

# L'analyse coût-efficacité : un guide de lecture

A. Vergnenègre

## Cas clinique

Un patient de 61 ans est adressé à votre consultation pour une opacité para-hilaire gauche évoquant une atélectasie. Il s'agit d'un patient tabagique à 80 paquets-années qui a présenté récemment une bronchopneumonie et qui garde une toux résiduelle. Le cliché thoracique montre une opacité rétractile lobaire supérieure gauche. L'auscultation retrouve une hypoventilation à gauche, et le reste de l'examen clinique est normal. Le patient a une mobilité conservée et il a perdu environ 10 % de son poids habituel. Vous décidez de faire une endoscopie qui retrouve un bourgeon obstruant la quasi totalité de la bronche lobaire supérieure gauche. Des biopsies révéleront qu'il s'agit d'un carcinome épidermoïde. Le scanner thoracique retrouve l'atélectasie et démontre une masse tumorale envahissant le médiastin, ainsi que des adénopathies homo et contro-latérales, et un nodule dans le lobe inférieur droit. Les coupes abdominales mettent en évidence plusieurs nodules de petite taille au niveau hépatique, localisations qui sont confirmées par l'échographie hépatique. La scintigraphie osseuse et le scanner cérébral sont normaux. Au terme de ce bilan, vous vous retrouvez face à un malade symptomatique dont la capacité fonctionnelle est encore conservée (score de performance ECOG à 1) et dont la tumeur est un cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) de stade IV. Vous décidez de le présenter à votre réunion de concertation multidisciplinaire de cancérologie thoracique.

Cependant, vous estimez que, si l'indication d'une chimiothérapie exclusive sera peu discutée, le type de la chimiothérapie risque de provoquer une discussion nourrie. En particulier, la vinorelbine, un agent récent mais coûteux, sera très probablement proposée à la place de la vindésine. Afin de pouvoir mieux évaluer les arguments des uns et des autres, vous décidez de consulter la littérature et de vous faire votre propre opinion.

## Etape 1 : formulation de la question

Une des difficultés actuelles des systèmes de santé des pays industrialisés est l'existence de ressources limitées [1, 2].

Service de l'Information Médicale et de l'Evaluation,  
Service de Pathologie respiratoire et d'Allergologie,  
Hôpital du Cluzeau, CHU Dupuytren, Limoges, France.

**Tirés à part :** A. Vergnenègre, Service de l'Information Médicale et de l'Evaluation, Service de Pathologie respiratoire et d'Allergologie, Hôpital du Cluzeau, CHU Dupuytren, 87042 Limoges cedex, France.  
avergne@unilim.fr

La plupart des budgets, en secteur ambulatoire ou hospitalier, consistent en des enveloppes plus ou moins globales ou des coûts à la pathologie. Il importe ainsi, pour le clinicien, d'essayer de prescrire le traitement le plus efficace tout en respectant globalement ces budgets. L'irruption de nouvelles technologies, l'utilisation de molécules de plus en plus coûteuses induisent des surcoûts pour les systèmes de santé. Il est donc important de pouvoir rapprocher ces surcoûts des bénéfices attendus pour les patients. C'est une des justifications principales de la réalisation des études coût-efficacité.

Pour le patient qui nous occupe, vous formulez la question de la façon suivante : la chimiothérapie par cisplatine-vinorelbine est la chimiothérapie la plus utilisée en France. Son rapport coût-efficacité est-il favorable par rapport à une chimiothérapie par la vinorelbine seule ou un traitement plus ancien comme la combinaison cisplatine-vindésine ?

## Etape 2 : recherche de la littérature

Vous choisissez l'interface PubMed ([http : //www.ncbi.nlm.nih.gov/](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/)) pour interroger la banque de données Medline. Vous entrez les mots clés : « *economic* » et « *lung cancer* ». Cent quatre-vingt quatorze articles sont sélectionnés, ce qui est bien sûr beaucoup trop. Vous choisissez donc de cocher la fonction « *limits* » du logiciel et sélectionnez la restriction : « *randomized controlled trial* ». Dix-huit articles sont alors sélectionnés. Trois d'entre eux sont des études économiques concernant des procédures. Deux d'entre eux comparent la chimiothérapie à l'abstention thérapeutique, ce qui n'est pas votre choix pour ce patient, et deux articles concernent des traitements adjuvants comme les facteurs de croissance. Des onze articles restants, l'un date de 1985, un autre concerne le cancer bronchique à petites cellules, un article n'évalue que les coûts hospitaliers, et deux articles sont des modélisations. Etant donné que vous désirez disposer de données de coûts acquises lors d'essais randomisés contrôlés, vous les éliminez. Il reste donc six articles [3-8] qui analysent différentes formes de chimiothérapies dans le cadre d'un essai randomisé. Vous parcourez alors les abstracts et vous éliminez les quatre qui comparent des protocoles dont aucun n'est supérieur en termes d'efficacité. Vous choisissez donc l'article de Smith *et coll.* [8] dont le titre est « *Economic evaluation of a randomized clinical trial comparing vinorelbine, vinorelbine plus cisplatin, and vindesine plus cisplatin for non-small-cell lung cancer* ». Vous décidez de lire cet article et d'en évaluer la qualité.

## Etape 3

Vous allez évaluer cet article en utilisant la technique de la lecture critique. De nombreux guides de lecture ont été publiés pour vous aider dans cette tâche [1, 2, 9-11, 12].

## Les conclusions sont-elles valides ?

La difficulté d'analyse des articles économiques impose une lecture de la section « méthodes » encore plus soignée que dans certains types d'articles [13, 14]. Elle doit impérativement être réalisée en premier dans la démarche et permet de répondre à un certain nombre de questions qui sont résumées dans le *tableau I*. Nous les verrons point par point en analysant la réponse que fournissent les auteurs de l'article.

## A-t-on posé une question précise, à laquelle on puisse répondre ?

La question posée doit impérativement préciser les options qui sont comparées. Une analyse économique compare deux ou plusieurs traitements, programmes ou stratégies [15, 16]. Lorsque deux traitements sont comparés sur le plan de l'efficacité, on choisira bien entendu le traitement qui donne les meilleurs résultats. Si on les compare uniquement sur le plan économique, on parle d'analyse de coûts. L'analyse coût-efficacité prend en considération les deux paramètres. La situation la plus fréquente est celle d'un traitement plus efficace, mais plus coûteux que celui auquel on le compare. L'analyse coût-efficacité permet alors d'en évaluer précisément le surcoût. Parfois, le traitement le plus efficace permet au contraire des économies. Enfin, si deux traitements ont la même efficacité, on choisira le moins onéreux.

Dans l'article de Smith *et coll.* [8], les différentes stratégies sont parfaitement définies dans l'introduction. L'objectif du travail était d'estimer le rapport coût-efficacité de la vinorelbine seule et de la vinorelbine associée au cisplatine, en le comparant à un protocole plus ancien (cisplatine-vindésine).

### Tableau I.

Guide de lecture d'une analyse coût-efficacité [14].

---

#### Les conclusions sont-elles valides ?

- A-t-on posé une question précise, à laquelle on puisse répondre ?
  - Quelle a été la perspective ou le point de vue de l'étude ?
  - L'efficacité des stratégies a-t-elle été établie ?
  - Les coûts et l'efficacité de chaque stratégie ont-ils été identifiés ?
  - Les coûts et l'efficacité ont-ils été mesurés dans des unités appropriées ?
  - La méthodologie de l'analyse économique était-elle appropriée ?
  - L'analyse statistique a-t-elle été bien conduite ?
  - A-t-on pris en compte l'incertitude dans la mesure des coûts ?
  - Quels sont les conclusions de l'analyse coût-efficacité ?
  - Quels sont les coûts marginaux et l'efficacité marginale ?
  - Les coûts marginaux et l'efficacité marginale diffèrent-ils entre les groupes ?
  - Comment l'analyse de sensibilité modifie-t-elle les conclusions ?
  - Les résultats de l'étude sont-ils utiles pour la prise en charge de mes patients ?
  - Les bénéfices du traitement étudié compensent-ils les effets indésirables et les coûts ?
  - Mes patients peuvent-ils espérer la même efficacité ?
  - Puis-je espérer les mêmes coûts ?
-

## Quelle a été la perspective ou le point de vue de l'étude ?

Les coûts et l'efficacité peuvent être évalués de différents points de vue [2, 17-20] :

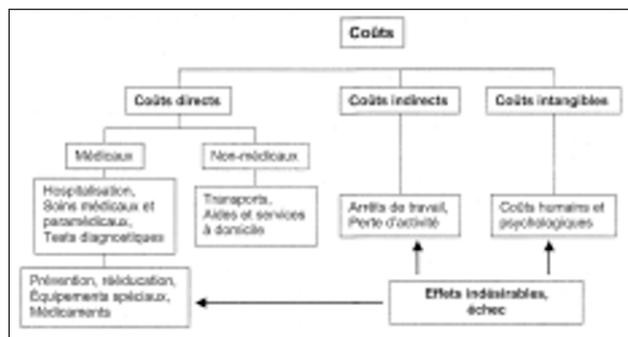
- celui du patient : ceci est surtout utile dans les pays dont la couverture sociale est faible, mais également dans les pays développés où une part importante des soins resterait à la charge du patient ou de sa famille. On peut également avoir recours à ce point de vue lors de prises en charge au domicile qui nécessitent souvent une participation importante des familles ;

- celui de l'établissement de soins : dans certains cas, lorsqu'il s'agit de comparaisons internes aux établissements de santé, il est plus facile de prendre cette perspective pour l'analyse des coûts. Par exemple, si l'on compare l'administration hospitalière de deux types de chimiothérapie, le point de vue de l'hôpital sera suffisant pour analyser les coûts constatés ;

- celui du payeur : ce point de vue consiste à enregistrer les coûts qui vont donner lieu à remboursement pour le patient ou sa famille : consommation de biens et soins médicaux, transport, indemnités journalières. Dans les pays au système de santé basé sur une prise en charge quasiment totale des soins, ce point de vue est fréquemment adopté ;

- celui de la société : ce type d'analyse nécessite au moins l'évaluation des coûts directs liés à la maladie et aux traitements. On entend par là les coûts réels, qui prennent en compte, par exemple, l'amortissement des matériels utilisés et les salaires du personnel hospitalier, souvent fort différents du montant pris en charge par le payeur. Idéalement, les coûts indirects devraient également être compris dans l'analyse, par exemple la perte de productivité (journées de travail perdues), ainsi que conséquences indirectes de la prise en charge ou de la pathologie. Toutefois, en raison de leur complexité, de telles analyses sont rarement réalisées. Les différents types de coûts qui peuvent être pris en compte sont détaillés sur la *figure 1*.

Dans l'étude analysée [8], la perspective retenue était celle de la société. Les coûts indirects n'ont cependant pas été enregistrés par les auteurs.



**Fig. 1.** Les différents types de coûts pris en compte dans les analyses économiques.

## L'efficacité des stratégies a-t-elle été établie ?

Les données cliniques concernant l'efficacité doivent être présentées dans un essai économique [21, 22]. En effet, l'évaluation économique considérée isolément n'a que peu d'intérêt. L'efficacité est toujours rapportée dans une publication distincte, dont la validité sera la plus forte lorsqu'il s'agit d'un essai randomisé.

Dans le travail de Smith *et coll.* [8], les résultats précédemment publiés sont rappelés dans la section « méthodes ».

## Les coûts et l'efficacité de chaque stratégie ont-ils été identifiés ?

La méthode la plus souvent utilisée pour apprécier les coûts consiste à évaluer dans un premier temps les volumes des ressources consommées [16, 23, 24]. La sélection de ces ressources dépendra directement du point de vue de l'étude. Par exemple, si l'on se place dans la perspective d'un établissement hospitalier, il est inutile de relever les transports du domicile à l'hôpital. Il convient donc que le lecteur vérifie quel a été le point de vue sélectionné, puis le type de ressources comptabilisées par les auteurs. Les quantités de ressources doivent être rapportées séparément de leur valeur unitaire. Il existe plusieurs techniques pour valoriser les volumes enregistrés [25, 26] :

- une valorisation par des tarifs, souvent utilisée dans la perspective du payeur. Celle-ci présente le fréquent inconvénient de sur ou sous-estimer la consommation de ressources réelle ;

- une valorisation à l'aide des coûts réels qui prend en compte la totalité des services utilisés. Par exemple, on va comptabiliser le nombre de minutes passées par des infirmières au chevet d'un malade. Connaissant le coût de la minute, extrait du salaire moyen de l'établissement dans lequel les infirmières travaillent, il sera possible de chiffrer cette prise en charge. De même, on mesurera les milligrammes de produit administré que l'on valorisera au prix consenti à l'établissement qui les a distribués. Ce second type d'évaluation économique est beaucoup plus précis mais nécessite des enregistrements plus complets ;

- une valorisation intermédiaire entre les deux techniques suscitées est souvent utilisée [13]. Pour certains coûts, dits coûts fixes (comme l'hôtellerie, les frais de structure, par exemple), il est possible de répartir ces coûts à la journée (ce qui permet de s'adapter à la durée de séjour des patients). Pour les coûts non forfaitaires, par exemple les médicaments et les explorations complémentaires délivrées à un patient déterminé, on comptabilisera les coûts réels. On peut s'aider dans la dernière hypothèse de valorisation des coûts de l'existence d'échelles à un niveau national (comme l'échelle de comptabilité hospitalière publique ou privée en France). Il est également possible de disposer de telles échelles au niveau d'un établissement.

Il n'y a pas de règle formelle en la matière et c'est le lecteur qui, dans la méthode, doit apprécier la technique choisie par les auteurs. Dans tous les cas, il existera une marge d'incertitude dans la mesure des coûts, qui explique la nécessité de réaliser des analyses de sensibilité [1, 21]. Comme pour d'autres domaines, le recueil des quantités peut être soit prospectif, soit rétrospectif avec les problèmes inhérents à ce type de méthode. Une analyse rétrospective n'est justifiée que lorsque l'on n'a pas voulu modifier la pratique pour ne pas biaiser le calcul économique. Un travail prospectif permet toujours un enregistrement plus fiable.

Dans l'étude de Smith *et coll.* [8], les données économiques n'ont pas été enregistrées de façon prospective. L'analyse des coûts a été réalisée dans un seul établissement (l'hôpital de Virginie), malgré le caractère multicentrique de l'essai. En effet, il était impossible pour les auteurs de récupérer les données économiques dans les différents pays. Ils ont postulé que les coûts de chaque stratégie étaient similaires pour les traitements palliatifs, les hospitalisations dans les secteurs de suite et les soins terminaux et identiques d'un centre à l'autre. De même, ils n'ont pas non plus enregistré les coûts des deuxième lignes de traitement pour les mêmes motifs. Les auteurs présentent dans la section « méthodes » les volumes enregistrés qui ont permis ensuite de calculer les coûts (tableau II).

### Les coûts et l'efficacité ont-ils été mesurés dans des unités appropriées ?

Il existe plusieurs types de coûts [12, 16, 19, 25, 27] que l'on peut enregistrer. Les coûts indirects qui apprécient le retentissement sur la société n'ont pas besoin d'être enregistrés du point de vue du payeur. Les coûts directs regroupent la totalité des biens et soins médicaux ainsi que les conséquences financières directes des soins pour les familles. Ils doivent également prendre en compte les coûts des effets indésirables (qui peuvent être non négligeables dans des protocoles de chimio-

thérapie). Chaque unité de mesure des coûts doit être décrite par les auteurs et bien individualisée.

Smith *et coll.* [8] ont précisé qu'ils n'ont enregistré que les coûts directs, sans prendre en compte les transports. De plus, parmi les effets indésirables, seuls les neutropénies fébriles et les vomissements ont été enregistrés. Cela était sans doute en relation avec la qualité des données dont ils disposaient mais constitue une limite de ce travail. Ils ont précisé les unités utilisées pour la valorisation économique (tableau III). Le paramètre d'efficacité choisi était la survie, ce qui habituel dans un essai de phase III.

### La méthodologie de l'analyse économique était-elle appropriée ?

#### Quel type d'analyse a-t-il été réalisé ?

Nous avons vu que, dans une analyse économique complète, on devait comparer des coûts à l'efficacité. Lorsqu'il n'y a pas de différence dans l'efficacité des stratégies, l'on compare la différence des coûts totaux retrouvés pour chaque stratégie, et on choisit la stratégie la moins chère. Lorsqu'une différence existe, plusieurs techniques sont utilisables [16, 23] (fig. 2) :

- les analyses coût-bénéfice, qui sont le plus rarement pratiquées et qui valorisent l'efficacité en terme monétaire. Elles sont utilisées pour évaluer les campagnes de dépistage de certains cancers où l'on calcule au numérateur le coût de la mise en place du dépistage et au dénominateur le coût des cancers évités ;

- les analyses coût-efficacité qui rapportent les coûts enregistrés dans chaque stratégie à leur efficacité. Il se pose alors le problème du choix du meilleur indice d'efficacité. Celui-ci peut être un nombre de survivants, un nombre de jours de survie, un nombre d'années de vie gagnées. Ce choix doit être pertinent sur le plan clinique et approprié au travail évalué.

**Tableau II.**

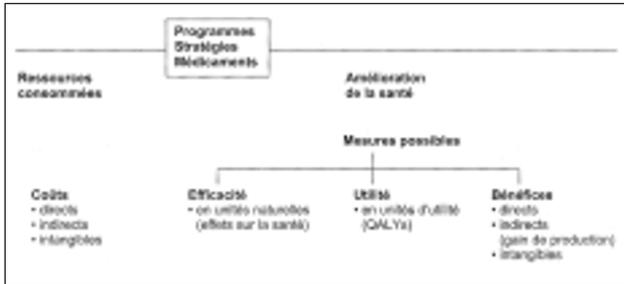
Catégories de biens et soins médicaux utilisés dans l'essai de Smith *et coll.* [8]

Catégorie	Ressources comptabilisées
Professionnels de santé	- Toutes les 2 semaines pour la vinorelbine - Tous les mois pour le cisplatine
Traitements associés	- Anti-émétiques, antagonistes 5HT3, diurétiques, charge hydrique, mannitol
Complications	- Vomissements, neutropénie fébrile
Bilans paracliniques	- NFS, électrolytes : 1 fois/semaine - NFS, fonction rénale, électrolyte, magnésium : 1 fois/mois - 1 radiographie pulmonaire/mois - 1 scanner thoracique/2 mois
Médicaments, cytostatiques	- Dose administrée

**Tableau III.**

Résultats du calcul des coûts [8].

	Stratégie		
	Vinorelbine	Cisplatine-vindésine	Cisplatine-vinorelbine
Coûts (\$) traitement standard (patient de 1,8 m2)			
Chimiothérapie	122	131 + 419	140 + 419
Anti-émétiques	6	140	140
Biologie	29	68	68
Professionnels	43	43	43
Coûts (\$) pour 100 patients			
Coût total	448 257	563 054	719 767
Coût total du traitement			
	428 027	541 104	685 133
Chimiothérapie	210 883	261 260	348 524
Complications	21 230	21 950	34 633



**Fig. 2.** Description des différentes études d'évaluation médico-économique [16].

Par exemple, en cancérologie, dans un essai de phase III, le critère principal de jugement (survie, temps jusqu'à progression) est un bon indice d'efficacité ;

- les analyses coût-utilité. Le terme d'utilité prend en compte la préférence des individus ou de la société par rapport à un ensemble de résultats de santé. Il tient compte des ajustements à la qualité de vie pour un ensemble donné de traitements ou de stratégies, et apparaît fréquemment dans la littérature sous l'acronyme QALYs (« *Quality Adjusted Life Years* »). Cet ajustement à la qualité de vie consiste à donner une valeur différente au temps écoulé en fonction de l'état de santé, le temps passé en parfaite santé correspondant à un coefficient de 1 et la mort à un coefficient de 0. Par exemple, pour un patient en réponse complète après une chimiothérapie et qui attribuerait à 0,8 la pondération de cet état santé, une survie de 8 mois sans traitement ni rechute serait égale à 8 mois fois un coefficient de 0,8, soit 6,4 mois après ajustement pour la qualité de vie.

### Quel indice d'efficacité a-t-il été adopté ?

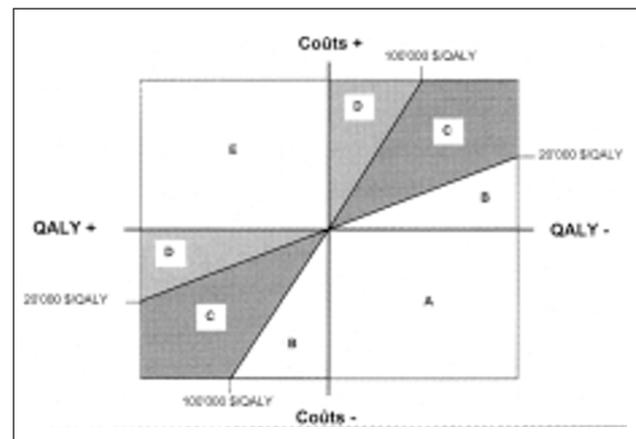
Le choix de l'indice d'efficacité pose un certain nombre de questions dans les analyses économiques. La qualité de vie est le plus souvent mesurée par des questionnaires complexes, qui interrogent plusieurs domaines de la vie du patient. Or, seul un chiffre unique peut être incorporé au calcul du rapport coût-utilité, ce qui est évidemment discutable. C'est la raison pour laquelle les analyses coût-efficacité (utilisant des indices d'efficacité indiscutables, tels que la survie) sont plus souvent réalisées que les analyses coût-utilité, qui doivent intégrer une mesure plus subjective reflétant la qualité de vie. Néanmoins, une stratégie thérapeutique ayant de fortes conséquences sur la qualité de vie des malades doit être évaluée par une analyse coût-utilité.

### Les résultats sont-ils présentés en termes de coûts marginaux ?

Dans la méthodologie de l'analyse économique coût-efficacité, il est important de présenter les coûts en coûts mar-

ginaux et les bénéfices en terme d'efficacité marginale [28]. En effet, les théories économiques ont montré que c'est le coût par unité d'efficacité supplémentaire qui doit être prise en compte, et non le coût moyen de l'intervention. Ainsi, la façon la plus répandue de rapporter les résultats d'une intervention est le coût supplémentaire par année de vie de bonne qualité gagnée (coût/QALY) par rapport à l'intervention de référence, ou rapport coût-efficacité marginal [28]. Le calcul en est simple. Etant données deux interventions A et B, et A ayant une efficacité et un coût supérieurs à B, le coût marginal de A est égal à (Coûts A – Coûts B) et l'efficacité marginale de A est égale à (Efficacité A – Efficacité B). Le rapport coût-efficacité marginal de A par rapport à B est donc égal à (Coûts A – Coûts B) divisé par (Efficacité A – Efficacité B). Ce mode de calcul permet d'obtenir des coûts par une unité d'efficacité standardisée, et donc la comparaison avec d'autres pathologies ou d'autres stratégies thérapeutiques pour la même maladie. Les auteurs des analyses économiques doivent ainsi présenter, dans un tableau séparé, les résultats de ces analyses coût et efficacité marginale.

Un nouveau traitement, par rapport à un traitement de référence, est en général générateur de surcoût. Les Américains et les Canadiens ont adopté des standards pour juger si le surcoût marginal d'un traitement comparé à un traitement de référence est acceptable ou non pour la collectivité. La *figure 3*, tirée du travail de Laupacis *et coll.* [29] montre les fourchettes de surcoût acceptables pour la collectivité canadienne. Ces chiffres ont été transposés au Etats-Unis. Nous n'avons pas d'équivalent dans notre pays, mais l'on considère dans les milieux nord-américains que les nouvelles stratégies



**Fig. 3.** Interprétation de la mesure du calcul des rapports coût/efficacité marginaux entre deux stratégies ou deux traitements (valeur du rapport en dollars canadiens entre la nouvelle stratégie et la stratégie de référence), [29]. A : plus efficace et moins cher. B : forte préférence pour la nouvelle stratégie. C : préférence modeste pour la nouvelle stratégie. D : faible préférence pour la nouvelle stratégie. E : rejet de la nouvelle stratégie (plus coûteuse et moins efficace).

thérapeutiques stratégies sont économiquement acceptables pour la société si leur coût marginal se situe entre 20 et 50 000 dollars par rapport au traitement habituel.

Dans l'article de Smith *et coll.* [8], les auteurs ont réalisé une analyse coût-efficacité puisqu'il existait une différence significative en terme de survie. Ils ont présenté les résultats dans un tableau séparé (*tableau IV*) en classant les différentes stratégies dans l'ordre de l'efficacité et du rapport coût-efficacité. L'association cisplatine-vinorelbine a le rapport coût-efficacité le plus bas par rapport aux deux autres stratégies testées.

### L'analyse statistique a-t-elle été bien conduite ?

Les coûts peuvent être enregistrés de façon brute, à partir de l'observation, ce qui peut être suffisant dans un essai randomisé. Dans d'autres domaines, il est possible d'utiliser des modèles [30] qui doivent être précisés dans les articles (arbres de décision, modèles de régression logistique). Ces modèles sont utiles pour extrapoler les résultats sur une

temps plus longue que la période d'observation, pour transformer des variables de résultats, ou pour rechercher des relations entre des consommations de ressources justifiées ou non. Ils sont relativement complexes et nécessitent une approche méthodologique particulière. Lorsque l'on étudie les coûts sur de longues périodes (par exemple plus de dix ans), il faut alors actualiser les coûts c'est-à-dire prendre en compte la dépréciation monétaire [16, 23]. Celle-ci peut être fixée dans une fourchette de 3 à 7 % par an en fonction des pays.

Dans l'étude de Smith *et coll.* [8], il n'y a eu aucune

modélisation. Les auteurs n'ont pas présenté d'intervalle de confiance de leur coût moyen ce qui limite leur conclusion. Compte-tenu d'une survie limitée, une actualisation des coûts n'a pas été réalisée puisque 90 % des patients étaient décédés à deux ans.

### A-t-on pris en compte les incertitudes des mesures des coûts ?

Deux techniques complémentaires peuvent être utilisées [16, 20] : l'article peut donner les intervalles de confiance autour des moyennes des coûts, ou présenter les résultats d'analyses de sensibilité consistant à faire varier certains coûts dans une fourchette de valeurs cliniquement pertinentes. Dans un tableau spécifique [8], les auteurs ont fait varier l'efficacité des traitements de chaque stratégie. Ils ont également fait varier les coûts de certaines molécules de chimiothérapie et le coût des complications. Enfin, ils ont réalisé une analyse coût-utilité après consultation d'experts.

### Quels sont les résultats ?

#### Quelles sont les données cliniques issues de cet essai ?

Dans un premier temps les auteurs décrivent les résultats observés chez les 612 patients inclus dans l'essai clinique [8]. La survie moyenne après administration de vinorelbine seule est de 41,6 semaines. L'association vinorelbine-platine permet un gain de survie de 56 jours, et l'association vindesine-platine un gain de survie de 19 jours par rapport à la Vinorelbine seule (*tableau IV*). Les neutropénies fébriles sont à peu près identiques entre les trois groupes, le pourcentage de vomissements étant toutefois nettement supérieur dans les groupes comportant du cisplatine. Les autres effets secondaires ne diffèrent pas entre les trois catégories de patients. Les décès en relation avec le traitement sont à 0,9 % dans le groupe vinorelbine, 1,5 % dans le groupe cisplatine-vindesine et 1,1 % dans le groupe cisplatine-vinorelbine.

#### Les coûts marginaux et l'efficacité marginale différents entre les groupes ?

Les résultats de l'analyse économique sont décrits dans le *tableau III*. La vinorelbine a les coûts les plus bas parce qu'elle permet d'utiliser moins d'anti-émétiques et entraîne moins de dépenses de biologie. L'association cisplatine-vinorelbine a le coût total le plus élevé. Les coûts des deux effets toxiques recensés (neutropénie fébrile et vomissement) représentent moins de 5 % du coût total. Les différences de coûts et d'efficacité, ainsi que le rapport coût-efficacité marginal, sont présentés dans le *tableau IV*. L'association cisplatine-vinorelbine, comparé à la vinorelbine a un rapport coût-efficacité marginal de \$ 17 700, soit un coût supplémentaire de \$ 17 700 par année de vie gagnée. De même, l'association

**Tableau IV.**

Efficacité marginale, coûts marginaux et classement des différentes stratégies [8].

	Stratégie		
	Cisplatine-vinorelbine vs cisplatine-vindesine	Cisplatine-vindesine vs vinorelbine	Cisplatine-vinorelbine vs vinorelbine
Efficacité marginale (survie en jours)*	37	19	56
Coût marginal (en dollars)•	1 570	1 150	2 700
Coût/efficacité marginal ▲			
- par jour de vie gagnée	42	60	48
- par année de vie gagnée	15 500	21 100	17 700

\* égale à la différence de survie entre les stratégies considérées ; • égale à la différence de coûts entre les stratégies considérées ; ▲ égal à la différence des coûts divisée par la différence de survie.

cisplatine-vindésine comparé à la vinorelbine seule a un rapport coût efficacité marginal de \$ 22 100 par année de vie gagnée. Enfin, si l'on compare les deux associations entre elles, la combinaison cisplatine-vinorelbine versus cisplatine-vindésine a un rapport coût-efficacité de \$ 15 500 par année de vie gagnée. Dans leur tableau, les auteurs ont classé les différentes stratégies dans l'ordre de préférence.

### **Comment l'analyse de sensibilité modifie-t-elle les conclusions ?**

Les auteurs ont réalisé une analyse de sensibilité sur les principales variables prises en compte dans leur travail, notamment la survie des patients en faisant varier le bénéfice de 50 % à 200 %, et les coûts du cisplatine en diminuant son coût d'acquisition de 50 % (hypothèse de la vente d'un médicament générique). Ils ont enfin fait une analyse coût-utilité. Un coefficient de pondération de 0,7 a été attribué à la période de traitement par la vinorelbine et de 0,6 pour les chimiothérapies contenant du platine par un consensus d'experts. En analyse coût-efficacité, l'association cisplatine-vinorelbine demeure la combinaison préférentielle, alors que c'est la vinorelbine qui l'emporte en analyse coût-utilité. Ceci est dû à la toxicité plus grande de la combinaison cisplatine-vinorelbine comparée à la vinorelbine seule qui grève davantage la qualité de vie du patient durant les cycles de chimiothérapie.

### **Les résultats vont-ils m'aider dans la prise en charge de mes patients ?**

#### **Les bénéfices attendus par les traitements compensent-ils les effets adverses et les coûts ?**

Nous avons vu que l'association cisplatine-vinorelbine est la plus efficace, au prix d'un surcoût acceptable. Cependant, l'utilisation d'une analyse coût-utilité fait pencher le choix en faveur de la vinorelbine seule. L'analyse coût-utilité présentée ici est cependant critiquable. En effet, le coefficient de pondération employé n'a pas été mesuré directement auprès des patients, mais recueilli auprès d'experts. Si le choix de la survie comme mesure d'efficacité est peu critiquable en cancérologie, l'évaluation de la qualité de vie aurait mérité une analyse plus proche des patients avec un enregistrement prospectif par un questionnaire de qualité de vie [2]. Cela étant, le lecteur averti est à même de choisir le mode d'analyse qui lui paraît le plus approprié. De plus, si les résultats rapportés par les auteurs en termes de rapport coût-efficacité marginal donnent des valeurs économiquement acceptables pour le surcoût engendré par l'association cisplatine-vinorelbine dans le système de santé américain, aucune conclusion ne peut être extrapolée au système français. Enfin, s'il paraît important que les données économiques soient disponibles [18, 31, 32] dans la décision thérapeutique prise pour un patient particulier, elles ne peuvent en aucun cas être le cri-

tère unique de jugement mais plutôt un critère de jugement complémentaire.

### **Mes patients peuvent-ils espérer la même efficacité ?**

L'attitude thérapeutique face au cancer broncho-pulmonaire tend à être maintenant en grande partie standardisée. L'indication d'une chimiothérapie dans les stades IV ne se discute pratiquement plus en dehors d'atteinte majeure de l'état général ou de co-morbidités multiples. Le patient décrit dans l'introduction correspond bien à un CBNPC de stade IV sans altération majeure de l'état général, sans amaigrissement trop important. L'indication d'une chimiothérapie est à retenir. En France, l'association cisplatine-vinorelbine reste très utilisée. Les résultats d'autres études randomisées ont confirmé le résultat de cet essai et la supériorité d'un traitement de première ligne contenant un sel de platine.

### **Puis-je espérer avoir des coûts similaires ?**

La réalisation de ce type d'études au sein d'essais randomisés a des avantages et des inconvénients. L'absence de biais de sélection, l'obtention de groupes comparables, l'existence de fiches de recueil correctement remplies sont un des avantages majeurs de ce type d'essai [21]. Cependant, les essais randomisés ne représentent pas la réalité des patients traités car il s'agit souvent de malades sélectionnés, surveillés de façon très stricte, différents des patients en situation pragmatique. La validité interne est donc forte et la validité externe faible [33]. Il est dommage que les auteurs n'aient pas enregistré les coûts de façon prospective et sur la totalité de la période, ce qui aurait permis une meilleure évaluation coût-efficacité puisque l'index d'efficacité était la survie. Les auteurs ne disposaient pas des traitements de deuxième ligne et n'ont pas évalué les soins terminaux. Certains travaux ont montré que ces deux catégories de coûts avait un impact certain sur l'évaluation économique globale [34]. Ce biais peut être plus marqué d'un système de santé à un autre. L'application des résultats à un autre pays est la principale difficulté de ce genre d'étude. Si le point de vue retenu pour l'analyse est celui de la société, la prise en charge par la société américaine de ces malades n'est pas la même que par la société française. L'analyse des coûts est également différente puisque les coûts fixes sont spécifiques aux Etats-Unis et ne peuvent être généralisés à d'autres pays. Ainsi, étant donné qu'il s'agit d'une comparaison entre plusieurs stratégies, la conclusion du travail demeurera inchangée pour autant que le classement des coûts des médicaments administrés soit le même, mais les chiffres retrouvés dans cette analyse ne sont pas extrapolables à d'autres pays. On comprend ainsi toute la difficulté de ce genre d'études qui, dans un travail multicentrique, nécessiterait une adaptation pays par pays. La solution réside dans la multiplication de ces analyses avec leur inclusion dès la

conception des essais randomisés dans les différents pays concernés.

## Les limites de l'analyse coût-efficacité

Nous avons déjà largement souligné les points forts et les points faibles de ces analyses coût-efficacité. Ceux-ci concernent leur méthodologie, les choix des indices d'efficacité, l'expression de coûts-efficacité marginaux, les comparaisons entre les pays et les contraintes entraînées dans la réalisation pratique des essais [35, 36].

Concernant l'article de Smith *et coll.* [8], ses conclusions sont limitées par plusieurs caractéristiques des méthodes adoptées :

- un calcul rétrospectif des données économiques ;
- la valorisation des coûts réalisée sur un seul site alors qu'il s'agissait d'un essai multi-centrique sur 45 centres de traitement ;
- l'absence d'enregistrement des ressources consommées jusqu'au décès des patients et les hypothèses sur les équivalences des traitements de deuxième ligne ou des soins terminaux ;
- le choix de n'enregistrer que des toxicités de type neutropénies fébriles ou vomissements.

Malgré toutes ces critiques, ce travail permet de confirmer que le rapport coût-efficacité marginal de l'association cisplatine-vinorelbine est inférieur à celui de l'administration de vinorelbine seule chez des patients porteurs de CBNPC de stade III B ou de stade IV en bon état général.

L'intérêt de cette évaluation économique est de situer la chimiothérapie des CBNPC de stade IV en terme de coût-efficacité marginal par rapport à d'autres interventions médicales. Cette démarche est fréquemment réalisée dans les pays anglo-saxons ; les données sont présentées dans le *tableau V* [8]. Même si l'on voit que cette chimiothérapie a un coût marginal nettement supérieur à une consultation de prévention anti-tabagique, celui-ci reste inférieur au traitement d'une hypertension modérée ou à certaines chimiothérapies administrées pour d'autres pathologies. La réalisation d'enquêtes coût-efficacité permet ainsi d'approcher la dimension économique de certaines interventions et d'éviter la généralisation aveugle de procédures ou traitements à un coût exorbitant chez certains patients.

## Conclusion

Les analyses économiques sont rares dans les essais randomisés. La recherche bibliographique n'en a retrouvé que cinq pour les essais concernant les CBNPC. Ces analyses coût-efficacité ont des avantages et des inconvénients. Elles fournissent cependant des résultats complémentaires très intéressants par rapport aux modélisations, largement plus répandues, dont les hypothèses reposent sur des données four-

**Tableau V.**

Comparaison en terme de coût/efficacité marginal de plusieurs interventions médicales aux Etats-Unis [8].

Intervention	Coûts/année vie gagnée (\$)
Transplantation hépatique vs traitement médical	237 000
Mammographie (femmes < 50 ans)	232 000
Traitement de l'hypercholestérolémie vs pas de traitement	178 000
Grefe de moelle autologue vs chimiothérapie pour des cancers du sein non métastatiques	123 000
Captopril vs hydrochlorothiazide pour hypertension	116 000
Zidovudine vs pas traitement (HIV)	87 000
Mammographie (50 à 75 ans)	37 000
Grefe de moelle (maladie Hodgkin)	22 000
Stratégies dans le cancer du poumon	
Paclitaxel CDDP (3 h) vs Etoposide platine	30 169
Vinorelbine CDDP vs Vinorelbine	17 700
Vinorelbine CDDP vs Vindésine CDDP	15 500
Cyclophosphamide, adriablastine, vincristine (CAV) + Etoposide-platine vs CAV dans les cancers à petites cellules CAV	4 900
Gemcitabine vs best supportive care	3 193
Aide à l'arrêt tabagisme	1 400

nies empiriquement par des experts et qui ne reflètent pas toujours la pratique médicale. Ces analyses économiques ne doivent pas effrayer un lecteur. Il faut, comme nous l'avons montré, les lire selon une certaine méthode et essayer de comprendre les résultats retrouvés. Il faut ensuite les intégrer à la pratique et voir, dans quelle mesure, elles peuvent modifier une décision thérapeutique qui, même si elle ne doit pas être basée exclusivement sur ces données, devrait au moins les prendre en compte.

## Références

- 1 Detsky AS, Naglie IG : A clinician's guide to cost-effectiveness analysis. *Ann Intern Med* 1990 ; 113 : 147-54.
- 2 Meltzer MI : Introduction to health economics for physicians. *Lancet* 2001 ; 358 : 993-8.
- 3 Less M, Aristides M, Maniakadis N, McKendrick J, Botwood N, Stephenson D : Economic evaluation of gemcitabine alone and in combination with cisplatin in the treatment of non-small cell lung cancer. *Pharmacoeconomics* 2002 ; 20 : 325-37.
- 4 Kosmidis P, Mylonakis N, Nicolaidis C, Kalophonos C, Samantas C : Paclitaxel plus carboplatin *versus* gemcitabine plus paclitaxel in advanced non-small cell lung cancer: a phase III randomized study. *J Clin Oncol* 2002 ; 20 : 3578-85.
- 5 Chen YM, Perng RP, Lee YC, Shih JF, Lee CS, Tsai CM, Whang-Peng J : Paclitaxel plus carboplatin compared with paclitaxel plus gemcitabine shows similar efficacy while more cost-effective: a randomized phase II study of combination chemotherapy against inoperable non-small cell lung cancer previously untreated. *Ann Oncol* 2002 ; 13 : 108-15.
- 6 Ramsey SD, Moinpour CM, Lovato LC, Crowley JJ, Grevstad P, Present CA, Rivkin SE, Kelly K, Gandara DR : Economic analysis of

- vinorelbine plus cisplatine versus paclitaxel plus carboplatine for advanced non-small-cell lung cancer. *J Natl Cancer Inst* 2002 ; 94 : 291-7.
- 7 Annemans L, Giaccone G, Vergnenegre A : The cost-effectiveness of paclitaxel (Taxol) + cisplatin is similar to that of teniposide + cisplatin in advanced non-small cell lung cancer: a multicountry analysis. *Anti-cancer Drugs* 1999 ; 10 : 605-15.
- 8 Smith T, Hillner B, Neighbors D, McSorley P, Le Chevalier T : Economic evaluation of a randomized clinical trial comparing vinorelbine, vinorelbine plus cisplatin, and vindesine plus cisplatin for non-small cell lung cancer. *J Clin Oncol* 1995 ; 13 : 2166-73.
- 9 ANAES. Analyse de la littérature et graduation des recommandations. Paris : Agence Nationale d'Accréditation et d'Évaluation en Santé, 2000 : 64 p.
- 10 Drummond MF, Jefferson TO : Guidelines for authors and peer reviewers of economic submissions to the BMJ. The BMJ Economic Evaluation Working Party. *BMJ* 1996 ; 313 : 275-83.
- 11 Siegel JE, Torrance GW, Russell LB, Luce BR, Weinstein MC, Gold MR : Guidelines for pharmacoeconomic studies. Recommendations from the panel on cost effectiveness in health and medicine. Panel on Cost Effectiveness in Health and Medicine. *Pharmacoeconomics* 1997 ; 11 : 159-68.
- 12 Weinstein MC, Siegel JE, Gold MR, Kamlet MS, Russell LB : Recommendations of the Panel on Cost-effectiveness in Health and Medicine. *JAMA* 1996 ; 276 : 1253-8.
- 13 Collège des Economistes de la Santé. Recommandations de bonnes pratiques des méthodes d'évaluation économique des stratégies thérapeutiques. *La Lettre du Collège* 1997 : 1-16.
- 14 Drummond MF, Richardson WS, O'Brien BJ, Levine M, Heyland D : Users'guides to the medical literature. XIII. How to use an article on economic analysis of clinical practice. A. Are the results of the study valid ? *JAMA* 1997 ; 277 : 1552-7.
- 15 Drummond MF, Stoddart GL, Torrance GW : Methods for the economic evaluation of health care programmes. Oxford, New-York, Toronto. Oxford University Press, 1987 : 182 p.
- 16 Drummond MF, O'Brien BJ, Stoddart GL, Torrance GW : Méthodes d'évaluation économique des programmes de santé. Paris. Economica, 1997 : 331 p.
- 17 Eccles M, Mason J, Freemantle N : Developing valid cost effectiveness guidelines: a methodological report from the north of England evidence based guideline development project. *Qual Health Care* 2000 ; 9 : 127-32.
- 18 Fervers B, Spath HM, Philip T, Carrere MO : Intégration des critères économiques dans les recommandations pour la pratique clinique en cancérologie. *Bull Cancer* 1998 ; 85 : 272-80.
- 19 Glennie JL, Torrance GW, Baladi JF, Berka C, Hubbard E, Menon D, Otten N, Rivière M : The revised Canadian Guidelines for the Economic Evaluation of Pharmaceuticals. *Pharmacoeconomics* 1999 ; 15 : 459-68.
- 20 Murray CJ, Evans DB, Acharya A, Baltussen RM : Development of WHO guidelines on generalized cost-effectiveness analysis. *Health Econ* 2000 ; 9 : 235-51.
- 21 Thompson SG, Barber JA : How should cost data in pragmatic randomised trials be analysed ? *BMJ* 2000 ; 320 : 1197-200.
- 22 Torrance GW, Blaker D, Detsky A, Kennedy W, Schubert F, Menon D, Tugwell P, Konchak R, Hubbard E, Firestone T : Canadian guidelines for economic evaluation of pharmaceuticals. Canadian Collaborative Workshop for Pharmacoeconomics. *Pharmacoeconomics* 1996 ; 9 : 535-59.
- 23 Teboul F, Moatti J, Colin C : L'analyse économique des stratégies médicales : du conflit à la complémentarité avec la clinique. *J Econ Med* 1991 ; 9 : 85-96.
- 24 Udvarhelyi IS, Colditz GA, Rai A, Epstein AM : Cost-effectiveness and cost-benefit analyses in the medical literature. Are the methods being used correctly ? *Ann Intern Med* 1992 ; 116 : 238-44.
- 25 Drummond MF, Davies L : Economic analysis alongside clinical trials. Revisiting the methodological issues. *Int J Technol Assess Health Care* 1991 ; 7 : 561-73.
- 26 Nuijten MJ, Brorens MJ, Hekster YA, van der Kuy A, Lockefeer JH, de Smet PA, Bonsel G, Pronk MH : Reporting format for economic evaluation. Part I: Application to the Dutch healthcare system. *Pharmacoeconomics* 1998 ; 14 : 159-63.
- 27 Siegel JE, Weinstein MC, Russell LB, Gold MR : Recommendations for reporting cost-effectiveness analyses. Panel on Cost-Effectiveness in Health and Medicine. *JAMA* 1996 ; 276 : 1339-41.
- 28 Torgerson D, Spencer A : Marginal costs and benefits. *BMJ* 1996 ; 312 : 35-6.
- 29 Laupacis A, Feeny D, Desky A, Tugwell P : How attractive does a new technology have to be warrant adaptation and utilization ? Tentative guidelines for using clinical and economic evaluations. *Can Med Assoc J* 1992 ; 146 : 473-81.
- 30 Nuijten MJ, Pronk MH, Brorens MJ, Hekster YA, Lockefeer JH, de Smet PA, Bonsel G, van der Kuy A : Reporting format for economic evaluation. Part II: Focus on modelling studies. *Pharmacoeconomics* 1998 ; 14 : 259-68.
- 31 O'Brien B, Heyland D, Richardson W, Levine M, Drummond M : Users'guides to the medical literature. XIII. How to use an article on economic analysis of clinical practice. B. What are the results and will they help me in caring for my patients ? *JAMA* 1997 ; 277 : 1802-6.
- 32 Balas EA, Kretschmer RA, Gnann W, West DA, Borens A, Centor RM, Nerlich M, Gupta M, West TD, Soderstrom NS : Interpreting cost analyses of clinical interventions. *JAMA* 1998 ; 279 : 54-7.
- 33 Briggs A, Gray A : Using cost effectiveness information. *BMJ* 2000 ; 320 : 246.
- 34 Evans W, Will B, Berthelot J : Cost-effectiveness of lung cancer treatment in HHHH: Textbook of lung cancer. Londres. M Dunitz ed. 2000 : 349-62.
- 35 Perrier A : Démythifier l'analyse décisionnelle. *Rev Mal Respir* 2002 ; 19 : 545-8.
- 36 Bernard A, Binquet C, Lejeune C, Hagry O, Quantin C, Faivre J, Favre JP : Gestion diagnostique d'un nodule isolé de plus de 2 cm de diamètre. *Rev Mal Respir* 2002 ; 19 : 569-76.