

Enjeux économiques de la chimiothérapie de deuxième ligne dans le cancer du côlon

R. Launois¹, G. Perrocheau², C. Portafax¹
Le Moniteur Hospitalier 1999 ; 112 : 18-24.

INTRODUCTION

La maîtrise des dépenses de santé, la volonté de rendre un meilleur service aux patients et la modification des pratiques professionnelles ont conduit les praticiens à s'interroger sur le bon protocole à mettre en oeuvre dans le cancer du côlon métastaté après échec d'une première ligne. Dans le traitement de cette pathologie, et compte tenu des contraintes budgétaires qui s'appliquent à l'ensemble des établissements, il est crucial d'analyser quels sont les coûts respectifs de chacune des modalités de traitement.

L'objectif de l'étude est de comparer une chimiothérapie de deuxième ligne dans le cancer du côlon métastaté pour les deux protocoles les plus utilisés en France : CPT11 seul versus LV5FU2 + Oxaliplatine et les associations prometteuses actuellement expérimentées : CPT11 + Oxaliplatine et CPT11 + LV5FU2. Les prix d'acquisition de ces agents cytotoxiques sont connus, ainsi que leurs modalités d'administration, il est donc possible de calculer leur prix de revient et d'estimer, a priori, quels pourraient être leurs coûts pour les établissements et leur impact budgétaire avant qu'ils fassent l'objet d'une utilisation à grande échelle.

PATIENTS, MATERIEL ET METHODES

Définitions

Tout calcul de coût suppose que soient définies quatre caractéristiques : son objet, le champs de son application, son contenu et le moment auquel il est calculé.

- ✓ L'objet est le coût des chimiothérapies de deuxième ligne sous 4 protocoles différents qui combinent soit le LV5FU2 avec le CPT11 ou l'Oxaliplatine ou qui associent ces deux agents cytotoxiques.
- ✓ Afin de mettre en évidence les retombées financières de tels choix thérapeutiques, il convient d'isoler les coûts qui ont une incidence sur le budget de la pharmacie, sur la dotation globale de l'établissement, sur les remboursements de la sécurité sociale et sur le coût global pour la collectivité.

¹ Faculté de Médecine Léonard de Vinci, Département de Santé Publique et d'Economie de la Santé, 74 rue Marcel Cachin, Bobigny 93017.

² Centre René Gauducheau, CRLCC Nantes Atlantiques, Bvd Jacques Monod, 44805 Saint-Herblain Cedex

- ✓ Les éléments constitutifs du coût recherché sont donc à géométrie variable, en fonction des intérêts et des préoccupations des interlocuteurs auxquels l'étude est destinée. On s'intéresse, dans un premier temps, aux seuls coûts médicaux rattachables au patient, à l'exclusion des coûts du personnel médical et paramédical, et des coûts de structures ou de logistique qui ne sont pas susceptibles d'être affectés à court terme par les choix thérapeutiques. A long terme, on considérera l'ensemble des coûts pour l'établissement, exprimés soit sous la forme d'un tarif sécurité sociale, soit par la valeur des Groupes Homogènes de Malades. Les coûts pour la collectivité sont enfin calculés en termes de ressources réellement consommées.
- ✓ Les calculs sont faits en termes de coûts protocolés, c'est-à-dire sur des coûts fixés à l'avance ayant valeur de normes ; ces normes portent à la fois sur les quantités et les coûts unitaires. Elles reposent sur une information préalable provenant de deux sources : les quantités de consommables de journées ou de séjours nécessaires à la mise en oeuvre du traitement et le prix de revient unitaire correspondant.

Modalités d'administration

Les quantités standards utilisées dans chacun des six protocoles sont définies à l'aide de trois critères : la dose, la durée de perfusion et l'espacement des cures.

- ✓ Le CPT11 seul est administré à la dose de 350 mg/m² en perfusion courte (90 minutes) toutes les trois semaines.
- ✓ Le CPT11 utilisé en association avec le LV5FU2 est administré toutes les deux semaines, dans le cadre d'un traitement de deux jours, à la dose de 180 mg/m². Le premier jour, le patient reçoit la dose de 180 mg/m² d'CPT11 en perfusion de 90 minutes. Une heure après, l'acide folinique est administré pendant deux heures à la dose de 200 mg/m² en perfusion. Le 5FU est alors administré en bolus à la dose de 400 mg/m² pendant 10 minutes, suivi d'une perfusion continue de 22 heures à la dose de 600 mg/m². Le même protocole est repris le deuxième jour, à la différence près qu'il n'y a pas de nouvelle perfusion de CPT11 (cf Annexe).
- ✓ Une version simplifiée de cette association CPT11 + LVFU2 est actuellement en cours d'expérimentation en deuxième ligne sous le nom de protocole FOLFIRI. Celui ci associe du CAMPTO, utilisé au même dosage de 180 mg/m², à des doses supérieures de 5FU administré à la fois en bolus (400 mg/m²) immédiatement après l'injection d'acide folinique à 200 mg/m², et en perfusion continue à la dose de 2400 à 3000 mg/m², jusqu'à la 48^{ème} heure .La durée de l'hospitalisation peut être alors réduite à un jour, lorsque l'on couple l'administration de la chimiothérapie en milieu hospitalier avec une perfusion continue en milieu ambulatoire à l'aide de pompes portables. Ce protocole est renouvelé tous les deux semaines (cf Annexe)..
- ✓ Le CPT11 utilisé en association avec l'Oxaliplatine est administré toutes les trois semaines à la dose de 200 mg/m² pour le premier produit, et de 85 mg/m² pour le second.
- ✓ L'association LV5FU2 + Oxaliplatine retenue dans le cadre protocole FOLFOX2, est donnée sur deux jours, toutes les deux semaines, en perfusion de 500 mg/m² d'acide folinique le premier et le second jour, suivie d'une perfusion de 5FU continue de 600 mg/m² pendant 22 heures le premier et le second jour. L'Oxaliplatine n'est administrée que le premier jour de traitement, à la dose de 100 mg/m² (cf Annexe).
- ✓ Les simplification des schémas d'administration imaginées pour le CAMPTO ont été également retenue pour l'Oxaliplatine, dans le cadre du protocole FOLFOX6. Le premier jour l'emploi d'un perfuseur en Y permet d'injecter simultanément l'acide folinique à la dose de 200 mg/m², et l'Oxaliplatine à la dose de 100 mg/m². 2 heures après le début de la perfusion, le 5FU est administré

en bolus à la dose de 400 mg/m², suivi d'une perfusion continue en milieu ambulatoire de 2400 à 3000 mg/m². Ce protocole est renouvelé tous les 15 jours (cf Annexe).

L'indice de surface corporelle moyen, dans nos calculs, est égal à 1,75 m². Compte tenu de la durée différente des cycles, toutes les dépenses liées à l'administration en association de le CPT11 ou de l'Oxaliplatine avec du LV5FU2 pendant 15 jours ont été ramenées à un coût unitaire moyen par jour et multipliées par 21 jours pour pouvoir être comparées aux protocoles à base d'CPT11 seul ou en association, administré dans le cadre d'une cure de 3 semaines.

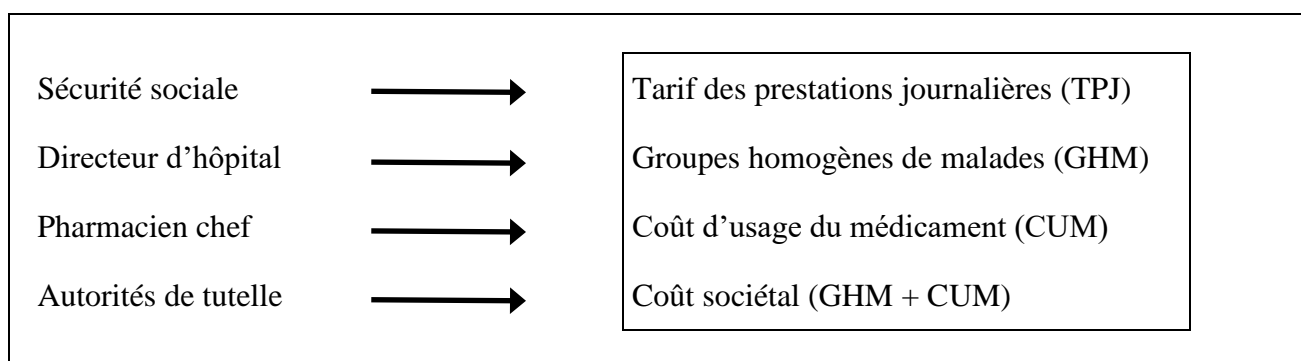
Choix d'une unité de valorisation

Le cadrage des coûts à prendre en compte dans toute évaluation économique doit correspondre aux préoccupations budgétaires de l'interlocuteur que l'on veut engager dans un projet de santé. En ce domaine, il n'y a pas d'étude passe-partout, l'étude réalisée pour un type de payeur devra exclusivement prendre en compte le point de vue de celui-ci. Quatre unités de valorisation ont été choisies pour transformer ces ressources consommées en coûts : le tarif de prestations journalières, la valeur des points ISA correspondant aux Groupes Homogènes de Malades concernés, le coût d'usage du médicament et le coût sociétal. Dans le descriptif des modalités d'administration des chimiothérapies précédemment présentées, il est en effet possible de choisir comme objet de coût, soit les quantités de médicaments et de matériel effectivement acquises, soit la journée d'hospitalisation ou le séjour, en admettant que ces unités soient de bons indicateurs de l'importance des moyens mobilisés. Le choix opéré est fonction du destinataire de l'étude.

S'il s'agit, pour un établissement, de convaincre ses interlocuteurs habituels au niveau de la sécurité sociale, il conviendra d'employer le tarif des prestations journalières. Dans chaque département, une des caisses des trois grands régimes de la sécurité sociale - régime général des travailleurs salariés, régime des travailleurs indépendants, régime des exploitants agricoles - est l'interlocuteur unique des établissements hospitaliers qui y sont implantés. Elle verse chaque mois, au nom de l'ensemble des régimes, 1/12^{ème} de la dotation globale de financement qui leur est attribuée, puis demande ultérieurement aux caisses correspondantes de rembourser les sommes dont elle a fait l'avance.

Le tarif des prestations journalières (TPJ) permet alors de répartir le financement de la dotation globale entre les régimes de sécurité sociale au prorata du nombre et de la durée du séjour de leurs assujettis dans l'établissement. Cette unité de valorisation des coûts n'a donc qu'une signification comptable. Son usage dans les études pharmaco-économiques est à proscrire sauf si celles-ci sont destinées à la sécurité sociale. Un tel constat remet profondément en cause le contenu des cahiers d'observations pharmaco-économiques actuellement utilisés au niveau international. La plupart d'entre eux cumule le coût des procédures qui est évalué à partir d'études micro-économiques et le coût des séjours calculé par la multiplication du prix de journée et de la durée de l'hospitalisation. Les informations ainsi collectées sont sans valeur, d'une part, parce qu'elles utilisent des tarifs et non des coûts, d'autre part, parce qu'elles aboutissent à des doubles emplois, les tarifs évalués sur la base de prix de revient complets intégrant déjà ces procédures dans la plupart des pays européens.

Tableau 1 : Choix d'un point de vue



Vis-à-vis du directeur d'un hôpital, la démonstration doit être faite en points ISA (Indice Synthétique d'Activité), par Groupes Homogènes de Malades, puisque la dotation globale théorique de l'établissement qu'il dirige est calculée en fonction de la structure en GHM des pathologies qui y sont traitées et de la lourdeur des coefficients en points ISA qui y sont attachés. Un traitement qui permet de réduire la durée de séjour dans l'établissement libérera des lits pour de nouvelles entrées, ce qui se traduira par l'apparition d'un nombre supplémentaire de GHM, dont la valeur sera inférieure aux charges variables additionnelles que comporte l'hospitalisation d'un nouveau patient. Ce qui donne, in fine, à l'établissement une plus grande marge de manoeuvre sur le plan financier.

Aucune des deux unités de valorisation précédemment évoquées n'a de signification pour l'acheteur avisé et prudent qu'est le pharmacien chef de service. Ce qui lui importe, c'est de connaître quelles économies peuvent être réalisées au niveau de son département lorsqu'un médicament est utilisé de préférence à un autre. Les calculs devront alors être faits à partir des coûts standard d'usage du médicament (CUM), c'est-à-dire à l'aide de coûts fixés à l'avance ayant valeur de normes, ces normes portant à la fois sur les quantités consommées et les coûts unitaires. Les quantités standard utilisées dans chacun des protocoles mis en oeuvre dans le cancer du côlon, par exemple, sont définies à l'aide de trois critères : la dose, la durée de perfusion et l'espacement des cures. Ces trois paramètres déterminent directement le coût d'acquisition des médicaments, leur coût de préparation et la valeur des consommables nécessaires à leur mise en oeuvre. Les coûts unitaires seront repérés dans la comptabilité du service à partir du coût d'acquisition des médicaments, des consommables et du prix de revient standardisé du personnel de la pharmacie.

Lors des négociations avec les autorités de tutelle, il est important de dépasser l'approche tarifaire et de démontrer quels peuvent être les surcoûts ou les économies réelles associés à l'introduction d'une nouvelle thérapeutique. Il convient alors de calculer quel est le véritable coût d'opportunité des initiatives prises, c'est-à-dire la valeur de ce que l'on n'a pas pu faire en faisant ce que l'on fait. On exclura donc des 17 composantes de coût analysées dans l'étude PMSI les 7 rubriques qui se rapportent aux coûts médicaux variables pour les remplacer par les coûts réels directement rattachables à la mise en oeuvre d'un protocole particulier. Eventuellement, lorsque la mise en oeuvre de cette procédure est impossible, on se contentera d'ajouter le coût d'usage du médicament à la valeur du GHM en points ISA pour calculer le coût sociétal d'une hospitalisation. Une telle convention est certes rustique, elle implique l'existence de double emploi, mais elle est acceptable lorsque la valeur des doubles comptes est modeste.

RESULTATS

Coûts d'usage par patient et par cycle de 21 jours

Il s'agit des charges (médicaments, main d'oeuvre, matériels) directement liées à la mise en oeuvre d'un protocole de chimiothérapie, affectables sans convention, ni calcul à la section pharmacie, c'est-à-dire aux coûts d'acquisition, de préparation et d'administration de la chimiothérapie. Cette définition ne fait aucune hypothèse sur l'étendue du domaine pris en compte (coût directement rattachable au protocole étudié ou coût indirect saisi de manière indivise au niveau de la pharmacie), ni sur les lois de variation des dépenses (coût variable et coût fixe), ni sur l'horizon de temps retenu (conséquences immédiates du traitement administré ou conséquences à distance liées aux toxicités immédiates ou cumulatives qu'il comporte) ni sur les conséquences de l'évolution de la maladie, et de l'impact éventuel du traitement.

Le calcul du coût d'acquisition du médicament est quasi immédiat, dès lors que la dose recommandée et l'indice de surface corporelle du malade sont connus. Le produit de ces deux termes est divisé par la contenance de chaque unité fine pour obtenir le nombre de flacons nécessaire au traitement.

La multiplication de ces quantités par le prix unitaire négocié par l'établissement avec le laboratoire détermine le coût d'acquisition du médicament pour l'hôpital. L'utilisation de le CPT11 seul exige lorsque l'indice de surface corporelle est égale à 1,75 m², l'acquisition de 6 flacons à 100 mg / 5 ml dont le coût unitaire s'élève à 1 111,50 francs et l'achat d'un flacon à 40 mg / 5 ml dont le prix est égal à 446,50 francs. Le coût total par cure de 21 jours, taxes comprises, s'élève à 7 264,93 francs.

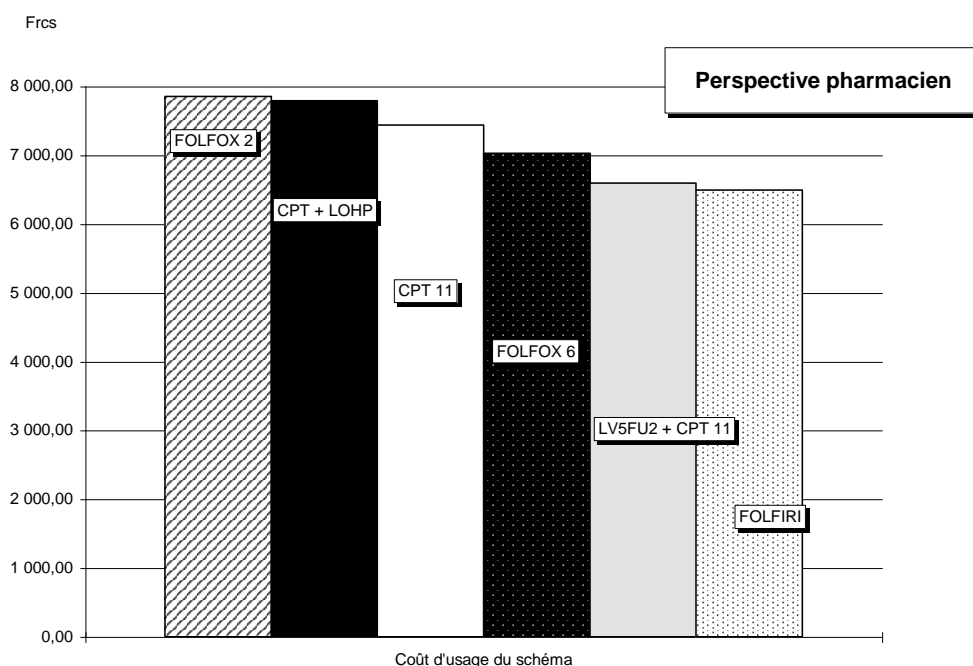
Les calculs ont été refaits sur la base du même principe pour les associations LV5FU2 + Oxaliplatine (FOLFOX2 et FOLFOX6), LV5FU2 + CPT11 (LV5FU2 classique et LV5FU2 simplifié : FOLFIRI), CPT11 + Oxaliplatine. L'association de LV5FU2 et CPT11 revient moins chère que l'emploi du CPT11 seul ou en association avec l'Oxaliplatine tant qu'on s'en tient aux prix d'acquisition du médicament (5715 et 5821 versus 7264 versus 7572). Le schéma d'administration simplifié FOLFIRI étant le moins onéreux de tous : 5715 FF. A l'évidence, le coût d'un traitement ne se réduit pas aux coûts d'acquisition des molécules, il convient de prendre en compte la rémunération des professionnels qui le préparent et le coût des consommables qui sont associés à son administration. L'association LV5FU2 + CPT11, est encore moins chère lorsqu'on intègre ces dimension dans le coût du médicament, soit 6493 et 6595 francs. La combinaison la plus onéreuse est celle qui associe le LV5FU2 et l'Oxaliplatine, 7854 francs pour FOLFOX2 qui est le plus cher de tous les protocoles étudiés, et 7028 francs pour le schéma simplifié FOLFOX6. Le coût du protocole CPT11+LOHPest légèrement supérieur à celui qui est associé à celui du CPT11 seul (7792 FF versus 7438 FF).

Tableau 2 : Coûts standards d'usage des agents cytotoxiques par cycle de 21 jours

	CPT11 seul	LV5FU2 + CPT11	FOLFIRI	CPT11 + LOHP	FOLFOX 2	FOLFOX 6
Acquisition du médicament Sous total 1	7264,93	5821,29	5715,84	7572,86	7080,62	6250,72
Péparation du traitement						
Consommable	32,63	151,54	151,54	39,44	151,54	151,54
Personnel	36,92	139,44	139,44	36,92	139,44	139,44
Sous total 2	69,56	290,98	290,98	76,36	290,98	290,98
Administration du traitement						
Consommable	103,59	403,70	403,70	143,03	403,70	403,70
Sous total 3	103,59	403,70	403,70	143,03	403,70	403,70
Matériel						
Pompe portable	0	79,48	83,09	0,65	79,48	83,09
Adaptateur pompe	0	0	0	0	0	0
Sous total 4	0,00	79,48	83,09	0,65	79,48	83,09
Coût d'usage du produit	7 438,07	6 595,44	6 493,61	7 792,89	7 854,77	7 028,49
Sous totaux 1 + 2 + 3 + 4						

F.F. 1997

**FOLFIRI et LV5FU2 + CPT 11
sont les schémas thérapeutiques
les moins coûteux dans le CCR**



Coûts standards en tarif de prestations journalières

Le coût des six chimiothérapies est proportionnel à la durée et à la nature des hospitalisations. Les traitements à base de LV5FU2 requièrent deux jours d'hospitalisation conventionnelle tous les 15 jours. Les traitements à base de CPT11 seul ou en association avec l'Oxaliplatine s'effectuent toutes les trois semaines et n'exigent qu'un jour d'hospitalisation de jour. Les protocoles simplifiés, FOLFOX6 ET FOLFIRI, ne nécessitent également qu'une seule journée d'hospitalisation, mais tous les 15 jours. En prenant pour base de calcul les tarifs de prestations journalières d'un centre de lutte anti-cancéreuse de province, à savoir 4 558,81 francs en hôpital de jour et 5 357,50 francs pour toute hospitalisation supérieure à 24 heures, on obtient les coûts standard suivants : 16 071 francs par cycle de 21 jours pour le traitement à base de LV5FU2, 8 035 francs pour les protocoles simplifiés et 5 357 francs pour le traitement à base d'CPT11 .

Coût standard en point ISA par Groupes Homogènes de Malades (1996)

Chaque séjour hospitalier doit être classé dans un Groupe Homogène de Malades et à chaque groupe est associé un coefficient en point ISA (Indice Synthétique d'Activité) dont le montant reflète l'importance relative des moyens mobilisés. En cancérologie, deux groupes sont particulièrement importants, l'un se rapporte à la chimiothérapie ambulatoire, l'autre à la chimiothérapie avec hospitalisation complète.

Le GHM 681 qui correspond au premier type de prise en charge et vaut 204 points ISA. Le GHM 593 qui correspond au second vaut 758 points. En 1996, la valeur unitaire nationale du point ISA atteignait 14,13 francs. Le coût des chimiothérapies en hospitalisation conventionnelle à base de LV5FU2 est donc égal à 16 065 francs $[(758 \times 14,13) / 14] \times 21$ par cycle de 21 jours. Le coût des chimiothérapies effectuées en hôpital de jour en utilisant le CPT11 seul ou en association avec l'Oxaliplatine ne dépasse pas 2 883 francs par cycle de 21 jours, alors que celui des protocoles FOLFOX6 et FOLFIRI atteint 4 324 francs.

Coût standard pour la collectivité

Les Groupes Homogènes de Malades 681 et 593 reflètent le coût des chimiothérapies d'entretien peu onéreuses. Les dépenses médicales variables dont elles font état, et notamment les dépenses en consommables, reflètent très mal le coût des nouveaux traitements. Pour évaluer les répercussions de l'apparition de ceux-ci au niveau de la société tout entière, il convient d'ajouter à la valeur des GHM existants le surcoût des nouveaux traitements par rapport aux anciens. Nous avons donc admis que la somme de la valeur des GHM et du coût d'usage de ces nouveaux produits était une bonne approximation du coût sociétal. Celui-ci s'élève respectivement à 22 661 francs pour l'association LV5FU2 + CPT11 versus 10 817 francs pour la même association en protocole FOLFIRI; à 23 920 francs pour l'association FOLFOX 2 et 11 352 francs pour l'association FOLFOX6; à 10 320 francs pour le CPT11 utilisé seul et 10 675 francs lorsqu'il est employé en association avec l'Oxaliplatine.

	CPT11 seul	LV5FU2 + CPT11	FOLFIRI	CPT11 + LOHP	FOLFOX 2	FOLFOX6
Coût d'usage	7438,07	6595,44	6493,61	7792,89	7854,77	7028,49
Coût GHM	2882,52	16065,81	4323,78	2882,52	16065,81	4323,78
Coût sociétal	10320 ,59	22661,25	10817,39	10675,41	23920,58	11352,27

CONCLUSION

Le calcul des coûts standards par cycle des chimiothérapies ne préjuge en rien du coût de l'ensemble du traitement et de son suivi jusqu'au décès. Ce coût est fortement influencé par la longueur du traitement et par l'ampleur des taux de réponse ou de stabilité. Si ceux-ci sont bons, l'entrée en progression en est retardé d'autant et le coût d'une nouvelle ligne s'en trouve réduit. Ce raisonnement est indifféremment vrai pour un traitement de première ligne du cancer du côlon métastaté ou pour celui d'une deuxième ligne. Au moment où une nouvelle association Oxaliplatine - LV5FU2 (FOLFOX 4) vient de recevoir une autorisation de mise sur le marché en première ligne, et où une association concurrente combinant CPT11 et LV5FU2 est en développement (essai FOLFIRI), l'optimisation des séquences des traitements est très importante puisqu'il conviendra de privilégier en première ligne l'emploi de la combinaison ayant le taux de réponse le plus élevé, ce qui diminuera le coût en deuxième ligne des traitements de sauvetage administrés à un nombre plus réduits de patients. In fine le coût global sur les deux lignes sera inférieur pour la combinaison la plus performante. Enfin et surtout, il ne faut pas oublier que l'économiste n'est pas un comptable et qu'il s'intéresse autant à la valeur du service rendu au malade qu'à l'importance des moyens mobilisés pour le soigner. Un traitement plus cher peut être justifié dès lors que le malade est susceptible d'en retirer un bénéfice soit en terme de quantité de vie soit en terme de qualité de vie. C'est donc l'ensemble des résultats obtenus qui doit être rapporté au coût pour décider si un traitement est justifié ou non.

ANNEXES

CANCER COLORECTAL METASTATIQUE

J1

J2

	H0	H+2		
<u>FOLFOX 2</u>	Acide folinique 500 mg/m ²	5-FU continu 1,5 à 2 g/m ²	Acide folinique 500 mg/m ²	5-FU continu 1,5 à 2 g/m ²
	Oxaliplatine 100 mg/m ²			
	J1 = J15			
		5 -FU bolus 400 mg/m ² ↓		5 -FU bolus 400 mg/m ² ↓
<u>LV5FU2 + CAMPTO</u>	CAMPTO 180 mg/m ²	Acide folinique 200 mg/m ²	5-FU continu 600 mg/m ²	Acide folinique 200 mg/m ²
		5-FU continu 600 mg/m ²	Acide folinique 200 mg/m ²	5-FU continu 600 mg/m ²
	H0	H + 2		H 48
	J1 = J15			
		5 -FU bolus 400 mg/m ² ↓		
<u>FOLFOX 6</u>	Acide L folinique 200 mg/m ²	5-FU continu 2,4 à 3 g/m ²		
	Oxaliplatine 100 mg/m ²			
	J1 = J15			
		5 -FU bolus 400 mg/m ² ↓		
<u>FOLFIRI</u>	Acide L folinique 200 mg/m ²	5-FU continu 2,4 à 3 g/m ²		
	CAMPTO 180 mg/m ²			
	J1 = J15			

. AMM Eloxatine en 2ème ligne

Association développée par le "Groupe des Tumeurs Digestives de la FNLCCLC (Rougier) Essai CPT-106 et V-303

Simplification du traitement

1 seul bolus =
- 1 seul jour d'hospitalisation
- traitement en ambulatoire