

## **Appel à projets relatif au programme de soutien aux techniques innovantes coûteuses en cancérologie 2006**

### **Thème n°4 :**

Facteurs prédictifs validés de la réponse aux thérapeutiques ciblées en cancérologie

### **Titre du projet :**

Impact médico-économique de la détection des mutations des gènes *KIT* et *PDGFRA* sur la réponse au traitement des patients atteints de tumeurs stromales digestives (GIST) par des inhibiteurs des récepteurs tyrosine kinase ou de leurs voies de signalisation.

### **Coordonnateur**

J.F. Emile

Service de pathologie de l'hôpital Ambroise Paré (Boulogne 92)

### **Equipes associées**

Département de pathologie de l'Institut Bergonié (Bordeaux)

Département de pathologie de l'hôpital E Herriot (Lyon)

Département de pathologie de centre P Calmette (Marseille)

Service de pathologie de l'hôpital Saint Antoine (Paris)

Réseaux médicaux :

Groupe Sarcome Français

Fédération francophone de cancérologie digestive

### **Méthodologie et économie de la santé :**

Unité de recherche clinique de l'hôpital Ambroise Paré

Dr Ph Aegerter, Dr M Sznajder

## Sommaire

Résumé .....	3
Préambule.....	5
Rationnel de l'étude .....	6
Objectifs .....	7
Déroulement de l'étude .....	8
Critères d'inclusion des patients .....	8
Nombre de sujets nécessaires .....	8
Durée de l'étude .....	9
Inclusion des patients .....	9
Relecture centralisée des lames et recherche de mutations.....	9
Contrôle de qualité des techniques de détection des mutations .....	10
Recueil des données .....	11
Critères d'évaluation.....	11
Techniques .....	11
Médicaux.....	11
Qualité de vie .....	12
Economique.....	12
Analyse statistique des données .....	12
Protocole d'évaluation médico-économique.....	14
Epidémiologie et histoire naturelle des GIST .....	14
Estimation du nombre de malades pour la France entière susceptibles de bénéficier de l'innovation concernée .....	14
Description de la technique innovante .....	15
Précisions sur les indications de l'innovation .....	15
Analyse du coût des examens moléculaires prédictifs des réponses aux inhibiteurs de la tyrosine kinase dans les GIST .....	16
Evaluation de l'impact de la détection de mutations sur le coût du traitement.....	18
Impact sur le système de soin.....	19
Impact en terme d'amélioration de l'état de santé pour le patient .....	19
Etude du coût unitaire de l'innovation .....	19
Impact financier hospitalier.....	19
Recommandations sur la façon de prendre en compte le financement de l'innovation par la tarification à l'activité .....	19
Impact financier sur les soins extra-hospitaliers .....	20
Impact en terme de qualité de vie du patient.....	20
Impact au titre de l'éventuelle réinsertion sociale du patient.....	20
Impact des besoins en terme d'équipes et de formation.....	20
Impact sur la qualité et les conditions de pratique .....	20
Etude coût/efficacité.....	20
Références .....	22
Budget de l'étude .....	24
Annexes : Fiches de données .....	27

## Résumé

L'incidence des tumeurs stromales digestives (GIST) est estimée à environ 900 nouveaux cas par an en France, dont 1/3 sont ou seront rapidement métastatiques. Ces sarcomes sont résistants aux traitements anti-cancéreux conventionnels, et un traitement ciblé avec des inhibiteurs des tyrosine kinases s'est récemment imposé comme ) la principale ressource thérapeutique pour les patients atteints de formes graves (métastase ou traitement adjuvant après exérèse chirurgicale. Des mutations des gènes codant pour les tyrosine kinases KIT et PDGFRA sont présentes dans environ 85% des GIST.

Plus de 1800 patients ont déjà été traités avec des inhibiteurs de tyrosine kinase dans le cadre d'études prospectives multicentriques internationales, et l'analyse moléculaire de plus de 500 d'entre eux a montré que la présence et la nature de mutations sont fortement corrélées à la réponse tumorale à ces traitements. Les résultats les plus récents permettent de prévoir que dans les 2 années à venir, les types d'inhibiteurs des tyrosine kinases et leurs posologies devront être adaptés aux 4 principaux groupes de mutations (exon 11 de *KIT*, exon 9 de *KIT*, autres mutations et absence de mutation).

### Objectifs de l'étude

- 1) Déterminer le bénéfice individuel des patients traités par ces inhibiteurs, soit pour métastases soit en traitement adjuvant après exérèse chirurgicale, en fonction des 4 principaux groupes de mutations. Les critères d'évaluation seront la qualité de vie, la réponse au traitement, la survie et la survie sans rechute.
- 2) Déterminer la fréquence des cas où les techniques de biologie moléculaire sont nécessaires à la confirmation du diagnostic de GIST (estimée actuellement à 10%)
- 3) Déterminer les coûts directs et indirects de la recherche de mutations des gènes *KIT* et *PDGFRA* dans l'ADN tumoral des patients atteints de GIST.
- 4) Déterminer l'impact financier de la recherche de ces mutations sur la prise en charge hospitalière et extra-hospitalière de ces patients

Patients et méthodes : Pendant 2 ans, tous les patients ayant un nouveau diagnostic de GIST et étant traités par un inhibiteur de KIT seront inclus dans cette étude médico-économique. Ces 600 patients seront suivis pendant une année supplémentaire, et les données recueillies concerneront notamment les mutations de *KIT* et *PDGFRA*, le traitement, la survie, la qualité de vie et les coût médicaux.

Ces données permettront de décider, en fonction des analyses moléculaires, d'une part quels patients pourraient bénéficier d'un traitement adjuvant et à quel coût, et d'autres part chez les patients métastatiques, lesquels pourraient bénéficier (rapport coût / efficacité) d'inhibiteurs ou de posologies différents, et lesquels mériteraient, en cas de résistance, d'être rapidement orienté vers d'autres traitements.

## Préambule

Bien que décrites depuis plus de 20 ans (Mazur 1983) les tumeurs stromales digestives (GIST) étaient jusqu'à récemment largement méconnues et rarement diagnostiquées. La découverte en 1998 du rôle oncogénique majeur du récepteur tyrosine kinase KIT dans ces tumeurs (Hirota 1998), puis en 2001 des effets spectaculaires d'un inhibiteur de tyrosine kinase chez une patiente atteinte de GIST métastatique (Joensuu 2001) ont suscités un intérêt tout particulier pour ces tumeurs.

Les effets anti-tumoraux majeurs de l'imatinib ont depuis été confirmés sur plus de 1800 patients inclus dans des études prospectives multicentriques. En Amérique du nord, des études de phase II et III ont inclus respectivement 147 (STI2222, Demetri et al 2002) et 746 patients (SWOS0033), et sous l'égide de l'EORTC des études de phase I-II et III ont inclus respectivement 36 (EORTC 62001, van Oosterom 2001) et 946 patients (EORTC62005). Ces effets sont d'autant plus remarquables que les GIST sont insensibles aux chimiothérapies classiques.

Une nouvelle découverte majeure a été la démonstration de la forte corrélation entre la réponse clinique à l'imatinib et la présence et le type de mutation dans les GIST (Heinrich 2003, Debiec-Rychter 2004). La forte valeur prédictive des mutations sur la réponse à cet inhibiteur de tyrosine kinase a été initialement démontrée sur une série de 127 patients inclus dans l'étude prospective multicentrique B2222, où la progression tumorale sous traitement était supérieure à 60% chez les patients sans mutation et inférieure à 10% chez les patients ayant une mutation de l'exon 11 de KIT (Heinrich 2003). Ces résultats ont été confirmés par une étude indépendante portant sur 37 autres patients (Debiec-Rychter 2004) et très récemment sur une série de 377 patients de l'étude prospective multicentrique de phase III de l'EORTC, avec une survie sans progression à 2 ans variant de plus de 60% pour les patients avec une mutations de l'exon 11 de *KIT* à moins de 30% chez ceux avec une mutation de l'exon 9 (Debiec-Rychter, 2006).

Depuis la découverte des effets spectaculaires de l'imatinib, d'autres inhibiteurs de tyrosine kinase ou de leur voies de signalisation ont fait ou font actuellement l'objet d'étude clinique, notamment chez les patients résistants à l'imatinib (Demetri ASCO 2004).

L'objectif de ce projet est d'évaluer l'impact médical et économique de la détection des mutations de *KIT* et *PDGFRA* chez les patients atteints de GIST et traités par des inhibiteurs de ces tyrosines kinases.

## Rationnel de l'étude

Les GIST sont résistants aux traitements anti-cancéreux conventionnels, et bien qu'ils soient de découverte très récente, un traitement ciblé avec des inhibiteurs des tyrosine kinases est donc proposé à tous les patients atteints de forme grave de GIST (métastase ou traitement adjuvant d'une résection chirurgicale). Des mutations des gènes codant pour les tyrosine kinases KIT et PDGFRA sont présentes dans environ 85% des GIST, et sont fortement corrélées à la réponse aux inhibiteurs des tyrosines kinases. Actuellement, seul l'imatinib a obtenu une autorisation de mise sur le marché pour le traitement des patients atteints de GIST, mais de nouveaux inhibiteurs (SU11248, AB1010,...) paraissent très prometteurs, notamment chez les patients sans mutation ou avec mutation de l'exon 9. Les résultats les plus récents (Debiec-Rychter 2006, ASCO 2006), permettent de prévoir que dans les 2 années à venir, les types d'inhibiteurs des tyrosine kinases et leurs posologies devront être adaptés aux principaux groupes de mutations.

Il est donc nécessaire de collecter les données médicales (bénéfice individuel) et économiques des traitements par anti-tyrosine kinases en fonction des principaux groupes de mutations. En effet ces données permettront d'une part de décider quels patients peuvent bénéficier d'un traitement adjuvant, et à quel coût, et d'autres part chez les patients métastatiques, lesquels pourraient bénéficier (rapport coût / efficacité) d'inhibiteurs ou de posologies différentes, et lesquels mériteraient, en cas de résistance primaire, d'être rapidement orienté vers des traitements alternes.

## Objectifs

L'étude concerne tous les patients atteints de GIST et mis sous traitement anti-tyrosine kinase. Ces patients seront a posteriori répartis en 4 groupes en fonction des mutations (mutations exon 11 de *KIT*, mutation exon 9 de *KIT*, autres mutations, absence de mutation), dont les fréquences respectives sont actuellement estimées à 66%, 9%, 10% et 15%. Les objectifs sont :

- 1) Déterminer le bénéfice individuel des patients traités par ces inhibiteurs, soit pour métastases soit en traitement adjuvant après exérèse chirurgicale, en fonction des 4 principaux groupes de mutations. Les critères d'évaluation seront la qualité de vie, la réponse au traitement, la survie et la survie sans rechute. Les deux groupes (métastatique et adjuvant) seront évalués séparément.
- 2) Déterminer la fréquence des cas où les techniques de biologie moléculaire sont nécessaires à la confirmation du diagnostic de GIST. Notons que les consensus internationaux recommandent la recherche de mutation de *KIT* et *PDGFRA* dans les cas où le diagnostic histologique est difficile (Blay 2005), soit 5 à 10% des cas.
- 3) Déterminer les coûts directs et indirects de la recherche de mutations des gènes *KIT* et *PDGFRA* dans l'ADN tumoral des patients atteints de GIST.
- 4) Déterminer l'impact financier de la recherche de ces mutations sur la prise en charge hospitalière et extra-hospitalière de ces patients

## Déroulement de l'étude

Cette étude médico-économique prospective multicentrique se déroulera conjointement avec l'étude « Epidémiologie moléculaire des GIST en France » pour laquelle un financement partiel (200 Keuros) a été accordé par la Ligue Nationale Contre le Cancer et un financement complémentaire a été sollicité au PHRC 2006. Ces 2 dossiers de financement sont disponibles sur le site [www.gist-france.org](http://www.gist-france.org). Le déroulement simultané de l'étude médico-économique et de l'étude épidémiologique devrait faciliter la logistique et donc augmenter la faisabilité et réduire les coûts.

## Critères d'inclusion des patients

1. Diagnostic de tumeur stromale digestive (GIST) effectué sur biopsies ou pièce chirurgicale.
2. Décision de traitement par un inhibiteur de tyrosine kinase ou voie de signalisation intracellulaire. Indication en AMM, inclusion en essai clinique ou traitement en ATU.
3. Consentement éclairé signé par le patient

## Nombre de sujets nécessaires

Il est déterminé :

- 1) par la précision nécessaire dans l'estimation des coûts dans les divers groupes considérés, ainsi le groupe d'effectif le plus faible ne devrait pas être inférieur à 20 (les coûts pouvant souvent être approchés par une distribution log-normale). Il s'agit ici du groupe "mutations de l'exon 9 de *KIT*" qui est estimé à environ 9% ; ainsi un total de 600 patients dont 1/3 en traitement adjuvant assure un effectif minimal attendu de 18 sujets ;
- 2) par la fiabilité dans l'estimation des facteurs pronostiques importants, le ratio facteurs explicatifs / événements devant être compris entre 10 et 20 (Harrell 96) ; si on estime avec Heinrich que plus de la moitié des sujets ont connu un événement avant 2 ans, un total de 600 sujets permet de prendre en compte de façon fiable une dizaine de facteurs (mutation, état clinique, sexe, âge, ancienneté maladie, index de performance, métastases, dose traitement) avec leurs interactions éventuelles.
- 3) L'évaluation du nombre de cas où les techniques de biologie moléculaires sont nécessaires à la confirmation diagnostique concerne aussi les patients non traités par inhibiteurs de RTK. Nous bénéficierons ici de l'étude d'épidémiologie moléculaire des GIST, qui inclus tous les patients, y compris ceux qui ne sont pas traités. Le nombre de patients supplémentaires pour répondre à cet objectif n'est donc pas à prendre en compte ici.



## **Durée de l'étude**

La durée de la période d'inclusion est de 2 ans, la période de suivi s'étend jusqu'à 12 mois après la dernière inclusion (date de point). Ainsi, le recul moyen, sous l'hypothèse d'un rythme d'inclusion uniforme, s'établit à 24 mois (6 mois + 12 mois + 12 mois soit pour les patient inclus la 1<sup>ère</sup> année et 6 mois + 12 mois pour les patients inclus) ce qui permet d'observer la plupart des événement significants.

## **Inclusion des patients**

L'étude « Epidémiologie moléculaire des GIST en France » recensera de façon aussi exhaustive que possible tous les patients atteints de GIST en France. Parmi ces patients, ceux traités par inhibiteurs des récepteurs tyrosine kinase ou de leurs voies de signalisation seront également sollicité pour participer à l'étude médico-économique. L'inclusion sera faite par le clinicien prescripteur du traitement inhibiteur de tyrosine kinase.

Le clinicien référent s'engagera au moment de l'inclusion à :

- . informer le patient que sa tumeur fera l'objet de recherche d'anomalies moléculaires non identifiantes et non transmissibles, et solliciter son consentement pour le fichier informatique et pour ses réponses aux demandes d'informations
- . signaler l'inclusion au centre coordonnateur
- . fournir une copie du compte rendu du pathologiste qui a pris en charge initialement le prélèvement ainsi que, le cas échéant, le nom du pathologiste référent avec qui il travaille.
- . fournir les informations cliniques du bilan pré-thérapeutique et les informations de suivi clinique

## **Relecture centralisée des lames et recherche de mutations**

Après inclusion, l'assistant de recherche clinique (ARC) contacte le pathologiste qui a pris en charge initialement le prélèvement pour lui demander de transmettre à l'un des 5 centres référents (a priori le plus proche) un bloc d'inclusion en paraffine de la tumeur et, s'il en existe, un fragment de tissu congelé. Les prélèvements reçus par chaque pathologiste expert sont immédiatement signalés à l'ARC. Si un prélèvement demandé n'est pas reçu dans un délai de 2 mois, l'ARC discute avec le coordonnateur, au cas par cas, le mode de relance le plus approprié.

A la réception des prélèvements, une coupe colorée à l'HES est faite sur chaque bloc de paraffine pour permettre de déterminer les territoires tumoraux à prélever puis de réaliser la relecture centralisée.

Si les blocs sont de taille suffisante (pièce opératoire) les prélèvements pour *tissue micro-arrays* (TMA) et biologie moléculaire. Si les blocs sont de petite taille (biopsie) les prélèvements pour la biologie moléculaire seront effectués en priorité, et une immunohistochimie complémentaire *a minima* sera effectuée par le pathologiste expert.

Les séances de relectures centralisées simultanées seront effectuées entre les pathologistes experts des 5 centres, sans connaissance des résultats de biologie moléculaire ni des données cliniques. Le diagnostic consensuel sera établi par la méthode de groupe nominatif.

L'extraction de l'ADN génomique tumoral est effectuée après contrôle histologique des prélèvements. Les recherches de mutations portent sur les exon 9, 11, 13 et 17 et *KIT* et 12 et 18 de *PDGFRA*. Les recherches de mutation sont effectuées selon les protocoles propres à chacun des 5 centres. Les techniques de screening, lorsqu'elles sont utilisées, varient selon les centres (LAPP ou DHPLC). Dans tous les centres les mutations sont ensuite identifiées par séquençage des produits de PCR.

## **Contrôle de qualité des techniques de détection des mutations**

Des contrôles de qualité inter-centres seront effectués sur les recherches de mutations de l'exon 11 de *KIT* uniquement. Ceci en raison de la faible quantité d'ADN tumoral disponible, de la fréquence importante des mutations dans cet exon et des répercussions cliniques de leur détection. Un tirage au sort permettra de sélectionner 10% des prélèvements, en ajustant en fonction du nombre de prélèvements analysés dans chaque centre. Pour chaque prélèvement tiré au sort, un extrait d'ADN tumoral sera envoyé par le centre concerné aux 4 autres centres pour analyse de l'exon 11 de *KIT*.

Les éventuelles discordances seront analysées lors de réunions bi-annuelles des investigateurs.

## Recueil des données

L'assistant de recherche clinique (ARC) recueillera, après l'inclusion de chaque patient, les données cliniques du bilan initial ainsi que le type d'inhibiteur utilisé et la posologie initiale (voir fiche de recueil fournie en annexe). Il recueillera également les informations cliniques de suivi en contactant le clinicien référent. L'exhaustivité et la qualité des données cliniques seront facilitées par le fait que beaucoup de patients sont parallèlement inclus dans des essais cliniques. En revanche, un effort particulier sera fait pour le recueil des données économiques.

L'ARC recueillera également les résultats de la relecture centralisée des lames, de l'immunohistochimie et de la recherche de mutations.

La qualité, l'actualisation et la cohérence des données seront analysées régulièrement par le coordonnateur de l'étude, le méthodologiste et l'ARC, ainsi que de façon bi-annuelle lors des réunions des investigateurs.

L'exhaustivité de l'inclusion des patients sera favorisée par la déclaration des cas par de multiples sources (différentes spécialités médicales impliquées) et la possibilité de signalement direct par les patients eux-mêmes grâce au site internet de l'étude ([www.gist-france.org](http://www.gist-france.org)).

## Critères d'évaluation

### Techniques

Localisation nature et fréquence des mutations détectées.

Confirmation du diagnostic histologique. Résultats de l'immunohistochimie

Détermination, dans chaque centre expert, du nombre de cas pour lesquels une recherche de mutation a été demandée pour une tumeur de diagnostic difficile, et la proportion de cas où le diagnostic de GIST a été confirmé par la détection effective de mutations.

Contrôle de qualité

### Médicaux

Seuls les patients dont le diagnostic de GIST est confirmé par l'un des 5 centres experts seront analysés (exclusion secondaire)

Registre des patients redevables ou non de la technique

Pour les patients métastatiques :

- . Réponse initiale (CR, PR) ; évaluée au 2eme mois sur TDM en comparaison avec la TDM initiale (taille et densité des principaux nodules tumoraux)
- . Progression = augmentation de taille >20% en TDM d'au moins 1 site
- . Survie globale
- . Fiches cliniques à remplir à 2, 6 et 12 mois

Pour les patients en traitement adjuvant

- . Survie globale, survie sans progression

### Qualité de vie

Toxicité maximale du traitement (Cotation OMS)

Questionnaires de qualité de vie générique EuroQol, avec échelle analogique, et spécifique QLQC30 de l'EORTC, à remplir par les patients à 0, 2, 6 et 12 mois

### Economique

Questionnaire à remplir à 0, 2, 6 et 12 mois par les praticiens et les patients.

## **Analyse statistique des données**

Les caractéristiques de base des patients (âge, sexe, stade, ...) seront décrites par la moyenne, la médiane, les quantiles et l'écart-type pour les variables quantitatives et par des tableaux de fréquence avec intervalle de confiance à 95% pour les variables qualitatives ou ordinales.

La description du taux de survie sans progression ou du taux de survie global sera effectuée par la méthode de Kaplan-Meier, les critères de jugement (progression ou décès étant soumis à censure).

Les groupes « métastatiques » et « traitement adjuvant » seront décrits et analysés séparément. Le test du Chi 2 sera utilisé pour comparer les distributions des variables qualitatives, tandis que l'analyse de variance sera utilisée pour comparer les distributions des variables quantitatives continues, les variables ordinales étant comparées par une méthode non paramétrique de Kruskal-Wallis. Les tests seront effectués avec un risque de première espèce de 5 % en formulation bilatérale. Les comparaisons entre groupes seront pré-spécifiées et un effet centre sera recherché.

La recherche des facteurs pronostiques de décès ou de progression comprendra une première étape d'analyse univariée des facteurs, au moyen du test du log-rank. Les facteurs continus seront discrétisés selon leurs quartiles. Les facteurs associés à un degré de signification inférieur à 0,2 seront retenus pour l'étape suivante. Secondairement, pour estimer l'effet de la mutation ajusté sur l'ensemble des facteurs pronostics, un modèle de régression multiple à hasards proportionnels (Cox) sera développé, avec une sélection des variables en pas-à-pas, complétées par la recherche d'interactions et la recherche d'effets non linéaires. L'hypothèse des risques proportionnels sera vérifiée.

En outre, les patients sont soumis à plusieurs types d'évènements possibles : toxicité (période TOX), rechute (période REL) , stabilité (période TWIST : time without symptoms or toxicity) ou décès. Nous testerons donc l'intérêt d'un modèle Q-Twist qui permet de pondérer la survie en tenant compte de la quantité de temps sans symptômes de rechute et sans toxicité liée au traitement, chacun des trois états étant valorisé en terme de qualité de vie (Goldhirsch 89).

La sensibilité et la spécificité des techniques de biologie moléculaire seront calculées, avec leurs intervalles de confiance, respectivement sur les individus classés Mutation ou Non mutation ; les rapports de vraisemblance positive et négative seront également calculés, ainsi que les valeurs prédictives. La comparaison entre les examens, appariés car pratiqués sur les mêmes individus, portera sur la concordance estimée par le coefficient kappa, et sur la discordance, grâce au test de McNemar.

La détermination du panel d'anticorps les plus pertinents sera effectuée à l'aide d'un modèle de régression logistique, la réponse (diagnostic) étant binaire, ce modèle permettant d'évaluer des combinaisons de facteurs.

La fiabilité de la technique de détection des mutations sera évaluée sur les examens réalisés en double en calculant les coefficients de concordance Kappa pour les valeurs qualitatives.

Les analyses statistiques seront réalisées à l'aide des logiciels SAS et R à l'Unité de Recherche Clinique Paris-Ouest (Dr Aegerter).

## **Protocole d'évaluation médico-économique**

### **Epidémiologie et histoire naturelle des GIST**

Les GIST sont les tumeurs mésoenchymateuses les plus fréquentes du tube digestif. Ce sont toutefois des tumeurs assez peu fréquentes en comparaison aux carcinomes, car leur incidence est évaluée à 15 nouveaux cas par million d'habitants par an (Nilsson 2005), soit environ 900 nouveaux cas par an en France. Les GIST se développent à partir de l'estomac dans 60% des cas, de l'intestin grêle dans 25% et des autres segments digestifs ou du mésentère ou du péritoine dans les cas restants (Corless 2004). L'évaluation du potentiel de malignité des GIST a fait l'objet de nombreux travaux. Environ 1/3 des GIST sont métastatiques au moment du diagnostic ou vont le devenir. Lorsque les métastases ne sont pas présentes au diagnostic, il n'est jamais possible d'affirmer la bénignité d'une tumeur, mais la taille et l'index mitotique permettent d'estimer le risque de récurrence et de métastase (Fletcher 2002). Les métastases sont initialement le plus souvent localisées au foie et au péritoine. Jusqu'au début du millénaire, les GIST malignes étaient fréquemment confondues avec des léiomyosarcomes, et leur réponse aux chimiothérapies n'a donc que rarement été évaluée de façon prospective. Les analyses rétrospectives ont toutefois montré que les GIST étaient pratiquement totalement résistantes aux chimiothérapies conventionnelles, et le traitement par l'imatinib (inhibiteur de tyrosine kinases dont KIT) est devenu *de facto* le traitement de référence des GIST métastatiques. La posologie initiale conseillée est actuellement de 400 mg par jour d'imatinib *per os*. Toutefois le domaine des thérapeutiques anti-cancéreuses ciblées est actuellement en pleine effervescence, et plusieurs équipes ont récemment démontré, sur plus de 500 patients inclus dans des études cliniques prospectives, que la présence de mutation de *KIT* était fortement corrélée à la réponse au traitement par l'Imanib (Heinrich 2003, Debiec-Rychter 2004 et ASCO 2005). Il est donc probable que la nature de l'inhibiteur et sa posologie seront dans les 2 ou 3 années à venir adaptés en fonction de la présence et de la nature de ces mutations. Il en est de même pour les traitements adjuvants, qui font actuellement l'objet d'essais cliniques prospectifs.

### **Estimation du nombre de malades pour la France entière susceptibles de bénéficier de l'innovation concernée**

Le nombre de nouveaux patients atteints de GIST en France est estimé à 900 par an, dont environ 1/3 métastatiques soit d'emblée (environ 2/3 des patients, traitement

"métastatique" n=200) soit à brève échéance (environ 1/3 des patients, traitement "adjuvant" n=100). Les GIST sont insensibles aux chimiothérapies classiques, et la très grande majorité des patients sont ou seront donc traités par des inhibiteurs des tyrosine kinases ou de leurs voies de signalisation intra-cellulaire. On peut donc estimer qu'environ 300 patients par an sont potentiellement incluables dans cette étude.

La quasi-totalité de ces patients sont pris en charge par des spécialistes des sarcomes ou par des gastroentérologues dans des centres spécialisés (estimation 30 à 50 centres actifs). L'implication des réseaux nationaux "Groupe Sarcome Français" et "Fédération Francophone de Cancérologie Digestive" dans cette étude, et la motivation de la communauté médicale pour ces traitements innovants proposés à des patients jusqu'alors sans ressource thérapeutique permet d'estimer que plus de 90% des patients traités seront inclus dans cette étude.

## **Description de la technique innovante**

La recherche de mutation des gènes *KIT* et *PDGFRA* se fait sur l'ADN extrait des tumeurs. Ces mutations sont observées dans 80 à 85% des GIST et sont spécifiques des GIST (Corless 2004). En cas de doute diagnostique, la recherche de ces mutations est recommandée par les experts internationaux (Blay 2005). Ces mutations sont somatiques dans l'immense majorité des cas, c'est à dire non transmissibles de parent à enfant.

La recherche de mutation peut se faire sur des prélèvements tumoraux fixés et inclus en paraffine ou des prélèvements congelés. Un contrôle histologique préalable à l'extraction d'ADN est nécessaire, pour évaluer la densité cellulaire de la tumeur, la nécrose et la contamination par des cellules non-tumorales. Les mutations sont le plus souvent recherchées sur les exons 9, 11, 13 et 17 de *KIT* et les exons 12 et 18 de *PDGFRA*. L'analyse consiste le plus souvent en une phase de criblage par technique LAPP (Emile 2002) ou plus récemment DHPLC (Heinrich 2003), puis une phase d'identification des mutations par séquençage. Les amorces d'amplifications varient suivant les laboratoires, et d'autres techniques sont en cours de développement dans certains laboratoires. Des contrôles de qualité seront effectués entre les centres effectuant ces analyses.

## **Précisions sur les indications de l'innovation**

Les consensus internationaux recommandent actuellement la recherche de mutations de *KIT* et *PDGFRA* pour les cas dont le diagnostic histologique est difficile (Blay 2005). Ceci concerne environ 5 à 10% des cas, mais la notion de difficulté est subjective et peut varier en

fonction de l'expérience du pathologistes pour l'identification de ces tumeurs rares qui étaient pratiquement inconnues il y a seulement quelques années.

Il n'y a pas actuellement de consensus pour demander la recherche de ces mutations avant traitement par inhibiteurs des RTK, mais les résultats publiés depuis 2004, montrant d'une part la forte corrélation entre la présence de certaines mutation et la réponse à l'imatinib, et d'autre part l'efficacité d'autre inhibiteurs sur les tumeurs résistantes l'imatinib, devrait encourager à modifier ces recommandations à court terme.

## **Analyse du coût des examens moléculaires prédictifs des réponses aux inhibiteurs de la tyrosine kinase dans les GIST**

L'objectif est l'analyse du coût réel de cette démarche, dans le contexte CHU et CLCC. La méthode de calcul des coûts directs est celle du micro-costing, à partir d'une estimation précise des moyens mobilisés en personnel et en matériel (facilitant les comparaisons internationales de coût). Une estimation des coûts indirects (logistique, gestion, structure, ...) est également prévue à partir des clés de répartition usuelles à l'AP-HP.

### **Méthode**

*Les coûts directs* correspondent à la valeur de l'ensemble des ressources en personnel et en matériel consommées directement pour la réalisation d'une analyse moléculaire, et des moyens mis en œuvre pour l'acheminement et la conservation des pièces à analyser. La méthode dite du micro-costing tente de reconstituer le coût hospitalier réel, et permet d'apporter un niveau de précision élevé (Drummond 1997). Les principaux facteurs de production impliqués doivent être identifiés, dénombrés, et valorisés. Les unités de mesure sont l'estimation du temps consacré à cette technique, rapportée à l'activité globale du service et aux salaires des différentes catégories de personnel impliquées, et les coûts unitaires en matériel consommable et amortissable, rapportés à leur degré d'utilisation. Les temps requis à chaque étape sont estimés à partir de l'interview des différents intervenants (techniciens de laboratoire, médecins anatomopathologistes, surveillantes,...) et d'une enquête de chronométrage sur place. Les conséquences négatives éventuelles de la prise en charge des patients, en terme de consultations, de transports sanitaires, et d'hospitalisations supplémentaires au cours de la période d'étude, seront également identifiées et dénombrées par l'ARC au cours du suivi, et valorisées aux tarifs en vigueur (lettres-clé pour les



consultations, tarifs et indemnités kilométriques pour les transports, coût moyen par GHM + coûts variables pour les produits coûteux pour les hospitalisations).

Les coûts salariaux totaux (salaires nets + primes + charges patronales) sont calculés en prenant pour chaque catégorie de personnel, la moyenne des barèmes entre début et fin de carrière. Le coût du temps médical est calculé sur la base d'un salaire de praticien hospitalier plein-temps (même si en pratique il peut s'agir de vacataires, d'assistants hospitalo-universitaires (AHU), ou de professeurs des universités–praticiens hospitaliers (PU-PH)). Le calcul d'amortissement du matériel lourd impliqué (séquenceur capillaire, DHPLC) est actualisé de telle sorte que l'on obtienne un coût équivalent annuel (annualisation de la dépense initiale au cours de la durée de vie du bien), au taux d'actualisation usuel de 5% avec :

$K = E * [1 - (1+r)^{-n}] / r$  (avec K : dépense en capital ; n : années d'amortissement (durée de vie du bien en capital) ; E : coût équivalent annuel ; r : taux d'actualisation).

*Les coûts indirects hospitaliers* concernent les dépenses *a priori* indivisibles à un seul type de patient ou de procédure. Ils comprennent les coûts de logistique (stérilisation, pharmacie,...), de gestion et de structure (administration, informatique, frais financiers, amortissements mobiliers et immobiliers). Ces coûts sont estimés à partir de clés de répartition proposées pour la logistique et la gestion par les services financiers des établissements concernés, soit en Euros par journée, soit en Euros par Euros de dépenses directes.

L'addition des coûts directs et indirects ainsi obtenus permet de calculer un **coût complet**. La perspective adoptée est celle de l'Assurance Maladie. L'année de référence des coûts (en Euros) est l'année 2006. ((Ce travail doit permettre de guider l'attribution d'une tarification adaptée à la technicité de cet acte)). Une actualisation des coûts ne paraît pas nécessaire compte tenu de la durée d'observation.

#### **Particularités liées à la technique :**

Recherche de mutation des gènes *KIT* et *PDGFRA* sur ADN de prélèvements tumoraux fixés et inclus en paraffine ou de prélèvements congelés :

- Contrôle histologique préalable (évaluation de la densité cellulaire de la tumeur, de la nécrose, d'une contamination par des cellules non tumorales)

- Analyse : phase de screening par technique LAPP ou DHPLC, puis phase d'identification des mutations par séquençage
- Amorces d'amplification
- Contrôles de qualité

Recueil des prélèvements : temps d'ARC, transport des prélèvements (fixes et congelés), rétrocession de prélèvement congelé par centre de ressources biologiques

## **Evaluation de l'impact de la détection de mutations sur le coût du traitement**

Dans le cadre de cette étude prospective, tous les patients atteints de GIST, qu'ils aient ou non une ou plusieurs mutations, vont bénéficier du traitement anti-tyrosine kinase. Un arbre décisionnel pourra être construit, avec les différents nœuds décisionnels et aléatoires, et l'affectation des différentes probabilités complémentaires selon : présence ou non de mutations, efficacité du traitement, effets secondaires éventuels (toxicité), taux et durées de survie dans chaque groupe....L'analyse de l'efficacité du traitement pourra être reliée à la présence ou non des différentes mutations observées pour chaque patient inclus, et les indications du traitement anti-tyrosine kinase mieux ciblées.

A l'issue de cette étude, sera menée une analyse de type coût-efficacité (ratio coût-efficacité différentiel de la démarche innovante vs prise en charge classique), dans laquelle on rapporte le surcoût liée à la recherche de mutations et au traitement anti-tyrosine kinase, à un surcroît éventuel d'efficacité médicale (en terme de mois de survie par exemple) en comparaison d'une prise en charge classique sans recherche de mutations. Une analyse de type coût-utilité sera également menée, basée sur la modulation des durées de survie par un indicateur de qualité de vie conduisant au calcul de QALYs (années de vie en bonne santé ajustée sur la qualité de vie), obtenu par l'emploi de l'échelle cardinale de qualité de vie EuroQol, apte à l'analyse économique et d'usage courant au plan international. Les données de coût découlent de la méthodologie décrite précédemment, auxquels s'ajoutent le coût du traitement médical. Une analyse de sensibilité, faisant varier la valeur hypothétique des principaux paramètres de coût et de résultats inclus dans le modèle, en se basant sur les avis d'experts et les données de la littérature, permettra de vérifier la robustesse de celui-ci.

## **Impact sur le système de soin**

Analyse coût/efficacité de la stratégie de recherche de mutations sur la pris en charge clinique des patients atteints de GIST

## **Impact en terme d'amélioration de l'état de santé pour le patient**

- les GIST sont totalement résistantes aux chimiothérapies conventionnelles, alors que seulement 15 à 20% ont une résistance primaire à l'imatinib.
- La détection et l'identification des mutations devrait permettre d'adapter le type et la dose d'inhibiteur tyrosine kinase. Ainsi il semble que les patients ayant des mutation de l'exon 9 de KIT répondent beaucoup mieux à une dose de 800 mg (au lieu de 400mg) d'imatinib.
- Dans certains cas, la détection de mutations permet de confirmer le diagnostic de GIST, et donc de proposer un traitement approprié.

## **Etude du coût unitaire de l'innovation**

A partir de la méthodologie détaillée plus haut, un coût unitaire complet par analyse moléculaire pourra être estimé. Ce coût unitaire complet découle du décompte des ressources consommées pour sa réalisation en moyens humains et techniques dans chaque centre, croisé avec le coût unitaire pour chaque poste de dépense rapporté à son degré d'utilisation. Cette stratégie innovante ne se substitue qu'à une stratégie classique sans recherche de mutation. Il est probable qu'un effet d'apprentissage et qu'un accroissement de son utilisation permette à terme de réaliser des économies d'échelle.

## **Impact financier hospitalier**

Diminution des coûts de prise en charge par un traitement mieux encore plus ciblé grâce aux analyses moléculaires.

## **Recommandations sur la façon de prendre en compte le financement de l'innovation par la tarification à l'activité**

Cette innovation ne peut être prise en compte actuellement par le PMSI. Un financement issu du Ministère de la Santé est envisageable au titre des missions de service public pour l'enseignement et la recherche.

## **Impact financier sur les soins extra-hospitaliers**

Diminution des coûts de prise en charge par un traitement mieux encore plus ciblé grâce aux analyses moléculaires.

Mise en place d'une tarification et d'un contrôle de qualité inter-centres des recherches de mutations

## **Impact en terme de qualité de vie du patient**

Meilleure sélection des patients pouvant bénéficier du traitement adjuvant. Meilleure efficacité clinique avec augmentation des durées de survie, diminution des progressions tumorales, réduction de l'emploi de chimiothérapies classiques inefficaces et toxiques.

Adaptation du type d'inhibiteur de tyrosine kinase et de la posologie en fonction des mutations

## **Impact au titre de l'éventuelle réinsertion sociale du patient**

Meilleure sélection des patients pouvant bénéficier du traitement adjuvant.

## **Impact des besoins en terme d'équipes et de formation**

Evaluation des 5 centres référents actuels et détermination des besoins et des qualifications nécessaires.

## **Impact sur la qualité et les conditions de pratique**

Détermination de la ou des techniques de détection des mutations les plus appropriées actuellement (coût/efficacité). Mise en place de la tarification et du contrôle de qualité.

## **Etude coût/efficacité**

Une modélisation de l'univers des stratégies comparées ici sera construite à partir des données publiées dans la littérature.

Le ratio coût-efficacité différentiel pourra être calculé par le surcoût lié à la recherche de mutations et au traitement anti-tyrosine kinase, rapporté à un surcroît éventuel d'efficacité médicale (en terme de mois de survie par exemple) en comparaison d'une prise en charge classique sans recherche de mutations.

Une analyse de type coût-utilité sera également menée, basée sur la valorisation des durées de vie par la qualité de vie aboutissant à un indicateur de type QALY, obtenu par l'emploi d'une échelle cardinale de qualité de vie EuroQol, couramment utilisée dans le champ de l'évaluation médico-économique.

Une analyse de sensibilité permettra de vérifier la robustesse du modèle.

## Références

- Blay JY, Bonvalot S, Casali P, Choi H, Debiec-Richter M, Dei Tos AP, Emile JF, Gronchi A, Hogendoorn PC, Joensuu H, Le Cesne A, Mac Clure J, Maurel J, Nupponen N, Ray-Coquard I, Reichardt P, Sciot R, Stroobants S, van Glabbeke M, van Oosterom A, Demetri GD; GIST consensus meeting panelists. Consensus meeting for the management of gastrointestinal stromal tumors. Report of the GIST Consensus Conference of 20-21 March 2004, under the auspices of ESMO.. *Ann Oncol.* 2005;16:566-78
- Corless CL, Fletcher JA, Heinrich MC. Biology of gastrointestinal stromal tumors. *J Clin Oncol.* 2004;22:3813-25
- Debiec-Rychter M, Dumez H, Judson I, Wasag B, Verweij J, Brown M, Dimitrijevic S, Sciot R, Stul M, Vranck H, Scurr M, Hagemeyer A, van Glabbeke M, van Oosterom AT; EORTC Soft Tissue and Bone Sarcoma Group. Use of c-KIT/PDGFR $\alpha$  mutational analysis to predict the clinical response to imatinib in patients with advanced gastrointestinal stromal tumours entered on phase I and II studies of the EORTC Soft Tissue and Bone Sarcoma Group. *Eur J Cancer.* 2004;40:689-95
- Debiec-Rychter M, Sciot R, Le Cesne A, Schlemmer M, Hohenberger P, van Oosterom AT, Blay JY, Levraz S, Stul M, Casali PG, Zalberg J, Dumez H, Wasag B, Verweij J, van Glabbeke M, Hagemeyer A, Judson I. KIT mutations and dose selection for imatinib in patients with advanced gastrointestinal stromal tumours. *Eur J Cancer.* 2006;[Epub ahead of print]
- Demetri GD, von Mehren M, Blanke CD, Van den Abbeele AD, Eisenberg B, Roberts PJ, Heinrich MC, Tuveson DA, Singer S, Janicek M, Fletcher JA, Silverman SG, Silberman SL, Capdeville R, Kiese B, Peng B, Dimitrijevic S, Druker BJ, Corless C, Fletcher CD, Joensuu H. Efficacy and safety of imatinib mesylate in advanced gastrointestinal stromal tumors. *N Engl J Med.* 2002;347:472-80.
- Drummond MF, O'Brien BJ, Stoddart GL, Torrance GW. *Méthodes d'Evaluation Economique des Programmes de Santé.* ed Economica, 1997, 74-5.
- Emile JF, Lemoine A, Bienfait N, Terrier P, Azoulay D, Debuire B. Length analysis of polymerase chain reaction products: a sensitive and reliable technique for the detection of mutations in KIT exon 11 in gastrointestinal stromal tumors. *Diagn Mol Pathol.* 2002;11:107-12

- Fletcher CD, Berman JJ, Corless C, Gorstein F, Lasota J, Longley BJ, Miettinen M, O'Leary TJ, Remotti H, Rubin BP, Shmookler B, Sobin LH, Weiss SW. Diagnosis of gastrointestinal stromal tumors: A consensus approach. *Hum Pathol*. 2002;33:459-65.
- Harrell FE, Jr., Lee KL, Mark DB. Multivariable prognostic models: issues in developing models, evaluating assumptions and adequacy, and measuring and reducing errors. *Stat Med* 1996;15(4):361-87.
- Heinrich MC, Corless CL, Duensing A, McGreevey L, Chen CJ, Joseph N, Singer S, Griffith DJ, Haley A, Town A, Demetri GD, Fletcher CD, Fletcher JA. PDGFRA activating mutations in gastrointestinal stromal tumors. *Science*. 2003;299:708-10
- Heinrich MC, Corless CL, Demetri GD, Blanke CD, von Mehren M, Joensuu H, McGreevey LS, Chen CJ, Van den Abbeele AD, Druker BJ, Kiese B, Eisenberg B, Roberts PJ, Singer S, Fletcher CD, Silberman S, Dimitrijevic S, Fletcher JA. Kinase mutations and imatinib response in patients with metastatic gastrointestinal stromal tumor. *J Clin Oncol*. 2003;21:4342-9.
- Hirota S, Isozaki K, Moriyama Y, Hashimoto K, Nishida T, Ishiguro S, Kawano K, Hanada M, Kurata A, Takeda M, Muhammad Tunio G, Matsuzawa Y, Kanakura Y, Shinomura Y, Kitamura Y. Gain-of-function mutations of c-kit in human gastrointestinal stromal tumors. *Science*. 1998;279:577-80
- Joensuu H, Roberts PJ, Sarlomo-Rikala M, Andersson LC, Tervahartiala P, Tuveson D, Silberman S, Capdeville R, Dimitrijevic S, Druker B, Demetri GD. Effect of the tyrosine kinase inhibitor STI571 in a patient with a metastatic gastrointestinal stromal tumor. *N Engl J Med*. 2001;344:1052-6.
- Mazur MT, Clark HB. Gastric stromal tumors. Reappraisal of histogenesis. *Am J Surg Pathol*. 1983;7:507-19.
- Nilsson B, Bumming P, Meis-Kindblom JM, Oden A, Dortok A, Gustavsson B, Sablinska K, Kindblom LG. Gastrointestinal stromal tumors: the incidence, prevalence, clinical course, and prognostication in the preimatinib mesylate era--a population-based study in western Sweden. *Cancer*. 2005;103:821-9.
- van Oosterom AT, Judson I, Verweij J, Stroobants S, Donato di Paola E, Dimitrijevic S, Martens M, Webb A, Sciot R, Van Glabbeke M, Silberman S, Nielsen OS; European Organisation for Research and Treatment of Cancer Soft Tissue and Bone Sarcoma Group. Safety and efficacy of imatinib (STI571) in metastatic gastrointestinal stromal tumours: a phase I study. *Lancet*. 2001;358:1421-3.

## Budget de l'étude

**NB : La demande de financement ne concerne que les surcoûts. Certains surcoûts sont communs avec l'étude d'épidémiologie moléculaire des GIST en France.**

### 1) Transport des prélèvements : 13 344 euros

Nombre de cas attendus : 300 GIST par an en France dont 30 congelés

Etude sur 2 ans

Transport des prélèvements fixés (aller et retour) :  $4.62 \times 2 \times 600 = 5544$  euros pour 600 prélèvements en envoi recommandé

Transport entre 2 grandes villes en carboglace d'un prélèvement humain congelé (aller simple) en moyenne 130 euros soit 7800 euros pour 60 prélèvements

### 2) Technique : 203 280 euros

Pour chaque cas :

	Consomable	T* secrétariat	T* technique	T* Pathologiste
Réception, archivage, Rendu des résultats	0.2	20	5	10
Contrôle Morphologique	0.2		10	5
Fabrication du TMA	0.2		20	
IHC sur TMA**	1.2		1.2	15
Extraction ADN	8		40	
Contrôle qualité ADN	1		10	5
Total hors analyse exons	10.8	20	81.2	35
Analyse d'un exon	20		15	3
Total pour 6 exons	120		90	18
<b>Total général</b>	<b>130.8</b>	<b>20</b>	<b>171.2</b>	<b>53</b>

\* temps en minutes

\*\* Evalué pour 50 cas par TMA, 10 Ac par TMA (ex : 6 euros x 10 HIC / 50 cas = 1.2 euros)



Coût du personnel à l' APHP (soit pour 1600 heures de travail annuel)

	Salaire annuel chargé	Coût horaire
Secrétaire	39 760	24.85
Technicien	42 330	26.46
Assistant de recherche clinique	42 330	26.46
Praticien hospitalier spécialiste	104 520	65 euros

Ce qui fait un coût total de technique par prélèvement (hors transport) d'environ 280 euros.

NB: Il ne s'agit ici que d'une évaluation grossière, qui ne tient notamment pas compte des coûts amortissables (locaux, matériel) ni des coûts indirects. L'évaluation exacte des coûts est l'un des objectifs du projet.

Donc pour 300 prélèvements annuels + 10% d'analyse en double (contrôle de qualité)

Etude sur 2 ans

203 280 euros

Cette somme sera répartie entre les 5 centres experts en fonction du nombre d'analyses effectuées. Pour des raisons pratiques, elle sera répartie de façon équitable (20 328 euros) entre chaque centre la première année, puis ajustée en fonction de l'activité réelle pour la seconde année.

### 3) Clinique

Pas de surcoût

### 4) Gestion et analyse de données : 225 000 euros

1) ARC : plein temps pendant 2 ans puis mi-temps pendant 1 an : 87 500 euros, + 3 mois avant pour la mise en place et 6 mois après si 18 mois de suivi

2) Economiste de la santé (ingénieur de recherche) pendant 1 mois pour rédaction du protocole puis deux mois pour le contrôle et l'analyse médico-économique : 16 500 euros

3) Ingénieur d'étude pour création et test de la base de données : 2 mois : 10 000 euros

3) Ingénieur d'études pour l'analyse statistique : 2 mois : 10 000 euros

4) Frais de poste et téléphone (4 questionnaires patients et 4 questionnaires cliniciens pour 600 patients, soit 4 800 courriers aller-retour) : 10 000 euros

5) Indemnisation des cliniciens (100 euros pour les 4 fiches) et des pathologistes (30 euros pour la fiche initiale et le bloc de tumeur) : 78 000 euros

6) Edition des fiches de recueil de données, papeterie : 10 000 euros

7) Achat de licences du logiciel Treeage : 2 000 euros

**5) Missions : 20 000 euros**

1) Réunions initiale puis bi-annuelle des investigateurs (transport, repas), relecture des lames : 10 investigateurs par réunion, 300 euros de frais par investigateurs, soit 2 500 euros par réunion.

2) Missions sur site de l'ARC et de l'économiste de la santé (pour 25 missions réparties sur les 2 ans) : 7 500 euros

**6) Direction et suivi du projet : 22 000 euros**

2 ½ journées de médecin spécialiste par semaine pendant 2 ans.

**7) Frais de gestion : 5%**

DRRC de l'AP-HP : 3%

Unité de Recherche Clinique: 2%

**Total pour l'étude : 505 705 euros**

**NB** : le financement des dépenses 1) Transport des prélèvements et 2) Technique sont communs avec celui de l'étude d'épidémiologie moléculaire des GIST en France demandé au PHRC 2006, de même qu'environ ¼ des dépenses de 4) Recueil de données.

**Soit environ 262 Keuros communs avec le PHRC2006, et 244 Keuros spécifiques à cette étude médico-économique.**

## Annexes : Fiches de données

### ACCES AUX ANALYSES MOLECULAIRES PREDICTIVES DE REPONSE AUX INHIBITEURS DE TYROSINE KINASE DANS LES GIST

#### FICHE D'INCLUSION

(A REMPLIR PAR LE CLINICIEN ET A FAXER AVEC LE DOUBLE DU COMPTE RENDU INITIAL DE  
PATHOLOGIE AU CENTRE DE RECUEIL DES DONNEES)

---

- **NOM** (3 premières lettres) :
- **Prénom** (2 premières lettres) :
- **Date de naissance** :
- **Sexe** :
- **Nom du Centre de traitement** :
- **Nom du clinicien référent** :
- **Téléphone du clinicien référent** :
- **SITUATION DU PATIENT** : AMBULATOIRE OU HOSPITALISE
- **STATUT PROFESSIONNEL (CSP)**
- **Numéro du patient dans l'étude (attribué par le centre de recueil des données)** :

#### DESCRIPTION DE L'EVENEMENT JUSTIFIANT L'ENTREE DU PATIENT DANS L'ETUDE

- **Indication de traitement** : métastase / adjuvant / autre (préciser)
- **Essai clinique** ? Si oui préciser lequel :
- **Premier traitement par anti-Tyrosine Kinase** : non / oui
- **Date de début du traitement par l'anti-Tyrosine Kinase** :
- **Type d'anti-Tyrosine Kinase** :
- **Posologie initiale** :

Description des prélèvements tumoraux effectués :

**TUMEUR INITIALE** : OUI / NON

**RECIDIVE OU METASTASE** : oui / non

**AUTRES PRELEVEMENTS (PRECISER)** :

**POUR CHAQUE PRELEVEMENT, FAXER LE COMPTE RENDU DU PATHOLOGISTE INITIAL  
OU, A DEFAUT, LES NOM ET COORDONEES PRECISES DU PATHOLOGISTE**

**ACCES AUX ANALYSES MOLECULAIRES PREDICTIVES DE REPONSE AUX INHIBITEURS DE  
TYROSINE KINASE DANS LES GIST  
EVALUATION DE LA REPONSE AU TRAITEMENT PALLIATIF AU DEUXIEME MOIS  
ET DES COUTS HOSPITALIERS  
(A REMPLIR PAR LE CLINICIEN)**

---

**Nom** (3 premières lettres) :

**Prénom** (2 premières lettres) :

**Date de naissance** :

**Sexe** :

**Numéro du patient dans l'étude** :

**Examens morphologiques**

Date de la TDM avant traitement :

Date de la TDM d'évaluation :

Etude comparative des TDM :

réponse complète / réponse partielle / stabilité / Progression tumorale

Echographie de contraste :

Examen PET scan (si TDM douteux) (bonne réponse/pas de réponse) :

**Traitement actuel** :

Type d'inhibiteur :

Posologie :

Toxicité médicamenteuse : Grade le plus élevé au cours des 2 mois :

**Hospitalisation depuis le début du traitement ?**

si oui préciser dates d'hospitalisation, type de séjour, durée de séjour ?

Nom et coordonnées du responsable MSI du centre :

**ACCES AUX ANALYSES MOLECULAIRES PREDICTIVES DE REPONSE AUX INHIBITEURS DE TYROSINE KINASE DANS LES GIST****EVALUATION DE LA REPONSE AU TRAITEMENT PALLIATIF AU SIXIEME MOIS  
ET DES COUTS HOSPITALIERS  
(A REMPLIR PAR LE CLINICIEN)**

---

**Nom** (3 premières lettres) :

**Prénom** (2 premières lettres) :

**Date de naissance** :

**Sexe** :

**Examens morphologiques**

Date de la TDM avant traitement :

Date de la TDM d'évaluation :

Etude comparative des TDM :

réponse complète / réponse partielle / stabilité / Progression tumorale

Echographie de contraste :

Examen PET scan (si TDM douteux) (bonne réponse/pas de réponse) :

**Traitement actuel :**

Type d'inhibiteur :

Posologie :

Toxicité médicamenteuse : Grade le plus élevé au cours des 2 mois :

**Hospitalisation depuis la fin du deuxième mois du traitement ?**

si oui préciser dates d'hospitalisation, type de séjour, durée de séjour ?

Nom et coordonnées du responsable MSI du centre :

**ACCES AUX ANALYSES MOLECULAIRES PREDICTIVES DE REPONSE AUX INHIBITEURS DE  
TYROSINE KINASE DANS LES GIST  
EVALUATION DE LA REPONSE AU TRAITEMENT PALLIATIF AU DOUZIEME MOIS  
ET DES COUTS HOSPITALIERS  
(A REMPLIR PAR LE CLINICIEN)**

---

**Nom** (3 premières lettres) :

**Prénom** (2 premières lettres) :

**Date de naissance** :

**Sexe** :

**Examens morphologiques**

Date de la TDM avant traitement :

Date de la TDM d'évaluation :

Etude comparative des TDM :

réponse complète / réponse partielle / stabilité / Progression tumorale

Echographie de contraste :

Examen PET scan (si TDM douteux) (bonne réponse/pas de réponse) :

**Traitement actuel :**

Type d'inhibiteur :

Posologie :

Toxicité médicamenteuse : Grade le plus élevé au cours des 2 mois :

**Hospitalisation depuis la fin du sixième mois du traitement ?**

si oui préciser dates d'hospitalisation, type de séjour, durée de séjour ?

Nom et coordonnées du responsable MSI du centre :

**EVALUATION DE LA QUALITE DE VIE**  
**(A REMPLIR PAR LE PATIENT AVEC L'AIDE DU CENTRE DE RECUEIL DES DONNEES)**

**Nom** (3 premières lettres) :

**Prénom** (2 premières lettres) :

**Date de naissance** :

**Comment répondre** : Dans ce questionnaire, nous essayons de déterminer de façon résumée ce que vous pensez de votre santé : nous allons décrire plusieurs états de santé dans lesquels peut se trouver une personne et nous vous demandons d'indiquer quelle situation vous correspond. Il n'y a pas de réponses correctes ou incorrectes, ce qui nous intéresse, c'est ce que vous pensez.

Veuillez indiquer, pour chacune des 6 rubriques suivantes, l'affirmation qui décrit le mieux votre état de santé aujourd'hui, en cochant la case appropriée (*une seule case o par rubrique*).

**1. Mobilité**

- |                                                |   |
|------------------------------------------------|---|
| Je n'ai aucun problème pour me déplacer à pied | 0 |
| J'ai des problèmes pour me déplacer à pied     | 0 |
| Je suis obligé(e) de rester alité(e)           | 0 |

**2. Autonomie de la personne**

- |                                                                |   |
|----------------------------------------------------------------|---|
| Je n'ai aucun problème pour prendre soin de moi                | 0 |
| J'ai des problèmes pour me laver ou m'habiller tout(e) seul(e) | 0 |
| Je suis incapable de me laver ou de m'habiller tout(e) seul(e) | 0 |

**3. Activités courantes** (*exemples: travail, études, travaux domestiques, activités familiales ou loisirs*)

- |                                                               |   |
|---------------------------------------------------------------|---|
| Je n'ai aucun problème pour accomplir mes activités courantes | 0 |
| J'ai des problèmes pour accomplir mes activités courantes     | 0 |
| Je suis incapable d'accomplir mes activités courantes         | 0 |

**4. Douleurs/gêne**

- |                                          |   |
|------------------------------------------|---|
| Je n'ai ni douleurs ni gêne              | 0 |
| J'ai des douleurs ou une gêne modérée(s) | 0 |
| J'ai des douleurs ou une gêne extrême(s) | 0 |

**5. Anxiété/Dépression**

- |                                               |   |
|-----------------------------------------------|---|
| Je ne suis ni anxieux(se) ni déprimé(e)       | 0 |
| Je suis modérément anxieux(se) ou déprimé(e)  | 0 |
| Je suis extrêmement anxieux(se) ou déprimé(e) | 0 |

**6. Par rapport au niveau général de ma santé au cours des 12 derniers mois, mon état de santé, aujourd'hui, est:**

- |                    |   |
|--------------------|---|
| Meilleur           | 0 |
| A peu près le même | 0 |
| Pire               | 0 |

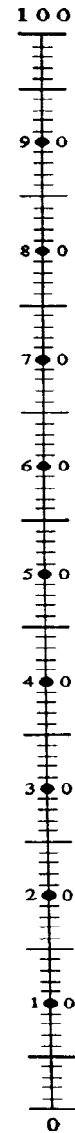
Meilleur état de  
santé imaginable

**Comment répondre :**

Pour vous aider à indiquer de façon globale dans quelle mesure votre état de santé est bon ou mauvais, nous avons tracé une échelle graduée (comme celle d'un thermomètre) sur laquelle 100 (en haut) correspond au meilleur état de santé que vous puissiez imaginer et 0 (en bas) au pire état de santé que vous puissiez imaginer.

Nous aimerions que vous indiquiez sur cette échelle où vous situez votre état de santé aujourd'hui. Pour cela, veuillez tracer un trait allant de l'encadré ci-dessous jusqu'à l'endroit qui, sur l'échelle, correspond à votre état de santé actuel.

Votre état de santé aujourd'hui



Pire état de  
santé imaginable



**EVALUATION DES COUTS AMBULATOIRES**  
**(A REMPLIR PAR LE PATIENT AVEC L'AIDE DU CENTRE DE RECUEIL DES DONNEES)**

**Nom** (3 premières lettres) :

**Prénom** (2 premières lettres) :

**Date de naissance** :

**Au cours des deux premiers mois de votre nouveau traitement :**

**. en moyenne combien de fois avez-vous vu un médecin :**

- généraliste : ...../semaine
- spécialiste : ...../semaine

**. en moyenne combien de fois avez-vous reçu des soins infirmiers :**

- nombre de fois/semaine : .....
- en général pour quel type de soins (à préciser) :.....

**. en moyenne combien de fois avez vous recours à un ou une aide soignant(e), ou une aide ménagère :**

- aide soignant : nombre d'heures par semaine:.....
- Aide ménagère : nombre d'heures par semaine : .....

**. en moyenne combien de fois avez-vous eu des soins de kinésithérapie :**

- nombre de fois/semaine : .....
- en général pour quel type de soins (à préciser) :.....

**. pouvez-vous indiquer les médicaments que vous prenez régulièrement en ce moment , et la dose prise chaque jour pour chacun d'entre eux :**

- nom du ou des médicaments :
- . anti-thyrosine kinase (cf) :.....
- . adjuvants (cf) :.....
- médicaments contre la douleur : .....
- médicaments contre les infections (antibiotiques) : .....
- médicaments pour l'anxiété, le moral,... (psychotropes) :.....
- autres (à préciser) :.....

**. pouvez vous indiquer le nombre d'analyses de laboratoire (copie des ordonnances si possible) en moyenne par mois : ...../ mois**

**. pouvez vous préciser le nombre d'exams de radiographie (radios simples, scanner, IRM, etc...) que vous avez eu au cours des deux derniers mois :**

- nombre de radiographies simples:.....
- nombre de scanners :.....
- nombre d'IRMs : .....
- nombre d'échographies :.....

**. avez-vous des trajets réguliers en ambulance (ou par un autre véhicule sanitaire) à cause de votre traitement actuel:**

- en moyenne nombre de trajets par semaine (allers-retours) : .....
- distance approximative parcourue en km pour chaque aller-retour : .....

**. avez-vous dû engager des frais, vous ou votre entourage, pour aménager votre domicile à cause de votre maladie :**

- oui/non
- approximativement pour quel montant : .....Euros

**. quel est votre statut professionnel actuel :**

- . retraite : .....
- . chômage : .....
- . invalidité, longue maladie :.....
- . en activité ( profession à préciser) :.....

**. Avez-vous dû renoncer à votre emploi à cause de votre traitement actuel :**

- oui/non

**. Le traitement actuel vous a-t-il permis de reprendre votre emploi ?**

- oui/non

**. Une ou plusieurs personnes de votre entourage ont-elles modifié leur activité professionnelle pour s'occuper de vous ?**

- oui/non
- quel est l'activité professionnelle de cette ou ces personnes ?

**ACCES AUX ANALYSES MOLECULAIRES PREDICTIVES DE REPONSE AUX INHIBITEURS DE  
TYROSINE KINASE DANS LES GIST  
FICHE DE SURVEILLANCE  
(A REMPLIR PAR LE CLINICIEN AVEC L'AIDE DU CENTRE DE RECUEIL DES DONNEES)**

---

**Nom** (3 premières lettres) :

**Prénom** (2 premières lettres) :

**Date de naissance** :

**Sexe** :

**Numéro du patient dans l'étude** :

- Date des dernières nouvelles :
- Etat aux dernières nouvelles ((vivant bien portant = 0 ; vivant avec K = 1 ; vivant avec autre K = 2 ; vivant SAI = 3 ; DCD du K = 4 ; DCD autre K = 5 ; DCD complic. Thérap. = 6 ; DCD autre cause = 7 ; DCD SAI = 8 ; perdu de vue = 9) :

**Pour traitement adjuvant uniquement** :

- Récidive locale : non / oui  
Si oui, date de la récidive :
- Métastase non / oui  
si oui : date de la métastase :  
siège de la métastase (en clair) :

**ACCES AUX ANALYSES MOLECULAIRES PREDICTIVES DE REPONSE AUX INHIBITEURS DE  
TYROSINE KINASE DANS LES GIST  
DESCRIPTION DE LA TUMEUR INITIALE  
(A REMPLIR PAR LE PATHOLOGISTE INITIAL)**

---

**Nom** (3 premières lettres) :

**Prénom** (2 premières lettres) :

**Date de naissance** :

**Sexe** :

**Numéro du patient dans l'étude** :

- Date du prélèvement :
- Coordonnées du pathologiste :
  
- Référence du prélèvement anapath :
- Nature du prélèvement : pièce opératoire / biopsie / micro-biopsie
- Fixation : Formol / Bouin / AFA / Bouin hollandaise / inconnu / autre (préciser)
- Fragment congelé tumoral potentiellement disponible : oui / non
  
- Siège de la tumeur primitive :
- Taille de la tumeur primitive (cm) :
- Tumeur primitive multicentrique (non/oui) :
  
- Si chirurgie,
  - exérèse : totale / incomplète
  - Notion de traitement préopératoire (si oui préciser) :

**ACCES AUX ANALYSES MOLECULAIRES PREDICTIVES DE REPONSE AUX INHIBITEURS DE TYROSINE KINASE DANS LES GIST**

**ETUDE ANATOMO-PATHOLOGIQUE**

**LE PATHOLOGISTE EXPERT REMPLI 1 FICHE POUR CHAQUE PRELEVEMENT REÇU**

**Nom** (3 premières lettres) :

**Prénom** (2 premières lettres) :

**Date de naissance** :

**Sexe** :

**Numéro du patient dans l'étude** :

- Date de réception du bloc de paraffine :
- Aspect du bloc :
  - Suffisant pour TMA et analyse moléculaire oui / non
  - Couleur : Naturel, Jaune, Rose, autre
- Bloc congelé associé : oui / non
- Evènement étudié : tumeur primaire , récurrence , métastase
- Date du prélèvement :
- Coordonnées du pathologiste initial :
- Référence du prélèvement (du laboratoire initial):

Fixation : Formol / Bouin / AFA / Bouin hollandaise / inconnu / autre (préciser)

- Sièges de la tumeur (en clair) :
- Nature du prélèvement : pièce opératoire / biopsie chirurgicale / micro-biopsie
- Type de cellules : fusiformes / épithélioïdes / mixte / autre (préciser)
- Nombre de mitoses (pour 50 champs au G x 400)
- Surface des champs au Gx400 :
- Nécrose (non/oui) :
- Immunohistochimie :
  - KIT : membranaire / cytoplasmique / en goutte
  - KIT : Majorité des cellules / plus de 10% des cellules / moins de 10% des cellules
  - CD34 : négatif ou faible / positif
  - DOG-1
  - PKC Théta
  - H-caldesmon
  - Actine musculaire lisse
  - Desmine
  - S100
  - Mib1 (évaluation semi-quantitative) <5%, 5 à 15%, 15 à 50%, 50 à 80%, >80%

**ACCES AUX ANALYSES MOLECULAIRES PREDICTIVES DE REPONSE AUX INHIBITEURS DE  
TYROSINE KINASE DANS LES GIST  
ETUDE MOLECULAIRE  
LE PATHOLOGISTE EXPERT REMPLI 1 FICHE POUR CHAQUE PRELEVEMENT REÇU**

---

**Nom** (3 premières lettres) :

**Prénom** (2 premières lettres) :

**Date de naissance** :

**Sexe** :

**Numéro du patient dans l'étude** :

- Centre réalisant l'étude :
- Date du prélèvement :
- Date de réception du prélèvement :
- Référence du prélèvement :
- Matériel fixé/congelé :
- Evènement étudié (T. Primaire, récurrence, métastase) :
- Traitement antérieur par anti-Tyrosine Kinase (non/oui) :
- Référence de l'examen :
- Technique(s) utilisée(s) :  
   KIT – Exons analysés :  
   PDGFRA – Exons analysés :
- Résultat :  
   Variation de séquence (oui/non) :  
   Gène concerné :  
   Exon concerné :                                      Codon :                                      Nucléotide :  
   Séquence nucléotidique :                                      Séquence protéique :  
   Interprétation (en clair) :
- Date de validation du résultat :