 : description du croisement des différentes sources de sélection des patients pour l'IB ayant un cancer du sein métastatique**

**Figure 3 : description de l'inclusion des patients de notre étude**

**Figure 4 : courbe de survie des patients inclus dans notre étude**

**Figure 5 : répartition des différents types de séjours en fonction des groupes constitués**

**Figure 6 : répartition des fréquences de patients traités au moins par une molécule onéreuse**

**Figure 7 : répartition des cycles de chimiothérapie pour le cancer du sein métastatique en fonction des groupes**

# **PARTIE 1 : LE CANCER DU SEIN NON METASTATIQUE ET METASTATIQUE**

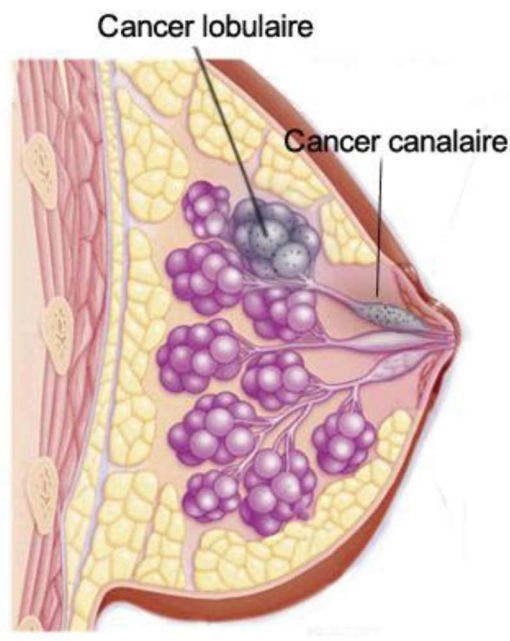
## **Définition**

Le cancer du sein est une tumeur maligne de la glande mammaire. Les deux types de cancers le plus fréquemment rencontrés sont les carcinomes canaux, développés à partir des cellules épithéliales recouvrant les canaux galactophoriques, et les carcinomes lobulaires, développés à partir des cellules recouvrant les lobules. D'autres types de cancer sont décrits mais sont plus rares.

Ces carcinomes peuvent être de deux types :

- les carcinomes non-infiltrants ou in situ : ils représentent 85 à 90% des cancers du sein ;
- les carcinomes infiltrants ou invasifs : ils représentent 10 à 15% des cancers du sein.

Le cancer devient invasif lorsque les cellules tumorales franchissent la membrane basale; elles procèdent alors à un envahissement loco régional par contiguïté ou métastatique à distance via le réseau lymphatique ou sanguin.



**Figure 1 : Représentation des deux principaux types de cancer du sein (1)**

## Epidémiologie

Depuis 2004, les cancers sont devenus la cause de décès la plus fréquente en France, avant les maladies cardiovasculaires, ce qui en fait un enjeu majeur de santé publique.

Avec une incidence estimée à 48 763 nouveaux cas par an en 2012, le cancer du sein représente la pathologie tumorale la plus fréquente chez la femme (31,5% des cancers féminins). Il serait à l'origine de 19% des décès féminins (soit 11 500 décès annuels) liés à un cancer, après le cancer du poumon et le cancer colo rectal (2).

Toutefois, l'incidence de ce cancer, qui avait doublé entre 1980 et 2000, diminue depuis 2005 (3,4). Un facteur important de cette baisse de l'incidence depuis 2005 pourrait être la diminution de la prescription de traitements hormonaux de la ménopause mais d'autres facteurs tels que l'effet de saturation du dépistage organisé ou individuel doivent être discutés.

En effet, la pratique du dépistage du cancer du sein en France se caractérise par la coexistence d'un programme de dépistage organisé et d'un dépistage individuel. Le dépistage individuel est réalisé à l'initiative de la femme et de son médecin, généraliste, gynécologue ou radiologue, en dehors de toute invitation au dépistage organisé. Comme les données du dépistage individuel ne font pas l'objet d'un recueil spécifique, ce type de dépistage est par conséquent difficile à évaluer. Ainsi, le nombre de femmes concernées, le rythme et la qualité des examens effectués ne sont pas connus (5).

Parallèlement, plusieurs programmes de dépistage organisés du cancer du sein par mammographie ont été mis en place en France dès la fin des années 1980. De plus, depuis 2004, il existe un dépistage organisé du cancer du sein qui concerne spécifiquement les femmes âgées de 50 à 74 ans. Dans chaque département, une structure de gestion est en charge d'organiser ce dépistage. Elle adresse une invitation à réaliser un test de dépistage tous les deux ans à toutes les femmes âgées de 50 à 74 ans n'ayant jamais déclaré de cancer du sein. Ce dépistage comprend un examen clinique réalisé par le médecin ainsi qu'une mammographie comprenant deux clichés par sein (face et oblique externe), plus un cliché complémentaire si nécessaire. Un bilan diagnostique immédiat est réalisé par le radiologue en présence d'un résultat positif de la mammographie, avec une échographie ou des clichés supplémentaires. Les cabinets publics et privés de radiologie peuvent participer à ce programme.

La plupart des pays occidentaux ont mis en place des programmes de dépistage des cancers du sein et plusieurs études observationnelles ont montré que la mise en place de ces programmes de dépistage dans la population générale était associée d'une part à l'augmentation des cancers du sein découverts à un stade précoce et, d'autre part, à une diminution de la mortalité par cancer du sein (5,6).

## **Facteurs de risque**

Plusieurs études épidémiologiques et expérimentales menées à travers le monde ont mis en évidence des facteurs génétiques, environnementaux et nutritionnels intervenant dans l'étiologie de ce cancer.

### **Âge**

L'âge est le facteur de risque le plus important de survenue du cancer du sein (7). La maladie est rare chez les femmes de moins de 30 ans et le risque de développer la maladie augmente entre 50 et 75 ans (près des deux tiers des cancers du sein) (8). Cette pathologie concerne majoritairement les femmes après 50 ans : 78 % des cancers du sein sont diagnostiqués chez des femmes ayant dépassé cet âge (2).

## **Facteurs hormonaux**

Il est couramment admis que le niveau d'imprégnation œstrogénique et la durée d'exposition aux œstrogènes sont des facteurs favorisant l'apparition d'un cancer du sein. Les œstrogènes favorisent la prolifération cellulaire, d'où une augmentation du nombre de divisions cellulaires et un risque accru d'accumulation d'altérations géniques et génétiques.

Facteurs hormonaux endogènes

### ***Age précoce des premières menstruations***

De nombreuses études montrent que la survenue des premières règles avant l'âge de 12 ans augmente le risque de cancer du sein (8,9). L'exposition précoce et prolongée à l'imprégnation hormonale durant la période d'activité des ovaires explique le fondement biologique de ce facteur de risque. Cette exposition est importante lorsque les cycles menstruels sont réguliers. Une telle hypothèse concorde avec les taux d'œstrogènes élevés après les règles, taux que l'on observe chez les femmes ayant eu leurs menstruations précocement.

### ***Ménopause tardive***

Les femmes ménopausées après 50 ans présentent un risque accru de cancer du sein comparé à celles dont les menstruations cessent plus précocement (9).

## **Facteurs hormonaux exogènes**

### ***Contraceptifs oraux***

Le risque de cancer du sein est augmenté d'environ 25 % chez les femmes utilisant couramment des contraceptifs oraux. Cependant, cet accroissement du risque chute dès l'arrêt de la prise, de sorte que, 10 ans après l'arrêt de la contraception hormonale, aucune augmentation significative du risque n'est observée (10).

En revanche, l'utilisation de ces médicaments, tard dans la vie reproductive, entraîne une augmentation relative du risque de cancer du sein, au moment même où le risque naturel

devient appréciable. Ainsi, plus les contraceptifs oraux sont utilisés tardivement, plus le nombre de cas de cancer du sein sera important (9).

### ***Traitement hormonal substitutif (THS)***

Le THS de la ménopause est prescrit pour pallier la diminution du niveau des hormones ovariennes circulantes. Les femmes sous THS présentent un risque augmenté de cancer du sein comparé aux femmes qui n'en ont jamais utilisé, et le risque de cancer du sein augmente avec la durée d'utilisation. Pour les femmes ayant suivi un THS pendant cinq ans ou plus, le risque est augmenté de 26% à 35 %. Cependant, le risque attribuable (effet réel du THS) diminue dès l'arrêt du traitement. Il a également été montré que, chez les femmes ayant eu recours au THS à l'âge de 50 ans et qui l'ont poursuivi durant 5, 10 et 15 ans, l'accroissement du risque est respectivement de 2, 6 et de 12 cas pour 1000 (10,11).

Les effets des THS sont différents selon leur composition. Le risque relatif est de 2 chez les femmes utilisant une association oestroprogestative, tandis qu'il n'est augmenté que de 30 % chez les femmes recevant un traitement œstrogénique seul (12).

## **Facteurs liés à la reproduction**

### ***Multiparité et âge précoce à la première maternité***

Les femmes qui ont mené au moins une grossesse à terme avant l'âge de 30 ans présentent, en moyenne, un risque de cancer du sein diminué de 25 % par rapport aux femmes nullipares (13).

L'effet protecteur de la multiparité semble augmenter proportionnellement au nombre d'accouchements. Les femmes qui ont eu de huit à neuf accouchements présentent des risques réduits d'environ 30 %, en comparaison avec celles qui ont eu cinq accouchements (14,15).

### ***Allaitement naturel***

L'effet de l'allaitement sur le risque de cancer du sein est controversé, probablement parce que la modification du risque, compte tenu de la durée moyenne de l'allaitement dans les pays développés, est faible. Les femmes qui ont allaité pendant une durée totale d'au moins 25 mois présentent un risque réduit de 33 % par rapport à celles qui n'ont jamais allaité (16).

## **Facteurs génétiques et environnementaux**

### ***Antécédents personnels, familiaux et mutations génétiques***

Les patientes qui ont déjà eu un cancer du sein ont trois fois plus de risque de développer une deuxième tumeur du même sein ou une tumeur du sein controlatéral (17). Il existe une nette prédisposition familiale à développer certaines maladies chroniques comme le cancer. En effet, 20 à 30 % des femmes font état d'antécédents familiaux de cancer du sein (18).

Par ailleurs, certaines mutations génétiques sont susceptibles d'augmenter le risque de cancer du sein. Deux gènes, BRCA1 et BCRA2, semblent être les plus impliqués. Par rapport à la population générale, les femmes porteuses de mutations de ces gènes présentent un risque accru de cancer du sein. Il est estimé que le risque associé de développer un cancer du sein dépasse 80 % pour les femmes et 6 % pour les hommes lorsque le sujet porteur de ces mutations atteint l'âge de 70 ans (7,19).

### ***Radiations ionisantes***

Un suivi intensif de différents groupes de populations a montré que le sein est l'un des organes les plus sensibles aux effets des radiations (20).

L'exposition du tissu mammaire aux radiations ionisantes avant l'âge de 40 ans est susceptible de provoquer un cancer du sein dans les années ultérieures.

## **Facteurs liés au mode de vie et la nutrition**

### ***Obésité et prise de poids***

L'obésité est associée à un profil hormonal soupçonné de favoriser le développement du cancer du sein. L'obésité augmente d'environ 50 % le risque de cancer du sein chez les femmes ménopausées, probablement en raison de l'augmentation des concentrations sériques d'œstradiol libre. L'excès de tissu adipeux entraîne l'augmentation de la production et du temps d'exposition aux hormones stéroïdiennes (11,20).

### ***Activité physique***

L'activité physique modérée (30 à 60 minutes au moins 4 fois par semaine) diminue le risque de cancer du sein d'environ 35 %, en particulier chez les femmes ménopausées (21).

## **Diagnostic et traitement du cancer du sein**

### **Interrogatoire et examen clinique :**

Devant toute suspicion diagnostique, l'interrogatoire recherchera :

- des signes permettant d'apprécier le potentiel évolutif de la tumeur (temps d'évolution rapide de la symptomatologie et présence de signes inflammatoires locaux) ;
- les antécédents personnels et familiaux de cancer (en particulier de cancer du sein ou de l'ovaire évoquant une mutation BRCA 1 ou 2) ;
- la prise éventuelle de tout traitement oestroprogestatif ou progestatif (incluant le port d'un stérilet). Le statut ménopausique est renseigné.

L'examen clinique permet l'appréciation de certains critères pronostiques pris en compte pour la décision thérapeutique (22).

Il inclut :

- un examen détaillé des seins (caractéristiques de la tumeur : caractère palpable ou non, taille, topographie, mobilité et examen du revêtement cutané, du mamelon et de l'aréole) ainsi que des aires ganglionnaires axillaires et sus-claviculaires. Ces données sont consignées sur un schéma ;
- la recherche de signes d'appel pouvant évoquer une évolution métastatique.

### **Examen anatomopathologique**

Le diagnostic de cancer du sein est établi par l'examen anatomopathologique. Toute lésion suspecte de malignité après un examen clinique et radiologique (appréciation selon la classification de l'American College of Radiology) nécessite une confirmation anatomopathologique avant toute intervention chirurgicale, sauf situations particulières.

La réalisation de cet examen fait suite à des micro ou macrobiopsies, avec un guidage échographique en général (23).

L'examen anatomopathologique de la pièce opératoire prend en considération plusieurs facteurs. Il s'agit notamment de la taille de la tumeur, du type histologique, du contingent in situ, du grade histopronostique de Scarff-Bloom Richardson (SRB), de la présence d'embolies vasculaires péri-tumorales, de la présence et du nombre de ganglions envahis ainsi que du niveau d'expression des récepteurs hormonaux et des récepteurs au facteur de croissance épidermique HER 2.

#### ***Le grade de Scarff Bloom Richardson***

Le grade de Scarff-Bloom Richardson est basé sur 3 caractéristiques histologiques indépendantes :

- le degré de différenciation architecturale ;
- l'étendue du pléiomorphisme nucléaire ;
- le taux de mitoses.

Le score obtenu en fonction de ces caractéristiques permet de séparer les tumeurs en 3 catégories : le grade 1 pour les tumeurs très différenciées, le grade 2 pour les tumeurs moyennement différenciées et le grade 3 pour les tumeurs faiblement différenciées.

#### ***Marqueurs :***

##### **Les récepteurs hormonaux**

Les récepteurs hormonaux (RH) sont présents sur les cellules tumorales et appartiennent à la superfamille des récepteurs nucléaires. Ils modulent l'expression de gènes codant pour des fonctions cellulaires précises en réponse à la stimulation hormonale dans l'ensemble de l'organisme et dans les tissus hormono-sensibles en particulier.

Il existe deux types de récepteurs hormonaux chez la femme :

- les récepteurs aux œstrogènes (RE) ;
- les récepteurs à la progestérone (RP).

La positivité de ces récepteurs est déterminée par une technique de coloration d'immunohistochimie du noyau des cellules tumorales.

Les hormones physiologiques entraînent la survie et la croissance des cellules cancéreuses. La positivité de ces récepteurs rend éligibles les femmes à un traitement par hormonothérapie. L'hormonothérapie a pour but d'inhiber la prolifération cellulaire, et constitue une pierre angulaire du traitement, du fait du caractère hormono-dépendant de nombreuses tumeurs du sein.

Les stratégies de traitement vont différer en fonction du statut ménopausique de la femme, car le lieu de synthèse des hormones sexuelles est différent.

Chez la femme en période d'activité génitale, les hormones sexuelles sont principalement synthétisées par les ovaires. Chez la femme ménopausée, les œstrogènes résultent de la transformation au niveau du tissu graisseux des androgènes produits par les glandes surrénales par une enzyme, l'aromatase.

### **Récepteurs HER-2**

Le récepteur récepteur au facteur de croissance épidermal humain HER2 est un récepteur transmembranaire de la famille des récepteurs à tyrosine kinase. La fixation du facteur de croissance sur ce récepteur entraîne la transcription de gènes impliqués dans la prolifération cellulaire ainsi que l'inhibition de mécanismes d'apoptose (24).

La surexpression du récepteur au facteur de croissance épidermal humain est retrouvée dans 15 à 25 % des cancers du sein. Auparavant, cette surexpression était associée à une évolution naturelle particulièrement agressive du cancer du sein. A la fin des années 1990, le développement d'anticorps anti HER-2 a radicalement changé la prise en charge du cancer du sein, avec une nette augmentation de la survie des femmes atteintes de cette pathologie.

### **Traitement du cancer du sein non métastatique**

Le traitement des patientes est modulé en fonction de la clinique, des résultats anatomopathologiques et biologiques de la tumeur (25).

Le traitement initial du cancer du sein non métastatique repose en première intention sur la chirurgie.

Les critères pronostiques anatomopathologiques recueillis en post-interventionnel (taille de la tumeur, statut des recoups chirurgicales, score SBR de la tumeur, statut hormonal (RH -, surexpression HER 2) et les critères d'envahissement ganglionnaire détermineront un complément de traitement qui pourra comprendre une radiothérapie seule, une chimiothérapie ou une hormonothérapie : on parle de traitement adjuvant.



Dans certaines situations, avant le traitement chirurgical, une chimiothérapie dite néoadjuvante peut être prescrite, notamment dans les cancers du sein avancés ou inflammatoires, du fait d'un risque élevé de micro métastases. Une étude a montré l'augmentation de 10 à 20 % du taux de chirurgie conservatrice en cas de chimiothérapie néoadjuvante (26).

## **Traitement loco régional**

### **La chirurgie**

La chirurgie est le traitement de référence du cancer du sein non métastatique. En fonction du degré d'envahissement et du stade de la tumeur, on réalisera une tumorectomie (chirurgie conservatrice) ou une mastectomie totale (27):

- la tumorectomie est privilégiée pour les tumeurs de petites tailles uni-centriques (en fonction du rapport volume tumoral/volume mammaire) et sans lésion in situ diffuse associée, tout en veillant à laisser une marge de résection suffisante afin d'éviter les récurrences ;
- une mastectomie totale sera réalisée pour les tumeurs plus volumineuses, en fonction du risque de récurrence et des facteurs pronostiques (taille de la tumeur, présence d'embolies vasculaires, grade histopronostique). Une reconstruction mammaire pourra être proposée aux patientes dans l'immédiat ou de manière différée en fonction du protocole thérapeutique choisi.

### **Curage axillaire et technique du ganglion sentinelle**

Lors de la réalisation de la chirurgie, la détermination de l'envahissement ganglionnaire a la valeur pronostique la plus importante avec la taille de la tumeur ; le taux de survie est corrélé au nombre de ganglions envahis et un traitement adjuvant sera proposé en fonction de l'envahissement ganglionnaire.

L'envahissement ganglionnaire est évalué par la technique du ganglion sentinelle (28).

Le ganglion sentinelle est le premier ganglion recevant le drainage lymphatique du sein. La technique de la biopsie de ce ganglion a pour but l'identification de l'envahissement du ganglion, par injection d'un colorant et / ou d'un colloïde radioactif et son exérèse pour examen anatomopathologique, afin d'étudier s'il présente un envahissement tumoral ou non. Si le ganglion sentinelle présente un envahissement, il sera réalisé un curage axillaire (29). En cas de négativité, cette technique permettra d'éviter le curage axillaire chez les femmes qui n'ont pas d'envahissement de ce ganglion et de réduire les éventuelles complications post opératoires inhérentes à ce curage.

### **La radiothérapie**

La radiothérapie (RT) constitue aussi un élément du traitement locorégional qui permet, grâce aux irradiations délivrées sur le sein concerné, et si celui-ci n'a pas été enlevé, de détruire d'éventuelles cellules cancéreuses résiduelles et d'ainsi limiter les rechutes.

Un complément de traitement par radiothérapie est souvent réalisé en post opératoire. Il réduit significativement le taux de récurrences locales.

## Traitement systémique médicamenteux

### *La chimiothérapie*

Les chimiothérapies visent à détruire les cellules tumorales non accessibles à la chirurgie. Leur cible est l'ADN des cellules ou les protéines impliquées dans le métabolisme de l'ADN et sa réplication.

On distingue différentes classes thérapeutiques :

- **les antimétoprotiques** : ils inhibent la polymérisation de la tubuline en microtubules comme la vinorelbine (Navelbine®), tandis que le paclitaxel (Taxol®) et le docétaxel (Taxotère®) inhibent la dimérisation des microtubules ;
- **les agents alkylants** : du fait de leur fixation à l'ADN, ces molécules de synthèse empêchent la progression des protéines ADN polymérases impliquées dans les mécanismes de réplication cellulaire. Ainsi le cyclophosphamide (Endoxan®) est la molécule classiquement utilisée dans le cancer du sein ;
- **les anti-métabolites** : ils bloquent les enzymes nécessaires à la synthèse des nucléotides et empêchent la synthèse de l'ADN. Le méthotrexate est classiquement utilisé dans le cancer du sein.

La chimiothérapie peut être prescrite soit avant la chirurgie (traitement néo adjuvant) soit après, en traitement adjuvant comme par exemple dans les cancers ayant un envahissement ganglionnaire. En cas de cancer sans envahissement ganglionnaire, la recherche de facteurs de mauvais pronostic (ie grade histologique élevé, absence de récepteurs hormonaux, taille tumorale supérieure à 15 voire 10 mm) permet de poser également l'indication d'une chimiothérapie adjuvante (30).

### *Hormonothérapie*

L'hormonothérapie ne peut être indiquée que chez les patientes présentant des RH positifs (exprimant au moins un des 2 récepteurs hormonaux RO/RP).

On distingue :

- **les inhibiteurs de l'aromatase** : l'aromatase étant une enzyme qui transforme les androgènes en œstradiol, les inhibiteurs de l'aromatase inhibent cette enzyme et bloquent la synthèse des œstrogènes au niveau des tissus périphériques comme au sein de la tumeur et empêchent de ce fait la prolifération cellulaire. Ces traitements s'adressent uniquement aux femmes ménopausées.

Ces molécules sont représentées par deux catégories :

- **les inhibiteurs stéroïdiens** :

Ces molécules bloquent le site actif de l'aromatase et entraînent son inactivation. L'exemestane, inhibiteur de troisième génération, s'est révélé être plus efficace que le formestane, et présente l'avantage d'être administrable par voie orale

- **les inhibiteurs non stéroïdiens :**

Ces molécules inhibent des enzymes de la stéroïdogénèse et présentent une activité androgénique. Le premier inhibiteur de l'aromatase non stéroïdien utilisé cliniquement dans le cancer du sein hormono-dépendant était l'aminoglutéthimide (Orimétène). Plus récemment, des inhibiteurs de l'aromatase de deuxième et troisième génération ont fait leur apparition, entraînant moins d'effets secondaires.

Les molécules les plus utilisées sont l'anastrozole (Arimidex®) et le létrozole (Femara®). Ces molécules ont obtenu leur autorisation de mise sur le marché dans le traitement de première intention.

➤ **Les anti-œstrogènes (SERM) :** ils réalisent l'inhibition compétitive des récepteurs aux œstrogènes en se fixant sur ces récepteurs et bloquent l'action proliférative des œstrogènes sur les cellules cancéreuses.

Le tamoxifène (Novaldex®) est l'antagoniste partiel le plus connu des RE et est l'anti-estrogène le plus utilisé. Après fixation sur le RE, le tamoxifène induit une modification de conformation d'où une inactivation du RE dans le tissu mammaire (31). Ainsi la fixation des œstrogènes et de la progestérone sur le récepteur n'a pas lieu et provoque l'inhibition de la croissance des cellules tumorales.

Les patientes atteintes de tumeurs exprimant des récepteurs hormonaux bénéficient depuis les années 1970 de traitements antihormonaux tels que le tamoxifène (32). Son utilisation en traitement adjuvant est très bien tolérée et indiquée dans le traitement de tumeurs mammaires RE+ chez les femmes pré- et post ménopausées (33).

Ainsi, dans le cancer du sein localisé avec des récepteurs hormonaux positifs, le traitement adjuvant comporte une hormonothérapie faisant suite dans la majorité des cas à une chimiothérapie. La durée de l'hormonothérapie communément admise sur la base des études conduites en adjuvant avec le tamoxifène est de 5 ans.

- chez les femmes pré-ménopausées, la suppression ovarienne définitive ou temporaire (par analogues de la LHRH) et le tamoxifène restent les traitements hormonaux de référence ;
- après la ménopause, le tamoxifène ou un inhibiteur de l'aromatase peuvent être utilisés. La supériorité d'un inhibiteur de l'aromatase, l'anastrozole (Arimidex®), sur le tamoxifène et sur l'association des deux a été montrée dans un essai de phase III (34).

Le traitement hormonal peut être également proposé de manière séquentielle - Tamoxifène puis anti aromatase (35).

**Tableau 1 : schéma de traitement par hormonothérapie des patientes qui présentent des récepteurs hormonaux positifs (35 bis)**

	Femme non ménopausée	Femme ménopausée
<b>Tamoxifène</b>	Pendant 5 ans	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 2/3 ans, en alternance avec un inhibiteur de l'aromatase pour une durée totale de l'hormonothérapie d'un minimum de 5 ans</li> <li>• ou seul, pendant 5 ans en cas de contre-indication ou d'intolérance aux inhibiteurs de l'aromatase</li> </ul>
<b>Inhibiteurs de l'aromatase</b>	Contre-indication	<ul style="list-style-type: none"> <li>• pendant 5 ans</li> <li>• ou après le tamoxifène pour une durée totale d'un minimum de 5 ans de l'hormonothérapie</li> </ul>
<b>Suppression de la synthèse ovarienne des œstrogènes</b>	Indication discutée au cas par cas et de préférence par une technique non définitive	non indication

### ***Thérapies ciblées***

En 2005, l'apparition d'une thérapie ciblée anti HER-2 a radicalement changé la prise en charge du cancer du sein, avec une nette augmentation de la survie (36).

Le trastuzumab est un anticorps humanisé monoclonal, qui se fixe sur la partie extra cellulaire du récepteur HER 2 provoquant son inactivation. Cette molécule provoque donc un effet antitumoral par inhibition de la prolifération des cellules tumorales chez les patients présentant une surexpression de ce récepteur.

C'est un des premiers traitements par anticorps monoclonaux utilisé en routine en cancérologie, en combinaison avec la chimiothérapie ; il a été prouvé qu'il augmente la survie globale et la survie sans rechute en situation métastatique et, plus récemment, en traitement adjuvant, chez les patientes atteintes d'un cancer du sein HER2-positif (37–39).

## **Cancer du sein métastatique**

### **Définition**

Un cancer est défini comme métastatique lorsque les cellules cancéreuses parviennent à franchir la membrane basale et à proliférer au niveau d'un site distant de la tumeur initiale via le réseau sanguin ou lymphatique (40).

Une étude portant sur 2 000 patientes a identifié les localisations préférentielles des métastases au niveau osseux, pulmonaire, hépatique, pleural, surrénal, cérébral ainsi qu'au niveau gastro intestinal (41)

### **Epidémiologie**

Diverses études estiment qu'entre 10 à 15% des diagnostics de cancer du sein sont d'emblée métastatiques.

La médiane de survie s'établit entre 18 et 24 mois selon les études, et moins de 5% des patientes sont en vie à 5 ans du diagnostic en cas de dissémination métastatique (42–44).

## **Traitement du cancer du sein métastatique**

### **Traitements locorégionaux**

#### **Chirurgie**

La chirurgie de la tumeur initiale au stade métastatique est rarement indiquée. La chirurgie des métastases peut être réalisée pour les métastases cérébrales uniques et résécables. Certaines autres localisations métastatiques peuvent conduire à proposer des traitements loco régionaux, comme pour les métastases osseuses : des techniques de vertébroplastie ou de cimentoplastie peuvent alors être discutées (45).

#### **Radiothérapie**

La radiothérapie peut concerner certaines des patientes qui présentent des métastases cérébrales ou des localisations secondaires osseuses. Il s'agit alors d'un traitement à visée uniquement palliative (46).

### **Traitements systémiques**

#### **Chimiothérapie**

Actuellement, la chimiothérapie est indiquée pour la majorité des patientes en situation métastatique. Les deux principales familles de cytotoxiques sont les anthracyclines (doxorubicine et épirubicine) et les taxanes (paclitaxel et docétaxel). Ces molécules sont utilisées en association avec le cyclophosphamide et le 5-fluorouracile.

La chimiothérapie a fait la preuve de son efficacité au niveau de l'augmentation de la survie sans progression et du taux de réponse.

## Thérapies ciblées

### ➤ **Trastuzumab Herceptin®**

La mise sur le marché de cette molécule a entraîné un changement radical dans la prise en charge du cancer du sein métastatique, chez les femmes ayant une positivité au récepteur HER2. En effet, le principal objectif recherché en situation métastatique est la prolongation de la survie sans progression et la réponse tumorale (diminution de la taille de la tumeur et des métastases) de façon à diminuer les symptômes tout en maintenant une qualité de vie la plus acceptable possible.

Dans le cancer du sein métastatique HER2 positif, il est primordial de maintenir une action anti HER2 quelle que soit la ligne de traitement. Ainsi, même après une progression, la poursuite du trastuzumab montre une amélioration significative de la réponse objective et du temps jusqu'à progression, par rapport à un traitement par capécitabine seule (47).

### ➤ **Lapatinib Tyverb®**

Une autre molécule anti HER-2 a obtenu son AMM en 2008 : il s'agit du lapatinib (Tyverb®). Cette molécule peut être utilisée en seconde ligne d'un cancer du sein métastatique après l'utilisation de trastuzumab, une antracycline et un taxane. L'efficacité et la tolérance de l'association lapatinib + capécitabine ont été comparées à celles de la capécitabine en monothérapie dans une étude de phase III randomisée, ouverte, réalisée chez 399 patientes atteintes d'un cancer du sein avancé ou métastatique, surexprimant le récepteur HER2 et pré traitées pour leur cancer (48).

### ➤ **Bevacizumab AVASTIN®**

Il s'agit d'un autre anticorps utilisé dans le traitement du cancer du sein. Sa fixation au récepteur du VEGF (vascular endothelial growth factor) empêche l'activation de ce facteur de croissance de l'endothélium vasculaire et freine le développement des néo vaisseaux nécessaires au développement des cellules tumorales (49).

Le bevacizumab possédait une AMM en association au paclitaxel (2007) ainsi qu'en association à la capécitabine en première ligne dans le cancer du sein métastatique HER-2 négatif (50).

La stratégie thérapeutique des cancers du sein non métastatiques et métastatiques a fait l'objet, au niveau national, de Recommandations de Pratiques Cliniques (RPC) rédigées par l'HAS et l'Inca (22) et reprises au niveau régional (51). Les RPC sont révisées régulièrement et nous avons choisi de vous en présenter en annexe 1 la synthèse en cours au moment de notre période d'étude.

Cette stratégie s'appuie comme nous l'avons vu précédemment sur différents traitements : chirurgie, radiologie interventionnelle, radiothérapie, chimiothérapie, thérapies ciblées et hormonothérapie. Parmi ces traitements, les traitements médicamenteux ont connu une évolution remarquable avec la mise sur le marché de nombreuses molécules ces dernières années.

Ces molécules ont été largement utilisées (et sont toujours utilisées ) dans le traitement du cancer du sein, notamment métastatique, et ont donné preuve de leur grande efficacité. Toutefois, d'un point de vue économique, ces molécules fortement onéreuses ont grandement augmenté le coût de la prise en charge des cancers du sein.

De plus, le mode de financement des établissements de santé a également beaucoup évolué depuis 2004, avec notamment la mise en place de la *tarification à l'activité* (T2A) créée par la Loi de Financement de la Sécurité Sociale n° 2003-1199 du 18 décembre 2003 (52).

La T2A fait suite au financement par *dotation globale* Mis en place dans un premier temps pour les activités de Médecine Chirurgie Obstétrique (MCO), la T2A permet une allocation des ressources fondée sur la nature et le volume de l'activité des établissements de santé publics comme privés.

Ainsi, depuis 2004, chaque séjour de patient rentre dans un Groupe Homogène de Malades (GHM), classification qui regroupe les séjours hospitaliers selon des critères d'homogénéité médico économique (contenu médical, mobilisation de ressources, durée de séjour, etc.). Chaque GHM est relié à un Groupe Homogène de Séjour (GHS) qui représente le tarif que les établissements de santé facturent à la Sécurité Sociale en remboursement des prestations d'hospitalisation engagées. Le tarif des GHS est réévalué chaque année. Les GHS sont donc des tarifs « tout compris », incluant notamment le coût de la plupart des médicaments.

Cependant, et dès la conception de la T2A, deux cas furent identifiés comme étant inadaptés à un financement du médicament par les GHS :

- Les médicaments particulièrement onéreux, dont les tarifs excédaient ceux des GHS, et les médicaments anticancéreux en composent la majeure partie;
- Les médicaments qui n'étaient pas utilisés fréquemment dans une pathologie donnée

Ces différentes contraintes ont conduit, entre autres, à la création d'un dispositif de financement hors T2A : la liste des spécialités pharmaceutiques facturables en sus des prestations d'hospitalisation ou « liste en sus », « liste hors GHS » ou encore liste « T2A ».

Ce dispositif dérogatoire (et transitoire initialement) fut créé afin de permettre un accès rapide aux médicaments onéreux pour tous les patients et d'aider à la diffusion de pratiques innovantes. La liste en sus contient des médicaments ainsi que des dispositifs médicaux (DM) ; elle est la même dans tous les établissements publics et privés.

Des Référentiels de Bon Usage (RBU) des médicaments hors GHS ont ainsi été rédigés par l'INCa, ANSM et la HAS pour encadrer le mieux possible la prescription de ces molécules onéreuses dans différentes pathologies, dont le cancer du sein. La synthèse des recommandations est en annexe 1 bis.

L'actualisation de cette liste est permanente et des molécules peuvent être intégrées ou radiées, totalement ou pour certaines indications n'ayant pas eu une Amélioration du Service Médical Rendu (ASMR) suffisante (53).

Le déremboursement des molécules a un impact considérable sur leur prescription, qui revient alors à la charge exclusive des établissements de soins. Certains établissements refusent d'ailleurs de poursuivre les traitements déremboursés, entraînant une disparité de prise en charge entre établissements, susceptible de générer une inégalité de prise en charge des patients sur le territoire de la République.

En résumé, le financement de l'activité MCO défini dans l'objectif de dépenses en médecine chirurgie obstétrique (ODMCO) est composé de trois enveloppes financières :

- **La part tarif**, comprenant les prestations relatives aux séjours hospitaliers financés en groupe homogène de séjour (GHS), les actes, les consultations et autres prestations hospitalières réalisées en externe.
- **La liste en sus (médicaments et dispositifs médicaux)**, correspondant aux dépenses engagées au titre des spécialités facturables en sus des prestations d'hospitalisation.
- **Les forfaits annuels**, finançant pour partie l'activité des urgences hospitalières ainsi que les activités de coordination, prélèvement et greffes d'organes.

En complément, les établissements de santé peuvent recevoir des dotations correspondant à des Missions d'Intérêt Général et d'Aide à la Contractualisation (MIGAC) ou au Fonds d'Intervention Régional (FIR).

Les dépenses de santé en France sont croissantes : en 2012, elles représentaient un montant global de 235,6 milliards d'euros, soit 11,6% du PIB (54) et, à titre d'exemple pour les molécules onéreuses, l'évolution des dépenses de la liste en sus sur la période de janvier à juin 2014 était de +7,6% ; le montant total se portant à 1 114,7 millions d'euros durant cette même période (55).

Si les modalités de prise en charge d'une maladie (examens à réaliser, nouvelles techniques, durée de traitement, etc.) ont un impact réel sur le coût de la prise en charge d'une pathologie, les modalités de financement des établissements que nous venons de détailler ont elles aussi un impact très important. La mise en place de la T2A, la réévaluation annuelle des tarifs des GHS et l'inscription ou la radiation des molécules sur la liste en sus en sont notamment responsables.

Ce type de financement, ainsi que ses nombreuses modifications annuelles, rendent alors difficiles les comparaisons du coût des prises en charge des pathologies entre pays, entre périodes comme à l'intérieur même du système français.

Dans le cadre du cancer du sein métastatique, des études de coût et d'évaluation médico-économique ont été réalisées en France et sont présentées dans le tableau 2.

Dix à 15% des cancers du sein sont métastatiques d'emblée et environ 20 à 25 % des cancers du sein deviendront métastatiques, représentant des milliers de patients (56). L'apparition de



nouveaux traitements comme les thérapies ciblées a positionné l'évaluation médico économique au cœur des enjeux de la prise en charge par l'Assurance Maladie des molécules innovantes, et, partant, de de la soutenabilité du système de santé français. Aussi, nous est-il apparu opportun de réaliser une étude des coûts de prise en charge du cancer du sein métastatique au sein de notre Institut.

**Tableau 2 : Tableau comparatif d'études portant sur le coût du cancer du sein métastatique en France**

Auteur (référence)	Année	Pays	Schéma d'étude	Période	Groupes de comparaison	Nb de sujets	Coûts pris en charge	Résultats	Remarques
57	2000	France	Etude rétrospective		Patientes atteintes de cancer du sein localisé (données issue du registre côte d'or) et association des coûts de prises en charge de l'échelle nationale des coûts	33 000	-tumoréctomie -radiothérapie après tumoréctomie -mastectomie -irradiation après mastectomie -chimiothérapie -hormonothérapie -surveillance	55 000 FF par cas par ans	-Difficultés à établir un coût précis  -Estimation du coût de prise en charge en fonction du protocole de prise en charge de l'époque  -Méthodologie discutable
58	2009	France	Etude observationnelle rétrospective multicentrique	1999 - 2003	Patientes avec cancer du sein métastatique HER2+  Groupe 1 : AMM de l'herceptin® (2001) : association Herceptin® + paclitaxel en 1ère ligne de traitement après antracycline en adjuvant ou monothérapie de 3ème ligne  Groupe 2 : référentiels régionaux Absence de traitement adjuvant par anthracyclines, Traitement par Herceptin® en monothérapie en 2ème ou 3ème lignes en association avec le docétaxel ou la vinorelbine	131 patients :  - Groupe 1 : 41 patientes  Groupe 2 : 90 patientes	- Molécules onéreuses  - Hospitalisations (GHS coûts 2005)  - Soins à domicile	Coûts annuels de prise en charge : Groupe 1 : 54 975 € Groupe 2 : 47 975 €  Herceptin : 44 % du coût global Autres molécules onéreuses : 12,6%  Médiane de survie : Groupe 1 : 18 mois Groupe 2 : 18,8 mois Taux de survie à 2 ans : Groupe 1 : 35,2 % Groupe 2 : 39,7 % Pas de différence significative entre les groupes	Suivit de l'AMM : coûts supérieurs Groupe 1 : Suivit de l'AMM d'Herceptin® : association au paclitaxel  Groupe 2 : pas de suivit de l'AMM mais des RCO avec association avec vinorelbine ou docétaxel / moins de récepteurs hormonaux  Coûts de traitements à domicile journalier à 119€ et radiothérapie 1670€ par an  Différence des coûts : coût des molécules onéreuses du groupe 1
59	2013	France	Etude multicentrique rétrospective observationnelle	2006 - 2008	Patientes avec cancer du sein HER2+ avec métastases cérébrales	200	- Hospitalisations : Séjours médicaux Séjours chirurgicaux (neurochirurgie) Chimiothérapie Radiothérapie  - Molécules onéreuses : trastuzumab + lapatinib)	Au total : 35 735 € la première année 28 939 € la seconde année  1ère année : -Coûts d'hospitalisations : 18 135 € -Molécules onéreuses : 17 599 €  Médicaux + palliatif : 55% Chimiothérapie : 35% Radiothérapie : 10%  Médiane de survie : 13,1 mois Survie à 2 ans : 70,3%	Coûts plus importants la 1ère année

## **PARTIE 2 : MATERIEL ET METHODES**

Pour répondre à cette question, nous avons décidé de mener une étude en vie réelle afin d'étudier les coûts de la prise en charge du cancer du sein métastatique dans un Centre de Lutte Contre de cancer (CLCC), l'Institut Bergonié (IB), au cours de la période 2008-2015.

### **Schéma d'étude**

Une étude rétrospective en vie réelle a servi de support initial à ce travail de thèse. Il s'agissait de l'étude Epidémiologie Stratégie Médico Economique (ESME), mise en place en 2013 par Unicancer (fédération regroupant l'ensemble des 18 CLCC en France) et portant sur la prise en charge du cancer du sein métastatique. Par la suite, ce travail a porté sur les seules données des patients de l'IB qui avaient été transmises à Unicancer. Pour le calcul de coûts, cette étude a été réalisée en nous plaçant du point de vue de l'Assurance maladie.

### **Population d'étude**

#### **Constitution de la base ESME (60)**

L'étude ESME a pour objectif principal de disposer de données en vie réelle concernant les patients atteints d'un cancer du sein métastatique. Elle a en effet pour but de produire des données de vie réelles portant sur l'étude des caractéristiques du cancer, des patients, des choix thérapeutiques, de la survie des patients atteints d'un cancer du sein métastatique. Une telle étude permet également de décrire l'évolution de la prise en charge du cancer du sein métastatique à partir du 1<sup>er</sup> janvier 2008 au sein des 18 CLCC.

#### **Critères de sélection**

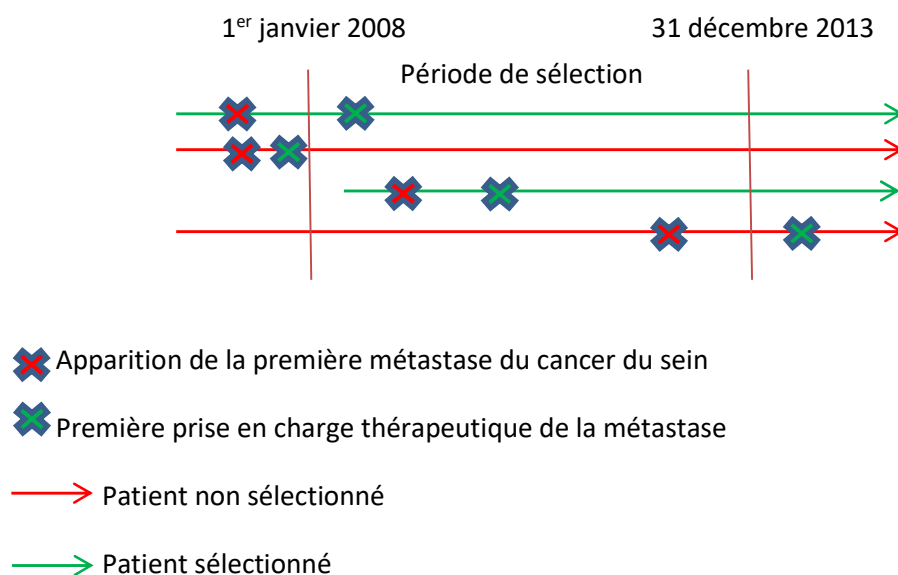
Les critères de sélections d'ESME (1ère phase) étaient les suivants :

- Patients, hommes ou femmes, âgés de 18 ans et plus.
- Prise en charge thérapeutique initiale, partielle ou complète, dans un Centre de Lutte de le Cancer (CLCC) pour un cancer du sein métastatique (première évolution métastatique ou métastatique d'emblée) entre le 1<sup>er</sup> janvier 2008 et le 31 décembre 2013.

#### **Période de sélection**

La date de sélection retenue était la date de prise en charge initiale dans le CLCC de la première évolution métastatique d'un cancer du sein ou d'un cancer du sein métastatique d'emblée. Cette date de première prise en charge correspondait à un traitement du cancer du sein métastatique par radiothérapie, médicament (chimiothérapie IV/orale, thérapie ciblée, immunothérapie ou hormonothérapie) ou chirurgie.

Les patients ayant un diagnostic de cancer du sein métastatique en 2007 avec un début de prise en charge initiale dans un CLCC en 2008 étaient ainsi sélectionnés. En revanche, les patients avec un début de prise en charge en 2007 n'étaient pas sélectionnés.



## Modalités pré-sélection et sélection des patients

Le principe de sélection des patients s'appuyait sur des bases de données structurées accessibles dans les CLCC. Différentes sources ont permis l'identification des patients menant à la constitution de la base. L'objectif étant d'identifier de manière exhaustive l'ensemble des patients répondant aux critères de sélection, y compris les patients étant exclusivement traités par voie orale, sans hospitalisation ni acte chirurgical.

Les sources de sélection étaient les suivantes :

### Le PMSI

Le PMSI enregistre tous les séjours répondant aux critères du guide méthodologique des patients hospitalisés dans tous les établissements de santé. Ainsi, les séjours en ambulatoire ou en hospitalisation complète en chirurgie, en médecine ou obstétrique ainsi que toutes les séances de chimiothérapie et de radiothérapie sont saisis dans un logiciel avec les codes de la Classification Internationale des Maladies 10<sup>ème</sup> version (CIM10).

Les codes CIM 10 retenus pour la sélection des patients ESME dans la base PMSI de chaque CLCC étaient les suivants :

DIAGNOSTIC	INTITULE CIM 10
C50-	Tumeur maligne du sein
C77-	Tumeur maligne des ganglions lymphatiques, secondaire et non précisé
C78-	Tumeur maligne secondaire des organes respiratoire et digestifs
C79-	Tumeur maligne secondaire de siège autre et non précisés

## Bases pharmacie

Les bases pharmacie présentes dans l'ensemble des centres étaient une source de sélection des patients ESME. Ces bases sont utilisées pour la prescription, la validation pharmaceutique, la dispensation et l'administration des médicaments. En fonction des paramétrages utilisés dans les logiciels utilisés dans chaque CLCC, il était possible de sélectionner les patients à partir :

- D'un diagnostic noté dans le logiciel (cancer du sein métastatique)
- D'une information spécifique (numéro de ligne pour un cancer du sein métastatique, ou notion de phase palliative d'un cancer du sein)
- Des protocoles de chimiothérapie correspondant à la prise en charge du cancer du sein métastatique (dont la spécificité et la sensibilité sont propres à chacun)

## Enquête Permanente Cancer (EPC)

L'enquête permanente cancer est un registre hospitalier qui enregistre une fiche, dite « fiche de base » (annexe 2) pour tout patient venant en consultation, en hospitalisation ou pour un examen. Les données saisies dans cette fiche concernent le patient, la tumeur et la prise en charge au moment de la première venue du patient dans un CLCC. A l'origine, l'EPC était présente dans tous les CLCC mais, progressivement, elle a été abandonnée ; cette enquête subsiste néanmoins dans certains CLCC comme l'Institut Bergonié.

Cette base EPC permet notamment d'identifier les patients métastatiques d'emblée.

## Autres bases

D'autres bases de données étaient parfois disponibles au sein des centres comme les bases de certains praticiens oncologues, qui ont permis l'identification de certains patients. A l'Institut Bergonié, la base nommée MDE a été utilisée pour la sélection des patients. Il s'agissait d'une base Excel<sup>®</sup> enregistrant les patients atteints d'un cancer du sein métastatique signalés par les différents oncologues de l'Institut Bergonié.

## **Base des Réunions de Concertation Pluridisciplinaires (RCP)**

Tout nouveau patient atteint d'un cancer et ceux présentant une rechute doivent bénéficier d'un avis émis lors d'une RCP. Cet avis doit lui être communiqué et placé dans le dossier médical sous forme de fiche (mesures 31 et 32 du Plan Cancer 1).

Ainsi, des réunions régulières entre professionnels de santé ont lieu, au cours desquelles se discutent la situation du patient, les traitements possibles en fonction des dernières études scientifiques, l'analyse des bénéfices et des risques encourus et le choix d'une thérapeutique. A l'issue de ces réunions, des données structurées sont saisies dans des formulaires. C'est à partir de ces formulaires qu'ont été extraits les patients répondant aux critères d'inclusion.

## **Constitution du fichier de présélection**

### **Croisement des sources de sélection**

Le travail de sélection s'appuyait sur un correspondant référent par centre qui travaillait en relation avec un des chefs de projet d'Unicancer ESME. Chaque référent organisait la constitution des listes de patients sélectionnés avec les responsables des bases ou fichier de données sources.

Aucune source de données n'étant exhaustive pour identifier la population, il était nécessaire de croiser les différentes listes pour identifier les numéros de dossiers compatibles avec les critères de sélection :

- systématiquement : les sources du PMSI et la base pharmacie
- selon les centres : toutes les autres sources identifiées (base EPC, RCP, bases locales, etc.)

### **Anonymisation des données**

Après cette étape de sélection des patients, un numéro anonyme était attribué par le référent à chaque patient sur la base ESME du CLCC. Un tableau de correspondance permettait de pouvoir retrouver le numéro de dossier du patient. Cet Identifiant Permanent du Patient (IPP) correspond au numéro individuel créé pour chaque patient lors de sa première venue dans un établissement de santé et sera le même lors de tous les séjours suivants. C'est donc un numéro unique au sein de l'établissement et au sein des logiciels des CLCC.

La table de correspondance n'était accessible que par le référent du CLCC et était diffusée uniquement aux Attachés de Recherche Clinique (ARC) chargés de vérifier les critères de sélection et de recueillir les données pour l'étude ESME en consultant le dossier du patient.

Le fichier anonymisé des patients pré-sélectionnés a été ensuite transmis sur une base sécurisée.

## Sélection et recueil de données

Après cette phase de présélection, un retour au dossier patient a été systématiquement réalisé afin de vérifier les critères d'inclusion et d'enregistrer définitivement les patients dans l'étude ESME. Si un cas était exclu, les raisons de l'exclusion étaient aussi enregistrées.

Pour les patients inclus, les ARC remplissaient un cahier d'observation (CRF) en consultant le dossier patient. A l'IB, le dossier patient étant informatisé depuis 1985, toutes les recherches de données ont été réalisées à partir du Dossier Patient Informatisé (DPI). Une clause de confidentialité a été signée par chaque ARC venant consulter le DPI à l'Institut Bergonié.

## Contrôle qualité

Des contrôles qualité ont été réalisés dans chaque centre par les chefs de projets ESME afin de contrôler la qualité des données recueillies par les ARC, patients inclus comme exclus (véracité de l'exclusion). Ces contrôles s'effectuaient sur des dossiers tirés au sort. Certains centres ont bénéficié d'un audit portant sur la pré-sélection des patients.

## Données recueillies

Les données recueillies étaient les suivantes. (Les données de l'étude ESME étant confidentielles, le cahier d'observation ne peut être présenté dans le cadre de ce travail de thèse).

- **Données patient** : antécédents familiaux, présence de mutations BRCA
- **Données tumeur** : type histologique, grade histopronostique, marqueurs tumoraux, etc.
- **Données traitement avant l'apparition de métastases** : chirurgie, radiothérapie, chimiothérapie injectable, thérapies ciblées, etc.
- **Données métastases** : date de découverte, mode de découverte de la métastase, type de métastase.
- **Données traitement de la métastase**: différents traitements avec les dates d'initiation et dates de fin permettant de calculer des durées de traitement.

## Suivi des patients

Si la période de sélection des patients était comprise entre le 1er janvier 2008 et le 31 décembre 2013, le recueil des données a concerné toute la période à partir de la date de sélection du patient jusqu'à la date de décès ou la date des dernières nouvelles au jour du recueil des données, c'est-à-dire pour certains patients jusqu'en 2015.

## Constitution de la base BERGONIE

Afin de répondre à l'objectif de notre travail, à savoir étudier les coûts de prise en charge des cancers du sein métastatique dans un CLCC en vie réelle, il était nécessaire d'effectuer un travail de sélection des patients à partir de la base ESME et de recueillir tous les coûts afférents

à la prise en charge des patients sélectionnés, à partir de la date de prise en charge initiale de la maladie métastatique.

### **Définition des cas**

Pour la constitution de notre base à partir de la base ESME, et afin de minimiser les biais sur l'étude de coûts, nous avons choisi de ne garder que les patients ayant eu une prise en charge complète (et non pas partielle) à l'Institut Bergonié. Par ailleurs, nous avons souhaité étudier les coûts uniquement à partir de la prise en charge de la 1ère métastase.

### **Critères d'exclusion relatifs aux patients**

#### ➤ **Cancers du sein métastatique avec une prise en charge hors centre**

Les patients ayant eu une prise en charge à l'extérieur de l'IB ont été exclus. En effet pour ces patients, il n'aurait pas été possible de recueillir tous les coûts, entraînant une minoration des coûts étudiés. Ainsi, les patients ayant eu un acte chirurgical, de radiologie interventionnelle, un traitement par chimiothérapie injectable, thérapie ciblée ou par immunothérapie intraveineuse et des séances de radiothérapie à l'extérieur de l'IB ont été exclus de l'analyse.

#### ➤ **Cancers du sein bilatéraux**

Les patients avec un cancer du sein bilatéral ont été exclus de l'analyse car nous avons fait l'hypothèse que leur prise en charge pouvait être différente du cancer du sein unilatéral, avec potentiellement une majoration du nombre de séjours pouvant entraîner un biais dans notre étude.

### **Critères d'exclusion relatifs aux séjours**

L'ensemble des séjours antérieurs à la date de prise en charge de la première métastase ont été exclus, car seuls les coûts à partir de la date de prise en charge initiale de la maladie métastatique ont été pris en compte dans notre analyse.

### **Constitution des groupes de patients**

Il a été décidé de faire 5 groupes de patients en fonction de la stratégie thérapeutique utilisée par les oncologues et recommandée par les RPC (46) pour le traitement des cancers du sein. La stratégie thérapeutique diffère notamment en fonction des récepteurs hormonaux (œstrogène, progestérone) ainsi que des récepteurs HER2 et par conséquent différents types de molécules vont être utilisées.



Les groupes de patients étaient les suivants :

- **Groupe 1** : récepteurs HER 2 négatifs et récepteurs hormonaux positifs
- **Groupe 2** : récepteurs HER 2 négatifs et récepteurs hormonaux négatifs (triple négatifs)
- **Groupe 3** : récepteurs HER 2 positifs et récepteurs hormonaux positifs
- **Groupe 4** : récepteurs HER 2 positifs et récepteurs hormonaux négatifs
- **Groupe 5** : patients dont la donnée était manquante pour l'un ou l'autre des récepteurs ou pour les deux récepteurs

## **Méthodologie calcul de coûts**

Différents coûts ont été utilisés dans cette étude : les coûts disponibles sous forme de Groupe Homogène de Séjours (GHS), correspondant aux séjours des patients à l'IB (séjours médicaux, chirurgicaux, séance de radiothérapie ou chimiothérapie), les coûts des molécules onéreuses et des dispositifs médicaux implantables ainsi que les coûts de traitements de la chimiothérapie orale et de l'hormonothérapie.

### **Coûts des séjours**

Les patients sélectionnés dans l'étude avaient un numéro anonyme dans la base ESME, et en se référant à un tableau de correspondance, il a été possible de retrouver les numéros IPP des patients.

Le logiciel Orbis PMSI<sup>®</sup> est un logiciel de valorisation des séjours hospitaliers utilisé au sein du Département d'Information Médicale (DIM) de l'IB. Il a été possible d'en extraire l'ensemble des séjours des patients sélectionnés grâce à leur identifiant IPP. Ensuite, seuls les séjours compris entre la date de prise en charge de la première métastase et la date des dernières nouvelles ou la date de décès ont été conservés.

Les tarifs des GHS et donc des séjours étant réévalués chaque année par la DGOS (73), il a été nécessaire de calculer les coûts relatifs à ces séjours aux conditions tarifaires de l'époque.

De plus, ces séjours ont été classés en 4 groupes en fonction du type du GHM et donc du séjour :

- Les séjours médicaux : GHM en M, en K et certains séjours en Z
- Les séjours chirurgicaux : GHM en C
- Les séjours pour séances de chimiothérapie : GHM identifié comme 28Z07Z
- Les séjours pour séances de radiothérapie : GHM identifiés comme 28Z10Z, 28Z11Z, 28Z12Z, 28Z13Z, 28Z18Z, 28Z23Z, 28Z24Z, 28Z25Z)

### **Coût des Molécules Onéreuses (MO)**

Ces molécules dites onéreuses sont financées en plus des séjours. Ainsi une séance de chimiothérapie avec un des médicaments inscrits sur la liste des molécules onéreuses est valorisée comme un séjour de chimiothérapie plus le prix de la molécule. Par comparaison,

une séance de chimiothérapie avec un médicament non inscrit sur la liste des MO n'est valorisée qu'au tarif du séjour.

Mensuellement, le fichier des MO est extrait du logiciel Chimio<sup>®</sup> et envoyé dans sur le site de l'ATIH (fichier FICHCOMP). Celui-ci contient le numéro de séjour, la date d'administration, le code UCD de la molécule onéreuse, la quantité administrée et le coût de la quantité administrée. Ces fichiers ont été croisés avec le fichier des patients sélectionnés. Il a donc été possible pour chaque patient d'extraire l'ensemble des quantités de molécules onéreuses administrées et donc les coûts individuels de chaque patient.

Seules les molécules onéreuses délivrées entre la date de prise en charge de la 1<sup>ère</sup> métastase et la date des dernières nouvelles ou de décès ont été prises en compte dans l'étude afin de ne pas inclure les coûts de traitement du cancer non métastatique.

### **Coût des Dispositifs Médicaux Implantables (DMI)**

Comme les molécules onéreuses, les dispositifs médicaux implantables sont également valorisés en sus des séjours. Ils font eux aussi l'objet d'une déclaration mensuelle à l'ATIH. De la même manière que les MO, les fichiers ont été croisés avec les fichiers des patients sélectionnés pour notre étude et seuls les DMI utilisés chez les patients à partir de la date de prise en charge de la 1<sup>ère</sup> métastase ont été pris en compte dans l'étude.

### **Estimation du coût des chimiothérapies orales**

Certains patients étaient traités par les chimiothérapies orales suivantes : capécitabine (Xeloda<sup>®</sup>), vinorelbine (Navelbine<sup>®</sup>), étoposide (Celltop<sup>®</sup>), lapatinib (Tyverb<sup>®</sup>), cyclophosphamide (Endoxan<sup>®</sup>), éverolimus (Afinitor<sup>®</sup>) et méthotrexate (Methotrexate<sup>®</sup>, Novatrex<sup>®</sup>).

A *contrario* des chimiothérapies intraveineuses ou sous cutanées qui entraînent la création d'un séjour et donc d'un GHS, les chimiothérapies orales, bien que prescrites par des médecins habilités (oncologues), sont parfois réalisées dans un établissement de santé mais ne justifient pas de la création d'un GHS selon le guide méthodologique. Par ailleurs, elles sont très majoritairement dispensées à l'extérieur d'un établissement de santé et leurs coûts sont donc le plus souvent « transparents » pour les établissements.

Les officines de ville ou les pharmacies à usage intérieur (PUI) délivrant ces traitements aux patients, il a donc été nécessaire d'estimer le coût du traitement quotidien de ces traitements et donc le prix public toutes taxes comprises de ces chimiothérapies orales.

### **Prix public toutes taxes comprises des boîtes de chimiothérapies orales**

En France, les prix des médicaments remboursables sont les derniers prix industriels à être administrés. Les prix fabricant hors taxes (PFHT) des médicaments remboursables vendus en officines sont négociés entre chaque laboratoire pharmaceutique et le Comité économique des produits de santé (CEPS). À ce PFHT sont ajoutées des marges de distribution (grossistes et pharmaciens) pour obtenir le prix public hors taxe ( PPHT), auquel s'ajoute la TVA pour obtenir le prix public toutes taxes comprises (PPTTC).

C'est ce PPTTC obtenu à la parution au Journal Officiel qui a servi de référence pour calculer le prix de la boîte de chimiothérapie orale.

#### **Evolution du prix des boîtes des chimiothérapies orales au cours de la période d'étude**

Certaines molécules ont vu leur prix évoluer au cours de la période d'étude en fonction des négociations tarifaires entre les laboratoires pharmaceutiques et le comité économique des produits de santé.

Pour les molécules concernées par un changement de tarif, la moyenne du tarif sur la période d'étude des boîtes ayant le dosage et le nombre de comprimés le plus important, et donc le coût le plus important, a été prise en compte.

#### **Estimation du coût journalier de traitement de chimiothérapie**

Pour les chimiothérapies orales, un coût journalier de traitement a été calculé.

Le conditionnement de ces chimiothérapies orales étant variable, il existe en général 2 ou 3 conditionnements différents pour chaque molécule. Dans ce conditionnement, le dosage, le nombre de comprimé et le prix de la boîte varient également.

Après entretien avec le pharmacien responsable de l'unité de reconstitution des chimiothérapies de l'IB, il a été décidé de systématiquement prendre le dosage le plus important, donc la boîte de chimiothérapie orale délivrée à l'officine ou en rétrocession dont le prix était le plus important.

Sur le résumé des caractéristiques du produit de ces molécules figure le dosage pour lequel elles ont obtenu l'AMM dans le cancer du sein métastatique. Ce dosage était exprimé en milligramme par jour ou en milligramme par mètre carré, la surface de 1,6 mètre carré a été considérée comme une valeur moyenne chez ces patients, ce qui a permis d'obtenir une posologie moyenne quotidienne par molécule.

Après avoir calculé la durée de traitement pour chaque chimiothérapie orale des patients sélectionnés (la base initiale comportait les dates de début de de fin de traitement de chaque ligne de traitement de chimiothérapies orales), il a été calculé un nombre de comprimés de chimiothérapie quotidien moyen pour la durée de traitement ainsi qu'un prix journalier moyen de traitement, en prenant en compte le prix des boîtes avec le plus haut conditionnement.

#### **Estimation du coût des hormonothérapies**

Pour les patients traités par hormonothérapie, la même méthode de calcul a été utilisée. En effet, comme la chimiothérapie orale, l'hormonothérapie est dispensée majoritairement en ville. Les coûts directs de la prise en charge de ces patients ne pouvant être calculés, une estimation des coûts prenant en compte la durée du traitement, la posologie moyenne ainsi que le coût journalier de chaque molécule a été réalisée.

Les posologies recommandées figurant sur le résumé des caractéristiques du produit correspondant à l'AMM « cancer du sein métastatique » ont été celles utilisées dans ce travail.

Une posologie quotidienne moyenne a été obtenue, ainsi que le nombre quotidien de comprimés et un prix quotidien moyen de traitement.

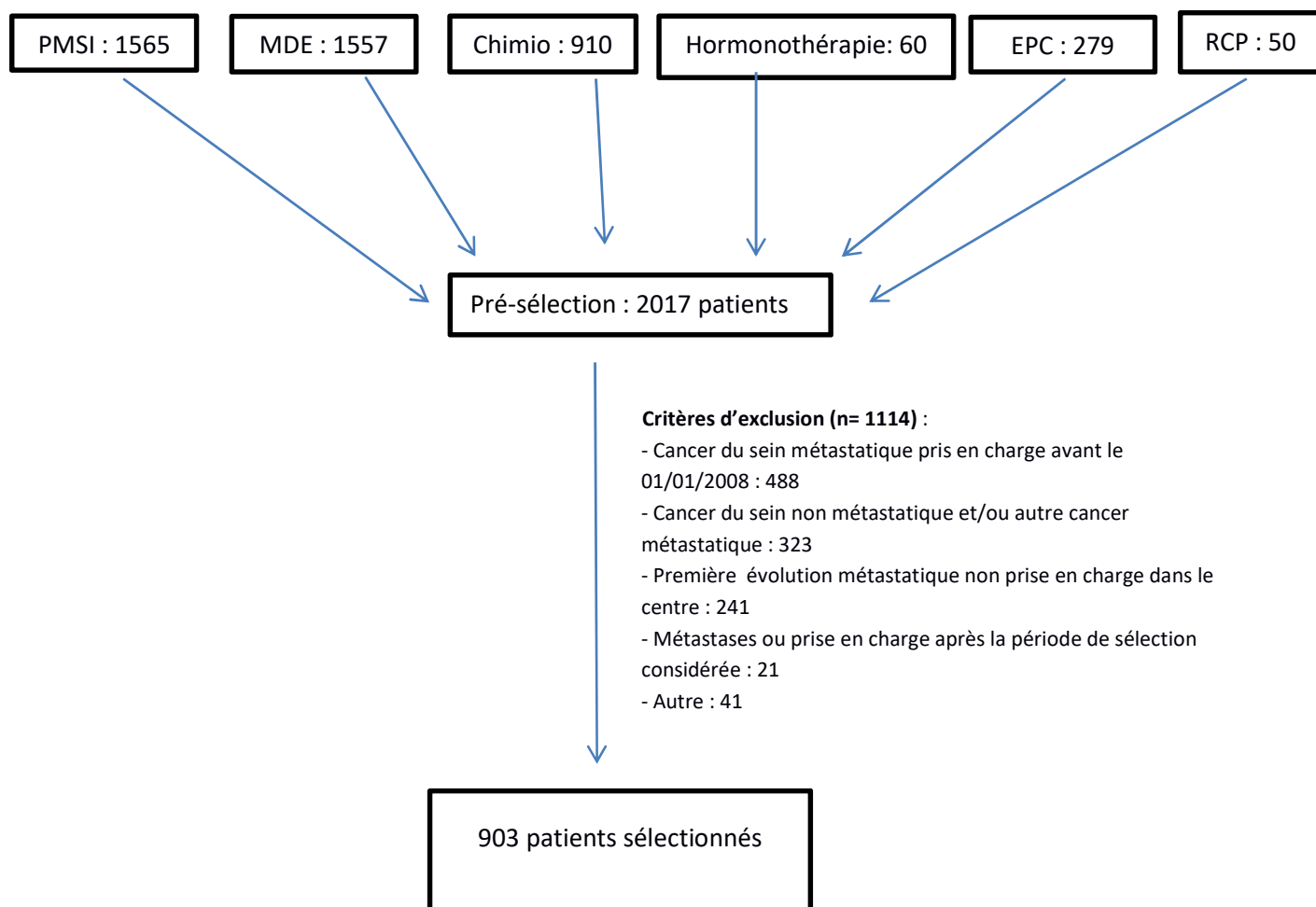
Par la même estimation, le prix de la boîte la plus chère contenant les comprimés avec le plus haut dosage a été choisi comme prix de référence. Ensuite, tenant compte de la posologie quotidienne en nombre de comprimés multipliée par le prix unitaire des comprimés, il a été possible de calculer un prix quotidien de traitement sur toute la durée du traitement (date de fin - date de début de l'hormonothérapie).

## PARTIE 3 : RESULTATS

### Description de la population d'étude

#### Population d'étude

La population initiale de l'étude ESME comportait 903 patients, dont la première prise en charge pour cancer du sein métastatique avait eu lieu au sein de l'Institut Bergonié entre le 1<sup>er</sup> janvier 2008 et le 31 décembre 2013.



**Figure 2 : Description du croisement des différentes sources de sélection des patients ayant un cancer du sein métastatique**

A partir des 903 patients sélectionnés dans l'étude ESME, nous avons inclus dans le cadre de ce travail 716 patients après exclusion des patients ne répondant pas aux critères nécessaires pour le calcul du coût de prise en charge de leur cancer du sein métastatique.

Le détail des exclusions est le suivant (figure 3) :

- **Patients ayant eu une prise en charge hors centre :**
  - Patients avec au moins un séjour avec un acte de biopsie de métastase hors centre : exclusion de 51 patients
  - Patients avec au moins un séjour pour actes invasifs en rapport avec le traitement des métastases (vertébroplasties, cryoablations, embolisations, etc.) hors centre : exclusion de 13 patients
  - Patients avec au moins un séjour pour chimiothérapies/thérapies ciblées/immunothérapies injectables hors centre : exclusion de 56 patients
  - Patients avec au moins un séjour pour radiothérapie hors centre : exclusion de 35 patients
- **Patients avec cancer du sein bilatéral :** exclusion de 32 patients

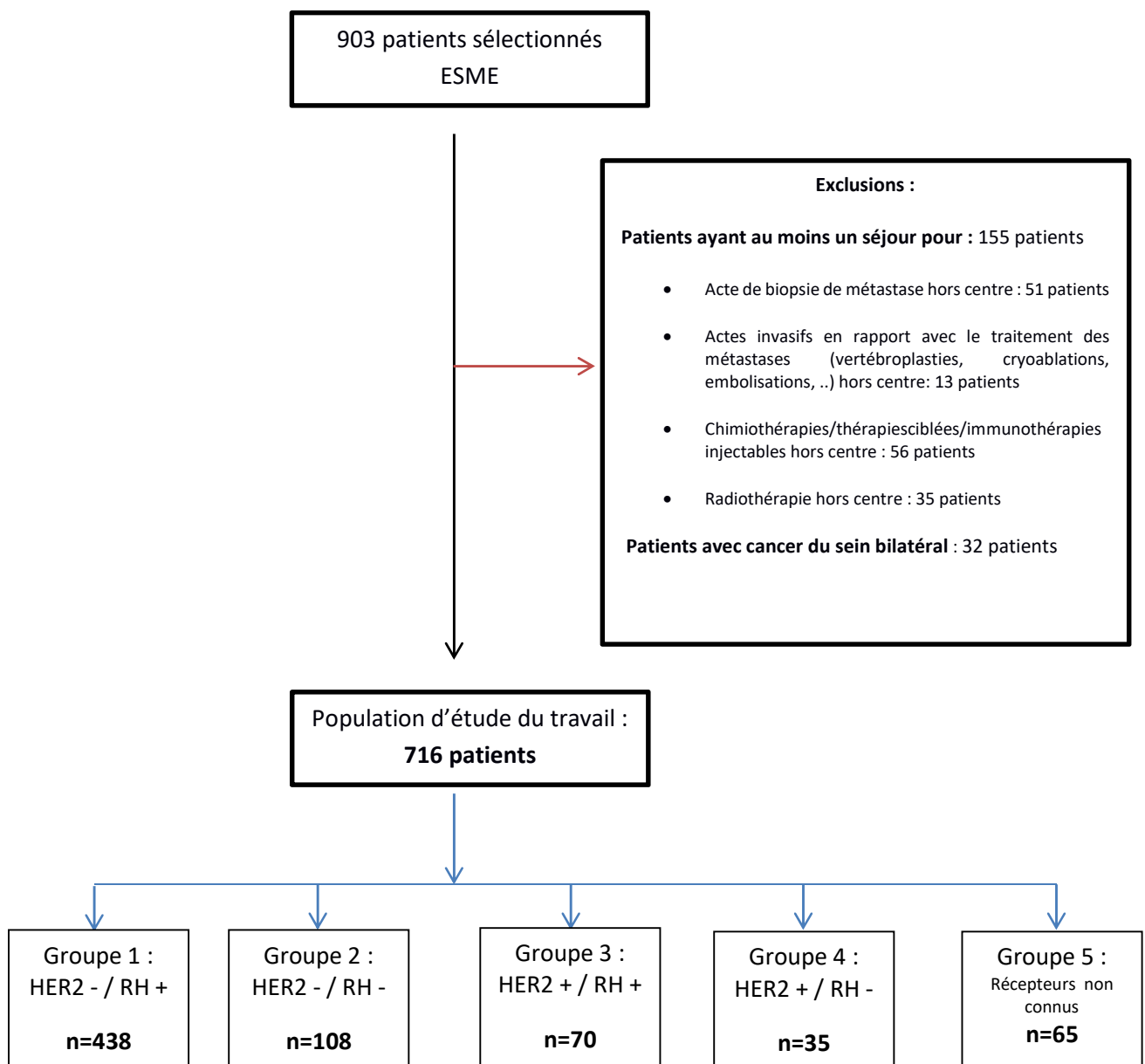


Figure 3 : Description de l'inclusion des patients

## Caractéristiques de la population d'étude

A partir de cette population d'étude de 716 patients, 5 groupes ont été formés en fonction du statut des récepteurs HER2 et récepteurs hormonaux et donc de la stratégie thérapeutique. La description de cette population est présentée dans les tableaux 3 et 4 ci-dessous.

Comme attendu, la population des patients était composée à 99,4% de femmes, avec seulement 4 hommes atteints d'un cancer du sein métastatique.

La médiane d'âge de la découverte de la tumeur initiale était de 54,8 ans, avec un écart inter quartile de 17,6 ans. Cette médiane d'âge s'étendait entre 53,8 ans pour le groupe 2 et 60,2 ans pour le groupe 3.

Concernant l'histologie initiale des tumeurs, la majorité était disponible suite à une biopsie (47,8%), une tumorectomie/mastectomie partielle (33,8%) ou après une mastectomie totale (16,1%). Il n'existait pas de différence statistiquement entre les groupes sur la pratique d'une mastectomie totale ; pour les autres actes d'histologie, la différence était significative entre les différents groupes.

Un curage axillaire a été réalisé chez 272 patients sur 716, soit 38%. On ne retrouvait pas de différence significative entre les groupes. Cette proportion de curage s'étendait entre 28,6% pour le groupe 4 et 45,7% pour le groupe 3.

Ces tumeurs étaient majoritairement des carcinomes canaux infiltrants (75,8%) et des carcinomes lobulaires infiltrant (33,8%). La différence entre de répartition de ces types histologiques était statistiquement significative entre les 5 groupes. Le groupe 3 (HER2+ et RH+) avaient le plus grand nombre de cancer de type CCI (91,4%) et le groupe 1 (HER2- et RH+) le plus grand nombre de type CLI (14,4%).

La tumeur était multicentrique pour 4,5% des patients, et le nombre de patients était statistiquement différent entre les différents groupes.

Les tumeurs étaient de grade histopronostique 2 pour 42,9% des patients et de grade 3 pour 30,3% des patients ; les différences entre les groupes étaient statistiquement significatives.

Concernant les traitements avant la maladie métastatique, on observe que la plupart des patients de la population avait bénéficié d'une radiothérapie (61,6%), notamment les patients des groupes 5 (68,8%) et 2 (63,9%). Une hormonothérapie était prescrite chez 52,4% des patients, avec bien évidemment un nombre de patients traités bien plus important pour les patients présentant des récepteurs hormonaux positifs ! On observe cependant que 16 patients ne présentant pas de récepteurs hormonaux ont reçu un traitement par hormonothérapie.

42,5% des patients avaient été traités par chimiothérapie ciblée ou thérapie ciblée injectable. 132 patients sur 716, soit 18,4%, avaient reçu une chimiothérapie par taxanes et 5,7% par Herceptin®. Les patients du groupes 2 et 4 étaient plus largement traités par ces thérapeutiques, en comparaison avec les patients ayant des récepteurs hormonaux négatifs.

Il est à signaler aussi que 8 patients ont reçu de l'Herceptin® alors même que les récepteurs HER2 étaient négatifs. En revanche, les chimiothérapies orales étaient très peu utilisées avant le stade métastatique (2,4% ).

La fréquence des patients qui rechutaient avant la découverte de la maladie métastatique était de 18,9% pour l'ensemble de la population étudiée, avec une valeur de p de 0,11, ce qui montre qu'il n'existe pas de différence significative entre les différents groupes. La fréquence de patients en rechute était comprise entre 11,4% pour le groupe 3 et 25,9% pour le groupe 2.



**Tableau3 : Description de la population d'étude en fonction des caractéristiques avant la découverte des métastases**

	Groupe 1 HER 2 -/RH +		Groupe 2 HER 2- /RH -		Groupe 3 HER 2 +/RH+		Groupe 4 HER 2+ /RH -		Groupe 5 Statut récepteur non connu		Total		p - value
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	N	%	
<b>Population</b>	438	61,2	108	15,1	70	9,8	35	4,9	65	9,1	716	100	
Femmes	435	99,3	108	100,0	70	100,0	35	100,0	64	98,5	712	99,4	-
<b>Age moyen au diagnostic initial de la tumeur</b>	55,4	-	55,5	-	58,0	-	57,1	-	58,4	-	56,0	-	0,62
<b>Age médian au diagnostic initial de la tumeur</b>	54,7	-	53,8	-	60,2	-	56,0	-	57,4	-	54,8	-	0,03
1 <sup>er</sup> quartile	45,8	-	44,3	-	47,1	-	48,0	-	47,7	-	46,4	-	-
3 <sup>ème</sup> quartile	63,2	-	64,0	-	66,5	-	88,0	-	67,3	-	64,0	-	-
Ecart interquartiles	17,4	-	19,7	-	19,3	-	39,9	-	19,7	-	17,6	-	-
<b>Mutation BRCA 1/2</b>	22	5,0	14	13,0	2	2,9	1	2,9	2	3,1	41	5,7	-
<b>Acte histologique avant le traitement de la métastase</b>													
Biopsie tumeur	214	48,9	56	51,9	34	48,6	24	68,6	14	21,9	342	47,8	<0,001
Tumorectomie/mastectomie partielle	147	33,6	37	34,3	22	31,4	5	14,3	31	48,4	242	33,8	0,02
Mastectomie totale	66	15,1	15	13,9	13	18,6	6	17,1	15	23,4	115	16,1	0,48
<b>Curage axillaire</b>													
oui	161	36,8	42	38,9	32	45,7	10	28,6	27	42,2	272	38,0	0,43
non	188	42,9	46	42,6	27	38,6	16	45,7	17	26,6	294	41,1	0,12
<b>Type histologique</b>													
Carcinome canalaire infiltrant (CCI)	329	75,1	86	79,6	64	91,4	30	85,7	34	53,1	543	75,8	<0,001
Carcinome lobulaire infiltrant (CLI)	63	14,4	11	10,2	2	2,9	2	5,7	5	7,8	83	11,6	0,03
Autres	15	3,4	9	8,3	2	2,9	1	2,9	13	20,3	40	5,6	<0,001
<b>Multicentrique</b>													
oui	21	4,8	6	5,6	4	5,7	0	0,0	1	1,6	32	4,5	-
non	164	37,4	52	48,1	32	45,7	16	45,7	16	25,0	280	39,1	0,02
<b>Grade histopronostique</b>													
1	41	9,4	0	0,0	1	1,4	0	0,0	5	7,8	47	6,6	-
2	218	49,8	30	27,8	31	44,3	14	40,0	14	21,9	307	42,9	<0,001
3	101	23,1	58	53,7	34	48,6	14	40,0	10	15,6	217	30,3	<0,001
<b>Traitement avant la maladie métastatique</b>													
Chimiothérapie ou thérapie ciblée injectable	177	40,4	62	57,4	31	44,3	19	54,3	15	23,4	304	42,5	<0,001
Taxanes	86	19,6	18	16,7	12	17,1	4	11,4	12	18,5	132	18,4	-
Herceptin®	3	0,7	5	4,6	20	28,6	13	37,1	0	0,0	41	5,7	-
Chimiothérapie ou thérapie ciblée orale	9	2,1	4	3,7	2	2,9	2	5,7	0,0	0,0	17	2,4	-
Radiothérapie	276	63,0	69	63,9	35	50,0	17	48,6	44,0	68,8	441	61,6	0,08
Hormonothérapie	286	65,3	16	14,8	32	45,7	5	14,3	36,0	56,3	375	52,4	<0,001
<b>Rechute avant la maladie métastatique</b>	82	18,7	28	25,9	8	11,4	8	22,9	9	14,1	135	18,9	0,11

**Tableau 4: Description de la population d'étude à partir de la découverte de la dissémination métastatique**

	Groupe 1 HER 2 -/RH +		Groupe 2 HER 2- /RH -		Groupe 3 HER 2 +/RH+		Groupe 4 HER 2+ /RH -		Groupe 5 Statut récepteur non connu		Total		p- value
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	N=	%	
<b>Population</b>	438	61,2	108	15,1	70	9,8	35	4,9	65	9,1	716	100	-
<b>Age moyen au diagnostic initial de la métastase</b>	62,6		58,2		60,9		59,9		72,0		63,0		0,02
<b>Age médian au diagnostic initial de la métastase</b>	63,8		59,0		63,1		57,5		74,5		63,2		0,03
1 <sup>er</sup> quartile	53,9		48,2		52,8		50,9		61,9		53,0		-
3 <sup>ème</sup> quartile	71,5		68,7		73		67,2		80,7		72,7		-
Ecart interquartile	17,6		20,5		20,2		16,4		18,7		19,7		-
<b>Mode de découverte</b>													
Examen systématique	220	50,2	54	50,0	37	52,9	22	62,9	24	36,9	357	49,9	<0,001
Symptôme	218	49,8	53	49,1	32	45,7	13	37,1	41	63,1	357	49,9	0,12
<b>Localisations métastatiques</b>													
Os	263	39,0	33	17,1	31	27,4	11	18,3	37	31,9	375	32,4	<0,001
Foie	107	15,9	36	18,7	28	24,8	17	28,3	21	18,1	209	18,1	0,04
Parenchyme pulmonaire	86	12,8	39	20,2	20	17,7	14	23,3	20	17,2	179	15,5	0,03
Ganglionnaire	86	12,8	37	19,2	15	13,3	9	15,0	16	13,8	163	14,1	0,26
Peau	49	7,3	18	9,3	2	1,8	2	3,3	8	6,9	79	6,8	-
Plèvre	47	7,0	12	6,2	8	7,1	2	3,3	7	6,0	76	6,6	-
Autres	29	4,3	10	5,2	4	3,5	3	5,0	7	6,0	53	4,6	-
Système nerveux central	7	1,0	8	4,1	5	4,4	2	3,3	0	0,0	22	1,9	-
<b>Acte pour histologie</b>													
Biopsie métastase	96	21,9	31	28,7	10	14,3	9	25,7	2	3,1	148	20,7	-
Biopsie de la tumeur	30	6,8	2	1,9	6	8,6	1	2,9	3	4,6	42	5,9	-
Cytoponction	9	2,1	2	1,9	0	0,0	0	0,0	2	3,1	13	1,8	-
Métastasectomie	10	2,3	1	0,9	0	0,0	1	2,9	0	0,0	12	1,7	-
Tumorectomie/mastectomie partielle	5	1,1	0	0,0	0	0,0	2	5,7	0	0,0	7	1,0	-
Mastectomie totale	7	1,6	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	7	1,0	-
<b>Type histologique</b>													
Carcinome canalaire infiltrant	68	15,5	19	17,6	8	11,4	5	14,3	2	3,1	102	14,2	-
Carcinome lobulaire infiltrant	20	4,6	3	2,8	0	0,0	0	0,0	0	0,0	23	3,2	-
autre	18	4,1	3	2,8	2	2,9	0	0,0	2	3,1	25	3,5	-
<b>Grade histopronostique</b>													
1	41	9,4	0	0,0	1	1,4	0	0,0	5	7,7	47	6,6	-
2	218	49,8	30	27,8	31	44,3	14	40,0	14	21,5	307	42,9	<0,001
3	101	23,1	58	53,7	34	48,6	14	40,0	10	15,4	217	30,3	<0,001
4	0	0,0	1	0,9	0	0,0	1	2,9	0	0,0	2	0,3	-

L'âge moyen de découverte de la métastase était de 58,2 ans pour le groupe 2 et de 72,0 ans pour le groupe 5.

L'âge médian des patients lors du diagnostic de la dissémination métastatique était de 63,2 ans, avec un écart interquartile de 19,7 années.

Les patients ayant la médiane d'âge la plus élevée étaient les patients du groupe 5 (74,5 ans, écart interquartile de 18,7 ans) ; la médiane d'âge la plus faible était de 57,5 ans pour les patients du groupe 4 avec un écart interquartile de 16,4 années.

La découverte de la maladie métastatique survenait lors d'un examen systématique ou lors de l'apparition d'un symptôme de façon équivalente (49,9%).

L'acte le plus souvent réalisé pour l'histologie de la métastase était une biopsie métastase (20,7%), une biopsie de la tumeur (5,9%), une cytoponction (1,8%) ou encore une métastasectomie.

Le type histologique prédominant de la métastase était le carcinome canalaire infiltrant pour 14,2% des patients. Seulement 3,2% des patients avaient un diagnostic histologique de carcinome lobulaire infiltrant au niveau de leur métastase.

Concernant la localisation métastatique, la localisation préférentielle des métastases était l'os pour 32,4% des patients. On retrouvait ensuite les localisations hépatiques (18,1%), pulmonaires (15,5%) et ganglionnaires (14,1%); la différence entre les groupes était significative.

## Données de suivi et de survie des patients

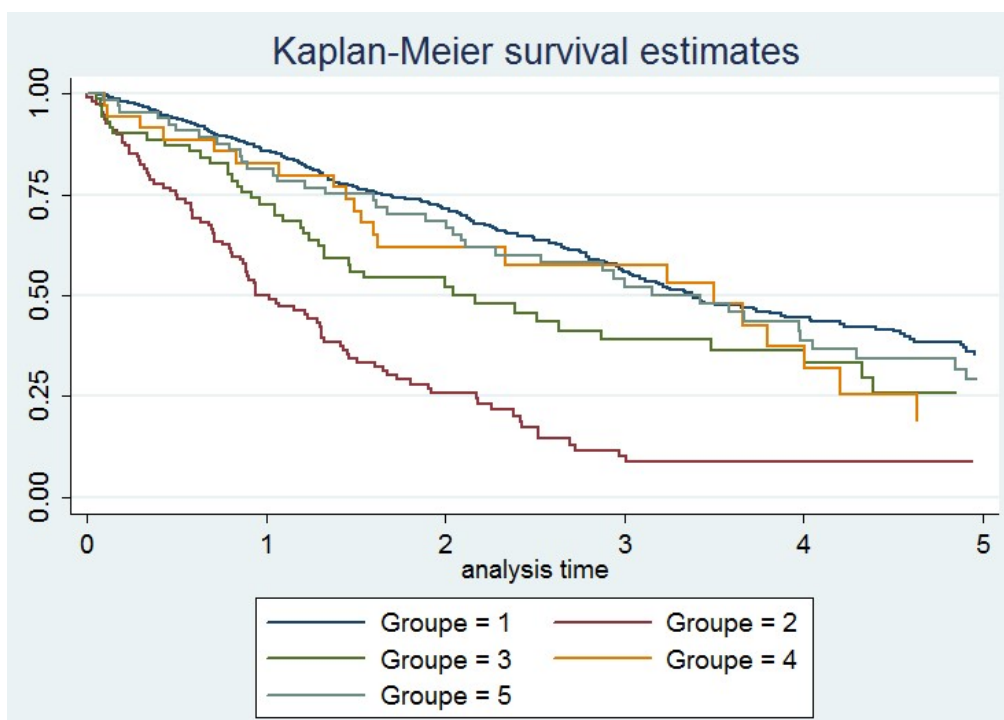
**Tableau 5 : données de suivi et de survie des 716 patients atteints d'un cancer du sein métastatique**

	Groupe 1 HER 2 -/RH +		Groupe 2 HER 2- /RH -		Groupe 3 HER 2 +/RH+		Groupe 4 HER 2+ /RH -		Groupe 5 Statut récepteur non connu		Total	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	N	%
Population	438		108		70		35		65		716	
Durée totale (en jours) entre la prise en charge des métastases et la date des dernières nouvelles ou le décès	409 688		49 994		52 604		30 098		67 277		609 661	
Durée moyenne (en mois) entre la prise en charge des métastases et la date des dernières nouvelles ou le décès	30,7		15,2		24,7		28,2		33,9		27,9	
Décès	215	49,1	89	82,4	42	60,0	22	62,9	39	60	407	56,8
Médiane de survie (années)	3,38		1,02		2,04		3,49		3,72			

Au cours de la période d'étude, 407 patients sur 716 (56,8%) étaient décédés.

Les patients du groupe 2, appartenant à la catégorie des triples négatifs, avait un taux de décès élevé (82,4 %), tandis que les patients ayant des récepteurs HER 2 négatifs et hormonaux positifs avaient un taux de décès de 49,1%.

La médiane de survie était très différente entre les groupes, allant de 1,02 années pour les patients triples négatifs à 3,72 années pour les patients du groupe 5.



**Figure 4 : courbe de survie des patients inclus dans notre étude**

Le test du log Rank affichait une p-value <0,001, ce qui indique que les délais de survie étaient significativement différents entre les groupes.

### **Descriptif des variables prises en compte pour le calcul des coûts**

La répartition des variables prises en compte pour le calcul des coûts est présentée par groupe dans le tableau 6.

**Tableau 6 : description des variables prises en compte dans le calcul des coûts du cancer du sein métastatique**

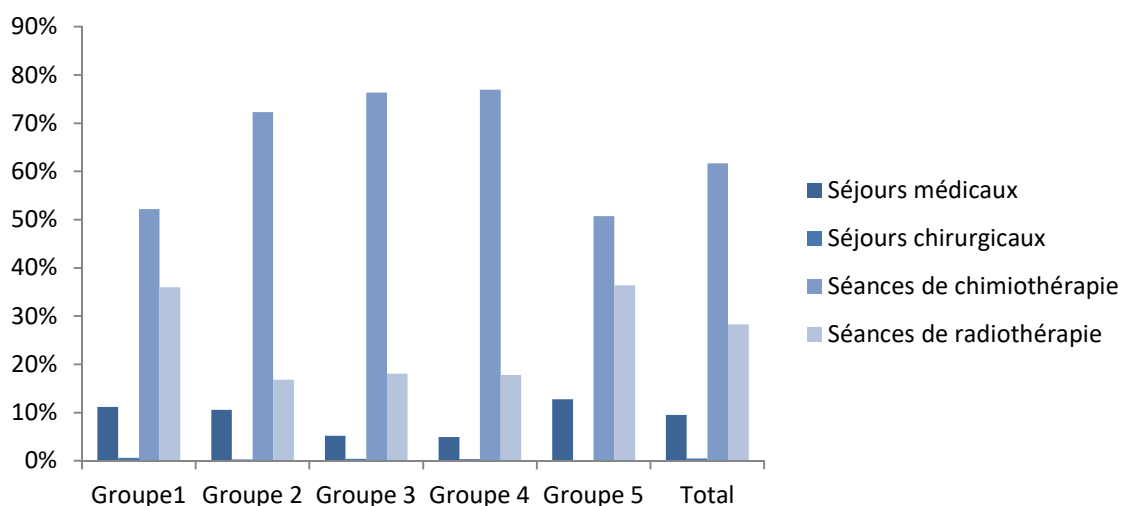
	Groupe 1 HER 2 -/RH +		Groupe 2 HER 2- /RH -		Groupe 3 HER 2 +/RH+		Groupe 4 HER 2+ /RH -		Groupe 5 Statut récepteur non connu		Total		P value
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	N	%	
Population totale	438	61,2	108	15,1	70	9,8	35	4,9	65	9,1	716	100	
<b>Patients ayant eu au moins un séjour</b>	<b>345</b>	<b>59,9</b>	<b>93</b>	<b>16,1</b>	<b>59</b>	<b>10,2</b>	<b>32</b>	<b>5,5</b>	<b>47</b>	<b>8,3</b>	<b>576</b>	<b>100,0</b>	<b>0,11</b>
<b>Séjours</b>	<b>5 862</b>	<b>51,8</b>	<b>1 592</b>	<b>14,1</b>	<b>1 994</b>	<b>17,6</b>	<b>1 158</b>	<b>10,2</b>	<b>712</b>	<b>6,3</b>	<b>11 318</b>	<b>100,0</b>	
Séances de chimiothérapie	3 060	52,2	1 151	72,3	1 522	76,3	891	76,9	361	50,7	6 985	61,7	
Séances de radiothérapie	2 109	35,9	268	16,8	361	18,1	206	17,8	259	36,3	3 203	28,3	
Séjours médicaux	655	11,2	168	10,5	103	5,1	57	4,9	91	12,8	1 074	9,5	
Séjours chirurgicaux	38	0,7	5	0,4	8	0,5	4	0,4	1	0,2	56	0,5	
<b>Patient ayant reçu au moins une MO</b>	<b>152</b>	<b>47,9</b>	<b>63</b>	<b>19,8</b>	<b>54</b>	<b>17,3</b>	<b>29</b>	<b>9,1</b>	<b>19</b>	<b>5,9</b>	<b>317</b>	<b>100,0</b>	
<b>Molécules onéreuses (nb d'UCD)</b>	<b>2 985</b>	<b>28,8</b>	<b>1 133</b>	<b>10,9</b>	<b>3 785</b>	<b>36,5</b>	<b>2 037</b>	<b>19,6</b>	<b>430</b>	<b>4,2</b>	<b>10 370</b>	<b>100,0</b>	
Trastuzumab HERCEPTIN®	297	9,9	3	0,3	3 488	92,2	1 796	88,2	187	43,5	5 771	55,7	
Bevacizumab AVASTIN®	1 397	46,8	511	45,1	120	3,2	78	3,8	120	27,9	2 226	21,5	
Docétaxel TAXOTERE®	370	12,4	85	7,5	111	2,9	72	3,5	40	9,3	680	6,5	
Eribuline HALAVEN®	275	9,2	148	13,1	15	0,4	0	0,0	10	2,3	448	4,3	
Doxorubicine CAELYX®	226	7,6	35	3,1	14	0,4	67	3,3	53	12,3	397	3,8	
<b>DMI (en nb de LPP)</b>	<b>81</b>	<b>76,6</b>	<b>4</b>	<b>3,7</b>	<b>7</b>	<b>6,6</b>	<b>6</b>	<b>5,6</b>	<b>8</b>	<b>7,5</b>	<b>106</b>	<b>100,0</b>	
<b>Patients traités par chimiothérapie orale</b>	<b>246</b>	<b>62,6</b>	<b>54</b>	<b>13,7</b>	<b>35</b>	<b>8,8</b>	<b>25</b>	<b>6,3</b>	<b>34</b>	<b>8,6</b>	<b>394</b>	<b>100,0</b>	<b>0,19</b>
<b>Nombre total de lignes initiées</b>	<b>370</b>	<b>60,4</b>	<b>81</b>	<b>13,2</b>	<b>61</b>	<b>9,9</b>	<b>46</b>	<b>7,5</b>	<b>56</b>	<b>9,1</b>	<b>612</b>	<b>100,0</b>	-
Capécitabine XELODA®	243	65,6	51	63,0	28	45,9	19	41,3	33	58,9	374	61,1	0,002
Vinorelbine NAVELBINE®	55	14,9	10	12,3	19	31,1	14	30,4	14	25,0	107	17,5	0,001
Everolimus AFINITOR®	38	10,3	2	2,5	0	0,0	1	2,2	4	7,1	45	7,4	-
Lapanitib TYVERB®	3	0,8	1	1,2	12	19,7	12	26,1	1	1,8	29	4,7	-
Méthotrexate	15	4,1	5	6,2	1	1,6	0	0,0	0	0,0	24	3,9	-
Cyclophosphamide ENDOXAN®	13	3,5	5	6,2	1	1,6	0	0,0	3	5,4	22	3,6	-
Etoposide CELLTOP®	3	0,8	7	8,6	0	0,0	0	0,0	1	1,8	11	1,8	-
<b>Patients traités par hormonothérapies</b>	<b>398</b>	<b>77,8</b>	<b>9</b>	<b>1,7</b>	<b>44</b>	<b>8,6</b>	<b>3</b>	<b>0,6</b>	<b>58</b>	<b>11,3</b>	<b>512</b>	<b>100,0</b>	-
<b>Nombre total de lignes initiées</b>	<b>821</b>	<b>80,2</b>	<b>11</b>	<b>1,1</b>	<b>66</b>	<b>6,5</b>	<b>3</b>	<b>0,3</b>	<b>122</b>	<b>11,9</b>	<b>1023</b>	<b>100,0</b>	-
letrozole FEMARA®	289	35,2	5	45,5	30	45,5	0	0,0	42	34,4	366	35,8	-
Fulvestrant FASLODEX®	158	19,2	2	18,2	5	7,6	1	33,3	24	19,7	190	18,6	-
tamoxifène NOVALDEX®	129	15,7	1	9,1	8	12,1	1	33,3	19	15,6	158	15,4	-
Exemestane AROMASINE®	122	14,9	1	9,1	8	12,1	0	0,0	18	14,8	149	14,6	-
Anastrozole ARIMIDEX®	42	5,1	1	9,1	8	12,1	1	33,3	11	9,0	63	6,16	-
Leucoproréline ENANTONE®	24	2,9	0	0,0	1	1,5	0	0,0	3	2,5	28	2,7	-
Triptoréline DECAPEPTYL®	23	2,8	0	0,0	2	3,0	0	0,0	0	0,0	25	2,4	-
Megestrol MEGACE®	16	1,9	0	0,0	0	0,0	0	0,0	3	2,5	19	1,9	-
Goséréline ZOLADEX®	11	1,3	0	0,0	4	6,1	0	0,0	1	0,8	16	1,6	-
NP	7	0,9	1	9,1	0	0,0	0	0,0	1	0,8	9	0,9	-

## Description des séjours

La figure 4 présente la fréquence de chaque type de séjour chez les patients qui avaient eu au moins un séjour à l'IB. Au total, 576 patients sur les 716 soit 80,4% ont eu au moins un séjour au cours de la période d'étude et notamment les patients des groupes 2 et 4 avec des fréquences respectivement de 86,1% et de 91,4%, et sans que cela soit statistiquement significatif.

Au total, 11 318 séjours ont été retrouvés, représentant en moyenne 19,6 séjours par patient. Le nombre de séjours par patient étaient plus élevé dans les groupes Her2 positif, avec plus de 33 séjours par patient au cours de la période d'étude.

Dans chacun des groupes, les séances de chimiothérapies représentaient la part la plus importante des séjours (61,7% du total) ; venaient ensuite les séances de radiothérapie (28,3%) puis les séjours médicaux (9,5%). Les séjours chirurgicaux représentaient 0,5% de l'ensemble des séjours.



**Figure 5 : répartition des différents types de séjours en fonction des groupes constitués**

Les groupes avec la fréquence la plus élevée de séjours pour chimiothérapie étaient les groupes Her2 positif, à savoir les groupes 3 et 4 ; pour la radiothérapie, il s'agissait des groupes 1 et 5 .

Le tableau 7 décrit une partie des actes effectués au cours de ces séjours, plus particulièrement les actes invasifs justifiant un séjour que pour les traitements oraux ou par injections sous cutanée qui sont facturés en externe et ne sont donc pas comptabilisés dans les coûts dans cette étude. Néanmoins, les données de l'étude ESME permettent une description fine de la prise en charge des cancers du sein métastatiques.

Deux catégories d'actes invasifs en rapport avec la métastase ont pu être recueillies dans cette population :

- Les traitements médicamenteux : les bisphosphonates intra veineux ou per os ou un traitement par dénosumab.

- Les actes invasifs entrant dans le cadre de la prise en charge des complications d'une métastase : vertébroplastie/cimentoplastie, radiofréquence, cryoablation.

Ainsi, 58% de la population a été traitée en complément par ces techniques. Plus de la moitié des patients étaient traités par biphosphonates IV ou PO.

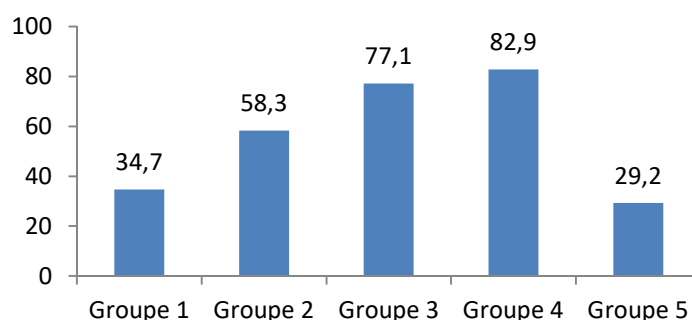
**Tableau 7 : actes et traitements médicamenteux en lien avec la prise en charge de la métastase**

	Groupe 1 HER 2 -/RH +		Groupe 2 HER 2- /RH -		Groupe 3 HER 2 +/RH+		Groupe 4 HER 2+ /RH -		Groupe 5 Statut récepteur non connu		Total		p value
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	N	%	
	<b>Population totale</b>	438		108		70		35		65		716	
Patient avec un acte et +	<b>260</b>	<b>72,6</b>	<b>25</b>	<b>6,9</b>	<b>27</b>	<b>7,5</b>	<b>13</b>	<b>3,6</b>	<b>33</b>	<b>9,2</b>	<b>358</b>	<b>100,0</b>	
<b>Type d'acte invasif/traitement</b>	<b>487</b>	<b>74,7</b>	<b>36</b>	<b>5,5</b>	<b>42</b>	<b>6,4</b>	<b>25</b>	<b>3,8</b>	<b>63</b>	<b>9,6</b>	<b>653</b>	<b>100,0</b>	-
Biphosphonates PO	168	34,5	6	16,7	10	23,8	5	20,0	29	46,0	218	33,4	0,01
Biphosphonates IV	128	26,3	18	50,0	17	40,5	6	24,0	17	27,0	186	28,5	0,01
XGEVA / Denosumab SC	101	20,7	7	19,4	6	14,3	3	12,0	6	9,5	123	18,8	0,19
Vertébroplastie / cimentoplastie	71	14,6	3	8,3	8	19,0	9	36,0	9	14,3	100	15,3	0,03
Radiofréquence/ cryoablation/ micro ondes	12	2,5	2	5,6	1	2,4	2	8,0	1	1,6	18	2,8	-
Autre chirurgie (PTH, ostéosynthèse,)	7	1,4	0	0,0	0	0,0	0	0,0	1	1,6	8	1,2	-

## Description du traitement par molécules onéreuses

Au total, près de 317 patients sur 716 (44,2%) avaient bénéficié d'au moins un traitement par molécule onéreuse.

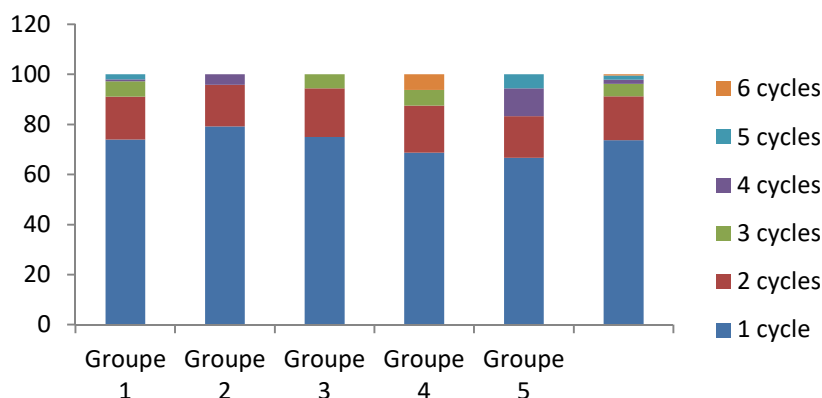
**Proportion de patients traités par molécules onéreuses par groupe**



**Figure 6 : répartition des fréquences de patients traités au moins par une molécule onéreuse**

Les patients du groupe 4 étaient traités à hauteur de 82,9 % par molécules onéreuses, et de 77,1% pour les patients du groupe 3 tandis que les patients du groupe 1 n'étaient que 34 % à être traités par ces mêmes molécules .

Parmi ces patients, Herceptin® était la plus prescrite et concernait 55,7% des prescriptions, suivie par Avastin®(21,5%) puis Taxotère® (6,5%). Chez les patients des groupes 3 et 4 possédant des récepteurs HER2 positifs, les prescriptions d’Herceptin concernaient respectivement 92,2% et 88,2% des prescriptions. Pour les patients des groupes 1 et 2 qui avaient des récepteurs HER2 négatifs, Avastin® représentait une grande partie des prescriptions avec respectivement 46,8% et 45,1%.



**Figure 7 : répartition des cycles de chimiothérapie pour le cancer du sein métastatique en fonction des groupes**

### Description du traitement par chimiothérapie orale

Certains patients étaient traités par chimiothérapie orale et parfois un même patient pouvait avoir bénéficié de thérapies orales différentes.

Dans cette population, 55 % des patients avaient été traités par une ou plusieurs lignes de chimiothérapies orales. Parmi les différents groupes, c’est le groupe 4 pour lequel un nombre important de patients a été traité par chimiothérapie orale (71,4% ), suivi par le groupe 1 (56,2%) puis par le groupe 5 avec 52,3% des patients traités. Dans les groupes 2 et 3, les patients se répartissaient de manière équitable entre patients traités par chimiothérapie ou non. Ces différences n’étaient toutefois pas significatives.

Concernant les patients traités, la molécule la plus utilisée pour le traitement du cancer du sein métastatique par chimiothérapie par voie orale était la capécitabine dans chacun des groupes, suivie de la vinorelbine et l’everolimus ( 7,4%).

Il est à noter que les patients des groupes 3 et 4 avaient principalement été traités par lapatinib.

### Description des traitements par hormonothérapie

Dans cette population d’étude, le nombre de patients traités était de 512 sur les 716, soit 71,5% de la population traitée par hormonothérapie.

L’indication de l’hormonothérapie étant les patients ayant des récepteurs hormonaux positifs, il est attendu de constater que les groupes 1 et 3 présentaient un nombre élevé de patients



traités (90,8% pour le groupe 1 et 62,9% pour le groupe 3). A noter que les patients du groupe 5 étaient également très souvent traités par hormonothérapie, à près de 89%.

En revanche, 8,3 % des patients du groupe 2 et 8,6% des patients du groupe 4 avaient été traités par hormonothérapie alors que leurs récepteurs hormonaux étaient négatifs.

## **Description des coûts par groupe**

Le tableau 8 présente l'ensemble des coûts médicaux pris en compte dans notre étude.

L'ensemble des coûts pour les 716 patients s'élevaient à 20 538 679 € au cours de la période d'étude, soit 28 685 € par patient. Les séjours constituaient le coût le plus élevé avec 7 237 323 euros, soit 35,2% des coûts totaux, suivis de près par les molécules onéreuses avec 6 995 504€ (34,1%). Les chimiothérapies orales représentaient toutefois 19,7% des coûts et les hormonothérapies 1,9%. La part des DMI était infime, avec « seulement » 10 512€.

Parmi les séjours, les séjours médicaux consomment le plus de ressources pour l'ensemble des patients étudiés, soit près de 3 110 028 euros (43%), suivis par les séances de chimiothérapie (40,6%).

La répartition de ces coûts différait entre les groupes.

Ainsi dans le groupe 1, celui générant 50,7% du coût total, la répartition est un peu différente puisque les coûts des chimiothérapies orales étaient plus élevés que les coûts des molécules onéreuses.

Dans les groupes 3 et 4, HER2 positif, les molécules onéreuses constituaient le principal poste de dépenses avec respectivement 2 121 478€ (55,6%) et 1 294 922€ (50,9%), les coûts des séjours ne venant qu'après.

Après ajustement sur le délai de suivi, le coût de prise en charge des cancers du sein métastatiques par patient et par an est de 12 338€. Cependant, il existe des différences importantes entre les groupes puisque le coût moyen global par patient et par année est plus important dans le groupe 4 avec 30 939€ par patient par an. Vient ensuite le groupe 3 avec 26 469€ par patient par an. Ces groupes, composés de patients avec des récepteurs HER2 positifs, avaient en commun d'avoir les dépenses les plus importantes en molécules onéreuses par rapport aux autres groupes.

**Tableaux 8: description de l'ensemble des coûts de la prise en charge des 716 patients au cours de la période d'étude et coût par patient en fonction des types de prise en charge**

	Groupe 1 HER 2 -/RH +		Groupe 2 HER 2- /RH -		Groupe 3 HER 2 +/RH+		Groupe 4 HER 2+ /RH -		Groupe 5 Statut récepteur non connu			Total						
	n	Coût par patient (en €)	Total des coûts (en €)	n	Coût par patient(en €)	Total des coûts (en €)	n	Coût par patient (en €)	Total des coûts (en €)	n	Coût par patient (en €)	Total des coûts (en €)	N	Coût par patient (en €)	Total des coûts (en €)			
<b>Séjours</b>	<b>345</b>	<b>10838</b>	<b>3738969</b>	<b>93</b>	<b>13185</b>	<b>1 226 219</b>	<b>59</b>	<b>18566</b>	<b>1 095 384</b>	<b>32</b>	<b>19730</b>	<b>631 353</b>	<b>47</b>	<b>11604</b>	<b>545 398</b>	<b>576</b>	<b>12 565</b>	<b>7 237 323</b>
médicaux	261	6521	1702047	44	13759	605 399	53	5862	310 666	26	6658	173 105	38	8390	318 811	422	7 370	3 110 028
chimiothérapie	217	5908	1282120	76	6711	510 018	53	11874	629 330	29	12879	373 489	22	6552	144 136	397	7 403	2 939 094
radiothérapie	150	3 899	569 285	20	3259	65 176	32	3747	119 908	15	3364	50 453	21	3854	80 931	238	3 722	885 754
chirurgicaux	34	5456	185 518	5	9125	45 625	5	7096	35 480	3	11435	34 304	1	1520	1 520	48	6 301	302 447
<b>Molécules onéreuses</b>	152	15 975	2 428 164	63	12 887	811 873	54	39 287	2 121 478	29	44 652	1 294 922	19	17 846	339 067	317	22 068	6 995 504
<b>Chimiothérapies orales</b>	246	10 176	2 503 264	54	3 683	198 863	35	13 547	474 145	25	24 027	600 670	34	8 164	277 566	394	10 291	4 054 508
<b>Hormonothérapie</b>	397	4 402	1 747 715	8	3 646	29 164	44	2 777	122 203	3	5 749	17 246	57	5 693	324 504	509	4 402	2 240 832
<b>isositifs médicaux implantables</b>			8492			312			581			503			624			10 512
<b>Total des coûts</b>	<b>438</b>	<b>23805</b>	<b>10426604</b>	<b>108</b>	<b>20985</b>	<b>2 266 431</b>	<b>70</b>	<b>54483</b>	<b>3 813 791</b>	<b>35</b>	<b>72706</b>	<b>2 544 694</b>	<b>65</b>	<b>22879</b>	<b>1 487 159</b>	<b>716</b>	<b>28685</b>	<b>20538679</b>
<b>Total des coûts par an</b>		<b>9305</b>			<b>16567</b>			<b>26469</b>			<b>30939</b>			<b>8099</b>			<b>12338</b>	

## Coût des chimiothérapies orales

La molécule dont le coût journalier était le plus important était Afinitor®, avec un coût de 116,70 euros par jour, suivi par Tyverb dont le coût de traitement journalier était de 82,85 euros (tableau 9).

**Tableau 9 : Coûts de traitement journaliers calculés pour les différents traitements par chimiothérapies orales**

Molécule	Coûts journaliers calculés
Everolimus - Afinitor®	116,70
Lapatinib - Tyverb®	82,85
Vinorelbine - Navelbine®	47,17
Capécitabine - Xeloda®	18,72
Etoposide - Celltop®	12,48
Méthotrexate	0,14
Cyclophosphamide - Endoxan®	0,12

La différence de coût de traitement pour ces différentes molécules était majeure, ce qui entraînait d'importantes variations du coût de la prise en charge des patients selon la molécule prescrite.

**Tableau 10 : Nombre et pourcentage de patientes traités par chimiothérapies orales et coûts moyens par patients traités et par groupe**

	Groupe 1 HER 2 -/RH + (n=438)		Groupe 2 HER 2- /RH – (n=108)		Groupe 3 HER 2 +/RH+ (n=70)		Groupe 4 HER 2+ /RH – (n=35)		Groupe 5 Statut récepteur non connu (n=65)		Total (N=716)	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	N	%
Nombre de patients traités	246	56,2	54	50,0	35	50,0	25	71,4	34	52,3	394	55,0
Coût total pour les patients traités	2 503 264	61,7	198 863	4,9	474 145	11,7	600 670	14,8	277 566	6,8	4 054 508	100
Coût moyen de la prise en charge par patient traité	10 176		3 683		13 547		24 027		8 164		10 291	

Pour cette population, l'ensemble des coûts de traitement par chimiothérapie orale représentait 4 054 508 euros.

Le calcul du coût moyen de la prise en charge par chimiothérapie orale a ensuite été calculé en fonction du nombre de patients traités puis de l'effectif total de chaque groupe.

Dans cette population, le coût moyen de traitement était de 10 291 euros par patient traité.

Le coût moyen de prise en charge par patient traité était largement supérieur dans le groupe 4 puisqu'il s'établissait à 24 027 euros, tandis que pour les patients du groupe 2, il s'établissait à 3 683 euros.

### Coût des hormonothérapies

Les coûts moyens journaliers estimés sur la période s'étendaient de 0,58 euros pour le tamoxifène à 18,89 euros pour le fulvestrant.

**Tableau 11 : Coûts journaliers moyens calculés par molécules sur la période d'étude**

Molécule	Coût journalier estimé
FASLODEX® Fulvestrant	18,89 €
ZOLADEX® Goséréline	5,20 €
ENANTONE® Leucoproréline	4,70 €
DECAPEPTYL® Triptoréline	4,61 €
FEMARA® Letrozole	4,11 €
ARIMIDEX® Anastrozole	3,48 €
AROMASINE® Exémestane	3,17 €
MEGACE® Megestrol	2,71 €
NOVALDEX® Tamoxifène	0,58 €

Au total, près de 509 patients ont eu une initiation de chimiothérapies au cours de la période d'étude, soit 71,1 %.

**Tableau 12 : Nombre et pourcentage de patients traités par hormonothérapie, et coûts moyens de prise en charge par patient traité et par groupe**

	Groupe 1 HER 2- /RH +		Groupe 2 HER 2- /RH -		Groupe 3 HER 2+ /RH+		Groupe 4 HER 2+ /RH -		Groupe 5 Statut récepteur non connu		Total	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	N	%
Population	438		108		70		35		65		716	
Nombre de patients traités	397	90,6	8	7,4	44	62,9	3	8,6	57	87,7	509	71,1
Coût total pour les patients traités (en €)	1 747 715		29 164		122 203		17 246		324 504		2 240 832	
Coût moyen de la prise en charge par patient traité (en €)	4 402		3 646		2 777		5 749		5 693		4 402	

Le coût total des traitements par hormonothérapie était de 2 240 832 euros. Le coût moyen de prise en charge par patient traité de chaque groupe était plus de 2 fois supérieur pour les patients du groupe 1 (4 402 euros par patient) en comparaison au groupe 3 (2 777 euros par patient). Etonnament, les coûts pour les patients ayant des récepteurs hormonaux négatifs des groupes 2 et 4 étaient aussi élevés avec 3646€ pour le groupe 2 et 5749€ pour le groupe 4, mais ne concernaient qu'un faible nombre de patients, 11 au total.

## **PARTIE 4 : DISCUSSION**

### **Rappel des principaux résultats**

Cette étude rétrospective observationnelle en vie réelle avait pour objectif d'étudier les coûts de prise en charge des cancers du sein métastatiques au cours de la période 2008-2015. Au total, 716 patients ont été inclus et répartis en 5 groupes en fonction du statut hormonal de la tumeur et de la stratégie thérapeutique.

Le coût moyen annuel de prise en charge d'un patient atteint d'un cancer du sein métastatique est de 12 338€ .

Les différences de coûts étaient notables entre les groupes, avec un coût global moyen de prise en charge qui était bien supérieur pour les patients ayant des récepteurs HER 2 positifs. Ainsi, les patients du groupe 3 et 4 dont le récepteur HER 2 était positif avaient un coût moyen par an global de prise en charge qui s'établissait respectivement à 26 409 euros et e 30 939 euros. En effet, ils étaient éligibles à des traitements par des molécules anti HER2 très onéreuses ce qui augmente les coûts de traitement.

Les patients des groupes 1 et 2, qui avaient des récepteurs HER 2 négatifs, avaient un coût moyen global de traitement de 9 305 euros pour le groupe 1 et de 16 567 euros pour le groupe 2. La différence entre ces 2 groupes s'explique par un nombre plus important de patients traités par chimiothérapie orale ainsi que par hormonothérapie pour le groupe 1.

### **Validité interne**

#### **Schéma d'étude**

Il s'agissait d'une étude observationnelle rétrospective dont les données ont été recueillies après la prise en charge des patients à partir de leur dossier médical disponible à l'IB.

L'avantage de cette étude est qu'il s'agit d'une étude en vie réelle des patientes atteintes d'un cancer du sein métastatique ; elle donne donc une vision plus fidèle de la prise en charge en France du coût du cancer du sein métastatique que d'autres études, portant sur une seule molécule (58).

Il convient de préciser que la prise en charge décrite dans ce travail concerne uniquement des patients de l'Institut Bergonié ; les résultats sont très probablement différents en fonction du CLCC dans lesquels sont pris en charge les patients. Malgré la publication de Recommandations de Pratiques Cliniques et les Référentiels de Bon Usage Hors GHS , la prise en charge des patients peut varier selon les équipes de sénologie et les pratiques constatées dans les CLCC comme dans d'autres établissements publics ou privés.

Toute extrapolation des résultats de cette étude à l'ensemble du territoire ou à d'autres établissements serait donc hasardeuse.

## **Population d'étude**

La population d'ESME est représentative de la population prise en charge à l'Institut Bergonié pour le cancer du sein métastatique. En effet, de multiples sources ont été utilisées (PMSI, bases pharmacie, enquête permanente cancer, base des RCP, bases de certains oncologues) afin d'être le plus exhaustif possible. Cependant, nous ne pouvons pas exclure un biais de sélection pour avoir exclu les patients ayant eu une prise en charge à l'extérieur de l'IB, faute de disposer de données de coût de prise en charge dans les établissements extérieurs. L'extrapolation des données de coût peut donc être difficile car les coûts de prise en charge pour l'assurance maladie peuvent s'avérer très différents, notamment pour les patients pris en charge dans un établissement privé, pour radiothérapie notamment.

Par ailleurs, nous avons décidé d'exclure les patients ayant un cancer du sein bilatéral (32 patients). Nous avons en effet estimé que ces patients pouvaient avoir bénéficié d'une prise en charge différente de celle d'un cancer du sein unilatéral, réquerant un nombre plus important de séances de radiothérapies par exemple.

Après discussion avec un sénologue, il apparaît en effet que la prise en charge de la maladie métastatique n'est pas fonction de la localisation initiale, bilatérale ou unilatérale.

D'autre part, la constitution des groupes répondait au besoin de connaître les coûts par type de stratégie thérapeutique, et notre principale hypothèse portait sur la différence entre marqueurs tumoraux, influençant la stratégie médicamenteuse essentiellement. La répartition des patients dans les différents groupes est d'ailleurs assez représentative de ce qui est rapporté dans la littérature, comme la fréquence des patients triples négatifs par exemple.

Nous n'avons pas pris en compte d'autres données qui auraient pu également influencer la stratégie thérapeutique comme le type de cancer, sa localisation, son caractère inflammatoire, la localisation des métastases, etc. Il aurait aussi été intéressant d'analyser les coûts en fonction du suivi des Recommandations de Pratiques Cliniques afin de savoir si cela les influençait. Cela n'a pas pu être étudié ici et pourrait faire l'objet d'une description dans une étude ultérieure.

Concernant la population à l'étude, il est à souligner sa taille (N = 716). Cette taille est en partie liée à la longue période de sélection, qui s'étendait sur 6 ans, entre le 1er janvier 2008 et le 31 décembre 2013.

## **Recueil de données**

La méthode de recueil des données consistait à retourner au DPI de l'Institut Bergonié par l'intermédiaire d'une attachée de recherche clinique afin de saisir les différentes variables à renseigner dans cette base, permettant de disposer d'une base de grande . Un autre aspect intéressant de l'étude est que nous disposions de données précises concernant les traitements

par chimiothérapie orale ainsi que par hormonothérapie, avec la molécule utilisée et les différentes lignes de traitements. De plus, de nombreux contrôles qualité par tirage au sort aléatoire effectués par des personnes extérieures à l'IB ont permis de s'assurer de la qualité et de la véracité des données recueillies et saisies.

En ce qui concerne les coûts, le point de vue adopté dans ce travail était celui de l'Assurance maladie, puisqu'elle prenait en charge à 100 % l'ensemble des soins de ces patients, aussi bien le tarif des séjours à l'IB que la prise en charge du coût des traitements médicamenteux et des DMI. Nous avons d'ailleurs pu retrouver grâce au PMSI la totalité des séjours de patients inclus ainsi que le tarif des GHS de l'époque et le prix des molécules onéreuses administrées durant cette période.

De plus, une des forces de cette étude est d'avoir pris en compte le coût des chimiothérapies orales et des hormonothérapies. Dans l'analyse de la littérature, ces coûts sont rarement décrits car le plus souvent dispensés en ville. Etant donné l'importance de ces traitements dans la prise en charge des cancers du sein métastatiques, il nous a semblé primordial si ce n'est de les recueillir, de tout au moins les évaluer.

Concernant l'hormonothérapie et les chimiothérapies orales, nous nous sommes appuyés sur les RCP de ces molécules afin d'obtenir une posologie moyenne. En prenant le prix des boîtes de médicaments contenant le plus de comprimés, nous avons pu calculer un coût journalier. Un des biais de ce calcul réside dans le fait que du fait des réinscriptions et réévaluations de ces molécules par la Commission de transparence, le prix des médicaments a évolué à la hausse ou à la baisse au cours de la période d'étude. Ainsi, c'est la moyenne du prix (paru au Journal Officiel au cours de la période étudiée) des conditionnements contenant le plus de comprimés qui a servi au calcul du coût journalier. De ce fait, les prix calculés ne correspondent pas exactement au prix de ces molécules mais à la moyenne des prix des conditionnements sur la période.

Un autre biais réside dans le fait que les calculs sont basés sur le conditionnement du médicament ayant le plus gros dosage et le plus grand nombre de comprimés, alors qu'il existait entre 1 et 3 packagings différents pour chaque molécule. Afin d'uniformiser les calculs, nous avons utilisé les boîtes avec les plus forts dosages, conformément aux méthodes de calcul des pharmaciens de l'Institut Bergonié. Ceci ne correspond pas exactement aux conditions de vie réelles, puisque le pharmacien d'officine est libre de dispenser au patient une boîte de médicament avec un plus petit nombre de comprimés. Ces pratiques peuvent beaucoup varier d'une pharmacie à une autre.

Enfin, bien que la majorité (et les plus importants) des coûts médicaux aient été pris en compte dans cette étude, certains coûts médicaux directs n'ont pas pu être évalués. Il s'agit de toutes les prises en charges réalisées en externe comme les consultations réalisées à l'Institut Bergonié et à l'extérieur ainsi que tous les examens, notamment d'imagerie médicale. Il est

en effet difficile de recueillir ces données et seule une étude prospective aurait pu permettre de prendre en compte de manière exhaustive ces coûts. Les résultats sont donc sous-estimés.

Par ailleurs, les coûts non médicaux directs comme le transport et les coûts indirects liés à la perte de productivité du patient du fait d'arrêts de travail et du versement du salaire par l'Assurance Maladie n'ont pas été évalués ; les données n'étaient pas disponibles, sous estimant là aussi les coûts de prise en charge de ces cancers. Certaines études avaient estimés ces coûts indirects, qui représentent jusqu'à 40% du coût total sociétal (57bis).

## **Validité externe**

Une étude observationnelle réalisée en 2009 étudiait les coûts de prise en charge du cancer du sein métastatique chez 131 patients identifiés entre mai 1999 et juillet 2003 grâce aux données de prescriptions de la pharmacie (58). Deux groupes étaient constitués. Un groupe de 41 patients avec un statut HER2 + dont le traitement était Herceptin® associé au paclitaxel en première ligne ou en troisième ligne en monothérapie, selon les recommandations de l'AMM. Un second groupe de 90 patients traités par Heceptin®, sans que les recommandations de l'AMM ne soient suivies : statut HER2 négatif, absence de traitement au préalable par antracyclines sans qu'il existe de contre indications, Herceptin® en première ou seconde ligne en monothérapie. La médiane de survie était de 18,6 mois, avec un taux de réponse de 70,3% à 1 ans. Les coûts pris en charge dans l'étude étaient ceux de l'Herceptin®, des hospitalisations, des molécules onéreuses, des soins à domicile et de la radiothérapie. Un coût de prise en charge jusqu'au décès ou la fin de l'étude était calculé : pour le groupe 1, le coût était de 54 975 € et pour les patients du groupe 2 de 44 186 € (soit un coût moyen de 47 832 euros ). Le coût du trastuzumab représentait 44% du coût global et les autres molécules onéreuses 12,6%. La différence de coûts entre les deux groupes provenait d'un coût plus important des molécules onéreuses dans le groupe 1. Le choix de la chimiothérapie avait conduit à placer ces patientes dans le groupe 2, les cliniciens ayant associé un traitement par docétaxel ou vinorelbine à l'Herceptin®.

Une autre étude multicentrique rétrospective publiée en 2013 évaluait le coût de la prise en charge de 218 patients atteints d'un cancer du sein HER2+ avec métastases cérébrales dont le diagnostic avait été posé entre janvier 2006 et décembre 2008.

Les coûts pris en compte étaient ceux d'hospitalisation, de séjours chirurgicaux, de radiothérapie ainsi que les coûts de molécules onéreuses (trastuzumab ou lapinitib) en 2007. Les auteurs concluaient à un coût total de 35 735 € par patient au cours de la première année et de 28 939 € la seconde année. Le coût annuel ne différait pas entre les patients dont le premier site métastatique était une localisation cérébrale versus ceux qui avaient une autre localisation métastatique avant la localisation cérébrale (37 284 € contre 35 246, p= 0,73). Les coûts attribués aux hospitalisations étaient similaires à ceux attribués aux molécules onéreuses : 18 135 € par patient pour les hospitalisations contre 17 599 € pour les molécules onéreuses après un an de suivi, sans qu'il y ait de différence significative (ce qui correspondait



à 50,8% et 49,2% du total). Les coûts d'hospitalisation se décomposaient entre séjours médicaux et de soins palliatifs (55%), chimiothérapie (35%) et radiothérapie (10%).

Une étude française a retrouvé un coût annuel de 29 995 € pour des patients atteints d'un cancer du sein métastatique avec métastases cérébrales et statut HER2 positif (61).

Une étude rétrospective menée en France portant sur 47 patients avec un cancer du sein métastatique HER2 positif établit un coût moyen par patient la première année de 39 607 € pour les patientes traitées par trastuzumab, du diagnostic de maladie métastatique jusqu'à la première progression (62).

Une autre étude monocentrique, rétrospective, observationnelle, portant sur 131 patients avec un cancer du sein métastatique HER2+ ayant reçu du trastuzumab rapporte un coût annuel de 47 832 €, principalement dû au trastuzumab (44%) et aux hospitalisations (41%).

En Suède, une étude de 2009 évaluait les coûts de prise en charge du cancer du sein métastatique en tenant compte du coût des hospitalisations, des traitements, des molécules onéreuses et des soins palliatifs chez 53 patients. Le coût global était de 93 700€ par patiente, et les hospitalisations et molécules onéreuses représentaient le coût le plus important : les patients HER2 positif avaient un coût moyen de prise en charge de 123 300 €, et les triples négatives un coût de 70 600 €, montrant le coût très important des molécules onéreuses.

Une étude menée aux USA sur les coûts directs de patients atteints d'un cancer du sein avec métastases cérébrales montrait un coût moyen de prise en charge de 50 898 € à 6 mois, et de 84 681 € à 1 an, en incluant les coûts d'hospitalisation, de traitement, de visite et de soins à domicile. Cette étude mettait en évidence que le coût annuel augmentait en fonction du stade du cancer du sein (63).

Toutefois, certains auteurs s'accordent à penser que les analyses portant sur des bases de données nationales de patients sont certes plus rapides à mener mais sont moins puissantes pour comparer des sous - groupes de populations et pour établir les coûts au niveau individuel. Les études de cohorte semblent plus appropriées pour donner plus d'informations au niveau individuel et permettent de connaître les schémas de traitement de manière plus fine et précise.

De plus, ces études donnent des coûts en lien avec la survie des patients et apportent plus de données cliniques.

Toutefois, les études rétrospectives peuvent montrer certaines limites, notamment au niveau du recrutement des patients via leur sélection initiale par différentes sources. La sélection par plusieurs sources selon les systèmes d'information peut être intéressante afin d'assurer une sélection la plus exhaustive possible. De plus, les prises en charge à l'extérieur de l'établissement peuvent être un facteur tendant à sous estimer les coûts (séances de radiothérapie et chimiothérapie par exemple).

## **Conclusion :**

Le coût moyen annuel de prise en charge d'un patient atteint d'un cancer du sein métastatique est de 12 338€ à l'Institut Bergonié sur la période étudiée.

Les différences de coûts étaient notables entre les groupes avec un coût global moyen de prise en charge bien supérieur pour les patients ayant des récepteurs HER 2 positifs. Ainsi les patients du groupe 3 et 4 dont le récepteur HER 2 était positif avaient un coût moyen par an global de prise en charge qui s'établissait respectivement à 26 409 euros et 30 939 euros. En effet, ces patients étaient éligibles à des traitements par des molécules anti HER2 très onéreuses, ce qui augmentait les coûts de traitement.

Les patients des groupes 1 et 2, qui avaient des récepteurs HER 2 négatifs, avaient un coût moyen global de traitement de 9 305 euros pour le groupe 1 et de 16 567 euros pour le groupe 2. La différence entre ces 2 groupes s'explique par un nombre plus important de patients traités par chimiothérapie orale et par hormonothérapie dans le groupe 1.

Les résultats du coût de la prise en charge dans notre étude sont du même ordre de grandeur que dans certaines études françaises, avec un coût de prise en charge de 26 409 euros et de 30 939 euros par an pour les patients HER2 positif.

Cependant, les coûts pris en compte, la méthode de calcul ainsi que les caractéristiques de la population peuvent expliquer les différences de résultat avec d'autres études menées au plan national.

La comparaison avec d'autres études de coûts de prise en charge menées dans d'autres pays révèle que les coûts d'hospitalisation, la méthode de calcul, les caractéristiques de la population prise en charge et les variations du coût des traitements peuvent beaucoup différer en fonction des systèmes de santé, notamment sur le prix des molécules onéreuses.

## BIBLIOGRAPHIE

1. Cancer du sein [Internet]. Ligue contre le cancer. [cité 16 juin 2016]. Disponible sur: <https://www.ligue-cancer.net/localisation/sein>.
2. Binder-Foucard F, Belot A, Delafosse P, Remontet L, Woronoff A, Bossard N. Estimation nationale de l'incidence et de la mortalité par cancer en France entre 1980 et 2012. Partie 1 - Tumeurs solides. Saint-Maurice (Fra): Institut de veille sanitaire; 2013, 122 p.
3. Daubisse-Marliac L, Delafosse P, Boitard JB, Poncet F, Grosclaude P, Colonna M. Breast cancer incidence and time trend in France from 1990 to 2007: a population-based study from two French cancer registries. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol ESMO*. févr 2011;22(2):329-34.
4. Weedon-Fekjær H, Bakken K, Vatten LJ, Tretli S. Understanding recent trends in incidence of invasive breast cancer in Norway: age-period-cohort analysis based on registry data on mammography screening and hormone treatment use. *BMJ*. 2012;344:e299.
5. Gorza M, Salines E, Bloch J. Dépistage organisé du cancer du sein - Évaluation épidémiologique - Données 2005. Saint-Maurice (Fra): Institut de veille sanitaire; 2008 p. 366.
6. Yankaskas BC, Klabunde CN, Ancelle-Park R, Renner G, Wang H, Fracheboud J, et al. International comparison of performance measures for screening mammography: can it be done? *J Med Screen*. 2004;11(4):187-93.
7. Wolpert N, Warner E, Seminsky MF, Futreal A, Narod SA. Prevalence of BRCA1 and BRCA2 mutations in male breast cancer patients in Canada. *Clin Breast Cancer*. avr 2000;1(1):57-63-65.
8. Kelsey JL, Bernstein L. Epidemiology and prevention of breast cancer. *Annu Rev Public Health*. 1996;17:47-67.
9. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Breast cancer and hormone replacement therapy: collaborative reanalysis of data from 51 epidemiological studies of 52,705 women with breast cancer and 108,411 women without breast cancer. *Lancet*. 11 oct 1997;350(9084):1047-59.
10. Nkondjock A, Ghadirian P. Risk factors and risk reduction of breast cancer. *Médecine Sci MS*. févr 2005;21(2):175-80.
11. World Cancer Research Fund. Food, Nutrition, and the Prevention of Cancer: A Global Perspective. 1st edition. Washington, D.C.: American Institute for Cancer Research; 1997. 670 p.
12. Beral V, Million Women Study Collaborators. Breast cancer and hormone-replacement therapy in the Million Women Study. *Lancet Lond Engl*. 9 août 2003;362(9382):419-27.

13. Layde PM, Webster LA, Baughman AL, Wingo PA, Rubin GL, Ory HW. The independent associations of parity, age at first full term pregnancy, and duration of breastfeeding with the risk of breast cancer. Cancer and Steroid Hormone Study Group. *J Clin Epidemiol.* 1989;42(10):963-73.
14. Hinkula M, Pukkala E, Kyyrönen P, Kauppila A. Grand multiparity and the risk of breast cancer: population-based study in Finland. *Cancer Causes Control CCC.* août 2001;12(6):491-500.
15. Russo J, Hu YF, Yang X, Russo IH. Developmental, cellular, and molecular basis of human breast cancer. *J Natl Cancer Inst Monogr.* 2000;(27):17-37.
16. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Breast cancer and breastfeeding: collaborative reanalysis of individual data from 47 epidemiological studies in 30 countries, including 50302 women with breast cancer and 96973 women without the disease. *Lancet Lond Engl.* 20 juill 2002;360(9328):187-95.
17. Lostumbo L, Carbine NE, Wallace J. Prophylactic mastectomy for the prevention of breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010;(11):CD002748.
18. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Familial breast cancer: collaborative reanalysis of individual data from 52 epidemiological studies including 58,209 women with breast cancer and 101,986 women without the disease. *Lancet Lond Engl.* 27 oct 2001;358(9291):1389-99.
19. Ford D, Easton DF, Stratton M, Narod S, Goldgar D, Devilee P, et al. Genetic heterogeneity and penetrance analysis of the BRCA1 and BRCA2 genes in breast cancer families. The Breast Cancer Linkage Consortium. *Am J Hum Genet.* mars 1998;62(3):676-89.
20. Key TJ, Verkasalo PK, Banks E. Epidemiology of breast cancer. *Lancet Oncol.* mars 2001;2(3):133-40.
21. Kirschner MA, Samojlik E, Drejka M, Szmal E, Schneider G, Ertel N. Androgen-estrogen metabolism in women with upper body versus lower body obesity. *J Clin Endocrinol Metab.* févr 1990;70(2):473-9.
22. Haute Autorité de Santé, Institut National du Cancer. La prise en charge du cancer du sein. [Internet]. 2010 juin [cité 16 oct 2016]. (ALD). Report No.: 30. Disponible sur: [http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c\\_927251/fr/ald-n-30-cancer-du-sein](http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_927251/fr/ald-n-30-cancer-du-sein)
23. Armstrong K, Handorf EA, Chen J, Bristol Demeter MN. Breast cancer risk prediction and mammography biopsy decisions: a model-based study. *Am J Prev Med.* janv 2013;44(1):15-22.
24. Weinberg RA. *The Biology of Cancer.* 2nd edition. New York: Garland Science; 2007. 876 p.
25. Saglier J, Beuzeboc P, Pommeyrol A, Toledano A. *Cancer du sein: questions et réponses au quotidien.* Masson; 2009. 194 p.

26. Wolmark N, Wang J, Mamounas E, Bryant J, Fisher B. Preoperative chemotherapy in patients with operable breast cancer: nine-year results from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-18. *J Natl Cancer Inst Monogr.* 2001;(30):96-102.
27. Ruitkamp J, Ernst MF. The role of surgery in metastatic breast cancer. *Eur J Cancer Oxf Engl* 1990. sept 2011;47 Suppl 3:S6-22.
28. Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation en Santé. La technique du ganglion sentinelle dans le cancer du sein [Internet]. 2002 oct [cité 16 oct 2016] p. 10. Disponible sur: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1297958903001322>
29. Zurrida S, Morabito A, Galimberti V, Luini A, Greco M, Bartoli C, et al. Importance of the level of axillary involvement in relation to traditional variables in the prognosis of breast cancer. *Int J Oncol.* sept 1999;15(3):475-80.
30. Van de Steene J, Soete G, Storme G. Adjuvant radiotherapy for breast cancer significantly improves overall survival: the missing link. *Radiother Oncol J Eur Soc Ther Radiol Oncol.* juin 2000;55(3):263-72.
31. Sommer S, Fuqua SA. Estrogen receptor and breast cancer. *Semin Cancer Biol.* oct 2001;11(5):339-52.
32. Huiart L, Bardou V-J, Puig B, Maraninchi D. Improvement in breast cancer survival between 1975 and 2003 in a cohort of 5722 women. *Bull Cancer (Paris).* avr 2006;93(4):391-9.
33. Osborne CK. Tamoxifen in the treatment of breast cancer. *N Engl J Med.* 26 nov 1998;339(22):1609-18.
34. Mauriac L, Keshaviah A, Debled M, Mouridsen H, Forbes JF, Thürlimann B, et al. Predictors of early relapse in postmenopausal women with hormone receptor-positive breast cancer in the BIG 1-98 trial. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol ESMO.* mai 2007;18(5):859-67.
35. Mauri D, Pavlidis N, Polyzos NP, Ioannidis JPA. Survival with aromatase inhibitors and inactivators versus standard hormonal therapy in advanced breast cancer: meta-analysis. *J Natl Cancer Inst.* 20 sept 2006;98(18):1285-91.
- 35bis. Haute Autorité de santé – INCA. Guide affection lognue durée. Cancer du sein. 2010
36. Vogel CL, Cobleigh MA, Tripathy D, Gutheil JC, Harris LN, Fehrenbacher L, et al. Efficacy and safety of trastuzumab as a single agent in first-line treatment of HER2-overexpressing metastatic breast cancer. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 1 févr 2002;20(3):719-26.
37. Seidman AD, Berry D, Cirrincione C, Harris L, Muss H, Marcom PK, et al. Randomized phase III trial of weekly compared with every-3-weeks paclitaxel for metastatic breast cancer, with trastuzumab for all HER-2 overexpressors and random assignment to trastuzumab or not in HER-2 nonoverexpressors: final results of Cancer and Leukemia Group B protocol 9840. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 1 avr 2008;26(10):1642-9.

38. Yarden Y, Sliwkowski MX. Untangling the ErbB signalling network. *Nat Rev Mol Cell Biol.* févr 2001;2(2):127-37.
39. Romond EH, Perez EA, Bryant J, Suman VJ, Geyer CE, Davidson NE, et al. Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med.* 20 oct 2005;353(16):1673-84.
40. Scully OJ, Bay B-H, Yip G, Yu Y. Breast cancer metastasis. *Cancer Genomics Proteomics.* oct 2012;9(5):311-20.
41. Weigelt B, Peterse JL, van 't Veer LJ. Breast cancer metastasis: markers and models. *Nat Rev Cancer.* août 2005;5(8):591-602.
42. Greenberg PA, Hortobagyi GN, Smith TL, Ziegler LD, Frye DK, Buzdar AU. Long-term follow-up of patients with complete remission following combination chemotherapy for metastatic breast cancer. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* août 1996;14(8):2197-205.
43. Stockler M, Wilcken NR, Ghersi D, Simes RJ. Systematic reviews of chemotherapy and endocrine therapy in metastatic breast cancer. *Cancer Treat Rev.* juin 2000;26(3):151-68.
44. Gennari A, Conte P, Rosso R, Orlandini C, Bruzzi P. Survival of metastatic breast carcinoma patients over a 20-year period: a retrospective analysis based on individual patient data from six consecutive studies. *Cancer.* 15 oct 2005;104(8):1742-50.
45. Niwińska A, Murawska M, Pogoda K. Breast cancer brain metastases: differences in survival depending on biological subtype, RPA RTOG prognostic class and systemic treatment after whole-brain radiotherapy (WBRT). *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol ESMO.* mai 2010;21(5):942-8.
46. Aebi S, Davidson T, Gruber G, Cardoso F, ESMO Guidelines Working Group. Primary breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol ESMO.* sept 2011;22 Suppl 6:vi12-24.
47. Gligorov J. Trastuzumab après progression chez les patientes HER2+ ayant un cancer du sein avancé : résultats de l'étude GBG-26/BIG 03-05. *Lett Cancérologie.* juin 2009;XVIII(6).
48. Haute Autorité de Santé - Commission de la Transparence. Synthèse d'avis TYVERB. 2008.
49. Willett CG, Boucher Y, di Tomaso E, Duda DG, Munn LL, Tong RT, et al. Direct evidence that the VEGF-specific antibody bevacizumab has antivascular effects in human rectal cancer. *Nat Med.* févr 2004;10(2):145-7.
50. Haute Autorité de Santé - Commission de la Transparence. Synthèse d'avis AVASTIN. 2011 mai.
51. Réseau de Cancérologie d'Aquitaine. Référentiel régional. Prise en charge des cancers du sein non métastatiques. 2011 sept.
52. Loi n° 2003-1199 du 18 décembre 2003 de financement de la sécurité sociale pour 2004.

53. Direction de la sécurité sociale. Rapport à la Commission des comptes de la Sécurité sociale. Résultats 2012, prévisions 2013. 2013 juin.
54. Insee. Santé - Dépenses de santé [Internet]. 2014 [cité 16 oct 2016]. Disponible sur: [http://www.insee.fr/fr/themes/document.asp?ref\\_id=T16F093](http://www.insee.fr/fr/themes/document.asp?ref_id=T16F093)
55. Médicament et maîtrise des dépenses de santé [Internet]. 2014 [cité 16 oct 2016]. Disponible sur: <http://www.vie-publique.fr/politiques-publiques/politique-medicament/maitrise-depenses-sante/>
56. Lidgren M, Wilking N, Jönsson B, Rehnberg C. Resource use and costs associated with different states of breast cancer. *Int J Technol Assess Health Care*. 2007;23(2):223-31. La lettre du cancérologue – volume IX – février 2000
57. La lettre du cancérologue – Volume IX – février 2000
- 57bis. Dahlberg L, Lundkvist J, Lindman H: Health care costs for treatment of disseminated breast cancer. *Eur J Cancer* 2009, 45(11):1987–1991.
58. Poncet B, Colin C, Bachelot T, Jaisson-Hot I, Derain L, Magaud L, et al. Treatment of metastatic breast cancer: a large observational study on adherence to French prescribing guidelines and financial cost of the anti-HER2 antibody trastuzumab. *Am J Clin Oncol*. août 2009;32(4):369-74.
59. Baffert S, Cottu P, Kirova YM, Mercier F, et al. Treatment patterns, clinical outcomes and health care costs associated with HER2-positive breast cancer with central nervous system metastases: a French multicentre observational study. *BMC Health Serv Res*. 2013 Oct 31;13:456.
60. T. Guesmina, M Robain, D Perol, B Favier et al. Plateforme de donnée de vie réelle ESME. Constitution d'une liste de sélection exhaustive multi-source. *Revue d'épidémiologie et de Santé Publique* 64S (2016) S117 – S136.
61. Benjamin L, Cotte FE, Mercier F, Vainchtock A, Vidal-Trecan G, Durand- Zaleski I: Burden of breast cancer with brain metastasis: a French national hospital database analysis. *J Med Econ* 2012, 15(3):493–499.
62. Perez-Ellis C, Goncalves A, Jacquemier J, Marty M, Girre V, Roche H, Brain E, Moatti JP, Viens P, Le Corroller-Soriano AG: Cost-effectiveness analysis of trastuzumab (herceptin) in HER2-overexpressed metastatic breast cancer. *Am J Clin Oncol* 2009, 32(5):492–498.
63. Pelletier EM, Shim B, Goodman S, Amonkar MM: Epidemiology and economic burden of brain metastases among patients with primary breast cancer: results from a US claims data analysis. *Breast Cancer Res Treat* 2008, 108(2):297–305.



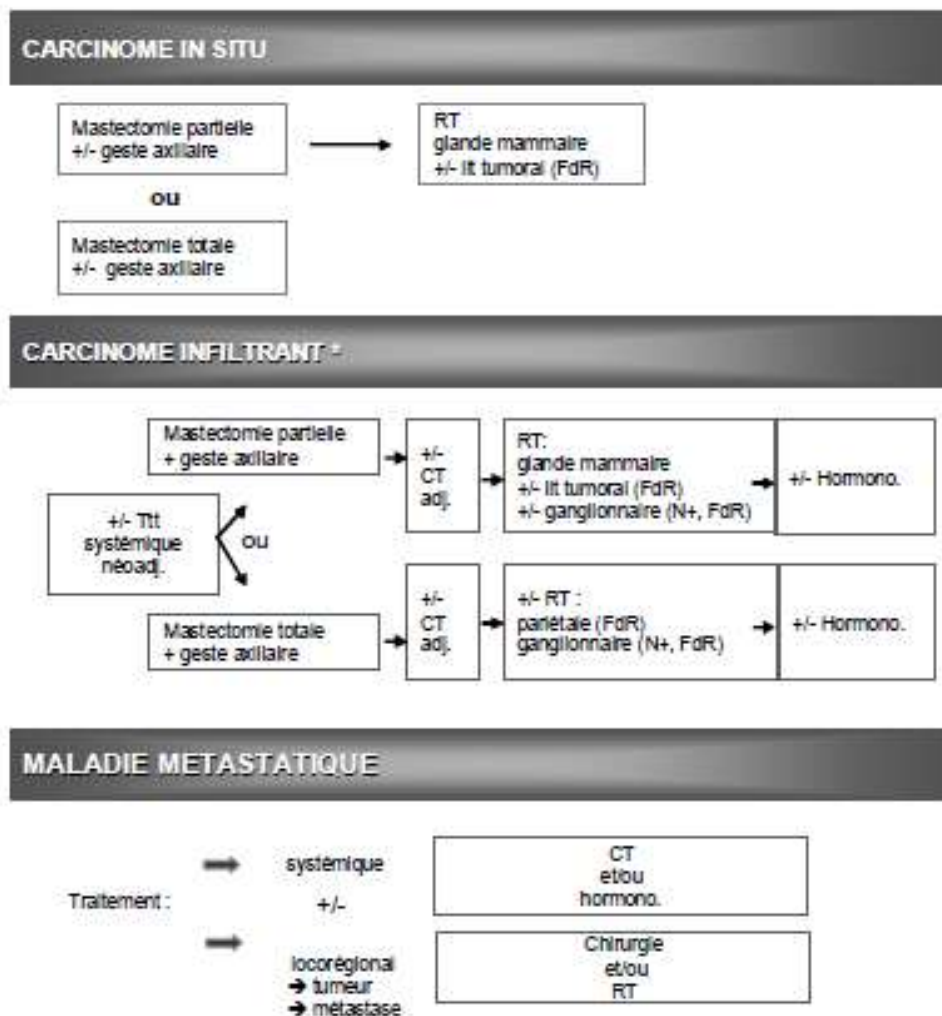


# **ANNEXES**

# Annexe 1

## Stratégie thérapeutique dans le cancer du sein (35bis)

### Cancer du sein : principes de la prise en charge thérapeutique



\* Hors cancer du sein inflammatoire

CT : chimiothérapie (incluant les thérapies ciblées)  
 RT : radiothérapie  
 Hormono. : hormonothérapie

Ttt : traitement  
 Néoadj. : néoadjuvant  
 FdR : indication discutée selon les facteurs de risque de récurrence  
 N+ : indication discutée selon l'envahissement ganglionnaire

# Annexe 1bis

## Référentiels de Bon Usage Hors GHS : protocoles thérapeutiques hors GHS : Cancers du Sein, juin 2011

(AMM : Autorisation de mise sur le marché ; PTT : Situations temporairement acceptables ; SNA : Situations non acceptables)

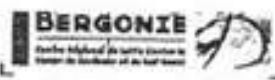
CANCERS DU SEIN	AMM	PTT	SNA
<b>▶ AVASTIN® - Bévaccizumab</b>			
<ul style="list-style-type: none"> <li>AVASTIN® en association au paclitaxel est indiqué en traitement de première ligne, chez des patients atteints de cancer du sein métastatique.</li> </ul>	X		
<ul style="list-style-type: none"> <li>Cancers du sein métastatiques, en traitement de première ligne, en monothérapie « d'emblée »</li> </ul>			X
<b>▶ CAELYX® - Chlorhydrate de doxorubicine liposomale pégylée</b>			
<ul style="list-style-type: none"> <li>CAELYX® est indiqué en monothérapie, chez les patientes ayant un cancer du sein métastatique, avec un risque cardiaque augmenté</li> </ul>	X		
<ul style="list-style-type: none"> <li>Cancers du sein métastatiques, en association avec le trastuzumab</li> </ul>			X
<ul style="list-style-type: none"> <li>Cancers du sein métastatiques, en association avec les taxanes</li> </ul>			X
<b>▶ FASLODEX® - Fulvestrant</b>			
<ul style="list-style-type: none"> <li>FASLODEX® est indiqué en traitement du cancer du sein, localement avancé ou métastaté, chez la femme ménopausée possédant des récepteurs aux œstrogènes positifs, en cas de récurrence pendant ou après un traitement adjuvant par un anti-œstrogène ou de progression de la maladie sous traitement par anti-œstrogènes</li> </ul>	X		
<b>▶ HERCEPTIN® - Trastuzumab</b>			
HER-2 : IHC3+ et/ou FISH+, et/ou CISH+	X		
HER-2 : IHC 1+, IHC 2+, et/ou FISH-, et/ou CISH-			X
<ul style="list-style-type: none"> <li>Cancers du sein métastatique, en monothérapie, chez les patients déjà pré-traités par au moins deux protocoles de chimiothérapie pour leur maladie métastatique. Les chimiothérapies précédentes doivent au moins inclure une anthracycline et une taxane, à moins que ces traitements ne conviennent pas aux patientes. Les patients répondeurs à l'hormonothérapie doivent également être en échec à l'hormonothérapie, à moins que ces traitements ne leur conviennent pas</li> </ul>	X		
<ul style="list-style-type: none"> <li>Cancers du sein métastatiques, en association avec le paclitaxel, chez les patients non pré-traités par chimiothérapie pour leur maladie métastatique et chez lesquels le traitement par anthracyclines ne peut pas être envisagé</li> </ul>	X		
<ul style="list-style-type: none"> <li>Cancers du sein métastatiques, en association avec le docetaxel, chez les patientes non pré-traités par chimiothérapie pour leur maladie métastatique</li> </ul>	X		
<ul style="list-style-type: none"> <li>Cancers du sein métastatiques, en association à un inhibiteur de l'aromatase, chez les patientes ménopausées ayant des récepteurs hormonaux positifs, non traitées précédemment par trastuzumab</li> </ul>	X		
<ul style="list-style-type: none"> <li>En traitement adjuvant du cancer du sein avec surexpression tumorale de HER2, après chirurgie, chimiothérapie (néoadjuvante ou adjuvante) et radiothérapie (si indiquée)</li> </ul>	X		

<b>CANCERS DU SEIN</b>	<b>AMM</b>	<b>PTT</b>	<b>SNA</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>En traitement adjuvant du cancer du sein avec surexpression tumorale de HER2, après une chimiothérapie adjuvante avec la doxorubicine et le cyclophosphamide, en association avec le paclitaxel ou le docetaxel</li> </ul>	X		
<ul style="list-style-type: none"> <li>En traitement adjuvant du cancer du sein associant le docetaxel et le carboplatine</li> </ul>	X		
<ul style="list-style-type: none"> <li>Cancers du sein en situation métastatique, en association avec paclitaxel hebdomadaire, chez les patients non pré-traités par l'association trastuzumab-paclitaxel</li> </ul>		X	
<ul style="list-style-type: none"> <li>Cancers du sein en situation métastatique, en association avec capécitabine, après progression sous trastuzumab associé ou non aux taxanes</li> </ul>		X	
<ul style="list-style-type: none"> <li>Association avec les anthracyclines en situation métastatique, néo-adjuvante et adjuvante</li> </ul>			X
<b>▶ MYOCET® - Doxorubicine liposomale</b>			
<ul style="list-style-type: none"> <li>Myocet®, en association au cyclophosphamide, est indiqué dans le traitement du cancer du sein métastatique de la femme, en première ligne.</li> </ul>	X		
<ul style="list-style-type: none"> <li>Cancers du sein, en association avec trastuzumab (Herceptin®)</li> </ul>			X
<b>▶ TAXOTERE® - Docétaxel</b>			
<ul style="list-style-type: none"> <li>Taxotere® (docetaxel) en association à la doxorubicine et au cyclophosphamide est indiqué dans le traitement adjuvant du cancer du sein opérable, chez des patients présentant un envahissement ganglionnaire</li> </ul>	X		
<ul style="list-style-type: none"> <li>Taxotere® (docetaxel) en association à la doxorubicine et au cyclophosphamide est indiqué dans le traitement adjuvant du cancer du sein opérable, chez des patients ne présentant pas d'envahissement ganglionnaire.</li> </ul>	X		
<ul style="list-style-type: none"> <li>En association à la doxorubicine, dans le traitement du cancer du sein localement avancé ou métastatique chez les patientes n'ayant pas reçu de chimiothérapie cytotoxique antérieure dans cette affection</li> </ul>	X		
<ul style="list-style-type: none"> <li>En monothérapie dans le traitement des patientes atteintes d'un cancer du sein localement avancé ou métastatique après échec d'une chimiothérapie cytotoxique, ayant comporté une anthracycline ou un agent alkylant</li> </ul>	X		
<ul style="list-style-type: none"> <li>En association au trastuzumab, dans le traitement du cancer du sein métastatique avec surexpression tumorale de HER2, chez les patientes non pré-traitées par chimiothérapie pour leur maladie métastatique</li> </ul>	X		
<ul style="list-style-type: none"> <li>En association à la capécitabine, dans le traitement du cancer du sein localement avancé ou métastatique après échec d'une chimiothérapie cytotoxique ayant comporté une anthracycline</li> </ul>	X		
<ul style="list-style-type: none"> <li>Traitement adjuvant des cancers du sein opérables avec atteinte ganglionnaire, en association séquentielle après trois cycles de FEC 100, et à raison de trois cures de docetaxel (100 mg/m<sup>2</sup>)</li> </ul>		X	
<ul style="list-style-type: none"> <li>Traitement adjuvant des cancers du sein opérables sans atteinte ganglionnaire, en association simultanée au cyclophosphamide (protocole TC, docetaxel 75mg/m<sup>2</sup>)</li> </ul>		X	
<ul style="list-style-type: none"> <li>Traitement adjuvant des cancers du sein opérables sans atteinte ganglionnaire, en association séquentielle (docetaxel, 100 mg/m<sup>2</sup>) à une chimiothérapie avec une anthracycline et cyclophosphamide (protocole AC suivi de T) ou séquentielle avec anthracycline, cyclophosphamide et fluorouracile (3 FEC 100 suivi de 3 docetaxel, 100 mg/m<sup>2</sup>)</li> </ul>		X	

# Annexe 2

## Enquête Permanente Cancer : Fiche de Base

### fiche de base



**origine**  
4

1 venu de lui-même  
 2 envoyé par C. A.  
 3 autre centre  
 4 médecin prat. spéc  
 5 hôpital  
 6 clinique  
 7 centre de dépistage  
 8 CHU  
 9 non précisé

**but**  
5

1 dépistage  
 2 examen spécial  
 3 avis diagnostique  
 4 avis thérapeutique  
 5 trait. initial  
 6 trait. complémentaire  
 7 trait. secondaire  
 8 autre  
 9 non précisé

**localisation**

C3411

siège région zone côté catégorie

X 8 10 3

système non TNM

**antécédents**

non  oui  
 autre(s) lésion(s) traitée(s)  
 antérieurement  
 au centre  
 ailleurs  
 autre lésion actuelle  non  oui

**anatomopathologie**

1 biopsie 2 cytologie 3 non faite 1

cod 84803

**lésion considérée**

non  oui  
 n° d'ordre d'enregistrement 1  
 déjà traitée :  non  oui 0  
 par chirurgie  
 par radiothérapie  
 par trait. médical  
 autre  
 depuis le \_\_\_\_\_  
 délai 1<sup>er</sup> signe - 1<sup>er</sup> consultation \_\_\_\_\_  
 sans avis  
 et sans

**décision**

7

non traitable  
 refus traitement  
 non suivi  
 non suivi  
 surveillé  
 surveillé  
 traité

**traitement entrepris**  non  oui

au centre  
 ailleurs

4 chirurgie 2 radiot. 0 trait. méd. 0 autre  
 0 0 0 0

**localisation**  
BRANCHE LOBAIRE SUPERIEURE

**hospitalisation**

séjours	entrées	sorties	n° chambre
1			
2			
3			
4			
5			
6			

séjours	entrées	sorties	n° chambre
7			
8			
9			
10			
11			
12			

**RESUME en français :**

Dix à 15% des cancers du sein sont métastatiques d'emblée et environ 20 à 25% des cancers du sein deviendront métastatiques, représentant des milliers de patients. L'apparition de nouveaux traitements comme les thérapies ciblées ont positionné l'évaluation médico économique comme un point central du remboursement des prises en charge de ce type de cancer. Aussi, il nous a paru opportun de réaliser une étude des coûts de prise en charge des cancers du sein métastatique dans un Centre de Lutte Contre le Cancer durant la période 2008-2015.

A partir de l'étude ESME, étude observationnelle rétrospective en vie réelle, mise en place par UNICANCER, 716 patients ont été inclus dans notre étude et répartis en 5 groupes en fonction des marqueurs tumoraux présents sur la tumeur initiale et donc en fonction de la stratégie thérapeutique.

Une description de la prise en charge des cancers du sein métastatiques a été réalisée en termes de nombres de séjours, de molécules onéreuses administrées mais aussi du nombre des chimiothérapies orales et des hormonothérapies prescrites à partir de la prise en charge initiale de la maladie métastatique.

Le coût global de la prise en charge d'un cancer du sein métastatique par patient et par an est en moyenne de 12 338€. Les différences de coûts étaient notables entre les groupes avec un coût global moyen de prise en charge qui était bien supérieur pour les patients ayant des récepteurs HER 2 positifs avec des coûts moyen entre 26 409€ et de 30 939 € en comparaison avec les patients ayant des récepteurs Her2 négatifs (entre 9 305 et 16 567 euros). Ces différences s'expliquaient en grande partie par le coût des molécules onéreuses notamment les anti-HER2.

Ces résultats sont du même ordre de grandeur que d'autres études, qui concluaient à des coûts compris entre 29 995 € et 39 607 €, en fonction de la méthodologie de calcul de coûts employée ainsi que des caractéristiques des patientes.

---

**TITRE en anglais**

Health care costs for treatment of metastatic breast cancer: example in a Comprehensive Cancer Center during the periode 2008-2015

---

**DISCIPLINE**

Santé Publique

---

**MOTS-CLES :**

Cancer du sein métastatique – Etude de coût – ESME –Centre de Lutte Contre le Cancer

---

**INTITULE ET ADRESSE DE L'U.F.R. OU DU LABORATOIRE :**

Département d'Information Médicale

Institut Bergonié

Centre Régional de Lutte Contre le Cancer de Bordeaux et du Sud Ouest

229 cours de l'Argonne

33076 Bordeaux cedex