

REES France

Réseau d'Évaluation en Économie de la Santé

ETUDE COÛT-UTILITE DES CHIMIOETHERAPIES DE DEUXIEME LIGNE DANS LE CANCER DU SEIN METASTASE

Préparée pour RPR-BELLON

VERSION FINALE

Robert Launois
Jeanne Reboul-Marty
Bernadette Henry

Décembre 1995

PRESENTATION DE LA SOCIETE

Le Réseau d'Evaluation en Economie de la Santé, REES, est un bureau d'études créé par des économistes, docteurs en pharmacie, statisticiens et informaticiens. Notre objectif est de Rassembler les Informations Cliniques, Humaines, Economiques et Sociales en Santé dans le cadre du modèle de création de " RICHESSE " dont nous sommes les promoteurs. Il s'agit d'intensifier les liaisons entre la recherche universitaire et les cliniciens en mettant à la disposition des professionnels de santé, des techniques innovantes qui leur permettent de mieux maîtriser leur environnement.

Son domaine d'activité privilégié : le choix du bon design d'étude, la construction de questionnaires informatiques Intranet (Etude PREMISS, Etude HER.ME.S), la création de CD-ROM d'impact budgétaire, l'analyse de bases de données hospitalières ou ambulatoires de grande dimension sous SAS, le développement de simulations mathématiques stochastiques ou déterministes et les études de qualité de vie.

- Enquêtes observationnelles et études quasi-expérimentales
- CD Rom d'impact budgétaire du médicament dans les services cliniques
- Construction de questionnaires informatiques et de dossiers médicaux partagés
- Création et validation d'échelle de qualité de vie spécifique d'une pathologie
- Analyse statistique sous SAS des bases de données
- Analyse décisionnelle, modèle de MARKOV, étude de sensibilité probabiliste et bootstrap
- Analyse d'impact des réseaux de soins coordonnés

REES a publié plus d'une centaine d'articles dans des revues à Comité de Lecture et réalisé plus de trente études évaluatives en appliquant ces techniques.

SON EQUIPE

- ☞ **Robert LAUNOIS**, Professeur des Facultés de Sciences Economiques (Université de Paris 13), diplômé de l'Institut Politique de Paris, Harkness Fellow, Harvard University.
- ☞ **Katell LE LAY**, Chef de Projets, DESS Traitement de l'Information Médicale et Hospitalière, Maîtrise Biochimie (Université de Rennes I)
- ☞ **Lionel RIOU-FRANÇA**, Chef de Projets, DEA de biostatistique, ENSA Montpellier 1, MST de Santé Publique (Université de Bordeaux 2)
- ☞ **Laetitia GERLIER**, Chargée de Projets, Ingénieur ENSAI, filière biostatistique
- ☞ **Gérard PRESENTE**, Ingénieur informaticien
- ☞ **Marylène SARTOR**, Assistante de direction.

RECHERCHES & TRAVAUX EN COURS

Evaluation du Réseau Asthme RESALIS (1999-2002) CPAM. Evreux - Alliance Médica ; Evaluation des Réseaux Groupama (1999-2001) ; Evaluation des comportements de prescriptions des génériques en France (2000-2001) Direction de la Sécurité Sociale (DSS) ; Programme de soutien aux Innovations diagnostiques et thérapeutiques coûteuses – Direction des Hôpitaux et de l'organisation des Soins (DHOS) ; Programme HER.ME.S (AP-HP ,CRLCC, 12 services d'oncologie) ; Programme PREMISS (SFAR, SRLF, 118 services de réanimation) ; Construction et validation d'une échelle spécifique de qualité de vie dans le lymphœdème des membres supérieurs après cancer du sein.

SOMMAIRE

1. BUSINESS SUMMARY	7
1.1 METHODES.....	7
1.2 RESULTATS	9
1.3 LA ROBUSTESSE DES RESULTATS.....	10
2. INTRODUCTION.....	10
3. OBJECTIFS DU PROGRAMME D’EVALUATION ECONOMIQUE DU TAXOTERE POUR LA FRANCE	11
4. CHOIX DE L'APPROCHE COUT-UTILITE.....	12
5. DEMARCHE DE MODELISATION	12
CHAPITRE I.....	13
1. DESCRIPTION DE LA MALADIE ET DE DEFINITION DE L'INDICATION	13
2. DEFINITION DE L’INDICATION DE CHIMIOThERAPIE DE DEUXIEME LIGNE	13
CHAPITRE II	14
1. CHOIX DU COMPARETEUR	14
1.1. CONSTITUTION DU DANEL	15
1.2. OBJECTIFS DE L'INTERROGATION D'EXPERTS	15
1.3. RESULTATS	15
1.3.1. <i>Protocole de TAXOL.....</i>	<i>15</i>
1.3.2. <i>Compareteur le plus utilisé.....</i>	<i>15</i>
2. IDENTIFICATION DE LA CHIMIOThERAPIE DE DEUXIEME LIGNE LA PLUS UTILISEE EN PRATIQUE DANS LE CANCER DU SEIN METASTATIQUE.....	16
2.1. METHODOLOGIE DE L'ENQUETE DES PRATIQUES.....	16
2.1.1. <i>Type d'enquête.....</i>	<i>16</i>
2.1.2. <i>Méthode d'échantillonnage</i>	<i>16</i>
2.1.2.1. <i>Le principe: un sondage à deux degrés</i>	<i>17</i>
2.2. RESULTATS	19
2.2.1. <i>Détermination du poids relatif des 4 types d'établissements étudiés dans le nombre annuel de patientes traitées par chimiothérapie pour cancer du sein métastaté (1ère phase: enquête statistique sur l'activité des établissements).....</i>	<i>19</i>
2.2.2. <i>Détermination de la part des principaux protocoles de chimiothérapie administrés en deuxième intention en pratique courante (2ème phase: enquête descriptive des pratiques).....</i>	<i>20</i>
3. CHOIX DU COMPARETEUR	22
CHAPITRE III : STRUCTURE DU MODELE	23
1. METHODE DES PROCESSUS DE MARKOV	23
1.1. PRINCIPES	23
1.2. STRUCTURE DES MODELES A ARBORESCENCES CYCLIQUES	23
1.3. FONCTIONNEMENT	24
1.4. LES CORRECTIONS DITES DU DEMI-CYCLE	26

2. APPLICATION AU CANCER DU SEIN.....	27
2.1. HYPOTHESES ET CONVENTIONS	27
2.1.1. <i>Toxicité Aiguë</i>	27
2.1.2. <i>Les "early progressive disease"</i>	29
2.1.3. <i>Toxicité cumulative</i>	29
2.1.4. <i>Les types de réponses</i>	29
2.2. DESCRIPTION DE L'ARBRE ET DES ARBORESCENCES	30
CHAPITRE IV : EXTRACTION DES PROBABILITES.....	34
1. METHODOLOGIE DE CALCUL DES PROBABILITES	34
1.1. INCIDENCE CUMULEE P (TO, T) SUR UN TEMPS CALENDRAIRE D'OBSERVATION (ΔT)	34
1.1.1. <i>La méthode cumulative simple</i>	34
1.1.2. <i>La méthode actuarielle</i>	34
1.1.3. <i>Méthode de Kaplan Meier</i>	35
1.2. INCIDENCE CUMULEE P(TO TJ) SUR UN TEMPS DE PARTICIPATION RAMENE A UNE SUCCESSION DE PERIODES CALENDRAIRES (Δt).....	35
1.2.1. <i>Probabilité cumulée</i>	35
1.2.2. <i>Probabilité instantanée</i>	36
1.3. INCIDENCE CUMULEE ET TAUX D'INCIDENCE	36
1.3.1. <i>Définition d'un taux</i>	36
1.3.2. <i>Passage des taux d'incidence à une probabilité cumulée</i>	37
1.3.3. <i>Passage d'une probabilité cumulée à un taux d'incidence périodique</i>	38
2. APPLICATION AUX CALCULS DE SURVIE	38
2.1. METHODE CUMULATIVE SIMPLE.....	39
2.2. METHODE ACTUARIELLE.....	40
2.3. METHODE DE KAPLAN-MEIER	40
2.4. METHODE DEALE.....	41
3. APPLICATION AU CANCER DU SEIN : SOURCE DES DONN2ES UTILISEES	41
3.1. POUR TAXOTERE	41
3.2. POUR TAXOL	42
3.3. POUR NAVELBINE	43
4. CALCUL DES PROBABILITES SPECIFIQUES DE TAXOTERE	44
4.1. DONNEES POOLEES.....	44
4.2. ESSAI 221.....	47
4.3. ESSAI 233.....	50
4.4. ESSAI 267.....	52
5. CALCUL DES PROBABILITES SPECIFIQUES DE TAXOL	55
6. CALCUL DES PROBABILITES SPECIFIQUES DE NAVELBINE.....	57
CHAPITRE V : LE CALCUL DES COÛTS.....	63
1. DEMARCHE ET PRINCIPES DE L'ANALYSE	63
1.1. CHOIX D'UN POINT DE VUE	63
1.2. METHODE DE RECUEIL DES DONNEES	63
1.3. HORIZON TEMPOREL	65

2. DECOMPTE ET CLASSEMENT DES ACTES EN EVENEMENT TYPES	65
2.1. DEFINITION	65
2.2. CONVENTIONS.....	65
2.3. REGROUPEMENT DES EVENEMENTS TYPES	66
3. TRADUCTION DES EVENEMENTS TYPES EN UNITES MEDICO-TARIFAIRES ..	70
4. VALORISATION DES UNITES MEDICO-TARIFAIRES.....	73
4.1. VALORISATION DES UNITES MEDICO-TARIFAIRES AMBULATOIRES	73
4.2. VALORISATION DES UNITES MEDICO-TARIFAIRES HOSPITALIERES	74
4.2.1. <i>Rappels sur les GHM</i>	74
4.2.2. <i>Coût parGHM</i>	76
5. CALCUL DES COÛTS	78
5.1. CALCUL DES COUTS PAR MOTIF D'INTERVENTION.....	78
5.2. CALCUL DES COUTS PAR ETAT DE MARKOV	79
6. ACTUALISATION DES ESPERANCES DE COÛT	79
CHAPITRE VI : LA MESURE DE L'UTILITE.....	81
1. METHODE DE DESCRIPTION DES ETATS DE SANTE.....	81
1.1. COMMENT COMBINER EFFICACITE ET TOXICITE.....	81
1.2. COMMENT TRADUIRE LES ETATS CLINIQUES EN ETATS DE SANTE.....	81
1.2.1. <i>Approche retenue</i>	81
1.2.2. <i>Validation des états de santé pour la France</i>	82
2. TECHNIQUE DE REVELATION DES PREFERENCES.....	88
2.1. PRINNCIPE DU BAROMETRE DE SATISFACTION ET DE LA LOTERIE DE REFERENCE	88
1. MESURE DES UTILITES ET CALCUL DE L'ESPERANDE DE VIE AJUSTEE SUR LA QUALITE.....	89
1.1. ETATS DE SANTE ET QUALITE DE VIE	89
1.1.1. <i>Impact de la réponse sur la qualité de vie</i>	89
1.1.2. <i>Qualité de vie et arrêt du traitement</i>	90
1.2. CALCUL DE L'ESPERANCE D'UTILITE	95
2. MESURE DES COÛTS ET CALCUL DES ESPERANCES DE COÛT	97
2.1. MESURE DES COUTS PAR PATIENT ET PAR CYCLE	97
2.1.1. <i>Coût de la prise en charge standard des événements cliniques</i>	97
2.1.2. <i>Coûts de prise en charge en/onction des états cliniques</i>	99
2.2. ESTIMATION DE L'ESPERANCE DE COUT MEDICAL TOTAL, DANS L'HYPOTHESE D'UN PRIX DE TAXOTERE IDENTIQUE A CELUI DE TAXOL	100
2.2.1. <i>Estimation du différentiel de coût du traitement</i>	100
2.2.2. <i>Calcul de l'espérance de coût</i>	101
3. EVALUATION DES RAPPORTS COÛT / EFFICACITE.....	102
CONCLUSION.....	103
BILIOGRAPHIE	104

1. BUSINESS SUMMARY

L'introduction du Taxotere, molécule innovante, qui apporte un progrès considérable en termes de taux de réponse, rend nécessaire une évaluation comparative de son impact médico-économique, par rapport aux traitements de référence actuellement disponibles et aux molécules en voie de commercialisation.

L'objectif de cette étude est d'évaluer comparativement les espérances d'utilité et les espérances de coût médical total pour les trois traitements analysés, le Taxotere, le Taxol et la Navelbine. L'outil utilisé est une modélisation en processus de Markov.

1.1 Méthodes

- En cancérologie, il est très difficile de démontrer un gain de survie lié à la chimiothérapie, particulièrement en ce qui concerne les traitements de deuxième ligne. Pour conduire l'analyse, nous avons tenté *d'étudier dans quelle mesure la qualité de la survie, pour une quantité de vie identique, peut différer suivant la chimiothérapie*. A l'évidence, en matière de chimiothérapie, on ne peut dissocier l'efficacité du traitement de sa toxicité lorsqu'on veut étudier l'impact sur la qualité de vie du patient, c'est une appréciation globale qu'il convient de dégager en termes *d'utilité*.

La mesure de l'utilité a été réalisée par enquête auprès de 20 infirmières sur 3 sites, dont 2 sites hospitaliers (Lille et Villejuif) et un site ambulatoire (Santé-Service), suivant la technique du Standard Gamble (loterie de référence) introduite au Canada dans les années 70 par Torrance et Feeny (Mc Master). Les états de santé soumis aux jugements des soignants ont été construits à partir du Health Utility Index (Mack II et Mack III), adaptés par BATTELLE dans le contexte anglo-saxon, et validés en France par 5 experts médicaux Lillois et 3 experts infirmiers de Santé-Service. Les coefficients de pondération dégagés grâce à ces techniques ont été utilisés pour calculer une espérance de vie ajustée en fonction de la qualité de vie (QAL Ys: Quality-Adjusted Life years).

- C'est également une *appréciation globale de l'impact de l'introduction du Taxotere sur le coût total de prise en charge médicale* qu'il convient d'obtenir. En effet :

$$\begin{aligned} & \text{Coût médical net d'un traitement} \\ & = \\ & \quad \text{Coût du traitement} \\ & \quad + \text{Coût des complications liées au traitement} \\ & \quad - \text{Coûts évités sur le traitement des complications de la maladie} \end{aligned}$$

Ce calcul implique d'une part une articulation des soins ambulatoires et des soins hospitaliers du début de la deuxième ligne de la chimiothérapie à la mort, et d'autre part, à l'intérieur de l'hôpital lui-même, un chaînage entre les séjours qu'exige le traitement lui-même, et ceux qu'il permet d'éviter en diminuant les échecs et les complications liées à l'évolution du cancer. Il n'existe à l'heure actuelle qu'une méthode d'évaluation des coûts qui permette d'obtenir ce résultat: l'évaluation des coûts par "*Groupes Homogènes de Malades*", actuellement élaborée dans le cadre du Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information. Tout autre système est incapable de produire les informations nécessaires :

- Les calculs en coûts directs par protocole sont trop détaillés pour pouvoir être calculés de façon fiable dans toutes les situations thérapeutiques associées aux complications de la maladie elle-même, c'est la raison pour laquelle cette dimension des coûts est le plus souvent ignoré dans les études. Or, c'est précisément en ce domaine que le produit peut permettre de dégager des économies et de justifier son prix.
- Les calculs en coût complet par prix de journée de services sont d'une part trop grossiers, d'autre part leur mise en oeuvre suppose que l'on connaisse la durée des différents séjours qu'entraîne chacune des complications évoquées. Ceci est irréalisable: comment suivre le patient d'un service à l'autre ?

Afin de pouvoir chaîner les informations, une étude a été mise sur pied sur 5 sites différents, avec retour au dossier médical pour 153 patients. Les consommations correspondant à 87 événements médicaux ont été relevés, leur valorisation opérée dans le cadre de 39 catégories économiques, dont 16 portent sur les coûts ambulatoires et 23, sur les coûts hospitaliers.

L'évaluation des coûts a été conduite du *point de vue* de l'hôpital. Les quantités consommées en médecine ambulatoire ont donc été valorisées sur la base de la Nomenclature Générale des Actes Professionnels. Les séjours à l'hôpital l'ont été sur la base médico-tarifaire du programme P.M.S.I. Pour tenir compte de la réalité des coûts, les forfaits de traitements ont été modulés en fonction du prix respectif des agents cytotoxiques utilisés. Afin de ne pas favoriser les résultats Taxotere, nous avons choisit pour ce produit un prix identique à celui du Taxol.

- Les *comparateurs ont été choisis* à l'issue d'une double démarche: recueil des avis d'un panel d'experts, réalisation d'une enquête de terrain *représentative* de l'ensemble de l'activité oncologique des établissements publics et privés dans le cancer métastatique du sein. La méthode d'échantillonnage retenue -sondage à deux degrés, stratification en fonction de l'importance des centres en termes de nombre de lits -s'est inspirée de celle utilisée par le S.E.S.I. pour l'enquête de morbidité hospitalière. Il y a convergence entre les opinions des experts et les pratiques observées: la Navelbine est actuellement en France le traitement de référence.
- L'évaluation de l'efficacité des traitements s'appuie, pour Taxotere, sur les essais de phase II RPR-BELLON présentés à l'AMM (pooling des essais 221, 233 et 267 sur les patients prétraités). Pour Taxol, sur le dossier présenté par BMS à la FDA ; pour la Navelbine, sur une série clinique ayant fait l'objet d'une publication dans Oncology Bulletin. Le niveau de preuve utilisé est, dans l'état actuel du plan de développement des produits, le meilleur possible.

Pour être recevable, une étude par modélisation doit remplir trois conditions: d'une part, elle doit s'appuyer sur des données incontestables, dont les modalités de recueil garantissent la qualité; d'autre part, la méthodologie utilisée doit être clairement expliquée, de telle façon que le modèle ne constitue pas une boîte noire; et enfin, une analyse de sensibilité doit permettre de vérifier la robustesse de ses conclusions. Tous ces éléments sont réunis.

1.2 Résultats

- Cette étude permet de montrer que *les économies réalisées sur les traitements évités ne sont pas négligeables*: en réduisant le temps passé en progression, sans repousser le terme de la vie, le Taxotere diminue le nombre des complications liées à l'évolution du cancer et abaisse d'autant les coûts. Au total, les frais supplémentaires associés à l'usage du Taxotere sont inférieurs au montant des économies qu'il contribue à dégager. *Le coût médical net du Taxotere est négatif, son usage permet d'économiser 6800 F par rapport aux dépenses observées sous Navelbine et 700 F par rapport aux chiffres correspondants sous Taxol* : le médicament parvient non seulement à s'autofinancer du fait des séjours hospitaliers qu'il permet d'éviter, mais permet de réaliser une économie nette.
- En termes de performances, deux faits émergent clairement à l'issue de la modélisation.
 1. L'incidence des toxicités aiguës et cumulatives sur la qualité de vie globale est relativement mineure.
 2. Le confort de vie des malades en progression est l'élément clé de l'appréciation de l'efficacité différentielle des divers traitements.

Le premier constat est le plus inattendu. Les états de santé qui décrivent les effets des toxicités ont été élaborés avec le plus grand soin de telle façon que leur spécificité respective puisse être captée. Or on s'aperçoit in fine que si l'outil est sensible -les répercussions du traitement sont bien enregistrées dans toute leur finesse- l'impact des toxicités elles-mêmes sur la qualité de vie globale est mineure parce que la probabilité de leur survenue est faible. Le cas de la neutropénie est exemplaire à cet égard. La probabilité cumulée sur 6 cycles d'être hospitalisé pour neutropénie est égale à 0,179 (18 %), c'est-à-dire une probabilité par cycle de 0,0361 (3 %). La perte d'utilité par altération de la qualité de vie ne dépasse pas 0,0957 cycles soit 2,01 jours, ce qui correspond à 4,2 % du nombre potentiel de jours sans progression et sans qualité associée au traitement sous docetaxel (espérance de vie sans progression: 173 jours, espérance de vie sans progression et sans inconfort : 125 jours, nombre de jours sans qualité: 48 jours).

Le deuxième constat recoupe l'intuition des cliniciens. Il justifie l'importance qui est traditionnellement accordée au taux de réponse dans la littérature, mais explicite son contenu en terme de qualité de vie des patients. L'estimation de celle-ci par les infirmières donne un score plus élevé pour les réponses (0,81) que pour les progressions ($pD_1 = 0,65$ et $PD_2 = 0,25$). Un gain différentiel d'utilité apparaît en faveur du Taxotere lorsqu'il y a rémission puisque son taux de réponse est supérieur à celui des autres traitements. Par contre, après échappement, le gain différentiel du Taxotere par rapport à ses comparateurs devient négatif, le nombre des malades en progression sous Navelbine ou Taxol étant plus grand. Le gain net sous Taxotere est égal à la somme de ces deux termes. Il est d'autant plus faible que le coefficient de qualité de vie des malades en progression est important. Au total, l'emploi du Taxotere dégage un bénéfice net de 57 jours de bonne santé par rapport à l'emploi de la Navelbine et 22 jours par rapport à l'utilisation du Taxol. Au total, il semble possible d'affirmer que l'emploi du Taxotere préserve autant la qualité de vie des malades que ses comparateurs et même qu'il contribue à l'améliorer.

1.3 La robustesse des résultats

- Une analyse de sensibilité approfondie a été conduite en fonction de différentes hypothèses d'efficacité clinique, de coût et d'utilité. Les taux de réponse du Taxotere sans prémédication et les taux de rechutes sous traitement ont été modifiés sur un large intervalle sans que les résultats obtenus n'en soient altérés.
- Une analyse des pratiques médicales a été conduite, au terme de laquelle les taux d'hospitalisation de jour variaient entre 0 et 100 % pour chacun des protocoles étudiés. Le classement relatif des traitements n'en a pas été modifié.
- Enfin, pour l'utilité, les bornes inférieures et supérieures de l'intervalle de confiance à 95 % calculées sur les scores ont été utilisées sans répercussion notable. Pour vérifier la robustesse des conclusions, les scores d'utilité calculés dans un contexte différents par BATTELLE aux Etats-Unis et en Europe ont été introduits dans le modèle ARCOS sans que la valeur absolue des rapports coût-efficacité français et leur hiérarchisation ne soit sensiblement modifiées. Le fait que deux calculs différents de l'utilité permettent d'aboutir à des résultats similaires pour la France montrent la validité de l'approche utilité-préférences dans la mesure de la qualité de vie.

Conclusion : en retardant l'entrée en progression, le Taxotere permet d'obtenir une réduction des dépenses hospitalières, tout en maintenant ou en améliorant la qualité de vie des patientes mises sous traitement. Il contribue à alléger les dépenses hospitalières à concurrence de 6 800 F lorsqu'il se substitue à Navelbine, et de 700 F lorsqu'il est utilisé de préférence au Taxol.

2. INTRODUCTION

Le cancer du sein est le cancer le plus fréquent chez la femme, avec une incidence de 80 nouveaux cas pour 100 000 femmes, soit environ 23 000 nouveaux cas par an en France. Il constitue également la première cause de mortalité féminine par cancer. En effet, si la maladie peut être le plus souvent contrôlée localement par chirurgie et/ou radiothérapie, plus d'un tiers des femmes atteintes développent tôt ou tard des métastases entraînant le décès : à 5 ans, moins de 5 % de ces malades survivent. Or, bien que le cancer du sein métastasé constitue un réel problème de santé publique et soit associé à des coûts de prise en charge élevés, il n'y a pas eu, à notre connaissance, d'évaluation économique des traitements mis en oeuvre jusqu'à ce jour. Les seuls travaux économiques publiés portent sur l'évaluation coût-efficacité de différentes techniques de dépistage, ou encore du recours à la chimiothérapie adjuvante et néo-adjuvante chez certains sous-groupes bien déterminés.

Un certain nombre d'essais randomisés portant sur les chimiothérapies à visée curative dans l'indication du cancer du sein métastasé ont permis une relative standardisation des traitements de première intention, avec une prédominance en France des protocoles à base d'anthracyclines (de type FEC notamment), des taux de réponse d'environ 60% et une médiane de survie de deux ans. En cas de résistance à ce premier traitement, une chimiothérapie de deuxième ligne est le plus souvent administrée; or, comme l'a montré l'enquête sur les pratiques réalisée dans le cadre du programme d'évaluation mis en oeuvre pour Rhône Poulenc Rorer, on observe en ce domaine une diversité extrême de protocoles, avec des taux de réponse généralement estimés par les experts consultés -sur la base d'essais randomisés de petite dimension, ou de séries ouvertes -à environ 30 %. De plus, une proportion non négligeable de malades est traitée actuellement, notamment dans les centres anti-cancéreux, dans le cadre d'essais thérapeutiques.

La mise à la disposition du Corps Médical de nouvelles thérapeutiques, notamment les taxoïdes, porteurs de promesses d'une plus grande efficacité mais associés à des coûts élevés, ainsi qu'à des profils de toxicité contrastés, impose des arbitrages qu'il faut s'efforcer d'éclairer: quel est le bilan, pour le malade, des répercussions sur sa qualité de vie de nouvelles chimiothérapies, plus efficaces mais accompagnées de certains effets secondaires ? Quel est l'impact sur les coûts, pour la Sécurité Sociale, de telles thérapeutiques, dont le coût de traitement est élevé, mais qui peuvent permettre d'éviter des coûts de complications de la pathologie, grâce à un taux et une durée de réponse plus élevés ? Dans ce contexte, le groupe RPR-BELLON a souhaité conduire une évaluation médico-économique de type coût-utilité du TAXOTERE, dans l'indication demandée à l'AMM, soit "traitement de chimiothérapie de deuxième ligne dans le cancer du sein". Le programme de recherche s'est donc limité pour l'essentiel à cette indication.

3. OBJECTIFS DU PROGRAMME D'ÉVALUATION ÉCONOMIQUE DU TAXOTERE POUR LA FRANCE

Le programme de recherche économique entrepris en France s'adresse à deux cibles distinctes et comporte plusieurs volets :

- *A l'intention des autorités de tutelle:* l'étude a pour finalité d'évaluer et de comparer le rapport coût-efficacité, dans l'indication de chimiothérapie de deuxième ligne dans le cancer du sein métastaté, du TAXOTERE à celui du traitement "de référence", habituellement pratiqué dans l'indication. Secondairement, l'étude devait permettre également de comparer les rapports coût-efficacité des deux taxoïdes -TAXOTERE ET TAXOL, dans l'indication retenue. Ce premier volet d'étude est destiné à éclairer l'appréciation du service médical rendu par la Commission de la Transparence. Etant donné le court délai imparti (1 an) et le caractère obligatoirement limité des données des essais de phase II disponibles, celle-ci a été traitée en modélisation. Ce sont les résultats de cette première phase qui font l'objet de ce rapport.
- *A l'intention des prescripteurs hospitaliers,* il s'agit de contribuer à éclairer les choix thérapeutiques en mettant à leur disposition des informations essentielles qui font actuellement défaut aussi bien en matière d'épidémiologie que de structures de prise en charge et d'attitudes thérapeutiques dans l'indication, et en apportant à terme des " données dures" démontrant le différentiel de coût et de résultat thérapeutique du Taxotère par rapport aux autres thérapeutiques disponibles. En parallèle à la démarche de modélisation, une *étude descriptive des stratégies thérapeutiques* mises en oeuvre en pratique courante dans le traitement du cancer du sein métastaté a été entreprise: une enquête descriptive conduite auprès des établissements hospitaliers publics et privés, avec une méthode d'échantillonnage aléatoire à deux degrés, inspirée du SESI, a permis d'analyser les filières de prise en charge et les protocoles de chimiothérapies appliqués dans l'indication dans les différents types d'établissements. Cette enquête a permis d'identifier de manière objective et rigoureuse le comparateur pris en compte dans la modélisation. Par ailleurs, actuellement en cours de dépouillement, elle apporte une description de la trajectoire de la pathologie et des traitements, qui permettra de comparer les attitudes théoriques intégrées dans le modèle, élaboré à dire d'experts, aux réalités observées en pratique.

Ce rapport a pour objet la présentation de l'évaluation économique par modélisation. L'étude descriptive fera l'objet d'une présentation séparée.

4. CHOIX DE L'APPROCHE COUT-UTILITE

Le bénéfice thérapeutique d'une innovation a été longtemps évalué à l'aune de son impact sur la survie, mesuré en nombre d'années de vie gagnées. Or, en cancérologie, il est très difficile de démontrer un gain de survie lié à la chimiothérapie, particulièrement en ce qui concerne les traitements de deuxième ligne. Le critère d'efficacité habituellement retenu est celui du "taux de réponse", fondé sur une diminution de la taille de la tumeur. Cependant, pour l'instant, il n'a pu être démontré que ce taux de réponse s'accompagne d'une amélioration de la survie, ni même de la qualité de vie.

Pour conduire l'analyse, on a donc été conduit à considérer pour l'instant, tant qu'on n'a pu apporter la preuve que la survie est liée au taux de réponse, que les taux de mortalité constatés au cours des diverses phases de l'évolution clinique sont indépendants du traitement. Par contre, on a tenté d'étudier dans quelle mesure la *qualité de la survie, pour une quantité de vie identique, peut différer suivant la chimiothérapie choisie, en retenant une approche de type "coût-utilité"*. Notons qu'en matière de chimiothérapie, on ne peut dissocier l'efficacité du traitement de sa toxicité lorsqu'on veut étudier l'impact sur la qualité de vie du patient.

5. DEMARCHE DE MODELISATION

A ce stade de développement du produit, on ne dispose d'aucune comparaison directe entre le Taxotère et d'autres produits similaires en matière de survie, de morbidité et de toxicité. La modélisation permet de procéder à des comparaisons indirectes entre les taux de réponse et les effets indésirables observés dans la littérature, dont les résultats ont été complétés par jugements d'experts. Cette modélisation a permis d'évaluer, sur l'horizon de survie des patientes, le coût et l'utilité associés à chacun des traitements comparés. Elle s'est nourrie de données émanant de diverses sources :

- Le choix du comparateur de pratique courante -en l'occurrence, la Navelbine- se fonde sur la convergence d'une part des recommandations du panel d'experts qui a nous a guidés dans la structuration du problème préalable à la modélisation, et d'autre part des résultats de l'enquête descriptive portant sur 250 dossiers de patientes incluses en prospectif pour recevoir une chimiothérapie pour cancer du sein métastaté.
- La structuration de l'arbre décisionnel, notamment la mise au point des arborescences représentant les attitudes thérapeutiques adoptées en fonction des événements cliniques observés, repose sur l'analyse des essais, complétés par les avis du panel d'experts.
- Les données de probabilités d'évolution clinique, (efficacité et tolérance) ont été obtenues à partir des essais RPR-BELLON et de ceux de ses concurrents accessibles au public.
- Les coûts ont été estimés à partir d'analyses fines de dossiers, pour chacune des grandes phases de traitement.
- Les utilités associées aux états de santé correspondant à ces diverses phases ont été évaluées auprès de professionnels de santé, plus précisément d'infirmières, considérées comme assez proches des patients pour s'en faire les interprètes, en ayant recours à la méthode du "jeu de hasard idéalisé" (Standard Gambie).

CHAPITRE I

1. DESCRIPTION DE LA MALADIE ET DE DEFINITION DE L'INDICATION

Les stratégies de prise en charge des cancers métastasés du sein sont extrêmement complexes. Bien que cette étude soit circonscrite à l'évaluation des chimiothérapies de deuxième ligne dans le cancer du sein métastatique, il nous a paru indispensable de chercher à cerner au plus près les réalités médicales afin de mieux resituer le recours à une chimiothérapie de deuxième ligne par rapport à l'évolution de la pathologie et des traitements depuis l'apparition de la tumeur primitive, en fonction des caractéristiques des patientes, c'est-à-dire des facteurs de risque et de gravité.

Deux rencontres avec le Dr Hérait et trois prises de contact avec des experts de services oncologiques réputés (Dr Extra, service du Pr. Marty à Saint-Louis ; Dr Livartovski, service du Pr Pouillard, Institut Curie; Dr Belpomme, Association de Recherche Pour la Recherche Thérapeutique Anticancéreuse) ont permis de structurer le problème du traitement du cancer du sein et d'ébaucher un arbre de décision représentant l'ensemble des situations cliniques et des attitudes thérapeutiques repérées.

2. DEFINITION DE L'INDICATION DE CHIMIOThERAPIE DE DEUXIEME LIGNE

Cette première structuration du problème a permis d'identifier les typologies de cancers du sein métastasés "réfractaires" à une chimiothérapie de première ligne -indication revendiquée pour l'AMM -considérées comme justiciables d'une chimiothérapie de seconde ligne par les experts consultés. Trois situations peuvent être distinguées :

- Le cancer est *d'emblée réfractaire* à la première chimiothérapie et la tumeur n'a jamais répondu au traitement.
- Le cancer a dans une première phase répondu à la première chimiothérapie, puis a évolué sous ce traitement; c'est le cas appelé "*récidive précoce*" dans l'arbre de décision.
- Le cancer répond très bien à la chimiothérapie et cette réponse a duré plus d'un an ; puis, de nouveau, la tumeur évolue. C'est le cas appelé "*récidive tardive*".

Dans les deux premiers cas, le recours à une chimiothérapie de deuxième ligne paraît justifié. Dans le dernier cas, en revanche, il semblerait logique de reprendre le premier traitement, mais il semble qu'il n'y ait pas accord entre les experts sur ce point. Qu'en est-il en pratique ? L'étude descriptive des pratiques courantes, actuellement en cours d'analyse, permettra de préciser les indications de la chimiothérapie de deuxième ligne telle qu'elle est pratiquée actuellement dans les divers types d'établissements hospitaliers, et devrait permettre d'orienter le recrutement des futurs essais de phase III. En attendant, force est de constater, cependant, que jusqu'à ce jour les essais fournissant des données d'efficacité des produits *en deuxième ligne* sont peu nombreux et portent sur de petits échantillons, dont la description épidémiologique est peu détaillée et ne permet pas de différencier les sous-groupes précédemment décrits. Ce sont toutefois les seules données disponibles à l'heure actuelle. Nous les avons donc utilisées en prenant bien soin de ne retenir que les données portant sur des essais ou des sous-groupes traités en chimiothérapie de deuxième intention parmi l'ensemble des essais qui, pour la plupart, mélangent des résultats de première et deuxième ligne.

CHAPITRE II

1. CHOIX DU COMPAREUR

Il est clair que la validité d'une étude coût-efficacité est liée à la pertinence du choix du comparateur. Que ce dernier ne soit pas jugé recevable par la communauté scientifique, et la mise en évidence d'un différentiel d'efficacité ou de toxicité ne sera nullement convaincant. De même, la comparaison de l'impact sur les coûts peut être biaisée si l'on choisit délibérément de se comparer aux produits les plus chers existant sur le marché. C'est dans ce contexte que s'inscrit le décret 93-762 du 29 mars 93 relatif aux spécialités remboursables, qui stipule :

“L'avis (de la Commission de transparence) doit comporter notamment une comparaison du produit avec les produits de la classe thérapeutique de référence venant en premier par le nombre de journées de traitement, avec le produit de cette classe le plus économique du point de vue du coût de traitement médicamenteux et avec le dernier produit inscrit dans la même classe”.

L'application de ces “guidelines” au problème du choix d'un comparateur dans l'indication de référence, à savoir chimiothérapie de deuxième intention au stade métastatique du cancer du sein, n'allait pas de soi. En effet, la chimiothérapie du cancer du sein métastasé en deuxième intention n'étant pas curative (activité plus faible qu'en première ligne, soit 20 à 30 % de réponse objective après utilisation d'anthracyclines en première ligne, 30 à 40 % sinon -durées de réponse de 3 à 6 mois en moyenne -pas d'amélioration de la médiane de survie, cf. Marc Spielmann, la chimiothérapie des cancers du sein métastatique), les protocoles de chimiothérapie sont hautement évolutifs : de nouvelles drogues innovantes sont introduites, les cliniciens les expérimentent, seules ou dans le cadre de multiples associations et/ou doses et modes d'administration. Nous nous trouvons donc confrontés à une multitude de comparateurs possibles, évoluant très rapidement, dont l'efficacité *en deuxième ligne* a rarement fait l'objet de publications, et dont le coût médicamenteux même est très difficile à cerner.

- Dans ces conditions, la comparaison au “ *produit le moins cher* ” paraît à la fois infaisable (du fait de la diversité des protocoles pour un même produit ou association) et inacceptable, dans une indication où on est encore à la recherche d'une réelle efficacité thérapeutique.
- Le “ *dernier produit inscrit* ” ne paraît pas davantage pouvoir être retenu ici, les nouvelles drogues introduites sur le marché étant souvent utilisées en association et rapidement remplacées par de nouvelles, jugées plus prometteuses. De ce fait, et pour garder cependant l'esprit de cette disposition, favorisant la confrontation avec le produit jugé le plus performant parce que le plus récent, il a paru intéressant de retenir le TAXOL, autre taxoïde devant prochainement revendiquer l'indication de cancer du sein métastatique.
- Le repérage du comparateur (produit ou association) *le plus utilisé* n'est pas aisé à effectuer, mais reste la voie la plus prometteuse, nous l'avons donc retenue. Encore celui-ci ne pouvait-il être retenu que s'il existait des preuves de son efficacité, ce que nous avons vérifié dans la littérature.

Le choix des comparateurs s'est fondé sur un double recueil d'informations :

- Avis d'un panel d'experts,
- Réalisation d'une enquête descriptive des pratiques et protocoles de chimiothérapie pour cancer du sein métastaté.

1.1. Constitution du Danel

Un panel composé de 9 experts a été constitué. Ceux-ci appartiennent à des centres d'excellence et participent régulièrement à des essais de phase II. Afin d'obtenir une représentation de la diversité des attitudes thérapeutiques rencontrées dans divers types d'établissement, on a cherché à réunir des experts exerçant aussi bien dans des CRLCC que dans des CHU/CHR et des établissements privés.

1.2. Objectifs de l'interrogation d'experts

- Déterminer le protocole de TAXOL (dose, durée d'administration, pré-médication) à retenir-
- Identifier le comparateur le plus utilisé dans leur centre en pratique courante, après échec aux anthracyclines (ou à leurs analogues).

1.3 Résultats

1.3.1. Protocole de TAXOL

Les publications relatives à ce produit font état d'expérimentations portant sur des protocoles d'administration très variés, du fait de la mise en évidence de phénomènes de toxicité dose-dépendants. Par conséquent, il importait de bien définir le type de protocole à retenir pour l'évaluation médico-économique, déterminant les taux de réponse et de toxicité à injecter dans le modèle.

Les modalités d'administration repérées dans la littérature sont les suivantes :

- 250 mg + GCSF 24 h
- 200 mg + GCSF 24 h
- 175 mg sans GCSG 3 h
- 135 mg sans GCSF 3 h

Invités à recommander un de ces protocoles de TAXOL, en fonction des rapports bénéfice-risque publiés, les experts ont en majorité (6 sur 9) opté pour l'utilisation d'une dose de 175 mg sur 3 heures, sans GCSF.

1.3.2. Comparateur le plus utilisé

La Navelbine, seule ou en association, est le produit le plus cité :

- 3 experts recommandent ce produit en monothérapie à 30 mg/m² toutes les semaines,
- 3 experts recommandent Navelbine (20-25 mg/m²) et Novantrone (10-12-20 mg/m²) sur des cycles de 21 jours,
- 2 experts recommandent Navelbine (25-30 mg/m²) associé au 5FU 600- 750 mg/32 en perfusion continue sur des cycles de 21 jours.

- Autre association avec Navelbine : Cisplatinum.

Ont été également citées l'association Mitomycine -Méthotrexate ainsi que l'association 5FU - Lederfoline.

Ainsi, parmi les experts appartenant à des centres d'excellence, la Navelbine, seule ou en association, apparait" comme un comparateur valide. Restait à vérifier si elle était effectivement le produit le plus utilisé en pratique courante sur l'ensemble des établissements, publics et privés, pratiquant la chimiothérapie dans le cancer du sein métastatique.

2. IDENTIFICATION DE LA CHIMIOThERAPIE DE DEUXIEME LIGNE LA PLUS UTILISEE EN PRATIQUE DANS LE CANCER DU SEIN METASTATIQUE

Le médecin qui doit choisir une chimiothérapie adjuvante et/ou une chimiothérapie de première ligne pour cancer du sein métastaté prend sa décision en fonction d'un certain nombre de paramètres épidémiologiques et cliniques qui lui permettent de segmenter la population de patientes et de moduler sa stratégie thérapeutique en conséquence. En seconde ligne, son choix répond essentiellement à des considérations sur les traitements eux-mêmes. Le type de chimiothérapie précédemment administrée (anthracyclines ou analogues, ou autres) et ses résultats est prépondérant. On peut aussi penser que selon les établissements et les services, la propension à utiliser en deuxième intention telle ou telle nouvelle drogue, seule ou en association, peut varier, comme l'indique l'infinie variété des protocoles existants. La nécessité de donner une juste représentation dans une enquête descriptive de la variabilité des stratégies thérapeutiques liée à l'hétérogénéité des modes de fonctionnement juridique et financier des établissements, leurs différentes vocations, la diversité des disciplines d'origine des médecins prescripteurs, les disparités régionales et autres a été maintes fois et à juste titre soulignée. D'où l'importance d'adopter une méthodologie d'enquête rigoureuse, en particulier au niveau de la représentativité de l'échantillon.

2.1. Méthodologie de l'enquête des pratiques

2.1.1. Type d'enquête

- Enquête descriptive transversale, réalisée en prospectif: portant sur des dossiers de patients entrant pour subir un cycle de chimiothérapie de 2ème ligne pour cancer du sein métastaté,
- Conduite auprès d'un échantillon d'établissements, publics et privés, représentatif de l'ensemble de l'univers des chimiothérapies pour cancer du sein métastaté, pratiquées en hospitalisation de jour et/ou en hospitalisation complète,
- Avec recueil de l'histoire de la maladie, des traitements antérieurs et description du protocole de chimiothérapie de deuxième ligne utilisé.

2.1.2. Méthode d'échantillonnage

Le principal obstacle à la constitution d'un échantillon représentatif résidait jusqu'ici dans l'absence de données statistiques sur la répartition de l'activité de chimiothérapie pour cancer du sein métastaté entre les divers types d'établissements et services, interdisant de ce fait le recours à un échantillonnage par quotas, plus facile et moins coûteux à mettre en oeuvre qu'un sondage aléatoire. Il a donc fallu tout d'abord enquêter sur les *filiales de prise en charge des chimiothérapies pour cancer du sein* métastaté pour déterminer quel était le poids réel à accorder aux divers types d'établissements, avant de procéder à l'enquête descriptive proprement dite.

2.1.2.1. Le principe: un sondage à deux degrés

La méthode s'inspire de la méthodologie utilisée par le S.E.S.I. pour l'enquête de morbidité hospitalière.

Premier degré: échantillon aléatoire "d'unités primaires "

On, procède tout d'abord au tirage au sort d'unités primaires représentatives de l'ensemble des hôpitaux publics, PSPH et privés. 111 établissements ont été inclus.

- La base de sondage a été constituée à partir du fichier F.I.N.E.S.S. (Etablissements Hospitaliers Publics et Privés) élaboré par les services du S.E.S.I., recensant l'ensemble des établissements hospitaliers renseignés par rapport à un certain nombre de paramètres (type d'entité juridique, taille en nombre de lits, nombre de lits par disciplines, présence d'un service de chimiothérapie de jour, etc ...). Après une enquête pilote téléphonique, les cliniques privées petites et moyennes n'ayant pas l'agrément pour l'activité de chimiothérapie de jour ont été retirées du champ de l'enquête, du fait d'une activité en chimiothérapie jugée négligeable.
- Comme pour l'enquête de morbidité hospitalière du S.E.S.I., nous avons eu recours à un échantillonnage stratifié en fonction du type d'entité juridique (CHR, CHG, CRLCC, cliniques privées) et de la taille des établissements (3 strates respectivement pour les CHG et les cliniques), avec des taux de sondage différents par strates (échantillon stratifié non proportionnel). Ce dernier était supérieur pour les CRLCC dont l'activité, était présumée prépondérante sur la foi des données existantes (Monographie de la Fédération des CRLCC = 25 % des traitements du cancer du sein non traités antérieurement -panel Louis Harris = 44 % des chimiothérapies pour CSM stade IV). Les résultats obtenus ont été ensuite redressés en fonction des taux de sondage appliqués par strates.
- L'échantillon a été constitué par tirage au sort à l'intérieur des différentes strates à l'aide de tables de nombres aléatoires.

Pour chaque unité primaire de l'échantillon, on procède à une première enquête statistique destinée à constituer la liste de tous les services ayant une activité de chimiothérapie pour cancer du sein métastasé, en hospitalisation complète et/ou de jour, et à estimer le nombre annuel de chimiothérapies pratiquées dans chaque établissement et chaque unité de soins appartenant à l'échantillon :

Dans chaque établissement, et pour l'ensemble des services, ont été relevées les statistiques suivantes, respectivement pour les cancers du sein tous stades confondus d'une part et pour les cancers du sein métastasés d'autre part, sur une période de 12 mois :

Chimiothérapie en hospitalisation de jour: nombre annuel de séances, nombre de cycles et nombre de patientes traitées,

Chimiothérapie en hospitalisation complète: nombre annuel de séjours, nombre estimé de patientes et durée moyenne de séjours.

Pour chacune de ces variables, des moyennes et des écart-types par strates (c'est-à-dire par type d'établissement) ont été calculés. Ces résultats par strates ont été ensuite "reproportionnalisés" pour tenir compte de leur importance réelle dans la population globale d'établissements, afin de permettre d'obtenir une estimation valable pour l'ensemble de la France.

Cette première enquête a donc permis d'une part de constituer la base de sondage de l'enquête descriptive elle-même, d'autre part d'évaluer le poids relatif des divers types d'établissement dans le nombre total de chimiothérapies pratiquées annuellement pour cancer du sein métastaté.

Deuxième degré

A partir de la base de sondage ainsi obtenue, on a procédé à la sélection des établissements qui ont participé à l'enquête descriptive elle-même, et ont été chargés de recruter les patients :

- Les établissements ont été choisis parmi les unités primaires tirées au sort pour la première phase.
- Tous les services d'un même établissement sélectionné ont participé à l'enquête.
- L'inclusion des patients s'est déroulée sur une période de 3 mois.

La sélection des établissements à ce stade n'a pu être réalisée de manière aléatoire, pour deux raisons :

- Il était nécessaire d'obtenir l'accord de tous les services pratiquant la chimiothérapie dans l'établissement; en conséquence, on ne pouvait espérer obtenir une adhésion systématique à l'enquête, qui exigeait une inclusion de patients et un travail plus lourd que le recueil statistique de la phase initiale. Le taux de refus risquait d'être élevé, ce qui aurait réduit à néant l'intérêt d'un échantillonnage aléatoire.
-

.Le potentiel et le rythme de recrutement des établissements en patients venant recevoir une deuxième ligne de chimiothérapie pour cancer du sein métastaté n'étaient pas prévisibles, les statistiques que nous avons élaborées se rapportant à l'ensemble des chimiothérapies effectuées pour cancer du sein métastaté, toutes lignes confondues.

L'échantillonnage au deuxième degré a été réalisé de la manière suivante :

- Un quota approximatif de patients à inclure a été assigné à chacun des 3 grands secteurs hospitaliers: CRLCC, public (CHR-CHG) et cliniques privées,
- Nous nous sommes fixé un laps de temps maximal pour l'inclusion des patients, à savoir 3 mois,
- Les établissements de chacune des 3 grandes strates ayant manifesté un accord de principe lors de la première phase d'enquête ont été contactés en priorité, et leur potentiel de recrutement évalué. Pour les CRLCC, les CHR et les cliniques importantes, le nombre maximum de cas-patients a été fixé à 15. Les établissements petits et moyens devaient inclure tous les patients qui se présentaient sur la période de 3 mois.

Au total, 32 établissements et 35 services ont participé à l'enquête, et 247 cas-patients ont été étudiés.

Les résultats ont été analysés tout d'abord par grandes catégories d'établissements. Les totaux ont été calculés de deux manières :

- sur les résultats bruts (“ valeurs d'enquête ”) d'une part,

- sur les résultats redressés en fonction du poids réel de chaque catégorie d'établissements dans le nombre total de patientes traitées annuellement en chimiothérapie du cancer du sein d'autre part ("redressement a posteriori "), tel que nous l'avons déterminé dans la première phase de l'enquête.

2.2. Résultats

2.2.1. *Détermination du poids relatif des 4 types d'établissements étudiés dans le nombre annuel de patientes traitées par chimiothérapie pour cancer du sein métastaté (1^{ère} phase: enquête statistique sur l'activité des établissements)*

L'enquête a permis d'estimer d'une part :

- Le volume d'activité en hospitalisation de jour et en hospitalisation complète, exprimé en séances et en cycles pour la première, en séjours pour la seconde.
- Le nombre annuel de patientes traitées dans l'un et l'autre types de prises en charge. C'est ce dernier critère que nous avons retenu pour la détermination du taux de redressement a posteriori à réaliser sur les résultats de l'enquête descriptive (2^{ème} phase) relatifs aux protocoles, puisque l'on raisonne alors en termes de patients.

Le tableau 2.1. fait apparaître les nombres moyens de patientes traitées par an en chimiothérapie en hospitalisation complète d'une part, en hospitalisation de jour d'autre part. Il est clair que les centres anti-cancéreux traitent en moyenne un nombre de patientes considérablement plus élevé que les autres types d'établissements, y compris les CHR (Il faut noter toutefois les fortes disparités existant entre les établissements de l' A.P .et ceux de province, dont l'activité est beaucoup plus réduite surtout lorsqu'ils coexistent avec un centre anti-cancéreux présent dans la même ville). On remarque également qu'il existe deux profils de prise en charge en fonction du mode d'hospitalisation: si l'hospitalisation de jour est toujours la plus fréquente, CRLCC et CHR ont un taux d'hospitalisation complète très supérieur à celui des CHG et des cliniques privées.

Tableau 2.1

Nombre moyen de patientes traitées par an par chimiothérapie pour cancer du sein métastaté selon le type d'établissement et le mode d'hospitalisation

	n	HOSP. COMPLETE		HOSP. DE JOUR	
		Moyenne	Ec. type/moy.	Moyenne	Ec. type/moy.
CRLCC	18	129	17	157	28,15
CHR	10	28	13,9	31	9,3
CH.CHG	22	1	0,4	5	1,8
Cliniques privées	61	8	4,3	27	12,8

A partir de ces moyennes par catégories d'établissements, pondérées par le nombre d'établissements recensés dans la base de sondage, il a été possible d'estimer le nombre annuel total de patientes traitées par chimiothérapie pour cancer du sein métastaté. Les résultats sont présentés dans le tableau 2.2.

Tableau 2.2

Nombre annuel total de patientes traitées par chimiothérapie pour cancer du sein métastaté selon la catégorie d'établissement et le mode d'hospitalisation

	HOSPIT.COMPLETE		HOSPIT. JOUR		TOTAL HC+HJ	
	n	Ec. type	n	Ec. type	Nb	%
Total CHR	1 546	865	1 688	577	3 234	13 %
Total CHG	617	220	2 722	1 006	3 339	14 %
Total Cliniques	2 725	1 633	9 006	4 809	11 731	49 %
CRLCC	2 588	341	3 137		5 724	24 %
TOTAL	7 476	1 892	16 553	4 977	24 029	100 %

2.2.2. Détermination de la part des principaux protocoles de chimiothérapie administrés en deuxième intention en pratique courante (2ème phase: enquête descriptive des pratiques)

Le tableau ci-après indique la fréquence d'administration des principaux protocoles recensés dans l'enquête, observée sur l'échantillon, pour les 4 grandes catégories d'établissements distinguées. Nous indiquons les chiffres totaux observés sur l'échantillon avant redressement, et les totaux redressés a posteriori en fonction des poids déterminés dans la phase précédente.

Tableau 2.3

Principaux protocoles de chimiothérapie de 2^{ème} intention administrés dans le cancer du sein métastaté selon le type d'établissement

	CRLCC		CHR		CHG		Cliniques		Total		
	Val. Enq.	%	Val. Enq.	%	Val. Enq.	%	Val. Enq.	%	Val. Enq.	Val. Redr.	% Redr.
Protocoles avec Navelbine											
Navelbine	21	16,4 %	2	4,4 %	1	5,9 %	4	7,0 %	28	22	8,9 %
Navelbine-5FU	29	22,6 %	5	11,1 %	0	0,0 %	15	26,3 %	49	49	19,8 %
Navelbine-Mitoxantrone	7	5,5 %	0	0,0 %	0	0,0 %	8	14,0 %	15	20	8,1 %
Navelbine-Mitomycine	7	5,5 %	0	0,0 %	5	29,4 %	0	0,0 %	12	13	5,3 %
Autres + Navelbine	5	3,9 %	12	26,7 %	1	5,9 %	10	17,5 %	28	34	13,8 %
<i>Sous-total</i>	<i>69</i>	<i>53,9 %</i>	<i>19</i>	<i>42,2 %</i>	<i>7</i>	<i>41,2 %</i>	<i>37</i>	<i>64,8 %</i>	<i>132</i>	<i>138</i>	<i>55,9 %</i>
Protocoles sans Navelbine											
FEC	10	7,8 %	1	2,2 %	3	17,6 %			14	11	4,5 %
FTC	2	1,5 %	1	2,2 %	0	0,0 %	1	1,8 %	4	4	1,6 %
FNC	1	0,8 %	0	0,0 %	1	5,9 %	3	5,3 %	5	9	3,6 %
CMF	2	1,6 %	0	0,0 %	0	0,0 %	2	3,5 %	4	5	2,0 %
VMM	5	3,9 %	0	0,0 %	0	0,0 %	2	3,5 %	7	7	2,8 %
5FU,THP-Adria	6	4,7 %	0	0,0 %	0	0,0 %	1	1,8 %	7	5	2,0 %
Mitomycine-Vindésine- Cpp	5	3,9 %	0	0,0 %	0	0,0 %	0	0,0 %	5	2	0,8 %
Autres sans Navelbine	28	21,9 %	24	53,3 %	6	35,3 %	11	19,3 %	69	66	26,7 %
<i>Sous-total</i>	<i>59</i>	<i>46,1 %</i>	<i>26</i>	<i>57,8 %</i>	<i>10</i>	<i>58,8 %</i>	<i>20</i>	<i>35,2 %</i>	<i>115</i>	<i>109</i>	<i>44,1 %</i>
Total	128	100 %	45	100 %	17	100 %	57	100 %	247	247	100 %

- On observe qu'un peu plus de la moitié des patientes ont reçu un protocole à base de Navelbine. Ce résultat s'observe aussi bien sur les totaux bruts qu'après réalisation du redressement. La Navelbine domine particulièrement dans les centres anti-cancéreux et dans les cliniques privées, les protocoles des établissements publics étant un peu plus diversifiés. La Navelbine est le plus souvent utilisée en association, la plus fréquente étant l'association au 5-FU, suivie des combinaisons avec la Mitoxantrone et la Mitomycine. Les CRLCC utilisent plus souvent la Navelbine en monothérapie que les autres types d'établissements.

- Le 5-FU est le deuxième agent le plus utilisé dans le cancer du sein, et est présent dans un protocole sur trois. Il est donné presque exclusivement en association, sauf dans 3 cas, dans un CRLCC.

3. CHOIX DU COMPAREUR

Il y a convergence entre les avis d'experts et l'observation des pratiques courantes: la Navelbine s'impose comme comparateur dans l'indication de deuxième ligne. Si celle-ci est davantage utilisée en association, les seuls résultats disponibles dans la littérature portent sur l'utilisation en monothérapie. Par ailleurs, il paraît logique de ne comparer que des monothérapies entre elles, l'efficacité des associations -qu'elles soient à base de vinorelbine ou de taxotère -n'étant pas connue. On retiendra donc comme comparateur la Navelbine, utilisée en monothérapie.

CHAPITRE III : STRUCTURE DU MODELE

1. METHODE DES PROCESSUS DE MARKOV

1.1 Principes

On émet l'hypothèse que le patient se trouve à un moment ou à un autre de l'évolution de sa maladie dans un nombre fini d'états de santé appelé Etats de Markov. Tous les événements qui sont susceptibles d'infléchir son évolution sous traitement sont quantifiés sous la forme de Probabilités de Transition dont la valeur, comprise entre 0 et 1, indique quelles sont ses chances de passer d'un état de santé à un autre ou de se maintenir dans celui qui était antérieurement le sien. A chaque état de santé sont associés un coût de prise en charge et une utilité. La contribution de chacun de ces états au coût et au bénéfice thérapeutiques globaux est fonction du temps pendant lequel le malade y reste.

L'horizon temporel considéré est divisé en intervalles de temps égaux appelés CYCLES DE MARKOV. La probabilité qu'un événement se produise plus d'une fois au cours d'un cycle est supposée infiniment faible. La durée de l'intervalle de temps entre deux instants qui est retenue pour définir le pas de la simulation est fonction de la nature médicale du problème étudié. Lorsqu'il s'agit d'une prise en charge au long cours, le choix de l'année comme unité semble aller de soi. Dans le cancer métastatique du sein, une période beaucoup plus courte s'impose puisque les toxicités aiguës majeures apparaissent immédiatement après les cures ou entre celles-ci et se résorbent dans les trois semaines qui suivent. Le modèle a donc été construit sur la base de cycle de 21 jours.

1.2. Structure des modèles à arborescences cycliques

La fréquence de survenue des événements évolutifs peut être déduite d'un examen de la littérature. Mais, le plus souvent, elle doit être reconstituée à partir de données élémentaires. Les calculs peuvent devenir extrêmement difficiles dans des situations cliniques complexes.

Pour Taxotère il est relativement aisé de calculer la fréquence des toxicités mineures (T_m), des neutropénies fébriles avec (TNT) ou sans (TA) hospitalisation et des réactions cutanées majeures (TSK) qui surviennent au cours du premier cycle de chimiothérapie. Le nombre de cas observés rapporté au nombre de patients éligibles donne la probabilité cumulée de survenue de chacun de ces événements sur l'ensemble des cycles. En adoptant une hypothèse de constance des risques au cours du temps, le calcul de leur fréquence d'apparition au cours du premier cycle est quasiment immédiat.

Au second cycle, par contre, l'enchevêtrement des passages entre les différents états rend la situation apparemment inextricable. Les toxicités aiguës moyennes peuvent se résorber et les toxicités mineures réapparaître une nouvelle fois. La première hypothèse implique un déversement des états TA TNT TSK sur T_m . La seconde entraîne un bouclage de T_m sur lui-même. Au total, l'effectif des patients exposés au risque de toxicités mineures est déterminé par le jeu de quatre probabilités de transition conditionnelles.

L'ingénieuse présentation de Hollender permet de maîtriser la complexité des cheminements en suivant leurs traces sur l'arbre de probabilités qui peut être attaché à chaque Etat de Markov. Les modèles de Markov qui se présentent sous cette forme sont habituellement désignés sous le nom de **processus de Markov à arborescence cyclique**.

Quatre éléments les caractérisent :

1. L'ensemble des branches qui se greffent directement sur le nœud de Markov symbolise les états de santé mutuellement exclusifs dans lesquels le malade peut se trouver.
2. A chaque état de santé est attachée une arborescence dont les ramifications reflètent la survenue d'événements évolutifs qui vont infléchir l'évolution de la maladie dans un sens favorable ou fâcheux. Cette arborescence peut comporter soit des nœuds booléens, soit des nœuds de chance. Les premiers jouent un rôle d'aiguillage. Ils commandent l'accès aux 2 branches qui en sont issues et déterminent la voie qui devra être empruntée en fonction du numéro du cycle et du critère de bifurcation retenu. Afficher, par exemple, m.CYCLE strictement inférieur à 3 impose un passage par le haut dans les 2 premiers cycles et un passage par le bas le reste du temps. Les seconds reproduisent le déroulement chronologique des événements intercurrents qui peuvent se produire sur le parcours indiqué.
3. Les ramifications de l'arborescence aboutissent à des nœuds terminaux. Le libellé de ces nœuds indique l'état de santé dans lequel se trouvera le malade au ~ du cycle suivant. Sa valeur est égale au produit des probabilités relevées sur le chemin qui y mène (procédure du chaînage avant). En aucun cas, il ne s'agit d'utilité ou de coût comme dans les arbres de décision classiques.
4. Les différences de coût et d'utilité qu'entraîne le passage d'un état de santé à un autre sont explicitement rattachées (m.uINCR) à chacun des états de santé qui définissent la trajectoire du malade sous traitement. L'utilité totale par cycle (m.CYCSUM) traversé est égale à la somme des utilités attachées à chaque état multipliée par la probabilité de s'y trouver. L'espérance totale d'utilité liée au traitement (m.CUMSUM) résulte du cumul des utilités enregistrées à chaque cycle sur l'horizon de vie qui a été choisi en fonction du critère d'arrêt retenu (nombre maximum de cycles ou effectif de survivants inférieur à 1% de la population initiale).

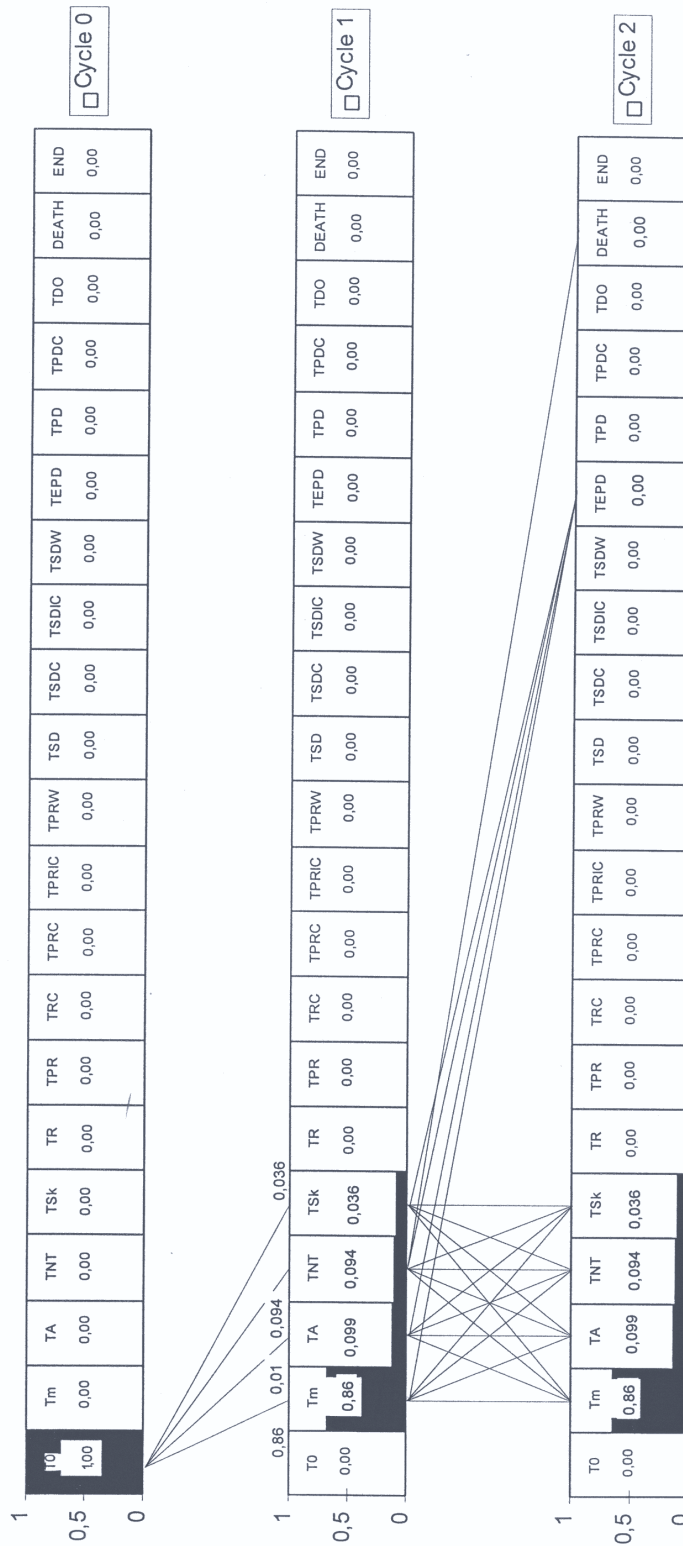
1.3. Fonctionnement

Soit T0 l'état de santé des malades avant la première cure de chimiothérapie. La probabilité de sa survenue est égale à I puisque tous les sujets sont candidats à une deuxième ligne. L'utilité qui lui est associée est comptabilisée par convention à la moitié de sa valeur (voir ci-dessous le contenu de la procédure de correction dite du demi-cycle). Immédiatement après cet enregistrement, le pas de la simulation saute et le compteur de cycles se met en position 1.

La distribution au cycle I des malades entre les différents états est obtenue en partitionnant la cohorte sur la base des probabilités relevées dans l'arborescence du cycle précédent (voir graphique 1). Quatre types de toxicités peuvent les toucher Tm T A TNT TSK. La valeur attendue de chaque situation est obtenue en multipliant la probabilité de s'y trouver par l'utilité qui s'y attache. Les utilités sont additionnées en lignes et ajoutées aux utilités du cycle précédent. Le pas de la simulation saute d'un cran et le compteur se met en position 2.

Graphique 1

Analyse détaillée du déroulement des cycles de Markov



Au cycle 2, toutes les toxicités peuvent réapparaître chez des patients qui les avaient présentées antérieurement et aucun de ceux qui en étaient exempts n'est sûr d'en être à l'abri. Chaque état toxique peut donc se boucler sur lui-même et tous peuvent se déverser dans un autre. Le recrutement en début du cycle de chacun des états s'opère donc par quatre voies différentes. La fraction de la cohorte qui s'y trouve est déterminée par la somme du produit des probabilités relevées sur les chemins qui y mènent.

T_m, par exemple, peut s'autoreproduire ou être alimenté par des passages en provenance de TA TNT TSK. La probabilité d'être en T_m au cycle 2 est égale à :

- la probabilité de passer de T_m à T_m au second cycle: $0,968 * 0,675 = 0,6534$ sachant qu'au premier cycle la probabilité d'être en T_m était de 0,675
- + la probabilité de passer de T A en T_m sachant qu'au premier cycle le risque d'avoir une neutropénie fébrile était de 0,123
- + la probabilité de passer de TNT en T_m sachant que etc...

La somme de ces probabilités jointes est égale à :

$$(0,675*0,6534)+(0,123 *0,6534)+(0,1080*0,5717)+(0,0940*0,6534) = 0,6446$$

La probabilité qui s'attache à chaque état indique la proportion des malades qui s'y trouve. Si l'on multiplie sa valeur par celle du coefficient d'utilité correspondant, on obtient le temps équivalent de bonne santé mesuré en fraction de cycle. Le temps équivalent de bonne santé passé dans chacun des états est additionné sur l'ensemble de ceux-ci puis s'ajoute à la production de santé du cycle précédent afin de calculer le nombre de cycles passés en bonne santé après 3 simulations. Le compteur de cycles se met en position 3 après ces enregistrements.

Le processus se répète à nouveau. A la fin de la simulation deux résultats sont disponibles :

⇒ Le cumul des temps passés par patient dans chacun des états non absorbants traversés, mesuré en nombre de cycles de 21 jours

⇒ Les temps équivalents de bonne santé par patient qui sont cumulés dans la même unité de mesure

Le produit du nombre cumulé de cycle-patient ajusté ou non sur la qualité de vie par la durée du cycle mesurée en fraction d'année (21/365) donne, soit l'espérance de vie ajustée en fonction du confort de vie, soit l'espérance de vie normale d'un patient traité pour cancer métastatique.

1.4. Les corrections dites du demi-cycle

Le modèle enregistre au cours du temps les différents états de santé qui caractérisent l'évolution de la maladie sous traitement. Intuitivement, pour mieux comprendre la nature du processus, on peut l'assimiler à une course de 400 mètres autour d'un stade.

Chaque sprinter prend place dans un couloir au moment du départ. Par hypothèse, on suppose que celui-ci est donné en ligne. Dès le début de la course, tous les concurrents s'efforcent de se glisser à la corde. Certains y parviennent immédiatement, d'autres beaucoup plus tard après avoir quasiment effectué un tour de stade. Le temps chrono est relevé pour tous au même moment lorsqu'ils franchissent la ligne pour la seconde fois. La performance réalisée, mesurée en distance parcourue par unité de temps, est surestimée dans le premier cas et sous-estimée dans le second. Pour éliminer

ces biais, on peut admettre à titre d'hypothèse qu'en moyenne les coureurs changent de couloir à mi-parcours et qu'ils y restent pour effectuer un tour complet. Chaque état de santé peut être assimilé à un des couloirs évoqués, et la probabilité de passage d'un état de santé à un autre est dans le modèle de Markov évaluée en milieu de cycle en appliquant la même règle.

Cette convention améliore la précision de la mesure. Mais, pour réussir à la mettre en œuvre, on a besoin de connaître le nombre de concurrents qui sont encore en course à mi-parcours. Tâche impossible aussi longtemps qu'on attend le passage de ceux-ci devant la tribune officielle pour en opérer le décompte. On admet donc, moyennant une seconde convention, que le nombre des "survivants" à mi-parcours est égal à celui qui a été relevé à la fin du premier tour. Simultanément, on choisit de comptabiliser le nombre de tours effectués par rapport à cette nouvelle position de référence. Tout se passe comme si, le départ étant donné à mi-parcours, les concurrents devaient effectuer un tour complet dans le couloir qui leur a été affecté avant d'avoir la possibilité d'en changer. Un tel artifice ampute la longueur de la course d'un demi tour au départ et l'allonge d'une égale distance en fin d'épreuve.

Pour que la compétition réponde aux normes de la discipline, on impose aux concurrents de faire un demi tour d'échauffement avant de prendre le départ et on neutralise le dernier tour qui a été effectué en trop. Cette addition et cette soustraction définissent les corrections dites du demi-cycle.

2. APPLICATION AU CANCER DU SEIN

2.1. Hypothèses et conventions

2.1.1. Toxicité Aiguë

On ne prend en compte dans les toxicités aiguës majeures communes aux 3 chimiothérapies que les neutropénies fébriles menaçantes (serious adverse events ou life-threatening events) ou non menaçantes pour la vie des patients. Ces événements sont respectivement identifiés par les sigles NT et A. Les infections sans neutropénie sont comptabilisées au titre des toxicités mineures (Tm). Par convention, il a été décidé de bloquer toutes les toxicités aiguës mineures ou majeures sur les 2 premiers cycles thérapeutiques. Leur probabilité d'apparition est constante sur ces 2 cycles. De plus, les toxicités de type arthralgies/myalgies seront considérées comme spécifiques à Taxol, les réactions cutanées seront considérées comme une toxicité aiguë et spécifique à Taxotère et enfin, les troubles digestifs seront eux, spécifiques à Navelbine. Ces 3 types de toxicités ne pourront survenir que durant les 2 premiers cycles et avec des probabilités constantes sur ces 2 cycles.

GRAVITE DES EFFETS TOXIQUES (Cotation NCI)

1. Toxicités majeures :

AIGUES

* *Immédiates (.:t) Sorties*

HSR - Réaction d'hypersensibilité -grade 4 (hypotension sévère < 80 mm Hg Hospitalisation > 48 heures)

TDR -Troubles du rythme cardiaque -grade 4 (sévère insuffisance cardiaque)

* *Intercurrentes (.:t). Suspension du traitement pour un maximum de 2 semaines*

HSR - Réaction d'hypersensibilité -grade 4 (hypotension sévère > 80 mm Hg Hospitalisation < 48 heures)

TDR -Troubles du rythme cardiaque -grade 3 (insuffisance cardiaque modérée. Douleurs angineuses)

DIG -Troubles digestifs -grade 3 (6 à 10 vomissements par jour)

SKR -Troubles cutanées -grade 3 (urticaire généralisé)

* *Intercurrentes (±). Réduction de doses*

NT - Neutropénie sévère fébrile -Polynucléaires neutrophiles < 500 avec hospitalisation (±) septicémie

NA - Neutropénie sévère sans hospitalisation -

PLO -Thrombopénie < 5000 plaquettes -grade 3.4 (transfusion 3-4 culots)

ART - Arthralgie-Myalgie -grade 3 (invalidante)

CUMULATIVES (±) SORTIES

Cn - Neurotoxicité : -motrice grade 3 perte d'autonomie / grade 4 paralysie -sensorielle grade 3 invalidante

Co - Œdème -

2. Toxicités mineures (m) :

HSR grades 0, 1, 2

TDR grades 0, 1, 2

Troubles digestifs grades 0, 1, 2

Troubles cutanées grades 0, 1, 2

Neutropénie > 500 PN

Thrombopénie > 50 000 plaquettes

Arthralgie-Myalgie grades 0, 1, 2

Neurotoxicité - motrice grades 0, 1, 2

- sensorielle grades 0, 1, 2

Alopécie grades 0, 1, 2

Diarrhées grades 0, 1, 2

< 4 -6 selles par jour

2.1.2. Les "early progressive disease"

Par définition, les early progressive disease (EPD) ne peuvent survenir qu'au début du deuxième cycle. Les sujets dont l'évolution après 2 cures est défavorable sont désignés sous le nom de Progressive disease (puisque par définition on ne connaît leur état qu'après le premier bilan). On les comptabilisera tous par convention au début du cycle 3.

2.1.3. Toxicité cumulative

Il apparaît à la lecture des essais RPR (essai 221 et 237) et de l'essai 04924 de l'EORTC que la médiane d'arrêt de traitement pour œdème est à 6 cycles. Le modèle est donc construit de telle façon que des arrêts de traitements apparaissent après la quatrième cure et de sorte que 50 % des sujets répondeurs aient reçu 6 cures de chimiothérapie.

2.1.4. Les types de réponses

La terminologie utilisée distingue très soigneusement :

- Les répondeurs non confirmés (R) et les non-répondeurs (PD) qui apparaissent au début troisième cycle (après le premier bilan d'identification de la réponse). Par convention, tous les malades qui progressent sous traitement sont comptabilisés au début du troisième cycle, la probabilité d'être répondeur non confirmé (R) au début de ce même cycle peut donc être calculée à partir des taux des PD publiés dans la littérature puisqu'elle en est en quelque sorte le complément. Compte tenu de cette hypothèse, au début du quatrième cycle, les sujets comptabilisés comme répondeurs au cycle précédent peuvent le rester avec une probabilité dérivée de la médiane du "Time to Progression" ou rechuter sur la base d'une probabilité qui est le complément de la précédente. Par définition le "rime to Progression" est le délai qui sépare le début du traitement de la rechute. Il s'applique à la fois aux EPD et aux PD des 3 premiers cycles et aux rechutes observées chez les répondeurs repérés au début du troisième cycle. Pour calculer la probabilité de rechute d'un répondeur il convient de retirer 9 semaines à la médiane disponible du temps jusqu'à progression. C'est ce temps corrigé qui sera utilisé dans le cadre de l'application de la méthode DEALE pour calculer la probabilité de rechute des répondeurs non confirmés (R).

Au début du **cinquième cycle**, les répondeurs non confirmés précédemment ont 3 devenir possibles :

- répondeurs confirmés (PR),
- en stable disease confirmé (SD) ,
- ou rechutes (PD).

Les taux de meilleure réponses publiés vont donner la probabilité d'être PR; la probabilité de rechuter est déjà connue dès lors qu'on la suppose constante dans le temps; la probabilité d'être SD sera calculée par différence.

Au début du **sixième cycle**, les PR peuvent le rester ou rechuter avec des probabilités qui seront obtenues à partir de la durée médiane de réponse. Comme celle-ci est calculée à partir de la date d'initialisation du traitement il conviendra d'en déduire 15 semaines puisque les rechutes chez les PR ne peuvent apparaître qu'au début du sixième cycle. La méthode DEALE appliquée à cette durée de réponse modifiée permet de calculer la probabilité de rechuter des répondeurs confirmés (PR) et la probabilité de rester PR.

Les SD peuvent le rester ou rechuter. Par convention, la probabilité de rechuter des SD sera identique à la probabilité de rechuter des répondeurs non confirmés enregistrés au cours du troisième ou du quatrième cycle; probabilités obtenues précédemment à partir du temps jusqu'à progression.

2.2. Description de l'arbre et des arborescences

Par rapport à la réalité, les états de Markov apparaissent au cycle suivant dans la modélisation. Par exemple, les EPD qui surviennent à la fin du cycle 1 de chimiothérapie, apparaissent au cycle 2 de Markov pour que l'utilité et les coûts affectés à cet état soient comptabilisés au cycle 2 de Markov.

Cycle 1

A l'issue de la première cure de chimiothérapie, plusieurs types d'événements peuvent survenir :

En termes de toxicité commune à Taxotere, à Taxol et à Navelbine

- Une toxicité mineure (rn), auquel cas le traitement poursuit normalement son cours (Tm).
- Une toxicité aiguë majeure, ne donnant pas lieu à échappement du traitement. Ces toxicités aiguës peuvent être :

Une neutropénie fébrile n'entraînant pas d'hospitalisation ; en général, ces toxicités n'empêchent pas la poursuite du traitement : ce cas de figure est identifié par l'état (A).

Une neutropénie fébrile entraînant une hospitalisation (NT). En revanche, ces mêmes toxicités peuvent conduire à l'abandon du traitement, du fait de la lourdeur des effets toxiques : en ce cas, les sorties d'essais pour toxicité correspondants sont repérés dans l'état de santé (DO). Eventuellement, et pour ces mêmes raisons, ces toxicités peuvent produire le décès : (Death). Enfin, ces toxicités peuvent ne pas empêcher la poursuite du traitement, auquel cas, le cycle suivant se reboucle sur Tm.

En terme de toxicité spécifique à Taxotere, à Taxol ou Navelbine

- Une toxicité cutanée (SKR), spécifique à Taxotere. Par convention, ces toxicités sont considérées de type aigu et n'empêchent pas la poursuite du traitement.
- Des arthralgies/myalgies (ART), spécifiques à Taxol. Ces toxicités n'empêchent pas non plus la poursuite du traitement.
- Des troubles digestifs (DIG), spécifiques à Navelbine et permettant également la poursuite du traitement.

On notera qu'à la fin de ce cycle la réponse n'est pas encore identifiée, puisque celle-ci ne pourra être repérée qu'au premier bilan clinique, qui est effectué par hypothèse à la fin du cycle 2.

Cycle 2

Le traitement continue.

En termes de toxicité

Les mêmes événements peuvent se produire: toxicité mineure et majeures (m, A, NT, SKR, DIG et ART). Les toxicités aiguës du cycle précédent pouvant donner lieu à la poursuite du traitement disparaissent, les malades qui en étaient victimes continuent à se voir administrer le même traitement T, ce qui correspond au bouclage sur Tm.

En termes de progression de la maladie

Par convention, les progressions précoces sous traitements (EPD), donnant lieu à un échappement du traitement sont toutes comptabilisées au cycle 2. Deux éventualités peuvent alors se produire : la progression sous traitement (PD), ou le décès, (Death). Dans le premier cas, ils reçoivent une chimiothérapie de 3ème ligne.

Cycle 3

Le traitement continue d'être appliqué aux sujets qui ne sont pas sortis de la cohorte pour toxicité aiguë ou EPD. Après le bilan, les patients sont repérés comme répondeurs non confirmés (R) ou comme en progression de la maladie (PD). En effet, la réponse ne peut être confirmée qu'au cycle 4 puisqu'un délai de 1 mois minimum est exigé entre la première réponse et la confirmation de celle-ci. En termes de réponse, les sujets ont 2 éventualités :

- le malade continue à répondre (R) et il poursuivra sa chimiothérapie au cycle 4, ou
- sa maladie progresse et ce malade aura le devenir des (PD).

Bien sûr, la réponse pourra être combinée à la toxicité et 3 états de santé sont possibles à la fin de ce cycle :

- répondeurs non confirmés et pas de toxicité cumulative (R) -répondeurs non confirmés et toxicité cumulative (RC)
- progression de la maladie avec ou sans toxicité cumulative (PD)

Cycle 4

Lorsqu'il n'y a pas de prémédication, il convient, quelle que soit la nature de la réponse, d'introduire au cours de ce cycle la probabilité de voir apparaître une toxicité cumulative C œdème pour Taxotere ou neuropathie périphérique pour Taxol), qui fera arrêter le traitement au cycle suivant.

Pour les répondeurs non confirmés, on aura les cheminements suivants :

En termes de toxicité

Tous les patients ayant eu une toxicité cumulative dès le 4^{ème} cycle vont avoir leur traitement interrompu au cinquième cycle (pRIC, SDIC). Même sans traitement, le patient continue à subir les effets de la toxicité cumulative.

Les toxicités cumulatives majeures (CC) peuvent se manifester chez les sujets chez qui elles ne s'étaient pas manifestées au cycle précédent. Elles entraîneront alors l'interruption du traitement à la fin du cycle suivant, c'est-à-dire au début du sixième cycle.

En termes de réponse

Les réponses apparues au cycle 2 sont confirmées, 3 éventualités apparaissent :

- la malade est classée réponse complète ou partielle (PR) et elle poursuivra sa chimiothérapie au cycle 5
- sa maladie est restée stable et la malade est classée SD et elle poursuivra également sa chimiothérapie au cycle 5
- sa maladie progresse et ce malade aura le devenir des (PD).

La réponse pourra être combinée à la toxicité et 6 états de santé sont possibles à la fin de ce cycle :

- répondeurs confirmés et pas de toxicité cumulative (PR),
- répondeurs confirmés et toxicité cumulative (PRC),
- SD et pas de toxicité cumulative (SD), -SD et toxicité cumulative (SDC),
- maladie en progression et pas de toxicité cumulative (PD),
- maladie en progression et toxicité cumulative (PDC).

Cycle 5

Les états (pRIC) et (SDIC) se bouclent sur eux-mêmes ou en PD et se vident une fois l'œdème résorbé soit dans des états sans traitement et sans toxicité -(PRW) et (SDW) -, soit en (PD), dans la mesure où l'absence de traitement dans chacun des cas de figure favorise bien évidemment les rechutes.

En termes de toxicité

Si une toxicité cumulative majeure survient à ce cycle (C), on admet qu'elle n'est pas susceptible de provoquer le décès. Mais elle est de type œdème, elle sera tellement handicapante pour le sujet qu'elle entraînera une interruption du traitement pour toxicité cumulative (IC) au cycle suivant.

En termes de réponse

Pour ceux qui n'ont eu ni toxicité cumulative majeure ni PD au cours du 4^{ème} cycle, c'est-à-dire les R, le traitement est poursuivi, la cinquième cure est administrée.

A la fin du cinquième cycle, les PR peuvent le rester ou rechuter avec des probabilités qui seront obtenues à partir de la durée médiane de réponse.

Les SD peuvent le rester ou rechuter. Deux types de calcul sont possibles :

- Si nous disposons de la médiane de la durée pendant laquelle les sujets sont restés en SD, par la méthode DEALE nous pouvons calculer la probabilité de rechuter de ces SD et donc la probabilité de rester SD .
- Sinon, par convention, la probabilité de rechuter des SD sera identique à la probabilité de rechuter des répondeurs non confirmés enregistrés au cours du troisième ou du quatrième cycle; probabilités obtenues précédemment à partir du temps jusqu'à progression. C'est la seconde qui a été retenue.

Cycle 6

Rappelons que par hypothèse on n'administre pas plus de 6 cures de chimiothérapie de deuxième ligne.

L'administration de la 6ème cure de chimiothérapie n'est possible que chez des patients qui n'ont pas développé auparavant de toxicité cumulative majeure. Pour ceux-ci, plusieurs possibilités existent :

En termes de toxicité

Les toxicités cumulatives majeures (C) peuvent se manifester lors de ce cycle et elles auront peu de conséquences puisque le traitement devait être interrompu à la fin du cycle. Ces toxicités peuvent ne pas se manifester et les patientes seront, en fin de cycle, toujours répondeurs sans traitement, (PRW) ou (SDW), ou progresseront (PD).

En termes de réponse

Les PR peuvent rester répondeurs (PR) ou se dégrader (PD). De même, les SD peuvent rester SD ou progresser et passer PD.

Les sujets qui avaient eu leur traitement interrompu au cycle précédent pour toxicité cumulative (PRIC) et (SDIC) peuvent voir leur état se résorber et se vider, soit dans des états sans traitement et sans toxicité -(PRW) et (SDW) -, soit en (PD) dans la mesure où l'absence de traitement dans chacun des cas de figure favorise bien évidemment les rechutes.

Ceux qui présentent une toxicité cumulative à la 6ème cure se trouvent de fait dans l'état (PRIC ou SDIC) caractérisant les précédentes interruptions de traitement avec œdème.

Avec prémédication TXT -survenue d'une toxicité cumulative mais l'arrêt de traitement survient au-delà du cycle 6.

Dans la variante précédente, la survenue de toxicité cumulative au cours du 4^{ème} cycle entraînait la suspension du traitement à la fin de celui-ci. Dans cette variante, il n'y a plus d'interruption motivée par la toxicité cumulative, l'intégralité des 6 cures peut être administrée.

CHAPITRE IV : EXTRACTION DES PROBABILITES

1. METHODOLOGIE DE CALCUL DES PROBABILITES

1.1. Incidence cumulée p (to, t) sur un temps calendaire d'observation (Δt)

1.1.1. La méthode cumulative simple

La probabilité de transition est estimée directement à partir de l'étude d'une **cohorte fixe** (la taille de la population est stable dans le temps) ou d'une cohorte dynamique (la taille de la population varie pendant la période d'observation à cause des mouvements d'immigration ou d'émigration). Cette cohorte dynamique doit être convertie artificiellement en une cohorte fixe.

Pour une cohorte fixe suivie sur une période de temps Δt la probabilité à l'instant t, P (to, t) de survenue d'un nouvel événement est donnée par la formule :

$$P(t_0, t) = \frac{(N_0 - N_t)}{N_0} = \frac{I}{N_0}$$

N_0 étant la population exposée au risque au début de la période de temps, t_0

N_t , la population exposée au risque à la fin de la période de temps, t

et I , le nombre de sujets touchés par événement pendant la période.

En épidémiologie, la survenue d'un nouvel événement pendant une période de suivi est appelée incidence. Si l'événement est un décès, on parlera d'incidence de la mortalité, si l'événement est une maladie (rougeole), on parlera de l'incidence de la rougeole.

Mais cette méthode simple suppose que tous les membres de la cohorte puissent être suivis pendant toute la période Δt.

1.1.2. La méthode actuarielle

Quand les membres de la cohorte ne peuvent être tous suivis pendant la même période, la probabilité de décéder peut alors être estimée par la méthode actuarielle qui permet de prendre en compte les sorties d'essais ou les perdus de vue. En faisant l'hypothèse que tous les sujets qui ont été perdus de vue (W) sont restés en moyenne dans l'essai la moitié de la période de temps, au dénominateur N_0 , on soustrait la moitié du nombre de sujets perdus de vue (W). La probabilité de transition est alors calculée par :

$$P(t_0, t) = \frac{I}{[N_0 - (W/2)]}$$

N_0 = nombre de sujets exposés au risque à t_0 ,

W = nombre de sujets perdus de vue pendant la période Δt

I = nombre de sujets touchés par événement pendant la période.

1.1.3. Méthode de Kaplan Meier

$$P(t_0, t) = \frac{I}{N_0 - W}$$

1.2. Incidence cumulée P(to tj) sur un temps de participation ramené à une succession de périodes calendaires (Δi)

1.2.1. Probabilité cumulée

► Par la méthode actuarielle, il est également possible de calculer la probabilité cumulée sur plusieurs intervalles de temps Δi ($1 \leq \Delta i \leq \Delta t$). Dans un premier temps, il faut calculer avec la méthode décrite ci-dessus les probabilités P_i pour chaque intervalle de temps, puis les combiner dans un deuxième temps afin de calculer la probabilité cumulée sur ces différents intervalles de temps.

$$P(t_0, t_j) = 1 - \prod_{i=1}^{i=j} (1 - P_i)$$

P_i = probabilité de transition pour la i ème année. P_i est également appelée probabilité conditionnelle car P_i à 2 ans dépend de ce qui s'est passé à 1 an.

\prod = produit des $(1 - P_i)$

Supposons que Δt , soit égal à 1 an ; pour estimer la probabilité de décéder à 3 ans des sujets dans l'étude, on calculera d'abord la probabilité conditionnelle de décéder au bout de la première année, celle de décéder au bout de la deuxième puis de la troisième année. La probabilité cumulée de décéder au bout de 3 ans est de :

$$P(3\text{ans}) = 1 - \prod_{i=1}^3 (1 - P_i)$$

Si $P_i = 0,20, 0,3$ et $0,4$ respectivement à la 1^{ère}, 2^{ème} et 3^{ème} année,

$$P(0,3) = 1 - [1 - 0,2] * [1 - 0,3] * [1 - 0,4]$$

$$P(0,3) = 1 - [0,8 * 0,7 * 0,6] = 0,664.$$

$1 - P(0,3) = 0,336$. C'est la probabilité de survie à 3 ans.

► De plus, par la méthode actuarielle, si on peut faire l'hypothèse que la probabilité pour chaque intervalle de temps Δi est constante au cours du temps pendant la période définie, le calcul de la probabilité cumulée est simplifiée :

$$P(t_0, t_j) = 1 - (1 - P_i)^j$$

j = le nombre d'intervalles de temps Δi

1.2.2. Probabilité instantanée

Si on peut faire l'hypothèse que le risque demeure constant au cours du temps pendant la période définie Δt ($\Delta i \leq \Delta t$), la probabilité de transition pour un intervalle de temps Δi , P_i peut être estimée à partir de la probabilité cumulée par la formule :

$$P_i = 1 - [1 - P(t_0, t)]^{1/\Delta i}$$

Par exemple, la probabilité cumulée sur 3 ans de décéder est de 0,664. Supposons que la probabilité annuelle de décéder, P_i , soit constante sur ces 3 ans

$$P_i = 1 - [1 - P(0, 3 \text{ ans})]^{1/3}$$

$$P_i = 1 - [1 - 0,664]^{1/3}$$

$$P_i = 1 - [0,336]^{1/3} = 0,305$$

1.3. Incidence cumulée et taux d'incidence

1.3.1. Définition d'un taux

► Par définition, un taux est le potentiel instantané de changement d'une variable en une autre variable par unité de changement (souvent l'unité de temps). En termes mathématiques, le taux est la dérivée première d'une variable X par rapport à une deuxième (dX/dt). En médecine, la deuxième variable est souvent le temps et le changement est décrit par rapport à la taille de la population exposée (taux relatif).

Si N_0 représente le nombre de sujets exposés au risque au début de la période Dt (Dt allant de t_0 à t), et N_t le nombre de sujets exposés au risque à la fin de période Dt , le taux d'incidence instantané de survenue de l'événement est égal à $[-d(N_t)/dt]/N_t$.

► Comme le taux est la survenue d'un événement sur une période de temps infiniment petit, il ne peut être mesuré directement mais il est estimé à partir de la mesure faite pendant une certaine période sur une population. On parle alors de taux moyen d'incidence $\mu(t_0, t)$ (ou densité d'incidence) et il est mesuré comme le nombre d'évènements par personnes-années ; le nombre de personnes-années étant égal au produit du nombre total de la population par la durée d'exposition. Sur le plan mathématique, $\mu(t_0, t)$ est égal au nombre de nouveaux cas divisé par l'intégrale allant de t_0 à t de $N_t(dt)$.

► Si ce taux $\mu(t_0, t)$ est constant dans le temps, alors le nombre de sujets exposés N_t au temps t est une fonction exponentielle telle que :

$$N_t = N_0 \cdot \exp^{-\mu(t-t_0)}$$

Mais, souvent le μ “mesuré” sur une cohorte entière est estimé par le nombre de nouveaux cas I divisé par la somme des personnes-années accumulées dans le temps PT.

$$\mu(t_0,t)=I/PT$$

Sur une population dont la taille est stable, PT est estimé en multipliant le nombre total de sujets dans la population exposée par la durée du suivi :

$$PT = N * \Delta t$$

N = taille de la population stable

Δt = durée du suivi

1.3.2. Passage des taux d'incidence à une probabilité cumulée

- **Sur une période calendaire**

Si on fait l'hypothèse que le taux d'incidence est constant sur toute la période de suivi Δt (Δt allant de t_0 à t), la probabilité P (t_0,t) est estimée par :

$$P(t_0,t)=1-\frac{Nt}{N_0}=1-\exp^{-\mu(t-t_0)}$$

μ = taux moyen estimé

- **Sur une succession de périodes**

Cette hypothèse de taux constants dans le temps est essentielle. Si les taux varient sur Δt , Δt doit être découpé en intervalles de temps suffisamment petits Δi pour vérifier cette hypothèse.

La probabilité de transition pour la période Δt peut être calculée en associant tous les μ_i sur ces petits intervalles Δi par la formule :

$$P(t_0,t)=1-\exp\left[-\sum_{i=1}^{i=j} \mu_i \Delta i\right]$$

Δi = le i ème intervalle

μ_i = le μ pour le i ème intervalle

Σ = somme arithmétique des ($\mu_i * \Delta i$)

Par contre, d'après la formule ci-dessus, si le taux est constant sur toute la période, le calcul de la probabilité de transition est simplifié :

$$P(t_0,t_j) = 1 - \exp[-\mu_j * j] = 1 - e^{-\mu_j * j}$$

μ_j = taux de transition constant sur les intervalles de temps Δi

j = nombre d'intervalles Δi

1.3.3. Passage d'une probabilité cumulée à un taux d'incidence périodique

- Approximation de la probabilité cumulée par une fonction exponentielle décroissante :

$$P(t_0, t_j) = 1 - \exp^{-\mu_j \cdot j}$$

- Calcul du taux d'incidence instantanée

$$\exp^{-\mu_j \cdot j} = 1 - P(t_0, t_j)$$

$$\mu_j = \frac{-1n[1-P(t_0, t_j)]}{J}$$

$$\mu_j = \frac{-1n(S_j)}{J}$$

- Transformation du taux d'incidence instantanée en probabilité

$$P = 1 - 1 - e^{-\mu_j \cdot I}$$

2. APPLICATION AUX CALCULS DE SURVIE

Prenons l'exemple des 7 sujets ayant un cancer. Pour ces sujets, nous disposons de précisions suivantes :

Pour chaque sujet, sont connues la date d'origine, la date des dernières nouvelles (DN) et la date de point. On décide de faire le point pour tous les sujets à telle date, c'est la date de point ; aussi, tout événement survenant au-delà de cette date n'est pas pris en compte dans l'analyse. Par exemple, un sujet décédé après cette date sera considéré comme vivant dans l'analyse. On connaît également l'état du sujet lors de la date de point: il peut être vivant (VV) ou décédé (DCD).

Le temps de participation est calculé comme le délai entre la date d'origine et la date des DN. Plusieurs problèmes peuvent se poser pour le calcul de ce délai :

- si le sujet est perdu de vue avant la date de point, la date prise en compte sera la date des DN,
- si le sujet est mort avant la date de point, la date prise en compte sera la date de décès,
- et si le sujet est encore vivant au moment de la date de point, la date prise en compte sera la date de point.

La durée de survie est calculée comme le délai entre la date de décès et la date d'origine. Plusieurs problèmes sont également rencontrés :

- si le sujet est mort avant la date de point, la date prise en compte sera la date de décès,
- si le sujet est encore vivant au moment de la date de point, la date prise en compte sera la date de point et le sujet sera considéré comme exclu vivant et sa durée de survie comme une donnée censurée à droite.

Enfin, le recul est le délai entre la date de point et la date d'origine pour tout le monde.

Le tableau suivant résume toutes ces données pour les 7 sujets.

Sujet	Date d'origine	Date des DN	Etat à la date des DN	Etat à la date de point	Temps de participation	Recul
I	Jan.77	Oct.77	DCD	DCD	9	17
II	Mar.77	Jul.78	DCD	VV	15	15
III	Mai.77	Fév.78	VV	?	9	13
IV	Mai.77	Août.77	DCD	DCD	3	13
V	Jun.77	Mai.78	VV	?	11	12
VI	Jul.77	Jan.78	DCD	DCD	6	11
VII	Août.77	Mar.78	VV	?	7	10

2.1. Méthode cumulative simple

Cette méthode appliquée aux données de survie est connue sous le nom de méthode directe. Son calcul ne prend en compte que les sujets ayant un recul suffisant car tous les sujets doivent tous avoir le même temps de participation.

Prenons un exemple fictif d'une population de 7 sujets suivis pour un cancer. Le tableau suivant donne les temps de participation de chaque sujet.

Le recul est le délai entre la date de point et la date d'origine pour tout le monde.

Sujet	Temps de participation (mois)
I	9
II	15
III	9
IV	3
V	11
VI	6
VII	7

La probabilité de décéder à 3 mois est de $1/7 = 0,143$ et la survie est de $1 - 0,143 = 0,857$.

La probabilité de décéder à 6 mois est de $2/7 = 0,285$ (la probabilité de survie est de $0,714$). Par contre, la probabilité de décéder à 9 mois est un peu plus complexe à calculer car il y a eu 3 décès mais également 2 perdus de vue sur les 5 survivants. La probabilité de décéder est de $3/(7-2) = 0,60$ et celle de la survie est de $0,40$. Cette façon de tenir compte des perdus de vue peut aboutir à des résultats paradoxaux; la survie d'une année peut être supérieure à celle de l'année précédente. Cette méthode ne peut servir qu'à une estimation ponctuelle.

2.2. Méthode actuarielle

Prenons des intervalles de temps réguliers de 3 mois. Les intervalles de temps étant égaux, le calcul des données de survie repose sur la méthode actuarielle stricto sensus.

La probabilité de décéder à 3 mois est de $1/7=0,143$; la probabilité de survie à 3 mois est :

$$1-0,143 = 0,857$$

La probabilité de décéder à 6 mois est de $1/6 = 0,167$; celle de survivre pendant la période de 3 à 6 mois est de $1-0,167=0,833$. Mais la probabilité cumulée de survivre jusqu'à 6 mois est de :

$$0,857*0,833=0,714$$

La probabilité de décéder à 9 mois est de $1/(5-1/2)=1/4,5= 0,222$. On considère que le sujet perdu de vue l'est à 9 mois + 1 jour.

La probabilité de décéder à 12 mois est de $0/(3-2/2) = 0$.

La probabilité de décéder à 15 mois est de $0/1 = 0$.

Intervalle de temps	Ni	Di	Proba de décéder pdt l'interv.	Proba de survie pdt l'interv.	Proba cumulée de survie
0- 3 mois	7	1	$1/7=0,143$	0,857	$0,857=0,857$
3 -6 mois	6	1	$1/6=0,167$	0,833	$0,857*0,833=0,714$
6- 9 mois	5-1/2	1	$1/4,5=0,222$	0,778	0,555
9- 12 mois	3-2/2	0	$0/2=0$	1	0,555
12- 15 mois	1		$0/1$	1	0,555

2.3. Méthode de Kaplan-Meier

Nous l'avons dit, cette méthode n'est qu'un cas particulier de la méthode actuarielle car les intervalles de temps sont inégaux et définis par la date de survenue de chaque décès. Reprenons l'exemple de notre cohorte de sujets porteurs d'un cancer.

Les temps de participation des sujets sont classés dans le tableau par ordre croissant. Les intervalles de temps sont de longueur variable et la probabilité de mortalité à chaque intervalle de temps, calculée uniquement sur les sujets vivants au début de chaque intervalle de temps. Ces intervalles sont définis par la survenue d'un ou de plusieurs décès, mais les sujets perdus de vue sont quand même pris en compte dans le calcul (car ils sont retirés du dénominateur). Par exemple, le sujet perdu de vue à 7 mois n'est plus comptabilisé dans les sujets exposés au risque au début de l'intervalle [9,15[mois. Cette méthode de calcul donne des résultats plus précis que la méthode actuarielle stricto sensus.

Temps de participation	Etat	Intervalle de temps	Ni	Di	Proba de décès pdt l'interv.	Proba de survie pdt l'interv.	Proba cumulée de survie
		[0,3[7	0	0/7=0	1	S1=1
3	DCD	[3,6[7	1	1/7=0,143	0,857	1*0,857=0,857
6	DCD	[6,9[6	1	1/6=0,167	0,833	1*0,857*0,833=0,714
7	VV		5	0	0	1	0,714
9	DCD	[9, 15[4	1		(4-1)/4	0,536
9	VV						
11	VV						
15	VV						

2.4. Méthode DEALE

C'est le principe de la méthode DEALE qui applique (dans la littérature) ces formules aux taux de survie.

En effet, pour un cycle de Markov, la probabilité de transition est égale à :

$$P = 1 - e^{-\mu_j * t}$$

$$\text{Avec } \mu = \frac{-\text{Log}[St]}{t}$$

Considérons que la médiane de survie St est de 6 moi ;. cela revient à dire que la probabilité de survivre à 6 mois est 0,50.

$$\mu = \frac{-\text{Log}[0,5]}{6} = 0,116$$

La probabilité mensuelle de décéder est alors de :

$$P 1 - e^{-\mu_j * t} = 0,109$$

3. APPLICATION AU CANCER DU SEIN : SOURCE DES DONNÉES UTILISÉES

3.1. Pour Taxotere

Nous avons eu 4 rapports : le 221, le 237, le 267 et le 233 arrivé seulement début septembre 1994. L'essai 237 est un essai portant uniquement sur une chimiothérapie de première ligne et les données sur les réponses sont complètement inutilisables puisque la modélisation porte sur des deuxième lignes.

L'essai 221 porte sur des femmes ayant déjà eu une chimiothérapie en adjuvant ou en première ligne. C'est donc un essai portant sur une chimiothérapie de première ou de deuxième ligne. Les femmes n'ont reçu aucune prémédication. Les données de cet essai ont été utilisées dans la modélisation pour la variante "Taxotere sans prémédication".

Les femmes incluses dans l'essai 267 sont considérées comme résistantes à une anthracycline, que celle-ci ait été donnée en adjuvant, en première ou en deuxième ligne. Cet essai porte sur des chimiothérapies de première, de deuxième, voire de troisième ligne. Les femmes ont reçu différentes prémédications: soit aucune, soit de type antiH1 seul, soit de type antiH1 combiné à un corticoïde. Les données de cet essai ont été utilisées dans la modélisation pour la variante "Taxotere avec prémédication". Les taux exploités pour la modélisation ont été calculés sur l'ensemble des femmes sans tenir compte du type de prémédication ; en effet, la taille de chacun des 3 groupes étant trop petite pour une exploitation des données pour chaque groupe.

L'essai 233 présente les mêmes caractéristiques que l'essai 267. En ce qui concerne les données des essais 266 et 228, nous avons reçu seulement quelques chiffres mais pas de rapport ; ces chiffres ne peuvent être utilisés car pour déterminer les différentes probabilités de transition nécessaires à la modélisation, nous avons besoin de savoir comment ces chiffres ont été obtenus.

Les résultats des essais 221,233 et 267 ont fait l'objet d'une analyse globale dans le cadre de la demande d'autorisation de la mise sur le marché. Ils sont à la base du modèle présenté.

Tableau 4.1

Efficacité de Taxotere basée sur les données de la littérature

Etudes	Année	Nbre de sujets inclus	Nbre de patientes évaluables	Dose protocolée	CR +PR	Intervalles de confiance à 95%	SD	PD
Tax 221	1992-1993	39	31	100 mg/m ²	17 = 54,8%	[36%-73%]	10=32,3%	4=12,9%
Tax237	1992	34	31	100mg/m ²	21=67,7%	[48,60/0-83,3%]	6=19,4%	4=12,9%
Tax 267	1992-1993	42	35	100 mg/m ²	20 = 57,1%	[39,40/0-73,7%]	11=31%	4=11,4%
Tax 233	1992-1993	41	33	100 mg/m ²	18 = 54,5%	[36,4%-71,9%]	4=12%	11=33%

3.2. Pour Taxol

Nous avons eu plusieurs publications ou abstracts concernant l'utilisation de Taxol dans le cancer du sein.

Les essais publiés utilisent des doses de Taxol allant de 135 à 250 mg/m² avec utilisation simultanée de G-CSF ou non. Le panel d'experts a préconisé comme comparateur pour Taxotere, le Taxol utilisé à une dose de 175 mg/m². Nous avons, selon les recommandations des experts, uniquement utilisé les résultats de Taxol à la dose de 175 mg/m² pour la modélisation.

Tableau 4.2
Efficacité de Taxol basée sur les données de la littérature

Auteurs Etudes	Année	Nbre de patientes incluses	Doses protocolées	Nbre de patientes évaluables	CR + PR	Intervalle de confiance à 95 %	SD	PD
Holmes (1)	1991	25	250mg/m ² ou 200mg/m ²	25	14=56%	(35%-76%)	4%	8%
Seidman (2)	1993	28	250mg/m ² + G-CSF	26	16= 52%	(41%-80%)	0%	23%
Seidman (2)	1993	52	200mg/m ² +G-CSF	51	11= 22%	(11% -35%)	33%	27%
Reichman (3)	1993	28	250mg/m ² + G-CSF	26	16 =62%	(41%-80%)	0%	23%
Holmes a (4)	1993	12	135 mg/m ²	12	3	-	33%	33%
Kang a(5)	1993	17	140mg/m ²	17	9=53%	-	-	-
Nabholtz a(6)	1993	117	135 ou 175mg/m ²	111	27%	-	-	-
Seidman a(7)	1993	72	250mg/m ² ou 200mg/m ²	72	20=28%	(18% -40%)	-	-
ODAC	1994	229	175mg/m ²	225	28,9	(23%-35%)	-	24%

Les seules données disponibles et un peu détaillées à cette dose de 175mg/m² est le rapport de l'ODAC de EMS. En effet, ce rapport a permis de calculer les probabilités de transition nécessaires pour un modèle de Markov, les données de l'abstract de Nabholtz étant trop succinctes.

3.3. Pour Navelbine

Seules les données publiées par le Centre Oscar Lambret de Lille ont été disponibles, cette étude a servi pour notre modélisation.

Tableau 4.3
Efficacité de Navelbine basée sur les données de la littérature

Auteurs	Année	Nbre de sujets incluses	Nbre de patientes évaluables	Dose protocolée	CR + PR	Intervalle de confiance à 95 %	SD	PD
Navelbine	1992	100	100	30 mg/m ² par sem.	16 = 16%	[8%-23%]	47%	37%

4. CALCUL DES PROBABILITES SPECIFIQUES DE TAXOTERE

4.1. Données poolées

Les données poolées proviennent du rapport fourni pour demander l'AMM. Ce "pooling" des résultats portant sur 283 patientes porteuses d'un cancer métastaté donne des renseignements pouvant servir à calculer les probabilités de transition requises.

Cet essai a inclus 283 patientes porteuses d'un cancer métastaté. Pour être en phase avec l'indication de l'AMM, nous n'avons retenu que les résultats portant sur le groupe de patientes "previously treated" c'est-à-dire 111 patientes traités par 100 mg/m² par cycle de 21 jours.

Les probabilités concernant les réponses sont dérivées des pourcentages calculés sur les sujets porteurs d'un cancer du sein métastaté évaluable alors que les probabilités concernant les toxicités sont dérivées des pourcentages calculés sur l'ensemble des sujets traités par Taxotere, quel que soit le cancer et jugés évaluable pour la toxicité.

1. Toxicité aiguë

- Il y a eu 1,9 % de neutropénies fébriles non hospitalisées sur l'ensemble des sujets traités, donc la probabilité cumulée sur les 2 cycles $P_{(0,2)}$ d'avoir une neutropénie fébrile est de 0,019. Pour obtenir la probabilité par cycle il convient d'utiliser l'équation suivante :

$$P = 1 - [1 - P_{(0,2)}]^{1/2}$$

$$P = 1 - [1 - 0,019]^{1/2} = 0,01 \text{ par cycle pour les 2 premiers cycles.}$$

- Il y a eu 17,9 % de neutropénies fébriles hospitalisées au total, donc la probabilité cumulée sur les 2 cycles $P_{(0,2)}$ d'avoir une neutropénie fébrile nécessitant une hospitalisation est de 0,179. Pour obtenir la probabilité par cycle il convient d'utiliser l'équation suivante :

$$P = 1 - [1 - P_{(0,2)}]^{1/2}$$

$$P = 1 - [1 - 0,179]^{1/2} = 0,094 \text{ par cycle pour les 2 premiers cycles.}$$

En ce qui concerne la toxicité cutanée, 7% des patientes ont été classées grade 3-4 en termes de sévérité de la toxicité. La probabilité cumulée sur les 2 cycles $P_{(0,2)}$ d'avoir une toxicité cutanée est de 0,07. Pour obtenir la probabilité par cycle il convient d'utiliser l'équation suivante :

$$P = 1 - [1 - P_{(0,2)}]^{1/2}$$

$$P = 1 - [1 - 0,07]^{1/2} = 0,036 \text{ par cycle pour les 2 premiers cycles.}$$

- Donc la probabilité d'avoir une toxicité mineure est égale à :

$$1 - (0,094 + 0,01 + 0,036) = 0,861 \text{ par cycle (pour le cycle 1 et le cycle 2).}$$

2. Il n' y a eu d'EPD (early progressive disease)

- La probabilité d'être EPD est donc de 0 pour le cycle 1.
- La probabilité de pouvoir continuer le traitement est donc de 1 pour le cycle 1.

3. L'étude a noté un taux de PD de 0,198 sur les sujets susceptibles de répondre.

- Du fait de la convention adoptée pour les PD, la probabilité d'être PD au cycle 2 est de 0,198.
- Donc la probabilité d'être répondeur lors du cycle 2 est de $1 - (0,198) = 0,802$.

4. Au cycle 3, les sujets qui étaient répondeurs non confirmés ont 2 possibilités : rester répondeurs non confirmés avec une probabilité dérivée de la médiane du Time to Progression (TTP) ou rechuter avec une probabilité complémentaire.

- La médiane du TTP de Taxotere est égale à 21 semaines (7 cycles). La médiane corrigée de 3 cycles (4 cycles), par la méthode DEALE donne une probabilité de rechuter pour les répondeurs non confirmés de 0,159 par cycle, à partir du cycle 3.

$$\mu = -\frac{1}{t} * \text{Log}(TTPm)$$

$$\mu = -\frac{1}{4} * \text{Log}(0,5) = \frac{1}{4} * 0,693 = 0,173 / \text{cycle}$$

$$\beta = -e^{-\mu t} = 0,159 / \text{cycle}$$

- Donc la probabilité de poursuivre le traitement ou de rester répondeur non confirmé est de $1 - 0,159 = 0,841$.

5. Dans l'étude, le taux de répondeurs confirmés est de 0,571 sur les patients évaluable. Nous ferons l'hypothèse que les réponses sont concentrées sur le cycle 4 (ou au début du cycle 5) et que la probabilité d'être répondeur corresponde aux "taux" de réponse retrouvé dans la littérature.

Au cycle 4, les sujets qui ont continué à recevoir Taxotere ont 3 possibilités :

- ils rechutent avec une probabilité de 0,159 comme au cycle 3
- ils ont eu une réponse objective confirmée avec une probabilité de 0,571 pour Taxotere car c'est le taux de répondeurs observé dans l'essai
- ils ont eu une "stable disease" avec une probabilité de $1 - (0,571 + 0,159) = 0,270$.

6. Au cycle 5, les sujets qui ont été déclarés répondeurs confirmés peuvent continuer à être répondeur ou rechuter avec une probabilité dérivée de la durée de réponse. L'étude donne une durée médiane de réponse qui est de 28 semaines (9,33 cycles). Or la durée de réponse a été calculée à partir de la date du traitement (et non à partir de date de la réponse), ceci nécessite un retrait de 15 semaines ou de 5 cycles de cette durée puisque par définition une réponse ne peut être obtenue qu'à la fin du quatrième cycle et donc le sujet ne pourra rechuter qu'au cycle suivant.

- Par la méthode DEALE, nous avons une probabilité constante de rechuter (pour les sujets ayant répondu dans un premier temps au traitement) qui est de 0,148 par cycle à partir du début du cycle 6.

$$\mu = -\frac{1}{t} * \text{Log}(Drm_t)$$

$$\mu = -\frac{1}{4,33} * \text{Log}(0,5) = -\frac{1}{4,33} * 0,693 = 0,160 / \text{cycle}$$

$$\beta = -e^{-\mu t} = 0,148 / \text{cycle}$$

- Si la probabilité de rechuter est 0,148 par cycle à partir du cycle 6, alors la probabilité de rester répondeurs est de 0,852 par cycle.

7. Ne disposant pas de la durée pendant laquelle les sujets sont en "Stable Disease", nous avons donc pris comme probabilités les probabilités de rechuter des répondeurs non confirmés et celles de rester répondeur non confirmé dérivées à partir du temps jusqu'à progression. Donc, à partir du cycle 6 les SD peuvent rester SD avec une probabilité de 0,841 ou rechuter avec une probabilité de 0,159.

8. Calcul de la probabilité d'arrêter Taxotere pour œdème

On sait que sur les sujets ayant un oedème des membres inférieurs, 1,9 % ont arrêté leur traitement. Le traitement a été arrêté au cycle 4,5 et 6. Donc la probabilité cumulée sur les 3 cycles d'arrêter le traitement est de 0,019. Pour obtenir la probabilité par cycle il convient d'utiliser l'équation suivante :

$$P = 1 - [1 - P_{(0,3)}]^{1/3}$$

$$P = 1 - [1 - 0,019]^{1/3} = 0,006 \text{ par cycle pour les cycles 4,5 et 6.}$$

Par convention, tout œdème nécessitant l'arrêt du traitement a été jugé "insupportable " pour le patient lors du cycle précédent. Par exemple, si l'arrêt du traitement survient au 4^{ème} cycle, c'est que l'œdème a été jugé insupportable au 3^{ème} cycle et a été jugé suffisamment grave pour entraîner l'arrêt du traitement au cycle suivant. Donc la probabilité d'avoir un oedème grave survient au 3^{ème} cycle et la probabilité est de 0,006 et au cycle 4 le traitement sera arrêté avec une probabilité de 1.

9. Par convention, nous avons retenu un délai médian de disparition des œdèmes de 25 semaines. La méthode DEALE nous pouvons calculer la probabilité de disparition de l'œdème à chaque cycle, une fois le traitement arrêté. Cette probabilité est de 0,08 par cycle.

$$\mu = -\frac{1}{t} * \text{Log}(Ddisp_t)$$

$$\mu = -\frac{1}{8,3} * \text{Log}(0,5) = -\frac{1}{8,3} * 0,693 = 0,083 / \text{cycle}$$

$$\beta = 1 - e^{-\mu t} = 0,08 / \text{cycle}$$

10. La durée médiane de survie pour l'ensemble des sujets est de 11 mois. Dans la modélisation, les décédées proviennent toutes des sujets en PD. Donc, la modélisation doit essayer de trouver, par tâtonnement, une probabilité de décès des PD telle que la médiane de survie soit à 11 mois.

4.2. Essai 221

Le rapport 221 sur un essai portant sur 39 sujets donne des renseignements pouvant servir à calculer les probabilités de transition requises. Cet essai a inclus 39 sujets ayant un cancer du sein métastaté et traité par une première ou une deuxième ligne de chimiothérapie. Les doses testées sont de 100 mg/m² par cycle de 21 jours.

Sur les 39 sujets, 32 sont éligibles (n'ont pas violé de protocole de façon importante) et 31 sont évaluables car 1 patiente est décédée après avoir eu une neutropénie fébrile après la première cure. Les probabilités concernant les réponses sont dérivées des pourcentages calculés sur les sujets évaluables alors que les probabilités concernant les toxicités sont dérivées des pourcentages calculés sur les sujets inclus et traités.

1. Toxicité aiguë

- Il y a eu 9 neutropénies fébriles non hospitalisées au total sur 39 sujets traités, donc la probabilité cumulée sur les 2 cycles $P_{(0,2)}$ d'avoir une neutropénie fébrile est de $9/39 = 0,231$. Pour obtenir la probabilité par cycle il convient d'utiliser l'équation suivante :

$$P = 1 - [1 - P_{(0,2)}]^{1/2}$$

$$P = 1 - [1 - 0,231]^{1/2} = 0,123 \text{ par cycle pour les 2 premiers cycles.}$$

- Il y a eu 8 neutropénies fébriles hospitalisées au total (7 sur les 31 sujets évaluables et 1 chez le seul sujet non évaluable car décédé après le premier cycle par neutropénie fébrile), donc la probabilité cumulée sur les 2 cycles $P_{(0,2)}$ d'avoir une neutropénie fébrile nécessitant une hospitalisation est de $8/39 = 0,205$. Pour obtenir la probabilité par cycle il convient d'utiliser l'équation suivante :

$$P = 1 - [1 - P_{(0,2)}]^{1/2}$$

$$P = 1 - [1 - 0,205]^{1/2} = 0,108 \text{ par cycle pour les 2 premiers cycles.}$$

- En ce qui concerne la toxicité cutanée, 3 patientes ont été considérées comme des "serious adverse events" et 4 ont été classées grade 3-4 en termes de sévérité de la toxicité. Il y a donc eu au total 7 toxicités cutanées sur 31 sujets évaluables. La probabilité cumulée sur les 2 cycles $P_{(0,2)}$ d'avoir une toxicité cutanée est de $7/39 = 0,179$. Pour obtenir la probabilité par cycle il convient d'utiliser l'équation suivante :

$$P = 1 - [1 - P_{(0,2)}]^{1/2}$$

$$P = 1 - [1 - 0,179]^{1/2} = 0,094 \text{ par cycle pour les 2 premiers cycles.}$$

Donc la probabilité d'avoir une toxicité mineure est égale à :

1- (0,123+0,108+0,094) = 0,675 par cycle (pour le cycle 1 et le cycle 2).

- Dans cette étude, 1 patiente est décédée après avoir eu une neutropénie fébrile après la première cure, donc la probabilité de décéder après neutropénie fébrile hospitalisée est de $1/(7+ 1) = 0,125$. 7+ 1 car 7 patientes évaluables et 1 patient non évaluable ont eu une neutropénie fébrile nécessitant une hospitalisation.

2. Il y a eu un EPD (early progressive disease) sur 31 patients.

- La probabilité d'être EPD est donc de $1/31 = 0,032$ pour le cycle 1.
- La probabilité de pouvoir continuer le traitement est donc de $1-0,03 = 0,968$ pour le cycle 1.

3. L'étude a noté 3 PD sur les 30 sujets susceptibles de répondre.

- Du fait de la convention adoptée pour les PD, la probabilité d'être PD au cycle 2 est de $3/30 = 0,10$.
- Donc la probabilité d'être répondeur lors du cycle 2 est de $1- (0,10) = 0,90$.

4. Au cycle 3, les sujets qui étaient répondeurs non confirmés ont 2 possibilités : rester répondeurs non confirmés avec une probabilité dérivée de la médiane du Time to Progression (TTP) ou rechuter avec une probabilité complémentaire.

- La médiane du TTP de Taxotère est égale à 23 semaines (7,7 cycles). La médiane corrigée de 3 cycles (3,7 cycles), par la méthode DEALE donne une probabilité de rechuter pour les répondeurs non confirmés de 0,114 par cycle, à partir du cycle 3.

$$\mu = -\frac{1}{t} * \text{Log}(TTPm)$$

$$\mu = -\frac{1}{4,7} * \text{Log}(0,5) = -\frac{1}{4,7} * 0,693 = 0,138 / \text{cycle}$$

$$\beta = -e^{-\mu t} = 0,138 / \text{cycle}$$

- Donc la probabilité de poursuivre le traitement ou de rester répondeur non confirmé est de $1-0,138=0,862$.

5. Dans l'étude, 17 réponses confirmées ont été notées sur 31 patients évaluables. Nous ferons l'hypothèse que les réponses sont concentrées sur le cycle 4 (ou au début du cycle 5) et que la probabilité d'être répondeur corresponde aux "taux" de réponse retrouvés dans la littérature. Au cycle 4, les sujets qui ont continué à recevoir Taxotère ont 3 possibilités :

- ils rechutent avec une probabilité de 0,138 comme au cycle 3
- ils ont eu une réponse objective confirmée avec une probabilité de 0,548 pour Taxotère car 17 sujets sur 31 sont classés répondeurs dans l'essai
- ils ont eu une "stable disease" avec une probabilité de $1-(0,548+0,138) = 0,314$.

6. Au cycle 5, les sujets qui ont été déclarés répondeurs confirmés peuvent continuer à être répondeur ou rechuter avec une probabilité dérivée de la durée de réponse. L'étude donne une durée médiane de réponse qui est de 38 semaines (12,7 cycles). Or la durée de réponse a été calculée à partir de la date du traitement (et non à partir de date de la réponse), ceci nécessite un retrait de 15 semaines ou de 5 cycles de cette durée puisque par définition une réponse ne peut être obtenue qu'à la fin du quatrième cycle et donc le sujet ne pourra rechuter qu'au cycle suivant.

- Par la méthode DEALE, nous avons une probabilité constante de rechuter (pour les sujets ayant répondu dans un premier temps au traitement) qui est de 0,086 par cycle à partir du début du cycle 6.

$$\mu = -\frac{1}{t} * \text{Log} (Drm_t)$$

$$\mu = -\frac{1}{7,7} * \text{Log}(0,5) = \frac{1}{7,7} * 0,693 = 0,09 / \text{cycle}$$

$$\beta = -e^{-\mu t} = 0,086 / \text{cycle}$$

- Si la probabilité de rechuter est 0,086 par cycle à partir du cycle 6, alors la probabilité de rester répondeurs est de 0,914 par cycle.

7. Ne disposant pas de la durée pendant laquelle les sujets sont en "Stable Disease", nous avons donc pris comme probabilités les probabilités de rechuter des répondeurs non confirmés et celles de rester répondeur non confirmé dérivées à partir du temps jusqu'à progression. Donc, à partir du cycle 6 les SD peuvent rester SD avec une probabilité de 0,862 ou rechuter avec une probabilité de 0,138.

8. Calcul de la probabilité d'arrêter Taxotere pour œdème.

On sait que sur les 29 sujets ayant un oedème des membres inférieurs, 8 ont arrêté leur traitement. Le traitement a été arrêté au cycle 4,5 et 6. Donc la probabilité cumulée sur les 3 cycles d'arrêter le traitement est de $8/29 = 0,276$. Pour obtenir la probabilité par cycle il convient d'utiliser l'équation suivante :

$$P = 1 - [1 - P_{(0,3)}]^{1/3}$$

$$P = 1 - [1 - 0,276]^{1/3} = 0,102 \text{ par cycle pour les cycles 4,5 et 6.}$$

Par convention, tout œdème nécessitant l'arrêt du traitement a été jugé "insupportable " pour le patient lors du cycle précédent. Par exemple, si l'arrêt du traitement survient au 4^{ème} cycle, c'est que l'œdème a été jugé insupportable au 3^{ème} cycle et a été jugé suffisamment grave pour entraîner l'arrêt du traitement au cycle suivant. Donc la probabilité d'avoir un œdème grave survient au 3^{ème} cycle et la probabilité est de 0,102 et au cycle 4 le traitement sera arrêté avec une probabilité de 1.

9. L'étude 237 (essai de première ligne) montre que le délai médian de disparition des œdèmes est de 25 semaines (8,3 cycles). Par la méthode DEALE nous pouvons calculer la probabilité de disparition de l'œdème à chaque cycle, une fois le traitement arrêté. Cette probabilité est de 0,08 par cycle.

$$\mu = -\frac{1}{t} * \text{Log}(Ddisp_t)$$

$$\mu = -\frac{1}{8,3} * \text{Log}(0,5) = -\frac{1}{8,3} * 0,693 = 0,083 / \text{cycle}$$

$$\beta = 1 - e^{-\mu t} = 0,08 / \text{cycle}$$

10. Nous avons des données de survie assez proches de celles de l'essai pour Taxol (essai EORTC-Canada). La durée médiane de survie pour l'ensemble des sujets est de 11 mois. Dans la modélisation, les décès proviennent toutes des sujets en PD. Donc, la modélisation doit essayer de trouver, par tâtonnement, une probabilité de décès des PD telle que la médiane de survie soit à 11 mois.

4.3. Essai 233

L'essai 233 a inclus 41 sujets ayant un cancer de sein métastaté résistant à une anthracycline. Taxotere peut être considéré comme une première, une deuxième ou une troisième ligne de chimiothérapie. Les doses testées sont de 100 mg/m² par cycle de 21 jours. Il y a eu tentative de prémédication : 1 groupe n'a rien eu, un autre a eu des antiH1 et un autre, des antiH1 et des corticoïdes.

Sur les 41 sujets, 33 sont éligibles (n'ont pas violé de protocole de façon importante) et 33 sont évaluables car 1 patiente est décédée après avoir eu une neutropénie fébrile après la première cure. Les probabilités concernant les réponses sont dérivées des pourcentages calculés sur les sujets évaluables alors que les probabilités concernant les toxicités sont dérivées des pourcentages calculés sur les sujets inclus et traités.

1. Toxicité aiguë

Il y a eu 13 neutropénies fébriles non hospitalisées au total sur 41 sujets traités, donc la probabilité cumulée sur les 2 cycles $P_{(0,2)}$ d'avoir une neutropénie fébrile est de $13/41 = 0,317$. Pour obtenir la probabilité par cycle il convient d'utiliser l'équation suivante :

$$P = 1 - [1 - P_{(0,2)}]^{1/2}$$

$$P = 1 - [1 - 0,317]^{1/2} = 0,173 \text{ par cycle pour les 2 premiers cycles.}$$

- Il y a eu 15 neutropénies fébriles hospitalisées au total, donc la probabilité cumulée sur les 2 cycles $P_{(0,2)}$ d'avoir une neutropénie fébrile nécessitant une hospitalisation est de $15/41 = 0,365$. Pour obtenir la probabilité par cycle il convient d'utiliser l'équation suivante :

$$P = 1 - [1 - P_{(0,2)}]^{1/2}$$

$$P = 1 - [1 - 0,365]^{1/2} = 0,203 \text{ par cycle pour les 2 premiers cycles.}$$

- En ce qui concerne la toxicité cutanée, 6 patientes ont eu une toxicité grade 3-4 en termes de sévérité. Il y a donc eu au total 6 toxicités cutanées sur 41 sujets. La probabilité cumulée sur les 2 cycles $P_{(0,2)}$ d'avoir une toxicité cutanée est de $6/41 = 0,146$. Pour obtenir la probabilité par cycle il convient d'utiliser l'équation suivante :

$$P = 1 - [1 - P_{(0,2)}]^{1/2}$$

$$P = 1 - [1 - 0,1456]^{1/2} = 0,076 \text{ par cycle pour les 2 premiers cycles.}$$

- Donc la probabilité d'avoir une toxicité mineure est égale à $1 - (0,173 + 0,203 + 0,076) = 0,452$ par cycle (pour le cycle 1 et le cycle 2).
- Dans cette étude, 1 patiente est décédée après avoir eu une neutropénie fébrile après la première cure, donc la probabilité de décéder après neutropénie fébrile hospitalisée est de $1/15 = 0,067$.

2. Il y a eu un EPD (early progressive disease) sur 41 patients.

- La probabilité d'être EPD est donc de $1/41 = 0,024$ pour le cycle 1.
- La probabilité de pouvoir continuer le traitement est donc de $1 - 0,024 = 0,976$ pour le cycle 1.

3. L'étude a noté II PD sur les 33 sujets susceptibles de répondre.

- Du fait de la convention adoptée pour les PD, la probabilité d'être PD au cycle 2 est de $11/33 = 0,33$.
- Donc la probabilité d'être répondeur lors du cycle 2 est de $1 - (0,33) = 0,67$

4. Au cycle 3, les sujets qui étaient répondeurs non confirmés ont 2 possibilités : rester répondeurs non confirmés avec une probabilité dérivée de la médiane du Time to Progression (TTP) ou rechuter avec une probabilité complémentaire.

- La médiane du TTP de Taxotere est égale à 17 semaines (5,7 cycles). La médiane corrigée de 3 cycles (2,7 cycles), par la méthode DEALE donne une probabilité de rechuter pour les répondeurs non confirmés de 0,257 par cycle, à partir du cycle 3.

$$\mu = -\frac{1}{t} * \text{Log}(TTPm)$$

$$\mu = -\frac{1}{2,7} * \text{Log}(0,5) = \frac{1}{3,7} * 0,693 = 0,195 / \text{cycle}$$

$$\beta = 1 - e^{-\mu t} = 0,257 / \text{cycle}$$

- Donc la probabilité de poursuivre le traitement ou de rester répondeur non confirmé est de $1 - 0,257 = 0,743$

5. Dans l'étude, 18 réponses confirmées ont été notées sur 33 patients évaluable. Nous ferons l'hypothèse que les réponses sont concentrées sur le cycle 4 (ou au début du cycle 5) et que la probabilité d'être répondeur corresponde aux "taux" de réponse retrouvé dans la littérature. Au cycle 4, les sujets qui ont continué à recevoir Taxotere ont 3 possibilités :

- ils rechutent avec une probabilité de 0,257 comme au cycle 3
- ils ont eu une réponse objective confirmée avec une probabilité de 0,545 pour Taxotere car 17 sujets sur 31 sont classés répondeurs dans l'essai
- ils ont eu une "stable disease" avec une probabilité de $1-(0,545+0,257) = 0,198$.

6. Au cycle 5, les sujets qui ont été déclarés répondeurs confirmés peuvent continuer à être répondeurs ou rechuter avec une probabilité dérivée de la durée de réponse. L'étude donne une durée médiane de réponse qui est de 27 semaines (9 cycles). Or, la durée de réponse a été calculée à partir de la date du traitement (et non à partir de date de la réponse), ceci nécessite un retrait de 15 semaines ou de 5 cycles de cette durée puisque par définition une réponse ne peut être obtenue qu'à la fin du quatrième cycle et donc le sujet ne pourra rechuter qu'au cycle suivant.

- Par la méthode DEALE, nous avons une probabilité constante de rechuter (pour les sujets ayant répondu dans un premier temps au traitement) qui est de 0,173 par cycle à partir du début du cycle 6.

$$\mu = -\frac{1}{t} * \text{Log} (Drm_t)$$

$$\mu = -\frac{1}{4} * \text{Log}(0,5) = \frac{1}{4} * 0,693 = 0,173 / \text{cycle}$$

$$\beta = 1 - e^{-\mu t} = 0,159 / \text{cycle}$$

- Si la probabilité de rechuter est 0, 173 par cycle à partir du cycle 6, alors la probabilité de rester répondeurs est de 0,841 par cycle.

7. Ne disposant pas de la durée pendant laquelle les sujets sont en "Stable Disease", nous avons donc pris comme probabilités les probabilités de rechuter des répondeurs non confirmés et celle de rester répondeur non confirmé dérivées à partir du temps jusqu'à progression. Donc à partir du cycle 6 les SD peuvent rester SD avec une probabilité de 0,823 ou rechuter avec une probabilité de 0,177.

8. Calcul de la probabilité d'arrêter Taxotere pour œdème. Pas de notion d'arrêt de traitement pour Taxotere

4.4. Essai 267

L'essai 267 a inclus 42 sujets ayant un cancer de sein métastasé résistant à une anthracycline. Taxotere peut être considéré comme une première, une deuxième ou une troisième ligne de chimiothérapie. Les doses testées sont de 100 mg/rn² par cycle de 21 jours.

Dans cette étude, il y a eu une tentative de prémédication pour diminuer les réactions type hypersensibilité et tenter de diminuer les œdèmes.

Sur les 42 sujets, 37 sont éligibles (n'ont pas violé de protocole de façon importante) et 35 sont évaluables.

1. Toxicité aiguë

- Il n'y a eu aucune neutropénie fébrile non hospitalisée. Toutes les neutropénies fébriles ont été classées "serious adverse events". Donc, au total, 17 sujets sur 41 (1 patiente a toujours eu du GCSF et ne peut donc être comptabilisée dans le dénominateur) sont considérés comme neutropénies fébriles hospitalisées. La probabilité cumulée sur les 2 cycles $P_{(0,2)}$ d'avoir une neutropénie fébrile hospitalisée est de $17/41 = 41,5 \%$. Pour obtenir la probabilité par cycle il convient d'utiliser l'équation suivante :

$$P = 1 - [1 - P_{(0,2)}]^{1/2}$$

$$P = 1 - [1 - 0,415]^{1/2} = 0,235 \text{ par cycle pour les 2 premiers cycles.}$$

- En ce qui concerne la toxicité cutanée, 5 patientes ont eu une toxicité de grade 3-4 en termes de sévérité. Il y a eu donc au total 5 toxicités cutanées sur 42 sujets. La probabilité cumulée sur les 2 cycles $P_{(0,2)}$ d'avoir une toxicité cutanée est de $5/42 = 0,119$. Pour obtenir la probabilité par cycle il convient d'utiliser l'équation suivante :

$$P = 1 - [1 - P_{(0,2)}]^{1/2}$$

$$P = 1 - [1 - 0,119]^{1/2} = 0,061 \text{ par cycle pour les 2 premiers cycles.}$$

- Donc la probabilité d'avoir une toxicité mineure est égale à $1 - (0,235 + 0,061) = 0,704$ par cycle (pour le cycle 1 et le cycle 2).
- Dans cette étude, aucune patiente n'a décédé à cause d'une toxicité.

2. Il n'y a pas eu d'EPD (early progressive disease) sur 35 patients.

- La probabilité d'être EPD est donc de 0 pour le cycle 1.
- Tout le monde continue le traitement au cycle 1.

3. L'étude a noté 4 PD sur les 35 sujets susceptibles de répondre.

- Du fait de la convention adoptée pour les PD, la probabilité d'être PD au cycle 2 est de $4/35 = 0,114$.
- Donc la probabilité d'être répondeur lors du cycle 2 est de $1 - (0,114) = 0,886$.

4. Au cycle 3, les sujets qui étaient répondeurs non confirmés ont 2 possibilités: rester répondeurs non confirmés avec une probabilité dérivée de la médiane du Time to Progression (TTP) ou rechuter avec une probabilité complémentaire.

- La médiane du TTP de Taxotere est égale à 20 semaines (6,7 cycles). La médiane corrigée de 3 cycles (3,7 cycles), par la méthode DEALE donne une probabilité de rechuter pour les répondeurs non confirmés de 0,137 par cycle, à partir du cycle 3.

$$\mu = -\frac{1}{t} * \text{Log}(TTPm)$$

$$\mu = -\frac{1}{3,7} * \text{Log}(0,5) = \frac{1}{4,7} * 0,693 = 0,187 / \text{cycle}$$

$$\beta = 1 - e^{-\mu t} = 0,171 / \text{cycle}$$

- Donc la probabilité de poursuivre le traitement ou de rester répondeur non confirmé est de $1 - 0,171 = 0,829$.

5. Dans l'étude, 20 réponses confirmées ont été notées sur 35 patients évaluable. Nous ferons l'hypothèse que les réponses sont concentrées sur le cycle 4 (ou au début du cycle 5) et que la probabilité d'être répondeur corresponde aux "taux" de réponse retrouvé dans la littérature.

Au cycle 4, les sujets qui ont continué à recevoir Taxotere ont 3 possibilités :

- ils rechutent avec une probabilité de 0,171 comme au cycle 3
- ils ont eu une réponse objective confirmée avec une probabilité de 0,571 pour Taxotere car 20 sujets sur 35 sont classés répondeurs dans l'essai
- ils ont eu une "stable disease" avec une probabilité de $1 - (0,571 + 0,171) = 0,258$.

6. Au cycle 5, les sujets qui ont été déclarés répondeurs confirmés peuvent continuer à être répondeur ou rechuter avec une probabilité dérivée de la durée de réponse. L'étude donne une durée médiane de réponse qui est de 27 semaines (9 cycles). Or, la durée de réponse a été calculée à partir de la date du traitement (et non à partir de date de la réponse), ceci nécessite un retrait de 15 semaines ou de 5 cycles de cette durée puisque par définition une réponse ne peut être obtenue qu'à la fin du quatrième cycle et donc le sujet ne pourra rechuter qu'au cycle suivant.

- Par la méthode DEALE, nous avons une probabilité constante de rechuter (pour les sujets ayant répondu dans un premier temps au traitement) qui est de 0,159 par cycle à partir du début du cycle 6.

$$\mu = -\frac{1}{t} * \text{Log}(Drm_t)$$

$$\mu = -\frac{1}{4} * \text{Log}(0,5) = \frac{1}{4} * 0,693 = 0,173 / \text{cycle}$$

$$\beta = 1 - e^{-\mu t} = 0,159 / \text{cycle}$$

- Si la probabilité de rechuter est 0,159 par cycle à partir du cycle 6, alors la probabilité de rester répondeur est de 0,841 par cycle.

7. Ne disposant pas de la durée pendant laquelle les sujets sont en "Stable Disease", nous avons donc pris comme probabilités les probabilités de rechuter des répondeurs non confirmés et celle de rester répondeur non confirmé dérivées à partir du temps jusqu'à progression. Donc à partir du cycle 6 les SD peuvent rester SD avec une probabilité de 0,863 ou rechuter avec une probabilité de 0,137.

8. Calcul de la probabilité d'arrêter Taxotere pour œdème. Les données indiquent qu'il y a eu 2 arrêts de traitement, l'un au cycle II et l'autre au 12. Donc, comme la modélisation s'arrête au cycle 6, on considère que l'arrêt de traitement lié à l'œdème est nul.

Par convention, tout oedème nécessitant l'arrêt du traitement a été jugé "insupportable" pour le patient lors du cycle précédent. Par exemple, si le traitement survient au 4^{ème} cycle, c'est que l'œdème a été jugé insupportable au 3^{ème} cycle et a été jugé suffisamment grave pour entraîner l'arrêt du traitement au cycle suivant. Donc la probabilité d'avoir un œdème grave au 3^{ème} cycle est nulle.

10. Les données de survie indiquent une durée médiane de survie qui est de 12 mois (51,6 semaines, ou 17,2 cycles). Dans la modélisation, les décédés proviennent toutes des sujets en PD. Donc, la modélisation doit essayer de trouver, par tâtonnement, une probabilité de décès des PD telle que la médiane de survie soit à 12 mois.

5. CALCUL DES PROBABILITES SPECIFIQUES DE TAXOL

Le rapport de la FDA complété par la brochure faite par Bristols-Meyers et distribuée lors du congrès de l'ASCO en mai 1994, sur l'essai EORTC-Canada apporte des renseignements pouvant servir à calculer les probabilités de transition.

Cet essai a inclus 471 sujets ayant un cancer de sein métastasé et traité par une deuxième ligne de chimiothérapie. Les doses testées étaient de 175 mg/m² et 135 mg/m² sur 3 heures par cycle de 21 jours. La dose de 175 mg/m² a l'avantage d'être la dose de Taxol retenue par les experts comme comparateur de Taxotere. Le nombre de sujets inclus dans ce groupe était de 235 sujets ; le nombre de sujets traités était de 229 sujets et le nombre de sujets évaluables de 225.

1. Toxicité aiguë

- Il y a eu 2% de neutropénies fébriles (hospitalisées, non hospitalisées?) (source ODAC) au total sur 229 sujets traités, donc la probabilité cumulée sur les 2 cycles $P_{(0,2)}$ d'avoir une neutropénie fébrile est 2 %. Pour obtenir la probabilité par cycle il convient d'utiliser l'équation suivante :

$$P = 1 - [1 - P_{(0,2)}]^{1/2}$$

$$P = 1 - [1 - 0,02]^{1/2} = 0,01 \text{ par cycle pour les 2 premiers cycles.}$$

Par contre, les brochures parlent de 4 % de décès précoces. En général, ces décès précoces correspondent aux décès pour toxicité ou pour progression de la maladie. On peut alors faire l'hypothèse qu'il y a eu 2 % de neutropénies fébriles non hospitalisées et 2 % de neutropénies fébriles hospitalisées qui se sont toutes terminées par des décès. Selon l'équation inscrite au-dessus, la probabilité d'avoir une neutropénie fébrile hospitalisée est de 0,01 par cycle et celle d'avoir une neutropénie fébrile non hospitalisées est identique.

- 16 % des patientes ont eu des arthralgies/myalgies de grade 3-4. La probabilité cumulée sur les 2 cycles $P_{(0,2)}$ d'avoir une arthralgie/myalgie est de 0,16. Pour obtenir la probabilité par cycle il convient d'utiliser l'équation suivante :

$$P = 1 - [1 - P_{(0,2)}]^{1/2}$$

$$P = 1 - [1 - 0,16]^{1/2} = 0,083 \text{ par cycle pour les 2 premiers cycles.}$$

- Donc la probabilité d'avoir une toxicité mineure est égale à $1-(0,01+0,01+0,083) = 0,90$ par cycle (pour le cycle 1 et le cycle 2).

2. Il n'y a pas eu d'EPD explicitement colligé dans l'étude soumise à la FDA. La probabilité d'être EPD est donc de 0. Mais 4 sujets sur 229 ont été jugés non évaluables ; en général la raison en est l'impossibilité de poursuivre jusqu'à au moins 2 cures de chimiothérapie. En général, les causes sont des sorties ou décès pour EPD ou pour toxicité. De plus, il a été noté que 4 % des 235 sujets ont eu une toxicité ou une mort prématurée. Nous proposons donc de poser comme hypothèse que 2 % des sujets ont eu une EPD ou de la tester lors de l'analyse de sensibilité.

3. Du fait de la convention adoptée pour les PD, la probabilité d'être PD au cycle 3 est de 0,24. Donc la probabilité d'être répondeur non confirmé lors du cycle 3 est de $1 - (0,24) = 0,76$.

4. Au cycle 3, les sujets qui étaient répondeurs non confirmés ont 2 possibilités : rester répondeurs non confirmés avec une probabilité dérivée de la médiane du Time to Progression (TTP) ou rechuter avec une probabilité complémentaire.

- La médiane du TTP de Taxol est égale à 4,2 mois (18 semaines ou 6 cycles). La médiane corrigée de 3 cycles (3 cycles), par la méthode DEALE donne une probabilité de rechuter pour les répondeurs non confirmés de 0,206 par cycle, à partir du cycle 3.

$$\mu = -\frac{1}{t} * \text{Log}(TTPm)$$

$$\mu = -\frac{1}{3} * \text{Log}(0,5) = \frac{1}{3} * 0,693 = 0,231 / \text{cycle}$$

$$\beta = 1 - e^{-\mu t} = 0,206 / \text{cycle}$$

- Donc la probabilité de poursuivre le traitement ou de rester répondeur non confirmé est de $1 - 0,206 = 0,794$.

5. Dans l'étude, 65 réponses confirmées ont été notées sur 225 patients évaluables. Nous ferons l'hypothèse que les réponses sont concentrées sur le cycle 4 (ou au début du cycle 5) et que la probabilité d'être répondeur corresponde aux "taux" de réponse retrouvé dans la littérature.

Au cycle 4, les sujets qui ont continué à recevoir Taxol ont 3 possibilités :

- ils rechutent avec une probabilité de 0,206 comme au cycle 3
- ils ont eu une réponse objective confirmée avec une probabilité de 0,289 pour Taxotere car 65 sujets sur 225 sont classés répondeurs dans l'essai
- ils ont eu une "stable disease" avec une probabilité de $1-(0,289+0,206) = 0,505$.

6. Au cycle 5, les sujets qui ont été déclarés répondeurs confirmés peuvent continuer à être répondeurs ou rechuter avec une probabilité dérivée de la durée de réponse. L'étude donne une durée médiane de réponse qui est de 8,2 mois (35 semaines ou 11,7 cycles). Or, la durée de réponse a été calculée à partir de la date du traitement (et non à partir de la date de la réponse), ceci nécessite un retrait de 15 semaines ou de 5 cycles de cette durée puisque par définition une réponse ne peut être obtenue qu'à la fin du quatrième cycle et donc le sujet ne pourra rechuter qu'au cycle suivant.

- Par la méthode DEALE, nous avons une probabilité constante de rechuter (pour les sujets ayant répondu dans un premier temps au traitement) qui est de 0,098 par cycle à partir du début du cycle 6.

$$\mu = -\frac{1}{t} * \text{Log} (Drm_t)$$

$$\mu = -\frac{1}{6,7} * \text{Log}(0,5) = -\frac{1}{6,7} * 0,693 = 0,103 / \text{cycle}$$

$$\beta = 1 - e^{-\mu t} = 0,098 / \text{cycle}$$

- Si la probabilité de rechuter est 0,098 par cycle à partir du cycle 6, alors la probabilité de rester répondeurs est de 0,902 par cycle.

7. L'étude donne une médiane de la stabilité de la maladie de 4,2 mois (18 semaines ou 6 cycles). Par la méthode DEALE, nous pouvons "calculer la probabilité de rechuter des SD et celle de rester SD dérivées à partir de cette durée. Donc à partir du cycle 6 les SD peuvent rester SD avec une probabilité de 0,891 ou rechuter avec une probabilité de 0,109.

$$\mu = -\frac{1}{t} * \text{Log} (DSD_m)$$

$$\mu = -\frac{1}{6} * \text{Log}(0,5) = -\frac{1}{6} * 0,693 = 0,116 / \text{cycle}$$

$$\beta = 1 - e^{-\mu t} = 0,109 / \text{cycle}$$

8. Il n'y a pas eu d'arrêt de traitement secondaire à une neuropathie périphérique pour Taxol.

9. Le rapport de l'ODAC donne la durée médiane de survie qui est de 11,7 mois (50 semaines ou 16,8 cycles). Dans la modélisation, les décédées proviennent toutes des sujets en PD. Donc, la modélisation doit essayer de trouver, par tâtonnement, une probabilité de décès des PD telle que la médiane de survie soit à 11,7 mois.

6. CALCUL DES PROBABILITES SPECIFIQUES DE NAVELBINE

L'étude publiée dans Annals of Oncology 5 : 423-426, 1994 relate l'expérience de l'équipe du Professeur Bonnetterre du Centre Oscar Lambret de Lille. Cette étude a inclus 100 sujets ayant un cancer de sein métastasé et traité par une deuxième ou une troisième ligne de chimiothérapie. La dose testée était de 30 mg/m² par cycle d'une semaine. Le nombre de sujets inclus, traités et évaluables était de 100.

1- Toxicité aiguë

- Il y a eu 0% de neutropénies fébriles non hospitalisées.
- 3 % des patientes ont eu des neutropénies fébriles hospitalisées. La probabilité cumulée sur les 2 cycles P_(0,2) d'avoir une neutropénie fébrile hospitalisée est de 0,015. Pour obtenir la probabilité par cycle il convient d'utiliser l'équation suivante :

$$P = 1 - [1 - P_{(0,2)}]^{1/2}$$

$$P = 1 - [1 - 0,03]^{1/2} = 0,015 \text{ par cycle pour les 2 premiers cycles.}$$

- Aucune patiente n'a eu d'arthralgie/myalgie de grade 3-4.
- Donc la probabilité d'avoir une toxicité mineure est égale à $1 - (0,015) = 0,985$ par cycle (pour le cycle 1 et le cycle 2).

2. Il n'y a pas eu d'EPD

3. Du fait de la convention adoptée pour les PD, la probabilité d'être PD au cycle 3 est de 0,37.

Donc la probabilité d'être répondeur non confirmé lors du cycle 3 est de $1 - (0,37) = 0,63$.

4. Au cycle 3, les sujets qui étaient répondeurs non confirmés ont 2 possibilités : rester répondeurs non confirmés avec une probabilité dérivée de la médiane du Time to Progression (TTP) ou rechuter avec une probabilité complémentaire.

- La médiane du TTP de Navelbine est égale à 3 mois (12,9 semaines ou 4,3 cycles). La médiane corrigée de 3 cycles (1,3 cycles), par la méthode DEALE donne une probabilité de rechuter pour les répondeurs non confirmés de 0,413 par cycle, à partir du cycle 3.

$$\mu = -\frac{1}{t} * \text{Log}(TTP_m)$$

$$\mu = -\frac{1}{2,3} * \text{Log}(0,5) = -\frac{1}{2,3} * 0,693 = 0,301/cycle$$

$$\beta = 1 - e^{-\mu t} = 0,413/cycle$$

- Donc la probabilité de poursuivre le traitement ou de rester répondeur non confirmé est de $1 - 0,413 = 0,587$.

5. Dans l'étude, 16 réponses confirmées ont été notées sur 100 patients évaluable. Nous ferons l'hypothèse que les réponses sont concentrées sur le cycle 4 (ou au début du cycle 5) et que la probabilité d'être répondeur corresponde au "taux" de réponse retrouvé dans la littérature.

Au cycle 4, les sujets qui ont continué à recevoir Taxotere ont 3 possibilités :

- ils rechutent avec une probabilité de 0,260 comme au cycle 3.
- ils ont eu une réponse objective confirmée avec une probabilité de 0,16 pour Taxotere car 16 sujets sur 100 sont classés répondeurs dans l'essai.
- ils ont eu une "stable disease" avec une probabilité de $1 - (0,413 + 0,16) = 0,427$.

6. Au cycle 5, les sujets qui ont été déclarés répondeurs confirmés peuvent continuer à être répondeur ou rechuter avec une probabilité dérivée de la durée de réponse. L'étude donne une durée médiane de réponse qui est de 5 mois (21,5 semaines ou 7,2 cycles). Or, la durée de réponse a été calculée à partir de la date du traitement (et non à partir de la date de la réponse), ceci nécessite un retrait de 15 semaines ou de 5 cycles de cette durée puisque par définition une réponse ne peut être obtenue qu'à la fin du quatrième cycle et donc le sujet ne pourra rechuter qu'au cycle suivant.

- Par la méthode DEALE, nous avons une probabilité constante de rechuter (pour les sujets ayant répondu dans un premier temps au traitement) qui est de 0,270 par cycle à partir du début du cycle 6.

$$\mu = -\frac{1}{t} * \text{Log} (Drm_t)$$

$$\mu = -\frac{1}{2,2} * \text{Log}(0,5) = \frac{1}{2,2} * 0,693 = 0,315 / \text{cycle}$$

$$\beta = 1 - e^{-\mu t} = 0,270 / \text{cycle}$$

- Si la probabilité de rechuter est 0,27 par cycle à partir du cycle 6, alors la probabilité de rester répondeurs est de 0,73 par cycle.

7. L'étude donne une durée médiane de survie chez les non répondeurs (la majorité) qui est de 79 semaines. Dans la modélisation, les décédées proviennent toutes des sujets en PD. Donc, la modélisation doit essayer de trouver, par tâtonnement, une probabilité de décès des PD telle que la médiane de survie soit à 79 semaines.

Tableau 4.4

Probabilités de transition portant sur les réponses utilisées dans le modèle

Etudes	Proba d'être PD au cycle 3	Proba de passer PD une fois qu'on est répondeur non confirmé, au cycle 4	Proba d'être répondeur au cycle 5	Proba d'être SD au cycle 5	Proba de rechuter une fois qu'on est répondeur, au cycle 6	Proba de rechuter une fois qu'on est SD, au cycle 6
Tax 221	0,100	0,138	0,548	0,314	0,086	0,138
Tax 237	0,120	-	0,680	-	-	-
Tax 267	0,114	0,171	0,571	0,258	0,159	0,171
Tax 233	0,333	0,257	0,545	0,198	0,159	0,257
Taxol ODAC	0,240	0,206	0,289	0,505	0,098	0,206
Navelbine	0,370	0,413	0,160	0,427	0,270	0,413

Tableau 4.5

Probabilités de transition portant sur les toxicités utilisées dans le modèle

Etudes	Proba d'avoir 1 neutropénie fébrile non hospitalisée	Proba d'avoir 1 neutropénie fébrile hospitalisée	Proba de décès par neutropénie fébrile	Proba d'avoir une myalgie arthralgie	Proba d'avoir 1 toxicité cutanée	Proba d'avoir 1 toxicité mineure	Proba d'avoir 1 neurop. périph.	Proba d'arrêt de ttt pour œdème	Proba de disparition de l'œdème une fois apparu
Tax 221	0,123	0,108	0,125	-	0,094	0,675	-	0,102	-
Tax 237	0,177	0,125	0	-	0,061	0,637	-	0,298	0,08
Taxol	0,010	0,01	0,01	0,083	-	0,897	0,07	-	-
Navelbine	0	0,015	0	0	0	0,985	-	-	-
Tax 267	0	0,235	0	-	0,061	0,704	-	0	-
Tax 233	0,173	0,203	0,067	-	0,076	0,452	-	0	-

ETUDES CONCERNANT TAXOTERE, TAXOL ET NAVELBINE : monochimiothérapie

Auteurs	Lieu	Année	Nbre de sujets inclus	Nombre de sujets éligibles	Nbre de patientes évaluables	Critères d'inclusion	Age médian (range)	Nbre de métas médiane (range)	Dominance des métas viscérales %	Doses (mg/m ²) du protocole	Durée perfusion	Délai entre les cures	Nbre de cycles/pat. Médiane (range)
Tax 221 European Multicenter Study <i>Ten Bokkel</i>	EORTC	1992-1993	39	32	31	Femmes ayant déjà eu une chimiothérapie (adjuvant ou curatif) pour CSM : 1 ^{ère} et 2 ^{ème} ligne	51 (30-73)	2(1->3)	83,9% *82%	100		3 semaines	5(1-13)
Tax 237 European Multicenter Study <i>Fumoleau</i>	EORTC Canada	1992	34	31	31	Pas de chimio 1 ^{ère} ligne avant • Chimio adjuvante : 11 • Pas chimio adjuvante : 22	51,5(29-65)	2(1->3)	79,40%	100	1 heure	3 semaines	5(1-10)
Taxol EORTC-Canada <i>ODAC</i>	EORTC Canada	1992	229		225	Femmes ayant déjà eu une chimiothérapie (adjuvant ou curatif) pour CSM : 1 ^{ère} et 2 ^{ème} ligne	50(25-75)		72%	175	3 heures	3 semaines	6(1-17)
Navelbine <i>Degardin</i>	Centre oscar Lambret	1992	100	100	100	Femmes ayant déjà eu au moins une chimiothérapie (avec Anthracycline) pour CSM : 2 ^{ème} ou 3 ^{ème} ligne	55(29-74)	2(1-6)		30	20 minutes	1 semaine	8(1-34)
Tax 267 USA Multicenter Study <i>Ravdin</i>		1992-1993	42	37	35	Femmes ayant déjà eu et étant résistante à une Anthracycline pour CSM : 1 ^{ère} et 2 ^{ème} et 3 ^{ème} ligne avec prémédication	53(29-79)	2(1->3)	66% *66%	100	1 heure	3 semaines	5(1-12)
Tax 233 USA Multicenter Study <i>Valero</i>	USA	1992-1993	41	33	33	Femmes ayant déjà eu et étant résistante à une Anthracycline pour CSM : 1 ^{ère} et 2 ^{ème} et 3 ^{ème} ligne avec prémédication	51(27-80)	3(1->3)	80%	100	1 heure	3 semaines	4(1-15)

TAXOTERE, TAXOL ET NAVELBINE en monochimiothérapie : Probabilités concernant les toxicités aiguës

Auteurs	Lieu	Neutropénies fébriles non hospitalisées	Proba d'avoir 1 neutropénies fébrile non hospitalisée	Neutropénies fébriles hospitalisées	Proba d'avoir 1 neutropénie fébrile hospitalisée	Décès par neutropénie fébrile	Myalgie/arthralgie	Proba d'avoir 1 myalgie arthralgie	Toxicités cutanées	Proba d'avoir 1 toxicité cutanée	Proba d'avoir 1 toxicité mineure
Tax 221 European Multicenter Study <i>Ten Bokkel</i>	EORTC	23 % (9/39)	0,123	21 % (8/39)	0,108	0,125	-	-	18 % (7/39)	0,094	0,675
Tax 237 European Multicenter Study <i>Fumoleau</i>	EORTC	32 %	0,177	24 %	0,125	0	-	-	12 %	0,061	0,637
Taxol EORTC- Canada <i>ODAC</i>	Canada	2 %	0,01	2 %	0,01	100 %	16 %	0,083	-	-	0,897
Navelbine <i>Degardin</i>	Centre Oscar Lambret	0	0	3 %	0,015	0	0	0	0	0	0,985
Tax 267 USA Multicenter Study <i>Ravdin</i>		0 %	0	0,41 (17/42)	0,235	0	-	-	0,12 (5/42)	0,061	0,704
Tax 233 USA Multicenter Study <i>Valero</i>		32 %	0,173	36 %	0,203	0,067	-	-	15 %	0,076	0,452

TAXOTERE, TAXOL ET NAVELBINE en monochimiothérapie : Probabilités concernant les toxicités cumulatives

Auteurs	Neuro. Périph.	Proba d'avoir 1 Neuro. Périph.	Nombre de patientes ayant arrêté le ttt à cause des œdèmes périphériques	Médiane de survenue d'œdèmes périphériques	Médiane d'arrêt de ttt pour œdème périphérique	Proba d'arrêt de ttt pour œdème périphérique à partir du cycle 4	Temps médian de disparition des œdèmes	Proba de disparition de l'œdème une fois apparu
Tax 221 European Multicenter Study <i>Ten Bokkel</i>	-	-	8/29=27,6%	4 cycles	8 cycles	0,102	Non connu	-
Tax 237 European Multicenter Study <i>Fumoleau</i>	-	-	17/26=65%	4 cycles	6 cycles	0,298	25 semaines	0,08
Taxol EORTC-Canada <i>ODAC</i>	7%	0,07	-	-	-	-	-	-
Navelbine <i>Degardin</i>	0	-	-	-	-	-	-	-
Tax 267 USA Multicenter Study <i>Ravdin</i>	6=14%	-	2/25=8%	4 cycles	Non atteint	0	inconnu	
Tax 233 USA Multicenter Study <i>Valero</i>	-	-	?	5 cycles	Non atteint	0	inconnu	

CHAPITRE V : LE CALCUL DES COÛTS

1. DEMARCHE ET PRINCIPES DE L'ANALYSE

1.1. Choix d'un point de vue

Tous les calculs seront faits en se limitant au point de vue du Régime Général de l'Assurance-Maladie, en laissant de côté la Mutualité Sociale Agricole et le Régime des Travailleurs Salariés, dont les règles d'indemnisation sont différentes. Pour évaluer le coût des biens et services médicaux, on ne prendra en compte que les dépenses reconnues et remboursées, ticket modérateur exclu. Dans le cas du cancer du sein, cette distinction est d'ailleurs de faible portée puisque les malades sont pris en charge à 100 % dans le cadre de l'Affection de Longue Durée Cancer. Les unités consommées seront valorisées, pour le médicament, sur la base des prix publics remboursés, et pour les actes, sur celle de la N.G.A.P. (Nomenclature Générale des Actes Professionnels). Les séjours d'hospitalisation seront évalués en fonction des tarifs des Groupes Homogènes de Malades. Seront exclus de l'analyse le coût des biens et services non médicaux (transport des familles, prestations médico-sociales non remboursées par la Sécurité Sociale), ainsi que les transferts (prestations en espèces) et les pertes de production.

1.2. Méthode de recueil des données

Une étude rétrospective a été mise sur pied. Elle avait pour objet de suivre pendant 18 mois des patientes atteintes de cancer du sein métastasé à partir du premier jour ou du premier séjour d'administration d'un traitement chimiothérapeutique de deuxième ligne suivant la date de découverte des métastases.

Seuls ont été pris en compte pour le décompte des "lignes" les traitements chimiothérapeutiques antérieurs ; les éventuelles hormonothérapies intercurrentes ne sont pas comptées comme des lignes de chimiothérapie.

Le recueil s'est effectué auprès de cinq établissements hospitaliers : trois établissements publics généraux (Centre Hospitalier de Versailles, Centre Hospitalier Intercommunal de Créteil, Centre Hospitalier des Gonnesses), et deux établissements spécialisés privés à but non lucratif (Centre Oscar Lambret à Lille, Centre René Huguenin à Saint-Cloud).

Des entretiens avec les chefs des départements d'informatique médicale et les médecins responsables de service ont permis d'identifier les dossiers répondant aux critères d'inclusion.

Le recueil s'est effectué sur site, sous contrôle des médecins responsables, sur dossier médical comprenant observation, comptes-rendus des examens radiologiques et biologiques, détail des protocoles employés, et correspondance. L'examen et le recueil des données ont été effectués par 4 médecins, par compulsion de tous les éléments du dossier disponibles sur la période considérée. Le recueil par des médecins s'imposait afin de garantir la qualité par la parfaite compréhension des observations, leur transcription homogène, et le maintien du secret médical. L'anonymisation a été assurée par une numérotation spécifique de chacun des dossiers.

FICHE DE RECUEIL

N° identification patient

Séjour N°

Date début:

Date fin :

EVENEMENT INTERCURRENTS : (lieu de vie ; incidents et accidents liés au traitement et/ou maladie ; hospitalisations dans autres établissements avec diagnostics et actes probables et/ou mentionnés réalisés, dates de ces séjours et lieu) :

TYPE SEJOUR ACTUEL: (bilan évolutif, séance de chimio ou de radiothérapie, etc. ..)

GHM : Diagnostics: - Principal :
- Associés :

Actes : - Classants :
- Non-classants :

EVOLUTION MALADIE /MARKOV :

Bilan évolutif par rapport au précédent séjour : (régression, stabilité, progression -Concernant l'évolution tumorale, préciser le type d'examen effectué -NB : Bien veiller à relever la confirmation ou la non confirmation du type d'évolution lors du séjour suivant)

- Volume de la tumeur initiale :
- Volume des métastases déjà connues :
- Nouveaux sièges : (localisations)
- Etat général : (amélioration, stabilité, aggravation)

TRAITEMENTS : (comprend le per-hospitalier strict et les éventuels traitements prescrits à la sortie jusqu'à date de début de séjour suivant)

- Chimio : - préciser ligne de traitement : N° du cycle/séance dans la cure :
* produits, doses, durée
** Traitements associés (prévention des effets II)
- Facteurs de croissance hématopoïétiques : produit, doses, durée
- Produits et dérivés sanguins: type, quantité.:
- Hors chimio : produit, doses, et durée de prescription (y compris traitement de sortie) avec motif probable de prescription

COMPLICATION LIEE AU TRAITEMENT DURANT LE SEJOUR :

(Type et conséquences thérapeutiques et/ ou diagnostiques y compris séjours motivés spécifiquement par une complication)

aiguë mineure :

aiguë majeure :

Cumulative :

SORTIE DE PROTOCOLE :

Date:

Motif:

SORTIE :

- lieu de destination: (domicile, autre établissement, préciser le type : court/moyen/long séjour, HAD, et le motif)
- moyen de transport :

Tout dossier insuffisamment documenté ou laissant un doute sur le début effectif de la deuxième ligne a été éliminé. Ont été également exclus les dossiers faisant état de la survenue d'un deuxième cancer d'origine métastatique ou non. Le recueil a fourni un dossier synthétique qui reproduit fidèlement le dossier médical en suivant l'ordre chronologique des événements. (voir “ fiche de recueil ” ci-avant).

Cette fiche comptabilise par dates ou intervalles de dates tous les événements synchrones.

Une fois cette histoire de la maladie reconstituée, les événements médicaux ont été transcrits en groupes d'événements valorisables.

Au total, une base de 153 dossiers a été constituée.

1.3. Horizon temporel

Les données de dates retenues ont été :

- la date de naissance
- la date de décès, ou de perte de vue -le JO de début de traitement -la date de fin de 6^{ème} cycle
- la date de début de 7^{ème} cycle
- la date de progression de la maladie

2. DECOMPTE ET CLASSEMENT DES ACTES EN EVENEMENT TYPES

La conversion de l'information contenue dans chaque dossier en données médico-économiques obéit à une double nécessité. Il convient, en premier lieu, de regrouper les actes médicaux en séquence de soins que nous qualifions d'événements types, et, d'autre part, de les classer en fonction de l'origine médicale de leur survenue: traitements eux-mêmes, complications liées au traitement et complications liées à la maladie.

La combinaison de ces catégories mutuellement exclusives en fonction de l'évolution de la réponse et de l'apparition ou non de toxicités permettra après valorisation de calculer le coût de la prise en charge des maladies pour tous les états de santé du modèle.

2.1. Définition

Tout acte ou diagnostic relevé dans le dossier a été reclassé en fonction du lieu de prise en charge en événements-types. A l'hôpital, l'événement type caractérise un séjour avec son diagnostic et ses actes. En ville, il permet de codifier l'activité médicale en fonction de sa nature: consultations, visites, etc.

2.2. Conventions

Les données qui font l'objet d'un regroupement dans le cadre d'un séjour hospitalier ne peuvent être dissociées en événements élémentaires. Par contre, tous les examens effectués en ville sont comptabilisés un à un selon leur type. Par exemple, si un bilan est effectué en hôpital de jour, le séjour correspondant est classé “ bilan ambulatoire ” et décompté en tant que tel. Par contre, lorsqu'il est fait en ville, on comptera une numération sanguine (NFS), un bilan hépatique, un bilan iono/urée – creat/protides, une recherche de marqueurs tumoraux, une radio thorax, un scanner cérébral.

Les examens biologiques ou radiologiques et les consultations effectuées en externe dans l'établissement de prise en charge en externe sont relevés et comptabilisés individuellement. Les cas ambigus dans lesquels il était difficile de savoir s'il s'agissait d'une hospitalisation de jour ou d'un examen effectué en externe ont été discutés avec les médecins responsables.

Certains actes ambulatoires ont été comptabilisés sur protocole. Par exemple, la mention de la survenue d'une broncho-pneumopathie fébrile à l'inter-cure avec mention d'un traitement antibiotique nous a amené à comptabiliser une consultation de médecins généralistes. On a admis par ailleurs que les examens explicitement prescrits sur l'ordonnance de sortie avaient effectivement été réalisés dès lors que l'on a trouvé le résultat d'au moins l'un d'entre eux dans le dossier du malade.

Pour les séjours hospitaliers, nous avons appliqué la logique du codage adopté pour les RSS (Résumé de Sortie Standardisé). Le diagnostic principal retenu est celui qui a le poids économique le plus lourd. Les bilans évolutifs en hospitalisation de jour ou en hospitalisation classique ont été systématiquement comptabilisés, même lorsqu'ils étaient effectués après la fin de la chimiothérapie de seconde ligne. Si le bilan montre une progression de la maladie sous traitement, cela conduit en toute logique à l'interrompre; le cycle suivant n'ayant pas lieu, le bilan est postérieur à la date effective de la dernière cure. Mais, à notre avis, il doit être décompté puisqu'il participe pleinement à la surveillance du traitement.

2.3. Regroupement des événements types

Les événements-types ont été regroupés en 6 catégories mutuellement exclusives, en fonction du motif médical du traitement: le traitement et sa surveillance, les complications liées au traitement, les complications liées à la maladie, le suivi après arrêt de la chimiothérapie, les soins palliatifs de fin de vie, les progressions précoces.

- EVENEMENTS-TYPES DU TRAITEMENT ET DE SA SURVEILLANCE

- *Evénements hospitaliers*

- * les chimiothérapies effectuées en hospitalisation
- * les séances de chimiothérapie effectuées en ambulatoire
- * les bilans évolutifs du cancer et/ou de surveillance effectués en hospitalisation
- * les bilans évolutifs du cancer et/ou de surveillance effectués en ambulatoire
- * les poses de chambres de perfusion sous-cutanées de type port A Cath®, en hospitalisation
- * les poses de chambres de perfusion sous-cutanées de type port A Cath®, en ambulatoire
- * les séances de radiothérapie effectuées en hospitalisation
- * les séances de radiothérapie effectuées en ambulatoire

- *Evénements non hospitaliers*

- * les consultations spécialisées
- * les radiographies de thorax
- * les mammographies
- * les radiographies du squelette axial
- * les échographies hépatiques
- * les examens tomodensitométriques cérébraux
- * les examens tomodensitométriques thoraciques
- * les examens tomodensitométriques abdominaux

- * les scintigraphies osseuses
- * les numérations/formules sanguines
- * les bilans de type ionogramme, étude de la fonction rénale, protides,
- * les bilans biologiques hépatiques
- * les marqueurs tumoraux (ACE et/ou CA ~5-3)
- * les actes infirmiers effectués à domicile
- * les transports par véhicule non personnel (VSL)

- EVENEMENTS- TYPES DES COMPLICATIONS DU TRAITEMENT

Les événements sont repérés par des sous-populations mutuellement exclusives identifiées en fonction de la sévérité et de la nature des toxicités qui les frappent: toxicité aiguë mineure ou majeure.

a) Toxicité aiguë majeure, avec sous-fragmentation en :

ART: articulaire
 SKR : skin réaction / toxicité cutanée
 DIG : troubles digestifs hospitalisés
 T A: neutropénie fébrile non hospitalisée
 TNT : neutropénie fébrile hospitalisée

- *Evénements hospitaliers*

- * séjour en hôpital de jour avec report de la séance de chimiothérapie pour leuconéutropénie
- * septicémies ou syndrome infectieux général équivalent avec hospitalisation
- * sub-occlusion avec hospitalisation

- *Evénements non hospitaliers*

- * consultations spécialisées * consultations généralistes
- * numérations/formules sanguines
- * actes infirmiers effectués à domicile
 - transports par véhicule non personnel (VSL)
 -

b) Toxicité aiguë mineure : Tm : Toutes toxicités autres que les toxicité majeures

- *Evénements hospitaliers*

- * séjour en hôpital de jour avec report de la séance de chimiothérapie pour leuconéutropénie
- * thrombopénies hospitalisées

- *Evénements non hospitaliers*

- * coût des consultations spécialisées
- * coût des consultations généralistes
- * coût des numérations/formules sanguines
- * coût des bilans biologiques hépatiques
- * coût des transports par véhicule non personnel (VSL)

Il n'a pas été relevé dans l'échantillon de toxicité cumulative de type "redème des membres inférieurs" ou de type "neurologique" attribuable au traitement de deuxième ligne.

- EVENEMENTS TYPES DES COMPLICATIONS EVOLUTIVES DU CANCER

- *Evénements hospitaliers*

- * hospitalisation pour "soins terminaux"
- * hospitalisation pour adaptation de soins palliatifs
- * séjours ambulatoires pour administration de substances à visée palliative
- * séance de radiothérapie à visée antalgique
- * hospitalisation pour radiothérapie à visée antalgique
- * hospitalisation pour fracture du col du fémur traité par prothèse totale de hanche
- * hospitalisation pour fracture du col du fémur traité par clou-plaque ou enclouage
- * hospitalisation pour ostéosynthèse d'une fracture de l'humérus
- * fracture du col du fémur avec traitement orthopédique simple
- * hospitalisation pour fracture pathologique avec traitement orthopédique simple, quel que soit le siège, sauf col du fémur
- * talcage de plèvre sous thoracoscopie
- * embolie pulmonaire
- * ponction de plèvre effectuée en ambulatoire
- * métastases cérébrales avec manifestations cliniques
- * compressions médullaires d'origine métastatique
- * ponction d'ascite effectuée en ambulatoire

- *Evénements non hospitaliers*

- * les consultations spécialisées
- * les consultations généralistes
- * les radiographies de thorax
- * les mammographies
- * les radiographies du squelette axial
- * les échographies hépatiques
- * les examens tomodensitométriques cérébraux
- * les examens tomodensitométriques thoraciques
- * les examens tomodensitométriques abdominaux
- * les scintigraphies osseuses
- * les numérations/formules sanguines
- * les bilans de type ionogramme, étude de la fonction rénale, protides,
- * les bilans biologiques hépatiques
- * les marqueurs tumoraux (ACE et/ou CA 15-3)
- * les actes infirmiers effectués à domicile
- * les transports par véhicule non personnel (VSL)

Trois fichiers supplémentaires de structure analogue ont été constitués pour des études spécifiques :

- Etude des suivis après arrêt de la deuxième ligne pour les patients en type de réponse PR/SD jusqu'à reprise d'une 3^{ème} ligne de chimiothérapie (20 dossiers obtenus par tirage au hasard) comportant entre autres une éventuelle ligne d'hormonothérapie.
- Etude des "fins de vie" : comportant 20 dossiers tirés au hasard en comptabilisant tous les

événements compris entre l'arrêt de tout traitement chimiothérapique et le décès.

Etude spécifique de contrôle sur 20 patients répondeurs ou stables en 5^{ème} et 6^{ème} cycle, afin de comparer les coûts estimés, obtenus par sommation des coûts moyens par motifs de traitement {coûts du traitement + coût des complications mineures + coût des complications de la maladie} observés sur la totalité de la base et recalculés en coûts par patient et par cycle, et les coûts effectivement relevés par type de réponse en décomptant et en valorisant les actes réalisés sur ces 20 malades pendant 2 cycles.

- LES EVENEMENTS TYPES APRES ARRET DE LA CHIMIOETHERAPIE

- *Evénements hospitaliers*

- * les bilans évolutifs du cancer et/ou de surveillance effectués en hospitalisation
- * les bilans évolutifs du cancer et/ou de surveillance effectués en ambulatoire

- *Evénements non hospitaliers*

- * les consultations spécialisées
- * les radiographies de thorax
- * les mammographies
- * les radiographies du squelette axial
- * les échographies hépatiques
- * les examens tomodensitométriques cérébraux
- * les examens tomodensitométriques thoraciques
- * les scintigraphies osseuses
- * les numérations/formules sanguines
- * les bilans de type ionogramme, étude de la fonction rénale, protides,
- * les bilans biologiques hépatiques
- * les marqueurs tumoraux (ACE et/ou CA 15-3)
- * les transports par véhicule non personnel (VSL)

- LES EVENEMENTS TYPES DES FINS DE VIE

Ont été calculés sur la base d'une saisie particulière intégrant les événements séparant l'arrêt de la dernière ligne de chimiothérapie, et le décès, nécessitant la prise en compte éventuelle de deux champs d'événements, excluant les champs inhérents au "traitement" :

- *Evénements hospitaliers*

- * hospitalisation pour "soins terminaux"
- * les bilans évolutifs du cancer et/ou de surveillance effectués en hospitalisation
- * les bilans évolutifs du cancer et/ou de surveillance effectués en ambulatoire
- * séance de radiothérapie à visée antalgique
- * hospitalisation pour radiothérapie à visée antalgique
- * hospitalisation pour ostéosynthèse d'une fracture de l'humérus
- * fracture du col du fémur avec traitement par prothèse
- * talcage de plèvre sous thoracoscopie
- * ponction de plèvre effectuée en ambulatoire
- * hospitalisation pour fracture pathologique

- *Evénements non hospitaliers*

- * les consultations spécialisées
- * les radiographies de thorax
- * les radiographies du squelette axial
- * les échographies hépatiques
- * les examens tomodensitométriques cérébraux
- * les examens tomodensitométriques thoraciques
- * les scintigraphies osseuses
- * les numérations/formules sanguines
- * les bilans de type ionogramme, étude de la fonction rénale, protides,
- * les bilans biologiques hépatiques
- * les actes infirmiers effectués à domicile
- * les transports par véhicule non personnel (VSL)

- EVENEMENTS TYPES DES PROGRESSIONS PRECOCES :

Dans ce cas, les trois champs de saisie d'événements ont été pris en compte dans le calcul incluant la chimiothérapie (rapidement interrompue, ses complications éventuelles, et les complications de la maladie, incluant le décès).

- *Evénements hospitaliers*

- * les chimiothérapies effectuées en hospitalisation
- * les séances de chimiothérapie effectuées en ambulatoire
- * les bilans évolutifs du cancer et/ou de surveillance effectués en hospitalisation
- * les bilans évolutifs du cancer et/ou de surveillance effectués en ambulatoire
- * les poses de chambres de perfusion sous-cutanées de type port A Cath®, en ambulatoire
- * transfusion de sang pour anémie en ambulatoire
- * séjour en hôpital de jour avec report de la séance de chimiothérapie pour leucopénie
- * septicémies ou syndrome infectieux général équivalent avec hospitalisation
- * hospitalisation pour "soins terminaux"
- * ponction d'ascite effectuée en ambulatoire

- *Evénements non hospitaliers*

- * les numérations/formules sanguines
- * les transports par véhicule non personnel (VSL)

3. TRADUCTION DES EVENEMENTS TYPES EN UNITES MEDICO-TARIFAIRES

L'étape suivante consiste d'une part à créer une application de l'ensemble des événements- types vers des catégories médico-tarifaires valorisables, et d'autre part à dénombrer le nombre d'entrées dans chacune d'entre-elles.

- ***Pour les coûts hospitaliers***, nous avons utilisé la nomenclature des Groupes Homogènes de Malades en utilisant la version 1.0 des algorithmes de groupage. Nous avons groupé chaque séjour dans le G.H.M. lui correspondant.

- 593 : "Chimiothérapie et surveillance" : regroupe les hospitalisations pour chimiothérapie.
- 681 : "Séance de chimiothérapie" : séances de chimiothérapie effectuées en ambulatoire.
- 592 : "Radiothérapie et surveillance" : séances de radiothérapies effectuées en hospitalisation à visée palliative ou curative.
- 682 : "Séance de radiothérapie" .séances de radiothérapie effectuées en ambulatoire à visée palliative ou curative.
- 388 : "Tumeur maligne des seins, âge > 69 et/ou CMA" : comprend les hospitalisations pour bilan évolutif, les poses de chambres de perfusion implantables effectuées en hospitalisation, les hospitalisations pour adaptation de traitement antalgique, les hospitalisations pour soins palliatif terminaux.
- 809 : " Ambulatoire sans acte opératoire des Tumeurs malignes" : comprend les bilans évolutifs effectués en ambulatoire, les poses de chambres de perfusion implantables, les séances d'administration de substances à visée palliatives.
- 571 : "Anémies" : comprend les hospitalisations pour transfusion lors des anémies ou les hospitalisations pour aplasie médullaires.
- 573 : "Thrombopénies" : comprend les hospitalisations pour thrombopénies accompagnées ou non de transfusion plaquettaires.
- 816 : " Ambulatoire sans acte opératoire des affections des organes hématopoïétiques et de la moelle" : comprend les hospitalisation ambulatoires conduisant à un report d'une séance de chimiothérapie prévue pour leucopénie, les neutropénies fébriles ne conduisant pas à une hospitalisation classique, les transfusions de tous types effectuées en ambulatoire.
- 604 : "Septicémie" : comprend les hospitalisations pour septicémies et les leuconeutropénies avec syndrome infectieux.
- 213 : "Colectomie": comprend les hospitalisations pour résection coliques motivées par une occlusion attribuée à des lésions pariétales induite par les traitements chimiothérapeutiques.
- 254 : "Occlusions intestinales": comprend les syndromes occlusifs attribués à un effet secondaire du traitement chimiothérapeutique conduisant à une hospitalisation.
- 806 : " Ambulatoire sans acte opératoire des affections du tube digestif" .comprend essentiellement les ponctions d'ascite effectuées en ambulatoire.
- 295 : "Chirurgie majeure des articulations" : comprend les interventions de pose de prothèse totale de hanche sur fracture ou préventivement à une fracture.
- 296 : "Chirurgie membre inférieur autre que la chirurgie majeure" : comprend les traitements de fracture du col fémoral ou de prévention de celles-ci par mise en place de matériel de type clou-plaque ou enclouage centro-médullaire.

304 : "Chirurgie membre supérieur" : comprend les hospitalisations pour ostéosynthèse sur fracture des membres supérieurs.

336: "Fractures du col du fémur": comprend les fractures du col du fémur, y compris d'origine métastatique, non traitées par voie chirurgicale sanglante.

339 : "Fractures pathologiques" : comprend les hospitalisations pour fracture sur foyer métastatique ne bénéficiant pas d'un traitement sanglant et ne comprend pas les fractures du col du fémur.

343 : "Compressions médullaires d'origine métastatique" : comprend les hospitalisations pour manifestations liées à des compressions médullaires reliées à l'expansion de lésions métastatiques.

114 : "Chirurgie non majeure du thorax" : comprend les talcages de plèvre effectués sous contrôle thoracoscopique.

118 : "Embolies pulmonaires" : comprend les hospitalisations pour embolie pulmonaire.

804 : " Ambulatoire sans acte opératoire des affections de l'appareil respiratoire" : comprend les ponctions pleurales effectuées en ambulatoire.

14 : "Métastases cérébrales" : comprend les hospitalisations pour manifestations neurologiques dues au développement de métastases cérébrales.

- *Les catégories médico-tarifaires non hospitalières* correspondent aux événements médicaux suivants :

- * les consultations spécialisées
- * les consultations généralistes
- * les radiographies de thorax
- * les mammographies
- * les radiographies du squelette axial
- * les échographies hépatiques
- * les examens tomodensitométriques cérébraux
- * les examens tomodensitométriques thoraciques
- * les examens tomodensitométriques abdominaux
- * les scintigraphies osseuses
- * les numérations/formules sanguines
- * les bilans de type ionogramme, étude de la fonction rénale, protides,
- * les bilans biologiques hépatiques
- * les marqueurs tumoraux (ACE et/ou CA 15-3)
- * les actes infirmiers effectués à domicile
- * les transports par véhicule non personnel (VSL)

On obtient un pool de 39 événements médico-tarifaires, dont 16 non hospitaliers et 23 hospitaliers.

Pour chaque patient ont été ainsi relevés les volumes correspondants des 87 événements médicaux sur la période de la chimiothérapie de deuxième ligne.

4. VALORISATION DES UNITES MEDICO-TARIFAIRES

Les dossiers décrivent des prises en charge allant de 1990 à 1993. Nous avons adopté les prix de 1993 afin d'homogénéiser les coûts.

4.1. Valorisation des unités médico-tarifaires ambulatoires

Pour ce type de coûts, nous nous sommes basés sur des prix de facturation conventionnels utilisés par les prestataires de soins vis-à-vis des tutelles.

La Nomenclature Générale des Actes Professionnels (NGAP) décrit tous les actes médicaux, paramédicaux, diagnostics et thérapeutiques affectés d'un poids de facturation par des lettres- clés :

- C : pour les consultations généralistes
- CS: pour les consultations effectuées par des spécialistes
- K et KC : pour des actes de chirurgie ou assimilés
- AMI : pour les actes effectués par des infirmières
- Z : pour des actes de radiologie
- B : pour les actes de biologie

Un volume est attribué à chaque acte.

RIX UNITAIRES DES LETTRES-CLES (Données CNAM) :

C	: 100 F
CS	: 140F
K	: 12,40 F
KC	: 13,50F
Z	: 10,35F
B	: 1,76 F
AMI	: 15,50 F

Les valeurs de chaque lettre-clé sont nationales. Elles sont fixées conventionnellement entre les tutelles et les prestataires de soins et font l'objet de révisions périodiques.

RIX UNITAIRES DES EXAMENS RADIOLOGIQUES

Cf. 3^{ème} partie, titre I de la NGAP, article 1 (dispositions générales)

* radiographies de thorax (NGAP-3-I-II-4 & 3-1-111-2) : radiographie de thorax avec deux profils :

volume : Z 12 + (2 x 1,6)

Prix : 140,76 F

* mammographies (NGAP-3-1-111-6)

volume : en prenant 3 mammographies unilatérales pour 2 bilatérales Z27

Prix : 279,45 F

* radiographies du squelette axial (NGAP-3-I-II-5)

volume : trois segments + deux incidences complémentaires + 2 films Z 82,20

Prix : 912,87 F

* échographies hépatiques (NGAP-2-XV-5-1)

volume: K 30

Prix : 310,5 F

* examens tomodensitométriques (NGAP-3-I-ANNEXES I, II, III, III bis)

Prix identiques pour chaque partie anatomique étudiée ou plusieurs parties étudiées :

volume: honoraires médecins: Z 19 (acte) + K 5 (injection produit contraste)

forfait technique : FT 653 F (moyenne arithmétique des 6 forfaits diminuée de 5 % d'examens en forfait réduit)

produit de contraste vasculaire : 33,65 francs (moyenne de cinq produits d'opacification figurant dans le dictionnaire VIDAL 1993)

Prix total : 948,65 F

* scintigraphies osseuses (NGAP-3-III-Section I)

volume : Z 70

Prix : 724,50 F

PRIX UNITAIRE DES EXAMENS BIOLOGIQUES

NGAP - Nomenclature des actes de biologie médicale, chapitre 5

* numérations/formules sanguines

volume : B 30

Prix: 76,05 F

* bilans biologiques

volume : 58 {40 (iono) + 10 (urée/créat) + 8 (protides totaux)}

Prix : 125,33 F

* bilans biologiques hépatiques

volume : 90 {70 (gamma GT+Phosph. alc.+SGOT/SGPT) + 20 (bilirubine)}

Prix: 181,65 F

* marqueurs tumoraux

volume : 170 {100 (CA 15-3) + 70 (ACE)}

Prix : 322,45 F

* actes infirmiers effectués à domicile (NGAP-2-XVI-II)

volume : 15 (pose et surveillance d'une perfusion IV continue à domicile)

Prix : 232,5 F

* transports par véhicule non personnel

prix des Véhicules Sanitaires Légers (VSL) forfait de prise en charge : 72 F

Forfait kilométrique : 4,75 F / km

Prix : pour 2 X 10 km avec 2 prises en charge 239 F

4.2. Valorisation des unités médico-tarifaires hospitalières

Elle a été réalisée en référence à la Nomenclature des Groupes Homogènes de Malades, version 1.0.

4.2.1. Rappels sur les GHM

La détermination de coûts de prise en charge des patients atteints de cancer du sein métastaté peut être réalisée sur la base des données médico-économiques informatisées du type de celles utilisées dans le cadre du Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information, auprès des Départements d'Informatique Médicale des établissements concernés. Le PMSI est actuellement généralisé dans le secteur public pour les hôpitaux de plus de 100 lits, et est en phase d'expérimentation dans le secteur privé sur 84 établissements nationaux et 55 établissements de la région du Languedoc-Roussillon.

Origines du PMSI et principes de construction des GHM :

Le PMSI est une traduction du système des Diagnosis Related Groups conçu par le Professeur Fetter et son équipe actuellement utilisés comme base de tarification dans la plupart des établissements hospitaliers aux Etats-Unis .

La conception du système des D.R.G. remonte aux années 1974 sous l'impulsion de travaux commandités par l'Administration de la Santé de l'Etat du Connecticut visant à l'élaboration d'un outil d'analyse des coûts hospitaliers, de planification, et d'audit sur l'utilisation des ressources et de la qualité des soins. Leur principe de construction repose dès l'origine sur le besoin de développer un indicateur médico-économique susceptible de prévoir les besoins sanitaires régionaux. L'objectif est de discerner au sein des patients hospitalisés en court séjour des groupes dont la caractéristique est d'être proche sur le plan clinique ainsi que sur le plan des ressources hospitalières consommées lors de leur prise en charge.

Le raisonnement procède donc plus d'une étude de groupes homogènes de "séjours iso- ressources" que de groupes homogènes de "malades". Le matériau fondamental d'une telle étude est l'Uniform Hospital Discharge Data Set (U.H.D.D.S.) -l'équivalent du Résumé de Sortie Standardisé français (R.S.S.)- élaboré pour chaque séjour d'un patient et renfermant toutes les données d'âge, de sexe, de mode d'entrée et de sortie, les diagnostics et les principaux actes chirurgicaux ou exploratoires effectués.

La méthodologie est une construction par analyse statistique visant à obtenir une variance intra-groupe la plus faible possible contemporaine de la variance inter-groupe la plus grande. Cette variance se juge sur une variable dite "dépendante" qui est la durée de séjour (LOS = length of stay) des patients dans l'établissement. Ce choix repose sur le fait que son recueil est aisé et qu'il a été montré comme le meilleur indicateur, à un niveau agrégé, de la consommation de ressources par recoupement avec les données économiques obtenues par la comptabilité analytique déjà en place. La méthodologie statistique employée est très proche du Automated Interaction Detector décrite dans les travaux de Sonquist et Morgan (in *The detection of interaction effects*- Ann Arbor Institute for Social Research- University of Michigan). Un programme statistique teste alors des variables dites "indépendantes" (diagnostic principal, diagnostics secondaires, actes. ..), sélectionnant celles qui ont le plus fort pouvoir explicatif sur la variable dépendante, s'arrêtant lorsque le gain de variance expliquée est inférieur à 1 % et/ou les effectifs du groupe obtenu trop faibles.

On obtient ainsi plusieurs niveaux de fragmentation :

- Le diagnostic principal permet de classer le séjour au sein d'une Catégorie Majeure de Diagnostic (CMD).
- La première partition à l'intérieure d'une CMD repose sur l'existence ou non d'une intervention chirurgicale permettant de distinguer des D.R.G. "médicaux" ou "chirurgicaux".
- Une partition plus fine est obtenue à partir des actes réalisés sur le patient, des diagnostics secondaires (comorbidités ou complications), de l'âge et du sexe.

Les principes généraux de l'utilisation des bases de données PMSI reposent sur une étude rétrospective des dossiers décrivant des séjours entrant dans le cadre de l'étude.

Le principe du PMSI est de décrire exhaustivement l'activité médico-chirurgicale d'un établissement en fonction d'une échelle d'indicateurs médico-économiques que sont l'ensemble des G.H.M. (Groupes Homogènes de Malades). A chaque séjour correspond un G.H.M. et un seul. Le G.H.M. est non seulement le reflet de la réalité médicale du séjour mais aussi de l'ensemble des ressources mises en œuvre au cours de ce séjour. Les ressources s'entendent comme celles aussi bien nécessaires à l'établissement d'un ou plusieurs diagnostics -dont un et un seul sera considéré comme le diagnostic "principal"-, qu'aux mesures thérapeutiques prises relativement au diagnostic "principal", ainsi que vis-à-vis des complications éventuelles survenues en cours de séjour liées aux "actes" au sens large, c'est-à-dire actes chirurgicaux comme médicaux, aussi bien qu'aux comorbidités, facteurs de risque et antécédents associés ayant eu une influence sur la consommation de ressources.

RSS

Le G.H.M. est donc un excellent indicateur au niveau agrégé de la consommation de ressources mises en jeu à l'occasion d'un type de séjour donné d'un patient donné. De surcroît, il est possible de "désagréger" l'indicateur G.H.M. par un retour au niveau des éléments constitutifs du Résumé Standardisé de Sortie afin d'affiner l'information.

Le RSS se compose de deux parties principales :

- Une partie regroupant les diagnostics se décomposant en un diagnostic principal et un seul, suivi de n diagnostics associés qui recouvrent aussi bien les complications liées aux soins au sens large, que les comorbidités associées, les facteurs de risques et les antécédents.
- L'autre partie regroupant les n actes effectués au cours du séjour.

Les données du RSS sont codées sous forme alpha numérique et/ou numérique en vertu de libellés déterminés, d'une part par la Classification Internationale des Maladies, 9^{ème} révision (CIM-9), éditée par l'Organisation Mondiale de la Santé, pour le codage des diagnostics, d'autre part, par le Catalogue Des Actes Médicaux (CDAM) édité par le Ministère des Affaires Sociales et de l'Intégration, pour le codage des actes (Bulletins Officiels n° 85/9 bis, 87/21 bis, 90/7 bis, 91/5 bis). Les algorithmes de groupage décrivant les correspondances (RSS \Rightarrow GHM) sont données par le Manuel des Groupes Homogènes de Malades, Version 1 (BO N° 92-9 bis, vol. 1 & 2). En pratique les RSS sont groupés automatiquement par un logiciel groupeur après saisie des codes du RSS.

4.2.2. *Coût parGHM*

Le classement de l'activité court-séjour des établissements hospitaliers publics, PSPH, et privés en Groupes Homogènes de Malades (G.H.M.) sur la base des Résumés Standardisés de Sortie (R.S.S.), permet une recherche ciblée des dossiers concernés. Des expérimentations actuelles menées d'une part dans 54 établissements publics sur la base d'une comptabilité analytique et, d'autre part, dans le secteur privé, sur 84 établissements, par le recueil des prix de facturation, conduisent à la possibilité d'attribuer un coût effectif à chaque type de prise en charge.

En effet, connaissant le séjour donné d'un patient donné, il est aisé de reconstituer le chaînage des actes et traitements effectués au cours de ce séjour relativement à la (ou les) pathologie(s) décrites pour ce patient.

En ce qui concerne les établissements publics, une comptabilité analytique tenant compte des coûts réels est chargée de permettre d'établir la correspondance coût / GHM pour tous les GHM de la nomenclature. Les GHM étant par définition homogènes *selon une distribution statistique*, le coût par GHM s'obtient par le biais d'une moyenne géométrique effectuée sur toutes les variables de coût relevées pour tous les séjours décrits dans un GHM donné.

La valorisation des événements-types a été effectuée sur la base d'une échelle de coûts par GHM établie en 1993 sur la base d'une étude de 449 000 séjours et séances recueillis dans 22 établissements publics (2 CHU, 14 CH, 3 PSPH, 3 CRLCC). Le calcul des coûts s'effectue selon la méthode de comptabilité analytique telle qu'elle est définie dans les B.O (Bulletins Officiels) :

88-14 Bis
85-15 Bis
85-26 Bis
91-8 Bis
87-9 Bis

Valorisation des G.H.M. hospitaliers :

Les coûts présentés ci-dessous datent de l'année 1993.

593 : "Chimiothérapie et surveillance"
Prix : 14 656 F

592 : "Radiothérapie et surveillance "
Prix : 19 644 F

388 : "Tumeur maligne des seins, âge > 69 et/ou CMA" :
Prix : 21 284 F

571 : " Anémies"
Prix : 19 703 F

573 : "Thrombopénies"
Prix : 21 034 F

604 : "Septicémie"
Prix : 31 380 F

213 : "Colectomie"
Prix : 66 081 F

254 : "Occlusions intestinales"
Prix : 20 145 F

295 : "Chirurgie majeure des articulations"
Prix : 47 709 F

296 : "Chirurgie membre inférieur autre que la chirurgie majeure"
Prix : 37 605 F

304 : "Chirurgie membre supérieur"
Prix : 32 123 F

336 : "Fractures du col du fémur"
Prix : 20 435 F

339 : "Fractures pathologiques"
Prix : 24 667 F

343 : "Compressions médullaires d'origine métastatiques"
Prix : 12 644 F

114 : "Chirurgie non majeure du thorax"
Prix : 63 683 F

118 : "Embolies pulmonaires"
Prix : 32 221 F

14 : "Métastases cérébrales"
Prix : 26 129 F

- 681 : "Séance de chimiothérapie" (GHM hospi : 388)
 Prix : 2 684 F
- 682 : "Séance de radiothérapie" (GHM hospi : 593)
 Prix : 957 F
- 809: "Ambulatoire sans acte opératoire des tumeurs malignes" (GHM ho spi : 388)
 Prix : 3 663 F
- 816 : "Ambulatoire sans acte opératoire des affections des organes hématopoïétiques et de la moelle"
 (GHM hospi : 574)
 Prix : 3 229 F
- 806 : " Ambulatoire sans acte opératoire des affections du tube digestif "
 (GHM hospi : 259)
 Prix : 3 454 F
- 804 : " Ambulatoire sans acte opératoire des affections de l'appareil respiratoire"
 (GHM hospi : 125)
 Prix : 3 450 F

5. CALCUL DES COÛTS

Certains protocoles avec Navelbine, impliquant l'administration hebdomadaire d'une substance, ont imposé un décompte particulier du nombre de cycles. En effet, il importait de pouvoir ramener tous les types de chimiothérapie rencontrés à un cycle-équivalent de même durée théorique afin d'apprécier la réponse effective au traitement. C'est pourquoi, dans ce cas, nous avons compté un cycle pour trois administrations du produit hebdomadaire, en arrondissant au tiers inférieur lorsque le nombre total divisé par trois atteignait le tiers au-dessus d'une unité, et au tiers supérieur si le nombre total divisé par trois atteignait le deuxième tiers. En revanche, le nombre effectif d'événement types (ici, les séances de chimiothérapie) a été compté intégralement dans la logique du coût effectif de ce type de cure.

5.1. Calcul des coûts par motif d'intervention

Les coûts du traitement proprement dit, des complications liées au traitement et des complications liées au cancer ont été calculés en multipliant le nombre d'événements médico-tarifaires observés dans les 153 dossiers étudiés par les prix unitaires correspondants. Il s'agit donc d'un coût de suivi de cohorte sur 6 cycles. A partir de cette information il a été possible de calculer, d'une part le coût par patient, et, d'autre part, après division par la durée moyenne d'observation et multiplication par 21 jours, le coût par patient et par cycle. Les formules ci- dessous précisent les modalités de mise en oeuvre de ces opérations.

Nombre total de malades	: N
Nombre total d'événements sur la cohorte	: Ne
Prix unitaire de l'événement	: Pu
Coût total de l'événement	: Ct- e= Pu X Ne
Coût moyen de l'événement sur la cohorte	: Cmoy-e = Ct-e ÷ N
Coût total de prise en charge (en francs)	: C _{Tot} = Σ C _{moy-e}
Durée moyenne d'observation (en jours)	: D = Σ (dat fin 2° ligne - dat JO) ÷ N
Coût journalier (en francs)	: C _j = C _{Tot} ÷ D
Coût d'une durée théorique	: C _{dt} = C _j x D.T. où D.T. est la durée théorique du cycle donnée en jours

5.2 Calcul des coûts par état de Markov

L'évaluation précédente des coûts par cycle du traitement, des complications liées au traitement et des complications liées à la maladie peut être utilisée, moyennant certaines hypothèses, pour calculer les dépenses associées à chacun des états de Markov étudiés dans le modèle. Les conventions sont les suivantes :

- On supposera que dans les deux premiers cycles de traitement les coûts sont égaux à la somme du coût de la chimiothérapie, des toxicités mineures qui l'accompagnent et de la toxicité aiguë majeure spécifique caractérisant l'état de Markov considéré.
- Au cours des cycles suivants, tant que le malade reste sous traitement, le coût de sa prise en charge est égal à la somme du coût de la chimiothérapie, des toxicités mineures qui l'accompagnent et des complications liées à l'existence de la maladie.
- Lorsque la survenue de toxicités cumulatives oblige à interrompre le traitement, le coût de celui-ci se réduit à celui des bilans et de la surveillance périodique.
- Enfin, le coût des malades en progression est égal au coût des traitements de 3^{ème} ligne et autres lignes qui lui sont administrés, des toxicités mineures inéluctables et des complications liées à la maladie.
- Le coût des EPD, des bilans et des fins de vie a été appréhendé directement et sans conventions.

Ce coût est un coût « panier » pour tous les états de Markov, ce qui signifie qu'il est indépendant du traitement médicamenteux utilisé. Les différences de coûts entre Taxol, Taxotere et Navelbine, découlent donc des différences qui apparaissent dans les taux de complications majeures et dans les taux d'échappement relevés dans les essais. Notons que certaines de ces hypothèses sont parfois conservatrices, et même pénalisantes pour le Taxotere.

Les malades non-répondeurs par exemple au traitement de deuxième ligne (PD) sont supposés recevoir une troisième ligne ne présentant que des toxicités mineures, ce qui est le cas lorsque la Navelbine est utilisée en troisième ligne, mais ce qui risque de ne pas l'être lorsque d'autres protocoles plus agressifs sont mis en œuvre.

6. ACTUALISATION DES ESPERANCES DE COÛT

La durée d'observation de la pathologie étant significative (± 70 cycles de 21 jours), une formule d'actualisation a été introduite dans le calcul des espérances de coût du modèle.

Le taux effectif retenu est de 5 % annuels. Afin de coller à la chronologie du modèle, la période de capitalisation choisie est d'un cycle, soit 21 jours.

Sur cette base, un taux nominal annuel a été calculé à l'aide de l'équivalence suivante :

$$t = \left(1 + \frac{i}{P}\right)^P - 1$$

$$p\sqrt[t-1]{1+\frac{i}{p}}$$

$$i=p\left(\sqrt[p]{t+1}-1\right)$$

où p est le nombre de périodes par an, t le taux effectif annuel et i le taux nominal annuel.

Avec $t = 0,05$ et $p = 365/21$, on obtient :

$$i = \frac{365}{21} \left(\sqrt[\frac{365}{21}]{0,05+1} - 1 \right)$$

$$i = 0,048858708$$

Le taux nominal par période i_p étant égal à i/p , soit: 0,002811 049.

La formule d'actualisation des espérances de coût est la suivante :

$$C_a = \frac{c}{(1+i_p)^{m.CYCLE}}$$

$m.CYCLE$ étant la variable du modèle représentant le numéro de cycle en cours, C_a l'espérance de coût actualisée et c l'espérance de coût avant actualisation.

CHAPITRE VI : LA MESURE DE L'UTILITE

1. METHODE DE DESCRIPTION DES ETATS DE SANTE

Les différents états de Markov qui sont retenus dans le modèle ont été définis jusqu' à présent sur une base strictement médicale, en combinant des paramètres de toxicité avec la nature de la réponse observée. Il importait de dépasser cette approche bio-médicale en étudiant quel était le retentissement de l'évolution de la maladie et de son traitement sur le vécu quotidien des patients, en procédant à une évaluation globale du rapport bénéfice-risques.

1.1. Comment combiner efficacité et toxicité

Pour procéder à cette combinaison, deux voies peuvent être empruntées :

- ou bien on considère que la fonction d'utilité est additive, c'est-à-dire que la toxicité a le même impact négatif, quelle que soit la réponse; en ce cas, il est possible de soustraire la désutilité des toxicités de l'utilité des réponses partielles ou complètes,
- ou bien on admet que la toxicité est mieux supportée quand il y a réponse que lorsqu'il y a progression, et il faut adopter d'emblée une approche holistique en cherchant à obtenir un jugement global sur les diverses combinaisons possibles.

Techniquement, compte tenu des possibilités du logiciel SMLTREE, la première démarche était la plus simple, puisqu'il était possible d'associer aux différentes branches de l'arborescence des "droits de péage" correspondant aux diverses toxicités. Après avis d'experts, nous avons recommandé d'adopter la deuxième approche, laquelle a été retenue.

Il importait alors de trouver les "descripteurs" qui permettent de traduire ces états de santé cliniquement définis en profils de vie des patients, aux divers stades de leurs traitements.

1.2. Comment traduire les états cliniques en états de santé

1.2.1. Approche retenue

Trois voies ont été explorées dans la littérature pour élaborer ces profils.

- La technique la plus sophistiquée ("Rolls Royce" de Guyatt) consiste, comme pour la construction d'un indicateur de qualité de vie spécifique, à faire émerger les plaintes des malades par des entretiens semi-structurés et à sélectionner à partir de la banque d'items ainsi constituée ceux pour lesquelles le produit intensité des atteintes par l'importance accordée à celles-ci par les patients est le plus élevé.
- La technique la plus simple ("Volkswagen") se borne à utiliser un système existant de classification des états de santé tel que le Health Utility Index (Mc Master) ou le Quality of Well-Being Index (Bush) pour créer des profils de vie type, en associant à chacun de ceux-ci

des niveaux sur les différentes dimensions qu'ils intègrent. La mise en oeuvre de cette méthode se réduit à un simple problème de traduction, les règles traditionnelles doivent alors être respectées (double traduction forward-backward, élimination des items sans équivalence conceptuelle, reformulation des items pour tenir compte des réalités locales...).

- La voie intermédiaire (stratégie "Volvo") suppose, dans un premier temps, 1) que les domaines explorés par l'instrument d'origine sont bien adaptés au contexte local, 2) que le nombre de niveaux par dimension est correct, 3) que le niveau retenu pour caractériser un profil de vie spécifique sous traitement est le bon. Dans un second temps, la traduction opérée sur la base de ces hypothèses sert de base à une discussion de groupe d'experts à qui est confié le soin de remettre en question les hypothèses adoptées.

C'est cette dernière approche qui a été retenue pour la Grande-Bretagne et pour la France. Dans un premier temps, 6 descripteurs transnosologiques du Health Utility Index (mobilité, soins personnels, dextérité, douleur et activités, efficacité intellectuelle, optimisme) ont été sélectionnés par BATTELLE qui les a complétés après consultation de cliniciens anglais et américains par l'introduction de 5 dimensions spécifiques : la peur et l'anxiété, la dépression, l'énergie, la perte de cheveux, les nausées et éclatement de la dimension douleur et activités de Mc Master en deux questions séparées, soit un total de 12 items.

1.2.2. Validation des états de santé pour la France

C'est à partir de cette base, élaborée pour la Grande-Bretagne et l'Amérique du Nord par BATTELLE, que la traduction réalisée par ARCOS a été soumise à 5 cliniciens du centre Oscar Lambret de Lille et à 3 infirmières de Santé Service pour validation. Des modifications ont été introduites sur *le nombre de dimensions* explorées, sur les *différents niveaux de sévérité* envisagés par dimension et leur *formulation*, et enfin sur *l'affectation de ces niveaux* aux différents états cliniques pris en compte dans le modèle (cf. Tableaux 6.1).

La dimension douleur a fait l'objet d'une rédaction nouvelle, le descriptif initialement retenu a été jugé trop complexe, jouant à la fois sur des données d'intensité, de fréquence, de durée et de forme de traitement médicamenteux. La dimension dépression a été considérée par les cliniciens comme non pertinente, l'argument étant que ces manifestations dépressives peuvent survenir aussi bien chez des réponders que des non- réponders, elle est inhérente à la personnalité du malade traité beaucoup plus qu'aux formes de traitement qui lui sont administrées. Au total, en France, 11 dimensions ont été explorées.

Tableaux 6.1 : Dimensions et niveaux

HUI Mc Master	Battelle	ARCOS
Mobilité		
1. Capable de marcher dans le voisinage sans difficulté	1. Walks and lifts with no limitations	1. Peut marcher et porter des choses lourdes sans problème
2. Capable de marcher dans le voisinage avec difficulté, mais sans appareil de suppléance ni aide de personne	1. Walks and lifts with some limitations: very vigorous activities require help	1. Peut marcher et porter des choses lourdes, mais avec peine. A besoin d'une aide pour des efforts intenses
3. Capable de marcher dans le voisinage avec un appareil de suppléance mais sans l'aide de personne	2. Walks and lifts with some limitations: moderately vigorous activities require help	2. Peut marcher et porter des choses lourdes, mais avec peine. A besoin d'une aide pour des efforts modérés
4. Capable de marcher une faible distance avec un appareil de suppléance, mais requiert l'usage d'un fauteuil roulant pour se déplacer dans le voisinage	3. Walks short distances with assistance, most activities require help	3. Peut marcher avec une aide sur des petites distances. A besoin d'une aide pour le moindre effort
5. Ne peut pas marcher seul même avec un appareil de suppléance. A besoin d'un fauteuil roulant pour se déplacer dans le voisinage	4. Walks short distances with assistance. Usually uses a wheel chair to get around	
6. Ne peut pas marcher du tout	5. Confmed to one room	4. Doit garder la chambre, mais peut s'asseoir
	6. Confined to bed	5. Ne peut pas quitter le lit

Soins personnels

1. Capable de faire sa toilette, de s'habiller et d'aller à la toilette de façon normale	1. Eats, bathes, dresses and uses toilet normally	1. Capable de manger, de se laver, de s'habiller et d'aller aux WC sans problème
2. Capable de manger, de faire sa toilette, de s'habiller et d'aller à la toilette tout seul, mais avec difficulté	2. REQUIRES HELP OF ANOTHER PERSON TO EAT, BATHE, DRESS OR USE TOILET	2. Capable de manger et d'aller aux WC seule, mais a besoin d'une aide pour se laver et s'habiller
4. A besoin de l'aide d'une personne pour manger, faire sa toilette, s'habiller ou aller à la toilette		
3. A besoin dispositifs pour manger, faire sa toilette, s'habiller ou aller à la toilette tout seul	3. Completely dependent on another person to eat, bathe, dress or use toilet	3. Totalement dépendante pour manger, se laver ; doit se faire passer le bassin

Agilité manuelle

1. Utilisation complète des deux mains et des dix doigts	1. No limitations in use of hands or fingers	1. L'utilisation des mains et des doigts ne pose aucun problème
2. Usage restreint des mains et des doigts sans recours à des appareils spéciaux ni à l'aide de personne	2. Limitations in use of hands or fingers, does not require help of another person	2. Peut se servir de ses mains et ses doigts, mais avec gêne. A besoin de l'aide d'un tiers
3. Usage restreint des mains et des doigts, mais autonome avec des appareils spéciaux	3. Limitations in use of hands or fingers, requires help of another person for some tasks	3. Peut se servir de ses mains et ses doigts, mais avec gêne. A besoin de l'aide d'un tiers pour les gestes précis
4. Usage restreint des mains et des doigts ; a besoin de l'aide d'une personne pour certaines tâches	4. Limitations in use of hands or fingers, requires the help of another person for most tasks	4. Peut se servir de ses mains et ses doigts, mais avec gêne. A besoin de l'aide d'un tiers pour la plupart des tâches
5. Usage restreint des mains et des doigts ; a besoin de l'aide d'une personne pour la plupart des tâches	5. Limitations in use of hands or fingers, requires the help of another person for all tasks	5. Peut bouger ses mains et ses doigts mais a besoin de l'aide d'un tiers pour toutes les tâches
6. Usage restreint des mains et des doigts ; a besoin de l'aide d'une		

personne pour toutes les tâches		
HUI Mc Master	Battelle	ARCOS

Energie

	1. Energy level is normal	1. Tonique
	2. Energy level is low	2. Un peu fatiguée
	3. Energy level is very low	3. Très fatiguée

Activités

1. Sans douleur ni malaise	1. No disruption of social or work activities	1. Pas d'interruption des activités sociales ou professionnelles habituelles
2. Une douleur de faible à modérée qui n'empêche pas d'accomplir des activités	2. Occasional disruption of normal social or work activities	2. Interruption temporaire des activités professionnelles habituelles avec maintien d'une vie sociale
3. Une douleur modérée qui empêche d'accomplir un petit nombre d'activités	3. Frequent disruption of normal social and work activities	3. Interruption de longue durée des activités professionnelles habituelles avec maintien d'une vie sociale
4. Une douleur de modérée à forte qui empêche d'accomplir un certain nombre d'activités	4. Unable to maintain any social or work activities	4. Arrêt définitif de toute activité professionnelle et sociale
5. Une forte douleur qui empêche d'accomplir la plupart des activités		

Peur et anxiété

	1. NOT FEARFUL AND ANXIOUS	1. Calme et détendue
	2. Somewhat fearful and anxious	2. A quelques appréhensions et inquiétudes
	3. Very fearful and anxious	3. A beaucoup d'appréhensions et d'inquiétudes
	4. Unable to feel fear and anxiety	4. Angoissée Optimisme

Optimisme

1. Heureux et intéressé par la vie	1. Hopeful about the future	1. Très optimiste quant à l'avenir
2. Quelque peu heureux	2. Somewhat hopeful about the future	2. Plutôt optimiste quant à l'avenir
3. Quelque peu malheureux	3. Somewhat pessimistic about the future	3. Plutôt pessimiste quant à l'avenir
4. Très malheureux	4. Very pessimistic about the future	4. Très pessimiste quant à l'avenir
5. Si malheureux que la vie n'en valait pas la peine	5. Unable to feel hope	5. Incapable de penser à l'avenir

Perte de cheveux

	1. No loss of hair	1. Pas de perte de cheveux
	2. Hair on head is beginning to fall out	2. Perte légère des cheveux
	3. Loss of hair on head	3. Perte totale des cheveux nécessitant le port d'une perruque
	4. Hair loss has stopped	4. Repousse des cheveux
	5. Hair is beginning to grow back	

HUI Mc Master	Battelle	ARCOS
Efficiences intellectuelle		
1. Capable de raisonner clairement et de résoudre les problèmes quotidiens	1. Able to think and solve day to day problems	1. Peut se concentrer et maîtriser les problèmes de la vie courante
2. Un peu de difficulté à raisonner clairement et à résoudre les problèmes quotidiens	2. Some difficulty when trying to think and solve day to day problems	2. A du mal à se concentrer et à maîtriser les problèmes de la vie courante
3. Certaines difficultés modérées à raisonner clairement et à résoudre les problèmes quotidiens	3. Great difficulty when trying to think and solve day to day problems	3. A beaucoup de mal à se concentrer et à maîtriser les problèmes de la vie courante
4. Beaucoup de difficultés à raisonner à résoudre les problèmes quotidiens	4. Unable to think or solve day to day problems	4. Incapable de se concentrer et de clairement et maîtriser les problèmes de la vie courante
5. Incapable de raisonner clairement et de résoudre les problèmes quotidiens		
Douleurs		
	1. No pain	1. Pas de douleur
	2. Occasional mild pain; discomfort relieved by oral medicine	2. Douleur ne nécessitant pas la prise d'un antalgique
	3. Frequent moderate pain ; discomfort relieved by oral medicine	3. Douleur soulagée par la prise d'un antalgique mineur
	4. Continuous moderate pain ; discomfort relieved by oral medicine	4. Douleur soulagée par la prise d'un antalgique intermédiaire (Diantalvic, Efferalgan codeiné)
	5. FREQUENT SEVERE PAIN ; DISCOMFORT RELIEVED BY ORAL MEDICINE	5. Douleur soulagée par la prise d'un antalgique majeur de type morphinique
	6. CONTINUOUS SEVERE PAIN ; DISCOMFORT RELIEVED BY INTRAVENOUS MEDICINE	6. Douleur mal soulagée par la prise d'un antalgique majeur
Nausées		
	1. NO NAUSEA, VOMITING OR SORES IN THE MOUTH	1. Pas de nausée, pas de vomissement, pas d'irritation dans la bouche
	2. Occasional nausea and vomiting	2. Nausée et/ou vomissements épisodiques
	3. Occasional nausea and vomiting and sores in the mouth	3. Nausées et/ou vomissements fréquents ; inflammations dans la bouche
		4. Incapable de s'alimenter

- Plusieurs niveaux d'atteintes ont été éliminés ou modifiés :

Le niveau 4 de la dimension mobilité (“marche avec une aide sur des petites distances, utilise habituellement un fauteuil roulant...”) a été jugé non pertinent dans un contexte français, les praticiens n'ayant aucun souvenir d'avoir vu un malade dans cette situation.

Le niveau 2 des soins personnels a été nuancé. On a distingué les cas où le malade était capable de manger et d'aller aux WC seul, mais avait besoin d'une aide pour se laver ou s'habiller, de ceux où l'assistance d'une tierce personne était nécessaire pour réaliser ces quatre soins personnels élémentaires. L'argument étant, pour les infirmières, que les deux premiers niveaux étaient

extrêmement importants aux yeux des malades et qu'ils s'efforçaient de s'y maintenir jusqu'à la fin de leur vie.

Les niveaux 2 et 3 de la dimension activités ont été réécrits : l'opposition en France n'est pas entre "interruption occasionnelle des activités professionnelles et sociales" et "interruption fréquente des activités professionnelles et sociales", mais entre "interruption temporaire des activités professionnelles habituelles avec maintien d'une vie sociale" et "interruption de longue durée des activités professionnelles habituelles avec maintien d'une vie sociale".

Le niveau 4 de la dimension perte des cheveux a été jugé peu pertinent par les soignants, dans la mesure où il est difficile de distinguer le moment à partir duquel la chute des cheveux cesse de celui où ils repoussent.

- Les items conservés ont été reformulés afin de leur donner plus de crédibilité :

Niveau 4 de la mobilité, "doit garder la chambre mais peut s'asseoir" semble plus plausible que "confiné à la chambre" .

D'autres items ont été enrichis, par exemple le port d'une perruque dans la dimension perte de cheveux, ou l'utilisation du bassin pour les personnes totalement dépendantes ; ou encore, dans la dimension agilité manuelle, "a besoin de l'aide d'un tiers pour les gestes précis" dans le cas de l'œdème.

- Les niveaux de sévérité choisis pour caractériser les différents états de santé ont été systématiquement réévalués. Dans certains cas, cette réévaluation n'a pas modifié l'étalonnage primitif, dans d'autres, elle a abouti à des changements importants.

Prenons pour exemple l'évaluation par les cliniciens des neuropathies et des œdèmes sévères chez les répondants, selon qu'il y ait interruption ou non de traitement. Il est clair que pour ces deux toxicités, l'interruption n'est décidée que lorsque l'état du patient se dégrade suffisamment. Mais, dans le cas de la neuropathie, la détérioration de l'état de santé qui apparaît sur 3 items (peur et anxiété, optimisme et douleur) lorsqu'il y a interruption est compensée par l'amélioration qui se manifeste sur 2 autres, nausées et vomissements, perte de cheveux; le descriptif de l'état de santé correspondant peut globalement paraître favorable. En revanche, l'œdème entraîne, pour les cliniciens français, des répercussions plus graves sur 6 dimensions lorsque le traitement est interrompu (peur, optimisme et douleur comme précédemment, ainsi que mobilité, soins personnels et agilité). Quelle que soit la réduction des nausées et vomissements et la repousse des cheveux, le descriptif d'ensemble est plutôt négatif, ce qui explique les scores d'utilité que nous commenterons plus loin.

L'examen du retentissement des toxicités cumulatives dans le cas du Taxotere et du Taxol a donc été conduit en France dans un contexte qui défavorise la première molécule citée, ce qui renforce la robustesse des conclusions.

Tous les états de santé ainsi définis portent sur une durée de 3 semaines, les caractéristiques évolutives du malade au terme de ce laps de temps étant inconnues, ce qui permet, conformément aux recommandations de Torrance, d'éliminer tout facteur pronostique dans l'évaluation de l'état de santé.

2. TECHNIQUE DE REVELATION DES PREFERENCES

2.1. Principe du baromètre de satisfaction et de la loterie de référence

Dégager les préférences d'un sujet vis-à-vis d'un état de santé ou un autre revient à les lui présenter en lui demandant de les hiérarchiser. Pour atteindre cet objectif, on s'efforce de créer des situations de tension mentale où le sujet interrogé se voit obligé, soit de se situer entre deux bornes extrêmes, caractérisant la bonne santé ou la mort, soit de procéder à un choix entre deux éventualités. Dans le premier cas, on se borne à demander aux personnes interrogées de noter le palier de l'échelle qui leur paraît rendre compte de la manière la plus adéquate de l'intensité de leurs réactions par rapport aux états présentés: c'est l'approche du baromètre de satisfaction (Feeling Thermometer).

Dans le second cas, on confronte les individus à deux situations hypothétiques, dont aucune n'est pleinement satisfaisante, mais entre lesquelles un choix doit être opéré. Qui dit choix implique sacrifice, ce qui crée une situation angoissante forte qui amène les personnes interrogées à mieux cerner l'importance relative des enjeux: c'est la méthode de la loterie de référence.

Rappelons que les deux échelles ne sont pas substituables, mais complémentaires, la première permettant simplement de classer de manière ordinale les états de santé les uns par rapport aux autres, la seconde étant la seule à fournir une véritable mesure d'intervalles.

1. MESURE DES UTILITES ET CALCUL DE L'ESPERANDE DE VIE AJUSTEE SUR LA QUALITE

1.1. Etats de santé et Qualité de vie

1.1.1. Impact de la réponse sur la qualité de vie

- Le classement des utilités en fonction de la réponse reflète bien le confort que celle-ci apporte lorsqu'elle est confirmée (0,81) et le poids des souffrances qu'entraînent l'absence de changement (0,75), et surtout la progression (0,65) et la progression précoce (0,52) (Cf. Tableau 7.1).
- Les résultats mettent bien en évidence *l'interaction* des phénomènes de réponse et de toxicité dans l'appréciation du confort de vie du patient : les toxicités cumulatives sont mieux supportées si la réponse est positive. Ainsi, lorsqu'il y a apparition d'œdème, la qualité de vie reste relativement élevée chez la patient répondeur (0, 74) ou stable (0, 73), tandis que chez le patient en progression elle s'abaisse à un score de 0,58. De même, la survenue d'une neuropathie est fortement pénalisante lorsqu'elle est conjuguée à l'absence de changement ou à la progression du cancer (0,50) alors que cette toxicité est mieux supportée chez le patient répondeur (0,57).

Tableau 7.1

Classement des utilités en fonction des états de santé (Modèle ARCOS)

SIGLE	ETATS DE SANTE	LOTERIE
TO	Avant début chimio	0,86
Tm	Toxicités mineures	0,76
SKR	Réactions cutanées sévères	0,72
ART	Arthralgies-Myalgjes sévères	0,72
TA	Neutropénie fébrile sans hospitalisation	0,66
EPD	Progression précoce	0,52
DIG	Toxicités digestives avec hospitalisation	0,48
TNT	Neutropénie fébrile avec hospitalisation	0,47
PR	Répondeur confirmé	0,81
PRCo	Répondeur confirmé et œdème sévère	0,74
PRICo	Répondeur confirmé. Interruption TT pour oedème sévère	0,64
PRICn	Répondeur confirmé. Interruption TT pour neuropathie sévère	0,64
PRCn	Répondeur confirmé et neuropathie sévère	0,57
SD	Stable	0,75
SDCo	Stable et œdème sévère	0,73
SDICo	Stable. Interruption TT pour œdème sévère	0,58
SDICn	Stable. Interruption TT pour neuropathie sévère	0,58
SDCn	Stable et neuropathie sévère	0,50
PD	Progression	0,65
PDICo	Progression. Interruption TT pour œdème sévère	0,58
PDCo	Progression et œdème sévère	0,53
PDCn	Progression et neuropathie sévère	0,50
PDICn	Progression. Interruption TT pour neuropathie sévère	0,45
TD	Soins terminaux	0,25

- **Les neuropathies sont perçues comme plus invalidantes que les œdèmes** et ceci quel que soit le type de réponse, qu'il s'agisse de répondeurs confirmés (0,57 versus 0,74), de patients stables (0,50 versus 0,73) ou de malades en progression (0,50 versus 0,53) (Cf. tableaux 7.2 et 7.3 ci-après).

Tableau 7.2 :
Classement des utilités dans les neuropathies (Modèle ARCOS)

SIGLE	ETATS DE SANTE	UTILITE	VARIATION D'UTILITE	
			Variation	Situation de référence
PD	Progression	0,65		
PRCn	Répondeur confirmé et neuropathie sévère	0,57		
SDCn	Stable et neuropathie sévère	0,50		
PRICn	Répondeur confirmé. Interruption TT pour neuropathie sévère	0,64	+ 0,07	PRCn
SDICn	Stable. Interruption TT pour neuropathie sévère	0,58	+ 0,08	SDCn
EPD	Progression précoce	0,52		
PDCn	Progression et neuropathie sévère	0,50		
PDICn	Progression. Interruption TT pour neuropathie sévère	0,45	- 0,05	PDCn

Tableau 7.3
Classement des utilités dans l'œdème (Modèle ARCOS)

SIGLE	ETATS DE SANTE	UTILITE	VARIATION D'UTILITE	
			Variation	Situation de référence
PR	Répondeur confirmé	0,81		
SD	Stable	0,75		
PRCo	Répondeur confirmé et œdème sévère	0,74		
SDCo	Stable et œdème sévère	0,73		
PD	Progression	0,65		
PRICo	Répondeur confirmé. Interruption TT pour œdème sévère	0,64	- 0,10	PRCo
SDICo	Stable. Interruption TT pour œdème sévère	0,58	- 0,15	SDCo
PDICo	Progression. Interruption TT pour œdème sévère	0,58	+ 0,05	PDCo
PDCo	Progression et œdème sévère	0,53		
EPD	Progression précoce	0,52		

1.1.2. Qualité de vie et arrêt du traitement

Les tableaux précédents font apparaître que chez des sujets répondeurs ou stables, l'arrêt du traitement pour neuropathie sévère est associé à une amélioration du confort du malade (Cf. Tableau 7.2) tandis que sa suspension pour œdème s'accompagne au contraire d'une dégradation (Cf. Tableau 7.3). Ce résultat peut s'interpréter à l'aide de l'analyse détaillée des descriptifs d'états de santé relatifs à ces deux toxicités, avec ou sans interruption de traitement (Cf. Tableaux 7.4 et 7.5) :

- Chez les “patients répondeurs ou stables”, un grand nombre d'items reste inchangé dans le cas des *neuropathies* après interruption de la chimiothérapie, 6 sur 11 pour les répondeurs et 8 sur 11 pour les patients stables. L'arrêt du traitement s'explique essentiellement par l'intensité des douleurs et la gravité de leurs répercussions psychologiques. La disparition des nausées et des chutes de cheveux aide le malade à mieux supporter la rémanence de ces effets et globalement sa qualité de vie s'améliore (répondeurs: + 0,07 et patients stables: + 0,08). Rien de tel dans le cas d'œdème : le surcroît de confort qu'apporte l'arrêt du traitement ne parvient pas à neutraliser l'ampleur des effets à distance déclenchés par sa mise en oeuvre. Globalement, la qualité de vie se détériore (répondeurs: - 0,10 et patients stables: - 0,15).
- Chez les sujets “en progression”, l'arrêt du traitement pour neuropathie améliore la qualité de vie (+ 0,05), tandis que celle-ci s'altère à la suite de son interruption pour oedème (-0,05).

Les signes opposés de l'impact d'un arrêt du traitement chez les “patients répondeurs ou stables” et chez les “sujets en progression” appellent une explication tant pour les neuropathies que pour les œdèmes. Les conséquences des deux toxicités semblent être évaluées à l'aide de critères de jugement différents. Dans le cas de la neuropathie, c'est la douleur qui jouerait le rôle de paramètre clé, alors que pour les oedèmes ce serait plutôt la diversité des plaintes qui expliquerait les choix.

Dans le cas des neuropathies, c'est essentiellement par des douleurs que se manifeste la toxicité du traitement. Dans la mesure où celles-ci sont maîtrisées chez les répondeurs et les patients stables par l'administration d'antalgiques de niveau intermédiaire, on comprend que la disparition des nausées et des chutes de cheveux puissent apporter un supplément de confort (+ 0,07 et + 0,08). Pour les malades en progression, dont les souffrances exigent le recours à des antalgiques majeurs, il est évident que la disparition des nausées et la repousse des cheveux pèsent d'un faible poids au regard des douleurs sévères ressenties par ailleurs. Globalement, la qualité de vie se détériore (- 0,05) même lorsque le traitement est arrêté.

Pour les œdèmes, la diversité des perturbations qu'entraîne le traitement dans la vie quotidienne des répondeurs ou des patients stables explique que ni l'arrêt du traitement, ni la disparition des toxicités qui s'y attachent, ne parviennent à neutraliser la multiplicité de ses effets à distance (- 0,10 et -0,15). Par contre, chez les malades en progression, l'arrêt du traitement évite d'imposer une gêne supplémentaire aux inconvénients qui découlent de sa mise en oeuvre. Tout se passe comme si les soignants accordaient implicitement un poids très élevé à toute réduction d'inconfort, aussi minime soit-elle. L'amélioration constatée sur les items 8 et 11 (disparité des nausées et repousse des cheveux) acquièrent une importance beaucoup plus forte que ne pourrait le laisser supposer la simple observation des scores psychométriques. Le relâchement de la pression thérapeutique augmente la qualité de vie (+ 0,05).

Tableau 7.4
Variation d'utilité liée à l'arrêt du traitement

Répondeur confirmé et arrêt TT			
<u>Neuropathie PRICn</u>		<u>Œdème PRICo</u>	
Inchangé : 1,2,3,4,5,9	Total : 6	Inchangé : 4,5,9	Total : 3
Détérioration : 6,7,10 (douleur niv. 4)	Total : 3	Détérioration : 1,2,3,6,7,10 (douleur niv. 3)	Total : 6
Amélioration : 8, 11	Total : 2	Amélioration : 8, 11	Total : 2
	Utilité = 0,64		Utilité = 0,64
	Var. U/PRCn = +0,07		Var. U/PRCo = -0,10

Stable et arrêt TT			
<u>Neuropathie SDICn</u>		<u>Œdème SDICo</u>	
Inchangé : 1,2,3,4,5,6,7,9	Total : 8	Inchangé : 4,5,6,7,9	Total : 5
Détérioration : 10 (douleur niv. 4)	Total : 1	Détérioration : 1,2,3,10 (douleur niv. 3)	Total : 4
Amélioration : 8, 11	Total : 2	Amélioration : 8, 11	Total : 2
	Utilité = 0,58		Utilité = 0,73
	Var. U/SDCn = +0,08		Var. U/SDCo = -0,15

Pression et arrêt TT			
<u>Neuropathie PDICn</u>		<u>Œdème PDICo</u>	
Inchangé : 1,2,3,4,6,7,8	Total : 7	Inchangé : 1,2,4,9	Total : 4
Détérioration : 5,10 (Douleur niv. 5)	Total : 2	Détérioration : 3,5, 6,7,10 (douleur niv. 4)	Total : 5
Amélioration : 8, 11	Total : 2	Amélioration : 8, 11	Total : 2
	Utilité = 0,45		Utilité = 0,58
	Var. U/PDCn = -0,05		Var. U/PDCo = +0,05

Tableau 7.5

Comparaison des étalonnages ARCOS/BATELLE dans les neuropathies et les œdèmes sévères pour des malades répondeurs ou stables

Dimensions	Répondeur et neuropathie majeure	Répondeur et arrêt du TT pour neuropathie	Répondeur et œdème majeur	Répondeur et arrêt du TT pour œdème	Stable et neuropathie majeure	Stable et arrêt du TT pour neuropathie	Stable et œdème majeur	Stable et arrêt du TT pour œdème
	PRCn	PRICn	PRCo	PRICo	SDCn	SDICn	SDCo	SDICo
1-Mobilité								
- Arcos	3	3 =	2	3 -	3	3 =	2	3 -
- Battelle	4	4	2	1	4	4	2	2
2-Soins perso.								
- Arcos	2	2 =	1	2 -	2	2 =	1	2 -
- Battelle	2	2	1	1	2	2	1	1
3-Agilité								
- Arcos	3	3 =	2	3 -	3	3 =	1	3 -
- Battelle	5	5	2	2	5	5	2	2
4-Energie								
- Arcos	2	2 =	2	2 =	2	2 =	2	2 =
- Battelle	1	1	1	1	2	2	2	2
5-Activité								
- Arcos	3	3 =	3	3 =	3	3 =	3	3 =
- Battelle	1	1	2	2	3	3	2	2
6-Peur								
- Arcos	2	3 -	2	3 -	3	3 =	3	3 =
- Battelle	1	1	2	1	2	2	2	2
7-Optimisme								
- Arcos	2	3 -	2	3 -	3	3 =	3	3 =
- Battelle	1	1	1	1	3	3	3	3
8-Perte cheveux								
- Arcos	3	4 +		4 +	3	4 +	3	4 +
- Battelle	3	4	3	4	3	4	3	4
9-Efficience intellec.								
- Arcos	1	1 =	1	1 =	1	1 =	1	1 =
- Battelle	1	1	1	1	1	1	1	1
10-Douleur								
- Arcos	3	4 -	2	3 -	3	4 -	2	3 -
- Battelle	2	2	1	2	3	3	3	3
11-Nausée								
- Arcos	2	1 +	2	1 +	2	1 +	2	1 +
- Battelle	2	1	2	1	2	1	2	1
UTILITE	0,57	0,64	0,74	0,64	0,5	0,58	0,73	0,58

(-) : Détérioration (+) : Amélioration (=) : Stabilité

Tableau 7.6

Comparaison des étalonnages ARCOS/BATELLE pour des neuropathies ou œdèmes majeurs chez des patients en progression

Dimensions	Progression et neuropathie majeure	Progression et neuropathie majeure après arrêt du traitement	Progression et œdème majeur	Progression et œdème majeur après arrêt du traitement
	PRCn	PRICn	PRCo	PRICo
1-Mobilité				
- Arcos	3	3 =	3	3 =
- Battelle	4	2	2	2
2-Soins perso.				
- Arcos	2	2 =	2	2 =
- Battelle	2	1	1	1
3-Agilité manuelle				
- Arcos	3	3 =	2	3 -
- Battelle	5	2	2	2
4-Energie				
- Arcos	3	3 =	3	3 =
- Battelle	3	2	3	3
5-Activité				
- Arcos	3	4 -	3	4 -
- Battelle	3	2	3	3
6-Peur et anxiété				
- Arcos	4	4 =	4	4 =
- Battelle	3	2	3	3
7-Optimisme				
- Arcos	4	4 =	3	4 -
- Battelle	4	3	4	4
8-Perte cheveux				
- Arcos	3	4 +	3	4 +
- Battelle	2	1	3	4
9-Efficience intellec.				
- Arcos	2	2 =	2	2 =
- Battelle	2	2	2	2
10-Douleur				
- Arcos	4	5 -	3	4 -
- Battelle	5	5	5	5
11-Nausée				
- Arcos	2	1 +	2	1 +
- Battelle	2	1	2	1
UTILITE	0,5	0,45	0,53	0,58

(-) : Détérioration (+) : Amélioration (=) : Stabilité

1.2. Calcul de l'espérance d'utilité

L'espérance d'utilité peut être calculée de deux façons :

- On peut, en suivant les traces de la simulation, raisonner en colonnes. On détermine l'espérance de temps passé dans un état de santé en multipliant la probabilité d'avoir à y faire face par l'unité temporelle choisie (le cycle). On additionne ensuite verticalement les produits ainsi obtenus sur l'ensemble des cycles traversés. Les espérances de temps passées dans chaque état lisibles en pied de colonne sont alors pondérées par les coefficients d'utilité correspondants et additionnées sur l'ensemble des colonnes afin de calculer une espérance de vie ajustée sur la qualité.
- Le même résultat peut être obtenu en raisonnant en lignes. L'ordre des opérations est simplement inversé. On calcule d'abord l'utilité de chaque état de santé en multipliant la probabilité de s'y trouver par le coefficient de qualité de vie correspondant, puis l'utilité du cycle dont la valeur est égale à la somme des utilités pondérées précédemment obtenues. Enfin, le cumul des lignes sur l'ensemble des cycles traversés redonne la même espérance de vie ajustée sur la qualité que la première méthode.

Dans les deux cas, il s'agit d'une espérance de vie exprimée en cycles. Pour obtenir une formulation en jours ou en années, il suffit de multiplier le nombre de cycles de bonne santé par 21 et par 21/365.

Bien que le logiciel SMLTREE utilise la seconde méthode de calcul, l'emploi de la première nous paraît préférable. Elle permet de calculer le temps qui est passé dans chacun des états de santé et d'évaluer leur contribution respective dans la qualité de vie globale. La nature et le sens des effets qui les caractérisent autorisent des regroupements, et nous avons adopté la classification du Q-TWiST pour y procéder. Son usage présente trois avantages :

D'une part, elle permet de présenter les résultats de l'étude en utilisant une taxonomie qui est déjà connue des oncologues.

D'autre part, elle renforce la crédibilité d'un instrument qui est mis en oeuvre par le laboratoire RPR dans ses essais de Phase III en montrant qu'il est possible de remplacer les paramètres arbitrairement choisis par Gelber par de vrais jugements de valeurs. Ce qui fait disparaître l'une des principales objections faites à son emploi.

Enfin, elle ouvre la voie à des recherches prometteuses dans la mesure où les préférences des soignants dégagées par enquête pourraient être réutilisées pour pondérer les trois critères de jugement du Q-TWiST qui font actuellement l'objet d'un suivi rigoureux dans les essais de Phase III.

Trois sous-ensembles d'états de santé ont donc été distingués selon qu'ils correspondent à des toxicités aiguës ou cumulatives (TOX), à un temps de rémission (TWiST) ou à une progression (REL).

L'intérêt du Q-TWiST dépasse l'élégance du cadre qu'il offre pour présenter les résultats. Sa formulation permet d'explicitier les hypothèses sous-jacentes au modèle. L'équation proposée par Gerber: $Q-TWiST = U_t TOX + TWiST + U_r REL$ implique une convention très forte : l'utilité qui est assignée aux effets toxiques du traitement ou aux répercussions de la progression est

indépendante de la durée pendant laquelle le malade est amené à les subir. Ce qui n' est pas forcément vrai, la détérioration de la qualité de vie observée chez un malade après 6 mois de progression n' est pas seulement le double de celle qui a été constatée après 3 mois passés dans cet état. Elle peut se détériorer au fur et à mesure que le malade doit faire face aux mêmes situations sur des périodes de plus en plus longues. Le modèle retenu tient compte de la trajectoire du malade sous traitement en distinguant deux phases dans les progressions: la première étant supposée moins pénalisante en termes de qualité de vie que la seconde.

Au terme du processus, on obtient un nombre de cycles sans progression qui s' élève respectivement à 8,22, 6,91 et 4,7 cycles dans le cas du Taxotere, du Taxol et de la Navelbine. Ces cycles-patients de 21 jours peuvent être transformés en espérance de vie sans progression et en jours sans progression. Dans le premier cas, il suffit de les multiplier par la fraction d'année que représente un cycle de 21 jours, et dans le second par 21 jours soit 0,473 année ou 173 jours pour le Taxotere, 0,398 année ou 145 jours pour le Taxol, et 0,271 année ou 99 jours pour la Navelbine.

Tableau 7.6

Espérance de Vie Sans Progression (EV-SP) Taxotere versus Taxol et Navelbine
(efficacité en cycles, QALYs et jours sans inconfort (JSI))

Stratégie	Espérance de vie			Eff. diff. JSI
	Cycles	Années	Jours S.I.	
Taxotere	8,22398	0,473160493	173	
Taxol	6,91046	0,39758811	145	-28
Navelbine	4,70312	0,270590466	99	-74

Ces mêmes résultats exprimés en jours sans progression et sans inconfort font apparaître un gain de 22 jours de confort de vie au bénéfice du Taxotere par rapport à un traitement sous Taxol, et de 57 jours par rapport à un traitement sous Navelbine.

Tableau 7.7

Espérance de Vie Sans Progression et Sans Inconfort (EV -SPSI)
Taxotere versus Taxol et Navelbine (Efficacité en cycles, QAL Ys et jours SI.)

Stratégie	Espérance de vie			Eff. diff. JSI
	Cycles	Années	Jours S.I.	
Taxotere	5,97362665	0,343688109	125	
Taxol	4,9207828	0,283113531	103	-22
Navelbine	3,2432787	0,186599596	68	-57

2. MESURE DES COÛTS ET CALCUL DES ESPERANCES DE COÛT

Le modèle permet d'estimer l'espérance de coût médical total d'une patiente, depuis le début du traitement de chimiothérapie de deuxième ligne jusqu'à la mort, induite par chacune des 3 grandes stratégies thérapeutiques comparées.

Le coût médical total comprend 3 grandes composantes :

- le coût du traitement,
- le coût des complications liées au traitement (toxicités),
- le coût des complications liées à la maladie.

L'évaluation de l'espérance de coûts a été réalisée en 2 étapes :

1. Mesure des coûts observés, par patient et par cycle, pour chaque poste de coûts
2. Estimation de l'espérance de coût, prenant en compte une majoration du coût de traitement due à l'introduction de nouveaux agents cytotoxiques

2.1. Mesure des coûts par patient et par cycle

Ces coûts ont été évalués à partir de l'analyse rétrospective des 153 dossiers médicaux précédemment décrite.

2.1.1. Coût de la prise en charge standard des événements cliniques

Les coûts ont été analysés dans un premier temps en fonction des motifs de traitement (coût du traitement lui-même, coût des complications liées au traitement et coût des complications liées à la maladie).

- Le coût du traitement s'élève respectivement à 7 318 F par patient et par cycle pour la Navelbine, à 11 229 F pour le Taxol et 11 229 F pour le Taxotere. Ce coût moyen est fonction de l'importance respective des chimiothérapies pratiquées en hospitalisation de jour et du nombre de chimiothérapies réalisées en hospitalisation classique, relevées dans la base. En effet, la différence de coût DRG entre ces 2 modes de prise en charge de la chimiothérapie est déterminante : 14 656 F pour une chimiothérapie en hospitalisation complète, 2 684 F pour une séance de chimiothérapie de jour. La proportion de malades traités en hospitalisation complète s'élève, dans la base étudiée, à 11,4 %, chiffre bien inférieur à celui fourni par l'enquête sur les pratiques hospitalières (environ un tiers). Pour évaluer l'influence du mode d'hospitalisation sur le coût du traitement, une analyse de sensibilité a été conduite.

Tableau 7.8

Coût unitaire standard des phases thérapeutiques par malade et par cycle (francs 1993) (Actes hospitaliers: coût direct total GHM. Actes de ville: NGAP)

Evénements	Coût moyen	Réf. GHM-NGAP
Coût du traitement		
Chimio. classique	7 318	631 - 593 chimio. 809 - 388 bilan 816 - 811 transfusion 309 - 388 port-A-cath
Chimio. docetaxel	11 229	
Chimio. paclitaxel	11 229	
Bilan de surveillance après arrêt du traitement	4 225	809 - 833 bilan
Coût des complications thérapeutiques		
Neutropénie fébrile hospitalisée	14171	816 (report) - 604 (septicémie)
Neutropénie fébrile non hospitalisée	313	816 (report)
Toxicités cutanées	20	(NGAP)
Troubles digestifs	9 250	816 (report) - 254 (sub-occlusion)
Toxicités mineures	1 059	816 (report) - 573 (thrombopénie)
Coût des complications pathologiques		
Complications cancer PR	61	Poumon : 804 (ponction) 114 (talcage) 118 (embolie)
Complications cancer SD	199	
Complications cancer PD	932	Viscères : 806 (ascite) 213 (colectomie) Os: 343 (compression médullaire) 295 (ostéosynthèse) 336 (fracture)
Fin de vie	69 503	
Progression précoce	20 621	

- Le coût des complications liées au traitement est très élevé pour les neutropénies fébriles hospitalisées (14 171 F) ou les troubles digestifs sévères (9250 F). En réalité, seule la fréquence de survenue du premier type de complications neutropéniques a un impact déterminant pour différencier les protocoles médicamenteux utilisés, dans la mesure où aucun trouble digestif sévère n'a été relevé ni pour le Taxotere, ni pour le Taxol, ni même, de façon plus surprenante, dans la série de Degardin, pour Navelbine. Le poids des complications cumulatives est quasiment nul sur les 153 dossiers examinés. Pour les réactions cutanées, le coût est de 20 F par patient et par cycle; les arthralgies, quant à elles, n'occasionnent aucun frais supplémentaires.
- Le coût des complications liées à la maladie intègre le coût des radiothérapies palliatives. Le coût moyen observé sur l'ensemble des patients de la base s'élève à 1 132 F.

Le coût des complications liées à la maladie évolue en fonction de la réponse au traitement : la progression de la maladie s'accompagne d'un plus grand nombre de complications dues au cancer, lesquelles entraînent un coût plus élevé, alors qu' on observe le phénomène inverse chez les répondeurs. Cette hypothèse, somme toute logique, se trouve confortée par les résultats observés sur la base. Parmi 153 patients observés sur 6 cycles, 93 ont été comptabilisés comme des malades en phase PD, 16 comme répondeurs et 33 comme stables. Le coût moyen par patient et par cycle des complications de la maladie observé sur ces 3 groupes de patients est effectivement négligeable chez les répondeurs (61 F), atteint 199 F lorsque le patient n'est que stabilisé et s'élève à 932 F lorsque la maladie progresse.

- Trois types d'épisodes ont fait l'objet d'une analyse spécifique: la prise en charge des progressions précoces (EPD), des fins de vie et les bilans de surveillance après arrêt du traitement. L'importance des frais engagés sur ces trois postes est élevée, respectivement 20 621 F, 69 503 F et 4 225 F.

2.1.2. Coûts de prise en charge en/onction des états cliniques

En combinant ces divers types de coûts en fonction des états de santé que les malades sont susceptibles de traverser, on peut calculer, suivant la méthodologie précédemment présentée, un coût moyen de prise en charge spécifique à chaque état (tableau 7.9). Cette méthode présente l'avantage d'intégrer des phénomènes qui n'ont pas fait l'objet d'une analyse particulière dans les essais de phase II, à savoir le coût lié aux complications du cancer, et reflète ainsi le coût réel des évolutions sous traitement. La combinaison du coût des toxicités aiguës majeures spécifiques, des toxicités mineures et du coût du traitement permet d'évaluer le coût de la prise en charge en chimiothérapie dans les deux premiers cycles, dont le montant varie de 12 300 F à 26 460 F. De la même manière, lorsque le traitement doit être interrompu pour toxicité cumulative, il suffit d'éliminer le coût des chimiothérapies et du traitement des toxicités qui lui sont liées et d'introduire le prix des bilans de surveillance pour connaître le coût de la surveillance après arrêt du traitement (4 225 F).

Le coût des malades en progression a été calculé de façon identique en supposant qu'une chimiothérapie était mise en oeuvre après échec de la deuxième ligne. Dans ce cas, on a considéré qu'il s'agissait d'une chimiothérapie traditionnelle ne comportant que des toxicités mineures. A ce coût de traitement s'ajoute le coût de la prise en charge des complications de la maladie elle-même.

Le coût moyen des prises en charge des états de santé par patient et par cycle diffère ou non selon la réponse au traitement: Le coût de prise en charge, qui est de 12 350 F chez les répondeurs, s'élève à 12 490 F lorsque le cancer est simplement stabilisé et à 9 309 F dès que la maladie progresse.

Tableau 7.9
Coût standard de prise en charge des événements et des états cliniques

	Navelbine	Taxotere	Taxol
Chimio seule Navelbine	7 318		
Chimio seule Taxotere		11 229	
Chimio seule Taxol			11 229
Chimio + Toxicités mineures (1059)	8 377	12 288	12 288
Chimio + toxicités mineures + Neutropénie fébrile hospitalisés (14171)	22 548	26 459	26 459
Chimio + toxicités mineures + Neutropénie fébrile non hospitalisés (313)	8 690	12 601	12 601
Chimio + toxicités mineures + toxicités cutanées (20)	8 397	12 308	12 308
Chimio + toxicités mineures + troubles digestifs (9250)	17 627	21 538	21 538
Chimio + toxicités mineures + complications cancer PR (61)	8 438	12 349	12 349
Chimio + toxicités mineures + complications cancer SD (199)	8 576	12 487	12 487
Bilan de surveillance après arrêt traitement	4 225	4 225	4 225
Progression 3ème ligne + toxicités mineures + complications cancer PD (932)	9 309	9 309	9 309
Progression précoce	20 621	20 621	20 621
Fin de vie	69 503	69 503	69 503

2.2. Estimation de l'espérance de coût médical total, dans l'hypothèse d'un prix de Taxotere identique à celui de Taxol

2.2.1. Estimation du différentiel de coût du traitement

L'analyse du coût du traitement donne la répartition du coût moyen par patient et par cycle entre différents postes :

- coûts hospitaliers : coût de la chimiothérapie de deuxième ligne elle-même,
- coût des bilans, coût des transfusions et des port A Cath, -coûts ambulatoires,
- coût du transport.

Nous faisons l'hypothèse que seul diffère le coût de la chimiothérapie elle-même lorsqu'on substitue au traitement standard Taxol ou Taxotere :

- Le coût de la chimiothérapie réalisée en partie en hospitalisation complète et en ambulatoire pour le traitement standard décroît de 5 986 F (dont 3 509, F en hospitalisation complète et 2 477 F en hospitalisation de jour) à 2684 F, coût d'une séance de jour pour Taxotere, ce qui représente un gain de 3 302 F.
- En revanche, lorsqu'une ampoule de Navelbine coûte 729 F, soit un coût par cure de 2 187 F, le différentiel de coût de traitement sous Taxotere s'élève à 7 213 F. Nous posons comme hypothèse que le coût d'une séance de chimiothérapie avec Taxotere/Taxol s'en trouve majoré d'autant. In fine, le coût de traitement sous Taxotere passe de 7 318 F à 11 229 F, soit un surcoût de 3 919 F par cycle.

Tableau 7.10
Estimation du coût des traitements

	Coût du traitement standard estimé (FF)	Coût du traitement Taxotere estimé (FF)
Séance ambulatoire	3 509	2 684
Hospitalisation complète	2 477	-
Sous total 1	5 986	2 684
Coût tarifaire chimiothérapie		
Surcoût du médicament	-	7 213
Sous total 2	5 986	9 897
Coût réel chimiothérapie		
Autres GHM hospitaliers	754	754
Actes de ville	160	160
Transports	418	418
Sous total 3	1 546	1 546
Coût tarifaire des autres soins		
TOTAL 2 + 3 : coût du traitement	7 318	11 229

2.2.2 Calcul de l'espérance de coût

L'espérance de coût actualisée du début du traitement à la mort s'élève après modulation des forfaits en fonction du prix des produits à :

Taxotere	250 400 F
Taxol	251 100 F
Navelbine	257 200 F

L'usage du Taxotere entraîne un coût additionnel par rapport au niveau qu'atteindraient les dépenses si la Navelbine ou le Taxol était utilisé. Ce différentiel de coût qui est apparemment en défaveur du Taxotere (+ 34 400 F par rapport à la Navelbine, + 7 700 F par rapport au Taxol : cf. Tableau 7.11) n' est en réalité que la rançon de son succès puisqu'un plus grand nombre de répondeurs ou de répondeurs confirmés reste sous traitement avec Taxotere.

Tableau 7.11
Différentiel de coûts

	Taxotere versus Taxol			Taxotere versus Navelbine		
	Taxotere	Taxol	Différentiel de coût	Taxotere	Navelbine	Différentiel de coût
I- Coût du traitement	61 300 F	53 600 F	7 700 F	61 300 F	26 900 F	34 400 F
II- Coût des complications liées au traitement	20 700 F	19 200 F	+1 500 F	20 700 F	22 700 F	-2 000 F
III- Coût des complications liées à la maladie	168 400 F	178 300 F	-9 900 F	168 400 F	207 600 F	-39 200 F
TOTAL (I+II+III)	250 400 F	251 100 F		250 400 F	257 200 F	
COÛT MEDICAL NET			-700 F			-6 800 F

Le surcoût lié à l'usage de Taxotere est compensé par les économies substantielles qu'il permet d'obtenir en évitant certaines situations d'échec ou en prévenant l'apparition des phénomènes évolutifs qui caractérisent l'usage de ses deux comparateurs (-39 200 par rapport à la Navelbine, -9 900 par rapport au Taxol : cf. Tableau 7.11). Le taux de réponse du Taxotere est supérieur à celui de ses comparateurs : la Navelbine et le Taxol (RR = 0,57 versus 0,28 et 0,16) alors que son taux de rechute est moindre (0,159 versus 0,206 et 0,413). Son usage retarde la progression de la maladie sans allonger la survie (durée médiane de survie = 1 an pour les 3 produits) et le décès survient avant que la maladie ait pu développer tous ses phénomènes évolutifs. En réduisant le temps passé en progression sans repousser le terme de la vie, le Taxotere diminue le nombre des complications liées à l'évolution du cancer et la durée des traitements de sauvetage (salvage therapy) de 3^{ème} et 4^{ème} ligne. Les coûts s'en trouvent diminués d'autant.

Au total, les frais supplémentaires associés à l'usage du Taxotere au lieu et place de la Navelbine sont inférieurs au montant des économies qu'il contribue à dégager. Le coût médical du Taxotere est négatif, son usage permet d'économiser environ 6 100 F par rapport aux dépenses qu'engendre l'emploi de la Navelbine et 700 F par rapport au montant des frais liés à l'utilisation du Taxol.

3. EVALUATION DES RAPPORTS COÛT / EFFICACITE

Le Taxotere rapporte un bénéfice thérapeutique au malade et permet au gestionnaire de faire des économies.

Tableau 7.12

Coût direct total et Espérance de Vie Sans Progression (EV-SP)
Taxotere versus Taxol et Navelbine (Efficacité en cycles, QALYs et jours)

Stratégie	Coût	Efficacité (EV-SP)			Coût diff.	Effic. diff.	C/E diff.
		Cycles	QALYs	Jours			
Taxotere	250 400	8,22398	0,47316049	172,70358			
Taxol	251 100	6,91046	0,39758811	145,11966	700	-1,31352	Dominé
Navelbine	257 200	4,70312	0,27059047	98,76552	6 100	-2,20734	Dominé

Tableau 7.13

Coût direct total et Espérance de Vie Sans Progression et Sans Inconfort (EV-SPSI)
Taxotere versus Taxol et Navelbine (Efficacité en cycles, QALYs et jours SI)

Stratégie	Coût	Efficacité (EV-SPSI)			Coût diff.	Effic. diff.	C/E diff.
		Cycles	QALYs	Jours			
Taxotere	250 400	5,97362665	0,34368811	125,44616			
Taxol	251 100	4,9207828	0,28311353	103,336439	700	-1,05284385	Dominé
Navelbine	257 200	3,2432787	0,1865996	68,1088527	6 100	-1,6775041	Dominé

La Navelbine et le Taxol correspondent à des stratégies dominées dont l'efficacité, mesurée en termes de journées sans progression ajustées ou non sur la qualité de vie, se révèle négative alors que leur emploi entraîne un surcoût pour la Sécurité Sociale.

CONCLUSION

L'emploi du Taxotere dégage un bénéfice net de 57 jours de bonne santé par rapport à l'usage de la Navelbine et de 22 jours par rapport à l'utilisation du Taxol.

Sa commercialisation est compatible avec l'équilibre des comptes sociaux. Il parvient non seulement à s'autofinancer du fait des séjours hospitaliers qu'il permet d'éviter, mais dégage une économie nette de 6 800 F par rapport aux dépenses observées sous Navelbine et 700 F par rapport aux chiffres correspondants sous Taxol. .

Son rapport coût/efficacité est inférieur à celui de ses comparateurs. Les deux stratégies concurrentes sont dominées puisque leur efficacité globale est inférieure à celle du Taxotere, alors que le coût attendu par patient traité est supérieur.

BIBLIOGRAPHIE

Aide à la Production et au codage de l'information médicale. Guide d'Information pour l'Aide à la Gestion des Etablissements. 1991. Ecole nationale de la santé publique. ENSP .

Anderson GF., Jordi Alonso, Kohn LT., Black C. Analysing Health Outcomes Through International Comparisons. Medical Care 1994; 32: 526-534

Beck RI, Pauker SG, Gottlieb JE, Klein K, Kassirer JP. A convenient Approximation of Life Expectancy (The "DEALE"). The American Journal of Medicine. 1982 ; 73 : 889-897

Bullinger M, Anderson R, Cella D, Aaronson N. Developing and Evaluating Cross-Cultural Instruments from Minimum Requirements to Optimal Models. Quality of Life Research 1993 . 2: 451-459

Buxton MJ, O'Brien BI. Economic Evaluation of Ondansetron : Preliminary Analysis using Clinical Trial Data Prior to Price Setting. Br. J. Cancer 1992; 66 Suppl. XIX: 64-67

Catalogue Des Actes Médicaux .Ministère des affaires sociales et de la solidarité nationale. Bulletins Officiels n° 85/9 bis, 87/21 bis, 90/7 bis, 91/5 bis.

Classification Internationale des Maladies. 9° révision, 1975. Tomes 1 et 2. OMS. Genève, 1977.

Coca E, Dubois-Lefrère J.- Maîtriser l'évolution des dépenses hospitalières : Le P.M.S.I. Berger-Levrault Editeur (1991).

Cook J, Richardson J, Street A. A Cost Utility Analysis of Treatment Options for Gallstone Disease: Methodological Issues and Results. Health Economics 1994; 3 : 157-168

Degardin M, Bonnetterre J, Becquet B, Pion J.-M, Adenis A, Borner D & Demaille A. Vinorelbine (Navelbine) as a salvage treatment for advanced breast cancer. Annals of Oncology 1994 ; 5 : 423-426

Deveaux M, Rousseau J, Marchandise X. Le coût exact des examens dans un service hospitalier de médecine nucléaire. Revue Epidémiologique et Santé Publique 1992 ; 40 : 56-65

Fascicule spécial Guide Méthodologique de comptabilité analytique hospitalière. Ministère des affaires sociales et de la solidarité nationale. Bulletins officiels n° 88-14 bis, 85-15 Bis, 85-26 Bis, 91-8 Bis, 87-9 Bis.

Fascicule spécial PMSI-Manuel des GHM version 1. Ministère des affaires sociales et de la solidarité nationale. Bulletins officiels n° 92/9 bis

Feeny D, Barr RD, Furlong W, Torrance GW, Weitzman S. " Quality ofLife of the Treatment Process in Pediatric Oncology : An Approach to Measurement " in David Osoba, Effect of Cancer on Quality ofLife. Boca Raton: CRC Press, Inc., 1991 : 73-88

Fruttiger P, Fessler JM.- La gestion hospitalière médicalisée. E.S.F. Editeur; 1991

Gerard K, Dobson M, Hall J. Framing and Labelling Effects in Health Descriptions : Quality Adjusted Life Years for Treatment of Breast Cancer. Journal of Clinical Epidemiology 1993 ; 46 n° 1: 77-84

Girond J.- DRG-GHM et maîtrise des dépenses hospitalières. Journal d'Economie Médical 1987 ; T.5 n° 5: 319-344

Guyatt GH. The Philosophy of Health-Related Quality of Life Translation. Quality of Life Research. 1993 ; 2 : 461-465

Hunt SM. Cross-Cultural Comparability of Quality of Life Measures. Drug Information Journal 1993 ; 27 : 395-400

Kassirer JP , Pauker SG. The toss-up. The New England Journal of Medicine 1981 ; 305 : 1467-1469

Kleinbaum DG, Kupper LL, Morgenstern H. Epidemiologic Research : Principles and quantitative Methods. Measures of Disease Frequency : Incidence. Belmont CA. Life time learning. 1982 ; 96-113

Launois R. La prise en compte des Préférences des Patients dans les choix de santé individuels et collectifs. Revue Epidémiologique et Santé Publique 1994 ; 42 : 246-262

Launois R. Qu'est-ce que la régulation médicalisée ? Journal d'économie médicale 1994 ; 12: 63-76

Launois R, Reboul-Marty J. Coût-efficacité marginal: outil de l'économiste. Cardioscopies. Mai 1994; 23 : 170-173

Llewellyn-Thomas R, Sutherland HJ, Tibshirani R, Ciampi A, Till JE, Boyd NF. Describing Realth States: Methodologic Issues in Obtaining Values for "Realth States Medical Care lune 1984 ; 22 ; n° 6: 543-552

Miller AB, Roogstraten B, Staquet M, Winkler A. Reporting Results of Cancer Treatment. Cancer 1981 ; 47: 207-214

Miller DK, Roman SM. Determining Transition Probabilities : Confusion and Suggestions. Medical Decision Making 1994; 14: 52-58

Moskowitz AJ, Pauker GS. A Decision Analytic Approach to Limb-Sparing Treatment for Adult Soft Tissue and Osteogenic Sarcoma. Cancer Treatment Symposia 1985 ; 3 : 11-26

Nomenclature Générale des Actes Professionnels -UCANSS -1993

Paccaud F, Schenker L.- DRG perspective d'utilisation. MASSON, Editions Alexandre Lacassagne

Pouvoirville G.- La régulation financière des hôpitaux par les DRG: enjeux. principes et faisabilité. Sciences Sociales et Santé 1990; 8.

Programme de médicalisation des systèmes d'information (PMSI). Le résumé de sortie standardisé (RSS). Ministère des affaires sociales et de la solidarité nationale. Bulletin Officiel n° 85/24 bis

Programme de médicalisation des systèmes d'information (PMSI). Les groupes homogènes de malades (GHM). Ministère des affaires sociales et de l'emploi. Bulletin Officiel n° 86/30 bis

Sackett DL, Torrance GW. The Utility of Different Realth States as perceived by the General Public. Journal of Chronicle Disease 1978 ; 31 : 697-704

Smith R, Dobson M. Measuring Utility Values for QALYs: Two Methodological Issues. Realth Economics 1993 ; 2 : 349-355

Sonnenberg FA, Beck JR. Markov Models in Medical Decision Making : A Practical Guide. Medical Decision Making 1993; 13 : 322-338

Sutherland HJ, Llewellyn-Thomas H, Boyd NF, Till JE. Attitudes toward Quality of Survival. Medical Decision Making 1982 ; 2 : 299-309

Till JE, De Haes JCJM. Quality-Adiusted Survival Analysis. Journal of Clinical Oncology March 1991 ; 9: 525-530

Torrance GW. Preferences for Health States: A Review of Measurement Methods. Clinical and Economic Evaluation of Perinatal and Developmental Medicine. Evansville, Indiana : Mead Johnson and Co. 1982; 20: 37-45

Torrance GW. Social Preferences for Health States: An Empirical Investigation of Three Measurement Techniques. Socio-Economic Planning Sciences 1976; 10: 129-136

NOUVELLES PUBLICATIONS REES France

- Launois R., Giroud M., Mégnigbêto AC., Durand I., Gaudin A.F., M.H. Mahagne "Estimating the cost-effectiveness of stroke units in France, compared with conventional care". Stroke 2004. Stroke 2004; 35:770-775.
- Launois R. "A quality of life tool kit in venous disorders ". Medicographia 2004; 26(2): 1-7.
- P. Tilleul, G. Perrocheau, K. Le Lay, A. Mégnigbêto, A. Bellanger, A.C. Joly, C. Dernaroutunian, J.F. Latour, G. Guidicelli, C. Ollivier, J.M. Canonge, I. Mogenet, E. de Saint-Fuscien, X. Simoens, R. Launois " Le microcosting est-il utile dans les études pharmacoéconomiques, Application au traitement du cancer colorectal métastatique " J Pharm Clin. 2003; 22, 4: 175-80.
- R. Launois, S. Payet " Evaluation pharmacoéconomique des épisodes dépressifs majeurs et des récides " Neuropsych News 2003. 2 (5): 209-221.
- Launois R." L'évaluation médico-économique en psychiatrie". Encycl Méd Chir (Editions scientifiques et médicales Elsevier SAS, Paris), Psychiatrie, 37-860-A-15, 2003, 12 p.
- Launois R." Notions et mesure des coûts en fonction de la perspective choisie". Bulletin du cancer. 2003 ; 90 (11) : 946-954
- Launois R. "L'évaluation socio-économique : une discipline entre recherche clinique et études observationnelles". Bulletin du cancer 2003; 90 (1) : 97-104.
- Launois R., Mégnigbêto AC., Perez V., Roy M., Camus A., Gailhardou M., Lançon F., Quéniart M. " Expérimentation de la Prise en Charge de l'Asthme en Réseau de Soins Coordonnés @ : Bilan de l'Expérience RESALIS dans l'Eure, 18 mois Avant et 12 mois Après Intervention " - Journal d' Economie Médicale 2002; 20 (5) : 333-352.
- Launois R., Mégnigbêto AC., Pocquet K., Alliot F. "A specific Quality of Life Scale in Upper Limb Lymphoedema : the ULL- 27 questionnaire". In C. Campisi, MH Witte, CL Witte (Ed) Progress in Lymphology XVIII International Congress of Lymphology. Sept 2001, Genoa. Lymphology 35 (suppl) : 1-760,2002 : 181-187.
- Le Lay K., Riou-Franca L., Launois R. "Analyse Coût-Efficacité des chimiothérapies par voie orale en médecine de ville : le cas de la vinorelbine " - Journal d' Economie Médicale 2002; 20 (7-8) : 379 - 400.
- Launois R. "Les Réseaux : Quelles Conditions de Pérennité ? ". Les Echos, VIII^{ème} Forum International de la gestion de la santé, Paris 20 et 21 Novembre 2002.
- Launois R. "Groupama Partenaires Santé : Une démonstration jamais faite jusqu' alors ". Le Concours Médical. NS Nov. 2002.
- Launois R."L' Evaluation par un Economiste du Service Rendu au Malade par les Médicaments et les Dispositifs de Santé". In. J.P. Alix, L. Degos, D. Jolly, Eds "Doit-on soigner une maladie ou un malade ?". Médecine-Sciences Flammarion, Paris 2002.
- Launois R., Lhoste F. "Quelle place pour l'évaluation économique en matière de politique de santé ? ". Journal d'Economie Médicale 2002, Vol.20, n°2.
- Launois R. "Grandeur et misère de l'enseignement économique en Faculté de Médecine". Le Courrier de L'Evaluation en Santé - N°21-22, Mars 2002 : 25-27.