



**CCR métastatique non réséqué:
évaluation médico-économique des
thérapies ciblées
Atelier**

5^e universités d'été en
cancérologie 2010

Ratónnel (1)

- CCR : 2^{ème} ou 3^{ème} cancer, tous sexes confondus
- 50% ont une présentation ou une évolution M+
=> soit environ 5500 cas/an
- Les CCR M+ non résécables/réséqués sont incurables
 - OS médiane:
 - **17-20 mois** avec **chimiothérapie** exclusive optimale
 - **20-22 mois** avec association avec **TMC** en 1^{ère} ligne

Incidence maghrébine vs. Incidence mondiale

	Incidence standardisée sur la population mondiale	
	Hommes	Femmes
Japon, Nagasaki (1998-2002)	19,5	10,0
France, Bas-Rhin (1998-2002)	19,2	8,9
USA, SEER (9): Blancs (1998-2002)	12,4	7,4
Suède (1998-2002)	12,1	7,3
Suisse, Genève (1998-2002)	11,6	6,7
Chine, Shanghai (1998-2002)	11,2	8,3
Italie, Modena (1998-2002)	10,6	5,6
Libye, Benghazi (2004)	5,5	4,1
Maroc, Rabat (2005)	3,9	2,8
Tunisie, Nord (1995-1998)	3,7	3,3
Algérie, Sétif (1998-2002)	3,6	3,8
Zimbabwe, Harare (1998-2002)	3,4	3,0
Maroc, Casablanca (2004)	2,8	3,1

Rationnel (2)

- Possibilité d'associer à une chimiothérapie « classique » l'un ou l'autre des TMC avec un bénéfice en DFS et OS
 - AcMO anti VEGF (bevacizumab)
 - AcMO anti EGFR (panitumumab/cetuximab) en l'absence de mécanisme de résistance démontré (mutation K as... . B af , R 3K)
 - Bénéfice de 3 mois en OS pour l'une ou l'autre des associations
 - Pas de comparaison directe entre les 2 attitudes

Options de la chimiothérapie de 1^{er} e ligne d'un cancer colorectal M+ sans traitement systémique antérieur

Association	CCNF	FCD
FOLFIRI	+	+
XELIRI	+	+
mFOLFOX	+	+
XELOX	+	+
LV5FU2	+	+

Thérapies ciblées et CCR

Table 1. Properties of biologic agents currently approved for use in CRC

Agent	Recombinant monoclonal antibody	IgG ₁	IgG ₂	Chimeric	Humanized	Human	VEGF	Targets EGFR
Bevacizumab	X	X			X		X	
Cetuximab	X	X		X				X
Panitumumab	X		X			X		X

Abbreviations: CRC, colorectal cancer; EGFR, epidermal growth factor receptor; VEGF, vascular endothelial growth factor.

- L'absence d'efficacité est démontrée (cf AMM) dans les tumeurs porteuses d'une mutation activatrice du gène KRAS (exon 2, codons 12-13): 30% environ des cancers du colon
- Est suspectée dans les tumeurs porteuses d'une mutation du gène BRAF (V600E)
- Doses en association
 - Cetuximab: 400mg/m² puis 250 par semaine
 - Panitumumab: 6mg/kg/14j
- Doses employées dans les CRC métastatiques:
 - 7,5mg/kg/21j
 - 5mg/kg/14j
 - Soit une dose-intensité de 2.5 mg/kg/semaine
- Surveillance régulière de la TA et de la protéinurie et traitement si nécessaire (PA non contrôlée symptomatique ou non)
- Durée de traitement non connue

Cancer colorectal métastatique 1^{ère} ligne

Jamais résecable

Résécable si réponse

Résécable classe II

Résécable classe I

Mono-chimio

- LV5FU2s ou capécitabine \pm bevacizumab puis FOLFOX, XELOX ou FOLFIRI

ou Bi-chimio

- FOLFIRI \pm bevacizumab ou \pm cetux *KRAS WT*
- XELOX ou FOLFOX4s(6m) \pm beva*
- ou **Bi puis mono-chimio**
- OPTIMOX (FOLFOX 3 mois puis LV5FU2s)

\pm pause

Options

sans CI bevacizumab :

- XELIRI + bevacizumab

si CI bevacizumab & KRAS non muté :

- FOLFOX + cetuximab*
- FOLFOX + panitumumab

si CI bevacizumab :

- LVbolus5FU2
- UFT
- FOLFOX6
- XELIRI

- FOLFIRI
- FOLFOX4s=6m
- XELOX
- \pm bevacizumab
- \pm cetuximab
- KRAS non muté*

- FOLFOX4s =6m périop

Options

- FOLFIRINOX ou FOLFOXIRI
- FOLFIRI ou XELIRI + bevacizumab
- FOLFIRI + cetuximab *KRAS non muté*
- FOLFOX + cetuximab *KRAS non muté*
- FOLFOX + panitumumab *KRAS non muté*
- FOLFOX ou XELOX + bevacizumab*
- si CI bevacizumab et *KRAS muté* :
- FOLFIRINOX ou FOLFOXIRI
- FOLFOX4s
- FOLFIRI fort
- Chimio. intra-artérielle hépatique

* associations non retenues par l'ensemble du groupe de travail

Rationnel (3)

Effets Indésirables

- AcMO antiVEGF (bevacizumab)
 - HTA, protéinurie (30%),
 - MVTE, hémorragie, perforation digestive 5%
- AcMO antiEGFR
 - Cutanéomuqueux: 30-40% dont 5% grade IV
 - Majorés si capecitabine
- Réactions à l'injection 12%

Rationnel (4)

- Manque de données publiées sur l'impact des thérapies ciblées dans la pratique quotidienne
- Bénéfite individuel +
- Se pose la question à l'échelle de la collectivité

Rationnel (5)

- Cout très élevé des TMC
 - LV5FU2 : 32,16 € per cycle and 396 € for 6 months
 - FOLFOX 6 (Oxa. 100 mg/m² + LV5FU): 336, 66 € per cycle and 4040 € for 6 months.
 - FOLFIRI (CPT 11 180 mg/m² + LV5FU): 646, 41 € per cycle and 7757 € for 6 months.
 - Bevacizumab (5 mg/kg/15 j) + FOLFIRI: 1767, 24 € per cycle and 21200 € for 6 months.
- Dépenses de santé par habitant faible < 200 € par an.

Rationnel (6)

- A l'échelle Maghreb : représente 10% budget total de santé / habitant pour **un cancer à une phase non-curable**
- Cout/bénéfice insuffisant ? Surcoût important pour un bénéfice de quelques mois
- Problème d'Inégalité d'accès aux soins pour les populations

La Question Posée

**Coût d'un mois de vie gagnée
chez des patients définitivement
en situation palliative ?**

Promoteur = Etat

**Soulève problèmes : éthique
collective ?**

Stratégies possibles

- **Attitude 1**
 - Toutes les 1ères lignes reçoivent du bévacicumab
 - Les AcMo anti EGFR ne sont employés en deuxième ligne que chez les patients KRASWT
- **Attitude 2**
 - Les premières lignes reçoivent BEV ou AcMo antiEGFR selon le statut de KRAS
 - Les deuxièmes lignes reçoivent du BEV si elles n'en ont pas reçu en première ligne
- **Attitude 3**
 - Pas d'agents ciblé en 1^{ère} ligne
 - Introduction en deuxième ligne selon l'un des deux schémas précédents
- **Attitude 4**
 - Pas de thérapies ciblées
 - Uniquement chimiothérapies à base de 5FU / Oxaliplatine / Irinotecan

Stratégies retenues

- **Attitude 1 modifiée**

Stratégie innovante

- Toutes les 1ères lignes reçoivent du bévacizumab

- **Attitude 4**

Stratégie classique

- Pas de thérapies ciblées
- Uniquement chimiothérapies à base de 5FU / Oxaliplatine / Irinotecan

Population cible

• Inclusion :

- CCR métastatique non réséqués
- Vierge de tout ttt systémique de 1ere ligne métastatique
- Espérance de vie attendue > 6 mois
- Bilan biologique correcte

• Non inclusion

- Patient inapte à recevoir ttt
- Age < 18 ans
- Âge physiologique > 75 ans
- OMS > 2
- Autres atcd de cancer

Type d'étude

- Etude cout/efficacité
 - Prospective, comparative, non-randomisée
 - Observationnelle avec appariement (OMS, âge, sexe, Anémie, CSP, > 1 site métastatique)
 - Multicentrique (6 Maroc, 5 Algérie, 3 Tunisie)
- Analyse impact budgétaire échelon national

Objectifs de l'étude

- Primaire :
 - Cout d'un mois de vie gagné avec thérapie ciblée
- Secondaires :
 - Profil de tolérance
 - Impact budgétaire de l'introduction d'une thérapie ciblée en 1ere intention
 - OS / PFS

Critères de jugement

- Critères d'efficacité:
 - OS
 - PFS
 - Profil de toxicité
- Critères économiques :
 - Coûts des prises en charge dans chaque stratégie (molécule, bilans, soins, gestion complications)

Horizon temporel

- Recueil données : Au J1 de la première administration du traitement
- Temps d'inclusion : 12 mois
- Durée du suivi : 3 ans après inclusion

Limites de l'études

- Possible biais de confusion pour évaluation efficacité clinique
- Probable biais de sélection
- Perdus de vue et données manquantes

Coûts pertinents

	Prix unitaire
Consultations	20 €
Administration d'ogues -délivrance des molécules -prémédication -séjour hospitalier	100 €/cure 15 €/cure 55 €/jr
Bilans intercures -biologie	À évaluer
Toxicités -transport -consultation -hospitalisation	À évaluer
Évaluation -biologie -imagerie	À évaluer 125 €

Faisabilité du projet

- Financement : état
- Budget de l'étude
 - ARC
 - Investigateurs
 - Méthodologiste
 - Economiste
 - Impression des CRF, frais annexes
- Adhésion et recrutement potentiels des centres participants

Recueil des données

- Données médicale du CRF par patient
- Cahier centre (salaire des personnels...)
- Gross costig (m l é c u l e , c o m p l i c a t i o n s ...)

Schéma de l'étude

