

Prise en compte des paramètres de coût et d'efficacité dans la prise en charge des cancers broncho-pulmonaires (CBP)

A. Vergnenègre

L' introduction des données économiques en médecine est devenue plus commune depuis environ une dizaine d'années.

Ces études portent sur deux grands types de démarche :

- apprécier le coût global d'une pathologie pour la société. Cette approche est devenue incontournable, compte tenu des budgets limités dans le domaine de la santé pour les pays développés et de l'absence de ressources pour les pays en voie de développement,
- apprécier au niveau local, voire individuel, les bénéfices-risques pour le malade, à la fois en terme d'efficacité, de toxicité, de qualité de vie et de coût.

Les cancers bronchopulmonaires (CBP) sont un bon modèle pour ce type de réflexions :

- les résultats sont en progrès mais relativement médiocres,
- la prévalence est croissante
- l'utilisation de thérapeutiques de plus en plus coûteuses s'est généralisée.

Les publications se sont ainsi multipliées dans ce domaine. Elles ont surtout été réalisées par des auteurs canadiens et américains [1-3]. En Europe de l'Ouest, la France a développé ce type de démarche, d'une part en essayant d'apprécier le coût global du cancer du poumon [4], d'autre part en développant des analyses couplées aux protocoles de recherche clinique [5].

Dans cette présentation, un bref rappel des méthodes utilisées, suivi de quelques résultats, permettra de déboucher sur une réflexion plus large de l'utilisation de ces techniques dans la prise de décision.

Service de l'Information Médicale et de l'Évaluation, Service de Pathologie Respiratoire, Hôpital du Cluzeau - 87042 Limoges Cedex.

Correspondance :
alain.vergnenegre@unilim.fr

Méthodologie des analyses médico-économiques

Celle-ci a déjà été largement exposée tant en anglais qu'en français [6]. La méthode est simple. Il suffit de comparer des coûts avec des résultats, ce qui différencie l'approche économique en médecine par rapport à certains autres domaines.

La méthodologie globale

Quel est le point de vue de l'étude ?

C'est l'étape la plus importante. En fonction du point de vue de l'analyse (la société, le ministère, l'agence régionale d'hospitalisation, l'industriel, le médecin et le patient), les résultats peuvent être totalement différents. Assez classiquement, le payeur est le point de vue le plus largement utilisé. Les nouvelles dispositions réglementaires implantées en France récemment, simplifient cette approche car le payeur devient unique, en charge à la fois des dépenses du secteur ambulatoire et du secteur hospitalier à partir de 2007 [7]. Ce point de vue paraît être le plus intéressant et le plus simple à sélectionner.

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

C'est une donnée plus clinique qui consiste à savoir s'il existe des différences en terme d'efficacité, de toxicité ou de qualité de vie entre les alternatives qui sont comparées. De cette différence dépendra la méthodologie finale de l'étude.

Quel type d'analyse économique a été réalisé ?

En fonction du point de vue et de l'existence ou non d'une différence d'efficacité, plusieurs types d'études sont possibles :

– les analyses de minimisation des coûts qui consistent à comparer la valeur monétaire des deux traitements ou des deux stratégies, alors que l'efficacité est égale,

– lorsqu'il existe une différence d'efficacité, les situations sont plus intéressantes à analyser et reposent sur (fig. 1) :

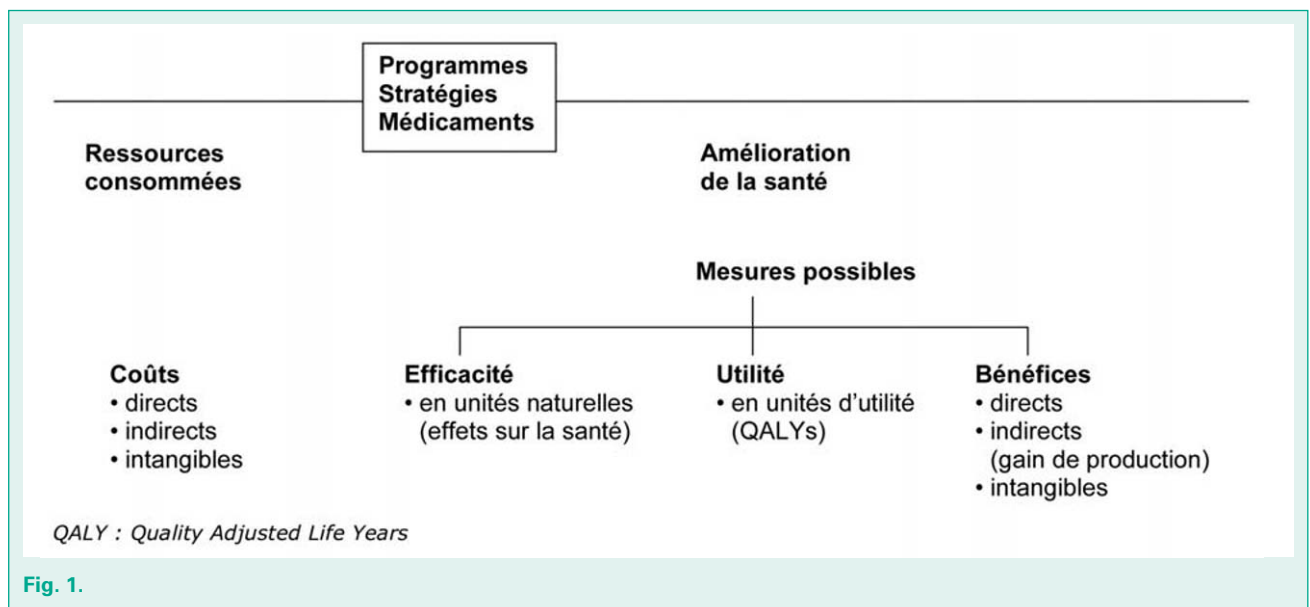
– les analyses coût-bénéfice, rarement pratiquées en médecine, où l'efficacité va être valorisée en termes monétaire. Elles sont surtout utilisées pour l'évaluation des campagnes de dépistage,

– les analyses coût-efficacité, qui rapportent les coûts aux résultats en termes d'unité naturelle. Dans le cadre du cancer, il s'agit essentiellement d'années de vie sauvées, de temps jusqu'à progression, de nombre de répondeurs, de nombre de toxicités évitées,

– les analyses coût-utilité, où la valeur retrouvée en termes d'efficacité est pondérée par une analyse de qualité de vie. On parlera de QALYs (*Quality Adjusted Life Years*). On peut prendre un exemple simple pour cette technique qui consiste à donner une valeur différente au temps écoulé en fonction de l'état de santé. Le patient juge sur une échelle analogique son état de santé entre 0 et 1. Le coefficient obtenu va servir à pondérer la survie retrouvée.

Les résultats sont-ils correctement exprimés ?

En termes d'analyse économique et de comparaison coût-résultats, il est souhaitable de parler d'analyses marginales. Plus que la comparaison entre le coût moyen d'une drogue *versus* le coût moyen d'une autre drogue, il est important d'exprimer les résultats en différences de coûts au numérateur, divisé par les différences d'efficacité au dénominateur. Il s'agit en fait de calculer le coût par une unité d'efficacité supplémentaire.



Les données complémentaires de l'analyse

Il est habituel dans ce type d'études, de réaliser des analyses de sensibilité pour savoir, compte tenu des incertitudes dans le calcul des coûts, si les résultats sont modifiés en faisant varier soit les paramètres économiques, soit les paramètres de l'efficacité. L'actualisation des coûts (qui prend en compte l'inflation) est habituelle lorsque les études se déroulent sur des périodes longues.

La mesure des coûts

Celle-ci est influencée par la perspective de l'étude. Cependant, les grands types de coûts restent toujours les mêmes. Les coûts intangibles qui cherchent à apprécier quel est le retentissement psychologique sur l'individu des pathologies sont rarement évalués. Les coûts indirects qui analysent l'impact de la perte de revenus pour le sujet dépendent du point de vue de l'étude et ne sont utilisés que lorsque l'on se place du point de vue de la Société. Dans tous les autres cas, et notamment du point de vue du payeur, seuls les coûts directs, médicaux et non médicaux (transports, aides à domicile...), sont relevés. La pertinence des études est, en règle générale, liée à l'enregistrement prospectif de ces coûts. C'est la raison pour laquelle l'association d'analyses économiques aux essais cliniques doit être privilégiée dès la mise en place du protocole.

Les exemples de prise en compte des coûts et des conséquences dans le domaine des CBP

L'analyse coût-utilité dans la prescription des facteurs de croissance pour les CBP-APC (CBP à petites cellules)

Dans un travail réalisé il y a quelques années, C. Chouaïd *et coll.* [8] ont publié une étude coût-utilité portant sur l'utilisation de facteurs de croissance (G-CSF). La méthodologie était basée sur la réalisation d'un modèle de Markov. Les coûts, enregistrés du point de vue du payeur, et ne prenant en compte que les coûts directs, comportaient l'ensemble des consommations de ressource liées à un épisode de neutropénie fébrile. L'utilité basée sur les préférences des patients a été calculée à partir d'une interview standardisée de 10 sujets consécutifs, atteints de CBP-APC. Les patients ont utilisé une échelle visuelle analogique pour évaluer des états qui leur étaient proposés : neutropénie fébrile sans facteur de croissance, facteurs de croissance sans neutropénie fébrile et neutropénie fébrile, malgré l'utilisation de facteurs de croissance. Les coûts ont été rapportés à l'utilité évaluée par les interviews.

Que ce soit du point de vue des coûts ou de l'utilité, c'est la stratégie « pas de facteur de croissance systématique » qui est la stratégie dominante. Plusieurs analyses de sensibilité ont été

utilisées pour rechercher les seuils pouvant éventuellement faire modifier ces choix. Jusqu'à une probabilité de survenue de 49 % pour un premier épisode de neutropénie fébrile, la stratégie « jamais de facteur » reste la stratégie préférée.

Les analyses coût-efficacité portant sur les molécules de chimiothérapie

Les premiers travaux d'origine canadienne [9], ont montré que certains protocoles de chimiothérapie pouvaient être plus coût-efficaces que l'abstention thérapeutique avec le meilleur traitement de soutien possible.

Les travaux économiques des produits de chimiothérapie se sont multipliés depuis une dizaine d'années. Un travail américain [10] portait sur la comparaison cisplatine-vinorelbine versus cisplatine-etoposide versus vinorelbine seule. Il montrait que l'association cisplatine-vinorelbine comparée aux autres associations ou à la monothérapie par la navelbine avait le coût marginal par année de vie gagnée le plus bas à 15 500 \$. Ces travaux ont été ensuite confirmés par les équipes canadiennes [11] pour laquelle l'association cisplatine-vinorelbine reste dominante par rapport à d'autres bithérapies à base de platine. Si l'on regarde le *tableau I*, on constate que l'association platine-vinorelbine est celle qui a les meilleurs classements quelque soit les seuils économiques sélectionnés.

D'autres travaux ont été publiés, mais ils ne comparent pas les coûts aux résultats comme l'article réalisé récemment par Schiller [12] à partir de l'essai publié en 2002 randomisant 4 traitements dans les CBP avancés. En terme de coûts, la gemcitabine est celle qui a le coût moyen le plus faible, quel que soit le système de santé envisagé (allemand, espagnol, français,

Tableau I.

Classement des différents protocoles de chimiothérapie en termes de coût par année de vie sauvée, basé sur différents seuils de coût pour les cancers du poumon non à petites cellules de stade IV (adapté de réf. [11])

Protocoles	0 \$	5 000 \$	10 000 \$	25 000 \$	50 000 \$	75 000 \$
VLB + P	1	1	1	2	5	6
BSC	2	4	6	9	10	10
NVB	3	2	3	4	6	7
NVB + P	4	3	2	1	1	2
VP16 + P	5	5	5	6	8	8
GEM	6	6	4	3	3	4
VDS + P	7	7	7	8	9	9
T135 + P	8	8	8	5	2	1
T200 + P	9	9	9	7	4	3
T250 + P	10	10	10	10	7	5

VLB : Vinblastine ; P : Platine ; BSC : Meilleur traitement de soutien ; NVB : Navelbine ; VP16 : Etoposide ; Gem : Gemcitabine ; VDS : Vindesine ; T : Taxol

anglais, italien), mais il s'agit uniquement d'une étude de coûts moyens qui n'a pas pris en compte par ailleurs les effets adverses.

La prise en compte des paramètres de coût et d'efficacité

C'est la question primordiale à résoudre par rapport à ce type d'analyses qui rebutent souvent les cliniciens. La prise de décision est influencée habituellement par les critères habituels d'efficacité (survie, temps jusqu'à progression...), de toxicité (pourcentage d'effets adverses), de qualité de vie.

La dimension économique est devenue incontournable ces dernières années car l'environnement budgétaire ne peut plus autoriser les dépenses inconsidérées. Le développement des réunions de concertation pluri-disciplinaires, les résultats des essais thérapeutiques, interviennent dans la décision individuelle de traiter et les coûts, compte tenu des changements réglementaires actuels, doivent faire partie du faisceau d'informations discutées entre les différents spécialistes du traitement. Cependant ces coûts ne peuvent pas être uniquement des coûts d'achat de drogues. Il est clair que l'usage des thérapeutiques, leur positionnement en terme de stratégie doivent être pris en compte. Une drogue peut être plus chère à l'achat et se révéler plus coût-efficace par la réduction des effets adverses qu'elle entraîne ou par son mode d'administration. Le développement de la chimiothérapie à domicile lorsqu'elle est possible réduit considérablement les frais d'administration des drogues, notamment lorsque le système de santé comporte les frais d'hospitalisation très élevés comme cela est le cas en France.

Parallèlement, nos choix peuvent influencer sur les diffusions collectives, puisque nous sommes amenés à rendre des comptes à nos payeurs, notamment par le biais du nouveau système de paiement des patients hospitalisés. Les enveloppes dans lesquelles nous évoluons sont des enveloppes fermées et l'augmentation des prescriptions de drogues chimiothérapeutiques a un impact sur le coût total des séjours. La connaissance des conséquences sur le coût moyen d'une pathologie de l'utilisation de telle ou telle drogue a ainsi une importance dans la décision collective.

Il est également important de pouvoir répondre à deux questions essentielles :

- les patients traités auront-ils le même critère d'efficacité que ceux inclus dans les essais cliniques ?
- les patients traités auront-ils la même évaluation économique ? Cette question est plus délicate car l'évaluation économique est influencée par le système de santé où elle a été réalisée. La définition des coûts recensés est importante car les effets adverses peuvent avoir des conséquences majeures sur l'augmentation des coûts, notamment les coûts directs.

En conclusion, la connaissance des coûts et des conséquences des traitements est maintenant devenue habituelle dans certains domaines médicaux. Le cancer du poumon, par ses résultats limités, en est un très bon exemple. On ne peut que souhaiter que les études se développent dans l'avenir pour fournir le maximum d'informations aux cliniciens. Ces études doivent être incluses dans les essais cliniques dès la conception du protocole pour apporter des informations complémentaires aux critères habituels de décision.

Références

- 1 Evans WK, Will BP, Berthelot JM, Wolfson MC : Diagnostic and therapeutic approaches to lung cancer in Canada and their costs. *Br J Cancer* 1995 ; 72 : 1270-7.
- 2 Desch CE, Hillner BE, Smith TJ : Economic considerations in the care of lung cancer patients. *Curr Opin Oncol* 1996 ; 8 : 126-32.
- 3 Evans WK, Will BP, Berthelot J : Cost-effectiveness of lung cancer treatment. In: H. HH, editor. Textbook on Lung Cancer. London : Mosby ; 2000. p. 349-62.
- 4 Chouaïd C, Molinier L, Combescure C, Daures JP, Housset B, Vergnenègre A : Economics of the clinical management of lung cancer in France: an analysis using a Markov model. *Br J Cancer* 2004 ; 90 : 397-402.
- 5 Vergnenègre A, Combescure C, Fournel P, Bayle S, Gimenez C, Souquet PJ, Léna H, Pérol M, Delhoume JY : Cost-analysis of a phase III trial comparing a concurrent *versus* a sequential chemo-radiotherapy (CT-RT) for locally advanced non small cell lung cancer (NSCLC). *Lung Cancer* 2003 ; 41 : S6.
- 6 Vergnenègre A : L'analyse coût-efficacité : un guide de lecture. *Rev Mal Respir* 2003 ; 20 : 116-25.
- 7 Ministère de la Santé, de la Famille et des Personnes Handicapées : La lettre d'Information de la Direction de l'Hospitalisation et de l'Organisation des Soins : *Hôpital* 2007 ; juin 2003 : n° 1.
- 8 Chouaïd C, Bassinet L, Fuhrman C, Monnet I, Housset B : Routine use of granulocyte Colony-Stimulating factor is not cost-effective and does not increase patient comfort in the treatment of small-cell lung cancer: an analysis using a Markov model. *J Clin Oncol* 1998 ; 16 : 2700-7.
- 9 Jaakkimainen L, Goodwin PJ, Pater J, Warde P, Murray N, Rapp E : Counting the costs of chemotherapy in a National Cancer Institute of Canada randomized trial in nonsmall-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 1990 ; 8 : 1301-9.
- 10 Smith TJ, Hillner BE, Neighbors DM, McSorley PA, 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.
- 11 Berthelot JM, Will BP, Evans WK, Coyle D, Earle CC, Bordeleau L : Decision Framework for Chemotherapeutic Interventions for Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Natl Cancer Inst* 2000 ; 92 : 1321-9.
- 12 Schiller J, Tilden D, Aristides M, Lees M, Kielhorn A, Manidakis N, Bhalla S : Retrospective cost analysis of gemcitabine in combination with cisplatin in non-small cell lung cancer compared to other combination therapies in Europe. *Lung Cancer* 2004 ; 43 : 101-12.